

Farmacologie van acute pijn

Sjaak Rekker



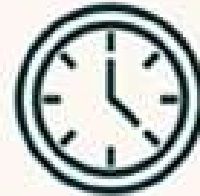
Inhoud van deze les

- Wat is acute pijn
- De farmaco-therapie van acute pijn (in een ziekenhuis)




Acute Pain

- Begins suddenly
- Feels sharp, severe, or intense
- Caused by something specific (illness, injury)
- Warns us that something is wrong
- Lasts less than 3 months
- Treatment might include bandage, cast, surgery, physical therapy



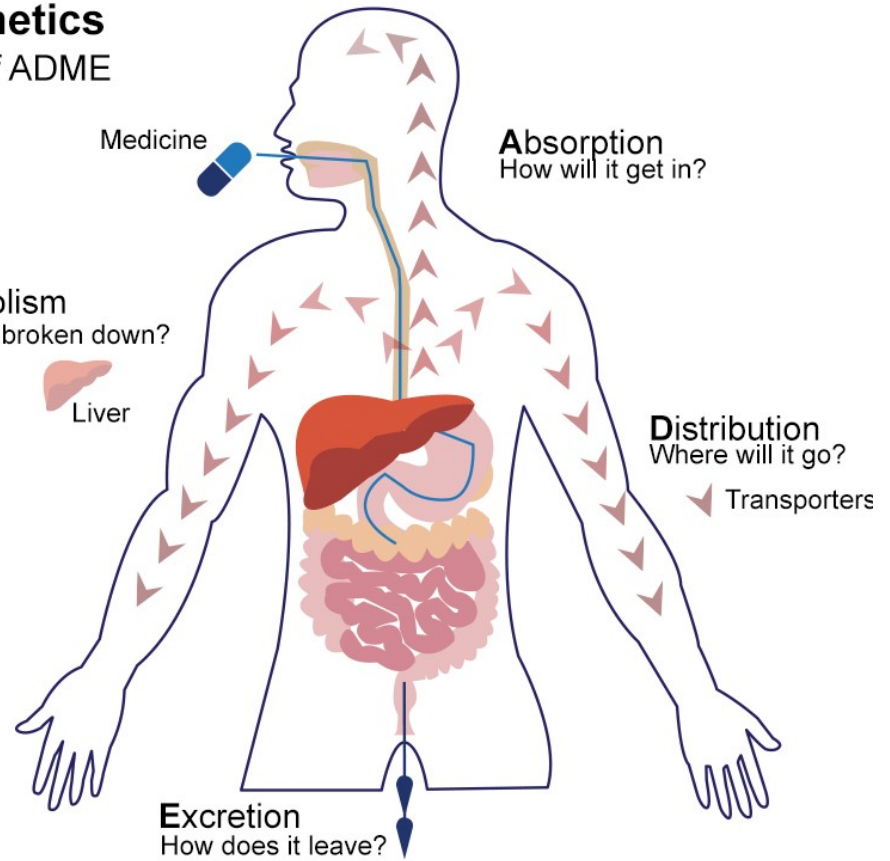
Chronic Pain

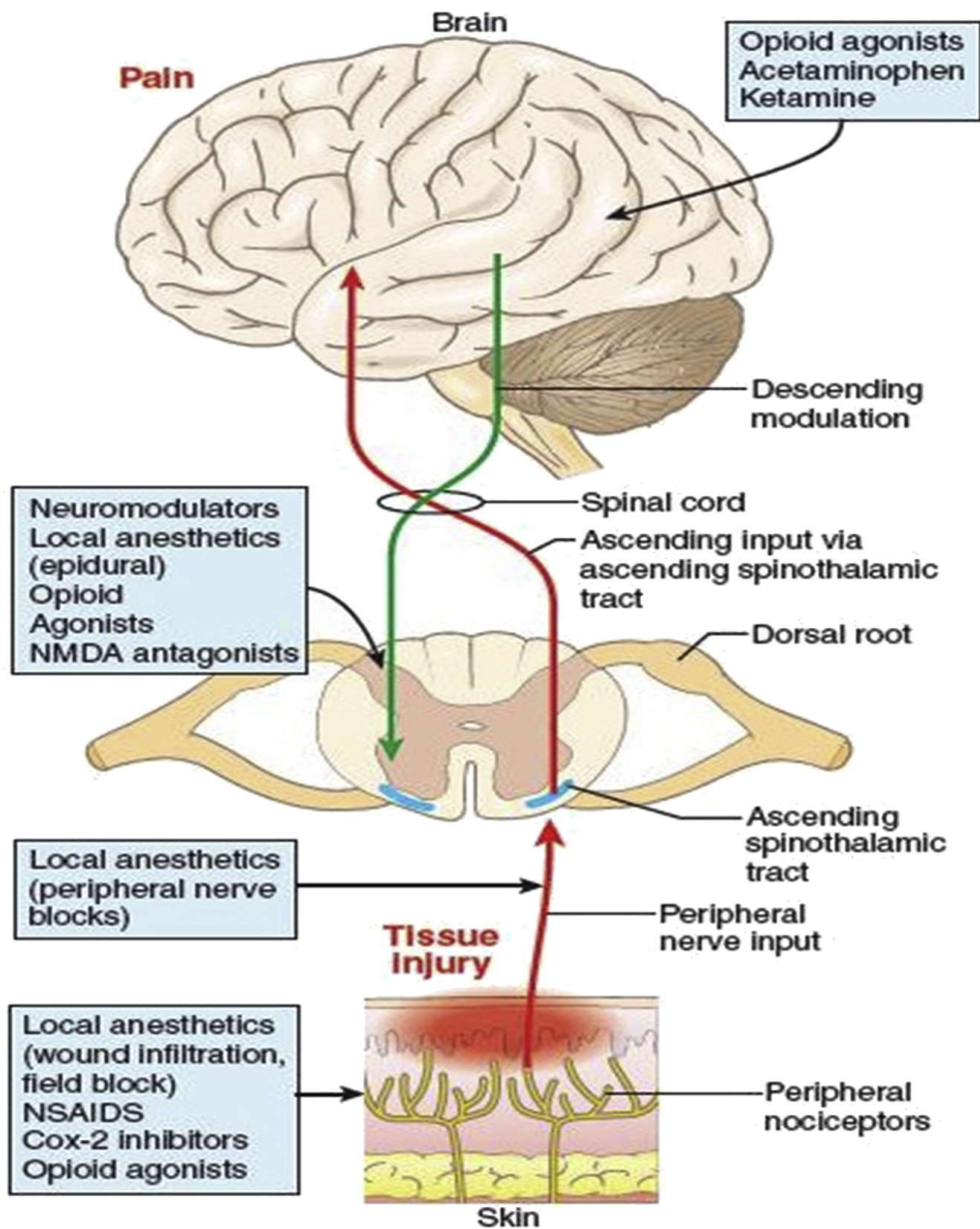
- May be constant or intermittent
- Varies in intensity
- A condition independent of a specific illness or injury
- Not connected to any perceived threat or danger
- Lasts more than 3 months
- Treatment requires addressing physical, mental, and social factors

