

Obesitas met BMI ≥ 40 kg/m²: fentanyl

ABW, adjusted bodyweight; ARDS, acuut respiratoir distress syndroom; aOR, adjusted odds ratio; ASA, American Society of Anesthesiologists-klasse; BI, betrouwbaarheidsinterval; BMI, body mass index; CPAP, continuous positive airway pressure; ECMO, extracorporale membraanoxygenatie; IBW, ideal body weight; ICU, intensive care unit; I.V., intraveneus; LBM, lean body mass (vetvrije massa); LBW, lean body weight (vetvrij gewicht); LLOC, lowest level of consciousness (laagste niveau van bewustzijn); MV, mechanische beademing; NS, niet significant; OPU, transvaginale echogelegeide oocytpunctie; OR, odds ratio; OSA, obstructief slaapapneu; PD, farmacodynamie; PE, performance error; PK, farmacokinetiek; PK_{massa}, pharmacokinetic mass (farmacokinetische massa); OUD, opioid use disorder; PS, pijnscore; RASS, Richmond Agitation-Sedation Scale; RYGB, Roux-en-Y gastric bypass; SAS, Riker Sedation-Agitation Scale; SD = standaarddeviatie; TBW, total body weight; VAS, visual analogue scale ; VC, vitale capaciteit; V_{infuus}, infusiesnelheid.

Conclusie

Er is geen informatie gevonden voor fentanyl in oromucosale, sublinguale en nasale toediening bij patiënten met obesitas met BMI ≥ 40 kg/m². Daarnaast is er onvoldoende informatie gevonden voor fentanyl in transdermale toediening bij patiënten met obesitas met BMI ≥ 40 kg/m². Over het algemeen wordt bij deze toedieningsvormen de dosering van fentanyl op geleide van effect getriteerd. Dit is bij obesitas met BMI ≥ 40 kg/m² niet anders.

Twee studies van Shibutani et al. concluderen dat doseren op basis van totaal lichaamsgewicht (TBW) in obese patiënten mogelijk leidt tot overdosering. Volgens de auteurs bestaat er een lineair verband tussen het "farmacokinetisch gewicht" (PK_{massa}) (waaronder de auteurs het doseergewicht voor fentanyl verstaan) en de klaring van fentanyl. Ze stellen dat bij obesitas de meest nauwkeurige benadering voor de dosering van intraveneus (i.v.) toegediend fentanyl wordt bereikt wanneer de PK_{massa} als gewichtsmaat wordt gebruikt.

Bij intrathecale en epidurale toediening kan op basis van de beperkte informatie geen algemeen advies worden gegeven.

Aanvullende opmerkingen

Voor het berekenen van de dosering van fentanyl i.v. op basis van de PK_{massa}, biedt Shibutani et al. (2005) een tabel waarin de PK_{massa} (in kg) wordt vermeld voor lichaamsgewichten tot 200 kg. Als het lichaamsgewicht buiten dit bereik valt, kan de PK_{massa} worden berekend met de formule: $PK_{massa} = 52 / [1 + (196,4 \times e^{0,025 \times TBW} - 53,66) / 100]$, waarin e staat voor de constante van het natuurlijke logaritme (ong. gelijk aan 2,71828). Het is belangrijk op te merken dat de relatie tussen TBW en PK_{massa} tot 100 kg TBW vrijwel lineair is, maar boven 140 kg TBW afvlakt tot een plateau. Dit betekent dat de verschillen tussen TBW en PK_{massa} bij een gewicht boven 140 kg groter zullen zijn dan bij gewichten tot 100 kg.

		Wijziging PK/PD?	Actie	Datum
Beslissing werkgroep	parenteraal	Ja	Ja	23-9-2024
	oromucosaal, sublinguaal, transdermaal, nasaal	Onbekend	Nee	

Literatuur

Onderbouwend

Bron	BMI/kg	Resultaten	Opmerkingen
Shibutani K et al. Accuracy of pharmacokinetic models for predicting plasma fentanyl concentrations in lean and obese surgical patients – Derivation of dosing weight ("pharmacokinetic mass"). Anesthesiology 2004;101:603-13 PK-studie Intraveneus Bewijskracht: 4	Groep L: TBW = 69±8 kg BMI = 24±2 kg/m² Groep O: TBW = 125±33 kg* BMI = 44±12 kg/m²* *p <0,01	Shibutani et al. onderzochten de invloed van totaal lichaamsgewicht (TBW) en andere gewichtsmaten op het model van Shafer (bestaand model voor het voorspellen van fentanyl plasmaconcentraties, gebaseerd op patiënten met een normaal gewicht) Plasmaconcentraties werden bepaald voor 70 patiënten met normaal gewicht (groep L, BMI < 30 kg/m² en TBW < 85 kg) en 39 patiënten met obesitas (groep O, BMI >30 kg/m² en TBW ≥ 85 kg). Beide groepen ondergingen een grote operatie en ontvingen een oplaaddosis fentanyl (1-2 µg/kg), gevolgd door continu infuus (aflopend naar 0,02-0,03 µg/(kg min)). Resultaten - Voorspellen van concentraties met het model van Shafer resulteerde in overschatting van de concentratie bij groep O. - De performance error (PE) en TBW hadden een niet-lineair verband (R² = 0,689; p <0,001). Bij toenemende TBW werd PE negatiever. Met behulp van dit verband is een correctiefactor bepaald. Deze factor wordt gebruikt bij omzetting van TBW in de farmacokinetische massa (PK_{massa}), waarmee benodigde dosering fentanyl kan worden bepaald. - Het verband tussen TBW en de PK_{massa} is tot 100 kg TBW vrijwel lineair, maar vlakt boven 140 kg TBW af tot een plateau. - Het verband tussen PK_{massa} en totale klaring (Cl) is lineair (r = 0,793; p <0,001)(Cl groep O = 8,76±1,74 ml kg⁻¹ min⁻¹ vs Cl groep L = 10,48±1,81 ml kg⁻¹ min⁻¹; P=0,025)(PK_{massa} groep	In het onderzoek werd ook het model van Scott & Stanski onderzocht. Aangezien de auteurs uiteindelijk verder zijn gegaan met het Shafer-model, zijn alleen deze uitkomsten hier weergegeven. Het uiteindelijke model o.b.v. PK_{massa} is geschikt voor TBW van 40-210 kg. De klaring is berekend in steady-state condities bij 16 patiënten uit groep L en 10 patiënten uit groep O.

