



Perbandingan efektivitas dan keamanan fentanyl pethidine, dan remifentanyl

Oleh: Steven Victoria Halim, S.Farm., M.Farm., Apt

Dipresentasikan pada:

Rapat Komite Farmasi dan Terapi RSK. St. Vincentius a Paulo

Jumat, 29 Maret 2019



Scope of Presentation

Kajian difokuskan pada penggunaan pethidine, fentanyl, dan remifentanyl sebagai analgesik pada *labor cases*

Background of Presentation

Pethidine dan fentanyl rencana *discontinue*



UBAYA
UNIVERSITAS SURABAYA

Outline

PENDAHULUAN

Golongan obat
Indikasi
Mekanisme obat

PROFIL PK/PD

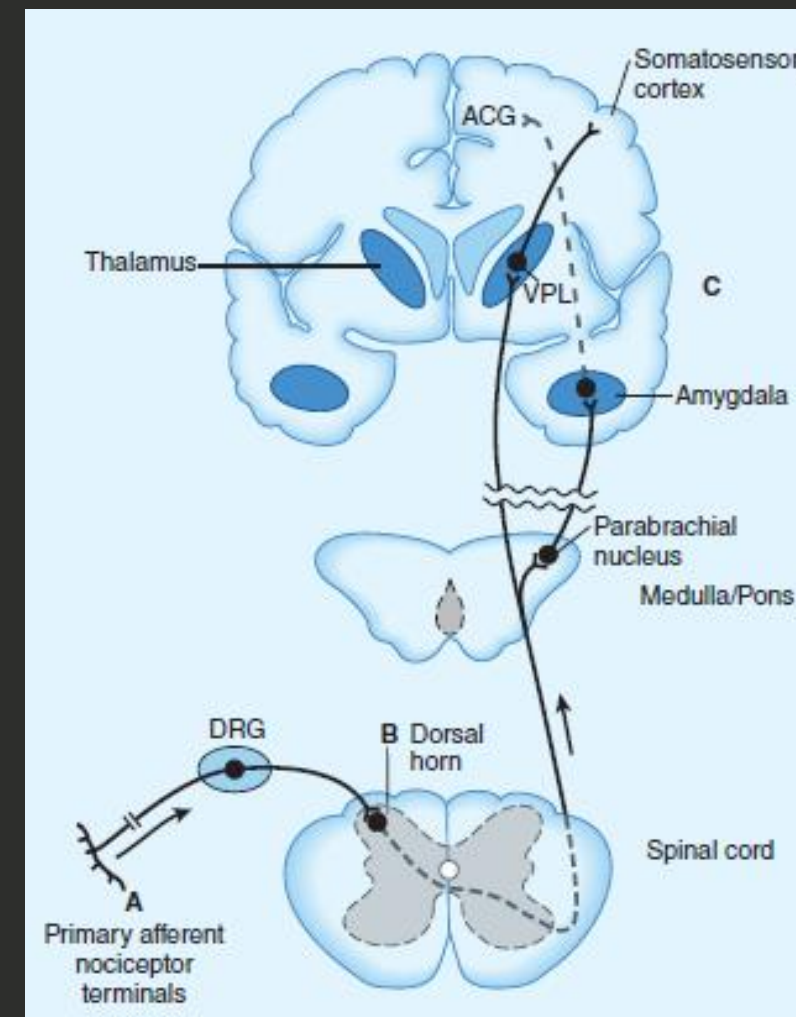
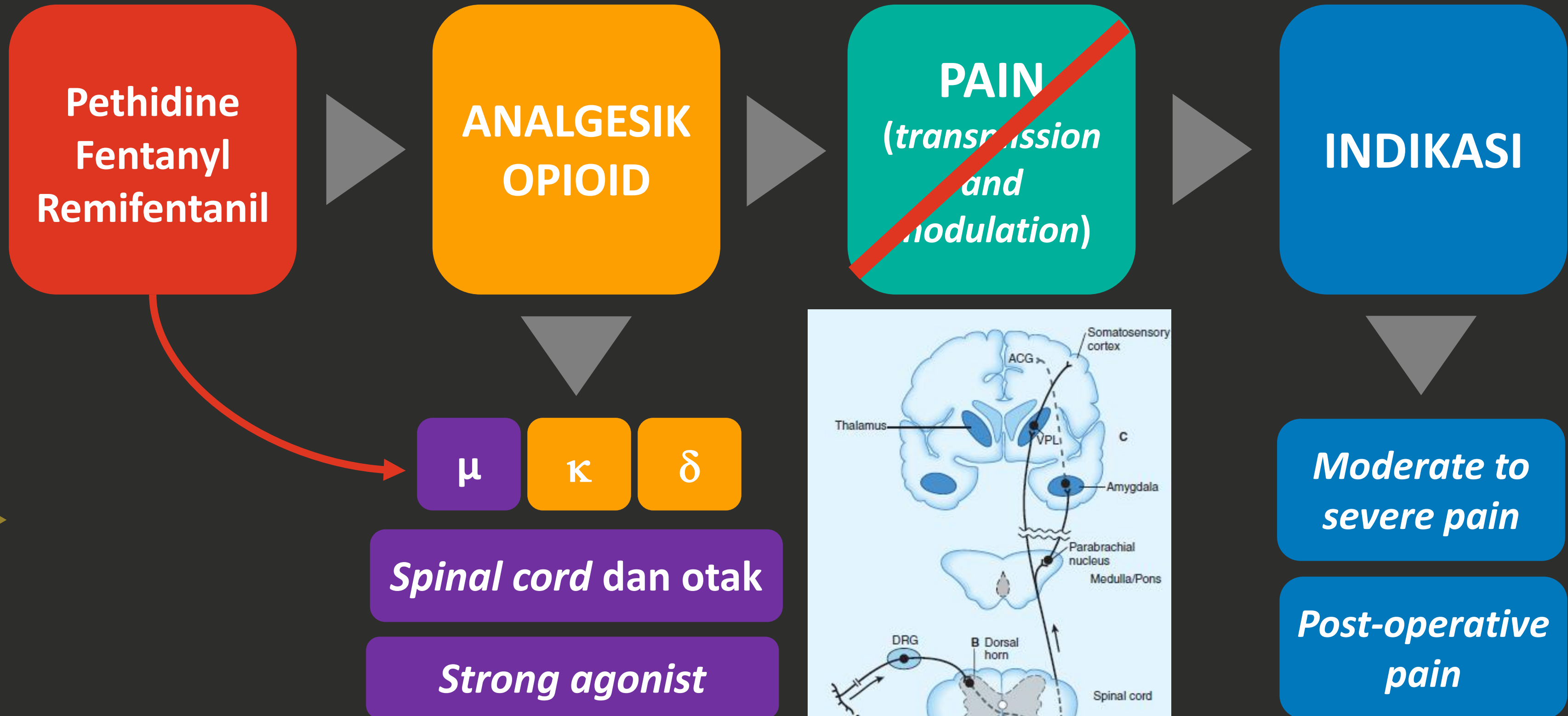
Absorpsi
Distribusi
Metabolisme
Ekskresi

