

## Vermijden van onttrekkingsverschijnselen van fentanylpleisters

### INLEIDING

Opium, het ingedroogde melksap van de opiumpapaver of slaapbol (*Papaver somniferum*) wordt al vele duizenden jaren gebruikt. De Egyptenaren gebruikten morfine al als pijnstillers.<sup>1</sup> In de moderne geneeskunst is morfine een belangrijk middel in de behandeling van acute en chronische pijn. Een behandeling met opioïden geeft effectieve pijnreductie tegen relatief lage kosten.<sup>2</sup> Binnen de groep opioïden is morfine de gouden standaard waartegen men alle andere opioïden afzet. Fentanyl is een zeer potent, vet-oplosbaar opioïd dat in 1960 werd geïntroduceerd. Sindsdien heeft fentanyl vele toepassingen gevonden in de behandeling van zowel acute als chronische pijn.<sup>3</sup> Fentanyl is naar schatting 75 tot 100 keer potenter dan morfine. Begin 1990 is transdermaal fentanyl ontwikkeld (TDF, Durogesic®), dat gedurende een periode van 48 tot 72 uur een constante toediening mogelijk maakte.<sup>4</sup>

Fentanylpleisters zijn er in afgiftedoseringen van 12, 25, 50, 75 en 100 µg/uur. De dosering is recht evenredig aan het oppervlak van de pleister.<sup>5</sup> De mate van absorptie door de huid is echter afhankelijk van een aantal factoren, zoals lichaamstemperatuur, vetpercentage en lokale huidafwijkingen. Normaal gesproken duurt het ongeveer 8 tot 18 uur voordat een fentanylpleister effect heeft. Om dit initiële gebrek aan effectiviteit en eventuele doorbraakpijn te behandelen schrijft men in de opstartfase naast de fentanylpleister ook een snelwerkend opioïd voor.<sup>6</sup>

Diverse onderzoeken hebben aangetoond dat TDF effectief is bij de behandeling van oncologische pijn en chronische pijn, zoals reumatoïde artritis en artrose.<sup>7,8</sup> In de palliatieve zorg speelt TDF een belangrijke rol bij patiënten

met stabiele (oncologische) pijn bij wie orale of parenterale toediening van opioïden niet wenselijk is.

Tussen 1996 en 2001 is het aantal TDF-voorschriften in Nederland met een factor vier toegenomen.<sup>9</sup> Naar verwachting heeft deze groei zich ook in de afgelopen jaren voortgezet. Met een stijgend aantal gebruikers van TDF ontstaat ook steeds vaker de noodzaak tot het staken van dit middel. In de beschreven casus leidt het afbouwen van TDF door middel van dosisreductie volgens opgave van de fabrikant tot forse onttrekkingsverschijnselen.<sup>10</sup> In dit artikel gaan we in op de farmacologische processen die een rol spelen bij het afbouwen van TDF. Daarnaast doen we een voorstel voor meer maatwerk in het staken van fentanyl, om zo onttrekkingsverschijnselen te voorkomen. Het gegeven dat de dosering samenhangt met het contactoppervlak van de pleister vormt daarbij een belangrijk uitgangspunt.

### STARTEN

Het starten van opioïden is aangewezen als pijnstilling met non-medicamenteuze en non-opioïde medicatie onvoldoende effect sorteert en als arts en patiënt het eens zijn over een haalbaar behandelbaar doel. Ze moeten ook goede afspraken maken over vervolcontacten en terugkoppeling van de behandelresultaten. Er is veel informatie en onderzoek beschikbaar over het effectief opbouwen van opioïde analgetica. In de dagelijkse praktijk maken artsen vaak gebruik van de WHO-pijnladder.<sup>11,12</sup>

### STAKEN

Er kunnen diverse redenen zijn om de fentanyl dosering af te bouwen of te staken. Grofweg kunnen we twee categorieën patiëntengroepen onderscheiden. De eerste categorie betreft patiënten bij wie men gebruik kan maken van alternatieve methoden van pijnbestrijding. Zo kan het wegnemen van de oorzaak van de pijn, zoals gewrichtsvervangende chirurgie of revascularisatie van een ischemisch ledemaat, aanvullende pijnstilling overbodig maken. Daarnaast kan men het systemisch gebruik van fentanyl afbouwen als locoregionale technieken, zoals spinale of epidurale pijnbestrijding, dan wel perifere zenuwblokkades tot de mogelijkheden behoren. Bij de tweede categorie neemt de effectiviteit van fentanyl af of treden er bijwerkingen op, waardoor een andere behandeling noodzakelijk wordt.

