

Intranasale fentanyl spray als analgeticum in de prehospital setting

Introductie

Fentanyl is een opiaatagonist met een sterk analgetische werking (50-100 keer sterker als morfine) wat door zijn korte halfwaardetijd een belangrijke plaats inneemt bij pijnstilling in de acute fase van de ambulancezorg.¹ In het Landelijk Protocol Ambulancezorg (LPA) 7.2 is fentanyl i.v. (IVF) geïndiceerd bij pijnbestrijding waarbij een startdosis gegeven wordt van 1 µg/kg i.v. in 2 minuten en waarbij zo nodig tot maximaal 4x elke 3 minuten 0,5 µg/kg i.v. erbij gegeven kan worden.² In de praktijk betekent dit dat bij een volwassene van 100 kilo als startdosis 100 µg fentanyl gegeven mag worden door middel van één ampul fentanyl van 2ml van 50 µg/ml. Bij kinderen mag als startdosis ook 1 µg/kg i.v. gegeven worden en mag zo nodig tot maximaal 4x elke 3 minuten 0,5 µg/kg bijgegeven worden.² Volgens het protocol van RAV Hollands Midden mag intranasale fentanyl spray (INFS) bij kinderen en volwassenen met een startdosis van 0,3 µg/kg gegeven worden met tot maximaal 4x elke 3 minuten 0,3 µg/kg extra dosis.² Fentanyl kan toegepast worden bij algemene pijnbestrijding, als pijnbestrijding bij acuut coronair syndroom, pijnbestrijding bij trauma en als pijnbestrijding bij kinderen. Het gebruik van fentanyl als pijnstilling heeft als voordelen dat het een snelle piek bereikt, kort werkend is en minder bijwerkingen zoals hypotensie heeft.³ Waar intraveneuze toegang lastig te verkrijgen is of bij prikangst bij kinderen kan een alternatieve toedieningsroute uitkomst bieden. Voorbeelden hiervan zijn transmucosaal (intra-nasaal, oraal buccaal en oraal sublinguaal) en transdermaal. Bij het toedienen van INFS is er de vraag of de biologische beschikbaarheid en de daarmee samenhangende pijnstillende effectiviteit hoog genoeg zijn. Deze korte literatuurstudie onderzoekt de vraag of het effect en de bijbehorende farmacokinetische eigenschappen van fentanyl bij intranasale toediening verschillen van intraveneuze toediening.



Onderzoeksvraag

Wat voor farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen heeft intranasale toediening van fentanyl in de prehospital setting?

Methode

In PubMed is er gezocht op de volgende termen: 'fentanyl + intranasal', wat 163 resultaten opleverde. Nederlands- en Engelstalige titels en abstracts zijn gescreend, wat het aantal artikelen terugbracht naar 16 artikelen. Hiervan heb ik 5 artikelen geselecteerd om te verwerken in dit onderzoek.

Resultaten

Deze prospectieve studie onderzocht door

middel van een dubbel blinde gerandomiseerde opzet het pijnstillend effect en de veneuze fentanyl concentratie van IVF en INFS. 24 patiënten kregen INFS of IVF als pijnstilling bij 2 verschillende kiesextracties, uitgevoerd met minimaal een week tijd ertussen. Via de andere route werd een placebo toegediend en vice versa bij de daaropvolgende operatie. Patiënten kregen gerandomiseerd 75, 100, 150 of 200 µg fentanyl. Veneuze concentraties werden tot 180 minuten na toediening gemeten en pijnscores tot 240 minuten na toediening.

Bij intranasale toediening kwam fentanyl 5 minuten na toedienen in het veneuze systeem met een biologische beschikbaarheid van 89% met een vari-

abiliteit tussen patiënten van 29%. De halfwaardetijd was 6,5 minuut. Intranasale toediening gaf een vertraagde gemiddelde maximum concentratie (13 vs. 6 minuten) en een lagere maximum concentratie (1.2 vs. 2.0 ng/ml). Het begin en einde van de werking van INFS was iets vertraagd wat voornamelijk lag aan de vertraagde systemische absorptie. De pijnstillende werking was direct gerelateerd aan de hoogte van de INFS dosis. Bij de lagere dosis van 75 µg was de pijnscore op het oude niveau na 120 minuten waar bij een dosis van 200 µg dit na 240 minuten was. De invloed van covariaten zoals geslacht, gewicht en lengte op de farmacokinetiek en farmacodynamiek waren niet significant.'