BUKTI KLINIS

Penelitian terkait
efektivitas dan
keamanan obat

KESIMPULAN

PENDAHULUAN



PROFIL PKPD

Parameter PK	Pethidine	Fentanyl	Remifentanyl
<i>Onset of action</i>	IV: ~ 5 menit	IV: Segera	IV: 1-3 menit (<i>time to peak effect</i> = 60-80 detik)
<i>Duration of action</i>	Oral: 2-4 jam; IV: NI	IV: 0,5-1 jam	0,05 jam ~ 3 menit
Bioavailabilitas	~ 50-60%, meningkat dengan adanya penyakit liver	NI	NI
Ikatan O-P	65-75%	80-85%	~ 70%
V_d	NI	4-6 L/kg, sangat lipofilik dan terdistribusi ke otot dan jaringan lemak	100 ml/kg
Metabolisme	Hepar: dihidrolisis menjadi <i>meperidinic acid</i> (inaktif) atau melalui proses N-demetilasi menjadi normeperidin (aktif, memiliki 50% efek analgesik dan efek CNS 2-3x lebih besar dibanding pethidine)	Di hepar, terutama via CYP3A4	Dimetabolisme secara cepat melalui esterase yang ada di darah dan jaringan

PROFIL PKPD

Parameter PK	Pethidine	Fentanyl	Remifentanil
t ½ eliminasi	Parent drug: 2,5-4 jam Normeperidin (metabolit aktif): 15-30 jam	IV: 2-4 jam	Tergantung dosis Terminal 10-20 menit Efektif: 3-10 menit
Ekskresi	Urin (bentuk metabolit)	Urin 75% (terutama dalam bentuk metabolit, <7% hingga 10% dalam bentuk tidak berubah); 9% melalui feses	Urin

Parameter PD	Pethidine	Fentanyl	Remifentanil
Reseptor	μ (+++) κ (+); δ (+)	μ (+++) κ (+); δ (-)	μ (+++) κ (NI); δ (NI)

Analgesik supraspinal dan spinal, sedasi, menghambat pernafasan, memperlambat waktu transit di gastrointestinal, *modulation* rilis dari hormon dan neurotransmitter supraspinal dan spinal analgesia

Pregnancy Risk Factor

	Pethidine	Fentanyl	Remifentanyl
<i>Drugs in Pregnancy and Lactation</i>	<i>Human data suggest risk</i>	<i>Human data suggest risk</i>	<i>Human data suggest risk in 3rd semester</i>
FDA	C	C	C

BUKTI KLINIS (1)

British Journal of Anaesthesia 104 (2): 209–15 (2010)
doi:10.1093/bja/aep359 Advance Access publication December 14, 2009

BJA

OBSTETRICS

Obstetric analgesia: a comparison of patient-controlled meperidine, remifentanyl, and fentanyl in labour

Desain penelitian: acak terkontrol

Subyek : 180 wanita – metode administrasi: IV PCA

REMIFENTANIL (R) – 60 orang

LD : 40 µg; bolus : 40 µg

Lockout time: 2 menit

Dosis maksimum: 1200 µg/jam

FENTANYL (F) – 60 orang

LD : 50 µg; bolus : 20 µg

Lockout time: 5 menit

Dosis maksimum: 240 µg/jam

MEPERIDINE (P) – 60 orang

LD : 49,5 mg; bolus : 5 mg

Lockout time: 10 menit

Dosis maksimum: 200 mg

Outcome yang di amati:

1. Nyeri (*visual analog score*)
2. Efek sedasi
3. Saturasi oksigen
4. Episode saturasi oksigen <95% pada ibu dan suplementasi oksigen
5. Skor kepuasan
6. Karakteristik fetal dan neonatal (Apgar score, NACS, dll)

BUKTI KLINIS (1)

Table 2 Patient characteristics and details of labour. Data are means (sd) or proportions (%); NS, not significant; NA, not applicable

