

Vergelijking van opioïde analgetica tijdens de bevalling: is er een relatie tussen de navelstrengconcentratie van pethidine, fentanyl of remifentanil en de Apgar-score?

W.J. Liefers^{a*}, M.R. Douma^b, R. Wolterbeek^b en D. Touw^c

^a Apotheek Haagse Ziekenhuizen en Ziekenhuis Bronovo, Den Haag. Thans: Ikazia Ziekenhuis, Rotterdam.

^b Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden.

^c Apotheek Haagse Ziekenhuizen, Den Haag.

* Correspondentie: wj.liefers@ikazia.nl.

KERNPUNTEN

- Bij bevallingen kunnen intramusculaire of intraveneuze opioïden worden toegepast voor systemische analgesie, onder andere in de vorm van *patient-controlled analgesia* (PCA).
- In dit onderzoek is een negatieve correlatie aangetoond tussen de navelstrengconcentratie van fentanyl en de Apgar-score na 1 minuut.
- PCA-pethidine en PCA-remifentanil vertonen geen invloed op de Apgar-scores na 1 en na 5 minuten.
- Door de korte halfwaardetijd is remifentanil direct na de bevalling vaak nauwelijks aantoonbaar in navelstrengbloed.

Inleiding

Voor medicamenteuze pijnstilling in de verloskunde is in Nederland epidurale analgesie de eerste keuze: veilig voor moeder en kind en met een mate van pijnstilling die superieur is aan systemische pijnbestrijding. In Nederland blijkt de toegang tot epidurale analgesie tijdens de bevalling echter beperkt [1-3]. Het voornaamste alternatief voor epidurale analgesie is intramusculair toegediende pethidine, hoewel de pijnstillende werking van pethidine ter discussie staat [4-6]. Om parturiënten tijdens de bevalling controle te geven over de mate van pijnstilling kan het analgeticum ook intraveneus worden toegediend met een PCA-pomp (*patient-controlled analgesia*).

Een weinig gebruikt alternatief voor PCA-pethidine tijdens de baring is PCA-fentanyl. Toch werden, in een onderzoek dat fentanyl vergeleek met pethidine, bij gebruik van fentanyl minder maternale bijwerkingen gemeld en was er minder behoefte aan naloxon bij de neonat [7].

Een mogelijk alternatief voor pethidine en fentanyl is remifentanil. Het heeft een sneller intredend effect en een zeer korte halfwaardetijd en het wordt ook door de foetus zeer snel geklaard [8]. Hierdoor kan PCA-remifentanil goed worden toegepast bij de baring. Er is tot op heden echter onvoldoende aannemelijk gemaakt dat het bij deze toepassing effectief is en veilig voor moeder en kind.

Het doel van dit onderzoek is, na te gaan of er een relatie bestaat tussen de navelstrengconcentratie van remifentanil, pethidine of fentanyl en de Apgar-score van de neonat. Dit betreft een

ABSTRACT

A comparison of opioid analgesics during labour: influence of cord blood concentrations of pethidine, fentanyl and remifentanil on Apgar score

OBJECTIVE

To compare the influence of cord blood concentrations of pethidine, fentanyl and remifentanil on Apgar scores 1 and 5 minutes after birth in a patient-controlled intravenous analgesia (PCA) setting. The objective is a secondary outcome of a larger study comparing the analgesic efficacy of these opioid analgesics.

DESIGN

Prospective, randomized, double-blind study.

METHODS

Parturients (n = 159) were randomly assigned to receive pethidine (n = 53), fentanyl (n = 54) or remifentanil (n = 52). Foetal outcome was evaluated with Apgar score (1 minute and 5 minutes after birth) and cord blood gas analysis. Cord blood samples were obtained to measure opioid concentrations by LC-MS/MS. Data analysis was performed per-protocol.

