

## Remifentanil up2date – Teil 2

Stefan Bushuven, Sascha Kreuer, Peter Kranke

Remifentanil wird seit 20 Jahren mit Erfolg in vielen Bereichen der Anästhesiologie eingesetzt. Im 1. Teil wurde die Substanz mit ihren pharmakologischen Charakteristika sowie ihren erwünschten und unerwünschten Wirkungen beschrieben. Der hier vorliegende 2. Teil befasst sich mit der Anwendung des Opioids bei speziellen Patientengruppen und in den verschiedenen anästhesiologisch betreuten Fachdisziplinen.

### Einsatz bei speziellen Patientengruppen

#### Kinderanästhesiologie

Die Verwendung von Remifentanil ist ab dem 1. Lebensjahr zugelassen. Nichtsdestotrotz besteht anscheinend ein breiter Off-Label-Use mit einer Reihe von Publikationen zum Einsatz der Substanz in der Neu- und Frühgeborenenversorgung:

- Demirel et al. und Sammartino et al. zur Retinalasierung bei Retinopathien (ROP) [1, 2]
- Shin et al. und Lago et al. bei Kurzeingriffen (z. B. Anlage eines zentralen Venenkatheters) auf der Intensivstation [3, 4]
- Avino et al. bei endotrachealer Intubation mit [5] oder ohne INSURE-Prozedur (Intubation-Surfactant-Extubation) [5–9]
- E Silva et al. zum Verlauf bei längerer Intubation [10]
- Sammartino et al. bei Laparotomien [11]

Alle Untersucher berichten von einer guten Verträglichkeit ohne erhebliche unerwünschte Wirkungen.

Alle genannten Studien wurden mit geringen Patientenzahlen durchgeführt (meist 6–20, maximal 63 Kinder). Meistens wurde Remifentanil mit Morphin verglichen. Allgemein gültige Aussagen zur Sicherheit von Remifentanil und definitiven Überlegenheit gegenüber Fentanyl oder Morphin waren in dieser kritischen Patientengruppe nicht möglich. Eine prospektive Untersuchung aus dem Jahr 2016 an 14 Frühgeborenen (> 27. SSW, > 750 g) zur INSURE-Prozedur zeigte demgegenüber eine schlechte Sedierungsqualität, erschwerte Intubationsbedingungen und schwere Nebenwirkungen (vor allem Thoraxrigidität) bei rascher Applikation der Substanz (1 µg/kg Bolus, Flush über 30 Sekunden). Dies führte zum vorzeitigen Abbruch der Studie [12], deren Methodik (bekannte Thoraxrigidität vor allem bei Bolusgabe und dem Risikoprofil

der Patienten) vor allem im Vergleich zu vorausgehenden Untersuchungen [13] kritisch hinterfragt werden muss.

Bei älteren Kindern und Jugendlichen findet Remifentanil seit fast 20 Jahren eine breite Anwendung und gilt als sicher für unterschiedlichste Einsatzgebiete [14].

#### Merke

**Der Off-Label-Einsatz von Remifentanil bei frühgeborenen Kindern und Säuglingen bedarf einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung. Bolusgaben können zu kritischen Nebenwirkungen (z. B. Thoraxrigidität) führen. Als zugelassene Alternativen stehen Morphin und Fentanyl zur Verfügung.**

#### Einsatz bei Schwangeren

Remifentanil wird durch die Plazenta übertragen und vom Fetus metabolisiert. Eine teratogene Wirkung konnte nicht nachgewiesen werden [15]. Die Internetplattform Embryotox gibt weder für die Schwangerschaft noch für die Stillzeit eine Kontraindikation für den Einsatz von Remifentanil an, verweist aber auf die unzureichende Studienlage und den Bezug auf klinische Anwendererfahrung [16]. Hinsichtlich der Anwendung von Remifentanil in der Schwangerschaft existieren vor allem für den Bereich einer patientenkontrollierten Analgesie zur Erleichterung des Geburtsschmerzes eine Reihe von Publikationen mit unterschiedlichen Ergebnissen und Empfehlungen (s. u.).

Zur Sectio caesarea wurde eine erhöhte Inzidenz für eine neonatale Atemdepression festgestellt, wenn Remifentanil (1 µg/kg) vor Beginn der Operation appliziert wurde [17]. Eine Metaanalyse von 5 Publikationen kam zu dem Schluss, dass anhand der vorliegenden Daten und der Power der Studien keine gültige Aussage zur Sicherheit von Remifentanil zur anästhesiologischen Einleitung einer Sectio caesarea getroffen werden kann [18]. Eine neuere Übersichtsarbeit verweist auf erhöhte Apnoera-

ten (50% der Fälle, vor allem bei Frühgeborenen) mit Bedarf der kurzzeitigen Beatmung der Neonaten [19]. Allerdings wird die Verwendung bei kardiovaskulären Risikopatientinnen im Rahmen einer Sectio bzw. bei prä-existentem Hypertonus als Indikation diskutiert [20]. Die Verwendung zur Abschwächung des Wehenschmerzes wird in einem der folgenden Abschnitte diskutiert.