		O = $87,9 \pm 12,7$ kg vs PK_{massa} groep L = $62,9 \pm 6,8$ kg). Opmerkingen auteurs Het model van Shafer is niet geschikt om de concentratie fentanyl te voorspellen in obese patiënten met BMI ≥ 40 kg/m². Adequaar doseren kan op basis van de PK_{massa}. Conclusie auteurs De data m.b.t. klaring impliceren dat obesitas de steady-state condities van fentanyl beïnvloedt op exponentiële wijze. Het lineaire verband tussen klaring en PK_{massa} bevestigt de keuze voor doseren op basis van PK_{massa}.	
Shibutani K et al. Pharmacokinetic mass of fentanyl for postoperative analgesia in lean and obese patients. Br J Anaesth 2005;95:377-83 PK-studie Intraveneus Bewijskracht: 4	Groep L: TBW = 70 ± 9 kg BMI = 26 ± 4 kg/m² Groep O: TBW = 116 ± 28 kg BMI = 40 ± 12 kg/m²	In deze studie werd de relatie tussen de benodigde analgetische fentanyl dosis en zowel TBW als PK_{massa} bepaald. De populatie was een subpopulatie van Shibutani et al (2004), namelijk patiënten met een abdominale operatie. De benodigde dosering werd in de 4 uur na operatie getitreerd o.b.v. pijnschalen. In totaal werden 69 patiënten geïnccludeerd, 37 in groep L en 33 in groep O. Resultaten 85% van de patiënten bereikten adequate pijnstilling binnen een uur, de overige patiënten binnen 1-2 uur. - Het TBW had een exponentiële relatie met de benodigde dosering. (Dosis_{TBW} Groep O = $0,86 \pm 0,17$ µg/(h kg) vs Dosis_{TBW} groep L = $1,04 \pm 0,21$ µg/(h kg)) - De PK_{massa} toonde daarentegen een lineair verband ($r = 0,741$; $p < 0,001$). De dosering in groep O was hoger dan in groep L (98 ± 24 µg/h t.o.v. 73 ± 18 µg/h; $p < 0,001$). Omgerekend naar kg PK_{massa} (PK_{massa} groep O = 88 ± 11 kg vs PK_{massa} groep L = 64 ± 6 kg) ontvingen beide groepen eenzelfde dosering: $1,10 \pm 0,21$ µ/(h kg) voor groep O versus $1,12 \pm 0,23$ µg/(h kg) voor groep L (NS).	Deze studie is een vervolg op de eerder genoemde studie van Shibutani et al.

		Ook de concentratie fentanyl tijdens adequate pijnstilling verschilde niet significant: $1,38 \pm 0,54$ ng/ml voor groep O en $1,58 \pm 0,47$ ng/ml voor groep L. Opmerkingen auteurs Met een dosering van $1,11 \mu\text{g}/\text{uur}$ per kg PK_{massa}, wordt in de meeste patiënten een adequate pijnstilling verkregen. Dosereren op basis van TBW leidt in obese patiënten mogelijk tot overdosering.	
Liang T, Ruetz K, Haakman O, Vilos A, Vilos G, Abu-Rafea B. Impact of class III obesity on outcomes and complications of transvaginal ultrasound-guided oocyte pickup. F S Rep. 2020 Aug 27;1(3):270-276. Retrospectieve cohortstudie Intraveneus Bewijskracht: 3	n = n patiënt/n OPU onder bewuste sedatie Normaal en ondergewicht: BMI: <25 (n=736/1005) Overgewicht: BMI: 25-29,9 (n=416/577) Obesitas klasse I: BMI: 30-34,9 (n=210/274) Obesitas klasse II: BMI: 35-39,9 (n=123/157) Obesitas klasse III: BMI: ≥ 40 kg/m² (n=94/)	In deze studie werd de impact van obesitas met een BMI ≥ 40 kg/m² onderzocht op de uitkomsten en complicaties van transvaginale echogeleide oocytpuncties (OPU) tijdens autologe in-vitrofertilisatie (IVF) en eicelbankcycli. De OPU-procedure werd uitgevoerd onder bewuste sedatie (bij 99,7% van de 2141 gevallen) door toediening van intraveneus fentanyl en midazolam. Tijdens de procedure kon op verzoek van de patiënt extra fentanyl en/of midazolam worden toegediend. Het gemiddelde aantal procedures per vrouw bedroeg 1,4. De vrouwen werden ingedeeld op basis van hun BMI aan het begin van de behandelcyclus in vijf groepen (zie tweede kolom BMI/kg). Resultaten - Er was een statistisch significante toename in de totale dosis fentanyl en midazolam en de duur van de procedure naarmate de BMI toenam (fentanyl: BMI ≥ 40 kg/m²: $111,2 \pm 23,7 \mu\text{g}$ vs BMI < 25 kg/m²: $101,3 \pm 25,4 \mu\text{g}$; $P < 0,001$ en BMI ≥ 40 kg/m²: $15,7 \pm$ minuten vs BMI < 25 kg/m²: $13,3 \pm 5,3$ minuten; $P < 0,001$). - Vergeleken met patiënten met een BMI <25 kg/m², hadden patiënten met een BMI ≥ 40 kg/m² vaker extra sedatie nodig tijdens de procedure (BMI ≥ 40 kg/m²: 17,8% vs BMI < 25 kg/m²: 10,3%). (gecorrigeerde odds ratio [aOR] = 1,99; 95% BI; 1,14-3,49; $P = 0,016$).	Het is niet bekend of de initiële dosis fentanyl op basis van gewicht (TBW, IBW of ABW) of effect werd gedoseerd. Omdat sedatie plaatsvond met zowel midazolam als fentanyl is niet duidelijk of de verhoogde behoefte aan sedatieve middelen wordt veroorzaakt door fentanyl, door midazolam of door beide. Gezien de halfwaardetijden voor fentanyl en midazolam (1-4 uur en 1.5-2.5 uur) verklaart de langere duur van de procedure de hogere dosisbehoefte bij patiënten met obesitas met BMI ≥ 40 kg/m² niet.