- Acute pijn wordt veroorzaakt door fysiologische processen die optreden bij weefsel schade, deze processen kunnen worden beïnvloed met medicijnen
 - Farmaco kinetiek; wat doet het lichaam met het medicijn
 - Farmaco dynamiek; wat doet het medicijn met het lichaam
- 

Pharmacokinetics

The principles of ADME

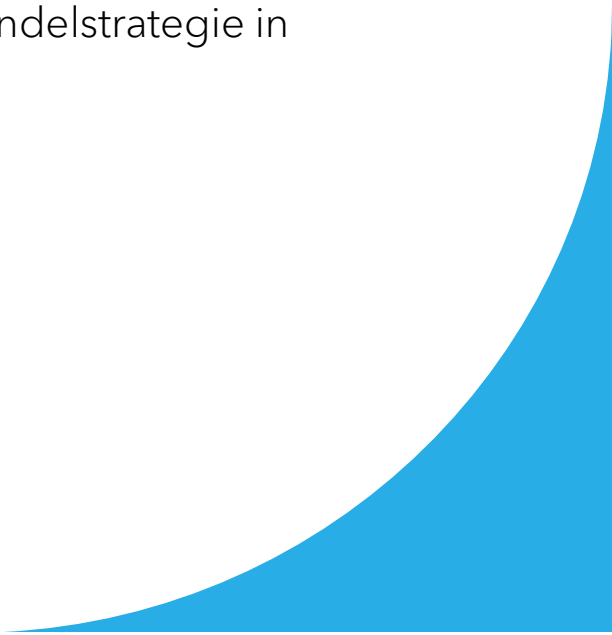




Multimodale pijnzorg

“Zwakke en Sterke” pijnstillers

Opdracht

- Welke medicijnen worden op jouw afdeling ingezet voor de behandeling van acute pijn?
 - Waar hou je rekening mee bij het bepalen van de farmacologische behandelstrategie in geval van acute pijn?
- 
- A blue decorative shape, resembling a quarter-circle or a curved wedge, is located in the bottom right corner of the slide.



