

# Morbide obesitas: Remifentanil

7355

BIS: Bispectrale index  
 BMI: Body mass index  
 IBW: Ideal body weight  
 LBW: Lean body weight  
 LBM: Lean body mass  
 MDAPE Mediane absolute voorspellingsfout  
 MDPE Mediane voorspellingsfout  
 MO: Morbide obesitas  
 RYGB: Roux-en-Y gastric bypass  
 TBW: Total body weight  
 TCI: Target controlled infusion

## Conclusie

Remifentanil dient bij morbide obesitas op basis van ideal body weight (IBW) te worden gedoseerd om overdosering te voorkomen.

## Opmerkingen

Remifentanil is een opiaatantagonist met een uniek farmacokinetisch profiel. Het wordt door niet-specifieke bloed- en weefselesterasen omgezet tot een vrijwel inactieve carbonzuurmetaboliet en heeft daardoor een zeer korte halfwaardetijd van 3-10 minuten.

| Onderbouwend                                                                                                                                                                                     | Bewijs | BMI / kg                                                                                                                                                                                                                          | Belangrijkste resultaten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Opmerkingen KNMP                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Liu N et al. Feasibility of closed-loop co-administration of propofol and remifentanil guided by the bispectral index in obese patients: a prospective cohort comparison. BJA 2015;114(4):605-14 | 4      | <p>Obese groep (n=30)*: BMI 43 (40-49) kg/m<sup>2</sup> TBW 119 (105-136) kg IBW 57 (52-64) kg</p> <p>Controle groep (n=29)*: BMI 23 (21-25) kg/m<sup>2</sup> TBW 65 (57-72) kg IBW 59 (52-64) kg</p> <p>* Mediaan (IQ range)</p> | <p><b>Resultaten:</b></p> <p>In deze studie werd propofol en remifentanil toegediend aan obese patiënten (BMI &gt;35 kg/m<sup>2</sup>) en controles (BMI &lt;25 kg/m<sup>2</sup>) op geleide van bispectrale index (BIS). Primair werd gekeken naar de propofol en remifentanil consumptie gedurende de ingreep.</p> <p>De hoeveelheid remifentanil per kg TBW tijdens inductie van anesthesie verschilde significant tussen obese en controlepatiënten (1,0 µg/kg TBW vs. 2,2 µg/kg TBW, p &lt;0,001). Per kg IBW was er geen verschil (2,2 µg/kg IBW vs. 2,0 µg/kg IBW, p = 0,48). De onderhoudsfase liet hetzelfde beeld zien. Per kg TBW was de hoeveelheid remifentanil 0,12 µg/kg/min vs. 0,25 µg/kg/min bij resp. obese en controlepatiënten (p &lt;0,001). Per kg IBW was dit 0,26 µg/kg/min vs. 0,27 µg/kg/min (p = 0,50). Het percentage tijd met adequate anesthesie (BIS 40-60) was ongeveer 85% en vergelijkbaar tussen beide groepen (p = 0,46).</p> | <p><b>Opmerkingen KNMP:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- De dosering werd gedurende de ingreep automatisch ingesteld op geleide van effect (namelijk BIS) en niet op basis van gewichtsmaat.</li> <li>- Er is niet weergegeven hoe de initiële dosis werd bepaald.</li> </ul> |