RESULTS

Data of 84 patients were analyzed (pethidine 23, fentanyl 30 and remifentanil 31). Fentanyl PCA showed a significant negative correlation between cord blood concentration and Apgar score. This correlation was only significant at 1 minute after birth. No correlation was found for pethidine PCA and remifentanil PCA. There was no difference between the opioids. 3 neonates in the fentanyl group and 1 in the remifentanil group scored 7 or lower at the Apgar score 1 minute after birth. All Apgar scores at 5 minutes were 8 or higher.

CONCLUSION

Pethidine PCA and remifentanil PCA during labour show no influence on the Apgar scores of neonates. Fentanyl PCA is negatively correlated with Apgar scores 1 minute after birth. After 5 minutes no influence on Apgar scores was found for all three opioids. Remifentanil PCA seems to be a good alternative for pethidine PCA and fentanyl PCA.

Liefers WJ, Douma MR, Wolterbeek R, Touw D. Vergelijking van opioïde analgetica tijdens de bevalling: is er een relatie tussen de navelstrengconcentratie van pethidine, fentanyl of remifentanil en de Apgar-score? PW Wetenschappelijk Platform. 2011;5:a1127.

secundaire onderzoeksvraag van een groter onderzoek waarbij is gekeken naar veiligheid en effectiviteit van de genoemde analgetica als die tijdens bevallingen worden toegediend middels een PCA-pomp. De primaire onderzoeksparameter was de pijnscore

TABEL 1

Gebruikte opioïden, doseringen, tijdsintervallen en bijbehorende halfwaardetijden

	Oplaaddosering (s)	Bolus (s)	Minimaal interval	Maximale dosis	Halfwaardetijd moeder	Halfwaardetijd neonaat
Pethidine 5 mg/ml	49,5 mg = 10 ml (60)	5 mg = 1 ml (6)	10 min	200 mg	2-4 uur [□]	4,9-16,8 uur
Fentanyl 10 µg/ml	50 µg = 5 ml (50)	20 µg = 2 ml (20)	5 min	240 µg/u	2-4 uur	1,3-7,5 uur
Remifentanyl 20 µg/ml	40 µg = 2 ml (20)	40 µg = 2 ml (20)	2 min	1200 µg/u	3-10 min	3,4-5,7 min

[□] De halfwaardetijd van de actieve metaboliet norpethidine is 15-20 uur.

TABEL 2

De Apgar-score

Criterion		0 punten	1 punt	2 punten
Appearance	aspect/kleur	blauw/bleek	blauw bij de extremiteiten	hele lichaam roze
Pulse	pols-/hartslag	geen	< 100/min	> 100/min
Grimace	reactie op prikkels	geen	enige beweging	krachtig huilen
Activity	spierspanning/-tonus	slap	enige flexie van de ledematen	actieve beweging van de ledematen
Respiration	ademhaling	geen	onregelmatig	goed

[visual analogue scale (VAS), ingevuld door de parturiënt].

Een groot deel van de resultaten van dit onderzoek is onlangs gepubliceerd in het *British Journal of Anaesthesia* [9]. Remifentanyl bleek de beste analgesie te geven, maar dit verschil was alleen het eerste uur significant. Er werden meer bijwerkingen gemeld in de vorm van jeuk en sedatie en er werden meer periodes van desaturatie bij de moeder waargenomen. Pethidine was het minst effectief en liet significant meer overstap naar epidurale pijnbestrijding zien. Fentanyl scoorde tussen pethidine en remifentanyl op sedatie en saturatiedaling. De vrouwen waren significant tevredener over remifentanyl dan over pethidine.

Methoden

Voor de methoden wordt verwezen naar het hoofdonderzoek [9]. Het onderzoeksvoorstel is goedgekeurd door de lokale medisch-ethische toetsingscommissie.

Het onderzoek is opgezet als een prospectief, dubbelblind, gerandomiseerd klinisch onderzoek. De studie was gepowerd op de VAS-pijnscore als primaire uitkomstmaat en de benodigde populatiegrootte was 60 patiënten per groep.

Volwassen vrouwen met een zwangerschapsduur van 37-42 weken, in een actieve fase van de bevalling met een minimale ontsluiting van 3 cm, die vroegen om analgesie anders dan epidurale analgesie, is de mogelijkheid geboden deel te nemen aan dit onderzoek. De vrouwen zijn persoonlijk en schriftelijk geïnformeerd over het onderzoek en hebben getekend voor *informed consent*.