Terugkoppeling



Farmacotherapeutisch Kompas



Waarschuwingen

- ⚠ Risico op doseringsfouten door nieuw Nulojix product op de markt

De homepage is gewijzigd. Algemene teksten vindt u nu onder verzamelpagina's.

 Geneesmiddelen

Beschrijvingen van geneesmiddelen per

 Geneesmiddelgroepen

Beschrijvingen van geneesmiddelen met

 Indicaties

Advies, beh

TIP

Paracetamol, "*de basis*"

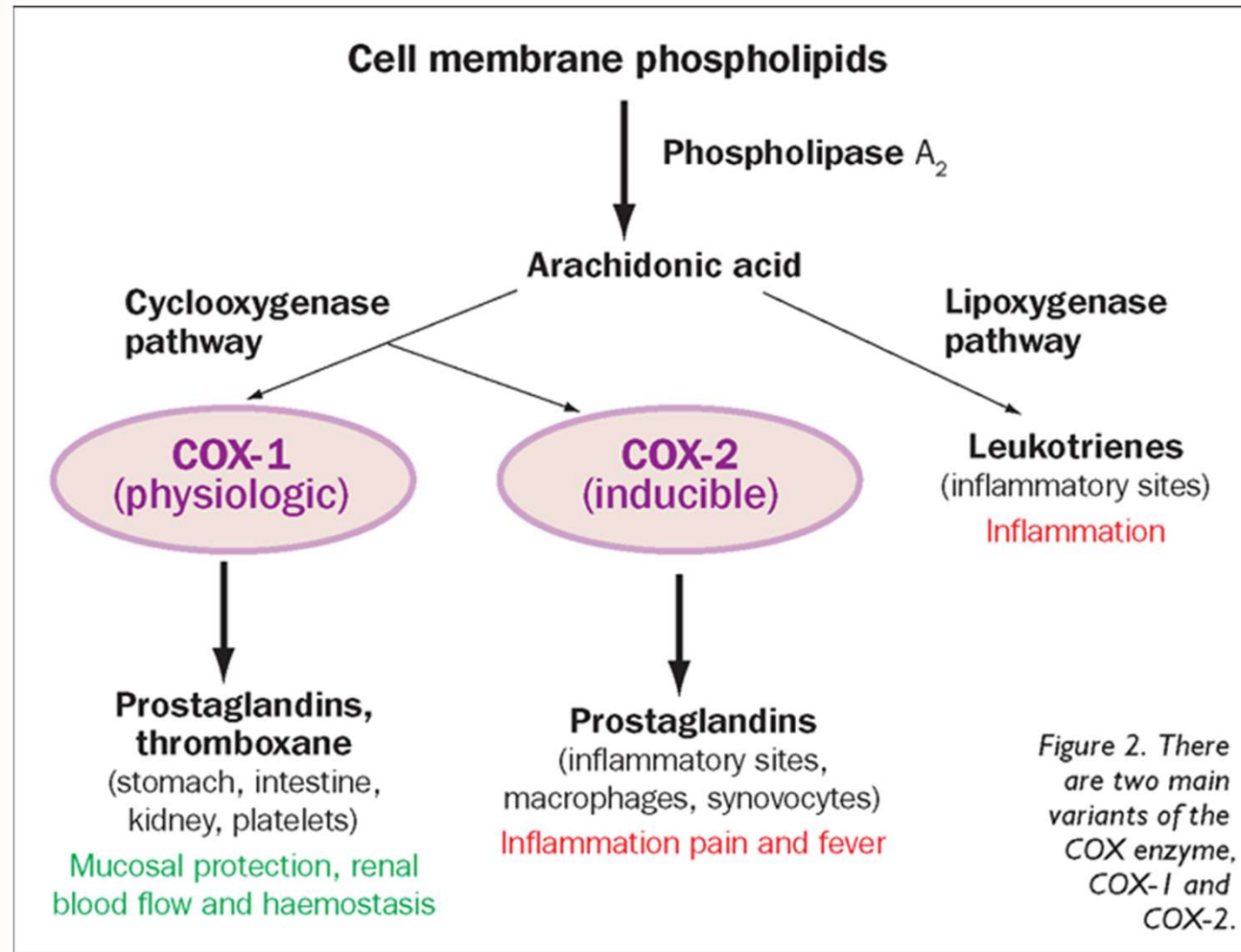
- Acetanilidederivaat met analgetische en antipyretische werking. Paracetamol heeft geen anti-inflammatoir effect. Het werkingsmechanisme is nog niet volledig opgehelderd; waarschijnlijk speelt remming van prostaglandinesynthetase een rol.
- Goedkoop, bekend en veilig