|                                                                                                              |   |                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                              |   |                                                                                                                                       | Remifentanil kan het best o.b.v. IBW worden gedoseerd.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Egan TD et al.<br>Remifentanil pharmacokinetics in obese versus lean patients. Anesthesiology 1998;89:557-60 | 3 | <p>Obese groep (n=12):<br/>TBW 113 ± 17 kg<br/>LBM 62 ± 14 kg</p> <p>Controle groep (n=12):<br/>TBW 64 ± 10 kg<br/>LBM 50 ± 10 kg</p> | <p><b>Resultaten:</b><br/>Patiënten ontvingen eenmalig 7,5-10 µg/kg TBW. Obese patiënten wogen tenminste 80% meer dan hun IBW. De controlegroep werd gematcht en zat binnen 20% van IBW. Voor iedere patiënt werd een plasma-tijdcurve gemaakt. Vd en CL werden berekend o.b.v. een twee-compartimentenmodel.</p> <p>De absolute waarden voor Vd en Cl waren niet significant verschillend tussen beide groepen. In het NONMEM populatiemodel met de beste fit, waren verschillende parameters gecorrigeerd voor LBM. Simulaties voor een obese vrouw en niet-obese vrouw, resulteerden in veel hogere (3-voudige) concentraties in de obese vrouw wanneer werd gedoseerd op TBW.</p> <p>De auteurs concluderen dat het doseringsregime gebaseerd moet zijn op LBM of IBW. De auteurs geven aan dat IBW makkelijker te berekenen is, en overeenkomt met LBM.</p> | <p><b>Opmerkingen KNMP:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- De toegediende dosis is veel hoger dan gebruikelijk, zodat remifentanil gedurende langere tijd meetbaar was. Bijwerkingen traden slechts bij 2 obese patiënten op.</li> <li>- Het gemiddelde BMI in de obese groep was 38,6 kg/m<sup>2</sup> (range 33,7 – 42,9 kg/m<sup>2</sup>).</li> <li>- LBM werd berekend met een formule waarvan bekend is dat deze het LBM bij MO onderschat.</li> </ul> |

| Overig                                                                                                                                                                               | BMI / kg                                                                                                                          | Belangrijkste resultaten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Opmerkingen KNMP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Moustafa AAM et al.<br>Impact of obesity on recovery and pulmonary functions of obese women undergoing major abdominal gynaecological surgeries. J Clin Monit Comput 2016;30:333-339 | <p>Obese groep (n=48):<br/>BMI 33 ± 1 kg/m<sup>2</sup></p> <p>Morbide obese groep (n=32):<br/>BMI 40,2 ± 2,2 kg/m<sup>2</sup></p> | <p><b>Resultaten:</b><br/>Prospectieve studie met 80 vrouwen die een gynaecologische ingreep ondergingen. Inductie van anesthesie vond plaats met een bolus remifentanil (1 µg/kg) gevolgd door propofol (1,5 mg/kg) en cisatracurium (0,15 mg/kg). Gedurende de ingreep werd anesthesie behouden met remifentanil (14 µg/kg/h) en sevofluraan (1,24%).</p> <p>Morbide obese patiënten hadden een langere tijd tot ontwaken, tijd tot extubatie, tijd tot aankomst op verkoever en tijd tot oriëntatie (alle p &lt;0,05). Ook de verblijftijd in het ziekenhuis was significant langer voor morbide obesen (7,1 ± 1,6 dagen versus 6 ± 2 dagen).</p> | <p><b>Opmerkingen KNMP:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dosering vond plaats op basis van TBW. De auteurs vermelden niet of aanpassing van de dosering overwogen is. Het regime van anesthesie is afkomstig uit studies met niet-obese patiënten.</li> <li>- Het is onduidelijk wat de primaire uitkomstmaat van deze studie was.</li> </ul> |

