

Geneesmiddelmonografie Morfine

Doel

Doel van dit document is om voor morfine te onderbouwen in welke situaties enterale toediening een goed alternatief is voor intraveneuze (i.v.) toediening. Daarvoor is relevante (wetenschappelijke) informatie samengebracht. Enterale toediening is vaak duurzamer, veiliger, patiëntvriendelijker en goedkoper. Algemene achtergrondinformatie over de voordelen van enteraal toedienen is te vinden in de Leidraad 'liever enterale dan parenterale therapie'.

Beschikbare formuleringen

Morfine is beschikbaar als tablet met directe afgifte, tablet met gereguleerde afgifte, drank, zetpil, injectievloeistof en infusievloeistof. Kijk in het Farmacotherapeutisch Kompas of de KNMP Kennisbank voor de actuele beschikbare formuleringen [1,2].

Mogelijkheid bewerken van orale formulering en toediening via sonde

Morfine tabletten met directe afgifte kunnen in principe worden bewerkt en door het eten of via de sonde worden toegediend. Morfine tabletten met gereguleerde afgifte mogen niet bewerkt worden, omdat hiermee de totale hoeveelheid morfine in één keer vrij zou komen. Morfine drank kan via de sonde toegediend worden. Kijk voor geschikte toedieningsmethoden in het lokale Handboek Enteralia/Oralia en op de KNMP Kennisbank [3].

Patiëntspecifieke factoren waarbij enterale toediening gecontra-indiceerd is

I.v. toediening heeft in zijn algemeenheid de voorkeur bij een niets per os beleid, slikproblemen of verminderd bewustzijn zonder sonde. Dit geldt dus voor gesedeerde patiënten (bij toepassing door anesthesie of heelkunde gedurende OK en op verkoever) en palliatieve patiënten. Daarnaast ook bij aantoonbare maagretentie of maaghevel, ernstige reflux, aanhoudend braken of ernstige misselijkheid, ileus met partiele obstructie of ontstekingen van het maagdarmkanaal zoals bij Crohn/colitis. Bij toepassing door de hematologie bij hemofiliepijn zijn orale preparaten onvoldoende werkzaam (anesthesioloog RUMC).

Na bariatrische chirurgie is er bij orale toepassing van preparaten met directe afgifte een hogere C_{max} die eerder wordt bereikt. Dit kan het risico op bijwerkingen zoals sedatie en verslaving verhogen. Een alternatief wordt aanbevolen. Bij orale toepassing van preparaten met gereguleerde afgifte is geen actie nodig [1].

Farmacokinetische en farmacodynamische overwegingen

Biologische beschikbaarheid

- De biologische beschikbaarheid na orale toediening verschilt per product. De biologische beschikbaarheid van Oramorph drank en MS Contin (mga tabletten) is 15-49% [1]. Voor tabletten met directe afgifte wordt een biologische beschikbaarheid van 19-40% beschreven [2].
- De biologische beschikbaarheid van rectaal morfine is 31-53% [4,5]. Na rectale toediening van een tablet met gereguleerde afgifte is de opname zeer onvolledig en wisselend; deze toediening heeft daarom niet de voorkeur [1].

- Volgens de opioïdrotatieconversiefactoren opgesteld door de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (NVA) en de NHG-Standaard Pijn komt 30 mg morfine oraal overeen met 10 mg morfine i.v. [6,7].
- Bij overschakelen van parenterale toediening op een oraal preparaat met directe afgifte moet de dagdosis veelal 50-100% worden verhoogd [1].
- Bij overschakelen van parenterale toediening op een oraal preparaat met gereguleerde afgifte moet de dagdosis veelal 2-3 x worden verhoogd [1].
- Bij overschakelen van een gewoon oraal preparaat op een oraal preparaat met gereguleerde afgifte blijft de dagdosis gelijk en wordt deze gegeven in 2 doses met 12 uur tussenpoos [1].

Tijd tot maximale concentratie (T_{max}) per toedieningsroute

- T_{max} oraal: 1,1 uur (directe afgifte) en 2,7 uur (gereguleerde afgifte) [8]
- T_{max} rectaal: 45-60 minuten [1]
- T_{max} s.c. of i.m.: 15 minuten [1]

Maximale analgesie treedt in 1-2 uur na orale toediening van een gewoon preparaat, 20-60 minuten na rectale toediening, 50-90 minuten na s.c. toediening, 30-60 min na i.m. toediening en 20 minuten na i.v. toediening.

Indicaties waarbij het effect van het geneesmiddel direct na toedienen moet intreden

Voor een aantal indicaties is enkel i.v. morfine geïndiceerd voor een zo snel mogelijk klinisch effect:

- Acute hevige pijn bij acuut coronair syndroom
- Dyspneu bij hartfalen [1]

Interacties op absorptieniveau

Doordat morfine de motiliteit van de darm vertraagt, kan de absorptie van andere geneesmiddelen trager verlopen. Deze interactie vindt plaats ongeacht of morfine oraal of i.v. wordt toegediend.

Bijzonderheden

N.v.t.

