

Verkeersdeelname: Remifentanil

Afkorting:

DRUID = Driving under the influence of Drugs, Alcohol and Medicines. (Europees gesubsidieerd onderzoeksproject naar de invloed van drugs, alcohol en geneesmiddelen op de verkeersveiligheid).

Datum literatuursearch: 5-6-2023

CONCLUSIE

KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum heeft remifentanil ingedeeld in categorie III met als basis onder andere literatuur met experimentele studies naar de psychomotorische, cognitieve en subjectieve effecten, DRUID en de farmacologie. Dit is vergelijkbaar met het risico in het verkeer van een bloedalcoholconcentratie van > 0.8 promille.

Aangezien er geen onderzoek is gevonden naar de duur van het aanhoudende effect, is besloten om het advies van DRUID aan te houden. Dit advies is om pas 24 uur na de laatste toediening van remifentanil weer aan het verkeer deel te nemen.

OVERWEGINGEN EN AANVULLENDE OPMERKINGEN

Toepassing

Remifentanil is een sterke analgeticum. Het heeft een snel effect en een korte werkingsduur. Remifentanil wordt als analgeticum gebruikt tijdens inductie of onderhoud van algehele anesthesie en bij kunstmatig beademde intensive care-patiënten.

Dynamiek

Remifentanil is een kortwerkend opioïde met analgetische en lokale anesthesie versterkende werking. Remifentanil bindt zich voornamelijk aan de μ -opioïdreceptor een G-eiwit-gekoppelde receptor, en bootst daarmee de werking na van morfine (ook een μ -receptoragonist). Het is qua potentie vergelijkbaar met fentanyl en qua snelheid van werking met alfentanil. Activatie van de μ -opioïdreceptoren kan leiden tot verschillende bijwerkingen, waaronder sedatie [1].

1. Machelska H, Celik MÖ. Advances in Achieving Opioid Analgesia Without Side Effects. Front Pharmacol. 2018 Nov 29;9:1388.

Acuut effect

In de studie van Black et al werd het effect van remifentanil op de cognitieve, psychomotorische en subjectieve functies onderzocht. Remifentanil veroorzaakte exoforie op de Maddox Wing-test, wat een afwijking van de oogpositie inhoudt. Deze bevinding suggereert dat remifentanil invloed had op de oogbewegingen en visuele waarneming.

Daarnaast verminderde het de prestaties op de Digit Symbol Substitution Test (DSST). Bij hogere doseringen van remifentanil was de afname in DSST-scores significant groter dan bij lagere doseringen. Dit geeft aan dat remifentanil de cognitieve functie, met name de snelheid van informatieverwerking en motorische coördinatie, nadelig beïnvloedde.

Ook had het een negatief effect op de prestaties van de Backward Digit Span-test. Wat wijst op problemen met het werkgeheugen en concentratie.

Daarnaast werden subjectieve effecten gerapporteerd die vergelijkbaar waren met die van andere opioïden. Deze effecten omvatten problemen met concentratie, een gevoel van gewicht of traagheid, duizeligheid en slaperigheid.

Duur van het effect

Het is niet duidelijk wanneer er geen effect van remifentanil meer wordt verwacht. Remifentanil heeft een korte halfwaardetijd van ong. 3-10 minuten (na staken houdt het effect 5-10 min aan)[2]. Remifentanil zou theoretisch gezien na ong. 1 uur al voor 94-97% geklaard zijn. Vanwege het kortdurende gebruik wordt accumulatie niet verwacht. Het onderzoek van Black et al. heeft aangetoond dat 60 minuten na het stopzetten van het infuus nog steeds verstoringen werden waargenomen in de DSST-test. Deze bevinding wijst op het feit dat, ondanks dat de patiënt zich normaal kan voelen, de cognitieve functies mogelijk nog steeds verminderd zijn. De klinische implicatie hiervan is dat er na het stoppen van de toediening van het medicijn nog steeds sprake kan zijn van aanhoudende cognitieve beperkingen. DRUID (informatie voor de patiënt). adviseert om een termijn van minimaal 24 uur na toediening te wachten met verkeersdeelname. Op basis van de bovenstaande punten is er besloten om het advies van DRUID te volgen. Er wordt geadviseerd om 24 uur niet deel te nemen aan het verkeer en hierna pas als de bijwerkingen volledig verdwenen zijn.

