

ABW: Adjusted body weight; AUC: area under the concentration-time curve; Cmax: maximale plasmaconcentratie; IR: immediate release; LBM: Lean body mass; ME: morfine-equivalenten; M3G: morfine-3-glucuronide; M6G: morfine-6-glucuronide; MGA: met gereguleerde afgifte; PCA: patient controlled analgesia; PCM: paracetamol; PK: farmacokinetiek; RYGB: Roux-en-Y gastric bypass; TBW: total body weight; Tmax: tijd tot maximale plasmaconcentratie

## CONCLUSIE

Er zijn kleine kinetische studies uitgevoerd met morfine met gereguleerde afgifte (mga) en morfine immediate release (IR) na Roux-en-Y gastric bypass (RYGB). Bij morfine mga werd geen verschil in kinetiek gevonden bij patiënten die tenminste 2 jaar geleden RYGB hadden ondergaan t.o.v. patiënten met vergelijkbaar gewicht die geen RYGB hadden ondergaan. Bij morfine IR is een lichte toename in blootstelling (AUC) en een toename in maximale plasmaconcentratie (Cmax), die ook eerder optrad (afname tmax), waargenomen. De veranderde kinetiek wordt voornamelijk toegeschreven aan de versnelde absorptie in plaats van aan een verhoogde biologische beschikbaarheid. Het afgenomen gewicht speelt hierbij waarschijnlijk ook een rol. Bij toename van piekspiegels, die ook eerder optreden, is er een verhoogd risico op bijwerkingen, zoals sedatie en een mogelijk verhoogde kans op verslaving.

Voor morfine mga is geen actie nodig. Gebruik van morfine IR bij bariatrische patiënten wordt afgeraden. Bij parenterale toediening van morfine wordt geen invloed van bariatrische chirurgie verwacht.

| Onderbouwend                                                                                                                                                                                                                                                                        | Bewijs | BMI / kg                                                                                                                                                 | Effect                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Opmerkingen KNMP                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| <p>Hachon L et al.<br/>Morphine and metabolites plasma levels after administration of sustained releases morphine in Roux-en-Y gastric bypass subjects versus matched control subjects.<br/>Surgery for obesity and related diseases 2017; 13: 1869-74.</p> <p><b>PK studie</b></p> | 3      | <p>BMI mediaan</p> <p>Controles (n=12): 30,3 kg/m<sup>2</sup> (23.4-42.6)</p> <p>RYGB (&gt; 2 jaar geleden)(n=12): 31.0 kg/m<sup>2</sup> (23.0-42.3)</p> | <p>Studie naar de farmacokinetiek (PK) van morfine en de metabolieten morfine-3-glucuronide (M3G) en morfine-6-glucuronide (M6G) bij RYGB-patiënten, in vergelijking met controles.</p> <p>Patiënten hebben gem. 6 (3,8-9,9) jaar geleden RYGB ondergaan, en zijn op basis van BMI en geslacht gematcht met een controle. Na een eenmalige dosis 30 mg morfine mga werd morfine, M3G en M6G bepaald.</p> <p>In de 12 uur na inname zijn 11 samples afgenomen: 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 8 en 12 uur.</p> <p><b>Resultaten:</b><br/>AUC<sub>0-12</sub>, tmax en Cmax van morfine, M3G en M6G verschillen niet van de controles met vergelijkbaar BMI. De ratio M3G/morfine en M6G/morfine verschilt ook niet tussen beide groepen.</p> <p>De RYGB patiënten ervaarden meer slaperigheid dan controles. Er was geen verschil in ademhalingsfrequentie en zuurstofsaturatie.</p> <p>Volgens de auteurs kunnen patiënten na RYGB morfine</p> | Zowel de patiënten als controles zijn vrouwen. |