	Meperidine	Fentanyl	Remifentanyl	<i>P</i> -value
Age (yr)	33.6 (5.5)	33.5 (4.1)	33.1 (5.0)	NS
Height (cm)	169 (6.7)	169 (6.8)	169 (7.7)	NS
Weight (kg)	84 (14)	79 (12)	81 (13)	NS
Primiparity (%)	35/53 (66)	36/53 (68)	30/52 (58)	NS
Gestation (weeks)	40	40	40	NS
Cervical dilation (cm)	3.6 (1.4)	3.7 (1.3)	4.1 (1.7)	NS
Duration first stage of labour (min)	293 (155)	348 (175)	363 (191)	NS
Duration second stage of labour (min)	42 (35)	38 (26)	36 (30)	NS
Oxytocin used (%)	26/37 (70)	36/51 (71)	33/47 (70)	NS
Spontaneous delivery (%)	24/35 (69)	39/46 (85)	28/45 (62)	<0.05
Instrumental delivery (%)	8/35 (23)	6/46 (13)	10/45 (22)	NS
Caesarean section (%)	3/35 (9)	1/46 (2)	7/45 (16)	NS
Crossover to epidural analgesia (%)	18/53 (34)	8/54 (15)	7/52 (13)	<0.05
Itching (%)	3/51 (6)	1/50 (2)	8/51 (16)	<0.05
Nausea/vomiting (%)	23/51 (45)	20/51 (39)	20/51 (39)	NS
Opioid administered (mg)	133 (50)	0.632 (0.263)	1.84 (1.09)	NA
Duration of treatment (min)	187 (122)	200 (99)	234 (136)	NS

BUKTI KLINIS (1)

Outcome 1 : nyeri (VAS)

Table 3 Intra- and intergroup comparison pain. Data are means (SD). NS, not significant; R vs P, remifentanil vs meperidine; R vs F, remifentanil vs fentanyl; P vs F, meperidine vs fentanyl; DELTA, change in VAS score relative to the VAS score at inclusion

	Meperidine	Fentanyl	Remifentanil	P-value
Intragroup				
VAS at inclusion	7.41 (1.5), n=53	7.40 (1.6), n=54	7.8 (1.6), n=52	
VAS at 1 h	6.61 (2.3), n=53	5.96 (2.5), n=54	4.56 (2.4), n=52	
P VAS 1 vs VAS 0	<0.02	<0.001	<0.0001	
VAS at 2 h	6.78 (2.3), n=31	6.47 (2.2), n=39	5.70 (2.7), n=38	
P VAS 2 vs VAS 0	NS	<0.05	<0.001	
VAS at 3 h	7.19 (1.7), n=17	7.26 (2.3), n=23	7.16 (2.1), n=27	
P VAS 3 vs VAS 0	NS	NS	NS	
Intergroup				
VAS at inclusion	7.41 (1.5), n=53	7.40 (1.6), n=54	7.8 (1.6), n=52	NS
DELTA VAS 1 h	-0.8 (2.2), n=53	-1.4 (2.4), n=52	-3.2 (2.9), n=52	R vs P, <0.001; R vs F, <0.01; P vs F, NS
DELTA VAS 2 h	-0.5 (2.8), n=31	-0.9 (2.6), n=39	-2.0 (3.1), n=38	NS
DELTA VAS 3 h	-0.1 (2.2), n=17	-0.4 (2.6), n=23	-0.5 (2.3), n=27	NS

Efek analgesik remifentanil lebih baik dibandingkan dengan pethidine dan fentanyl

BUKTI KLINIS (1)

Outcome 2 : efek sedasi

Table 4 Intra- and intergroup comparison observer sedation. Data are means (sd). NS, not significant; R vs P, remifentanil vs meperidine; R vs F, remifentanil vs fentanyl; P vs F, meperidine vs fentanyl; DELTA, change in observer sedation score relative to the score at inclusion

	Meperidine	Fentanyl	Remifentanil	P-value
Intragroup				
Score at inclusion	1.12 (0.3), n=53	1.13 (0.3), n=54	1.10 (0.3), n=52	
Score at 1 h	1.45 (0.5), n=53	1.39 (0.5), n=54	1.85 (0.8), n=52	
P Score 1 vs Score 0	<0.001	<0.01	<0.0001	
Score at 2 h	1.58 (0.6), n=31	1.44 (0.6), n=39	2.08 (0.8), n=38	
P Score 2 vs Score 0	<0.01	<0.05	<0.0001	
Score at 3 h	1.76 (0.6), n=17	1.57 (0.6), n=23	2.15 (0.8), n=27	
P Score 3 vs Score 0	<0.05	<0.05	<0.0001	
Intergroup				
Score at inclusion	1.12 (0.3), n=53	1.13 (0.3), n=54	1.10 (0.3), n=52	NS
DELTA Score 1 h	0.34 (0.6), n=53	0.26 (0.6), n=54	0.75 (0.8), n=52	R vs P, <0.05; R vs F, <0.01; P vs F, NS
DELTA Score 2 h	0.45 (0.7), n=31	0.31 (0.7), n=39	1.0 (0.9), n=38	R vs P, <0.05; R vs F, <0.01; P vs F, NS
DELTA Score 3 h	0.65 (0.8), n=17	0.39 (0.7), n=23	1.04 (0.9), n=27	R vs P, NS; R vs F, <0.05; P vs F, NS

Efek sedasi remifentanil lebih besar dibandingkan dengan pethidine dan fentanyl

NS
 R vs P, <0.05; R vs F, <0.01; P vs F, NS
 R vs P, <0.05; R vs F, <0.01; P vs F, NS
 R vs P, NS; R vs F, <0.05; P vs F, NS

BUKTI KLINIS (1)