	121); waarvan n=16/20 met BMI ≥50 kg/m ² . De hoogste BMI was 64 kg/m ²	De incidentie van sedatiegerelateerde complicaties was laag (0,3%), de complicaties waren niet ernstig en geen enkele kwam voor bij patiënten met een BMI ≥40 kg/m². Opmerkingen auteurs Omdat sedatie geleidelijk verloopt en de reactie van elke patiënt niet altijd voorspelbaar is, is de veiligste aanpak om sedatie in kleine, stapsgewijze doses toe te dienen en deze af te stemmen op de gewenste respons.	
Benson M, Hubers J, Caldis M, Gopal D, Pfau P. Safety and Efficacy of Moderate Sedation in Super Obese Patients Undergoing Lower and Upper GI Endoscopy: a Case-Control Study. Obes Surg. 2020 Sep;30(9):3466-3471. Retrospectieve casus-controlestudie intraveneus Bewijskracht: 3	Obesen: 159 (SD ± 27) kg. BMI 55,6 kg/m² Non-obesen: 67 (SD ± 10) kg. BMI 22,5 kg/m²	Onderzoek naar de veiligheid en de uitkomsten van poliklinische endoscopische procedures onder matige sedatie met midazolam, fentanyl en difenhydramine bij 'superobese' patiënten (BMI ≥ 50 kg/m²) in vergelijking met patiënten met normaal gewicht. De streefwaarde voor de matige sedatie was een score van -3 op de Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). 132 superobese patiënten werden gematcht met 132 patiënten met normaal gewicht (BMI 18,5-25 kg/m²) op leeftijd, geslacht, type procedure en indicatie. De American Society of Anesthesiologists (ASA)-klasse en Mallampati-score werden voorafgaand aan de procedure verzameld. Dit zijn maten voor de aanwezigheid van pre-procedurele comorbiditeit en daarmee mogelijk van het risico van matige sedatie. Verder werden geanalyseerd: de duur van de procedure, doseringen van de sedativa, voltooiingspercentage en proceduregerelateerde bijwerkingen, inclusief die tijdens de procedure, binnen 24 uur en binnen 30 dagen na de procedure. De ASA-klasse en Mallampati-score waren significant hoger bij de obese groep dan bij de controlegroep (ASA-klasse: 1,9 vs 1,5; P < 0,001 en Mallampati-score 2,26 ± 0,59 vs 1,61 ± 0,54; P < 0,001).	Om het werkelijke effect van fentanyl op de bijwerkingen te beoordelen, had gecorrigeerd moeten worden voor de ASA-klasse en Mallampati-score, voor de aanwezigheid van OSA en voor het gebruik van CPAP. Het is niet bekend of de initiële dosis van fentanyl op basis van gewicht (TBW, IBW of ABW) werd gedoseerd. Vervolgens is op effect gedoseerd. Aangezien de gemiddelde dosering bij obesitas hoger blijkt te zijn dan aanvankelijk gedacht, rijst de vraag of fentanyl adequaat op effect kan worden getitreerd. Omdat sedatie plaatsvond met zowel midazolam, difenhydramine als fentanyl is niet duidelijk of de hogere behoefte aan sedatieve middelen in de obese groep wordt veroorzaakt door fentanyl, door midazolam, door difenhydramine, door twee van deze middelen of door alle middelen.

		Obese patiënten hadden significant vaker een diagnose van obstructief slaapapneu (OSA) dan de controlegroep (58% vs 4%; $P < 0,001$). 55% van de obese patiënten en 0% van de controles gebruikte tijdens hun procedures continuous positive airway pressure (CPAP, een hulpmiddel tegen OSA). Resultaten • De gemiddelde benodigde dosis fentanyl en midazolam en de behoefte aan aanvullend difenylhydramine waren hoger in de obese dan in de controlegroep (fentanyl: 180 µg vs 148 µg; $P < 0,001$). • Er was een significant hoger percentage van kortdurende intra-procedurele bijwerkingen (voornamelijk hypoxie (zuurstofsaturatie $< 90\%$)) bij de obese patiënten (5% vs 0%; $P = 0,02$). Van de patiënten met tijdelijke hypoxie gebruikte 71% CPAP (hulpmiddel bij OSA) tijdens de procedure. • De duur van de procedure was niet significant langer in de obese groep (24,6 vs 22,6 minuten, $P = 0,09$). • Er waren geen verschillen in bijwerkingen binnen 24 uur na de procedure (beide groepen 0%; $P = 1,0$), in bijwerkingen binnen 30 dagen na de procedure (beide groepen 2%; $P = 1,0$) en in voltooiing van de procedure (beide groepen 100%). Conclusie auteurs Endoscopische procedures onder matige sedatie kunnen over het algemeen veilig en effectief worden uitgevoerd bij superobese patiënten. Hoewel bij deze patiëntengroep korte periodes van intra-procedurele hypoxie vaker voorkomen en hogere doseringen voor sedatie nodig zijn, blijft de procedure veilig. Bovendien komt intra-procedurele hypoxie in het algemeen tijdens endoscopische procedures bij maximaal 16,7% van de gevallen voor en is dus niet ongebruikelijk. Daarnaast	
--	--	--	--

		verdwenen de tijdelijke intra-procedurele bijwerkingen in de obese groep allemaal spontaan of na standaardinterventies. Opmerkingen auteurs - Onderzoek toont aan dat de dosis fentanyl voor perioperatieve analgesie een niet-lineaire relatie heeft met het totale lichaamsgewicht. - De hogere ASA-score bij de obese patiënten wijst in het algemeen op een hogere preprocedurele comorbiditeitslast. Meer specifiek toonden we een significant hogere prevalentie van OSA in de obese groep. Het is mogelijk dat dit kan hebben bij dragen aan de hogere frequentie van intra-procedurele hypoxie en dat dit niet werd veroorzaakt door alleen de obesitas.	
--	--	--	--

