



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Remifentanil for labour pain : safety and efficacy

Douma, M.R.

Citation

Douma, M. R. (2016, November 3). *Remifentanil for labour pain : safety and efficacy*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/43949>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/43949>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/43949> holds various files of this Leiden University dissertation

Author: Douma, Marit


Title: Remifentanil for labour pain : safety and efficacy

Issue Date: 2016-11-03



Chapter 8

Samenvatting, toekomst- perspectieven en conclusies



SAMENVATTING, TOEKOMSTPERSPECTIEVEN EN CONCLUSIES

Het doel van deze thesis was evaluatie van het pijnbestrijdend effect en veiligheid van remifentanil tijdens de bevalling.

In **hoofdstuk 2** wordt de werkzaamheid van remifentanil vergeleken met pethidine en fentanyl gedurende de bevalling. Honderd negenenvijftig parturiënten werden gerandomiseerd tussen remifentanil, pethidine of fentanyl. De opiaten werden intraveneus toegediend via een "Patient Controlled Analgesia" methode (PCA). De resultaten toonden een klein tot matig effect op de pijnstilling aan bij gebruik van remifentanil (gemiddelde pijnscores bleven boven 4,5 in alle groepen). Pijnscores in de remifentanil groep waren gemiddeld lager in vergelijking tot pethidine en fentanyl, maar alleen gedurende het eerste uur van de behandeling. In alle groepen keerden pijnscores binnen drie uur na het begin van de behandeling terug naar het niveau van voor de toediening. Het effect lijkt derhalve gelimiteerd qua tijd. Remifentanil was geassocieerd met significant meer episodes van maternale zuurstofsaturatie < 95%, meer sedatie en meer jeuk. Er werden geen verschillen gevonden in neonatale uitkomst. Concluderend, de werkzaamheid van pethidine, fentanyl en remifentanil PCA tijdens de bevalling varieerde qua grootte van een klein tot een matig effect. Het pijnstillend effect van remifentanil PCA was beter dan dat van pethidine en fentanyl PCA, maar alleen gedurende het eerste uur van de behandeling. In alle groepen keerden pijnscores binnen drie uur na begin van de behandeling terug naar uitgangswaardes.

Epidurale analgesie wordt beschouwd als de 'gouden standaard' op het gebied van de obstetrische analgesie. In **hoofdstuk 3** vergelijken we de effectiviteit van intraveneuze remifentanil PCA met epidurale analgesie. Twintig parturiënten werden gerandomiseerd tussen remifentanil PCA en epidurale analgesie. Een uur na start van de pijnmedicatie werd een significante daling van pijnscores gezien in beide groepen (remifentanil: $-3,8 \pm 2,6$, $p < 0,001$; epidurale analgesie $-6,7 \pm 2,0$, $p < 0,01$). De daling van de pijnscores was significant groter in de epiduraal groep op alle gemeten tijdstippen. In de remifentanil groep namen pijnscores na verloop van tijd weer toe. Binnen 2 uur waren pijnscores niet langer significant verschillend ten opzichte van de uitgangswaardes. Daarentegen bleven pijnscores in de epiduraal groep continu laag. Een uur na start van de pijnmedicatie was de gemiddelde maternale zuurstofsaturatie in de remifentanil groep significant lager dan in de epidurale groep ($95,2 \pm 2,4\%$ versus $99,0 \pm 1,1\%$, $p < 0,01$). Concluderend, in deze studie was de pijnstilling tijdens de

bevalling via epidurale analgesie effectiever dan remifentanil (PCA).

Een nadeel van epidurale analgesie is een mogelijke stijging van de maternale temperatuur; dit resulteert regelmatig in onnodige toediening van antibiotica tijdens de bevalling en een verdenking op en behandeling van neonatale sepsis. Nadelige effecten van remifentanil zijn vergelijkbaar met die van andere potente opiaten, waaronder maternale zuurstofdesaturatie, respiratoire depressie en sedatie. In **hoofdstuk 4** onderzoeken we de bijwerkingen van epidurale analgesie en van remifentanil PCA.