#### Merke

**Remifentanil kann in der Schwangerschaft und Stillzeit verwendet werden und scheint bei kardiovaskulären Risikopatientinnen vorteilhaft zu sein. Beim Kaiserschnitt ist die Anwendung mit erhöhten Raten neonataler Atemdepressionen assoziiert.**

#### Einsatz bei Patienten mit erhöhtem kardialem Risiko

Remifentanil zeichnet sich weitgehend durch eine gute hämodynamische Stabilität aus. Im Vergleich zu Sufentanil konnte Remifentanil bei Patienten mit aorto-koronarer-venöser Bypass-OP (ACVB) gleichwertige Ergebnisse erzielen [21] und zeigte in einem kleinen Patientenkollektiv eine geringere Verweildauer im Krankenhaus [22]. Eine definitive Aussage, ob Remifentanil anderen Opioiden in der kardioanästhesiologischen Versorgung überlegen ist, fehlt. Bei Patienten mit schweren Erkrankungen des kardialen Reizleitungssystems sollte Remifentanil aufgrund seiner Inhibition von Sinus- und AV-Knoten sehr vorsichtig eingesetzt werden [23].

#### Cave

**Remifentanil hat eine hemmende Wirkung auf Sinus- und AV-Knoten.**

#### Einsatz bei Patienten mit pulmonalen Vorerkrankungen

Respiratorische Vorerkrankungen wie die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), das Lungenemphysem, das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) sowie das Asthma sind bei Patienten weitverbreitet. Opioid-induzierte respiratorische Probleme treten meistens innerhalb der ersten postoperativen 24 Stunden auf [24]. Die Empfehlung, bei diesen Patienten neuroaxiale und regionalanästhesiologische Verfahren vorzuziehen, ist nicht immer anwendbar (z. B. Antikoagulation, spezielle Lagerung, usw.), sodass viele Patienten eine Allgemein- oder Kombinationsanästhesie benötigen. Remifentanil scheint daher aufgrund seiner Eigenschaften, vor allem in Bezug auf die Wirkdauer, gut für die Versorgung dieser Patienten geeignet zu sein – die Datenlage zu dieser Hypothese ist allerdings spärlich:

Bei OSAS-Patienten zeigt Remifentanil eine Erhöhung der Inzidenz zentraler, aber eine Reduktion obstruktiver Apnoephasen. Das experimentelle Setting dieser Pilotstudie entspricht allerdings nicht postoperativen oder intensivmedizinischen Bedingungen (Gabe von 0,075 µg/kg Re-

mifentanil während des Schlafes bei nicht operierten OSAS-Probanden) [25].

Hinsichtlich der Wirkung von Remifentanil bei COPD- und Asthmapatienten konnten bis auf einige Fallberichte keine Untersuchungen zur Beeinflussung von Morbidität und Mortalität im Vergleich zu anderen Opioiden oder Ketamin ermittelt werden.

Verschiedene Autoren, Leitlinien und Handlungsempfehlungen favorisieren bei COPD- und symptomatischen Asthmapatienten den liberalen Einsatz von Regional- und Neuroaxialanästhesie, möglichst kurze Intubations- und Beatmungsphasen, die Vermeidung histaminliberierender Substanzen und die medikamentöse postoperative Therapie mit Nichtopioidanalgetika [26–29].

#### Merke

**Patienten mit einer chronischen Lungenerkrankung profitieren von regionalen und neuroaxialen Anästhesieverfahren. Ist eine Allgemeinanästhesie notwendig, scheint Remifentanil Vorteile (Reduktion der Beatmungszeiten) gegenüber länger wirksamen Opioiden zu bieten.**

#### Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Einschränkungen der Leberfunktion gehen mit einer Akkumulation von hepatisch metabolisierten Medikamenten einher. Hierzu zählen mehrere der in der Anästhesiologie routinemäßig verwendeten Opiode wie Sufentanil, Fentanyl und Alfentanil [30]. Betroffene reagieren entsprechend sensibel auf viele Pharmaka und sind aufgrund der erhöhten Ammoniakspiegel durch Sedativa einem erhöhten Risiko für Apnoen und respiratorische Probleme ausgesetzt. Gemäß den Fachinformationen ist eine Anpassung der Remifentanildosierung nur bei sehr schwerer Leberinsuffizienz erforderlich. Vaja und Kollegen berichten, dass auch bei schwerster Leberinsuffizienz keine Dosisanpassung notwendig ist [15, 31, 32]. Experimentelle Untersuchungen zeigen möglicherweise einen hepatoprotektiven Effekt der Medikamente durch Verbesserung der mitochondrialen Sauerstoffutilisation [33].

#### Merke

**Remifentanil bedarf nur bei ausgeprägter Leberinsuffizienz einer Dosisanpassung.**

#### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind vor allem durch Akkumulation von Medikamenten und ihrer Metabolite sowie durch anästhesiologisch relevante Erkrankungen, wie Herzinsuffizienz und autonome Dysfunktion, betroffen. Der Hauptmetabolit von Remifentanil wird renal ausgeschieden. Die Clearance des Medikaments wird durch die Nierenfunktion beeinflusst [34] und sinkt bei terminaler Insuffizienz auf 50% ab [35]. Der relevante Remifentanilstabilisator Glyzin steigt wie

der Ammoniakspiegel unter Remifentanilgabe nicht an [36]. Viele Autoren [34, 37, 38] sowie die Fachinformationen [15] bewerten den Einsatz als sicher und empfehlen keine Dosisanpassung. Einzelne Untersuchungen ermittelten sogar einen renoprotektiven Effekt [39]. Ob Remifentanil anderen Opioiden tatsächlich hinsichtlich der perioperativen Mortalität und Morbidität überlegen ist, bleibt offen.

#### Merke

**Remifentanil kann bei Niereninsuffizienz verwendet werden. Eine Dosisanpassung ist nach dem aktuellen Stand des Wissens nicht notwendig.**

### Patienten mit Adipositas

Patienten mit relevanter Adipositas sind häufig von Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus, atherosklerotischen Erkrankungen und respiratorischen Einschränkungen betroffen und bedürfen einer sorgfältigen anästhesiologischen Versorgung. Pharmakologische Untersuchungen schließen diese Patienten aber häufig aus und Target-Controlled-Infusions Protokolle werden für diese Patienten nicht entwickelt, was die generelle Anwendung von Medikamenten bei diesen Patienten erschwert.