Outcome 3 : saturasi oksigen

Table 5 Intra- and intergroup comparison saturation. Data are means (sd). NS, not significant; R vs P, remifentanil vs meperidine; R vs F, remifentanil vs fentanyl; P vs F, meperidine vs fentanyl; DELTA, change in saturation relative to the saturation at inclusion

	Meperidine	Fentanyl	Remifentanil	P-value
Intragroup				
Score at inclusion	97.23 (1.5), n=53	97.41 (1.5), n=54	97.17 (1.8), n=52	
Score at 1 h	97.19 (1.6), n=53	96.69 (1.9), n=54	96.04 (2.3), n=52	
P Score 1 vs Score 0	NS	$P < 0.01$	$P < 0.05$	
Score at 2 h	96.88 (1.5), n=32	96.66 (2.0), n=38	95.76 (2.5), n=37	
P Score 2 vs Score 0	NS	< 0.05	NS	
Score at 3 h	96.67 (1.6), n=18	95.86 (1.9), n=22	96.45 (1.7), n=29	
P Score 3 vs Score 0	NS	< 0.01	NS	
Intergroup				
Score at inclusion	97.23 (1.5), n=53	97.41 (1.5), n=54	97.17 (1.8), n=52	NS
DELTA Score 1 h	-0.04 (1.9), n=53	-0.72 (1.9), n=54	-1.13 (2.6), n=52	R vs P, < 0.05 ; R vs F, NS; P vs F, NS
DELTA Score 2 h	-0.28 (2.1), n=32	-0.84 (2.1), n=38	-1.08 (3.5), n=37	NS
DELTA Score 3 h	-0.44 (2.0), n=18	-1.5 (2.1), n=22	-0.28 (2.3), n=29	NS

Penurunan saturasi oksigen remifentanil lebih besar dibandingkan dengan pethidine **namun** tidak berbeda secara signifikan dibandingkan dengan fentanyl

BUKTI KLINIS (1)

Outcome 4 dan 5 : saturasi oksigen <95%; skor kepuasan

	Meperidine	Fentanyl	Remifentanil	P-value
Oxygen administered (%)	4/52 (8)	1/52 (2)	6/51 (12)	NS
Oxygen saturation <95% (%)	16/48 (33)	30/54 (56)	37/50 (74)	R vs P, <0.0001; R vs F, NS; P vs F, <0.05

Jumlah pasien dengan <95% pada kelompok remifentanil lebih besar dibandingkan dengan pethidine namun tidak berbeda secara signifikan dibandingkan dengan fentanyl

Skor kepuasan pasien pada kelompok remifentanil lebih besar dibandingkan dengan pethidine namun tidak berbeda secara signifikan dibandingkan dengan fentanyl

	Meperidine	Fentanyl	Remifentanil	P-value
Satisfaction scores (1-10)	7.0 (1.5), n=30	7.3 (1.2), n=42	8.1 (1.1), n=38	R vs P, <0.05; R vs F, NS, P vs F, NS

BUKTI KLINIS (1)

outcome 6 : karakteristik fetal dan neonatal

Table 8 Fetal and neonatal characteristics. Data are means (SD) or proportions (%). NS, not significant

	Meperidine	Fentanyl	Remifentanil	<i>P</i> -value
Apgar score 1 min	8.6 (0.9), <i>n</i> =32	8.5 (1.3), <i>n</i> =45	8.9 (0.7), <i>n</i> =38	NS
Apgar score 5 min	9.7 (0.6), <i>n</i> =32	9.6 (0.8), <i>n</i> =45	9.9 (0.3), <i>n</i> =38	NS
NACS 15 min	36.8 (2.1), <i>n</i> =25	35.9 (3.6), <i>n</i> =38	37.0 (2.2), <i>n</i> =31	NS
NACS 120 min	37.2 (2.7), <i>n</i> =26	36.7 (3.2), <i>n</i> =38	37.8 (2.0), <i>n</i> =30	NS
Cord blood pH	7.21 (0.1), <i>n</i> =30	7.22 (0.1), <i>n</i> =39	7.25 (0.1), <i>n</i> =37	NS
Cord blood BE	-7.23 (4.5), <i>n</i> =27	-6.67 (3.9), <i>n</i> =36	-5.41 (2.6), <i>n</i> =35	NS
CTG reactive (%)	44/53 (83)	48/54 (89)	44/52 (85)	NS

BUKTI KLINIS (2)

Eur J Anaesthesiol 2012; 29:177–185

Published online 24 January 2012

Remifentanil for labour analgesia: a meta-analysis of randomised controlled trials

Alexander Schnabel, Niklas Hahn, Jens Broscheit, Ralf M. Muellenbach, Lorenz Rieger, Norbert Roewer and Peter Kranke

REMIFENTANIL

VS

ANALGESIK LAIN

(Fentanyl, pethidine, nitrous oxide, analgesik epidural)

Total 12 penelitian dengan desain acak terkontrol

Outcome yang di amati:

1. Kebutuhan untuk konversi ke analgesik epidural
2. Skor nyeri (*VAS score*)
3. Skor kepuasan
4. Jumlah pasien yang mengalami desaturasi oksigen

BUKTI KLINIS (2)