Overig

Bron	BMI/kg	Resultaten	Opmerkingen
Verkerk BS, Dzierba AL, Muir J, Der-Nigoghossian C, Brodie D, Bacchetta M, Rietdijk W, Bakker J. Opioid and Benzodiazepine Requirements in Obese Adult Patients Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation. Ann Pharmacother. 2020 Feb;54(2):144-150. Retrospectieve cohortstudie	De waarden zijn weergegeven als mediaan (IQR) Nonobese (n=43) BMI= 26 (23-27) kg/m² Gewicht= 73 (61-83) kg Obese (n=38) BMI= 37 (33-46) kg/m²	Het doel van deze studie was om te bepalen of obesitas de behoefte aan midazolam en opioïden verhoogt bij patiënten met acuut respiratoir distress syndroom (ARDS) die venoveneuze (vv)-extracorporeale membraan oxygenation (ECMO) ontvangen gedurende de eerste zeven dagen na de start van de behandeling. Voor sedatie werden de patiënten behandeld met een combinatie van een analgeticum en een midazolam-infusie, waarbij de doseringen werden aangepast om een RASS-score van -4 tot -5 te bereiken. Analgesie werd aanvankelijk verstrekt via een fentanylinfusie; indien bij doses van 400 µg/uur geen adequate analgesie werd bereikt, werd overgeschakeld op hydromorfon. Hydromorfondoses werden omgerekend naar equivalente fentanyldoses met de conversiefactor 100 µg fentanyl = 1,5 mg hydromorfon.	Het is niet bekend hoeveel van de obese patiënten BMI ≥ 40 kg/m² hadden. De initiële doses midazolam en fentanyl waren niet gebaseerd op gewicht. Omdat sedatie plaatsvond met zowel midazolam als fentanyl of hydromorfon is niet duidelijk of gevonden effecten in de obese groep worden veroorzaakt door fentanyl, door hydromorfon, door midazolam, door twee van deze middelen of door alle middelen. Betreft een speciale patiëntengroep; mogelijk speelt ECMO een versturende factor, omdat het fentanyl kan absorberen [1].

	Gewicht=112 (95-139) kg	Patiënten die overleden binnen 72 uur na start van ECMO en patiënten met aandoeningen of factoren met mogelijk invloed op de benodigde hoeveelheid sedativa anders dan gewicht en ECMO werden geëxcludeerd. Resultaten • De mediane equivalente doses fentanyl waren significant hoger op dag 3 in de obesitasgroep (8,1 (5,4-18,6) vs 4,8 (2,3-12,4) mg; P = 0,02), ondanks vergelijkbare RASS-scores en geen significante verschillen in midazolambehoeftes. Echter, wanneer werd gecorrigeerd voor lichaamsgewicht, verdween de significantie. • In de obesitasgroep waren de mediane RASS-scores op dag 6 en 7 significant lager (-4 (-5 tot -3) vs -3 (-4 tot -1); P = 0.03) en -4 (-5 tot -3) vs -3 (-4 tot -1) (P=0.001)), terwijl er op dag 4-7 geen verschil tussen de twee groepen was in opioïde- en midazolamdoses. • In de eerste 7 dagen van vv-ECMO schakelden in totaal 31 (38%) patiënten over van een fentanylinfusie naar een hydromorfooninfusie. Dit gebeurde zowel in de niet-obesitasgroep als de obesitasgroep: respectievelijk 11 (29%) en 20 (47%) patiënten. Gemiddeld vond de omschakeling in beide groepen plaats op dag 1. • Er waren geen verschillen in duur van ECMO, ligduur of mortaliteit. • De multivariate analyses toonden aan dat obesitas niet geassocieerd was met totale dagdoses per kg lichaamsgewicht van fentanylequivalenten en midazolam (P > 0,05 voor beide) wanneer gecorrigeerd werd voor lever- en nierfunctiestoornis. Opmerkingen auteurs Fentanyl is een sterk lipofiel geneesmiddel; echter, studies hebben een niet-lineaire relatie waargenomen	[1] Wildschut ED, Ahsman MJ, Allegaert K, Mathot RA, Tibboel D. Intensive Care Med. 2010 Dec;36(12):2109-16. doi: 10.1007/s00134-010-2041-z. Epub 2010 Sep 23.
--	-------------------------	---	---

		tussen de dosisbehoeften en het totale lichaamsgewicht. Daarom kunnen doseringsregimes op basis van totaal lichaamsgewicht leiden tot een te hoge dosering bij patiënten met obesitas met BMI ≥ 40 kg/m ² .	
Luba R, Jones J, Choi CJ, Comer S. Fentanyl withdrawal: Understanding symptom severity and exploring the role of body mass index on withdrawal symptoms and clearance. <i>Addiction</i>. 2023 Apr;118(4):719-726. Secundaire analyse van retrospectieve studie	Groep non-obe- sen: n = 60 BMI < 25 kg/m² Groep overge- wicht/ obesitas: N = 61 BMI ≥ 25 kg/m²	Een secundaire analyse, gebaseerd op een 10-daagse intramurale studie naar de veiligheid en effectiviteit van sublinguale dexmedetomidine voor opioïdeontwenning, met als doel het meten van de invloed van BMI op de ontwenning en eliminatie van fentanyl, dat in toenemende mate in drugs als heroïne wordt gevonden. Van 150 deelnemers met een opioïdverslaving (opioïd use disorder, OUD) testen de meeste (n = 131 bij screening en n = 118 bij opname in de intramurale afdeling) positief op fentanyl. Van 121 van de positief testend deelnemers was de BMI bekend. Urine-toxicologie werd dagelijks beoordeeld van dag 1-10. De fentanyl-urinetest had een afkapwaarde van 20 ng/ml. Belangrijkste resultaten • Personen met overgewicht/obesitas die positief testten voor fentanyl bij opname, bleven langer positief voor fentanyl dan personen zonder obesitas (gemiddeld $7,46 \pm 2,82$ dagen (laagste - hoogste waarde: 2-10 dagen) vs $6,40 \pm 3,05$ dagen; P = 0,02). Conclusie auteurs Een hoge BMI (overgewicht of obesitas) bleek bij obese patiënten hogere blootstelling dan bij niet obese patiënten gedurende de intramurale periode .	Onbekend of en hoeveel patiënten een BMI ≥ 40 kg/m² hadden.
Yeary J, Greco A, McKnight R, Petros K, Schaefer G, Garavaglia J. Adjusted vs Total Body Weight-Based Dosing of Sedation and	De waarden hieronder zijn weergegeven als gemiddelde $\pm$ SD.	Retrospectieve studie naar totaal gebruik van opioïden- en sedativa bij doseren van fentanyl, dexmedetomidine en propofol op basis van ideaal (IBW) of aangepast lichaamsgewicht (ABW) versus totaal lichaamsgewicht (TBW) bij patiënten	De formules voor het berekenen van de ABW en IBW zijn bekend en worden ook toegepast in Nederland. Het is niet bekend hoeveel patiënten met BMI ≥ 40 kg/m² er in beide groepen zaten.