Remifentanil scheint bei diesen Patienten allerdings aufgrund seiner Charakteristika viele Vorteile zu bieten: z. B. die geringere Atemdepression und die gute Steuerbarkeit.

Pharmakologisch wird durch verschiedene Quellen empfohlen, das Idealgewicht des Patienten und nicht das tatsächliche Gewicht zu verwenden [15, 40]. Bei Verwendung einer TCI nach dem Minto-Modell sollte das „lean body weight“ anhand der Janmahasatian-Gleichung [41] und nicht nach der James-Gleichung ermittelt werden [42]. Im Vergleich zu anderen Opioiden, wie Fentanyl und Sufentanil, zeigte Remifentanil unter Studienbedingungen nur bedingt bessere Ergebnisse für den perioperativen Opioidbedarf berichtet [43, 44]. Dennoch empfiehlt die britische Society for Obesity and Bariatric Anaesthesia (SOBA) in ihrer Leitlinie von 2013 den Einsatz von Remifentanil bei Patienten mit morbidem Adipositas [45].

#### Merke

**Die britische Society for Obesity and Bariatric Anaesthesia (SOBA) empfiehlt bei Adipositaspatienten die Verwendung von Remifentanil. Die Dosierung bei Verwendung einer TCI orientiert sich am „lean body weight“ berechnet nach der Janmahasatian-Formel.**

### Patienten mit Muskel- und neurodegenerativen Erkrankungen

Die anästhesiologische und intensivmedizinische Versorgung von Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen (vor allem Alzheimererkrankung, Morbus Parkinson, amyotrophe Lateralsklerose, Multiple Sklerose) und Myopathien (Myotonien, Muskeldystrophien) ist komplex und herausfordernd: Respiratorische Insuffizienz, autonome Dysfunktionen von Hämodynamik und gastrointestinaler Funktion, Vigilanzstörungen sowie zentral vermittelte Wirkungen auf den Muskeltonus (Rigor, Spastik, Hyper- oder Hypotonie) bestimmen wesentlich die perioperative und intensivmedizinische Versorgung. Die pharmakologischen Charakteristika von Remifentanil machen die Substanz daher in der anästhesiologischen Therapie zu einer wertvollen Ergänzung zu Propofol.

Die Autoren mehrerer Fallberichte sowie der Übersichtsartikel von Schneemilch verweisen auf die gute Wirksamkeit der Substanz bei Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen [46]. In dieser Gruppe scheint die ausreichende Dosis für den gleichen Effekt beim Gesunden geringer zu sein [47]. Bei Parkinsonpatienten wird nicht nur die Allgemeinanästhesie als sicher, sondern in Fallberichten auch die Sedierung als effektiv, sicher und hinsichtlich des Tremors vorteilhaft beschrieben [48, 49]. Randomisierte Untersuchungen sowie Vergleichsstudien zu anderen Opioiden fehlen. Zum Einsatz als Sedativum bestehen in dieser Patientengruppe keine Einträge in der PubMed-Datenbank. Pharmakologisch dürfte die atemdepressive Wirkung bei Myopathiepatienten stärker ausgeprägt sein. Aufgrund der sehr kurzen Halbwertszeit könnte Remifentanil anderen Sedativa (teils mit muskelrelaxierender Wirkung wie bei Benzodiazepinen) unter entsprechenden Sicherheitsmaßnahmen (unmittelbare Beatmungsmöglichkeit) überlegen sein.

Remifentanil ist (wie alle Opiode) keine Triggersubstanz der malignen Hyperthermie [15, 50–52].

#### Merke

**Remifentanil kann bei neurodegenerativen Erkrankungen und Myopathien zur Allgemeinanästhesie effektiv verwendet werden und zeigt keine prolongierte Atemdepression wie andere Opiode. Remifentanil ist keine Triggersubstanz der malignen Hyperthermie.**

### Chronische Schmerzpatienten

Patienten mit chronischen Schmerzsyndromen sind in fast allen Bereichen der operativen Versorgung zu finden. Polymedikation, Opioidtoleranz, psychiatrische und somatische Folgeerkrankungen sowie Hospitalisierung und viele andere Faktoren erschweren ihre perioperative Versorgung. Remifentanil wird häufig genutzt, um der Opioidtoleranz durch die analgetische Potenz des Opioids zu begegnen. Die Praktikabilität dieses Vorgehens wird je-

doch durch Berichte über eine opioidinduzierte Hyperalgesie (OIH) durch Remifentanil bis hin zum akuten Entzugssyndrom kritisch hinterfragt. Das anästhesiologische Vorgehen bei chronischen Schmerzpatienten ist individuell und multimodal (Regionalanästhesie, Lidocain, Magnesium, Ketamin,  $\alpha$ -2-Rezeptorblocker) [53]. Aussagen und Untersuchungen, welches Opioid bei chronischen Schmerzpatienten intraoperativ am vorteilhaftesten ist, fehlen.

#### Merke

**Remifentanil kann im Rahmen eines individuellen und multimodalen Ansatzes zur anästhesiologischen Versorgung bei Patienten mit chronischem Schmerz eingesetzt werden.**

### Patienten mit Opioidabusus

Patienten mit Opioidabusus stellen betreuende Anästhesisten vor das Problem einer ausgesprochen hohen Opioid- und Hypnotikatoleranz. Untersuchungen für Remifentanil zeigen bei diesen Patienten, dass sie teilweise eine bis zu 20-fache höhere Dosierung benötigen, um eine effektive Wirkung zu erzielen [54]. Größere Untersuchungen über den Stellenwert von Remifentanil im Vergleich zu anderen Opioiden fehlen.