|                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                              | De auteurs concluderen dat remifentanil met sevofluraan een adequate combinatie is voor anesthesie in obese en morbide obese patiënten.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| La Colla L et al.<br>Predictive performance of the 'Minto' remifentanil pharmacokinetic parameter set in morbidly obese patients ensuing a new method for calculating lean body mass. Clin Pharmacokinet 2010;49(2):131-139 | N = 15 (allen vrouw)<br>Mediane BMI 70,3 kg/m <sup>2</sup> (range 69,3-71,5 kg/m <sup>2</sup> )<br>Mediane TBW 190 kg (range 183-196 kg)                                                                     | <b>Belangrijkste resultaten:</b><br>Bij target controlled infusion (TCI) van remifentanil wordt gebruik gemaakt van het Minto model. Dit onderschat de covariabele LBM (o.b.v. James) bij MO. In deze studie wordt het voorspellend vermogen van een nieuw model bepaald, waarin het systeem wordt gemanipuleerd om het juiste LBM (o.b.v. Janmahasatian) te gebruiken door een 'fictieve lengte' in te voeren.<br><br>Remifentanil werd toegediend via continue infusie en gedoseerd op basis van effect (hemodynamische stabiliteit). Bloedafname was iedere 10 minuten gedurende de ingreep. De fit o.b.v. James werd vergeleken met Janmahasatian. Mediaan LBM was 5,3 kg (range 2,2-8,3 kg) o.b.v. James en 68,2 kg (range 64,2-70,2 kg) o.b.v. Janmahasatian. De "mediane voorspellingsfout (MDPE)" en "mediane absolute voorspellingsfout (MDAPE)" waren kleiner o.b.v. Janmahasatian (p<0,001), wat duidt op een betere fit van het model voor MO. Door gebruik van de 'fictieve lengte' worden de correcte farmacokinetische parameters voor TCI berekend. | <b>Opmerkingen KNMP:</b><br>- Dit model is nog niet prospectief gevalideerd. In de studie werden alleen vrouwen geïncludeerd, waardoor de voorspellende waarde bij mannen onbekend is.<br>- Door de fictieve lengte in te voeren, komt het LBM overeen met de berekening van Janmahasatian. LBM wordt in het Minto model gebruikt voor het berekenen van covariabelen zoals Vd, CL en snelheidsconstante tussen de compartimenten (k). |
| Tomasz M. Gaszynski et al.<br>Post-anesthesia Recovery after Infusion of Propofol with Remifentanil or Alfentanil or Fentanyl in Morbidly Obese Patients, 2004, Obesity Surgery, 14, 498-504                                | N = 60<br>Verdeeld over 3 groepen.<br><br>Alfentanil (n=18, 3 geëxcludeerd):<br>BMI 41,32 ± 5,06 kg/m <sup>2</sup><br><br>Remifentanil (n=20):<br>BMI 42,36 ± 5,19 kg/m <sup>2</sup><br><br>Fentanyl (n=22): | <b>Belangrijkste resultaten:</b><br>Deze studie werd gedaan in patiënten met morbide obesitas die een RYGB ondergingen.<br><br>De duur tot herstel na de operatie en het stoppen met propofol kwam bij gebruik van alfentanil meer overeen met remifentanil dan met fentanyl. Dit duurde langer in de groep die fentanyl kreeg.<br><br>Postoperatieve pijn, misselijkheid en braken kwam bij de alfentanil groep meer overeen met fentanyl. Dit kwam vaker voor in de groep die remifentanil kreeg.<br><br>De verschillen tussen alfentanil en remifentanil of fentanyl waren niet significant.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>Opmerkingen KNMP:</b><br>- Significante verschillen werden alleen gevonden in de groep die remifentanil kreeg in vergelijking met de groep die fentanyl kreeg.                                                                                                                                                                                                                                                                      |

|                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                     | <p>BMI 43,42 ± 6,78 kg/m<sup>2</sup></p> <p><b>Dosering op IBW:</b><br/> Alfentanil 15 µg/kg gevolgd door 1.0-1.5 µg/kg/min</p> <p>Remifentanil 1 µg/kg gevolgd door 0.25-1.5 µg/kg/min</p> <p>Fentanyl 5 µg/kg gevolgd door 0.025-0.05 µg/kg/min</p>                                                                                 | <p>Alfentanil, remifentanil en fentanyl kunnen veilig gebruikt worden bij patiënten met morbide obesitas (BMI &lt;50 kg/m<sup>2</sup>) zonder co-morbiditeiten die effect hebben op de ademhalingsaandrijving.</p> <p>Dosering is berekend op basis van het IBW. Volgens de auteurs van dit artikel was dit makkelijker te berekenen en lijkt dit meestal erg op het LBM.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                          |
| <p>Salihoglu Z et al.<br/> Comparison of effects of remifentanil, alfentanil and fentanyl on cardiovascular responses to tracheal intubation in morbidly obese patients, 2002, Eur J Anaesthesiol. 19(2):125-8.</p> | <p>N = 80<br/> Verdeeld over 4 groepen.</p> <p>Alfentanil: BMI 53,17 kg/m<sup>2</sup> (48.1-63.2 kg/m<sup>2</sup>)</p> <p>Remifentanil: BMI 55.67 kg/m<sup>2</sup> (48.5-78.4 kg/m<sup>2</sup>)</p> <p>Fentanyl: BMI 54.3 kg/m<sup>2</sup> (49-78.4 kg/m<sup>2</sup>)</p> <p>Controle: BMI 53.17 +/- (48.1-63.2 kg/m<sup>2</sup>)</p> | <p><b>Belangrijkste resultaten:</b><br/> In deze studie werd het effect van remifentanil (1 µg/kg +infusie), alfentanil (10 µg/kg) en fentanyl (1 µg/kg) op het cardiovasculaire systeem tijdens laryngoscopie en endotracheale intubatie bekeken.</p> <p>Het hartritme en de systolische, diastolische en gemiddelde arteriële druk werd gemeten.</p> <p>Arteriële druk nam af in alle groepen. De afname was vooral te zien bij alfentanil en remifentanil. Het hartritme nam af in alle groepen (behalve de controle groep).</p> <p>Na intubatie was het hemodynamische effect bij fentanyl, remifentanil en alfentanil vergelijkbaar.</p> | <p><b>Opmerkingen KNMP:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Niet duidelijk of het TBW, IBW of LBW is gebruikt bij berekening van de dosering van remifentanil.</li> <li>- Alleen de samenvatting is beschikbaar.</li> </ul> |
|                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                          |