Analgesia Used in the Intensive Care Unit. Hosp Pharm. 2020 Dec;55(6):400-404. Retrospectieve chartreview intraveneus	TBW-groep: TBW 87,5 ± 22,7 kg. BMI 29,6 ± 7,6 kg/m² ABW/IBW-groep: TBW 96,4 ± 32,6 kg. BMI 30,7 ± 10,7 kg/m²	met mechanische beademing (MV) op de intensive care unit (ICU). Patiënten die meer dan 48 uur MV nodig hadden, werden ingedeeld in de TBW-groep (n=101) of de ABW/IBW-groep (n=160). De primaire uitkomstmaat was de totale dosis van continue infusies van pijnstillers en sedativa gedurende de MV-periode en ICU-verblijf. Secundaire uitkomstmaten waren de totale MV-tijd en de ICU-opnameduur. De dosering van fentanyl varieerde van 0,5 tot 3 µg/kg/uur. In de ABW/IBW-groep werd ABW gebruikt als TBW groter was dan 120% van IBW. Anders werd IBW gebruikt. Sedatieniveaus werden beoordeeld met de Riker Sedation-Agitation Scale (SAS) en Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). Resultaten • De totale dosis fentanyl per MV-dag was niet significant verschillend in de TBW-groep (TBW: 1042 ± 1060 µg vs ABW/IBW: 901 ± 1025 µg; P = 0,13). • Er was geen significant verschil tussen de groepen in het mediane aantal MV-dagen (TBW: 8,2 (IQR= 4-10) dagen vs ABW/IBW: 7,1 dagen (IQR= 4-9); P = 0,14) en de mediane ICU-opnameduur (TBW: 10,6 dagen (IQR = 6-14) vs ABW/IBW: 9,4 dagen (IQR = 5-12); P = 0,12). • Sedatiescores waren vergelijkbaar tussen de groepen. • Het percentage patiënten dat aanvullend orale benzodiazepines nodig had was 23% in de TBW-groep en 10% in de ABW/IBW-groep. • Zelf-extubatie kwam vaker voor in de TBW- dan in de ABW/IBW-groep (17,8% vs 4,3%). Conclusie auteurs Dosering op basis van IBW of ABW resulteerde in minder gebruik van benzodiazepines. Er was in de ABW/IBW-groep een trend naar kortere ICU-opnameduur en MV-duur, hoewel niet statistisch significant.	Gezien de relatief lage gemiddelde BMI zullen dit er niet veel zijn geweest. Naast fentanyl kreeg 80% van de patiënten ook propofol, 48% ook dexmedetomidine en 41% ook midazolam. Hierdoor is niet duidelijk in hoeverre fentanyl bijdroeg aan de sedatie. De totale dosis propofol en dexmedetodine verschildte niet tussen de TBW- en ABW/IBW-groep, maar de totale dosis midazolam was hoger in de TBW-groep. Daarnaast was het percentage orale benzodiazepines 23% in de TBW-groep en 10% in de ABW/IBW-groep.
--	--	--	---

		Opmerkingen auteurs Deze gegevens weerspiegelen alleen intra-operatieve instellingen en niet langdurige infusies van meer dan 24 uur bij ICU-patiënten.	
Elgendy H et al. Decreased analgesic requirements in super morbidly obese patients undergoing laparoscopic sleeve gastrectomy. Obes Surg 2020. Retrospectieve studie Intraveneus	MO BMI=40, 0-49,9 kg/m ² Gewicht =118,8±18,0 kg SMO BMI=50, 0-69,9 kg/m ² Gewicht =151,6±23,1 kg	Retrospectief onderzoek naar verschil in analgetische behoefte tussen patiënten met morbide obesitas (MO)(n=183) en super morbide obesitas (SMO)(n=96) tijdens en na gastric sleeve. Tijdens anesthesie was de dosering intraveneus (i.v.) fentanyl 1-2 µg/kg. In de verkoeper ontvingen patiënten fentanyl i.v., tramadol i.v., paracetamol of lornoxicam. Op de afdeling bestond pijnbestrijding uit zo nodig morfine 5 mg s.c. iedere 6 uur, paracetamol 1 g i.v. iedere 6 uur en tramadol 100 mg i.v. iedere 8 uur. Totale morfinebehoefte werd berekend door fentanyl en morfine op te tellen. Resultaten - De pijnscore op verkoeper bij binnenkomst en verlaten was gelijk in beide groepen. - Voor beide groepen was de totale morfinebehoefte gelijk, zowel intraoperatief en op de verkoeper als 24 uur postoperatief. - Omgerekend naar kg TBW, was de fentanyl dosis hoger voor MO (1,67±1,43 µg/kg) dan voor SMO (1,43±0,63 µg/kg, p=0,004). - De fentanyl dosis per kg LBW was gelijk (p=0,409). MO-patiënten moesten vaker overgeven (p=0,044). Conclusie auteurs SMO-patiënten hebben tijdens en vlak na operatie minder opioïden (en analgetica) nodig. MO-patiënten moesten wellicht vaker overgeven vanwege de hogere opioïdblootstelling per kg lichaamsgewicht.	Patiënten ontvingen tijdens anesthesie een fentanyl dosering o.b.v. TBW. Fentanyl en morfine werden via een eerder gepubliceerde wijze bij elkaar opgeteld. Bij optellen van fentanyl en morfine wordt impliciet uitgegaan van een vergelijkbaar groepseffect van opioïden bij MO. Dit is mogelijk niet terecht.
Horwitz G et al. Moderate intravenous	Normaal BMI=<25	Retrospectief cohortonderzoek naar bijwerkingen bij i.v. sedatie met	20.277 patiënten werden gesedeerd met fentanyl (± midazolam). Er werd niet