Der Einsatz neuroaxialer und peripherer Nervenblockaden sowie die Supplementierung mit Ketamin (vor allem bei Verdacht auf OIH), kann bei diesen Patienten aus mehreren Gründen vorteilhaft sein.

#### Merke

**Bei Patienten mit chronischem Opioidabusus kann Remifentanil mit einer bis zu 20-fach höheren Dosierung nötig werden. Alternative oder supplementäre Anästhesieverfahren sollten in diesem Patientenkollektiv individuell erwogen werden.**

### Einsatz bei geriatrischen Patienten

Für ältere Patienten soll Remifentanil in etwa der Hälfte der berechneten Dosierung begonnen und individuell titriert werden. Die Clearance und der Metabolismus sind reduziert [15] und der für die Anästhesie nötige „target site“-Spiegel niedriger [55]. Bei der Anwendung einer TCI wird dies durch den Einfluss des Alters im Minto-Modell deutlich. Geriatrische Patienten weisen zudem häufig eine Reihe von Komorbiditäten auf, die eine individuelle Dosisanpassung von Remifentanil nötig machen. Die Substanz wird aufgrund ihrer Steuerbarkeit seit 1998 für diese Patientengruppe favorisiert, wobei auf die Abhängigkeit der Dosisanpassung vor allem aufgrund des Alters und weniger des Körpergewichts hingewiesen wurde [26, 56]. Eine Untersuchung, die eine reduzierte Morbidität oder Mortalität im Vergleich zu einem anderen Opioid zeigt, kann nicht ermittelt werden. Bemerkenswert ist eine Arbeit von Radtke und Kollegen, in der für Remifentanil im Vergleich zu Fentanyl bei nicht geriatrischen Pa-

tienten eine Inzidenzreduktion des postoperativen Delirs (mit konsekutiv verlängertem Krankenhausaufenthalt) gezeigt werden konnte [57]. Ob diese Ergebnisse auf geriatrische Patienten (mit einer intrinsisch hohen Inzidenz für postoperative delirante Zustände) übertragbar sind, ist offen. Ein Einfluss auf die postoperative kognitive Dysfunktion konnte demgegenüber nicht nachgewiesen werden [58].

Eine besondere Untergruppe dieses Patientenkollektivs sind die über 100-jährigen Patienten, deren Anzahl in den letzten Jahrzehnten stetig zunimmt. Ein französischer Fallbericht beschreibt die effektive, BIS-kontrollierte Verwendung von Desfluran, Etomidat und Remifentanil ( $0,057 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) bei einem über 100-jährigen Patienten [59]. Weitergehende Untersuchungen in dieser besonderen geriatrischen Untergruppe fehlen.

#### Merke

**Ob Remifentanil für geriatrische Patienten besser geeignet ist als ein anderes Opioid, ist ungewiss. Individuell müssen Alter, Gewicht, Komorbiditäten, operativer Eingriff, postoperative Versorgungsstruktur und Schmerztherapie berücksichtigt werden.**

## Einsatz bei speziellen Eingriffen und Fachabteilungen

### Patientenkontrollierte Analgesie in der Geburtshilfe

Der Einsatz von Remifentanil zur patientenkontrollierten Geburtshilfe wurde bereits 1998 durch Mercier et al. beschrieben [60]. Im Jahre 1999 wurde eine erste Fallserie bei geburtshilflichen Patientinnen im Rahmen einer bestehenden Thrombozytopenie veröffentlicht [61].

Bis 2011 war die Methode in deutschen Kliniken mit 8% der Befragten nur wenig verbreitet [62]. Seit der Entdeckung dieses Einsatzgebiets wurde die Remifentanil-PCIA (R-PCIA; PCIA: patient controlled intravenous anesthesia) kontrovers und kritisch als Alternative zur Periduralanästhesie (PDA) diskutiert. Das pharmakologische Profil der Substanz mit der Option zur patienten- statt hebammenkontrollierten Analgesie erscheint für Patientinnen, bei denen keine neuroaxiale Anästhesie durchgeführt werden kann, vielversprechend zu sein. Vor allem unter Berücksichtigung der ernüchternden Ergebnisse medikamentöser Verfahren zur Therapie des Wehenschmerzes (Meptazinol, Pethidin, Lachgas, Morphin) besteht aufgrund des Rechtes auf Wehenschmerztherapie ein hoher Bedarf für eine Alternative zur PDA.

Die Anwendung der R-PCIA für diese und ähnliche Indikationen fand bisher keinen Eingang in die Fachinformationen. Diese empfehlen, von einer Bolusgabe bei einem Patienten ohne gesicherten Atemweg abzusehen [15],

Forensisch sollte in diesem Fall schriftlich über eine „zulassungsüberschreitende Verordnung“ (Off-Label-Use) aufgeklärt werden [63].

Als PCIA-Protokoll wurde in mehreren Untersuchungen eine Programmierung mit einer Bolusrate von 20–40 µg einer 20 µg/ml Infusionslösung (also 1–2 ml Bolus) mit einer Lock-out-Zeit von 2–3 Minuten und ohne kontinuierliche Rate angegeben [64–66].