Opioïdtolerantie en hyperalgesie zijn farmacologische processen die bijdragen aan de verminderde werking van opioïden. Bij tolerantie treedt er desensitisatie van de opioïdreceptor op, waardoor men de dosering in korte tijd steeds verder moet verhogen om de pijn te verlagen. Dit kan leiden tot torenhoge plasmaspiegels, zonder dat de pijnbeleving afneemt.<sup>13</sup> Bij opioïdgeïnduceerde hyperalgesie zijn er aanwijzingen dat door langdurig gebruik van een opioïd een centrale sensitivatie van pijncentra ontstaat. Hierbij neemt de pijnbeleving van de patiënt door verhoging van de opioïddosering

### Samenvatting

Maathuis MHJ, Dijkstra DDP. Vermijden van onttrekkingsverschijnselen van fentanylpleisters. *Huisarts Wet* 2012;55(11):522-4.

De laatste jaren schrijven huisartsen steeds vaker fentanylpleisters voor in het kader van de behandeling van maligne en niet-maligne chronische pijn. Met een toenemende prevalentie van fentanylgebruikers krijgen huisartsen vaker dan voorheen te maken met patiënten bij wie deze pleisters om uiteenlopende redenen moeten worden afgebouwd. Tijdens dit proces kunnen forse onttrekkingsverschijnselen optreden, ook in gevallen waarbij huisartsen zorgvuldig en volgens de instructies van de fabrikant handelen. We gaan in op de processen die ten grondslag liggen aan deze onttrekkingsverschijnselen en doen een voorstel voor meer maatwerk in het afbouwen van fentanylpleisters.

**Casus**

Een tachtigjarige patiënte had sinds enkele weken last van progressieve buikpijn, gevolgd door braken. Tijdens een spoedopname in het ziekenhuis ontdekte de behandelend arts een obstruerend coloncarcinoom. De MDL-arts plaatste een colonstent en aanvullende onderzoeken lieten geen uitzaaiingen zien. Ze zou een curatieve behandeling kunnen krijgen. Voor de pijn kreeg ze een fentanylpleister. Plots werd patiënte onwel – een acuut myocardiinfarct, zo bleek later. De combinatie van het hartinfarct en de darmkanker was te veel voor haar. Ze raakte in paniek. Zo hoefde het niet langer. Hoezeer de artsen, verpleegkundigen en familieleden ook aandrongen, ze wilde van geen operatie meer weten. En zo kwam ze in het hospice terecht met nog maar één wens: zo snel mogelijk overlijden.

Na een aantal weken, waarin ze tot rust was gekomen en alles nog eens op een rijtje had gezet, koos ze toch voor een operatie.

De chirurg wilde haar graag vrij van opiaten opereren. De buikpijn was inmiddels verdwenen en dus besloot men de fentanyl volgens de instructies van de fabrikant af te bouwen. Via een 50% dosisreductie per week werd de toediening van fentanyl na de pleister van 12 µg/uur gestaakt. De ochtend na het staken van de pleister kreeg mevrouw plotseling last van misselijkheid, overgeven, diarree en buikpijn, en lag ze trillend, zwetend en angstig in haar bed. Ze had geen koorts en omdat de fentanyl kort daarvoor was gestaakt dacht men aan onttrekkingsverschijnselen. Alle klachten waren 24 uur na herplakken van de fentanylpleister volledig verdwenen. Gedurende de eerste 16 uur na herplakken kreeg patiënte ter overbrugging kortwerkende orale opiaten. Bij een tweede, meer gedoseerde afbouw van fentanyl – waarbij ook doseringen kleiner dan 12 µg/uur werden gebruikt – was er geen sprake van onttrekkingsverschijnselen.<sup>1</sup>

juist toe (hyperalgesie). Met andere woorden, om de pijn te verminderen moet men de dosis verlagen.<sup>14</sup> Zowel tolerantie als hyperalgesie kan een reden zijn om opioïden af te bouwen en op zoek te gaan naar andere pijnbestrijdingsstrategieën.

