

Eine neue Schmerztherapie in der Geburtshilfe – Update

Remifentanil-PCA zur Geburt

Das Opioid Remifentanil wurde 1996 zugelassen und ist aus dem heutigen anästhesiologischen Alltag nicht mehr wegzudenken. Der Grund dafür liegt in der einzigartigen Pharmakokinetik von Remifentanil. Es ist extrem gut steuerbar, da es sich nicht im Körper anreichert, egal ob es einmalig oder als Dauerinfusion verabreicht wird. Es ist unschädlich für Personal und Umwelt, wodurch es das eher problematische Lachgas vielerorts komplett ersetzt hat. Seine starke, schnelle und kurze Wirkung ist dem Verlauf einer Wehe sehr ähnlich. Damit wurde auch der Einsatz in der Geburtshilfe attraktiv. Da die Remifentanil-PCA (patient controlled analgesia) erst seit ca. 15 Jahren als Analgetikum zur Geburt eingesetzt wird, ist sie, verglichen mit den anderen Analgesiemethoden, das neuste Verfahren.

+ La substance opioïde Rémifentanil été homologuée en 1996. Elle est indispensable dans la pratique anesthésiologique moderne. La raison réside dans sa pharmacocinétique unique. Grâce au fait que la substance ne s'accumule pas dans l'organisme, sa maniabilité est très précise peu importe si elle est appliquée en dose unique ou en perfusion continue. La substance est inoffensive pour le personnel soignant et l'environnement. De ce fait, elle a remplacé presque partout le protoxide d'azote, substance plutôt problématique de ce point de vue. Son effet antalgique est fort, rapide et court – comparable au décours d'une contraction douloureuse. Pour cette raison l'utilisation en obstétrique est devenue courante. Le rémifentanil, (PCA – patient controlled analgesia), est utilisé en obstétrique depuis (seulement) environ 15 ans. Ainsi, cette méthode représente la procédure la plus récente, par rapport aux autres traitements antalgiques en obstétrique.

Pharmakokinetik und Wirkung

Remifentanil (4-Anilido-Piperidine) ist ein synthetisches Opioid mit selektiver Aktivität am $\mu 1$ -Rezeptor. Es ist hochpotent (bis 200fach stärker als Morphin) und ultrakurz wirksam. Intravenös verabreicht beginnt die Wirkung nach 30–60 Sekunden und erreicht ein Peak nach 1.2–1.4 Minuten. Remifentanil ist einzigartig unter den Opioiden, da es unabhängig von Leber- und Nierenfunktion abgebaut und eliminiert wird (1). Der organunabhängige schnelle Abbau erfolgt über unspezifische Plasma- und Gewebsesterasen in inaktive Metaboliten. Die kontextsensitive Halbwertszeit beträgt 3.0 Minuten. Damit unterliegt Remifentanil keiner Kumulation, auch wenn es über einen langen Zeitraum kontinuierlich infundiert wird. Obwohl Remifentanil plazentagängig ist (F/M drug ratio 0.88), eliminieren Neugeborene und auch Frühgeborene das Medikament



Dr. med. Andrea Anna Melber
Münsingen

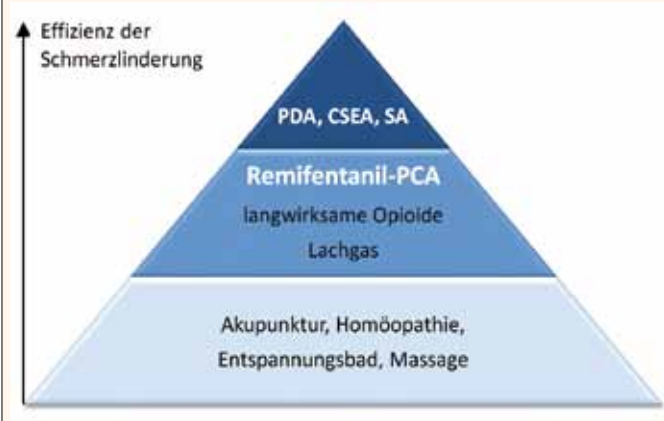
über die gleichen Umverteilungs- und Abbaumechanismen wie die Mutter (2). Mit diesen pharmakologischen Eigenschaften hebt sich Remifentanil vorteilhaft von anderen in der Geburtshilfe eingesetzten Opioiden ab (3). Im Gebärsaal wird Remifentanil als PCA (patient controlled analgesia) mit Hilfe einer Medikamentenpumpe intravenös verabreicht. Die Pumpe wird von der Gebärenden selbst gesteuert. Das spezifische Programm der Pumpe verabreicht den Remifentanil-Bolus innerhalb weniger Sekunden und verhindert zu häufige Applikationen (lockout interval). Auf eine Remifentanil-Hintergrundinfusion wird aus Sicherheitsgründen verzichtet. Seine hohe Potenz macht Remifentanil zum zweitstärksten Analgetikum für den Gebärsaal (4) Abbildung 1. Obwohl die rückenmarksnahen Verfahren eine noch stärkere analgetische Wirkung haben, ist die Zufriedenheit der Gebärenden mit der Remifentanil-PCA hoch bis sehr hoch (5). Der Einsatz im Gebärsaal ist off-label und bedarf einer Patientenaufklärung.