sedation for first trimester surgical abortion: a comparison of adverse outcomes between obese and normal-weight women. Contraception 2018;97:48-53 Retrospectieve cohortstudie Intraveneus	(n=11.029) Overgewicht BMI= 25-29,9 (n=5303) Obees I BMI= 30-34,9 (n=2436) Obees II BMI= 35-39,9 (n=1063) Obees III BMI= ≥40 kg/m² (n=550)	fentanyl en/of midazolam voor abortus in een tertiair centrum. Primair eindpunt was toediening van zuurstof. Secundaire eindpunten waren toediening van antagonist voor fentanyl/midazolam, bijwerkingen en <i>lowest level of consciousness</i> (LLOC; laagste niveau van bewustzijn) tijdens de operatie. 20.381 vrouwen werden verdeeld over 5 BMI-categorieën (zie tweede kolom BMI/kg en onderstaande tabel). Resultaten - De dosering fentanyl was voor obese vrouwen licht verhoogd ten opzichte van de dosering voor vrouwen met een normaal gewicht (p <0,0001). - Het primair eindpunt trad 31 keer op (0,15%) en verschilde niet tussen obese vrouwen en vrouwen met een normaal gewicht (p = 0,61). - Obese vrouwen hadden minder vaak een antagonist nodig dan vrouwen met een normaal gewicht (aOR 0,13; 95%BI 0,02-0,96). Voor de overige eindpunten werd geen verschil gevonden. <table><tr><th>Categorie</th><th>Dosis fentanyl (µg)</th></tr><tr><td>Normaal (n=11.029)</td><td>90,0±23,1</td></tr><tr><td>Overgewicht (n=5303)</td><td>95,3±20,9</td></tr><tr><td>Obees I (n=2.436)</td><td>97,5±20,9</td></tr><tr><td>Obees II (n=1.063)</td><td>99,8±21,2</td></tr><tr><td>Obees III (n=550)</td><td>101,2±21,8</td></tr></table> Conclusie auteurs BMI alleen is geen restrictie voor deze vorm van i.v. sedatie bij abortus. Opmerkingen auteurs - Patiënten werden wel geëxcludeerd indien er andere medische redenen waren	Categorie	Dosis fentanyl (µg)	Normaal (n=11.029)	90,0±23,1	Overgewicht (n=5303)	95,3±20,9	Obees I (n=2.436)	97,5±20,9	Obees II (n=1.063)	99,8±21,2	Obees III (n=550)	101,2±21,8	gedoseerd op lichaamsgewicht maar op basis van effect.
Categorie	Dosis fentanyl (µg)														
Normaal (n=11.029)	90,0±23,1														
Overgewicht (n=5303)	95,3±20,9														
Obees I (n=2.436)	97,5±20,9														
Obees II (n=1.063)	99,8±21,2														
Obees III (n=550)	101,2±21,8														

		waardoor i.v. sedatie niet mogelijk was. Ook was er slechts een beperkt aantal patiënten met een BMI ≥ 50 kg/m².	
Khan I et al. sedation for bronchoscopy and complications in obese patients. Respiration 2016;92:158-165 Prospectieve cohortstudie intraveneus	Obees BMI >30 kg/m² niet-obesen BMI ≤ 30 kg/m²	Prospectieve cohortstudie naar benodigde sedatie en optreden van complicaties bij bronchoscopie bij obese en niet-obese patiënten. Er werden 258 patiënten geïnccludeerd, waarvan er 78 (30,2%) obees (BMI >30 kg/m²) waren. De gemiddelde fentanyl dosering voor niet-obesen (BMI ≤ 30 kg/m²) was 43 µg en 51 µg voor obesen ($p < 0,03$). Resultaten - Er was verder geen verschil in succesvol voltooien van bronchoscopie of optreden van complicaties. - Er waren 19 patiënten met obstructief slaapapneu (OSA; BMI 40 ± 10, range 19-60). - OSA ging gepaard met een hoger risico op vervroegd afbreken van de procedure (15,8% vs. 2,5%, $p = 0,002$). Conclusie auteurs Het verschil in fentanyl dosering was niet klinisch relevant. Patiënten met een voorgeschiedenis van OSA hadden een hoger risico op vervroegd afbreken van bronchoscopie wegens hypoxie.	Obesitas met BMI ≥ 40 kg/m² gaat gepaard met een verhoogd risico op OSA. Er werd niet vermeld of de patiënt en met OSA waarbij de ingreep vervroegd werd afgebroken obees waren. Het is niet bekend of fentanyl op basis van gewicht (TBW, IBW of ABW) of effect werd gedoseerd.
Gokhale P et al. Intravenous sedation without intubation and the risk of anesthesia complications for obese and non-obese women undergoing surgical abortion: a retrospective cohort study. Anesth Analg 2016;122:1957-62 Retrospectieve studie	BMI >30 kg/m²	Retrospectief onderzoek naar anesthesie-gerelateerde complicaties bij abortus onder intraveneuze sedatie. Secundair werd gekeken naar toedienen van naloxon (opioïdantagonist). Er werden 5579 procedures geïnccludeerd, waarvan 94,7% met een fentanyl met midazolam of propofol of beide. Het aandeel obesen was 25,8% ($n=1438$). Er traden geen complicaties op. Naloxon werd vaker toegediend bij fentanyl doseringen ≥ 200 µg ($p=0,002$), maar niet vaker bij obesen ($p=0,54$). Conclusie auteurs	In de aanvullende informatie is in de boxplot te zien dat de fentanyl dosering vanaf een BMI ≥ 35 mogelijk hoger is. De auteurs vermelden dit niet, dus waarschijnlijk is het niet significant.

intraveneus		Anesthesie-gerelateerde complicaties komen niet vaak voor bij intraveneuze sedatie en komen waarschijnlijk niet vaker voor bij obese vrouwen.	
Milan Z et al. Postoperative epidural analgesia in obese patients undergoing liver resection surgery. Medicenski Glasnik 2013;10(1):46-49 Retrospectief cohortonderzoek Epiduraal	Groep 1 n = 123 BMI = 25,2±3,1 kg/m² Groep 2 n = 44 BMI = 33,2±2,9 kg/m²	Retrospectief cohortonderzoek naar de relatie tussen BMI en postoperatieve pijnscores en volume van epiduraal toegediend bupivacaïne (0,125%) en fentanyl (2 µ/ml). Patiënten ondergingen leverresectie en werden o.b.v. BMI ingedeeld (groep 1: BMI <30 kg/m² en groep 2: BMI ≥ 30 kg/m²). Pijnscores werden gemeten vlak na operatie (pijnscore 1, PS1) en op de laatste dag dat de pijnstilling werd toegediend (pijnscore 2, PS2). Resultaten - Het BMI verschilde significant tussen beide groepen (p=0,0001). De maximale BMI in groep 2 was 43 kg/m². - Hoewel groep 2 een hogere infusiesnelheid had (groep 1= 7,9±1,9 ml/h vs groep 2= 8,2±2,7 ml/h) (p=0,0018), waren PS1 (groep 1 = 0,55±0,7 vs groep 2 = 0,91±0,9) en PS2 (groep 1= 0,7±0,95 vs groep 2= 0,7±0,15) significant hoger in groep 2 (p=0,017 en p=0,015). - Ook de epidurale ruimte was dieper in groep 2 (6,3±1,2 versus 5,6±1,0 cm; p=0,0001). Conclusie auteurs Patiënten met een BMI ≥ 30 kg/m² hebben mogelijk meer pijn bij epidurale pijnstilling. Een verklaring hiervoor kan zijn dat zich in de epidurale ruimte meer vet bevindt bij patiënten met een hoog BMI.	In de studie werden geen gewichten weergegeven. De pijnscore werd gemeten op een schaal van 0-3. Het verschil in pijnscore 2 is mogelijk niet klinisch relevant.
Symeonidi M et al. Factors affecting opioid treatment in cancer patients. J Pharm Pharm Sci 2018;21:256-267 Prospectieve cohortstudie Pleisters	Ondergewicht BMI <18,5 kg/m² N=48 Normaal BMI 18,5-24,99 kg/m² N=149	Prospectieve cohortstudie naar reden van switchen van fentanylpleisters naar oraal morfine bij Griekse patiënten met pijn bij kanker vanwege intolerantie voor transdermaal fentanyl, als gevolg van onvoldoende pijnverlichting (pijnvermindering <33% binnen 1 week) en/of onaanvaardbare bijwerkingen (graad ≥3 volgens de Common Terminology Criteria-v4.0).	Er is niet beschreven wat voor obese patiënten de reden was om te switchen. Dit kan ineffectiviteit, bijwerkingen of beide zijn. Onbekend of en hoeveel patiënten een BMI ≥ 40 kg/m² hadden.

