

Clcr = creatinineklaring, GFR = glomerulaire filtratie snelheid, ke = eliminatiesnelheidsconstante, Scr = serumcreatinine, M6G = morfine-6-glucuronide, ESRD = end stage renal disease

Onderbouwend	Bewijs	Effect	Opmerkingen
Wolff J ea. Influence of renal function on the elimination of morphine and morphine glucuronides. Eur J Clin Pharmacol 1988;34:353-7.	3	Significante positieve correlatie tussen de schijnbare klaring van de morfine glucuroniden en de 51Cr-EDTA klaring. Geen significante correlatie tussen de klaring van morfine en GFR bij 13 personen met verschillende urologische aandoeningen (51Cr-EDTA klaring 14-76 ml/min/1.73 m ²) na een 1-malige intraveneuze toediening van 0,15 mg/kg.	
Ball M ea. Renal failure and the use of morphine in intensive care Lancet. 1985;1(8432);784-6.	4	De dosisgecorrigeerde plasma morfineconcentratie is lineair gerelateerd aan het Scr (n=55) en aan Clcr (n=40). De morfineklaring is ook lineair gerelateerd aan Clcr. Studie bij intensive care patiënten, waarvan 10 met verminderde nierfunctie (Scr > 140 µmol/l) en 10 met normale nierfunctie.	
Portenoy RK ea. Plasma morphine and morphine-6-glucuronide during chronic morphine therapy for cancer pain: plasma profiles, steady-state concentrations and the consequences of renal failure. Pain 1991;47:13-9.	3	In een deel van de studie bij personen met verminderde nierfunctie na meermalige toediening oraal of intraveneus in verschillende hoeveelheden toename concentratie van M6G en van M6G:morfine ratio. Studie bij kankerpatienten met chronisch morfine. In één deelstudie: morfine en M6G concentraties in bloed bij 1 patient met milde nierfunctievermindering vergeleken met 7 patienten met normale nierfunctie, in steady state. In andere deelstudie: morfine en M6G concentraties in bloed gemeten gedurende enkele weken bij 2 patienten met stabiele en 2 met verminderende nierfunctie	
Conway BR ea. Opiate toxicity in patients with renal failure. BMJ 2006;332:345-6	1	Oligurie, toename Scr van 133 µmol/l (berekende GFR 36 ml/min) naar 320 µmol/l en verminderde ademhaling (6x per min), na gebruik morfine 50 mg en codeïne 76 mg in eerste 36 uur na operatie. Na behandeling met naloxon verdwenen klachten en kwam Scr weer op uitgangswaarde.	Toxiciteit werd al gediagnosticeerd bij Scr 213 µmol/l en ademhaling 8x per min, maar behandeling met naloxon faalde vanwege verkeerde manier van toedienen, subcutaan i.p.v. intraveneus.

Overig	Opmerkingen
SPC Morfine retard tablet 21-4-2004	in ouderen en in patiënten met een verminderde lever- of nierfunctie is voorzichtigheid geboden en dient de aanvangsdosis verlaagd te worden.
Risicogroep	

Opmerkingen:

- Werkgroep 9-5-2017: actie Nee ipv actie Ja is akkoord. A priori hoeft de dosering niet te worden aangepast maar gedurende de therapie dient rekening te worden gehouden met een toename van het effect (risico op potentieel fatale ademdepressie).
- Werkgroep 26 sept 2006: hoewel morfine wordt gedoseerd op geleide van het effect, is het wel gewenst de zorgverlener alert te maken op de mogelijke cumulatie van de metaboliet.

