

Folia Pharmacotherapeutica augustus 2021

Tilidine/Naloxon (Valtran®) wordt uit de markt genomen

Het combinatiepreparaat **tilidine + naloxon**, beter bekend onder de naam **Valtran®**, wordt **niet verder gecommmercialiseerd (zowel de druppels als de tabletten met verlengde afgifte)**. Uit verbruiksgegevens en de bevraging van experts blijkt dat Valtran® vaak chronisch gebruikt wordt en er in de praktijk een belangrijke problematiek is van misbruik. **Door de combinatie van tilidine met naloxon is een opioïdrotatie naar een ander opioïd (ook een zwak werkend) geen goede keuze. Hoewel niet gemakkelijk, is de afbouw een rationele keuze.** Het plots stoppen van Valtran® kan leiden tot onttrekkingsverschijnselen. **Dit artikel biedt concrete afbouwschema's om Valtran® in druppelvorm of verlengde afgifte correct af te bouwen.** Het verwijst naar het Folia artikel "Afbouw van opioïden bij chronische pijn" (juni 2021), waar wordt besproken hoe men onttrekkingsverschijnselen moet aanpakken. Indien afbouw moeilijk blijkt, wordt aangeraden te overleggen of door te verwijzen naar een pijnspecialist of een arts gespecialiseerd in verslavingszorg.

Het combinatiepreparaat **tilidine + naloxon** (een opioïd in combinatie met een opioïdantagonist), beter bekend onder de naam **Valtran®** (zie Repertorium 8.3.2.), wordt **niet verder gecommmercialiseerd**. Zowel **de druppels als tabletten met vertraagde afgifte zullen niet meer op de markt beschikbaar** zijn eens de voorraden uitgeput zijn. Bij een ongewijzigde vraag naar Valtran wordt vermoed dat de voorraden in december 2021 zullen uitgeput zijn.¹



Tilidine is een matig werkend opioïd, dat in België en Luxemburg gecommmercialiseerd is in associatie met naloxon, een opioïdantagonist. Het gebruik van de associatie tilidine + naloxon wordt als sinds jaren door het BCFI afgeraden. In het Repertorium wordt het volgende vermeld: *"De bedoeling van de associatie van tilidine met naloxon is misbruik tegen te gaan. Bij gebruik van normale doses van deze associatie verwacht men dat naloxon de algemene circulatie niet bereikt (wegens eerstestapassage-afbraak in de lever). Bij inname van te hoge of te frequente doses zou naloxon, ondanks eerste passage in de lever, toch de algemene circulatie bereiken en dus het effect van tilidine tegengaan. Dit betekent ook dat deze associatie geen zin heeft indien het nodig is de dosis op te drijven, zoals bv. bij terminale patiënten."*

Uit verbruiksgegevens en uit bevraging van experts blijkt dat de combinatie tilidine + naloxon (Valtran®) vaak chronisch gebruikt wordt en dat er in de praktijk een belangrijke problematiek is van misbruik.



In België gebruikten zo'n 60 000 mensen in 2017 de associatie tilidine + naloxon? Het verbruik van tilidine + naloxon in België verminderde van 2006 tot 2017 met 17% (gemeten in verbruik in miljoen DDD, *defined daily doses*). Een verschuiving naar tramadol is mogelijks een verklaring van de dalende trend.² Het valt op dat een op de 10 gebruikers van dit preparaat een 'grote en chronische gebruiker' is, gedefinieerd als "verbruik van meer dan 365 DDD per kalenderjaar."³ Het hoogste chronische gebruik neemt sterk toe vanaf de leeftijd van 40 jaar, om een maximum te bereiken tussen de 50 en 70 jaar, waarna het weer afneemt tussen 70 en 79 jaar. Het is vooral de snelwerkende druppelvorm die gebruikt wordt.³ Zonder te willen veralgemenen, blijkt uit de bevraging van de experts dat tilidine + naloxon (Valtran) vaak langdurig (en te veel) gebruikt wordt door patiënten met chronische pijn, in combinatie met andere pijnstillers en benzodiazepines, geënt op een onderliggende psychosociale problematiek.

Het plots stoppen van het gebruik kan leiden tot potentieel ernstige dervingsverschijnselen.

Het doel van dit artikel is daarom een leidraad aan te reiken om de combinatie tilidine + naloxon (Valtran®) op een zo veilig mogelijke manier af te bouwen. **Door de combinatie van tilidine met naloxon is een opioïdrotatie naar een ander opioïd geen goede keuze. Enkel de afbouw is dus een rationele keuze.** Hoewel bij arts en patiënt de ongerustheid kan bestaan dat de chronische pijn, waarvoor het middel waarschijnlijk oorspronkelijk opgestart werd, bij afbouwen opnieuw zal optreden en ondraaglijk wordt, wijzen we erop dat het analgetisch effect van opioïden bij chronisch gebruik (zeer) sterk verminderd is [zie ook het Folia artikel “Afbouw van opioïden bij chronische pijn”, juni 2021]. De terugtrekking van de markt van Valtran® geeft een unieke kans om bij vele patiënten onnodig/inadequaat opioïdgebruik te stoppen in een grotendeels oudere patiëntengroep. **Het overschakelen naar een ander opioïd (ook een zwak) is niet onderbouwd en niet opportuun.**

Er bestaat weinig wetenschappelijke onderbouwing over afbouwschema's van tilidine + naloxon, daarom wordt gebruik gemaakt van de meest recente richtlijnen en expertopinie. We raden aan om ook het Folia artikel “Afbouw van opioïden bij chronische pijn” (juni 2021) door te nemen, dat dieper ingaat op de verschillende aspecten van de afbouw van opioïden.