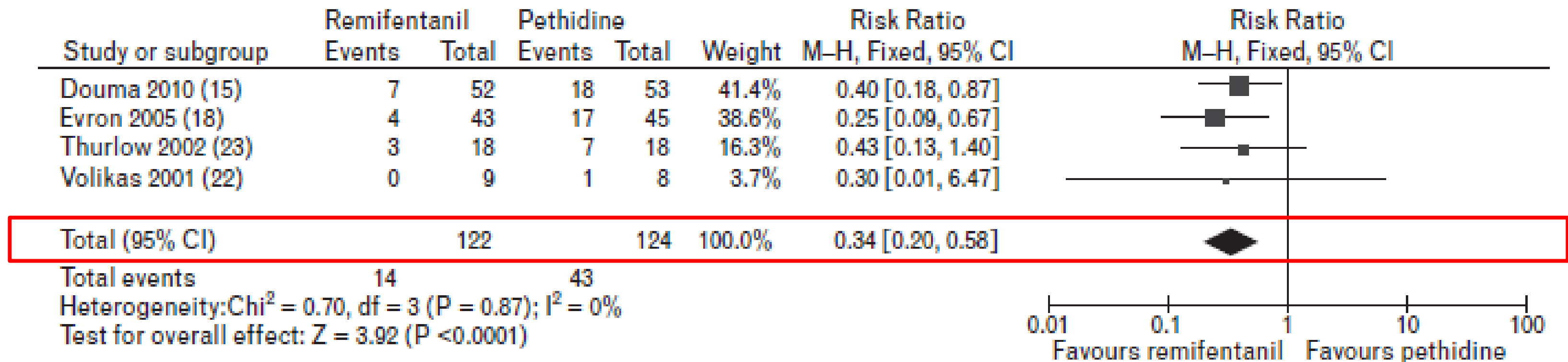
Outcome 1: Kebutuhan untuk konversi ke analgesik epidural

REMIFENTANIL

VS

PETHIDINE

Fig. 2



Need for conversion to epidural analgesia in women receiving remifentanil versus pethidine.

BUKTI KLINIS (2)

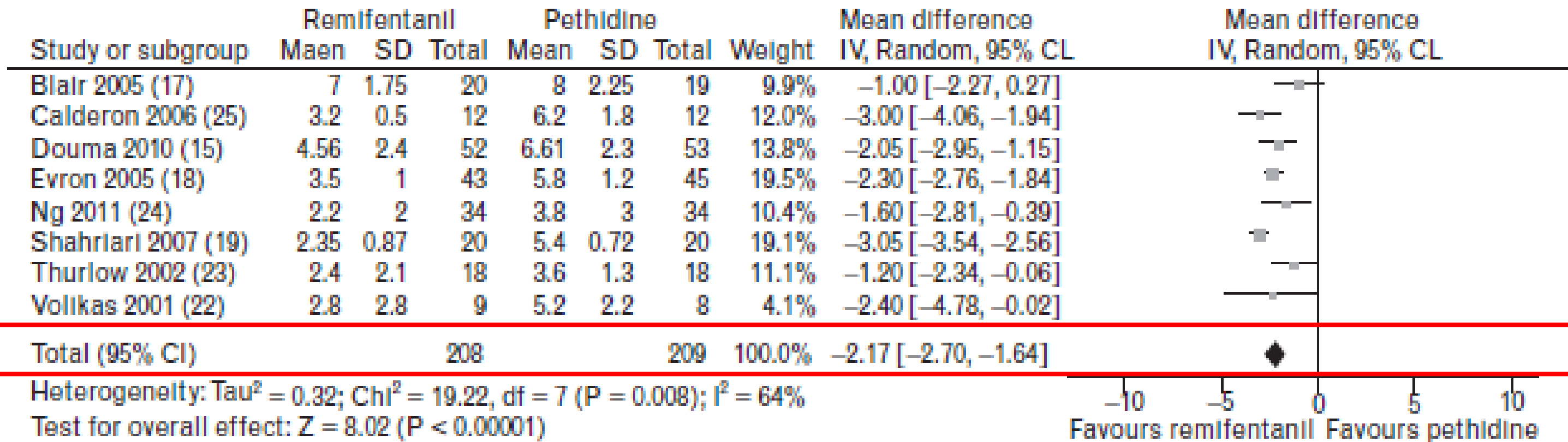
Outcome 2: Skor nyeri (VAS score)

REMIFENTANIL

VS

PETHIDINE

Fig. 3



Pain scores (visual analogue scale, VAS 0–10 cm) after 1 h in women undergoing labour with remifentanil in comparison with pethidine.

BUKTI KLINIS (2)

Outcome 3: Skor kepuasan

REMIFENTANIL

VS

PETHIDINE

Table 2 Results of satisfaction with labour analgesia in trials comparing remifentanil patient-controlled analgesia versus pethidine

Reference	Satisfaction score (remifentanil)	Satisfaction score (pethidine)	P value
Evron <i>et al.</i> ¹⁸	3.9 ± 0.6	1.9 ± 0.4	<0.001
Calderon <i>et al.</i> ²⁵	8.7 ± 1.3	5.9 ± 1	<0.05
Shahriari ¹⁹	'Very good to excellent' (31)	'Very good to excellent' (0)	<0.001
Douma <i>et al.</i> ¹⁵	8.1 ± 1.1	7.0 ± 1.5	<0.05
Ng <i>et al.</i> ²⁴	8 (6–9)	6 (5–7)	0.001

Scores are mean ± SD, median (interquartile range) or number of patients with outcome. Satisfaction was quantified using a 0–10 cm visual analogue scale with 0 = very low satisfaction to 10 = maximal satisfaction.