Een retrospectieve studie uit Australië onderzocht het effect van i.v. morfine (IVM), INFS of geïnhalerde methoxyfluraan bij volwassen patiënten met matige tot ernstige pijn, behandeld door ambulanceverpleegkundigen. Primaire uitkomstmaat was effectieve pijnstilling, gemeten als $\geq 30\%$ reductie van de pijnscore met een verbale 11-punts pijnscoreschaal. 52.046 patiënten, tussen de 16 en 100 jaar en met een pijnscore van ≥ 5 , werden onderzocht. Toediening van andere pijnstillende medicatie zoals

IVM, INFS en methoxyfluraan). IVM en INFS waren significant beter pijnstillend dan methoxyfluraan ($p < 0,0001$) en er was significant bewijs dat IVM beter pijnstillend was dan INFS ($p = 0,002$). Het aantal bijwerkingen was niet goed gedocumenteerd in deze studie.⁴

In een randomized controlled open label trial uit 2007 werd gekeken naar het effect van INFS vergeleken met IVM als prehospital pijnstilling. 258 patiënten tussen de 18 en 65 jaar werden geïnclu-

dosis nodig had verschilde niet significant ($P = 0,10$). INFS patiënten kregen hun tweede en derde dosis wel significant eerder (na 1,6 en 5 minuten). Er was geen significant verschil in het aantal patiënten (32% bij INFS en 25% bij IVM) waarbij rescue medication (IVM 2,5 tot 5mg per 5 minuten tot maximaal 20mg) gegeven werd. Er waren 62 bijwerkingen, waarvan 25 serieuze bijwerkingen (hypotensie, ademdepressie of bewustzijnsverandering). INFS had hierbij een hogere prevalentie ($n = 19, 15\%$ vs. $n = 7,$



Foto's: Arne van Dijk

nitroglycerine bij cardiale patiënten was niet gedocumenteerd. Bij toediening van IVM werd gestart met 5mg, gevolgd door 2,5-5mg per 2 minuten zo nodig tot een maximum van 0,5mg/kg. Bij toediening van INFS werd telkens per neusgat een dosis van 90 μ g/0,3ml gegeven. De eerste dosis bevatte 240 μ g en bij aanhoudende pijn kon per 5 minuten 60 tot 120 μ g toegediend worden zonder een maximum aantal herhalingen. Bij gebruik van methoxyfluraan werd 3ml in een inhaleer device gegoten waarmee een concentratie van 0,2%-0,4% geïnhalerd werd. Effectiviteit van de medicatie was aangetoond in alle drie de medicamenten (81,8%, 80,0% en 59,1% bij respectievelijk

deerd met een score van > 2 (non cardiale patiënten) of > 5 (cardiale patiënten) op een verbale 10-punts pijnscoreschaal (VRS). Primaire uitkomstmaat in deze studie was een daling van de VRS. Bij IVM toewijzing kregen patiënten gemiddeld 2,5 tot 5mg morfine. Bij aanhoudende pijn werd er met een interval van 5 minuten tot tweemaal een dosis van 2,5 tot 5mg extra gegeven. Bij INFS toewijzing werd de eerste dosis INFS 180 μ g toegediend in 2 doses van 90 μ g per neusgat. Zo nodig werd er twee keer na een interval van 5 minuten een extra dosis van 60 μ g gegeven. Er was geen significant verschil in werking tussen IVM en INFS ($p = 0,08$). Het aantal patiënten dat een tweede of derde