Anwendungsindikationen

Die Remifentanil-PCA kann eingesetzt werden, wenn keine Regionalanalogie durchgeführt werden kann (Rescue-Einsatz), z. B. aufgrund einer Gerinnungsproblematik, technischer Schwierigkeiten oder wenn die Gebärende ein rückenmarksnahes Verfahren ablehnt. Daneben bieten Kliniken die Remifentanil-PCA als Routine-Analgetikum an. Die Remifentanil-PCA kann ausserdem zur Überbrückung dienen (Bridging), bis eine gewünschte Periduralanalogie (PDA) durchgeführt werden kann (z. B. Restwirkung von gerinnungshemmenden Medikamenten). Prinzipiell kann jederzeit im aktiven Geburtsverlauf mit der Remifentanil-PCA begonnen werden. Es ist möglich, dass nach einigen Stunden die Wirkung nachlässt (Tachyphylaxie). Unter der Geburt ohne Einstellungsanomalie profitieren Multipara zu jeder Zeit von einer Remifentanil-PCA. Primipara hingegen zeigen die beste Schmerzlinderung, wenn die Geburt schon fortgeschritten ist. Wird bei einer Erstgebärenden sehr früh mit der Remifentanil-PCA begonnen, ist die Wahrscheinlichkeit einer Konversion in eine PDA überdurchschnittlich hoch (6). Ein Wechsel auf ein anderes analgetisches Verfahren ist jederzeit möglich.

ABB. 1 «Effizienzpyramide» der geburtshilflichen Analgetika

(PDA Periduralanalgesie; CSEA combined spinal epidural analgesia; SA Spinalanalgesie)



Risiken und Nebenwirkungen für Mutter und Kind

Das grösste Risiko entsteht dann, wenn die Methode nicht ordnungsgemäss oder nur sehr selten ohne entsprechende Standards angewendet wird. Das zeigten Case Reports über schwere mütterliche Zwischenfälle unter Remifentanil-PCA und eine US-amerikanische Umfrage an alle nordamerikanischen Teaching-Hospitals (7–10). Hingegen sind schwere Zwischenfälle extrem selten, wenn die Methode sorgfältig, unter Anwendung von strikten Standards und mit dafür ausgebildetem Personal eingesetzt wird (6, 11, 12). Remifentanil ist ein starkes Opioid und zeigt die typischen Nebenwirkungen aller opiat-basierten Analgetika wie Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Juckreiz, Bradykardie, Hypotonie, Sedation und Dämpfung der Atmung. Besonders gefürchtet sind die respiratorischen Effekte, die sowohl zu Hypoxie als auch Hyperkapnie führen können, vor allem dann, wenn sie durch Sedation verstärkt werden. Die Reaktionen auf den Medikamentenbolus können unterschiedlich stark ausgeprägt sein, dementsprechend auch die Nebenwirkungen. Werden erste Anzeichen dieser Nebenwirkungen nicht sofort entdeckt und therapiert, kann sich die Situation aufgrund der hohen Potenz von Remifentanil zuspitzen bis hin zum Atem- bzw. Herz-Kreislaufstillstand (8–10). Deshalb ist die kontinuierliche Überwachung der Atemtätigkeit und -effizienz durch eine geschulte Fach-

