

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
Hachon L et al. Morphine and metabolites plasma levels after administration of sustained releases morphine in Roux-en-Y gastric bypass subjects versus matched control subjects. Surgery for obesity and related diseases 2017; 13: 1869-74. PK studie	3	BMI mediaan Controles (n=12): 30,3 kg/m² (23.4-42.6) RYGB (> 2 jaar geleden)(n=12): 31.0 kg/m² (23.0-42.3)	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. 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. 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. Resultaten: AUC₀₋₁₂, 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. De RYGB patiënten ervaarden meer slaperigheid dan controles. Er was geen verschil in ademhalingsfrequentie en zuurstofsaturatie. Volgens de auteurs kunnen patiënten na RYGB morfine	Zowel de patiënten als controles zijn vrouwen.

			mga gebruiken.																													
Lloret-Linares C et al. The effect of morbid obesity on morphine glucuronidation. Pharmacological research 2017:118;64-70 PK studie	4	BMI mediaan Vóór RYGB (n=25): 43,2 kg/m² (35,4-61,9kg/m²) 6 maanden na RYGB (n=19): 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. 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 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. Resultaten: <i>Morfine</i> <table><tr><td></td><td>V1</td><td>V2</td><td>V3</td></tr><tr><td>AUC (ng/ml · min)</td><td>154</td><td>189</td><td>200</td></tr><tr><td>P= 0.001</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Tmax (h)</td><td>1</td><td>0.5</td><td>0.5</td></tr><tr><td>P= 0.004</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Cmax (ng/ml)</td><td>49</td><td>71</td><td>104</td></tr><tr><td>P<0.001</td><td></td><td></td><td></td></tr></table> Zowel de AUC als Cmax nemen na RYGB significant toe, zie tabel. De Tmax neemt na RYGB significant af. <i>M3G</i> De Tmax neemt na RYGB significant af. De 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). Voor de Cmax is geen significant verschil gevonden (p=0.243). <i>M6G</i> De Tmax neemt na RYGB significant af. De 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). Voor de Cmax is geen significant verschil gevonden (p=0.809)		V1	V2	V3	AUC (ng/ml · min)	154	189	200	P= 0.001				Tmax (h)	1	0.5	0.5	P= 0.004				Cmax (ng/ml)	49	71	104	P<0.001				Patiënten afkomstig van de OBEMO-studie, zie Lloret-Linares 2014. 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																													
AUC (ng/ml · min)	154	189	200																													
P= 0.001																																
Tmax (h)	1	0.5	0.5																													
P= 0.004																																
Cmax (ng/ml)	49	71	104																													
P<0.001																																

			$M3G+M6G/morfine_{0-\infty}$ 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). 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.																					
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. PK studie Zie tabel 3 en 4: Lloret-Linares 2014 (v3) Hasselstrom et al. Osborne et al.	4	BMI medi - aan Vóór RYGB (n=30): 44,6 kg/m² (35,4-62,2 kg/m²) Gewicht: 116,9 kg (94.1-190.8 kg) 6 maanden na RYGB (n=25): 33,6 kg/m² (25,4-46,0 kg/m²) Gewicht: 94,1 kg (67,2-150 kg)	Voor methode zie Lloret-Linares 2017. In deze studie is de C_{max}, AUC₁₂ en t_{max} bepaald. Resultaten vs v1: V2: 1,7x hogere C_{max} 2x lagere t_{max} V3: 3,3x hogere C_{max} 7,5x lagere t_{max} 1,55x hogere AUC₁₂ Vergelijking met controles uit literatuur (30 mg morfine IR): <table border="1"> <thead> <tr> <th>*</th><th>TBW (kg)</th><th>C_{max} x (ng/ml)</th><th>T_{max} (h)</th><th>AUC₁₂ (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> * 1: Hasselstrom et al. (controles) 2: Osborne et al. (controles) 3: Lloret-Linares 2014 (v3) Opmerkingen auteurs: 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	*	TBW (kg)	C _{max} x (ng/ml)	T _{max} (h)	AUC ₁₂ (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_{max} verhoogd en de T_{max} verlaagd ten opzichte van patiënten met normaal gewicht zonder RYGB. De AUC₁₂ lijkt niet gewijzigd, ondanks het hogere gewicht van de groep na bariatrische chirurgie.
*	TBW (kg)	C _{max} x (ng/ml)	T _{max} (h)	AUC ₁₂ (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	27-3-2024
Beslissing werkgroep	Oraal mga	Nee	Nee	
Beslissing werkgroep	Parenteraal	Onbekend	Nee	