Er wordt aan de artsen gevraagd om de stop van commercialisatie en de afbouw van Valtran nu reeds te bespreken met de patiënt, en het preparaat enkel nog voor te schrijven binnen het kader van afbouw. Bij de hieronder vermelde afbouwschema's wordt het concrete aantal preparaten vermeld om een volledig schema te kunnen doorlopen. De hoeveelheid hangt af van de dagelijkse dosis die de patiënt inneemt.

Behandelingsplan voor afbouw

Omdat Valtran® vaak langdurig chronisch gebruikt wordt zal de **afbouw** mogelijk **niet eenvoudig** zijn. Overleg tussen behandelend arts en apotheker met de patiënt en voldoende tijd zal noodzakelijk zijn. Indien het te moeilijk blijkt, gebeurt dit best in **overleg met een pijnspecialist of arts gespecialiseerd in verslavingszorg of wordt best een doorverwijzing** overwogen.

De kans op **onttrekkingsverschijnselen** is groot, hiervoor wordt verwezen naar het Folia artikel “Afbouw van opioïden bij chronische pijn” (juni 2021), waar deze verschijnselen en de eventuele behandeling ervan worden besproken. Bij het optreden van onttrekkingsverschijnselen is het belangrijk te pauzeren op de vorige dosis van het afbouwschema tot de patiënt zich klaar voelt om verder af te bouwen. Men mag zeker niet de dosis opnieuw opbouwen.

Naar analogie van de concrete afbouwschema's die in de Folia van juli 2021 worden voorgesteld, worden hieronder afbouwschema's aangeboden voor druppelvorm en de verlengde afgifte tabletten van tilidine + naloxon (Valtran®). Dit is een leidraad met als doel de afbouw zo geleidelijk mogelijk te doen. Individuele aanpassing van dit schema, zoals bv. een grotere spreiding, is steeds mogelijk in samenspraak met de patiënt. Men dient er vanzelfsprekend rekening mee te houden dat de beschikbaarheid van Valtran® de komende maanden steeds zal verminderen.

Afbouwschema voor tilidine + naloxon (Valtran®): druppelvorm

Volg de volgende stappen:

- Het wordt aangeraden om de **inname van de druppels terug te brengen naar 3x/d op dezelfde tijdstippen**, dit om de plasmaconcentraties zo gelijkmatig mogelijk te houden. Idealiter is dit om de 8 uur.
- **Tel het totaal aantal druppels** dat de patiënt **dagelijks** inneemt.
- **Zoek in de 1^{de} kolom** van de onderstaande tabel het **aantal druppels dat het dichtst bij dit totale aantal ligt**. De 2^{de} kolom geeft het aantal druppels per inname om de 8 uur.
 - Indien het **aantal druppels meer dan 120 druppels/dag is, verminder dan dagelijks het totale aantal druppels met 6** (d.w.z. verminder elke inname om de 8 uur met 2 druppels). Eens men 120 druppels/dag bereikt, ga dan naar de stap hieronder.

- Indien het **aantal druppels minder dan 120 druppels/dag is, verminder dan dagelijks het totale aantal druppels met 3** (d.w.z. verminder elke inname om de 8 uur met 1 druppel) tot 0.
- De voorlaatste kolom toont **hoeveel tijd men nodig heeft om het afbouwschema te doorlopen**. Maximaal is dit 8,5 weken. Het schema vertrekt van de maximale dosering van het preparaat.
- De laatste kolom is een schatting van het **aantal flesjes dat men in totaal zal nodig hebben om de afbouw te realiseren**, vanaf de plaats waar men start in het schema.
- Indien afbouw volgens dit schema moeilijk blijkt, wordt aangeraden om de afbouw in samenspraak met een pijnspecialist of een arts gespecialiseerd in verslavingszorg te doen.