Parturiënten met een pijnstillingsverzoek werden gerandomiseerd tussen remifentanil PCA en epidurale analgesie. De controle groep (niet gerandomiseerd) bestond uit parturiënten die niet om pijnstilling vroegen. De primaire uitkomst was het vergelijken van de incidentie van maternale koorts (temperatuur ≥ 38 °C); secundaire uitkomsten waren incidentie van lage maternale zuurstofsaturatie, pijnscores, misselijkheid en/of braken, sedatiescores, jeuk en de neonatale uitkomst. Gegevens van 140 parturiënten werden geanalyseerd; 49 ontvingen remifentanil PCA, 49 ontvingen epidurale analgesie en 42 parturiënten ontvingen geen pijnstilling (controlegroep). Tien procent van de patiënten in de remifentanil groep ontwikkelde koorts vergeleken met 37% van de parturiënten in de epiduraal groep. Zeven procent van de controlepatiënten ($p < 0,001$) ontwikkelde koorts. Bij 48% van de parturiënten in de remifentanil groep traden een of meer episodes van hypoxie (zuurstofsaturatie $< 90\%$ gedurende ten minste 1 min) op versus 15% in de epidurale analgesie groep versus 20% in de controlegroep ($p = 0,003$). Hoewel er een aanzienlijk verschil was tussen pijnscores in de remifentanil- en de epiduraalgroep in het voordeel van de epiduraalgroep, was de tevredenheid vergelijkbaar tussen beide groepen (remifentanil: $8,1 \pm 1,2$ versus epiduraal: $8,4 \pm 1,2$). Tijdens toediening van remifentanil PCA werd meer misselijkheid en meer sedatie gezien. De verschillen in hemodynamische parameters waren klein en klinisch niet relevant. Concluderend, epidurale analgesie is geassocieerd met het vaker optreden van maternale koorts, terwijl remifentanil resulteert in frequentere en diepere episodes van hypoxie.

Om het effect van remifentanil PCA op de ventilatie in vrouwen *durante partu* beter te begrijpen, hebben we een farmacokinetische-farmacodynamische analyse en simulatiestudie uitgevoerd, welke is beschreven in **hoofdstuk 5**. Hiervoor werden gegevens gebruikt uit een eerdere studie naar het effect van intraveneuze remifentanil op ventilatie in gezonde vrijwilligers. De simulaties richtten zich op de interactie tussen hoge inspiratoire zuurstofconcentraties (50%) en remifentanil uitgedrukt in het

effect op ventilatie. De resultaten lieten zien dat door gebruik van 50% zuurstof de halfwaardetijd ($t_{1/2,ke0}$) van het blood-effect-site equilibrium van remifentanil beïnvloed werd, waardoor de onset en offset van remifentanil versneld werden en de nadir in ventilatie verlaagd werd.

Er werd tevens een pijncomponent geïncorporeerd om rekening te houden met het hyperventilatoire effect van pijn. Pijn leidde tot een verhoging van de uitgangsentilatie met 50%.

Concluderend, een hoge inspiratoire zuurstofconcentratie versnelt de onset en offset van het effect op ventilatie door remifentanil, wat leidt tot een sterkere afname van ventilatie.

In **hoofdstuk 6** wordt verder ingegaan op de veiligheid van remifentanil PCA in een systematische review. We hebben in de databases van Pubmed, EMBASE en de Cochrane Library gezocht naar gerandomiseerde en observationele studies waarin bijwerkingen van remifentanil vergeleken werden met die van andere pijnmedicatie durante partu. De primaire uitkomst was de incidentie van zuurstofsaturatie (SpO_2) onder 95% in parturiënten tijdens behandeling met remifentanil. Secundaire uitkomsten waren maternale bijwerkingen zoals misselijkheid, sedatie en effecten op de neonaat. Zestien studies kwamen in aanmerking voor inclusie; in deze studies werd remifentanil vergeleken met epidurale analgesie of met een ander intraveneus of intramusculair opiaat; fentanyl of pethidine. Vergeleken met epidurale analgesie werd in de remifentanil groep meer zuurstofsaturatie onder 95% (RR 3,12, 95% CI 2,37-4,11) gezien, terwijl vergeleken met fentanyl en pethidine het risico op desaturatie vergelijkbaar was ($n = 162$, RR 1,57, 95% CI 0,95-2,61). Behandeling met remifentanil leidde tot meer misselijkheid en sedatie dan behandeling met epidurale analgesie. Andere secundaire uitkomsten lieten geen verschil zien tussen de behandelingen. Op het gebied van maternale en neonatale uitkomsten was remifentanil derhalve vergelijkbaar met andere opiaten. In vergelijking tot epidurale analgesie werden meer bijwerkingen gezien, met name meer en diepere zuurstofdesaturaties en meer sedatie. Deze resultaten laten zien dat de veiligheid van epidurale analgesie superieur is aan die van remifentanil tijdens de bevalling.

TOEKOMSTPERSPECTIEVEN

Epidurale analgesie wordt beschouwd als de 'gouden standaard' in de obstetrische analgesie, maar er zijn situaties waarin epidurale analgesie gecontraïndiceerd,

ongewenst of niet beschikbaar is. Een veelgebruikte alternatief is pethidine intramusculair, echter pethidine lijkt meer sedatie te geven dan dat het effectieve pijnbestrijding levert tijdens de bevalling. Er zijn derhalve meer alternatieven nodig. Intraveneuze remifentanil lijkt interessant, gezien het unieke farmacokinetische profiel met een snelle werking en een korte halfwaardetijd. Studies naar werkzaamheid tonen betere resultaten van remifentanil in vergelijking met andere opiaten. Vergeleken met epidurale analgesie is het pijnstillend effect minder. Dit wordt aangetoond in hoofdstuk 2 en 3 waarin de mate van pijnstilling van remifentanil beter is dan dat van pethidine en fentanyl. Het effect is echter kortdurend. Binnen 3 uur na de start van de pijnstilling zijn pijnscores terug op het niveau van voor de start. Epidurale analgesie geeft betere en meer constante pijnstilling, in tegenstelling tot remifentanil.