7%) maar dit verschil was niet significant.³

In de 4e studie werd het effect van INFS vergeleken met IVM. Dit werd onderzocht bij kinderen met fracturen op een SEH. Het onderzoek gerandomiseerde, dubbelblinde clinical trial bij 76 kinderen tussen de 7 en 15 jaar. Pijnscores werden op 0, 5, 10, 20 en 30 minuten gemeten door middel van een 100mm visuele analoge schaal. Zij kregen of IVM en een placebo intranasaal dan wel INFS met een i.v. placebo. Fentanyl doses waren gebaseerd op gewichtintervallen van 10kg waarbij de kinderen tot 1,4 μ g/kg kregen. Extra doses van 15 μ g konden per 5 minuten 2 tot 4x keer gegeven wor-

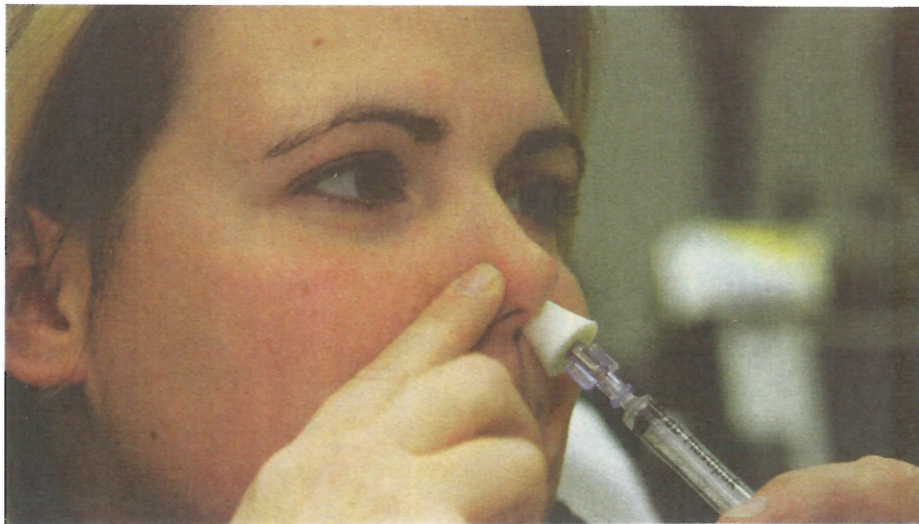
den, afhankelijk van de gewichtsklasse. Morfine doses waren ook gebaseerd op de gewichtintervallen waarbij ongeveer 0.1mg/kg gegeven werd. Extra doses van 1mg konden ook 2 tot 4x gegeven worden, afhankelijk van de gewichtsklasse. Er waren geen significante verschillen in pijnscores tussen de twee groepen ($p=0,333$). Er waren geen significante verschillen in bijwerkingen. Auteurs concluderen dat INFS een betere keuze is dan IVM omdat het eerder toegediend kan worden en omdat er geen verschil is in de tijd die het duurt voordat het werkt.⁵

Een systematic review zocht naar de huidige evidence over INFS. 16 dubbel blinde RCT's werden meegenomen in de analyse. De trials hadden verschillende levels of evidence. Naast de hierboven beschreven biologische beschikbaarheid van 89% was er ook een studie waarin een biologische beschikbaarheid van 71% is gevonden. Bij de behandeling van acute en postoperatieve pijn werd er geen significant verschil gevonden in effectiviteit tussen INFS en IVF. INFS als pijnstilling bij doorbraakpijn bij kankerpatiënten was een effectief middel. Bij kinderen heeft INFS vergeleken met IVM, morfine p.o. of IVF geen significant verschil in pijnstilling bij fracturen van de lange beenderen, brandwonden en bij postoperatieve pijn. Het aantal onderzochte patiënten bij de kinderpopulatie en de pre- en postoperatieve onderzoeken is te klein voor duidelijke aanbevelingen. In enkele studies werd ook specifiek gekeken naar het verschil in de tijd tot de werkingsduur tussen INFS en IVF. Verschillen die gevonden werden waren 16,6 min (IN) vs. 10,8 min (IV), 7 min (IN) vs. 2 min (IV) en een studie zonder significant verschil tussen de methoden.