De spuiten met medicatie zijn in de ziekenhuisapotheek van Ziekenhuis Bronovo voor toediening gereedgemaakt. Parturiënten mochten op elk moment overstappen naar epidurale pijnbestrij-

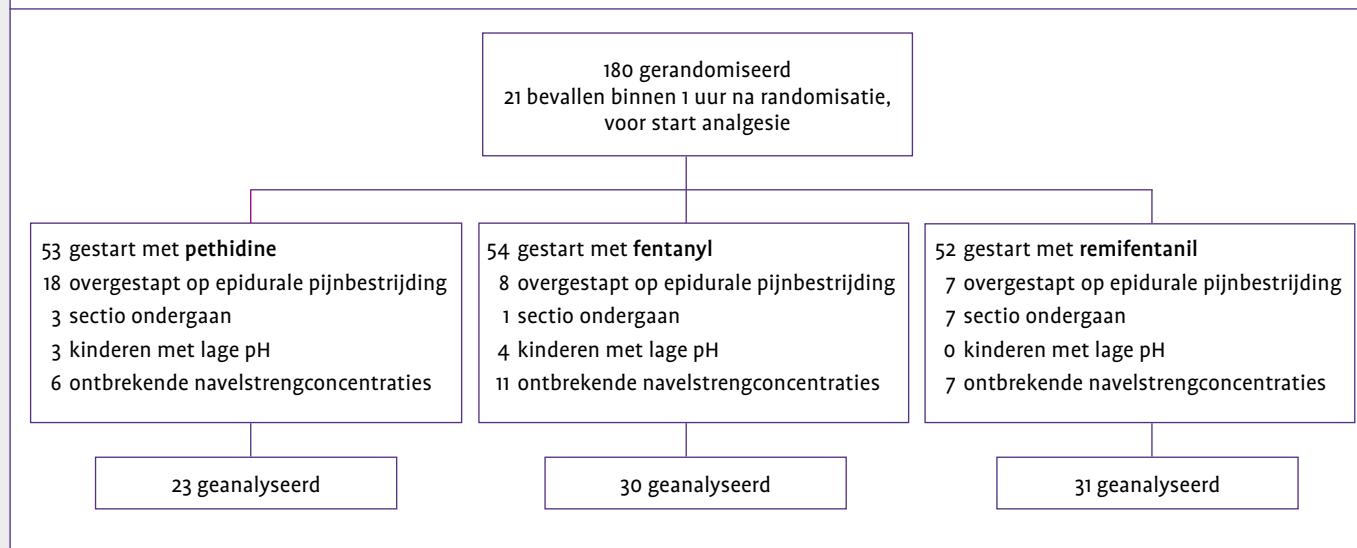
ding. De vrouwen ontvingen specifieke instructies over het gebruik van de pomp en het beste moment van zelftoediening. Toediening van het opioïde (tabel 1) gebeurde met een PCA-pomp via een infuus in de onderarm en was mogelijk totdat maximale ontsluiting was bereikt. De gebruikte doseringen zijn gebaseerd op literatuurgegevens.

Direct na de bevalling zijn bloedmonsters afgenomen bij de moeder (veneus) en uit de navelstrengvene voor bepaling van de concentratie van de opioïden en voor een bloedgasanalyse. De concentraties van pethidine, fentanyl en remifentanyl zijn bepaald in het laboratorium van de Apotheek Haagse Ziekenhuizen door middel van een gevalideerde LC-MS/MS-methode (recovery voor alle drie middelen 100%; detectiegrenzen respectievelijk 20 µg/l, 0,05 µg/l en 0,05 µg/l; lineair gebied respectievelijk 23-933 µg/l, 0,07-1,5 µg/l en 0,06-3,8 µg/l). Apgar-scores (tabel 2) zijn bepaald 1 en 5 minuten na de bevalling (verder te noemen 'Apgar1' en 'Apgar5').