Paracetamol

- Oraal
- IV
- Rectaal

- Reductie dosis bij leverfunctie stoorniss

Resorptie	oraal snel en vrijwel volledig, rectaal langzamer en onvolledig. Voedsel en drank hebben geen invloed op de werkzaamheid.
Overig	na intraveneuze toediening treedt de analgetische werking binnen 5–10 min in, is die maximaal binnen 1 uur en houdt 4–6 uur aan; de antipyretische werking treedt binnen 30 min in en houdt ten minste 6 uur aan.
F	ca. 80% vanwege het 'first pass'-effect in de lever.
T_{max}	oraal ½–2 uur, tablet 'Zapp' 15–90 (mediaan 35) min. Rectaal 1–3 uur.
V_d	1 l/kg.
Eiwitbinding	te verwaarlozen bij therapeutische doses, bij hogere doses neemt deze toe.



NSAID; mechanism of action

Non- Steroidal Anti- Inflammatory Drugs remmen aanmaak prostaglandinen door inhibitie enzym cyclo-oxygenase (COX). Cyclo-oxygenase zet arachidonzuur om in prostaglandine H₂, dat vervolgens door andere enzymen wordt omgezet in prostaglandinen, prostacycline en tromboxanen.

Algemene risicofactoren NSAID

- Dosis/ duur therapie
- Leeftijd, reduceer bij ouderen
- Ulcus/bloeding anamnestic
- Stollingsstoornissen
- Decompensatie/hypertensie
- Astma
- Nierfunctie stoornissen (CAVE HYPOVOLEMIE)
- Bij misselijkheid/braken kun je eventueel een ander middel **proberen**

Pharmacologic Class	NSAID Subclasses
Acetic Acids	Diclofenac, Etodolac, Indomethacin, Ketorolac, Sulindac, Tolmetin
COX-2 Inhibitors	Celecoxib
Fenamates	Meclofenamate, Mefenamic Acid
Naphthylalkanones	Nabumetone
Oxicams	Meloxicam, Piroxicam
Propionic Acids	Fenoprofen, Flurbiprofen, Ibuprofen, Ketoprofen, Naproxen, Oxaprozin
Salicylates, Non-acetylated	Choline Salicylate, Choline Magnesium, Trisalicylate, Diflunisal
	Magnesium Salicylate, Salsalate, Sodium Salicylate, Trolamine Salicylate

Metamizol

- Pijnstillend
- Koortsverlagend

- Nauwelijks ontstekingsremmend
- Prima alternatief voor NSAID's

- Metamizol (of dipyron of noraminofenazon of novamidazofen) is een NSAID; chemisch een pyrazolonderivaat. Het heeft een analgetische, antipyretische, spasmolytische en enigszins antiflogistische werking. Metamizol remt COX-1 en COX-2 en vermindert zo de prostaglandinesynthese in het perifere en centrale zenuwstelsel. De klinische effecten zijn vooral toe te schrijven aan de metabooliet 4-methylaminoantipyrine (4-MAA).
- **Een duidelijk effect treedt 30 minuten na i.v.-toediening op; na orale toediening na ca. 30-60 min.**

Mechanism of action

The mechanism of action of metamizole is not fully understood. Its active metabolites, 4-methyl-amino-antipyrine (MAA) and 4-amino-antipyrine (AA), inhibit prostaglandin E2 (PGE2)-induced hyperalgesia. Metamizole is classified in some sources as a weak non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID); however, evidence suggests that its analgesic effects do not depend on its anti-inflammatory properties.

Although the inhibition of cyclooxygenase (COX) 2 may play a role in the central nervous system effects of metamizole, reports suggest that metamizole inhibits COX-3 with a higher affinity compared to COX-1 or COX-2.