2. Informatorium Medicamentorum juni 2023

DRUID classificatiesysteem:

- category 0 (no or negligible influence on fitness to drive) [geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid.]
- category I (minor influence on fitness to drive) [weinig negatieve invloed op de rijvaardigheid.]
- category II (moderate influence on fitness to drive) [matig negatieve invloed op de rijvaardigheid.]
- category III (severe influence on fitness to drive) [ernstig negatieve invloed op de rijvaardigheid]

STUDIES

Bron	Opzet	Resultaten/ opmerkingen
Black ML, Hill JL, Zacny JP. Behavioral and Physiological Effects of Remifentanyl and Alfentanil in Healthy Volunteers. Anesthesiology 1999, 90: 718-26. RCT, placebogecontroleerd, dubbelblind	<u>Deelnemers, medicatie en moment van meting</u> 10 gezonde deelnemers kregen gedurende 120 minuten een zoutoplossing, remifentanyl (50 µg/ml, infusiesnelheid 1,4-20 ml/uur) of alfentanil (250 µg/ml, infusiesnelheid 2,6-14,1 ml/uur). De geteste doelgerichte doses (laag, gemiddeld en hoog) van remifentanyl bedroegen 0,75, 1,5 en 3 ng/ml en 16, 32 en 64 ng/ml voor alfentanil. Cognitieve en psychomotorische functies werden bepaald tijdens het infuus en op tijdstippen 15, 30, 60, 90, 120, 150 en 180 minuten na beëindiging van het infuus.	<u>Studieopzet</u> Gedurende en na de toediening werd de subjectieve functies gemeten met behulp van; • “Visual Analog Scale (VAS)”: een psychometrisch meetinstrument bestaande uit een rechte lijn gelabeld met verschillende bijvoeglijke naamwoorden zoals zweverig, misselijk, moe, licht in het hoofd etc. • Verschillende vraaglijsten waarbij er onder andere naar de gemoedstoestand en het effect van de medicatie werd gevraagd. Cognitieve/psychomotorische functies werden gemeten met behulp van: • “Maddox Wing test”: Hiermee wordt de relatieve positie van de ogen gemeten. Bepaalde medicatie zorgen ervoor dat de extraoculaire spieren van het oog uiteenlopen, wat leidt tot scheelzien (exoforie). Dit wordt beschouwd als een indicator van psychomotorische beperking. • “Digital Span Test (DST)”: Beoordeeld het werkgeheugen en de aandachtspanne door cijferreeksen te onthouden en de juiste nummers in het elektronische apparaat in te voeren. • Geluidstest: Reactietijd op een geluidsfragment. • “Backward Digit Span”: Een geheugentest waarbij cijfers in een omgekeerde volgorde moeten zetten. <u>Resultaten</u> Remifentanyl (laag: 4,8 (1,5), gemiddeld: 9,0 (2,2), hoog: 11,8 (2,1)) en alfentanil (laag: 3,1 (2,1), gemiddeld: 4,5 (1,8), hoog: 7,7 (2,6)) veroorzaakten beide exoforie op de Maddox Wing testen en verslechterden de DSST-prestaties, maar post-hoc testen lieten grotere effecten zien bij remifentanyl. (DSST alfentanil; 43,9 (3,6) en remifentanyl; 29,2 (5,2) bij hoge dosis). Bovendien verminderde remifentanyl (laag: 4,6 (0,5), gemiddeld: 3,9 (0,4), hoog: 3,4 (0,8) wel, maar alfentanil (laag: 5,7 (0,3), gemiddeld: 6,1 (0,3), hoog: 4,6 (0,4) niet, de prestatie op de Backward Digit Span. Het scala aan subjectieve effecten en bijwerkingen van remifentanyl dat in het huidige onderzoek is waargenomen, vertoont overeenkomsten met de