	Overgewicht BMI 25-29,99 kg/m² N=62 Obees BMI ≥ 30 kg/m² n=30	Resultaten Patiënten met een lager BMI hadden een lagere kans om te switchen. Dit verschil was echter niet significant. <table><tr><th>Categorie</th><th>Kans op switchen (odds ratio (OR))</th></tr><tr><td>Ondergewicht (n=48)</td><td>25,9% (0,26)</td></tr><tr><td>Normaal (n=149)</td><td>34,7% (0,35)</td></tr><tr><td>Overgewicht (n=62)</td><td>45,4% (0,45)</td></tr><tr><td>Obees (n=30)</td><td>Ref.</td></tr></table> Conclusie auteurs Er is in de literatuur geen verband voor de mogelijke correlatie tussen obesitas en het switchen van fentanylpleister naar oraal morfine.	Categorie	Kans op switchen (odds ratio (OR))	Ondergewicht (n=48)	25,9% (0,26)	Normaal (n=149)	34,7% (0,35)	Overgewicht (n=62)	45,4% (0,45)	Obees (n=30)	Ref.	
Categorie	Kans op switchen (odds ratio (OR))												
Ondergewicht (n=48)	25,9% (0,26)												
Normaal (n=149)	34,7% (0,35)												
Overgewicht (n=62)	45,4% (0,45)												
Obees (n=30)	Ref.												
Von Ungern-Sternburg BS et al. Impact of spinal anaesthesia and obesity on maternal respiratory function during elective Caesarean section. Anaesthesia 2004;59:743-749 Prospectieve studie Intrathecaal	BMI < 25 kg/m² BMI >30 kg/m²	Prospectief onderzoek naar de respiratoire effecten van intrathecale anesthesie met fentanyl 10 µg en bupivacaïne 12,5 mg bij obese (n=34) en niet-obese (n=9) vrouwen met electieve keizersnee. BMI werd bepaald voorafgaand aan de ingreep. Spirometrie werd uitgevoerd voorafgaand aan de ingreep (nulmeting), na het toedienen van anesthesie, 10-20 minuten na de ingreep en 1, 2 en 3 uur na de ingreep. Alle metingen waren bij een VAS-score ≤20 mm. De laatste meting (na 3 uur) was na mobilisatie. Resultaten - De afname van vitale capaciteit (VC) direct na anesthesie t.o.v. nulmeting was -24% (-16 tot -31%) voor obese vrouwen en -11% (-6 tot -16%) voor niet-obese vrouwen (p<0,001). - Ook herstelde de longfunctie van obese vrouwen minder snel. - Mobilisatie was voor zowel obese als niet-obese vrouwen belangrijk in het herstel van de longfunctie. Conclusie auteurs	Ondanks de sterkere afname in longparameters, werden in het artikel geen complicaties genoemd. De saturatie was voor alle vrouwen altijd boven 97%.										

		Zowel intrathecale anesthesie als obesitas verminderen de respiratoire capaciteit van zwangere vrouwen vlak voor bevalling. De bepaling van BMI in hoogzwangere vrouwen is arbitrair, aangezien de foetus en het vruchtwater ook aanzienlijk bijdragen aan het gewicht.													
Michaloudis D et al. Continuous spinal anesthesia/analgesia for perioperative management of morbidly obese patients undergoing laparotomy for gastroplastic surgery. Obesity Surgery 2000;10;220-229 Prospectief cohortonderzoek intrathecaal	BMI = 50,4±7,8 kg/m² Gewicht = 141±22 kg	Prospectief onderzoek naar effectiviteit en veiligheid van continue spinale anesthesie/analgesie (CSA/A). Patiënten waren morbid obeses (n=27) en ondergingen verticale banded gastroplastie. Voorafgaand aan de operatie werd een intrathecaal catheter aangelegd. Na de operatie ontvingen patiënten 60 mg tenoxicam i.v. per dag en een intrathecale bolus met 10 µg fentanyl en 0,5 mg bupivacaïne. Daarna volgde een continu infuus met 10 µg fentanyl en 0,5 mg bupivacaïne per uur. Patiënten konden zo nodig ieder kwartier een extra bolus van 5 µg fentanyl en 0,25 mg bupivacaïne toedienen. Na 48 uur werd de infuussnelheid afgebouwd met 2-3 µg fentanyl per uur per dag. <table><tr><th>Tijdstip (uur)</th><th>Dosis fentanyl/uur</th></tr><tr><td>0-20</td><td>14,1±2,0 µg</td></tr><tr><td>21-44</td><td>12,2±1,2 µg</td></tr><tr><td>45-68</td><td>8,4±0,4 µg</td></tr><tr><td>69-92</td><td>5,6±0,4 µg</td></tr><tr><td>93-116</td><td>2,7±0,1 µg</td></tr></table> Pijn werd gemeten op visual analogue scale (VAS)-schaal, in rust en bij inspanning. Resultaten • VAS-score in rust was 10-30 mm in de eerste 24 uur na operatie en daalde daarna. • Bij inspanning was de VAS-score 20-40 mm in de eerste 24 uur. • 4 patiënten beoordeelden de kwaliteit van pijnstilling als	Tijdstip (uur)	Dosis fentanyl/uur	0-20	14,1±2,0 µg	21-44	12,2±1,2 µg	45-68	8,4±0,4 µg	69-92	5,6±0,4 µg	93-116	2,7±0,1 µg	Een vergelijking met doseringen in niet-obesen ontbreekt.
Tijdstip (uur)	Dosis fentanyl/uur														
0-20	14,1±2,0 µg														
21-44	12,2±1,2 µg														
45-68	8,4±0,4 µg														
69-92	5,6±0,4 µg														
93-116	2,7±0,1 µg														