Tabel 1: Afbouwschema voor tilidine+naloxon (Valtran®) druppels

Aantal druppels per dag	Aantal druppels per inname	Mg tilidine	% reductie	Benodigde tijd	Aantal flesjes
240 (max. dosis)	80	600,0		week 8+3d	4
234	78	585,0	3		4
228	76	570,0	3		4
222	74	555,0	3	week 8	4
216	72	540,0	3		4
210	70	525,0	3		3
204	68	510,0	3		3
198	66	495,0	3		3
192	64	480,0	3		3
186	62	465,0	3		3
180	60	450,0	3	week 7	3
174	58	435,0	3		3
168	56	420,0	3		3
162	54	405,0	4		3
156	52	390,0	4		2
150	50	375,0	4		2
144	48	360,0	4		2
138	46	345,0	4	week 6	2
132	44	330,0	4		2
126	42	315,0	5		2
120 (standaard dosis)	40	300,0	5		2
117	39	292,5	3		2
114	38	285,0	5		2
111	37	277,5	5		2
108	36	270,0	5	week 5	2
105	35	262,5	3		2
102	34	255,0	3		2
99	33	247,5	3		2
96	32	240,0	3		1
93	31	232,5	3		1
90	30	225,0	3		1
87	29	217,5	3	week 4	1
84	28	210,0	3		1
81	27	202,5	4		1
78	26	195,0	4		1
75	25	187,5	4		1
72	24	180,0	4		1
69	23	172,5	4		1
66	22	165,0	4	week 3	1
63	21	157,5	5		1
60	20	150,0	5		1
57	19	142,5	5		1
54	18	135,0	5		1
51	17	127,5	6		1
48	16	120,0	6		1
45	15	112,5	6	week 2	1
42	14	105,0	7		1

39	13	97,5	7		1
36	12	90,0	8		1
33	11	82,5	8		1
30	10	75,0	9		1
27	9	67,5	10		1
24	8	60,0	11	week 1	1
21	7	52,5	13		1
18	6	45,0	14		1
15	5	37,5	17		1
12	4	30,0	20		1
9	3	22,5	25		1
6	2	15,0	33		1

Uitleg

- Kolom "aantal druppels per dag": totaal aantal druppels dat een patiënt dagelijks inneemt
- Kolom "druppels per inname": aantal druppels dat een patiënt om de 8 uur inneemt
- Kolom "mg tilidine": aantal milligram tilidine dat dagelijks wordt ingenomen, afhankelijk van het totale aantal druppels per dag
- Kolom "% reductie": het berekende percentage vermindering van de dosis per dag
- Kolom "benodigde tijd": tijd nodig om het schema te realiseren. Hoe hoger de dosering, hoe langer de afbouw
- Kolom "aantal flesjes": het geschatte aantal flesjes dat men zal nodig hebben voor de totale afbouw van het preparaat, als men van een bepaald totaal aantal druppels vertrekt in het schema

Afbouwschema tilidine + naloxon (Valtran®): vertraagde vrijstelling

Volg deze stappen:

- **Zoek in de eerste kolom van de onderstaande Tabel 2 de dagelijkse dosis die de patiënt momenteel neemt**; dit is het startpunt van zijn/haar afbouwschema.
- **Bouw om de 14 dagen af**. Als men beschikt over alle preparaten om de totale afbouw te doen, kan men deze periodiciteit ook verlengen. Dit wordt individueel, in samenspraak met de patiënt bepaald.
- Men **respecteert best de innametijden**, zijnde een inname om 08:00 en om 20:00
- Het schema is berekend aan de hand van de beschikbare gecommmercialiseerde doseringen, i.e. 50 mg, 100 mg en 150 mg.
- **Met de apotheker wordt best op voorhand besproken hoeveel tabletten (en in welke dosering) nodig zullen zijn om voldoende verpakkingen te garanderen**. Door de verschillende commercieel beschikbare doseringen en aantallen per doos zijn er verschillende combinatiemogelijkheden. Er wordt best gestreefd naar **zo weinig mogelijk overschotten**. Wat hiermee gebeurt, dient duidelijk afgesproken te worden met de patiënt en apotheker.
- Indien het afbouwen **te moeilijk** blijkt, dient de patiënt **doorverwezen te worden naar een pijnspecialist of een arts gespecialiseerd in verslavingszorg**.

Tabel 2: Afbouwschema voor tilidine+naloxon (Valtran®) verlengde afgifte

Startdosering (mg/24 uur) en afbouw (om de 14 dagen)	Afbouwschema (ochtenddosering en avonddosering)
600	2x150 en 2x150
500	150+100 en 150+100
400	2x100 en 2x100
300	150 en 150
200	100 en 100
100	50 en 50
50	50 (avonddosering)

Specifieke bronnen

1. Pfizer. Rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars: Stopzetting commercialisatie Valtran Druppels voor oraal gebruik, oplossing en Valtran Retard tabletten met verlengde afgifte. Juni 2021. Via <https://www.fagg-fmfs.be/sites/default/files/DHPC%20Valtran%20NL%20-%20Website.pdf> (laatst geraadpleegd op 29/07/2021)

2. VAD, Vlaams expertisecentrum Alcohol en andere Drugs. Dossier Opiïde Pijnstillers. 2018. Via <https://www.vad.be/catalogus/detail/dossier-opioïde-pijnstillers> (laatst geraadpleegd op 29/07/2021)
3. RIZIV juryrapport. Het rationeel gebruik van opioïden bij chronische pijn. Consensusvergadering van 6 december 2018. via https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_lange_tekst_20181206.pdf (laatst geraadpleegd op 29/07/2021)

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.