Bijwerkingen/ contra-indicaties metamizol

- Neutropenie (agranulocytose)
- Bloeddruk daling bij te snelle toediening IV
- Astma (kruisallergie)

- Allergie
- Interactie met ascal

Figuur 6.4 Mortaliteit door het gebruik van niet-opioïde analgetica (Andrade et al., 1998).

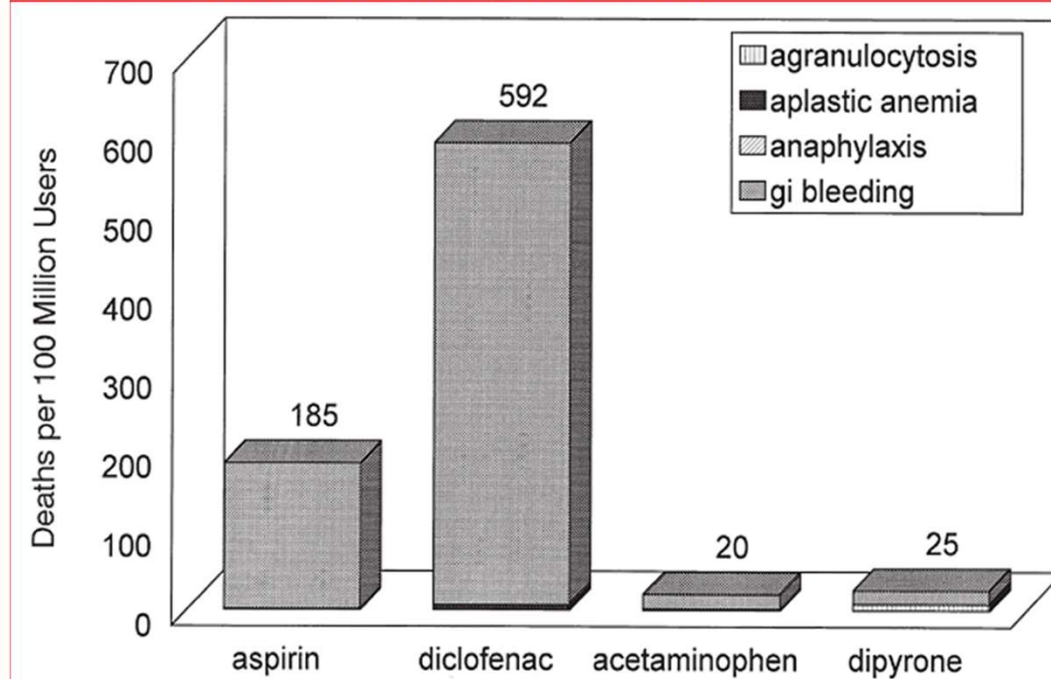


FIGURE 1. Excess mortality associated with short-term use of non-narcotic analgesics.

The 2007 Oxford league table of analgesic efficacy

Numbers needed to treat - the proportion of patients with at least 50% pain relief over 4-6 hours compared with placebo in randomised, double-blind, single-dose studies in patients with moderate to severe pain.

<http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/booth/painpag/Acutrev/Analgesics/lftab.html>

Analgesic	Number of patients in comparison	Percent with at least 50% pain relief	NNT
Dipyrone 1000	113	79	1.6
Ibuprofen 600/800	165	86	1.7
Ketorolac 20	69	57	1.8
Ketorolac 60 IM	116	56	1.8
Diclofenac 100	545	69	1.8
Piroxicam 40	30	80	1.9
Celecoxib 400	298	52	2.1
Paracetamol 1000 + Codeine 60	197	57	2.2
Oxycodone IR 5 + Paracetamol 500	150	60	2.2
Bromfenac 25	370	51	2.2
Rofecoxib 50	675	54	2.3
Oxycodone IR 15	60	73	2.3
Aspirin 1200	279	61	2.4
Bromfenac 50	247	53	2.4
Dipyrone 500	288	73	2.4
Ibuprofen 400	5456	55	2.5

BREAKING NEWS

Since 1883

YOUR NUMBER ONE SOURCE FOR HEADLINES

\$1.00

OPIOID CRISIS

SERIOUS NATIONAL CRISIS THAT EFFECTS SOCIAL SERVICES

day more than 90 after

COMMUNITIES ASK HOW DID THIS HAPPEN?