BUKTI KLINIS (2)

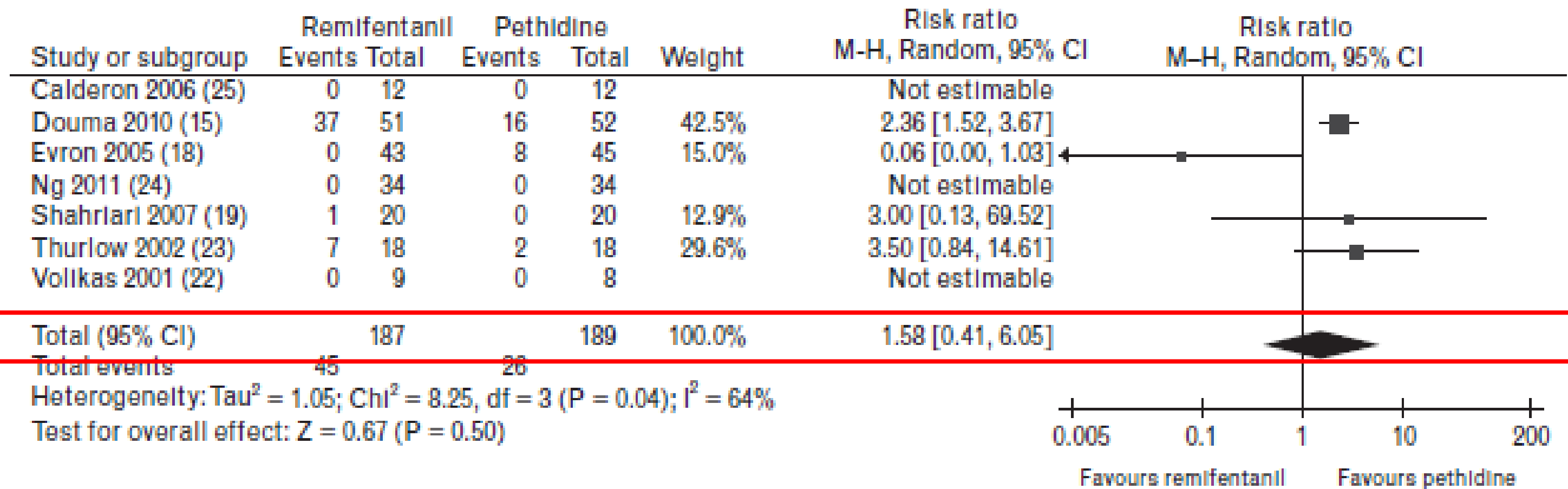
Outcome 4: Jumlah pasien yang mengalami desaturasi oksigen

REMIFENTANIL

VS

PETHIDINE

Fig. 4



Number of patients with oxygen desaturation in labouring women treated with remifentanil in comparison with pethidine.

BUKTI KLINIS (2)

REMIFENTANIL

VS

FENTANYL

Outcome

Hasil

Risiko konversi ke analgesik epidural

Tidak berbeda signifikan di kedua kelompok (RR 0.89, 95% CI 0.30–2.67, P= 0.84)

Nyeri setelah 1 jam (VAS)

Pasien yang memperoleh **remifentanil** menunjukkan skor nyeri yang **lebih rendah** dibandingkan pada pasien yang fentanyl (*mean difference* -1,4 cm, 95% CI -2,33 to -0,47, P=0,003)

Spontaneous delivery

Pasien yang memperoleh **remifentanil** memiliki peluang yang **lebih rendah** (RR 0,73, 95% CI 0,57-0,95, P= 0,02)

Risiko desaturasi oksigen

Tidak berbeda signifikan di kedua kelompok (RR 1,33, 95% CI 1,00-1,78, P=0,05)

Pruritus

Risiko **lebih besar** pada kelompok **remifentanil** dibandingkan fentanyl (RR 7,84, 95% CI 1,02-60,44, P= 0,05)

Kejadian mual dan muntah

Tidak berbeda signifikan (RR 1,00, 95% CI 0,62-1,62, P=1,0)

Outcome pada fetal

Tidak berbeda signifikan (skor APGAR dan CTG)

BUKTI KLINIS (3)

Anaesthesia, 2007, 62, pages 1266–1280

doi:10.1111/j.1365-2044.2007.05221.x

REVIEW ARTICLE

Remifentanil for general anaesthesia: a systematic review

REMIFENTANIL

VS

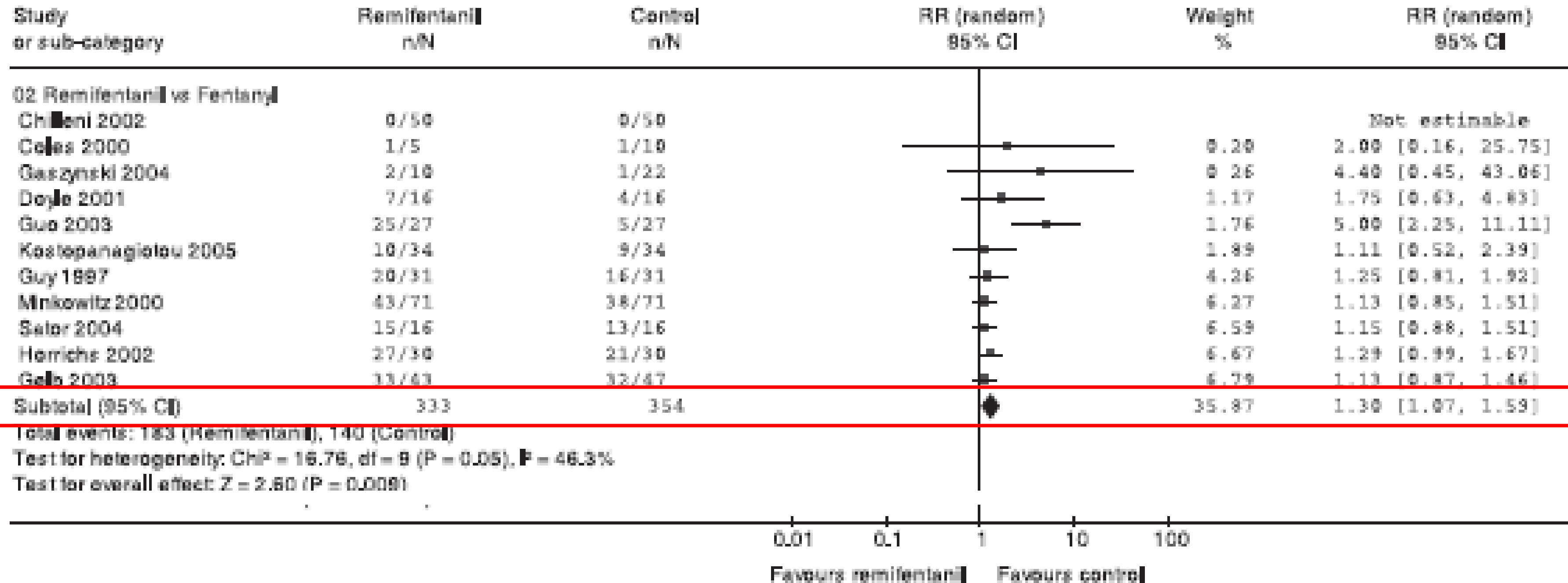
OPIOID LAIN
(Fentanyl, sulfentanil, alfentanil)