Wanneer artsen voor afbouwen kiezen is een grote variatie in afbouwschema's beschikbaar. Harde data ontbreken, maar schema's waarin men de dosis per week met 50% reduceert, zijn over het algemeen veilig. Het afbouwschema dat de fabrikant van TDF voorschrijft bestaat uit een wekelijkse dosishalvering tot de laagste dosis (12 µg/uur), om de toediening daarna vervolgens geheel te staken.<sup>15</sup>

Uit de casus blijkt dat er ondanks het zorgvuldig afbouwen volgens het schema van de fabrikant vanwege biologische afhankelijkheid toch forse onttrekkingsverschijnselen kunnen optreden. In het verleden dacht men dat biologische afhankelijkheid synoniem was met een geestelijke verslaving aan het middel. Tegenwoordig weten we beter. Een geestelijk verslaafde patiënt zal alles in het werk stellen om het opiaat te kunnen blijven gebruiken. Biologische afhankelijkheid is tijdelijk, de ziekte van geestelijke verslaving is permanent.<sup>16</sup> Er zijn geen gevalideerde risicofactoren die het risico op geestelijke verslaving aan opioïden adequaat voorspellen. Wel neemt men aan dat een eerdere drugs- of alcoholverslaving de kans op geestelijke verslaving aan opioïden vergroot.<sup>11</sup>

De cumulatieve dosis en een gebruiksduur van meer dan twee weken verhogen de kans op de ontwikkeling van onttrekkingsverschijnselen nadat de patiënt is gestopt met opioïden in het algemeen en fentanyl in het bijzonder.<sup>17,18</sup>

Na het staken van opioïden treden de volgende onttrekkingsverschijnselen het vaakst op: angst, slapeloosheid, misselijkheid, pijn, braken, diarree, tachycardie en zweten.<sup>19</sup> Het mechanisme dat aan onttrekkingsverschijnselen ten grondslag ligt is multifactorieel.<sup>20,21</sup> Onttrekkingsverschijnselen treden in het algemeen 8 tot 16 uur na staken van het opioïd op en bereiken een maximale intensiteit na 36 tot 72 uur. De primaire onttrekkingsperiode duurt meestal niet langer dan acht dagen, maar milde klachten kunnen tot zes maanden na staken van het opioïd aanhouden. Er zijn twee manieren waarop patiënten van opioïden kunnen ontnemen. Bij de eerste bouwt men het opioïd langzaam af, eventueel door gebruik te maken van een langwerkend preparaat, zoals metha-

don (halfwaardetijd: 18-55 uur).<sup>22</sup> De tweede variant, ook wel de *cold-turkey*-methode genoemd, bestaat uit het abrupt staken van het opioïd, waarbij men de onttrekkingsverschijnselen soms met clonidine (een  $\alpha_2$ -adrenergeagonist) of een benzodiazepine bestrijdt. Bij deze variant moet de patiënt een redelijke basisconditie en voedingsstatus hebben, aangezien de fysieke belasting van onttrekkingsverschijnselen vrij groot is.<sup>22,23</sup> Oudere patiënten zullen in het algemeen niet over de benodigde reserves beschikken om de *cold-turkey*-periode op een acceptabele manier door te komen. Hoewel men enige ervaring met detoxen in de huisartsenpraktijk heeft opgedaan, gaan de meeste patiënten hiervoor naar gespecialiseerde klinieken.<sup>24</sup>