Clcr < 10 ml/min:

- Säwe J ea. Kinetics of morphine in patients with renal failure. *Eur J Clin Pharmacol* 1987;32:377-82. Er zijn geen significante verschillen in $t_{1/2}$, Cl en het schijnbare distributievolume tussen 7 personen met een sterk verminderde nierfunctie (2 patiënten krijgen al dialyse, de anderen komen er voor in aanmerking) en 6 personen met een normale nierfunctie na een 1-malige intraveneuze toediening van 4 mg. De farmacokinetische parameters van de metaboliet M3G zijn wel anders bij de personen met een verminderde nierfunctie. De plasmaspiegel is hoger en $t_{1/2}$ langer. "the metabolism of morphine in patients with kidney disease is not significantly impaired, although there are pronounced interindividual differences in its kinetics and metabolism. The most striking and expected differences between uraemic patients and those with normal kidney function are the high plasma level and long $t_{1/2}$ of M3G in uraemia." (en Säwe J ea. Kinetics of morphine in patients with renal failure. *Lancet* 1985 27;2:211. In dit artikel wordt eenzelfde soort onderzoek besproken, de waarden zijn enigszins afwijkend, maar de conclusie is gelijk.)
- Osborne R ea. The pharmacokinetics of morphine and morphine glucuronides in kidney failure. *Clin Pharmacol Ther* 1993;54:158-67. Studie in patiënten met nierfalen die verschillende operaties ondergingen. In vergelijking met 10 personen met een normale nierfunctie is $AUC_{0-\infty}$ groter en de totale klaring lager bij de groep niet-gedialyseerde patiënten en de groep dialysepatiënten. Het distributievolume bij steady state is in alle patiëntengroepen verlaagd ten opzichte van de personen met normale nierfunctie. AUC_{0-12} uur voor de metaboliet M6G is hoger voor de 2 groepen dialysepatiënten in vergelijking met de personen zonder verminderde nierfunctie. Geen significant verschil $t_{1/2}$ tussen drie patiëntgroepen (8 personen uit een niet-dialysegroep, 9 personen uit een dialysegroep en 9 personen uit een transplantatiegroep met ernstig verminderde nierfunctie) na een 1-malige intraveneuze toediening van 0,1 mg/kg morfinesulfaat. De gemiddelde $AUC_{0-\infty}$ is lager in de transplantatiegroep. Geen verschillen in morfine AUC, totale plasmaklaring en distributievolume tussen de dialysegroep en de niet-dialysegroep. Metabolietcumulatie bleef achterwege na transplantatie (reactie: Berkovitch M ea. Morphine in kidney failure. *Clin Pharmacol Ther* 1994;56:114).
- Angst MS ea. Insidious intoxication after morphine treatment in renal failure: delayed onset of morphine-6-glucuronide action. *Anesthesiology* 2000;92:1473-6. Beschrijving van een casus met ESRD waarbij M6G cumuleert. Deze wordt uiteindelijk wel verwijderd door hemodialyse.
- Shelly M ea. Renal failure and use of morphine in intensive care. *Lancet* 1985;1(8437):1100. Beschrijving van een casus waarbij de morfineplasmaconcentratie wel afhankelijk is van de nierfunctie.
- Aitkenhead AR ea. Pharmacokinetics of single-dose i.v. morphine in normal volunteers and patients with end-stage renal failure. *Br J Anaesth* 1984;56:813-9. De gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijd en de totale lichaamsklaring zijn niet significant verschillend bij 11 gezonde personen en 9 dialysepatiënten na een 1-malige intraveneuze toediening van 0,125 mg/kg. Er is wel een grote interindividuele variatie maar gemiddeld hadden de dialysepatiënten hogere plasmaconcentraties na injectie en kleinere distributievolumes. Dit resulteert mogelijk in een toegenomen gevoeligheid voor de effecten van morfine.
- Chauvin M ea. Morphine pharmacokinetics in renal failure. *Anesthesiology* 1987;66:327-31. Het schijnbare distributievolume, de plasma klaring en de eliminatiehalfwaardetijd zijn niet significant verschillend tussen 9 dialysepatiënten en 7 personen met een normale nierfunctie na een 1-malige intraveneuze toediening van 0,2 mg/kg morfine. Het initiële distributievolume en het distributievolume bij steady state zijn lager bij de dialysepatiënten. In de groep van de dialysepatiënten zijn er geen significante verschillen in de farmacokinetische parameters tussen de personen die binnen 24 uur voor toediening een dialysesessie hadden gehad en degenen die dat niet hadden gehad. De plasmaconcentratie van de metabolieten neemt na 2 uur af bij personen met een normale nierfunctie, maar blijft op een plateau bij de dialysepatiënten en is nog steeds aantoonbaar na 36 uur.
- Hanna MH ea. Morphine-6-glucuronide disposition in renal impairment. *Br J Anaesth* 1993;70:511-4. $t_{1/2}$ is significant verlengd bij 12 dialysepatiënten waarvan er 6 geen dialyse ondergingen tijdens de studie en 6 wel in vergelijking met 6 personen die een goede nierfunctie hadden na een transplantatie. Deze resultaten volgen na 1-malige intraveneuze toediening van 30 µg/kg M6G. De klaring is significant lager voor de dialysepatiënten en de distributievolumes zijn vergelijkbaar. Peritoneaaldialyse heeft weinig effect op de M6G verdeling.
- Sear JW ea. Studies on morphine disposition: influence of renal failure on the kinetics of morphine and its metabolites. *Br J Anaesth* 1989;62:28-32. Er is geen significant verschil in $t_{1/2}$ terminaal bij 9 dialysepatiënten en 5 personen met een normale nierfunctie na een 1-malige intraveneuze toediening van 10 mg morfinesulfaat pentahydraat. Er is wel een significant verschil in het distributievolume bij steady state. Er zijn verschillen in C_{max} , T_{max} , $AUC_{0-1440min}$ en $t_{1/2}$ voor de 2 glucuronide metabolieten tussen de 2 patiëntgroepen.
- Pauli-Magnus C ea. Pharmacokinetics of morphine and its glucuronides following intravenous administration of morphine in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:903-9. De morfineconcentratie in serum neemt af in 24 uur, maar de metabolieten M3G en M6G cumuleren. Ditzelfde is te zien bij de dialysaatconcentraties. De studie is uitgevoerd bij 10 CAPD-patiënten na een 1-malige toediening van 10 mg morfine intraveneus.
- Woolner DF ea. Renal failure does not impair the metabolism of morphine. *Br J Clin Pharmacol* 1986;22:55-9. De schijnbare $t_{1/2}$ absorptie en $t_{1/2}$ eliminatie zijn significant korter bij 4 dialysepatiënten in vergelijking met 3 gezonde vrijwilligers na een 1-malige intramusculaire toediening van papaveretum (bevat 47.5-52.5% morfine anhydraat) 0.25 mg/kg.