Outcome yang di amati:

1. Kebutuhan *rescue analgesia* paska operasi
2. Kebutuhan naloxon untuk menangani efek residu dari opioid
3. Kejadian mual paska operasi
4. Kejadian *shivering* paska operasi

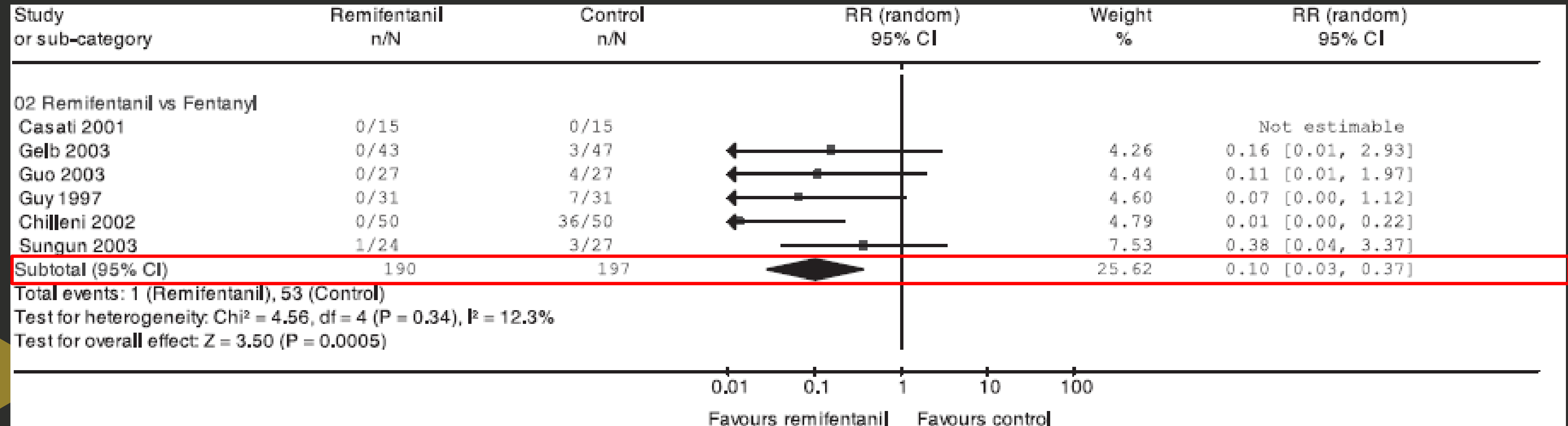
BUKTI KLINIS (3)

outcome 1: kebutuhan *rescue analgesia* paska operasi



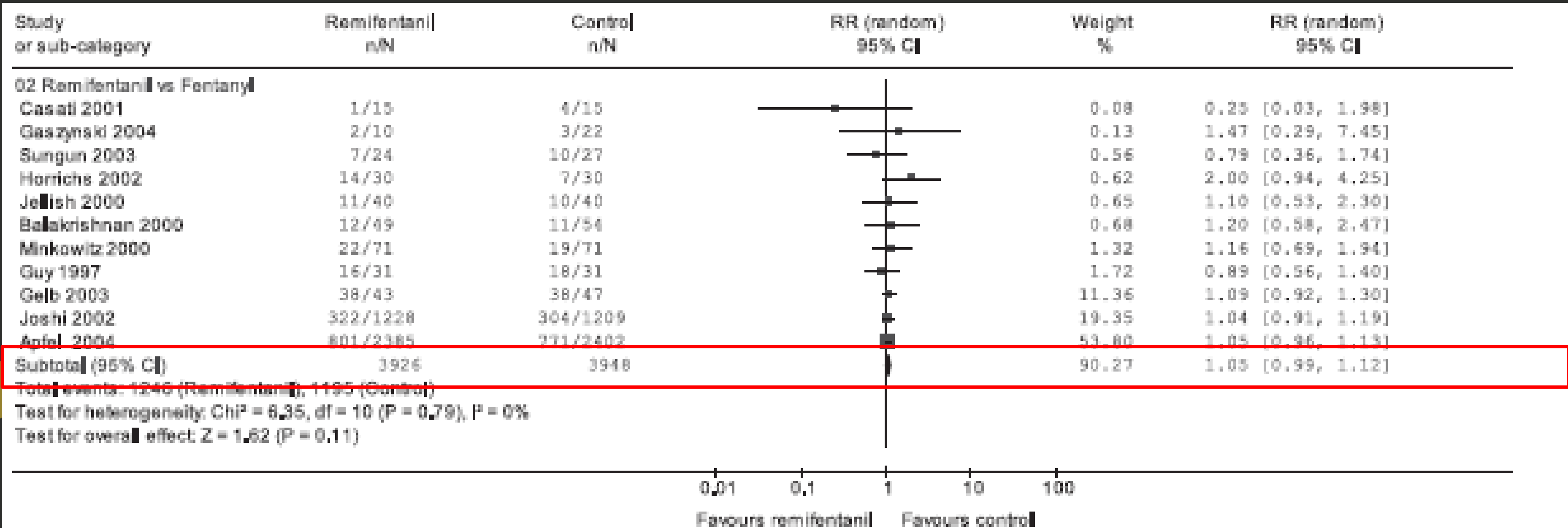
BUKTI KLINIS (3)