INFS startdoses die gebruikt werden in de pre- en postoperatieve patiënten varieerden van 27µg tot 200µg, bij patiënten met doorbraakpijn tussen de 100µg tot 800µg en bij kinderen van 0,5µg/kg tot 2µg/kg.⁶

Discussie

In deze korte literatuurstudie werd onderzocht wat de farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen zijn van INFS. De biologische beschikbaarheid van INFS is 89% met een spreiding van 29% en de veneuze maximum concentratie is vertraagd ten opzichte van IVF.¹



1 dubbel blinde studie, 2 open label studies in de prehospitalen setting, een dubbel blinde studie bij kinderen en een systematic review van 16 dubbel blinde RCT's geven aan dat INFS effectief is als pijnmedicatie.^{1,3,4,5,6}

Bij twee artikelen werd verwezen naar 2 studies die een biologische beschikbaarheid van 71% en 55% vonden uit 2003 en 1993 respectievelijk.^{4,5} Bij deze studies zou een 50µg dosis gebruikt zijn wat mogelijk de lagere biologische beschikbaarheid zou kunnen verklaren.¹ Van deze abstracts waren de volledige artikelen helaas niet beschikbaar en deze resultaten konden niet worden onderzocht. Er werd vermeld dat de biologische beschikbaarheid in de prehospitalen setting lager uit kan vallen vanwege mindere uptake door problemen als verstopte neuzen, epistaxis en ongewenst doorslikken.⁶

Bij INFS trad de pijnstillende werking later in en was de maximale veneuze concentratie lager dan bij IVF.¹ Bij INFS toegepast bij kinderen was er geen verschil gevonden in de tijd die het duurde voordat de INFS of IVF werkte.⁵ In de systematic review werd ook een langere tijd tot pijnstilling gevonden bij INFS.⁶ Effectiviteit van INFS werd aangetoond in alle beschreven studies. Deze varieerde in de prehospitalen setting van minder effectief dan IVM tot dezelfde effectiviteit als IVF.^{4,5} Bij een hogere dosis werd een langere werkingsduur gevonden.¹ De startdoses die gebruikt werden in de studies varieerden van 27µg tot 200µg bij volwassenen en 0,5µg/kg tot 2µg/kg bij kinderen. Deze doses waren bij zowel volwassenen als kinderen hoger dan de dosis die voorgeschreven is bij de RAV Hollands Midden. Dit lijkt vanwege de lagere biologische beschikbaarheid ook

logisch om onderdosering en daarmee onderbehandeling te voorkomen.

Conclusie

Intranasale fentanyl spray lijkt een waardevolle toevoeging in de prehospitalen setting voor relatief snelle en adequate pijnstilling als intraveneuze toegang niet voorhanden is.

Auteurs: A. Rauwers, co-assistent Faculteit Medische Wetenschappen, Universiteit van Utrecht

J. de Nooij, arts MG Medisch Manager RAVHM

Correspondentie via: jdenooij@ravhm.nl

Referenties

1. Foster D. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Intranasal Versus Intravenous Fentanyl in Patients with Pain after Oral Surgery. *Ann Pharmacother.* 2008 Oct;42(10):1380-7. Epub 2008 Aug 26.
2. Landelijk Protocol Ambulancezorg, versie 7.2 met aanvullingen van RAV Hollands Midden. 2011 maa; Ambulancezorg Nederland, Zwolle.
3. Rickard C. A randomized controlled trial of intranasal fentanyl vs. intravenous morphine for analgesia in the prehospital setting. *Am J Emerg Med.* 2007 Oct;25(8):911-7.
4. Middleton P. Effectiveness of morphine, fentanyl, and methoxyflurane in the prehospital setting. *Prehosp Emerg Care.* 2010 Oct-Dec;14(4):439-47.
5. Borland M. A Randomized Controlled Trial Comparing Intranasal Fentanyl to Intravenous Morphine for Managing Acute Pain in Children in the Emergency Department. *Ann Emerg Med.* 2007 Mar;49(3):335-40. Epub 2006 Oct 25.
6. Hansen M. Intranasal fentanyl in the treatment of acute pain—a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2012 Apr;56(4):407-19.