2013 wurden die Aspekte der R-PCIA in einem Übersichtsartikel des Koautors zusammengefasst [67] und unter anderem 2015 durch eine breit angelegte Multi-centeruntersuchung aus den Niederlanden ergänzt [64]: In der randomisierten, prospektiven Untersuchung bei 1136 Frauen war die R-PCIA der PDA unterlegen. Es zeigte sich eine schlechtere Analgesie sowie eine erhöhte Rate an Hypoxämien bei den Müttern der Remifentanilgruppe. Maternales und neonatales Outcome sowie die Sectiorate waren gleich.

Zusammenfassend bleibt die PDA der Goldstandard in der Analgesie des Wehenschmerzes [64, 67]. Die R-PCIA kann jedoch bei Vorliegen einer entsprechenden Risikostruktur und unter Sicherheitsvorkehrungen unter Nutzen-Risiko-Analyse und nach Risikoaufklärung bei Patientinnen erwogen werden, die keine PDA erhalten „wollen, können oder dürfen“ [67, 68].

Diese Sicherheitsvorkehrungen wurden bisher jedoch nicht exakt definiert und nationale (DGAI, AWMF) und internationale (CROC, ACOG, WHO) Handlungsempfehlungen und Leitlinien sowie die Fachinformationen behandeln das Thema bislang noch nicht, sodass trotz hinreichender Evidenz der Anwender des Off-Label-Verfahrens eine relevante medizinische wie auch forensische Verantwortung übernimmt.

Bisherige Arbeiten und Erfahrungen sowie die S3-Leitlinie „Sedierung in der gastrointestinalen Endoskopie“ [69] und die Empfehlungen für die geburtshilfliche Überwachung [70] und Aufklärung [63] könnten hierzu gegebenenfalls als Matrix herangezogen werden.

### Merke

Die Remifentanil-PCIA kann unter Berücksichtigung strenger Sicherheitsbestimmungen und nach entsprechender Aufklärung als Off-Label-Alternative erwogen werden. Die Periduralanästhesie ist der Goldstandard.

### Remifentanil bei neurochirurgischen Eingriffen

Bei neurochirurgischen Eingriffen ist die Beurteilbarkeit des neurologischen Status des Patienten am Ende oder kurz nach der Operation von wesentlicher Bedeutung. Der Opioid- oder Hypnotika-„Überhang“ nach derartigen Eingriffen kann schnell zu Fehlinterpretationen führen,

die zum Übersehen relevanter neurochirurgischer Komplikationen, wie z. B. intrazerebraler und spinaler Nachblutungen, führen kann. Die kurze Aufwachphase nach Remifentanil scheint somit in der neurochirurgischen Versorgung einen wesentlichen Vorteil im Vergleich zu anderen Opioiden zu bieten [71, 72]. Im 1. Teil dieses Artikels wurde bereits auf einen Übersichtsartikel von Fodale et al. verwiesen, der auf die vielfältigen günstigen Wirkungen der Substanz verweist, aber auch an die Notwendigkeit erinnert, dass ausreichende Erfahrung mit der Substanz bei Verwendung bei neurochirurgischen Patienten erforderlich ist [73].

### Analgesiedierung für prozedurale und endoskopische Eingriffe

Zur Analgesiedierung für prozedurale (z. B. Verbandswechsel, Punktionen) und endoskopische Eingriffe stehen mehrere kurz wirksame und gut steuerbare Medikamente zur Verfügung. Vor allem bei nicht oder nur geringgradig unangenehmen oder schmerzhaften Prozeduren bieten sich aufgrund der opioidassoziierten Atemdepression eher Hypnotika und Sedativa wie Propofol und Midazolam an. Für schmerzhaftere Prozeduren kann eine Analgesiedierung mit Opioiden,  $\alpha$ -2-Sympathomimetika oder NMDA-Antagonisten (NMDA: N-Methyl-D-Aspartat) erwogen werden. Lamperti favorisiert in seiner Übersichtsarbeit bei Einsatz durch Nichtanästhesisten die Verwendung von Propofol als 1. und Dexmedetomidin als 2. Wahl zur prozeduralen Analgesie des Erwachsenen. Die Verwendung von Remifentanil solle dem mit dieser Substanz vertrauten Anwender unter entsprechenden Bedingungen vorbehalten sein [74]. Diese Einschätzung unterstreicht die bereits 2008 veröffentlichte S3-Leitlinie zur prozeduralen Anästhesie für endoskopische Eingriffe, in der kein genereller medizinischer wie auch ökonomischer Vorteil in der Verwendung von Remifentanil gesehen wurde und die Delegation der Sedierung an einen Anästhesisten vor allem für Risikopatienten empfohlen wird [75]. Zur Betreuung prozeduraler wie auch endoskopischer Eingriffe in Allgemeinanästhesie und unter „Job-Sharing“ scheint die Substanz gut geeignet zu sein [76].

### Merke

Der Einsatz von Remifentanil erfordert aufgrund der Gefahr der Atemdepression ein entsprechendes Monitoring und geschultes Behandlungsteam, optimalerweise durch Aufgabentrennung von Intervention und periinterventionellem Management.

### Analgesiedierung für die fiberoptische Intubation unter Spontanatmung

Die flexible fiberoptische Intubation (FOI) unter Spontanatmung bleibt trotz Einführung einer Reihe von videoassistierten Hilfsmitteln der Goldstandard zur Sicherung des erwarteten schwierigen Atemwegs. Die häufig unangenehme Prozedur bedarf vor allem bei nasaler Passage des Endotrachealtubus einer ausreichenden analgetischen

und anxiolytischen Versorgung. Zusätzlich zu Lokalanästhetika im „spray as you go“-Verfahren kann auch die Sedierung mittels kurz wirksamer Medikamente wie Midazolam, Propofol, Remifentanyl, Dexmedetomidin und Ketamin als analgosedierende Therapie erwogen werden.

