

## Folia Pharmacotherapeutica februari 2025

Folia Ouderenzorg

**Opioiden en CYP2D6-inhiberende antidepressiva: risico's voor oudere patiënten****Kernboodschap**

Er zijn weinig gegevens over de klinische gevolgen van de farmacokinetische interactie tussen **opioïden die worden gemetaboliseerd door CYP2D6** (codeïne, oxycodon, tramadol) en **CYP2D6-inhiberende antidepressiva** (citalopram, escitalopram, sertraline, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, duloxetine, bupropion, venlafaxine, moclobemide). Uit een cohortstudie die werd uitgevoerd onder ouderen in woonzorgcentra blijkt dat gebruik van CYP2D6-inhiberende antidepressiva (fluoxetine, paroxetine, duloxetine, doxepine (niet beschikbaar in België) en bupropion) samen met opioïden die worden gemetaboliseerd door CYP2D6 **de pijnbeheersing bemoeilijkt en het risico op ongewenste events bij deze patiënten verhoogt**.<sup>1</sup>

Voordat we dieper ingaan op de studie, leggen we graag nog eens kort het mechanisme van deze interactie uit.

**Mechanisme van de interactie**

Sommige opioïden zijn prodrugs die moeten worden gemetaboliseerd door CYP2D6 om hun pijnstillende werking te kunnen uitoefenen (dat is het geval voor codeïne). Andere opioïden, zoals tramadol en oxycodon, hebben zelf al een beperkte pijnstillende werking, maar hebben metabolisering door CYP2D6 nodig om klinisch effectieve pijnstilling te bieden via de productie van meer of minder actieve metabolieten.

CYP2D6-inhiberende geneesmiddelen (zoals sommige antidepressiva) verhinderen de metabolisering van bepaalde opioïden tot hun actieve metaboliet, met als mogelijk gevolg onvoldoende pijnstilling.



*Voorbeeld van tramadol en paroxetine*: een CYP2D6-inhibitor, zoals paroxetine, vermindert de activiteit van CYP2D6, dat essentieel is voor het metabolisme van tramadol. Die inhiberende werking beperkt de omzetting van tramadol tot zijn actieve metaboliet, (+)-O-desmethyltramadol, die voornamelijk verantwoordelijk is voor het pijnstillend effect van tramadol. De pijnstillende werking kan daardoor aanzienlijk worden verminderd.

Er zijn genetische varianten van CYP2D6 en we spreken van trage, snelle en ultrasnelle metabolisierders. Die verschillen kunnen de werkzaamheid en het risico op ongewenste effecten beïnvloeden (zie Folia oktober 2013).

**Waarom is deze studie belangrijk?**

- In de Verenigde Staten krijgt meer dan 90% van de bewoners van woonzorgcentra die omwille van pijn behandeld worden met een opioïd, een opioïd dat gemetaboliseerd wordt door CYP2D6 (bv. codeïne, tramadol en oxycodon).
- Tussen 2011 en 2015 kreeg in Amerikaanse instellingen voor langdurige zorg meer dan een derde van de bewoners met chronische pijn opioïden in combinatie met antidepressiva voorgeschreven.
- In België is het gebruik van opioïden de laatste tien jaar enorm toegenomen. Ongeveer 10% van de bevolking gebruikt, om verschillende redenen, minstens één van de volgende geneesmiddelen: tramadol, tilidine, oxycodon, fentanylpleisters of piritramide. België volgt daarmee een wereldwijde trend.<sup>2</sup>
- Er zijn nog maar weinig studies bij oudere patiënten over de farmacokinetische interactie tussen opioïden die worden gemetaboliseerd door CYP2D6 en CYP2D6-inhiberende antidepressiva. Eerdere studies waren beperkt tot een jonge populatie of tot specifieke settings, en onderzochten vaak maar één klasse van antidepressiva.
- Weinig studies hebben gekeken naar de klinische gevolgen van deze interactie.