In the late 1990s, pharmaceutical companies reassured the medical community that patients would not become addicted to opioid pain

35,000 DEATHS REPORTED IN THE LAST 2 YEARS

The numbers of deaths due to heroin and opioid overdoses have actually been severely underreported. The numbers of deaths due to heroin and opioid overdoses have actually been underreported.

Opiaten dempen de emotionele respons op pijn

- Opioids function as inhibitory transmitters of the descending inhibitory pathway. They also affect other supraspinal structures of pain processing, in particular the thalamus and limbic system altering the emotional assessment of pain, **i.e. pain is still perceived, but is no longer felt as being unpleasant or threatening.**
- The nervous system comprises neurons of many different types which differ in size, shape, function and the chemical nature of the neurotransmitters released from their terminals to carry information to other neurons. Morphine, by an action on μ -receptors, inhibits release of several different neurotransmitters including acetylcholine, glutamate and substance P.

Therapie met opiaten

- Opiaten hebben geen plafond effect
- Vooral leeftijd bepalend voor de dosering
- Bij ouderen; “start low, go slow”
- Post operatief; getitreerd opladen
- Controversieel



Alle opiaten werken overwegend op dezelfde manier, er is geen wetenschappelijk bewijs voor één superieur preparaat!

- Een bepaald opiaat kan het beste zijn bij een bepaalde patiënt
- Indicatie
- Keuze gebaseerd op:
 - Speed of onset
 - Werkingsduur
 - Passage BBB
 - Orale beschikbaarheid
 - Lokale gewoontes en persoonlijke voorkeur