|                                                                                                                                               |            |                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |  |    |    |    |                          |            |            |            |                 |  |  |  |                 |          |            |            |                 |  |  |  |                      |           |           |            |                   |  |  |  |                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|----|----|----|--------------------------|------------|------------|------------|-----------------|--|--|--|-----------------|----------|------------|------------|-----------------|--|--|--|----------------------|-----------|-----------|------------|-------------------|--|--|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                               |            |                                                                                                                                      | mga gebruiken.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |  |    |    |    |                          |            |            |            |                 |  |  |  |                 |          |            |            |                 |  |  |  |                      |           |           |            |                   |  |  |  |                                                                                                                                                                                                                                  |
| Lloret-Linares C et al.<br>The effect of morbid obesity on morphine glucuronidation. Pharmacological research 2017:118;64-70<br><br>PK studie | 4          | BMI mediaan<br><br>Vóór RYGB (n=25):<br>43,2 kg/m² (35,4-61,9kg/m²)<br><br>6 maanden na RYGB (n=19):<br>32,3 kg/m² (25,4-46,0 kg/m²) | Studie naar de farmacokinetiek van morfine en de metabolieten M3G en M6G bij RYGB-patiënten.<br><br>Op 3 momenten rondom RYGB is een <b>drank met 30 mg morfine</b> toegediend, waarna de concentratie van morfine, M3G en M6G is bepaald.<br>Er is gemeten 7-30 dagen 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.<br><br><b>Resultaten:</b><br><br><i>Morfine</i> <table><tr><td></td><td>V1</td><td>V2</td><td>V3</td></tr><tr><td><b>AUC (ng/ml · min)</b></td><td><b>154</b></td><td><b>189</b></td><td><b>200</b></td></tr><tr><td><b>P= 0.001</b></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td><b>Tmax (h)</b></td><td><b>1</b></td><td><b>0.5</b></td><td><b>0.5</b></td></tr><tr><td><b>P= 0.004</b></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td><b>Cmax (ng/ml )</b></td><td><b>49</b></td><td><b>71</b></td><td><b>104</b></td></tr><tr><td><b>P&lt;0.001</b></td><td></td><td></td><td></td></tr></table><br><br>Zowel de AUC als Cmax nemen na RYGB significant toe, zie tabel. De Tmax neemt na RYGB significant af.<br><br><i>M3G</i><br>De Tmax neemt na RYGB significant af. De AUC <sub>0-∞</sub> M3G neemt eerst toe, maar is bij V3 weer bijna hetzelfde (5905 ng/ml min op v1 vs 6267 ng/ml min op v3). Voor de Cmax is geen significant verschil gevonden (p=0.243).<br><br><i>M6G</i><br>De Tmax neemt na RYGB significant af. De AUC <sub>0-∞</sub> M6G neemt eerst toe, maar is bij V3 weer bijna hetzelfde (846 ng/ml min op v1 vs 848 ng/ml min op v3). Voor de Cmax is geen significant verschil gevonden (p=0.809) |  | V1 | V2 | V3 | <b>AUC (ng/ml · min)</b> | <b>154</b> | <b>189</b> | <b>200</b> | <b>P= 0.001</b> |  |  |  | <b>Tmax (h)</b> | <b>1</b> | <b>0.5</b> | <b>0.5</b> | <b>P= 0.004</b> |  |  |  | <b>Cmax (ng/ml )</b> | <b>49</b> | <b>71</b> | <b>104</b> | <b>P&lt;0.001</b> |  |  |  | Patiënten afkomstig van de OBEMO-studie, zie Lloret-Linares 2014.<br><br>In deze studie wordt niet weergegeven hoe de waarden na RYGB zich verhouden tot patiënten met normaal gewicht (of vergelijkbaar BMI, zoals bij Hachon). |
|                                                                                                                                               | V1         | V2                                                                                                                                   | V3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |  |    |    |    |                          |            |            |            |                 |  |  |  |                 |          |            |            |                 |  |  |  |                      |           |           |            |                   |  |  |  |                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>AUC (ng/ml · min)</b>                                                                                                                      | <b>154</b> | <b>189</b>                                                                                                                           | <b>200</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |  |    |    |    |                          |            |            |            |                 |  |  |  |                 |          |            |            |                 |  |  |  |                      |           |           |            |                   |  |  |  |                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>P= 0.001</b>                                                                                                                               |            |                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |  |    |    |    |                          |            |            |            |                 |  |  |  |                 |          |            |            |                 |  |  |  |                      |           |           |            |                   |  |  |  |                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Tmax (h)</b>                                                                                                                               | <b>1</b>   | <b>0.5</b>                                                                                                                           | <b>0.5</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |  |    |    |    |                          |            |            |            |                 |  |  |  |                 |          |            |            |                 |  |  |  |                      |           |           |            |                   |  |  |  |                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>P= 0.004</b>                                                                                                                               |            |                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |  |    |    |    |                          |            |            |            |                 |  |  |  |                 |          |            |            |                 |  |  |  |                      |           |           |            |                   |  |  |  |                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Cmax (ng/ml )</b>                                                                                                                          | <b>49</b>  | <b>71</b>                                                                                                                            | <b>104</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |  |    |    |    |                          |            |            |            |                 |  |  |  |                 |          |            |            |                 |  |  |  |                      |           |           |            |                   |  |  |  |                