De gegevens zijn per-protocol geanalyseerd. Een P-waarde ≤ 0,05 is beschouwd als statistisch significant. De resultaten zijn in SPSS geanalyseerd met behulp van de Kruskal-Wallis-test, Spearman's *r* en Fisher's *z*-transformatie op Pearson's *r*. Wanneer de pH van het navelstrengbloed < 7,10 was, zijn de gegevens niet betrokken in de statistische analyse. Een lagere pH (< 7,10) is gerelateerd aan een lagere Apgar1 [10] en kan zo een potentieel inverse relatie tussen de opioïdeconcentratie en de Apgar-score maskeren.

Resultaten

Het inclusieschema (figuur 1) laat zien dat van de 180 gerandomiseerde patiënten bij 84 bevallingen de gegevens konden worden

FIGUUR 1
Inclusieschema**TABEL 3**
Patiëntkarakteristieken en gegevens over de bevalling [□]

	Pethidine	Fentanyl	Remifentanyl	P-waarde
Leeftijd (jaren)	34 ± 5	34 ± 4	32 ± 6	ns
Lengte (cm)	170 ± 8	169 ± 7	171 ± 7	ns
Gewicht (kg)	81 ± 10	80 ± 12	83 ± 14	ns
Zwangerschapsduur (weken)	40	40	40	ns
Ontsluiting (cm)	3,5 ± 1,3	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,9	ns
Duur I (tot maximale ontsluiting) (min)	318 ± 149	346 ± 181	349 ± 194	ns
Duur II (vanaf duur I tot de geboorte) (min)	42 ± 35	32 ± 23	34 ± 30	ns
Overstap naar epiduraal	18/53 (34%)	8/54 (15%)	7/52 (13%)	< 0,05 [◇]
Sectio	3/35 (9%)	1/46 (2%)	7/45 (16%)	ns
pH < 7,10	3/35 (9%)	4/46 (9%)	0/45 (0%)	ns
Ontbrekende navelstrengconcentratie	6/35 (17%)	11/46 (24%)	7/45 (16%)	ns
pH in navelstrengvene	7,2 ± 0,1	7,2 ± 0,1	7,2 ± 0,1	ns
Duur van behandeling (min)	200 ± 120	200 ± 110	190 ± 120	ns
Totale dosis opioïde (mg)	130 ± 50	0,66 ± 0,30	1,57 ± 0,87	n.v.t.
Opioïdeconcentratie in navelstrengvene (µg/l)	190 ± 60	0,26 ± 0,14	0,059 ± 0,072	n.v.t.

□ Weergegeven als gemiddelden ± standaarddeviatie of als ratio (%); ns = niet significant.
[◇] De mate van overstappen in de pethidinegroep was significant hoger dan in zowel de fentanyl- als de remifentanylgroep.