OPIOID ANALGESIC CONVERSION CHART

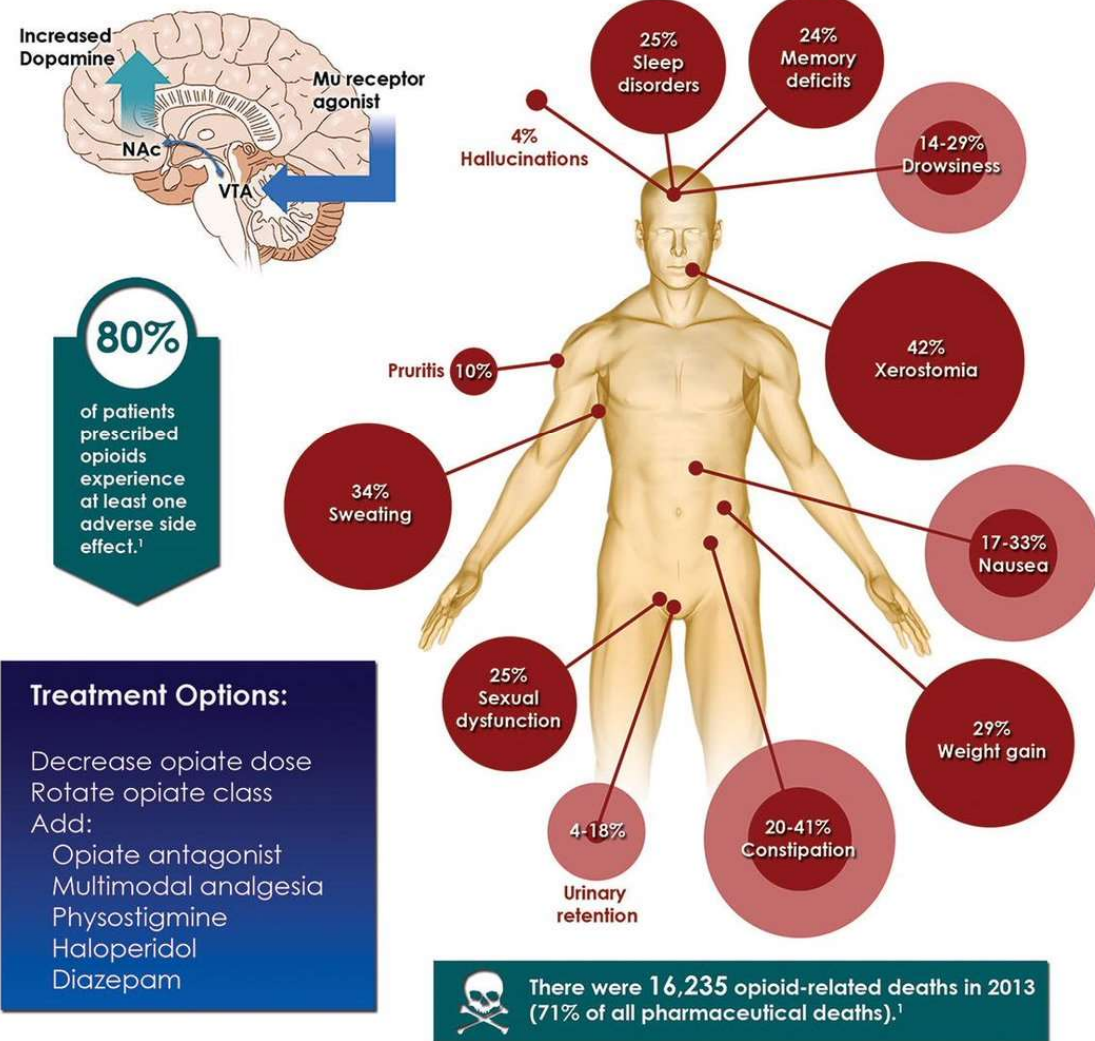
Opioid	IV (mg)	PO (mg)	Interval/ Duration (hr)	Onset (min)	Peak (min)	Comments
Morphine (MSIR)	10	30	3-4	IM 15-30 IV < 5 PO 15-60 PR 10-20 SC 5-10	30-60 10-20 60 20-60 50-90	Injection: 2,4,8,10,15 mg/mL syringes Oral IR: 10,15,30 mg tablets Oral soln: 10mg/5mL, 20mg/mL Suppositories: 5,10,20,30 mg
Morphine SR (MS Contin®, Kadian®, Avinza®)			8-12	20 - 40	60	MS Contin (q12h): 15,30,60,100,200 mg tabs. Kadian (q12h): 20,30,50,60,80,100 mg caps, Avinza (q24h):30,60,90,120 mg caps
Hydromorphone (Dilaudid)	1.5	7.5	3-4	IM 15-30, IV < 5, PO 15-30	30-90 10-20 30-90	Injection: 1,2,3,4,10 mg/mL; Tablets: 1,2,3,4,8 mg; Oral Soln: 1mg/mL
Fentanyl inj. (Sublimaze)	0.1-0.2	0.2-0.4	IV: 0.5-1 PO: 1-2	IV 1-2	3-5 10-30	Injection: 50 mcg/mL
Fentanyl tab/loz. (Actiq, Fentora, Onsolis, Abstral)			Buccal: 1-2	Buccal 5-15		Bioavailability different for each product Dosing individual for each product
Fentanyl patch (Duragesic)			72	8 - 12 hr	24 - 36 hr	25mcg patch = 60mg oral morphine/day Patches: 12, 25, 50, 75, 100 mcg/hr
Methadone	See comments		6-12	IV 10-20 PO 30-60	30-60	PO morphine:methadone ratio (mg/day): < 90 mg (4:1); 90-300mg (8:1); > 300 (12:1)
Oxycodone (Oxycontin (CR), OxyIR)		20	IR 3-4 CR 12	PO 10-15	30-60	morphine:oxycodone ratio: 3:2 25% will require q8hr dosing with Oxycodone CR
Hydrocodone		30	3-4	PO 10-20	30-60	Lortab, Norco: 5,7.5,10mg (500,325mg)

Bijwerkingen opiaten

- Korte termijn
- Lange termijn
- Bewustzijnsdaling/AH depressie
- Miosis/ Obstipatie geen tolerantie

Opioids and Adverse Effects: *More Than Just Opium Dreams*

Opioid hallucinations have been most strongly associated with morphine and tramadol, and are one of many potential adverse effects.¹



Morfine en Piritramide

- Sommige opiaten zijn geschikter voor sommige patiënten
- Morfine liever niet bij nierfunctie stoornissen of contra-indicatie voor histamine release
- Geen bewijs dat piritramide minder bijwerkingen heeft

Oxycodon IR vs SR

- Postoperatief bij voorkeur IR, beter te bepalen of je bij moet geven
 - T-max 1-1,5 hr
 - T-1/2 3 uur
- Bij inname retard preparaat tijdens maaltijd T-max tot 4,2 hr, T1/2 4-8 uur
- Bij verstoorde GI motiliteit kans op stapeling
- Orodispergeerbaar (ongeveer helft wordt via mondslijmvlies opgenomen)
- IR = oxynorm = immediate release

Tramadol

- Niet-selectieve μ -, δ - en κ -opiatreceptoragonist met een matig analgetische werking, en daarnaast een antitussief effect. Tramadol remt de neuronale heropname van noradrenaline en versterkt de afgifte van serotonine.
- Minder obstipatie, minder verslavend, minder kans op AH depressie.
- Kans op misselijkheid vergelijkbaar met andere opiaten/opioïden.