		gemoedstoestandseffecten en bijwerkingen die zijn vastgesteld in andere onderzoeken met gezonde vrijwilligers waarin de effecten van volledige en gedeeltelijke u-agonistische opioïden, zoals morfine, werden gekarakteriseerd. De gebruikelijke subjectieve effecten die gerapporteerd worden, omvatten problemen met concentratie, een gevoel van gewicht of traagheid, duizeligheid en slaperigheid. De duur van het herstel na remifentanil is opvallend. De prestaties op de DSST-test vertoonden nog steeds verstoringen 60 minuten nadat de infusies waren gestopt. Gemiddeld werden er 60 minuten na de remifentanil-infusie acht symbolen minder getekend dan op hetzelfde tijdstip na de zoutoplossing-infusie. In een eerdere studie waarin de DSST-prestaties werden beoordeeld nadat deelnemers een placebo-drankje hadden ingenomen of een alcoholisch drankje dat een bloedalcoholgehalte van 0,11% veroorzaakte, werden negen symbolen minder getekend in de laatste situatie. Deze beperking is een verrassende bevinding, gezien de halfwaardetijd van remifentanil 3-10 minuten bedraagt. De klinische relevantie van deze bevinding is dat patiënten die remifentanil krijgen, zich na het stoppen van de infusie snel weer normaal kunnen voelen en hun fysiologische parameters kunnen terugkeren naar basale niveaus, maar ze kunnen nog steeds cognitief worden belemmerd door het medicijn. <u>Opmerkingen KNMP</u> Ondanks een kleine onderzoekspopulatie, zijn er toch effecten te meten. Daarom is een effect op de rijvaardigheid heel aannemelijk.
Larsen B, Seitz, A, Larsen R. Recovery of Cognitive Function After Remifentanil Propofol Anesthesia: A Comparison with Desflurane and Sevoflurane Anesthesia. Anesth Analg 2000; 90:168.	<u>Deelnemers</u> 60 ASA (American Society of Anesthesiologists) I-II patiënten (18-65 jaar) <u>Medicatie</u> Groep 1: Totale IV anesthesie protocol met remifentanil en propofol Start: 0,5 ug/kg/min Na intubatie: 0,25 ug/kg/min Propofol: 3 mg/kg/uur Groep 2: Desfluraan-N2O groep (met voorafgaande toediening van fentanyl 2 mg/kg).	<u>Studieopzet</u> De volgende metingen/testen werden: 1. de ontwakingstijd (in minuten) vanaf het beëindigen van de anesthesie tot het openen van de ogen 2. een gemodificeerde Aldrete-herstelscore, een veelgebruikte schaal om te bepalen wanneer postoperatieve patiënten veilig kunnen worden ontslagen uit de Post Anesthesia Care Unit (PACU). (7 of hoger). 3. Digit Substitution Test (DSST) 4. Trieger Dot Test (TDT) Alle mogelijke ongunstige gebeurtenissen of ervaringen tijdens zowel de intra- als postanesthesie werden beoordeeld en gedocumenteerd.

	Groep 3: Sevofluraan-N2O groep (met voorafgaande toediening van fentanyl 2 mg/kg) Moment van meting De Digit Substitution Test (DSST) en Trieger Dot Test (TDT) werden een dag voor de operatie gemeten en op 30, 60 en 90 minuten na het stoppen van de anesthesie	Resultaten In de vroege herstelfase vertoonden patiënten die remifentanil ($3,7 \pm 2,6$) kregen een significant snellere ontwakking dan patiënten die desfluraan ($6,2 \pm 2,6$) of sevofluraan ($7,8 \pm 2,9$) kregen. Patiënten die remifentanil kregen, vertoonden een neiging tot minder foutieve reacties op de Trieger Dot Test (TDT) dan patiënten die desfluraan-of sevofluraan toegediend kregen. Dertig minuten na het stoppen van de anesthesie gaven significant meer patiënten in de remifentanil- en desfluraangroep (87% en 83%) correcte antwoorden op de Digit Substitution Test (DSST) dan in de sevofluraangroep (56%). Na 60 minuten was dit alleen het geval voor patiënten die remifentanil kregen. Negentig minuten na toediening van de anesthesie kon geen verschil worden aangetoond op deze test tussen de drie groepen. Opmerkingen KNMP - Het is niet bekend wat het effect van enkel remifentanil is, het wordt hier in combinatie met propofol toegediend. - Remifentanil wordt in Nederland o.a. gebruikt als analgeticum bij algehele anesthesie. Dit zal veelal in combinatie met propofol zijn. Om deze reden is de studie opgenomen in deze risicoanalyse.
Dressler I, Fritzsche T, Cortina K, Pragst F, Spies C, Rundshagen I. Psychomotor dysfunction after remifentanil/propofol anaesthesia. Eur J Anaesthesiol 2007, 24: 347-54 Pilot studie	Deelnemers 37 ASA (American Society of Anesthesiologists) I-III patiënten (18+) Medicatie Remifentanil 0,5 ug/kg/min continue gevolgd door propofol 3 ug/ml Moment van meting De SKT (Syndrom-Kurztest), een cognitieve beoordelingstest, werd uitgevoerd op de dag vóór de algehele anesthesie (T0), evenals 10 minuten, 30 minuten, 90 minuten en 24 uur na extubatie (T1).	Studieopzet De SKT (Syndrom-Kurztest) is een cognitieve test ontworpen om geheugen, motorische vaardigheden en aandacht te beoordelen.. De test bestaat uit negen subtests, waarbij elke taak een maximale uitvoeringstijd van 60 seconden heeft. Er zijn vijf parallelle versies om leereffecten te verminderen. De SKT heeft een spelachtig karakter om patiënten te motiveren en veranderingen in motivatie te minimaliseren. In deze studie werd de SKT gebruikt vanwege de praktische overwegingen in de vroege herstelperiode na een operatie. Bovendien werd met behulp van 3 subtests de psychomotorische vaardigheden gemeten 10 en 30 minuten na extubatie.