		zeer goed, 23 patiënten als beter dan verwacht. De bijwerkingen (sedatie en pruritus) waren mild en behoeften geen behandeling. Conclusie auteurs CSA/A bleek effectief en veilig bij morbide obesen in dit onderzoek. Meer onderzoek is nodig voor de plaatsbepaling.	
Richtlijn Morbide Obesitas (2013)		Peroperatief beleid bariatrische chirurgie Er moet rekening gehouden worden met de beperkte zuurstofreserve, toegenomen zuurstofbehoefte en de hogere gevoeligheid voor opiaten en sedativa. [...] Voor de verschillende middelen wordt geadviseerd te doseren op basis van "Lean body Weight" (LBW), "Ideal Body Weight" (IBW) en "Total Body Weight" (TBW): inductie middelen en opiaten → LBW. Pijnstilling na bariatrische chirurgie Alle opiaten hebben hun bijwerking op de ademhaling, darmmotiliteit en misselijkheid. In de morbide obese patiënt is vooral het risico op ademhalingsproblemen verhoogd (apneu, desaturatie, hypoxie). Het postoperatief gebruik van opiaten dient daarom zo laag mogelijk te zijn om postoperatieve hypoxie, misselijkheid en ileus te voorkomen. Momenteel is onder experts de discussie of opiaten überhaupt wel gebruikt moeten worden na bariatrische chirurgie en of alleen het toepassen van een loco-regionale techniek niet voldoende is, naast een multimodale techniek. In de huidige literatuur wordt geadviseerd om multimodale technieken toe te passen die aangrijpen op verschillende niveaus. Meestal wordt een opiaatsparend multimodale analgesietechniek gebruikt bestaande uit paracetamol (oraal of veneus) en een opiaat in een zo laag mogelijke dosering, eventueel met toevoeging van een α-2 agonist,	

		zoals Dexmedetomidine of S-Ketamine. Epidurale pijnbestrijding heeft minder bijwerkingen dan opiaten intraveneus. Epidurale pijnbestrijding is superior ten opzichte van opiaten intraveneus. Wanneer PCA wordt toegepast wordt geadviseerd geen onderhoudsdosering toe te passen en de tijdslimieten en bolus dosering zo aan te passen dat er een minimale kans is op sufheid, ademdepressie en misselijkheid.	
SmPC Fentanyl Kalceks oplossing voor injectie 0,05 mg/ml (21-03- 2024) SmPC Fentanyl- Piramal oplossing voor injectie 0,05 mg/ml (22-03- 2024)	BMI > 30 kg/m ²	4.2 Dosering Bij zwaarlijvige patiënten is er een risico op overdosis als de dosis wordt berekend op basis van lichaamsgewicht. De dosis voor zwaarlijvige patiënten (BMI > 30 kg/m ²) dient te worden bepaald gebaseerd op het geschatte LBW in plaats van alleen op lichaamsgewicht. Voorzichtig verder titreren op basis van effect (zie rubriek 5.2). 5.2 Farmacokinetiek Een verhoging van de totale klaring van fentanyl is waargenomen bij verhoogd lichaamsgewicht. Bij patiënten met een BMI > 30 kg/m ² verhoogt de klaring met ongeveer 10% per 10 kg verhoging van LBW.	
Fentanyl hameln 50 microgram/ml, oplossing voor injectie (01-03- 2024)		4.2 Dosering Gebruik bij zwaarlijvige patiënten Bij zwaarlijvige patiënten is er een risico op overdosis als de dosis wordt berekend op basis van lichaamsgewicht. Bij zwaarlijvige patiënten moet de dosis worden berekend op basis van hun geschatte vetvrije lichaamsgewicht. 5.2 Farmacokinetiek Gebruik bij zwaarlijvige patiënten Bij zwaarlijvige patiënten is er een risico op overdosis als de dosis wordt berekend op basis van lichaamsgewicht. Bij zwaarlijvige patiënten moet de dosis worden berekend op basis van hun geschatte vetvrije lichaamsgewicht.	
SmPC Abstral tabletten voor sublinguaal		Geen informatie over obesitas.	

gebruik (02-09-2022)*			
-----------------------	--	--	--

* Geldt ook voor: SmPC Actiq zuigtabletten (23-05-2024), Durogesic, pleisters voor transdermaal gebruik (23-08-2023), Instanyl neusspray, Effentora buccale tabletten.

PICO

P(atient)	Patiënten met obesitas met BMI ≥ 40 kg/m ²
I(ntervention)	Fentanyl
C(omparison / Control)	Patiënten zonder obesitas (BMI 18,5-25 kg/m ²)
O(utcome)	Farmacokinetische en farmacodynamische parameters

In- en exclusiecriteria

Inclusie:

- Voldoet aan PICO
- Voldoet op de O (outcome) na aan PICO (er wordt in de studie naar andere effectiviteits- of veiligheidsuitkomstmaten gekeken).

Exclusie:

- Dierstudies
- In vitro studies

Zoektermen

Pubmed

Datum: 26-08-2024

Search #	Zoektermen
#1	(fentanyl) AND (obes* OR "extrem* obes*" OR "morbid* obes*" OR overweight* OR "overweight " [MeSH] OR "extremely overweight")

Embase

Datum: 26-08-2024

Search #	Zoektermen
#1	('fentanyl'/exp OR fentanyl) AND (obes* OR 'obesity'/exp OR 'extreme obesity'/exp OR 'extrem* obes*' OR 'morbid obesity'/exp OR 'morbid* obes*' OR 'overweight'/exp OR overweight* OR 'extremely overweight')