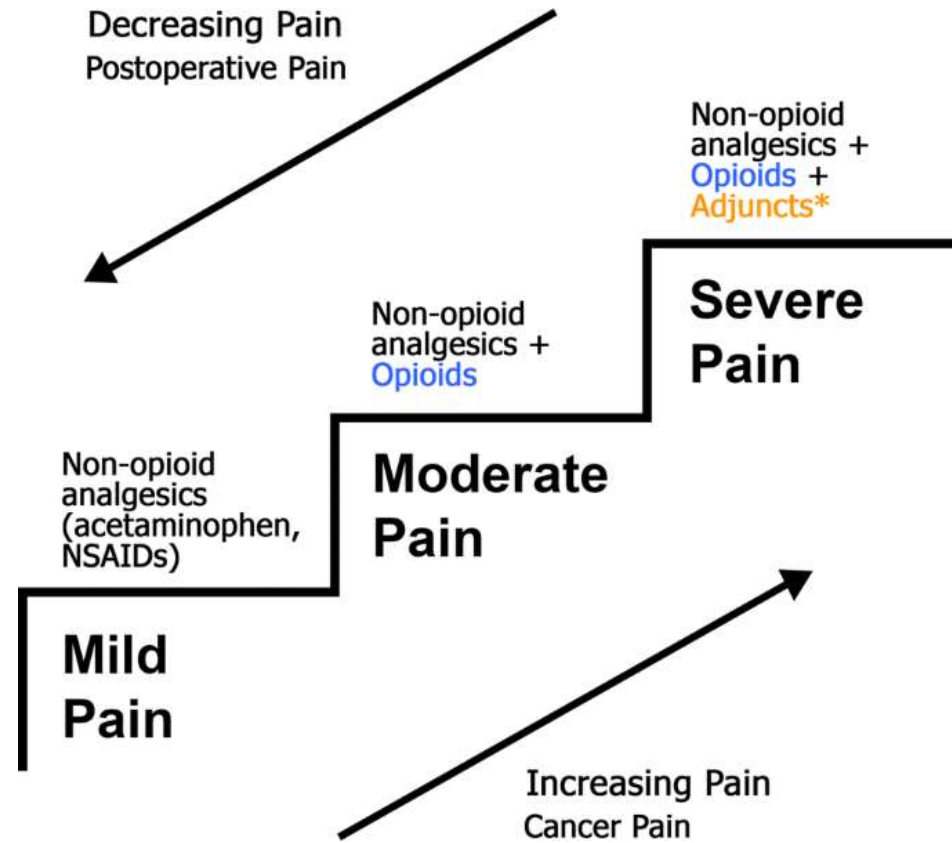
Tramadol

Tramadol is an effective treatment for neuropathic pain with a NNT of 3.8 (Hollingshead 2006 Level I [Cochrane], 6 RCTs, n=399).

Tramadol has less effect on gastrointestinal motor function than morphine (Wilder-Smith 1997 Level II, n=10 [cross over], JS 5; Wilder-Smith 1999a Level II, n=30, JS 5; Wilder-Smith 1999b Level II, n=62, JS 5; Lim 2001 Level II, n=101, JS 5). **Nausea and vomiting are the most common adverse effects and occur at rates similar to morphine** (Radbruch 1996 NR; Lim 2001 Level II, n=101, JS 5),

Tramadol has a much lower abuse and misuse potential than conventional opioids,(Radbruch 2013 GL)

Tramadol has a lower risk of respiratory depression and impairs gastrointestinal motor function less than other opioids at equianalgesic doses (U) (Level II).



WHO pijnladder

Afsluitend; farmacotherapie bij acute pijn

- Acute pijn heeft vaak een dynamisch karakter met een voorspelbaar beloop
 - Het zal geregeld nodig zijn de therapie bij te stellen door op te schalen of af te bouwen
 - Streef naar preventie, continuïteit en een multimodale therapie waarbij de ernst van de pijnklachten de bepalende factor is
- 