		<u>Resultaten</u> Tot 90 minuten na de operatie en anesthesie waren de psychomotorische prestaties significant verminderd, zoals aangegeven door de lagere testresultaten in alle SKT-subtests ($P < 0,007$ versus de baseline T0). Desalniettemin was er een voortdurende verbetering in de psychomotorische prestaties bij het vergelijken van T10, T30 en T90, zoals aangegeven door de testresultaten van ST 3, ST 4 en ST 5. De samengevatte score van ST 3, ST 4 en ST 5 was als volgt: T0: 37 (16,5); T10: 90 (64); T30: 69 (40); T90: 52 (20); T1: 39 (13); $P < 0,001$. In de drie geheugen-subtests (ST 2, ST 8 en ST 9) was de psychomotorische prestatie nog steeds verminderd op de eerste postoperatieve dag ($P < 0,005$; T1 versus T0). Er was geen correlatie tussen de plasmaconcentratie van propofol en de resultaten van de psychometrische tests. <u>Opmerkingen KNMP</u> • Het is niet bekend wat het effect van enkel remifentanil is, het wordt hier in combinatie met propofol toegediend. • Remifentanil wordt in Nederland o.a. gebruikt als analgeticum bij algehele anesthesie. Dit zal veelal in combinatie met propofol zijn. Om deze reden is de studie opgenomen in deze risicoanalyse.
--	--	---

Classificaties

Bron	Resultaten/ opmerkingen
DRUID: Classification of medicinal drugs and driving: Co-ordination and synthesis report. 4.4.1 (21-07-2011) DRUID: Establishment of framework for classification/categorisation and labelling of medicinal drugs and driving annex 7-N01-Anesthetics medicines Fact sheet table 20	DRUID categorie: III Category III (severe influence on fitness to drive) [ernstig negatieve invloed op de rijvaardigheid.] • Inform the patient that the medication can cause side effects that impair driving and that reaction time can also be reduced without experiencing side effects. • Advise the patient (and explain to caregivers) not to drive until the next visit after start of treatment or after changes in dosage. • Advise the patient also to be careful in other situations than driving (e.g. using machinery and working at heights) • Advise the patient to strictly follow the prescribed doses and the intake scheme. • Advise the patient to avoid any alcohol or other psychoactive substances during the treatment. • Opiate cessation can also cause behavioral changes and requires follow-up and counseling. Information for the patient - Advise the patient (and explain to caregivers), in the event an early discharge is envisaged following general anaesthesia, not to drive or operate machinery during the first 24 hours after anaesthesia. - Advise the patient (and explain to caregivers) not to drink any alcohol 24 hours after anaesthesia

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Ultiva poeder voor concentraat voor oplossing voor injectie/infusie 11-5-2022	Na anesthesie met remifentanyl dient de patiënt geen auto te besturen of een machine te bedienen. De arts moet beslissen wanneer deze activiteiten weer mogen worden hervat. Geadviseerd wordt de patiënt te vergezellen wanneer deze naar huis terugkeert en om alcoholische dranken te vermijden.
	Relevante bijwerkingen: Zelden; sedatie tijdens herstel na algehele anesthesie

	Contra-indicatie	Actie	Categorie	Datum
Beslissing	Ja/Ja	Ja	III	14-12-2023