Im Vergleich von TCI-Verfahren zur FOI war Remifentanyl in mehreren kleineren Untersuchungen dem Hypnotikum Propofol überlegen [77–79] oder gleichwertig [80]. Im Vergleich zu Dexmedetomidin zeigte Remifentanyl widersprüchliche Ergebnisse [81–83]. Johnston et al. geben im Rahmen einer Übersichtsarbeit zum Thema Analgosedierung zur FOI Remifentanyl und Dexmedetomidin als vielversprechende Analgosedativa an. Das Verfahren zur FOI ist allerdings von einer Vielzahl von Faktoren wie Patientenzustand, Erfahrung der Anwender und Indikation zur FOI abhängig, die auch den Einsatz alternativer Substanzen rechtfertigen [84].

#### Merke

**Remifentanyl und Dexmedetomidin sind 2 vielversprechende Alternativen zur Analgosedierung bei der fiberoptischen (Wach-)Intubation.**

### Remifentanyl zur intensivmedizinischen Analgosedierung

Remifentanyl ist für den Einsatz bei Intensivpatienten zugelassen und zeichnet sich durch einen effektiven Einsatz zur Analgesie auf der Intensivstation für Kurzzeiteingriffe (schmerzhafte Verbandswechsel, Thoraxdrainagen, usw.) aus [85].

Für den Einsatz bei kardiochirurgischen Intensivpatienten war die Kombination von Remifentanyl und Propofol dem Sedierungsregime mit Midazolam und Fentanyl hinsichtlich der Beatmungszeiten, aber nicht der Gesamtverweildauer, überlegen [86]. Bei neurologischen Patienten konnte im Vergleich zu Fentanyl kein Unterschied in der Entwöhnungszeit vom Beatmungsgerät, allerdings günstigere Zeiten für Aufwachversuche zur neurologischen Beurteilung festgestellt werden [87]. Die geringere Entwöhnungszeit zeigte sich auch in gemischten Patientenkollektiven [88, 89]. Das Fehlen eines Nachweises einer geringeren Mortalität und Morbidität, vergleichbare Entwöhnungszeiten bei Langzeitintensivpatienten (> 4 Tage), die Toleranzentwicklung, die fehlende anxiolytische und amnestische Wirkung sowie die jeweiligen Studiendesigns werden diesen Studien entgegengestellt [90]. Eine allgemein gültige Aussage, ob Remifentanyl einem anderen Opioid definitiv überlegen ist, ist damit aktuell nicht möglich. Die Auswahl des Opioids bleibt damit an individuelle Faktoren von Patient, Krankheitsbild, Dauer des Intensivaufenthalts, Versorgungsstruktur und Mitarbeiterausbildung gekoppelt. Der Vorteil der früheren klinischen Beurteilbarkeit sowie die Möglichkeit des Ein-

satzes auch bei Organdysfunktionen im Vergleich zu anderen Opioiden sollte dabei in Betracht gezogen werden.

### Analgesiedierung zur Elektrokrampftherapie

Die Elektrokrampftherapie (EKT) ist mit Ausnahme der chronischen Schmerztherapie eine der wenigen Schnittstellenbereiche zwischen Anästhesiologie und Psychiatrie. Sie ist zur Behandlung der therapieresistenten Depression indiziert. Bei der EKT wird eine transkranielle Elektrostimulation zur Provokation eines generalisierten Krampfanfalls ausgelöst. Die Prozedur wird in der Regel in Allgemeinanästhesie mit kompletter Muskelrelaxation durchgeführt. Der exakte Einfluss der „Qualität“ und Länge des Krampfanfalls auf das Behandlungsergebnis ist nicht abschließend geklärt [91–93]. Remifentanyl zeigte in mehreren Untersuchungen eine bessere hämodynamische Stabilität sowie längere und „qualitativ bessere“ Krampfanfälle [94–96]. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2014 und eine Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2016 ermittelten hinsichtlich des psychiatrischen Ergebnisses keine Überlegenheit eines anästhesiologischen Verfahrens gegenüber einem anderen, schloss Remifentanyl aber nicht ein [97, 98]. Bei Patienten mit zu kurzen Krampfanfällen, hohen Auslöseschwellen und postiktal bestehenden hämodynamischen Problemen wird Remifentanyl als vorteilhaft beschrieben [99]. Aufgrund der Datenlage kann die Rolle von Remifentanyl bei der EKT nicht abschließend bewertet werden.

#### Merke

**Remifentanyl kann zur Analgesie bei der EKT im Rahmen einer Allgemeinanästhesie verwendet werden. Bei Patienten mit zu kurzen Krampfanfällen, hohen Auslöseschwellen und mit kardialen Risiken ist der Einsatz möglicherweise vorteilhaft.**

### Einsatz in der Notfallmedizin

In der Notfallmedizin besteht ein hoher Bedarf für Analgetika mit guter Steuerbarkeit (z. B. Reposition von Luxationen und Frakturen, Lagerung/Schienung und Transport). Aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften könnte der Einsatz von Remifentanyl durch erfahrene Notärzte eine Alternative zur Kurzzeitanalgesiedierung auch hier vielversprechend sein. Demgegenüber steht die hohe Gefahr der Atemdepression, vor allem bei Patienten mit kritischen Krankheitsbildern und Verletzungen. Im Jahr 2000 wurde der routinemäßige präklinische Einsatz von Remifentanyl als nicht indiziert bewertet [100]. Seitdem gab es keine Veröffentlichungen zu diesem Einsatzgebiet, während der innerklinische Einsatz in Notaufnahmen deutlich besser validiert wurde [101, 102].