## Opzet van de studie

Het gaat om een retrospectieve cohortstudie met de opzet van een "**target trial emulation**". Een "target trial emulation" bootst een hypothetische gerandomiseerde gecontroleerde studie (RCT) na, met behulp van observationele gegevens, maar zonder randomisatie.<sup>3, 4, 5</sup>

- Deze studie includeerde bewoners van woonzorgcentra van 65 jaar en ouder in de Verenigde Staten die:
  - gediagnosticeerd waren met chronische pijn;
  - al minstens 30 dagen werden behandeld met door CYP2D6 gemetaboliseerde opioïden (codeïne, hydrocodon, oxycodon, tramadol);
  - een antidepressivum gebruikten;
  - niet in een ziekenhuis of revalidatiecentrum hadden verbleven;
  - minstens één MDS-evaluatie hadden ("Minimum Data Set", een beoordelingsinstrument dat de gezondheidstoestand van de bewoners van woonzorgcentra meet)
- De behandelingen bestonden uit het starten van een CYP2D6-inhiberend antidepressivum (fluoxetine, paroxetine, duloxetine, doxepine, bupropion) of een "CYP2D6-neutraal" antidepressivum ("controlegroep"). Volgens onze BCFI-methodologie komen de "neutrale" inhibitoren overeen met de "niet-potente" inhibitoren.
- De eindpunten zijn onderverdeeld in twee categorieën:
  - klinische eindpunten: verergering van de pijn (op basis van een numerieke schaal met vier categorieën van pijnintensiteit), slechter fysiek functioneren en verergering van de depressie;
  - opioïdgerelateerde ongewenste events (ORAE of *opioid-related adverse events*): pijngerelateerde ziekenhuisopname en bezoek aan de spoedgevallendienst, stoornissen in het gebruik van een opioïd (*opioid use disorder* (OUD)) (misbruik, afhankelijkheid, intoxicatie) of overdosis.

## Resultaten in het kort

### Klinische eindpunten

- Bij de 29 435 geïdentificeerde patiënten was het gebruik van door CYP2D6 gemetaboliseerde opioïden samen met CYP2D6-inhiberende antidepressiva geassocieerd met een iets hoger risico op verergering van de pijn (*adjusted rate ratio* 1,13; 95%-BI 1,09 tot 1,17), vergeleken met gebruik van "CYP2D6-neutrale" antidepressiva.
- Wat fysiek functioneren en depressie betreft, werden geen statistisch significante verschillen gevonden.

### Opioïdgerelateerde ongewenste events

- Het gebruik van door CYP2D6 gemetaboliseerde opioïden samen met CYP2D6-inhiberende antidepressiva was geassocieerd met een hogere incidentie van verschillende events, vergeleken met gebruik van "CYP2D6-neutrale" antidepressiva:
  - pijngerelateerde ziekenhuisopnames: *adjusted incidence rate ratio* 1,37 (95%-BI 1,19 tot 1,59);
  - pijngerelateerde bezoeken aan de spoedgevallendienst: *adjusted incidence rate ratio* 1,49 (95%-BI 1,24 tot 1,80);
  - opioïdgebruikstoornissen (misbruik, afhankelijkheid, intoxicatie): *adjusted incidence rate ratio* 1,93 (95%-BI 1,37 tot 2,73).
- Wat het risico op een overdosis opioïden betreft, werden geen significante verschillen gevonden.

### Beperkingen van de studie

- De gegevens gaan over de voorgeschreven geneesmiddelen, maar geven geen beeld van de daadwerkelijk gebruikte geneesmiddelen en ook de doseringen zijn niet bekend.
- In de studie werd gecorrigeerd voor talrijke confounders zoals demografische kenmerken, comorbiditeit, comedicatie en duur van opioïdgebruik, maar residuele confounding kan niet volledig worden uitgesloten.
- Genetische informatie over het vermogen van de studiedeelnemers om de opioïden en antidepressiva te metaboliseren is niet beschikbaar.

- De metingen van de eindpunten zijn enkel gebaseerd op zelfrapportering door de patiënten (risico op recall bias).
- In de analyse kon geen negatieve controle (zoals het gebruik van morfine, een opioïd dat niet door CYP2D6 wordt gemetaboliseerd) worden opgenomen, omdat de betreffende medicatie niet vaak genoeg gelijktijdig met antidepressiva werd voorgeschreven.
- De studie omvat enkel patiënten die in een rusthuis wonen, wat de generaliseerbaarheid van de resultaten beperkt.