In dit licht lijkt er een plaats te zijn voor het gebruik van remifentanil tijdens de bevalling, maar het opiaat is niet vergelijkbaar met epidurale analgesie. Vanwege het kortdurende effect van remifentanil, is het waarschijnlijk dat multipara en vrouwen in de laatste fase van de ontsluiting het meest baat hebben bij het middel. Meer studies zijn nodig om de effectiviteit en de tevredenheid in deze subgroepen te bekijken.

Belangrijker is echter de veiligheid van het analgeticum. Remifentanil is een potent opiaat en wordt intraveneus toegediend. Er zijn meerdere bijwerkingen geobserveerd; sedatie, misselijkheid, een lage ademfrequentie en zuurstof desaturatie (hoofdstuk 4, 5 en 6). De meest zorgwekkende potentiële complicatie is een respiratoire depressie, welke ernstige gevolgen kan hebben voor zowel de moeder als de baby. In hoofdstuk 4 hebben we vastgesteld dat in bijna de helft van de parturiënten met remifentanil hypoxie (zuurstofsaturatie <90% gedurende ten minste 1 min) optreedt. Er zijn verschillende "case reports" verschenen waarin ernstige incidenten tijdens de toediening van remifentanil zijn beschreven; in drie gevallen trad een ademhalingsstilstand op en in twee gevallen was er sprake van een cardiorespiratoir arrest.¹⁻⁵ Er zijn geen gevallen van maternale of foetale sterfte bekend.

Gezien deze bevindingen lijkt er alleen plaats voor remifentanil te zijn wanneer de veiligheid gegarandeerd kan worden. In 2014 hebben de Nederlandse Vereniging van Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) en de Nederlandse Vereniging van Anesthesiologie (NVA) een begin gemaakt met het ontwikkelen van een Standard Operating Procedure voor het veilig gebruik van remifentanil tijdens de bevalling. Deze SOP richt zich op het belang van het observeren van de aanstaande moeder en op de verantwoordelijkheden van obstetrische en anesthesiologische zorgverleners. De implementatie van de SOP dient nu eerst geëvalueerd te worden. Na deze evaluatie zal duidelijk worden of de veiligheidsmaatregelen haalbaar zijn in de dagelijkse praktijk. Een ander belangrijk

doel is herziening van de richtlijn medicamenteuze pijnbestrijding tijdens de bevalling. Idealiter zou er te allen tijde een anesthesioloog op de verlosafdeling aanwezig moeten zijn om in te grijpen in geval van een ernstige complicatie. Dit is echter niet haalbaar in de huidige Nederlandse setting. Dit betekent dat obstetrici, verloskundigen en verpleegkundigen regelmatig en goed moeten worden getraind om te kunnen handelen in geval van een ernstige ademdepressie en een (cardio)respiratoir arrest. Wat betreft de monitoring, is het noodzakelijk om één-op-één verpleegkundige zorg te bieden zodat continu sedatie niveau, ademfrequentie en zuurstofsaturatie betrouwbaar geëvalueerd kan worden. Het is de vraag of vingerpulsoximetrie alleen voldoende is om een apneu te detecteren. Capnografie zou mogelijk een goede aanvulling kunnen zijn. Het is echter onzeker of deze meting toepasbaar is tijdens de bevalling. Andere opties voor bewaking van deze groep zouden onderwerp moeten zijn van toekomstig onderzoek.

Concluderend, het gebruik van remifentanil tijdens de bevalling is een optie, maar alleen als aan alle bewakingsvoorwaarden en veiligheidseisen kan worden voldaan.

CONCLUSIES

1. Remifentanil PCA geeft betere pijnbestrijding dan pethidine en fentanyl PCA, maar het effect is kortdurend.
2. Epidurale analgesie geeft betere pijnbestrijding dan remifentanil en zorgt voor een constant niveau van pijnbestrijding in tegenstelling tot remifentanil, waarbij pijnscores toenemen na verloop van tijd.
3. Remifentanil PCA is geassocieerd met meer episodes van hypoxie, sedatie en misselijkheid in vergelijking tot epidurale analgesie.
4. Een hoge inspiratoire zuurstofconcentratie versnelt de onset en offset van het effect op ventilatie door remifentanil; dit leidt tot een sterkere afname van ventilatie.
5. Remifentanil is vergelijkbaar met pethidine en fentanyl met betrekking tot maternale en neonatale uitkomsten.
6. In verband met het risico op een ademhalingsdepressie is een strikte en continue bewaking van de maternale saturatie, ademhaling en sedatie vereist.