#### Merke

**Remifentanyl hat aktuell keinen wesentlichen Stellenwert in der außerklinischen Notfallmedizin.**

## KERNAUSSAGEN

- Remifentanyl ist mittlerweile seit 20 Jahren im klinischen Einsatz. Die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften zeichnen die gute Steuerbarkeit des Medikaments aus.
- Vor allem die kurze kontextsensitive Eingriffszeit führt dazu, dass die Substanz in der Neonatologie, der Prozeduralsedierung, in der Elektrokrampftherapie und neuerdings in der Geburtshilfe unter entsprechenden Sicherheitsmaßnahmen eingesetzt wird.
- In anderen Bereichen wie der Notfallmedizin und der Endoskopie konnte sich Remifentanyl bisher nicht nachhaltig durchsetzen.
- In der Versorgung von chronischen Schmerzpatienten und Patienten mit Abhängigkeiten kann es von großem Vorteil sein, muss jedoch teilweise sehr hoch dosiert werden.
- Zu den Nachteilen des Pharmakons zählen typische Opioideffekte, wie Atemdepression, Bradykardien und Thoraxrigidität sowie die kontrovers diskutierte opioidinduzierte Hyperalgesie (OIH).
- Remifentanyl ist zusammen mit Propofol in der Hand des geübten Anästhesisten ein wertvolles und sicheres Medikament, das vor allem in der ambulanten Anästhesiologie „nahezu unverzichtbar“ ist.
- Aus diesem Grund trifft die seit 2016 bestehende eingeschränkte Verfügbarkeit und Kontingentierung der Substanz in Deutschland vor allem diesen Zweig der Anästhesiologie hart.

## Interessenkonflikt

Sascha Kreuer hat Honorare von B. Braun, Fresenius Kabi und Glaxo Smith Kline für Vorträge und Beratertätigkeit erhalten.

## Über die Autoren



### Stefan Bushuven

Dr. med., DESA, EDIC, ist Ltd. Oberarzt des Instituts für Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie am Hegau-Bodensee-Klinikum Singen des Gesundheitsverbands Landkreis Konstanz. Seine Arbeitsschwerpunkte liegen in der Krankenhaushygiene, der Intensiv- und Notfallmedizin sowie der interprofessionellen medizinischen Ausbildung



### Peter Kranke

Univ.-Prof. Dr. med., MBA, ist Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie am Universitätsklinikum Würzburg. Er ist Leiter der klinischen Forschung mit Schwerpunkt klinische Studien und systematische Übersichtsarbeiten sowie Lehrbeauftragter. Sein klinischer Verant-

wortungsbereich ist die Anästhesie in der Gynäkologie/Geburtshilfe.



### Prof. Dr. med. Sascha Kreuer

ist stellvertretender Direktor der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie des Universitätsklinikums des Saarlandes. Als Leiter der experimentellen Anästhesiologie und des Center of Breath Research liegt sein Forschungsschwerpunkt in der Spurenanalytik der Ausatemluft.

## Korrespondenzadresse

### Dr. med. Stefan Bushuven

Institut für Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie  
Hegau-Bodensee-Klinikum Singen  
Virchowstraße 10  
78224 Singen  
stefan.bushuven@glkn.de

## Literatur

- [1] Demirel N, Bas AY, Kavurt S et al. Remifentanyl analgesia during laser treatment for retinopathy of prematurity: a practical approach in neonatal intensive care unit. *American journal of perinatology* 2014; 31: 983–986. doi:10.1055/s-0034-1370348
- [2] Sarmartino M, Bocci MG, Ferro G et al. Efficacy and safety of continuous intravenous infusion of remifentanyl in preterm infants undergoing laser therapy in retinopathy of prematurity: clinical experience. *Paediatric anaesthesia* 2003; 13: 596–602
- [3] Shin SH, Kim HS, Lee J et al. A comparative study of two remifentanyl doses for procedural pain in ventilated preterm infants: a randomized, controlled study\*. *Pediatric critical care medicine* 2014; 15: 451–455. doi:10.1097/PCC.0000000000000123
- [4] Lago P, Tiozzo C, Boccuzzo G et al. Remifentanyl for percutaneous intravenous central catheter placement in preterm infant: a randomized controlled trial. *Paediatric anaesthesia* 2008; 18: 736–744. doi:10.1111/j.1460-9592.2008.02636.x
- [5] Welzing L, Kribs A, Huenseler C et al. Remifentanyl for INSURE in preterm infants: a pilot study for evaluation of efficacy and safety aspects. *Acta paediatrica* 2009; 98: 1416–1420. doi:10.1111/j.0803-5253.2009.01364.x
- [6] Avino D, Zhang WH, De Ville A et al. Remifentanyl versus morphine-midazolam premedication on the quality of endotracheal intubation in neonates: a noninferiority randomized trial. *Journal of pediatrics* 2014; 164: 1032–1037. doi:10.1016/j.jpeds.2014.01.030
- [7] Badiie Z, Vakiliyami M, Mohammadzadeh M. Remifentanyl for endotracheal intubation in premature infants: A randomized controlled trial. *Journal of research in pharmacy practice* 2013; 2: 75–82. doi:10.4103/2279-042X.117387
- [8] Penido MG, de Oliveira Silva DF, Tavares EC et al. Propofol versus midazolam for intubating preterm neonates: a randomized controlled trial. *Journal of perinatology* 2011; 31: 356–360. doi:10.1038/jp.2010.135
- [9] Pereira e Silva Y, Gomez RS, Marcatto Jde O, Maximo TA, Barbosa RF, Simões e Silva AC. Morphine versus remifentanyl for intubating preterm neonates. *Archives of disease in childhood*