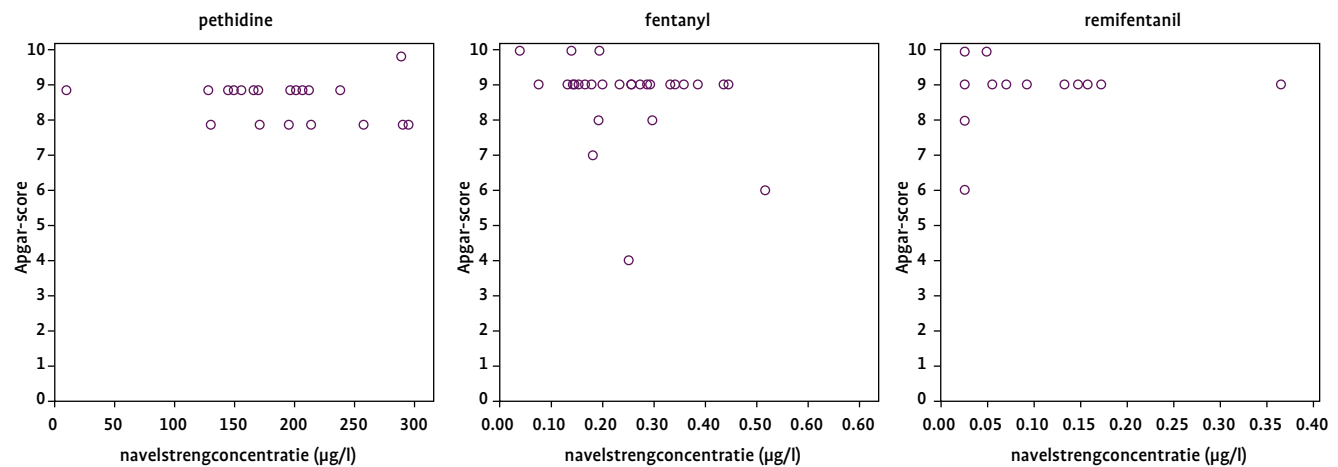
geanalyseerd. Wanneer een opioïdeconcentratie lager was dan de kwantificatielimiët, is de helft van de kwantificatielimiët als resultaat gebruikt in de statistische analyse. In de pethidinegroep gebeurde dit in 1 van de 23 analyseerbare gevallen, in de fentanylgroep in 1 van de 30 gevallen en in de remifentanylgroep in 21 van de 31 gevallen.

Er waren geen significante verschillen tussen de groepen, uitgezonderd het overstappen naar epidurale analgesie, wat significant vaker gebeurde in de pethidinegroep (tabel 3).

Voor fentanyl werd een significante negatieve correlatie gevonden tussen de opioïdeconcentratie in het navelstrengbloed en de Apgar1: correlatiecoëfficiënt $r = -0,396$ [$P = 0,030$; 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI95) $-0,67$ - $-0,03$]. Er werd geen significante correlatie gevonden voor pethidine en remifentanyl (respectievelijk $r = -0,214$; $P = 0,326$; BI95 $-0,58$ - $0,23$; en $r = 0,134$; $P = 0,472$; BI95 $-0,24$ - $0,47$). Bij vergelijking van deze correlatiecoëfficiënten werd geen significant verschil gevonden tussen de drie groepen ($\chi^2 = 2,03$; $P = 0,362$).

FIGUUR 2

De Apgar-scores na 1 minuut uitgezet tegen de navelstrengconcentraties van pethidine, fentanyl en remifentanyl



De correlatiecoëfficiënten die zijn berekend voor de Apgar5 waren allemaal niet-significant (pethidine: $r = -0,360$; $P = 0,092$; $BI_{95} -0,68-0,07$; fentanyl: $r = -0,079$; $P = 0,677$; $BI_{95} -0,44-0,30$; remifentanyl: $r = 0,259$; $P = 0,159$; $BI_{95} -0,12-0,57$).

Er waren 4 neonaten met een Apgar1 < 8 (1 score van 6 in de remifentanylgroep en 1×4, 1×6 en 1×7 in de fentanylgroep). Na 5 minuten hadden alle neonaten een Apgar5 van 8 of hoger. In figuur 2 is voor de drie opioïde analgetica de Apgar1 uitgezet tegen de navelstrengbloedconcentratie.

Beschouwing

Apgar-score

Met de Apgar-score wordt een snelle indruk verkregen van de algemene toestand van een neonaat. Neonaten met een Apgar1 van 8-10 zijn in goede conditie, neonaten met een score van 3-7 zijn in matige conditie en die met een score van 0-2 in een slechte conditie [10]. Een lage score bij een 'a terme' neonaat kan meerdere oorzaken hebben, waaronder hypoxie voor of tijdens de geboorte, analgesie bij de moeder en een moeizame of traumatische bevalling. Er is een verband tussen de Apgar5 en de prognose van de pasgeborene [10].