|                       |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SPC Ultiva 10-08-2018 |  | <p><i>Patiënten met een overgewicht</i><br/>Het wordt bij handmatig gecontroleerde infusie aanbevolen om bij patiënten met een overgewicht de Ultiva dosering te reduceren en te baseren op het ideale lichaamsgewicht omdat de klaring en het verdelingsvolume van remifentanil beter overeenkomt met het ideale lichaamsgewicht dan met het werkelijke lichaamsgewicht.</p> <p>Bij het berekenen van de Lean Body Mass (LBM) die in het Minto-model* wordt gebruikt, wordt de LBM bij vrouwen met een Body Mass Index (BMI) hoger dan 35 kg/m<sup>2</sup> en bij mannen met een BMI hoger dan 40 kg/m<sup>2</sup> waarschijnlijk onderschat. Om bij deze patiënten onderdosering te voorkomen, dient Ultiva TCI zorgvuldig naar de individuele respons te worden getitreerd.</p> <p>*Remifentanil kan ook worden toegediend middels 'Target Controlled Infusion' (TCI) met een goedgekeurd infusiehulpmiddel dat beschikt over het farmacokinetische model van Minto met als covariabelen leeftijd en 'Lean Body Mass' (LBM) (Anesthesiology 1997; 86: 10-23).</p> | <p><b>Opmerkingen KNMP:</b><br/>TCI wordt ontraden bij patiënten met MO. In het Minto model wordt de covariabele LBM berekend op basis van James et al (1976). Bij een zeer hoog TBW wordt LBM onderschat, waardoor onderdosering plaatsvindt. Bij een TBW boven het zogenaamde kritische gewicht (Critical weight, Cw) resulteert het LBM zelfs in een negatieve waarde.</p> <p>Zie ook La Colla L et al. Pharmacokinetic model-driven remifentanil administration in the morbidly obese: the 'critical weight' and the 'fictitious height', a possible solution to an unsolved problem? Clin Pharmacokinet 2009;48(6):397-398</p> |
|-----------------------|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

#### Opmerkingen:

- In het artikel van Kim et al (2017)<sup>1</sup> wordt een nieuw PK-model beschreven dat de farmacokinetiek van remifentanil in ouderen en (morbide) obese patiënten nauwkeurig voorspelt. Hiervoor werden patiëntgegevens uit eerdere publicaties gebruikt (229 patiënten met 4455 metingen). Covariaten in dit model zijn TBW, vetvrije massa (op basis van Janmahasatian et al (2005)<sup>2</sup>) en leeftijd. Dit model kan worden gebruikt in TCI en PK-simulaties.

<sup>1</sup>Kim TK et al. Disposition of remifentanil in obesity: a new pharmacokinetic model incorporating the influence of body mass. Anesthesiology 2017;126:1019-32

<sup>2</sup>Janmahasatian S et al. Quantification of lean bodyweight. Clin Pharmacokinet 2005;44:1051-65

|                      | Wijziging kinetiek | Actie |  | Datum           |
|----------------------|--------------------|-------|--|-----------------|
| Beslissing werkgroep | Nee                | Ja    |  | 18 januari 2021 |