- Osborne RJ ea. Morphine intoxication in renal failure: the role of morphine-6-glucuronide. Br Med J (Clin Res Ed) 1986;292:1548-9 en Br Med J 1986;293:1101. 3 Personen met nierfalen krijgen ademhalingsdepressie na gebruik van Omnopon (combinatie van morfine, noscapine, codeïne en papaverine). Dit kan verklaard worden door cumulatie van de metaboliet M6G.
- D'Honneur G ea. Plasma and cerebrospinal fluid concentrations of morphine and morphine glucuronides after oral morphine. The influence of renal failure. Anesthesiology 1994;81:87-93. AUC0-24-uur voor morfine is significant groter bij 6 dialysepatiënten in vergelijking met 8 personen met normale nierfunctie na een 1-malige orale toediening van 30 mg. De plasmaconcentraties van M3G en M6G zijn significant hoger bij de dialysepatiënten in vergelijking met de controlegroep. De concentratie morfine in de cerebrospinale vloeistof is bij beide groepen vergelijkbaar. De concentraties van de metabolieten in de cerebrospinale vloeistof zijn vele malen hoger bij personen met een verminderde nierfunctie en Tmax is langer.
-

	Wijziging kinetiek	Actie	Clcr grens	Datum
Beslissing werkgroep	Ja	Nee	-	9 mei 2017