person obligat (1:1-Betreuung und kontinuierliche Messung der Sauerstoffsättigung). Die sorgfältige Betreuung gewährleistet, dass kleine Abweichungen von der Norm frühzeitig erkannt und korrigiert werden. Der schnelle Metabolismus von Remifentanil bietet den Vorteil, dass die Dämpfung des Atemantriebs innerhalb weniger Minuten abklingt, sobald man die Pumpe stoppt, die Gebärende stimuliert bzw. kurzzeitig respiratorisch unterstützt. Auch die klassischerweise eingesetzten Opiode (Pethidine, Tramadol, Meptazinol) führen zu respiratorischen Nebenwirkungen und Sedation. Diese Opiode werden ohne entsprechendes Monitoring eingesetzt, sodass Hypoxien nicht erkannt respektive therapiert werden (13, 14).

Remifentanil ist wie andere Opiode plazentagängig. Es wird vom Feten bzw. Neugeborenen schnell und komplett metabolisiert. Weist das Neugeborene bei der Geburt noch eine Restwirkung Remifentanil auf, so ist diese nach kurzer respiratorischer Unterstützung (Stimulation, Sauerstoffgabe, Beatmung) abgeklungen. Im Gegensatz dazu belasten die herkömmlichen Opiode den Organismus des Neugeborenen mehr und länger. Die Organfunktionen des Neugeborenen, vor allem die der Nieren, sind bei Geburt noch unreif, was den Abbau der klassischen Opiode, mit ihren oft aktiven Metaboliten, unberechenbar macht. Die Halbwertszeit von Pethidin mit seinem aktiven Metaboliten Norpethidin, das Konvulsionen auslösen kann, beträgt im Neugeborenen bis zu 23 Stunden und die des aktiven Metaboliten von Tramadol bis 85 Stunden (14, 15). Das nur sehr dürftig untersuchte Meptazinol, wird ebenfalls hepatisch metabolisiert, wodurch es einen Neugeborenenikerus verstärkt. Im Gegensatz zu Lachgas hat Remifentanil keinen negativen Einfluss auf das Personal bzw. die Umwelt (16, 17). Langzeitschäden für Mutter und Kind, wie sie in seltenen Fällen nach rückenmarksnahen Methoden auftreten, sind nach Remifentanil-PCA nicht beschrieben (18, 19). Absolut kontraindiziert ist eine Remifentanil-PCA bei einer bekannten allergischen Reaktion auf Opiode. Remifentanil sollte nicht verabreicht werden, wenn innerhalb von vier Stunden andere langanhaltende Opiode appliziert wurden, wie z.B. Pethidin, Tramadol, Meptazinol (Potenzierung der atemdepressiven und sedativen Nebenwirkung). Es wird ebenfalls auf Remifentanil verzichtet, wenn eine intravenöse Magnesiumtherapie der Mutter nötig ist (Potenzierung der Atemschwäche beim Neugeborenen). Sedative Medikamente (wie z.B. Lachgas) werden in der Schweiz nicht gleichzeitig mit Remifentanil eingesetzt (Potenzierung der sedativen Nebenwirkung). Es gibt medizinische oder geburtshilfliche Patho-

Take-Home Message

- ◆ Remifentanil ist ein hochpotentes Opioid mit einzigartiger Pharmakokinetik, welches Vorteile gegenüber herkömmlichen Analgetika bietet
- ◆ Die Remifentanil-PCA ist eine nicht-invasive Methode zur Schmerzlinderung, die von der Gebärenden selbst gesteuert wird
- ◆ Die Schmerzlinderung durch die Remifentanil-PCA wird von vielen Gebärenden sehr geschätzt, obwohl sie nicht so ausgeprägt ist wie unter rückenmarksnahen Verfahren
- ◆ Die respiratorischen Nebenwirkungen können zu schweren Zwischenfällen führen, was ein lückenloses Monitoring inklusive Betreuung (personelle 1:1 Betreuung) nötig macht
- ◆ Zu einem sorgfältigen und sicheren Einsatz der Remifentanil-PCA gehören das Einhalten von anerkannten Standards, Schulung der Anwenderinnen und Anwender und eine Kontrolle der sachgerechten Durchführung
- ◆ Bei einem sorgfältigen Einsatz treten schwere Zwischenfälle sehr selten auf