outcome 2: kebutuhan naloxon untuk menangani efek residu dari opioid



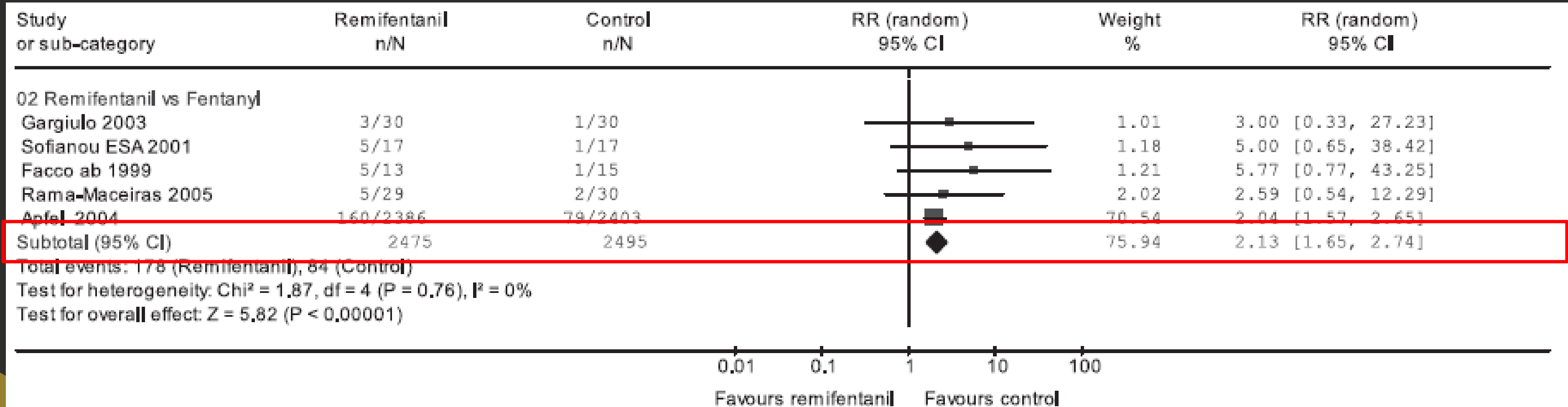
BUKTI KLINIS (3)

outcome 3: Kejadian mual paska operasi



BUKTI KLINIS (3)

outcome 4: Kejadian *shivering* paska operasi



KESIMPULAN

1. Remifentanil memiliki **onset of action** yang lebih cepat dibandingkan dengan pethidine dan fentanyl sehingga memungkinkan menghasilkan **efek analgesik yang lebih cepat**
2. **Efek sedasi** remifentanil **lebih besar** dibandingkan dengan pethidine dan fentanyl, namun **durasi kerjanya yang singkat** dapat meminimal-kan efek tersebut
3. **Place on therapy** – remifentanil digunakan pada kasus-kasus **dimana**:
 - a. Pemberian analgesik secara epidural tidak dapat dilakukan
 - b. Pada kasus-kasus general analgesia, dapat digunakan sebagai tambahan terapi dengan metode pemberian infus kontinue

DAFTAR PUSTAKA

1. Briggs, G. & Freeman, R., 2015. *Drugs in pregnancy and lactation* 10th ed., Philadelphia: Wolters Kluwer Health.
2. Canadian Institutes of Health Research, 2019. Remifentanil, Fentanyl, dan Meperidine. Available at: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00899> [Accessed March 21, 2019].
3. Dana, W. et al., 2013. *Drug information handbook* 22nd ed., United State: Lexi-Comp Inc.
4. Douma, M.R. et al., 2010. Obstetric analgesia : a comparison of patient-controlled meperidine , remifentanil , and fentanyl in labour. *British Journal of Anaesthesia*, 104(2), pp.209–215.
5. Katzung, B., 2018. *Basic & clinical pharmacology* 14th ed., United States: McGraw-Hill Education.
6. Komatsu, R. et al., 2007. Remifentanil for general anaesthesia : a systematic review. *Anaesthesia*, 62, pp.1266–1280.
7. Schnabel, A. et al., 2012. Remifentanil for labour analgesia : a meta-analysis of randomised controlled trials. *European Society of Anaesthesiology*, 29(4), pp.177–185.
8. Trivedi, M., Shaikh, S. & Gwinnutt, C., 2007. Pharmacology of opioids - part 1 anaesthesia tutorial. *Anaesthesia Tutorial of The Week*, pp.1–7. Available at: worldanaesthesia@mac.com [Accessed March 20, 2019].
9. Van de Velde, M., Carvalho B, 2016. Remifentanil for labor analgesia: an evidence-based narrative review. *International Journal of Obstetric Anesthesia*, 25, 66–74.

Thank you