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>P&lt;0.001</b>                                                                                                                             |            |                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |  |    |    |    |                          |            |            |            |                 |  |  |  |                 |          |            |            |                 |  |  |  |                      |           |           |            |                   |  |  |  |                                                                                                                                                                                                                                  |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                          |          |                                                                                                                                                                                                                                                                        | <p><math>M3G+M6G/morfine_{0-\infty}</math></p> <p>M3G+M6G/morfine neemt af met 26%; van 49 (24-124) naar 31 (14-70). Dit effect is op v2 nog niet zichtbaar (ratio 53 (26-113)(p=0.004).</p> <p>De resultaten wijzen er volgens de auteurs op dat gewichtsverlies na RYGB leidt tot een verlaagde metabole ratio van morfine. De hogere AUC<sub>0-∞</sub> van morfine 6 maanden na RYGB geeft aan dat de morfinedosering (IR) verlaagd zou moeten worden bij chronische gebruikers.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                             |          |                            |                      |                             |   |    |    |     |      |   |    |    |     |    |   |      |      |      |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------|----------------------------|----------------------|-----------------------------|---|----|----|-----|------|---|----|----|-----|----|---|------|------|------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>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.</p> <p><b>PK studie</b></p> <p>Zie tabel 3 en 4: Lloret-Linares 2014 (v3) Hasselstrom et al. Osborne et al.</p> | 4        | <p>BMI medi - aan</p> <p>Vóór RYGB (n=30):<br/>44,6 kg/m<sup>2</sup> (35,4-62,2 kg/m<sup>2</sup>)<br/>Gewicht: 116,9 kg (94.1-190.8 kg)</p> <p>6 maanden na RYGB (n=25):<br/>33,6 kg/m<sup>2</sup> (25,4-46,0 kg/m<sup>2</sup>)<br/>Gewicht: 94,1 kg (67,2-150 kg)</p> | <p>Voor methode zie Lloret-Linares 2017. In deze studie is de C<sub>max</sub>, AUC<sub>12</sub> en t<sub>max</sub> bepaald.</p> <p><b>Resultaten vs v1:</b><br/>V2: 1,7x hogere C<sub>max</sub><br/>2x lagere t<sub>max</sub><br/>V3: 3,3x hogere C<sub>max</sub><br/>7,5x lagere t<sub>max</sub><br/>1,55x hogere AUC<sub>12</sub></p> <p>Vergelijking met controles uit literatuur (30 mg morfine IR):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>*</th><th>TBW (kg)</th><th>C<sub>max</sub> x (ng/ml)</th><th>T<sub>max</sub> (h)</th><th>AUC<sub>12</sub> (ng.h/mL)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td><td>60</td><td>22</td><td>1,1</td><td>72,5</td></tr> <tr> <td>2</td><td>72</td><td>19</td><td>0,8</td><td>40</td></tr> <tr> <td>3</td><td>89,4</td><td>38,1</td><td>0,12</td><td>54,7</td></tr> </tbody> </table> <p>*<br/>1: Hasselstrom et al. (controles)<br/>2: Osborne et al. (controles)<br/>3: Lloret-Linares 2014 (v3)</p> <p><b>Opmerkingen auteurs:</b><br/>De veranderde kinetiek wordt voornamelijk toegeschreven aan de versnelde absorptie in plaats van aan een verhoogde biologische beschikbaarheid. Volgens de auteurs zou de dosis van orale morfinepreparaten met directe afgifte mogelijk meer gespreid moeten worden om bijwerkingen door snelle en hoge plasmaconcentraties te vermijden</p> | *                           | TBW (kg) | C <sub>max</sub> x (ng/ml) | T <sub>max</sub> (h) | AUC <sub>12</sub> (ng.h/mL) | 1 | 60 | 22 | 1,1 | 72,5 | 2 | 72 | 19 | 0,8 | 40 | 3 | 89,4 | 38,1 | 0,12 | 54,7 | 6 maanden na bariatrische chirurgie lijkt de C <sub>max</sub> verhoogd en de T <sub>max</sub> verlaagd ten opzichte van patiënten met normaal gewicht zonder RYGB. De AUC <sub>12</sub> lijkt niet gewijzigd, ondanks het hogere gewicht van de groep na bariatrische chirurgie. |
| *                                                                                                                                                                                                                                                                                        | TBW (kg) | C <sub>max</sub> x (ng/ml)                                                                                                                                                                                                                                             | T <sub>max</sub> (h)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | AUC <sub>12</sub> (ng.h/mL) |          |                            |                      |                             |   |    |    |     |      |   |    |    |     |    |   |      |      |      |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 1                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 60       | 22                                                                                                                                                                                                                                                                     | 1,1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 72,5                        |          |                            |                      |                             |   |    |    |     |      |   |    |    |     |    |   |      |      |      |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 2                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 72       | 19                                                                                                                                                                                                                                                                     | 0,8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 40                          |          |                            |                      |                             |   |    |    |     |      |   |    |    |     |    |   |      |      |      |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 3                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 89,4     | 38,1                                                                                                                                                                                                                                                                   | 0,12                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 54,7                        |          |                            |                      |                             |   |    |    |     |      |   |    |    |     |    |   |      |      |      |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

| Overig                                                                                   | BMI / kg | Effect                                      | Opmerkingen KNMP |
|------------------------------------------------------------------------------------------|----------|---------------------------------------------|------------------|
| SmPC MS Contin tabletten met verlengde afgifte 01-12-2022, Oramorph oplossing 16-11-2023 | -        | Geen informatie over bariatrische chirurgie | -                |

| Wijziging kinetiek   |             |          | Actie |
|----------------------|-------------|----------|-------|
| Beslissing werkgroep | Oraal IR    | Ja       | Ja    |
| Beslissing werkgroep | Oraal mga   | Nee      | Nee   |
| Beslissing werkgroep | Parenteraal | Onbekend | Nee   |

27-3-2024