## Commentaar van het BCFI

*Volgens onze methodologie komen de in deze studie als "neutraal" beschouwde CYP2D6-inhibitoren overeen met "niet-potente" inhibitoren in het Repertorium. De resultaten van deze studie kunnen daarom niet worden geëxtrapoleerd naar alle inhibitoren. Onze conclusie is echter zo geschreven dat ze geldig is voor alle CYP2D6-inhibitoren.*

De combinatie van door CYP2D6 gemetaboliseerde opioïden en CYP2D6-inhiberende antidepressiva is geassocieerd met een verergering van de pijn en een toename van het aantal opioïdgerelateerde ongewenste events bij oudere patiënten in woonzorgcentra.

Is gelijktijdig gebruik van beide klassen van geneesmiddelen klinisch gezien noodzakelijk, dan kunnen betere of gelijke klinische resultaten en een superieur of gelijk bijwerkingenprofiel worden bekomen door te kiezen voor antidepressiva die geen effect hebben op CYP2D6 in plaats van CYP2D6-inhiberende antidepressiva.

Deze interactie vormt ook een gelegenheid om de noodzaak van beide behandelingen bij ouderen opnieuw te beoordelen: *Zijn beide behandelingen (antidepressiva en opioïden) werkelijk nodig bij deze oudere patiënt, rekening houdend met de risico's van de combinatie? Is het antidepressivum nog steeds geïndiceerd, of werd de behandeling verlengd zonder de noodzaak ervan opnieuw te beoordelen? Zijn opioïden in dit specifieke geval de beste optie om de pijn onder controle te houden? Werden andere alternatieven overwogen, zoals optimaal gebruik van paracetamol of niet-medicamenteuze behandelingen?*

Bekijk gerust ook eens ons aanbod aan e-learnings en onze toolbox-pagina, waar deze verschillende onderwerpen aan bod komen.

## Specialiteitsnamen:

- Bupropion: Bupropion(e), Wellbutrin® (zie Repertorium).
- Citalopram: Citalopram(e), Cipramil® (zie Repertorium).
- Codeïne + ibuprofen: Brufen Codeine® (zie Repertorium).
- Codeïne + paracetamol: Algocod®, Dafalgan Codeine®, Paracetamol/Codeine Teva® (zie Repertorium).
- Codeïne + paracetamol + coffeïne: Nevrine Codeine® (zie Repertorium).
- Duloxetine: Cymbalta®, Duloxetine(e) (zie Repertorium).
- Escitalopram: Escidivule®, Escitalopram(e), Sipralexa® (zie Repertorium).
- Fluoxetine: Fluoxetin(e), Prozac® (zie Repertorium).
- Fluvoxamine: Floxyfral®, Fluvoxamine EG® (zie Repertorium).
- Moclobemide: Moclobemide Sandoz® (zie Repertorium).
- Oxycodon: OxyNorm®, Oxycodon(e) (zie Repertorium).
- Oxycodon + naloxon: Targinact® (zie Repertorium).
- Paroxetine: Paroxetin(e), Seroxat® (zie Repertorium).
- Sertraline : Serlain®, Sertralin(e) (zie Repertorium).
- Tramadol: Contramal®, Tradonal®, Tramadol(e), Tramium® (zie Repertorium).
- Tramadol + dexketoprofen: Skudexa® (zie Repertorium).
- Tramadol + paracetamol: Algotra®, Tramadol/Paracetamol(e), Zaldiar® (zie Repertorium).

## Bronnen

- 1 Wei Yu-Jung J et al. Clinical and adverse outcomes associated with concomitant use of CYP2D6-metabolized opioids with antidepressants in older nursing home residents: a target trial emulation study. *Annals of Internal Medicine* 2024 ;177(8): 1058-1068 (doi : 10.7326/M23-3109).
- 2 RIZIV, Flash VIG-news: misbruik van opioïde pijnstillers – voor een rationeel gebruik van opioïden geraadpleegd op 18/12/2024.
- 3 BMI, Target trial emulation: applying principles of randomised trials to observational studies geraadpleegd op 27/01/2025.
- 4 JAMA, Target Trial Emulation: A Framework for Causal Inference From Observational Data geraadpleegd op 27/01/2025.
- 5 NEJM, “Target Trial Emulation” for Observational Studies – Potential and Pitfalls geraadpleegd op 27/01/2025.

### Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

### Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en  
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

### Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.