Samenvatting van relevante literatuur

De NHG-Standaard Pijn adviseert bij acute nociceptieve pijn i.v. toediening van sterkwerkend opiaten enkel wanneer orale toediening onvoldoende pijnstilling biedt of wanneer er van i.v. toediening een gunstiger effect wordt verwacht. Bij pijn in de palliatieve en terminale fase geldt dezelfde aanbeveling. Zodra orale behandeling mogelijk is, dient de i.v. behandeling te worden gestaakt, en wordt aanbevolen om te switchen naar morfine oraal [7].

De NVA beschrijft dat wanneer er bezwaar bestaat voor de orale route bij een sterkwerkend opiaat, de transdermale toediening van fentanyl de voorkeur heeft. Transdermaal fentanyl is echter alleen geïndiceerd bij chronische pijn. Er is bewijs van lage kwaliteit dat oraal toegediend morfine, oxycodon en hydromorfon en transdermaal toegediend fentanyl even effectief zijn bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker. Daarnaast is er bewijs van lage kwaliteit dat er geen verschillen zijn in bijwerkingen tussen oraal toegediend morfine, oxycodon, hydromorfon en methadon en transdermaal toegediend fentanyl en buprenorfine [6].

Verschillende klinische studies hebben de effectiviteit en veiligheid van i.v. vs. oraal morfine beoordeeld. Mercadante et al beschrijven een gelijkwaardige effectiviteit en veiligheid voor i.v. en oraal morfine in een dosisratio van 1:5 [4]. In een latere review beschrijft deze auteur echter dat

oraal morfine niet voldoende effectief is bij ernstige of sterk toenemende pijn bij kankerpatiënten [5]. Een observationele studie uitgevoerd in kinderen vond dat oraal morfine inferieur is voor pijnreductie binnen 10 en 60 minuten na toediening. Hieruit volgde de aanbeveling om in de acute setting waarbij snelle en langdurige pijnstilling essentieel is i.v. morfine te gebruiken [9].

Ook is de effectiviteit en veiligheid van i.v. morfine gewogen tegen alternatieve niet-i.v. opiaten, zoals transmucosaal en intranasaal fentanyl. Transmucosaal fentanyl en i.v. morfine hebben een vergelijkbare effectiviteit in pijnbehandeling. I.v. morfine werkt wel sneller [10]. In kinderen die in de acute setting pijnbehandeling vereisten bij een fractuur was intranasaal fentanyl even effectief als i.v. morfine. Er was ook geen verschil in de tijd tot optreden van adequate pijnstilling [11].

Conclusie

Voor behandeling van acute pijn kan in veel gevallen oraal morfine met directe afgifte, morfine drank of zetpil gegeven worden. De totale dagdosering moet hierbij worden verhoogd ten opzichte van i.v.. Bij chronische pijn is oraal morfine met gereguleerde afgifte of transdermaal fentanyl een goed alternatief.

Bronnen

- [1] KNMP Kennisbank [Internet]. IM: Morfine. KNMP; Beschikbaar via: [Morfine | KNMP Kennisbank](#)
- [2] Farmacotherapeutisch Kompas [Internet]. Morfine. Zorginstituut Nederland; Beschikbaar via: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/m/morfine>
- [3] KNMP Kennisbank [Internet]. Oralia VTGM. KNMP; Beschikbaar via: [Oralia VTGM | KNMP Kennisbank](#)
- [4] Mercadante S, Villari P, Ferrera P, et al. Safety and effectiveness of intravenous morphine for episodic (breakthrough) pain using a fixed ratio with the oral daily morphine dose. *J Pain Sympt Managem.* 2004; 27(4):352–9
- [5] Mercadante S. Intravenous morphine for management of cancer pain. *Lancet Oncol.* 2010;11:484-9
- [6] NVA richtlijn. Richtlijn Pijn bij patiënten met kanker [Internet]. Beschikbaar via: [anesthesiologie.nl/documenten/richtlijn-pijn-bij-patienten-met-kanker](#)
- [7] NHG standaard. Richtlijn Pijn [Internet]. Beschikbaar via: <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/pijn>
- [8] Collins SL, Faura CC, Moore RA, et al. Peak plasma concentrations after oral morphine: a systematic review. *J Pain Symptom Managem.* 1998;16(6):388–402
- [9] Beale JP, Oglesby AJ, Jones A, et al. Comparison of oral and intravenous morphine following acute injury in children. *Eur J Emerg Med.* 2001; 8(4):271–4
- [10] Mercadante S, Villari P, Ferrera P, et al. Transmucosal fentanyl vs intravenous morphine in doses proportional to basal opioid regimen for episodic-breakthrough pain. *Br J Canc.* 2007;96(12): 1828–33
- [11] Borland M, Jacobs I, King B, et al. A randomized controlled trial comparing intranasal fentanyl to intravenous morphine for managing acute pain in children in the emergency department. *Ann Emerg Med.* 2007;49(3):335–40

Auteurs en versie

Auteur: Evine Appelman, Coassistent Farmacie Radboudumc en Loes van Herpen-Meeuwissen, Ziekenhuisapotheker Radboudumc

Reviewers: Tom Jacobs, AIOS Ziekenhuisfarmacie Tergooi MC en Milly Attema, Ziekenhuisapotheker Meander MC