**MAATWERK IN FENTANYL AFBOWEN**

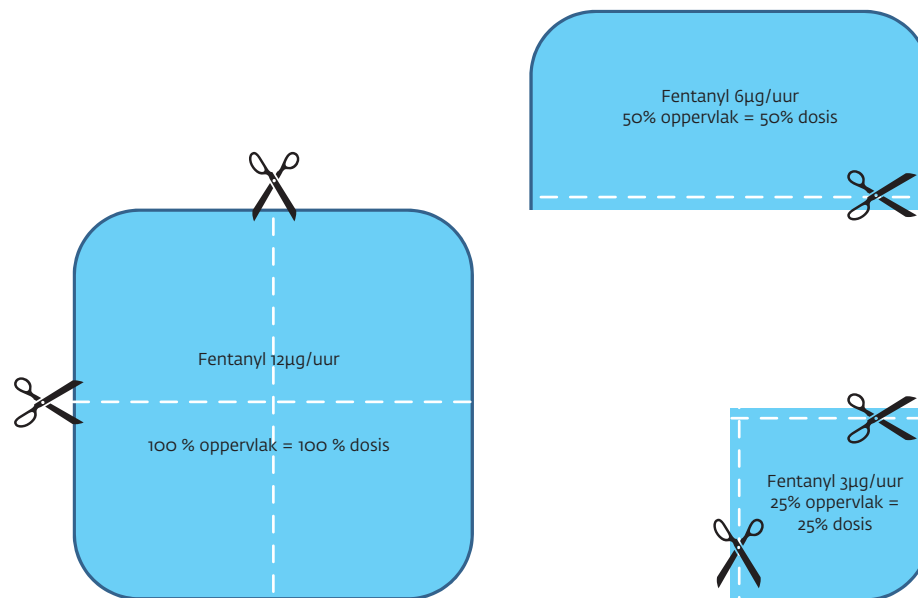
Fentanylpleisters geven een constante toediening van fentanyl gedurende 48 tot 72 uur en hebben een relatief lange halfwaardetijd (13-19 uur). Bovendien treedt na langdurige toediening van het vet-oplosbare fentanyl een verzadiging van de perifere weefsels op. Na staken van de fentanyltoediening zullen plasmaspiegels aanvankelijk niet of nauwelijks dalen vanwege een redistributie vanuit de eerder verzadigde weefsels.<sup>18</sup> Daardoor is het mogelijk om de fentanylspiegel met een zeer geleidelijke dosisreductie uit te sluisen. Soms is het nodig om ook onder de 12 µg/uur door te gaan met de afbouw van de dosering. Zoals we eerder beschreven hangt de dosis samen met het contactoppervlak van de pleister. Dosisreductie kan men bereiken door een 12 µg pleister door midden (6 µg/uur) of in vieren (3 µg/uur) te knippen, waarmee men ook onttrekkingsverschijnselen tot een minimum kan beperken [figuur].

**Abstract**

Maathuis MHJ, Dijkstra DDP. Avoidance of withdrawal symptoms with fentanyl patches. *Huisarts Wet* 2012;55(11):522-4.

Fentanyl patches are being used increasingly often in the treatment of malignant and non-malignant chronic pain. As a result, general practitioners often have to manage patients with severe withdrawal symptoms because their fentanyl prescription has been discontinued for whatever reason. These symptoms can arise even though GPs have followed the drug tapering instructions provided by the manufacturer. This article describes the mechanisms underlying withdrawal symptoms and proposes a more customized tapering regimen for fentanyl patches.

**Figuur** Schematische weergave van de relatie tussen contactoppervlak en dosis. Door middel van een schaar kan men de pleister in de juiste dosering knippen. Ook door afplakken met tape kan men het contactoppervlak en daarmee de dosering verlagen



**CONCLUSIE**

Artsen schrijven steeds vaker fentanylpleisters voor in het kader van de bestrijding van oncologische en chronische pijn. In het verloop van de pijnbehandeling kan het echter om diverse redenen noodzakelijk worden de toediening van fentanyl te staken. Ondanks zorgvuldige afbouw volgens het schema van de fabrikant kunnen onttrekkingsverschijnselen optreden. Deze biologische afhankelijkheid kan men verkleinen door middel van een graduelere dosisreductie. Hiervoor zijn soms doseringen van 6 en 3 µg/uur noodzakelijk. Door het oppervlak en daarmee de dosering van de pleister met schaar of tape op maat te maken kan men de dosis geleidelijker afbouwen, waardoor de kans op onttrekkingsverschijnselen wordt geminimaliseerd. Op grond van de beschikbare literatuur lijkt vooral de oudere patiënt met een matige conditie die langer dan twee weken fentanyl heeft gebruikt gebaat bij een zeer zorgvuldige afbouw. ■