In dit onderzoek werd bij de neonaten geen significante correlatie gevonden tussen de navelstrengbloedconcentraties van pethidine of remifentanyl en de Apgar1. Er werd wel een significante correlatie gevonden tussen de concentratie fentanyl in het navelstrengbloed en de Apgar1. De fentanylgroep vertoonde in dit onderzoek een negatieve correlatie met de Apgar1. Na 5 minuten waren de correlatiecoëfficiënten voor het verband tussen de Apgar-score en de concentratie niet meer significant. De correlatiecoëfficiënten voor de drie opioïden verschilden op beide meetmomenten niet significant van elkaar. Hoewel de negatieve correlatie met Apgar1 bij fentanyl significant was, werd slechts bij 3 neonaten een Apgar1 < 8 vastgesteld. Alle Apgar5-scores waren 8 of hoger.

Het gevonden resultaat van fentanyl is opmerkelijk: fentanyl heeft een lange halfwaardetijd, waardoor niet wordt verwacht dat het effect na 4 minuten is verdwenen. De 3 neonaten met een Apgar1 < 8 (potentiële uitschieters) kunnen dit significante resultaat niet verklaren omdat bij de gebruikte rangcorrelatietoets volgens Spearman uitschieters weinig invloed hebben op de uitkomst.

Bloedconcentratie bij neonaten

In de remifentanylgroep was de concentratie (34 ± 30 minuten na het stoppen van de pomp) bij 21 van de 31 neonaten lager dan de kwantificatielimiet van $0,05 \mu\text{g/l}$. Analgesie is aangetoond bij $1-3 \mu\text{g/l}$. De lage concentraties kunnen verklaard worden door de snelle klaring van remifentanyl. Er zijn geen gegevens over een klinisch relevant farmacologisch effect bij een concentratie van $0,05 \mu\text{g/l}$ of lager. Rekening houdend met de korte halfwaardetijd én de korte werkingsduur valt er geen farmacologisch effect te verwachten.

Bloed-pH bij neonaten

Het is niet aannemelijk dat bij een hoge opioïdeconcentratie de bloed-pH van de neonaat (gemeten in het navelstrengbloed) direct na geboorte verlaagd is. In 1964 is hier melding van gemaakt [11] maar er zijn geen recente studies die dit ondersteunen. Er is wel bekend dat bij een lagere pH een lagere Apgar1 wordt behaald [10]. Een lage pH kan dus een potentieel inverse relatie tussen de opioïdeconcentratie en de Apgar-score maskeren. Om te controleren of de 7 neonaten met een $\text{pH} < 7,10$ terecht konden worden uitgesloten van de analyse (om een type-II-fout te voorkómen) is allereerst getracht de relatie tussen de Apgar-score en de pH te bevestigen. Zowel in de fentanyl- als in de remifentanylgroep werd een significante correlatie gevonden tussen deze parameters (gegevens niet weergegeven), zoals werd verwacht op basis van literatuur [10]. In de pethidinegroep werd dit niet

waargenomen, vermoedelijk door het kleinere aantal proefpersonen. Vervolgens zijn voor de drie groepen de correlatiecoëfficiënten berekend voor de navelstrengconcentratie en de pH. Geen enkele correlatie was significant (gegevens niet weergegeven). Deze 7 neonaten zijn terecht geëxcludeerd.

Plaatsbepaling remifentanyl

Sinds de uitvoering van dit onderzoek zijn slechts enkele studies gepubliceerd waarin remifentanyl wordt toegepast bij bevallingen. In twee recente reviews worden de verschillende beschikbare vergelijkende studies besproken [12, 13]. De conclusie van de auteurs is dat er voldoende bewijs is dat remifentanyl pijnstillende werking heeft tijdens de eerste fase van de bevalling en ten opzichte van pethidine meer tevredenheid, betere beleving van de bevalling en minder sedatie geeft. Mogelijk zou PCA-remifentanyl het beste alternatief zijn voor epidurale pijnbestrijding wanneer epidurale analgesie gecontraïndiceerd is. Er wordt geadviseerd nieuwe studies uit te voeren om beschikbare gegevens te bevestigen, om het beste doseer- en infuusschema vast te stellen en om de veiligheid voor moeder en neonaat nader te onderzoeken [12, 13].

