

Nierfunctie: remifentanil

1581

Clcr = creatinineklaring, ESRD = end stage renal disease

Bron	Bewijs	Effect	Opmerkingen
ref. 1 Pitsiu M ea. Pharmacokinetics of remifentanil and its major metabolite, remifentanil acid, in ICU patients with renal impairment. Br J Anaesth 2004;92:493-503.	2	t _{1/2} gemiddeld is langer bij 30 personen met Clcr 0-49 ml/min (waarvan 14 dialysepatiënten) dan bij 10 personen met Clcr 44-84 ml/min na infusie van remifentanil gedurende maximaal 72 uur met startdosis 6 of 9 µg/kg/uur en daarna getitreerd. De metabole klaring van remifentanil en de metaboliet, de metabole ratio en t _{1/2} gemiddeld van de metaboliet zijn significant verschillend tussen de 2 groepen.	"pharmacokinetics of remifentanil were not significantly altered in ICU patients with moderate/severe renal impairment, even after continuous i.v. administration for up to 3 days."
ref. 2 Registratiedossier (deel IB) Ultiva 3-7-2002.	0	De farmacokinetiek is niet wezenlijk beïnvloed bij patiënten met verschillende gradaties van nierfunctiestoornissen, zelfs niet na een toediening tot 3 dagen op de ICU. De klaring van de carboxylzuurmetaboliet is verminderd bij patiënten met nierfunctiestoornissen. Bij IC-patiënten met matige/ernstige nierfunctiestoornissen kan verwacht worden dat de concentratie van de carboxylzuurmetaboliet tot 100-voudig kan stijgen tijdens steady state. De beschikbare relevante klinische gegevens laten zien dat cumulatie van de metaboliet niet resulteert in klinisch relevante µ-opioïde effecten, zelfs niet na het toedienen van remifentanil gedurende 3 dagen bij deze patiënten. Gegevens over de veiligheid en het farmacokinetisch profiel van de metaboliet na infusies van Ultiva voor periodes langer dan 3 dagen zijn niet beschikbaar.	Dosisaanpassing bij patiënten met een nierfunctiestoornis, inclusief intensive care patiënten, is niet noodzakelijk.

Risicogroep	
-------------	--

Opmerkingen:

- Projectgroep: de dosering van opioïden wordt in de praktijk op basis van het effect ingesteld. Een verminderde nierfunctie wordt op zichzelf niet als argument beschouwd; de leeftijd wel, maar meer op basis van andere wijzigingen dan de nierfunctie. In alle gevallen zal geprobeerd worden met de laagste dosering te beginnen, en zo nodig de dosis op te hogen op geleide van het effect. Daarom wordt ervan uitgegaan dat een waarschuwing op basis van een verminderde nierfunctie in de meeste gevallen niet relevant zal zijn, met name wanneer het product alleen kortdurend wordt gebruikt en een goede controle waarschijnlijk is.
- Breen D ea. Offset of pharmacodynamic effects and safety of remifentanil in intensive care unit patients with various degrees of renal impairment. Crit Care 2004;8:R21-30. "The µ opoid effects of remifentanil were not prolonged in patients with renal impairment. The time to offset of the pharmacodynamics effects of remifentanil were similar between the two treatment groups (Clcr ≥ 50 ml/min en Clcr < 50 ml/min) and were independent of the duration of infusion for up to 72 hours. This is because of the predictable, rapid, organ independent metabolism of remifentanil by nonspecific esterases in the blood and tissues. The time to offset of pharmacodynamic effects was not correlated with the remifentanil acid concentration."

Clcr < 10 ml/min:

- Hoke JF ea. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil in persons with renal failure compared with healthy volunteers. Anesthesiology 1997;87:533-41. De farmacokinetische parameters voor remifentanil zijn niet anders bij 15 personen met een verminderde nierfalen (waarvan 14 dialysepatiënten) in vergelijking met 8 personen met normale nierfunctie na 0.0125 µg/kg/min gedurende 1 uur en dan 0.025 µg/kg/min gedurende 3 uur of 0.025 µg/kg/min gedurende 1 uur en dan 0.05 µg/kg/min gedurende 3 uur. De

farmacokinetische parameters van de metaboliet GR90291 zijn wel anders bij patiënten met een verminderde nierfunctie. AUC 22-34 x en Cmax 3-3.5 x zo hoog, $t_{1/2}$ is 15-20 x verlengd. De metaboliet wordt enigszins verwijderd door dialyse. "no change in the clearance of remifentanyl was observed in persons with renal disease. During a typical surgical procedure in a patient with renal failure, the concentration of the principal metabolite, GR90291, is unlikely to accumulate to concentrations that will elicit any significant opioid effect."

- Dershwitz M ea. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl in volunteers with severe hepatic or renal dysfunction. J Clin Anesth 1996;8:88S-90S = zelfde studie als Hoke JF ea. Anesthesiology 1997;87:533-41.
- Dahaba AA ea. Total intravenous anesthesia with remifentanyl, propofol and cisatracurium in end-stage renal failure. Can J Anaesth 1999;46:696-700. ESRD verlengd niet de hersteltijd van totale intraveneuze anesthesie met remifentanyl en propofol.
- Dahaba AA ea. End-stage renal failure reduces central clearance and prolongs the elimination half life of remifentanyl. Can J Anaesth 2002;49:369-74. Het schijnbare distributievolumen bij steady state is significant lager bij 13 dialysepatiënten in vergelijking met 13 personen met een normale nierfunctie na 1-malige toediening van 0.1 µg/kg/min gedurende 20 minuten. Tevens is de centrale klaring significant verminderd en de eliminatiehalfwaardetijd verlengd bij de dialysepatiënten. De verschillen zijn wel bescheiden en kunnen verklaard worden door het verminderde distributievolumen in de periode die op de dialysesessie volgt.

	Wijziging kinetiek	Actie	Clcr grens	Datum
Beslissing projectgroep	Ja	Nee	-	24 mei 2005

Raadpleegtekst	Besluit van de projectgroep Geneesmiddelen bij verminderde nierfunctie van WINAp Geneesmiddelinformatie op 24-5-2005: bij creatinineklaring groter dan 10 ml/min is aanpassen van de dosis of het doseerinterval van remifentanyl niet nodig. Bij creatinineklaring kleiner dan 10 ml/min: een algemeen advies kan niet worden gegeven. Per patiënt gebruik afwegen en dosering bepalen. Bij verminderde nierfunctie kan cumulatie van de vrijwel inactieve carbonzuurmetaboliet optreden. Dit heeft klinisch geen relevante invloed op de duur van het µ-opioïde effect. De dosering van opioïden wordt ingesteld op geleide van het effect. Dit is bij een verminderde nierfunctie niet anders. Literatuur: - Pitsiu M ea. Pharmacokinetics of remifentanyl and its major metabolite, remifentanyl acid, in ICU patients with renal impairment. Br J Anaesth 2004;92:493-503. - Registratiedossier (deel IB) Ultiva.
----------------	--