**LITERATUUR**

- 1 Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid pharmacology. *Pain Physician* 2008;11:S133-53.
- 2 McQuay H. Opioids in pain management. *Lancet*. 1999;353:2229-32.
- 3 Stanley TH. The history and development of the fentanyl series. *J Pain Symptom Manage* 1992;7:S3-7.
- 4 Holley FO, Van Steennis C. Postoperative analgesia with fentanyl: pharmacokinetics and pharmacodynamics of constant-rate i.v. and transdermal delivery. *Br J Anaesth* 1988;6:608-13.
- 5 Farmacotherapeutisch kompas. Amstelveen: Prelum Uitgevers, 2012.
- 6 Nelson L, Schwaner R. Transdermal fentanyl: pharmacology and toxicology. *J Med Toxicol* 2009;5:230-41.
- 7 Le Loët X, Pavelka K, Richarz U. Transdermal fentanyl for the treatment of pain caused by osteoarthritis of the knee or hip: an open, multicentre study. *BMC Musculoskelet Disord* 2005;6:31.
- 8 Allan L, Hays H, Jensen NH, De Waroux BL, Bolt M, Donald R, et al. Randomised crossover trial of transdermal fentanyl and sustained re-

- lease oral morphine for treating chronic non-cancer pain. *BMJ* 2001;322:1154-8.
- 9 Breekveldt-Postma NS, Penning-van Beest FJA, Herings RMC. Utilisation patterns of fentanyl transdermal system in the Netherlands. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005;14:129-34.
- 10 Maathuis MH, Dijkstra DD. Disaster after the plaster. Fentanyl withdrawal symptoms in a curable hospice patient. *Eur J Gen Pract* 2011;17:229-32.
- 11 Ballantyne JC, Mao J. Opioid therapy for chronic pain. *N Engl J Med* 2003;349:1943-53.
- 12 Jadad AR, Browman GP. The WHO analgesic ladder for cancer pain management: Stepping up the quality of its evaluation. *JAMA* 1995;274:1870-3.
- 13 Baron MJ, McDonald PW. Significant pain reduction in chronic pain patients after detoxification from high-dose opioids. *J Opioid Manag* 2006;1:277-82.
- 14 Bannister K, Dickenson AH. Opioid hyperalgesia. *Curr Opin Support Palliat Care* 2010;4:1-5.
- 15 Ishihara C, Konishi H, Chiba M, Minouchi T, Endo Y, Yamaji A. Withdrawal symptom after discontinuation of transdermal fentanyl at a daily dose of 0.6 mg. *Pharm World Sci* 2005;1:13-5.
- 16 Bailey JA, Hurley RW, Gold MS. Crossroads of pain and addiction. *Pain Med* 2010;11:1803-18.
- 17 Katz R, Kelly HW, Hsi A. Prospective study on the occurrence of withdrawal in critically ill children who receive fentanyl by continuous infusion. *Crit Care Med* 1994;22:763-7.
- 18 Scholz J, Steinfath M, Schulz M. Clinical pharmacokinetics of alfentanil, fentanyl and sufentanil. An update. *Clin Pharmacokinet* 1996;31:275-92.
- 19 Lugo RA, MacLaren R, Cash J, Pribble CG, Vernon DD. Enteral methadone to expedite fentanyl discontinuation and prevent opioid abstinence syndrome in the PICU. *Pharmacotherapy* 2001;21:1566-73.
- 20 Ashburn MA, Staats PS. Management of chronic pain. *Lancet* 1999;353:1865-9.
- 21 Kieffer BL, Evans CJ. Opioid tolerance-in search of the holy grail. *Cell* 2002;108:587-90.
- 22 Benich JJ. Opioid dependence. *Prim Care* 2011;38:59-70.
- 23 Strain EC, Stitzer ML. The treatment of opioid dependence. Baltimore (MD): Johns Hopkins Press; 2006:275-94.
- 24 Bucknall AB, Robertson JR. Heroin misuse and family medicine. *Fam Pract* 1985;2:244-51.