Conclusie

Hoewel voor fentanyl een significante, negatieve correlatie tussen de concentratie in het navelstrengbloed en de Apgar-score na 1 minuut is gevonden, lijkt deze bevinding van weinig klinisch belang. Er wordt namelijk geen effect gezien op de Apgar-score na 5 minuten, ondanks de lange halfwaardetijd van fentanyl. Fentanyl lijkt derhalve veilig toepasbaar. Pethidine en remifentanyl vertoonden geen correlatie met de Apgar-score in het gevonden concentratiebereik en lijken daarmee ook veilig toepasbaar in de gebruikte doseringen. Wanneer deze resultaten worden gecombineerd met de overige resultaten uit het onderzoek (analgesie, bijwerkingen, veiligheid en tevredenheid) lijkt PCA-remifentanyl een goed alternatief voor de bestaande mogelijkheden van pijnbestrijding bij bevallingen [9]. Hoewel in dit onderzoek geen ernstige bijwerkingen werden waargenomen, bestaat hier wel kans op (in het bijzonder ademhalingsdepressie). Continue monitoring van moeder en kind (intra-uterien) bij toepassing van remifentanyl is dan ook vereist.

Aanvullend onderzoek ter bevestiging van deze resultaten wordt aangeraden.

PCA-remifentanyl wordt op basis van dit onderzoek inmiddels protocollair toegepast op de verlosafdeling van Ziekenhuis Bronovo.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van W.J. Liefers.

Het Bronovo Research Fonds heeft financiële ondersteuning geboden voor dit onderzoek, zonder invloed op het ontwerp van de studie, de inclusie van patiënten en de gegevensverzameling. De auteurs hebben geen belangenconflict dat relevant is voor de inhoud van dit artikel.

Trial registration numbers: ISRCTN 12122492 / NTR 543.

LITERATUUR

- 1 Brouwers HAA, Bruinse HW, van Huis AM, et al., red. Perinatale Zorg in Nederland 2005. Utrecht: Stichting Perinatale Registratie Nederland; 2008.
- 2 Brouwers HAA, Bruinse HW, van Huis AM, et al., red. Perinatale Zorg in Nederland 2006. Utrecht: Stichting Perinatale Registratie Nederland; 2008.
- 3 Brouwers HAA, Bruinse HW, van Huis AM, et al., red. Perinatale Zorg in Nederland 2007. Utrecht: Stichting Perinatale Registratie Nederland; 2009.
- 4 Olofsson C, Ekblom A, Ekman-Ordeberg G, et al. Lack of analgesic effect of systemically administered morphine or pethidine on labour pain. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996;103(10):968-72.
- 5 Aly EE, Shilling RS. Are we willing to change? *Anaesthesia.* 2000;55(5):419-20.
- 6 Reynolds F, Crowhurst JA. Opioids in labour – no analgesic effect. *Lancet.* 1997;349(9044):4-5.
- 7 Rayburn WF, Smith CV, Parriott JE, Woods RE. Randomized comparison of meperidine and fentanyl during labor. *Obstet Gynecol.* 1989;74(4):604-6.
- 8 Kan RE, Hughes SC, Rosen MA, et al. Intravenous remifentanyl: placental transfer, maternal and neonatal effects. *Anesthesiology.* 1998;88(6):1467-74.
- 9 Douma MR, Verwey RA, Kam-Endtz CE, et al. Obstetric analgesia: a comparison of patient-controlled meperidine, remifentanyl, and fentanyl in labour. *Br J Anaesth.* 2010;104(2):209-15.
- 10 Finster M, Wood M. The Apgar score has survived the test of time. *Anesthesiology.* 2005;102(4):855-7.
- 11 Shnider SM, Moya F. Effects of meperidine on the newborn infant. *Am J Obstet Gynecol.* 1964;89:1009-15.
- 12 Hinova A, Fernando R. Systemic remifentanyl for labor analgesia. *Anesth Analg.* 2009;109(6):1925-9.
- 13 Soares ECS, Lucena MR, Ribeiro RC, et al. Remifentanyl as analgesia for labor. *Rev Bras Anestesiol.* 2010;60(3):334-46.