Messages à retenir

- ◆ Le rémifentanil est un opioïde très puissant avec une pharmacocinétique unique. Il offre plein d'avantages par rapport aux analgésiques classiques.
- ◆ Le traitement par rémifentanil est une méthode de soulagement de la douleur non invasive, contrôlée par la femme elle-même pendant le accouchement. (application i.v. par « PCA » – patient controlled analgesia).
- ◆ Le soulagement de la douleur par le rémifentanil en PCA est très apprécié par beaucoup de femmes pendant accouchement, même si l'effet antalgique n'est pas aussi prononcé qu'avec les procédures neuraxiales.
- ◆ Les effets secondaires respiratoires peuvent conduire à des incidents graves, ce qui rend nécessaire un monitoring permanent et une surveillance par du personnel 1 : 1 (un soignant par parturiente).
- ◆ Pour une utilisation soignée et sûre du rémifentanil en PCA, le respect des normes reconnues, la formation des utilisateurs/trices et la surveillance de l'application correcte sont nécessaires
- ◆ Avec une utilisation minutieuse, les incidents graves ne se produisent que très rarement.

logien, bei denen ein rückenmarksnahes Verfahren sehr vorteilhaft ist und deshalb die Remifentanyl-PCA höchstens in zweiter Linie erwogen werden sollte. Das sind Präeklampsie (bessere Plazenta-perfusion durch PDA), Einstellungsanomalien (stärkere Relaxation der Beckenmuskulatur), Adipositas per magna, Schlafapnoesyndrom und ausgeprägte pulmonale bzw. kardiale Erkrankungen. In diesen Fällen sollte die Entscheidung über das bevorzugte analgetische Verfahren im interdisziplinären Konsens getroffen werden. Zwei schwere mütterliche Zwischenfälle traten im Zusammenhang mit intrauterinem Fruchttod (IUFT) auf, weshalb IUFT momentan als Kontraindikation gilt, obwohl die Ursachen nicht geklärt sind. Darüber hinaus wird Remifentanyl nicht bei Geburten unter der 36. Schwangerschaftswoche (<36 0/7 SSW) eingesetzt.

Risikomanagement

Die Remifentanyl-PCA ist ein neues Verfahren verglichen mit anderen Methoden zur geburtshilflichen Schmerztherapie wie herkömmliche Opioide (Pethidin seit 1947), Lachgas (Entonox seit 1965) und Periduralanalgesie (ca. seit 1980). Als Routineanalgetikum kommt es international seit 2005, in der Schweiz seit 2009, zur Anwendung. Der Erfahrungs- und Wissenszuwachs ist gross, was dazu führt, dass die Richtlinien für einen sinnvollen und sicheren Einsatz einem schnellen Wandel unterliegen. Im Gegensatz zu Anästhesisten haben Geburtshelfer und Hebammen keine Ausbildung bzw. Erfahrung im Umgang mit diesem Medikament. Um die Remifentanyl-PCA für Mutter und Kind dennoch sicher zu gestalten, ist es unabdingbar die Anwenderinnen und Anwender spezifisch auszubilden, anerkannte Richtlinien einzuhalten und das Outcome für Mutter und Kind zu kontrollieren. In der Schweiz wurde dafür schon früh eine Plattform eingerichtet, das RemiPCA SAFE Network® (www.remipca.org), um die sichere Anwendung der Remifentanyl-PCA zu unterstützen. Aus den Evaluationen der Registerdaten des Netzwerks wurden die Anwendungsstandards kontinuierlich verbessert. So liegt der maximale Remifentanyl-Bolus hierzulande niedriger als im internationalen Kontext. Es wurden innerhalb des Netzwerks keine schweren mütterlichen Zwischenfälle seit Beginn der Erfassung registriert (6). Viele schweizerische Geburtenabteilungen sind an das RemiPCA SAFE Network® angeschlossen und beteiligen sich aktiv an der Qualitätssicherung des Verfahrens. Damit ist die Remifentanyl-PCA von allen geburtshilflichen Schmerzmethoden am besten kontinuierlich kontrolliert bezüglich Wirkung, Nebenwirkungen, Zwischenfällen und Zufriedenheit. Mit der Remifentanyl-PCA wird die Palette der herkömmlichen analgetischen Methoden sinnvoll ergänzt. Da sie fachübergreifend eingesetzt wird, bedarf es spezifischer Kenntnisse und besonderer Sorgfalt.

Dr. med. Andrea Anna Melber

Leitende Ärztin Anästhesiologie, Spital Münsingen, Inselgruppe
3113 Münsingen
andrea.melber@spitalmuensingen.ch, andrea.melber@remipca.org

+ **Interessenskonflikt:** Die Autorin hat keinen Interessenskonflikt im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur:

1. Kan, R.E., et al., Intravenous remifentanyl: placental transfer, maternal and neonatal effects. *Anesthesiology*, 1998. 88(6): p. 1467-74.
2. Welzing, L., et al., Remifentanyl degradation in umbilical cord blood of preterm infants. *Anesthesiology*, 2011. 114(3): p. 570-7.
3. Hinova, A. and R. Fernando, Systemic remifentanyl for labor analgesia. *Anesth Analg*, 2009. 109(6): p. 1925-9.
4. Van de Velde, M. and B. Carvalho, Remifentanyl for labor analgesia: an evidence-based narrative review. *Int J Obstet Anesth*, 2016. 25: p. 66-74.
5. Freeman, L.M., et al., Patient controlled analgesia with remifentanyl versus epidural analgesia in labour: randomised multicentre equivalence trial. *BMJ*, 2015. 350: p. h846.
6. RemiPCA-SAFE-Network, w.r.o., www.remipca.org. last access 31. Mai 2017.
7. Aaronson, J., et al., A Survey of Intravenous Remifentanyl Use for Labor Analgesia at Academic Medical Centers in the United States. *Anesth Analg*, 2017. 124(4): p. 1208-1210.
8. Marr, R., J. Hyams, and V. Bythell, Cardiac arrest in an obstetric patient using remifentanyl patient-controlled analgesia. *Anaesthesia*, 2013. 68(3): p. 283-7.
9. Kinney, M.A., et al., Emergency bedside cesarean delivery: lessons learned in teamwork and patient safety. *BMC Res Notes*, 2012. 5: p. 412.
10. Bonner, J.C. and W. McClymont, Respiratory arrest in an obstetric patient using remifentanyl patient-controlled analgesia. *Anaesthesia*, 2012. 67(5): p. 538-40.
11. Lloyd-Thomas, K. and M. Garry, Remifentanyl for labour analgesia: an evidence-based narrative review. *Int J Obstet Anesth*, 2016. 28: p. 95.
12. Hughes, D. and P. Hodgkinson, Remifentanyl PCA for labour analgesia. *Anaesthesia*, 2013. 68(3): p. 298.
13. Messmer, A.A., J.M. Potts, and C.E. Orlikowski, A prospective observational study of maternal oxygenation during remifentanyl patient-controlled analgesia use in labour. *Anaesthesia*, 2016. 71(2): p. 171-6.
14. Reynolds, F., Labour analgesia and the baby: good news is no news. *Int J Obstet Anesth*, 2011. 20(1): p. 38-50.
15. Bloor, M., M.J. Paech, and R. Kaye, Tramadol in pregnancy and lactation. *Int J Obstet Anesth*, 2012. 21(2): p. 163-7.
16. van der Kooy, J., et al., A newly developed scavenging system for administration of nitrous oxide during labour: safe occupational use. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2012. 56(7): p. 920-5.
17. Sulbaek Andersen, M.P., et al., Medical intelligence article: assessing the impact on global climate from general anesthetic gases. *Anesth Analg*, 2012. 114(5): p. 1081-5.
18. Paech, M.J., R. Godkin, and S. Webster, Complications of obstetric epidural analgesia and anaesthesia: a prospective analysis of 10,995 cases. *Int J Obstet Anesth*, 1998. 7(1): p. 5-11.
19. Douma, M.R., et al., Differences in maternal temperature during labour with remifentanyl patient-controlled analgesia or epidural analgesia: a randomised controlled trial. *Int J Obstet Anesth*, 2015. 24(4): p. 313-22.