- Fetal and neonatal edition 2007; 92: F293–F294. doi:10.1136/adc.2006.105262
- [10] E Silva YP, Gomez RS, Marcatto Jde O et al. Early awakening and extubation with remifentanyl in ventilated premature neonates. *Paediatric anaesthesia* 2008; 18: 176–183. doi:10.1111/j.1460-9592.2007.02378.x
- [11] Sammartino M, Garra R, Sbaraglia F et al. Experience of remifentanyl in extremely low-birth-weight babies undergoing laparotomy. *Pediatrics and neonatology* 2011; 52: 176–179. doi:10.1016/j.pedneo.2011.03.013
- [12] De Kort EH, Hanff LM, Roofthoof D et al. Insufficient sedation and severe side effects after fast administration of remifentanyl during INSURE in preterm newborns. *Neonatology* 2017; 111: 172–176. doi:10.1159/000450536
- [13] Kamata M, Tobias JD. Remifentanyl: applications in neonates. *Journal of anaesthesia* 2016; 30: 449–460. doi:10.1007/s00540-015-2134-5
- [14] Marsh DF, Hodkinson B. Remifentanyl in paediatric anaesthetic practice. *Anaesthesia* 2009; 64: 301–308. doi:10.1111/j.1365-2044.2008.05731.x
- [15] GmbH&CoKG GSK. Fachinformationen Ultiva. In Webpage: Glaxo Smith Kline 2015. Im Internet: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/007585>, Stand: Juli 2017
- [16] Embryotox. Embryotox. 2013. Im Internet: [www.embryotox.de](http://www.embryotox.de), Stand: Juli 2017
- [17] Noskova P, Blaha J, Bakhouché H et al. Neonatal effect of remifentanyl in general anaesthesia for caesarean section: a randomized trial. *BMC anaesthesiology* 2015; 15: 38. doi:10.1186/s12871-015-0020-1
- [18] Heesen M, Klotz S, Hofmann T et al. Maternal and foetal effects of remifentanyl for general anaesthesia in parturients undergoing caesarean section: a systematic review and meta-analysis. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 2013; 57: 29–36. doi:10.1111/j.1399-6576.2012.02723.x
- [19] Van de Velde M. The use of remifentanyl during general anaesthesia for caesarean section. *Current opinion in anaesthesiology* 2016; 29: 257–260. doi:10.1097/ACO.0000000000000334
- [20] Wasem S, Rifai M, Honig A et al. Leser fragen – Experten antworten – Rapid-Sequence-Induction bei Sectio caesarea: Sollte standardmäßig ein Opioid gegeben werden? *Anästhesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie* 2013; 48: 374–377. doi:10.1055/s-0033-1348999
- [21] Alavi SM, Ghoreishi SM, Chitsazan M et al. Patient-controlled analgesia after coronary bypass: Remifentanyl or sufentanil? *Asian cardiovascular & thoracic annals* 2013; 22: 694–699. doi:10.1177/0218492313507783
- [22] Guggenberger H, Schroeder TH, Vonthein R et al. Remifentanyl or sufentanil for coronary surgery: comparison of postoperative respiratory impairment. *European journal of anaesthesiology* 2006; 23: 832–840. doi:10.1017/S0265021506000251
- [23] Del Blanco Narciso BB, Jimeno Fernandez C, Almendral Garrote J et al. Effects of remifentanyl on the cardiac conduction system. Our experience in the study of remifentanyl electrophysiological properties. *Current pharmaceutical design* 2014; 20: 5489–5496
- [24] Tanguy M, Seguin P, Laviolle B et al. Cerebral microdialysis effects of propofol versus midazolam in severe traumatic brain injury. *Journal of neurotrauma* 2012; 29: 1105–1110. doi:10.1089/neu.2011.1817
- [25] Bernards CM, Knowlton SL, Schmidt DF et al. Respiratory and sleep effects of remifentanyl in volunteers with moderate obstructive sleep apnea. *Anesthesiology* 2009; 110: 41–49. doi:10.1097/ALN.0b013e318190b501
- [26] Gruber EM, Tschernko EM. Anaesthesia and postoperative analgesia in older patients with chronic obstructive pulmonary disease: special considerations. *Drugs & aging* 2003; 20: 347–360
- [27] Spieth PM, Guldner A, de Abreu MG. Chronic obstructive pulmonary disease. *Current opinion in anaesthesiology* 2012; 25: 24–29. doi:10.1097/ACO.0b013e32834dd269
- [28] Rodgers A, Walker N, Schug S et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *Brmj* 2000; 321: 1493
- [29] Burburan SM, Xisto DG, Rocco PR. Anaesthetic management in asthma. *Minerva anesthesiologica* 2007; 73: 357–365
- [30] Hohne C, Donaubaue B, Kaisers U. Opioid in der Anästhesie bei Leber- und Niereninsuffizienz. *Der Anaesthetist* 2004; 53: 291–303
- [31] Dumont L, Picard V, Marti RA et al. Use of remifentanyl in a patient with chronic hepatic failure. *British journal of anaesthesia* 1998; 81: 265–267
- [32] Vaja R. Anaesthesia for patients with liver disease *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain* 2010; 10: 15–19
- [33] Djafarzadeh S, Vuda M, Takala J et al. Effect of remifentanyl on mitochondrial oxygen consumption of cultured human hepatocytes. *PLoS One* 2012; 7: e45195. doi:10.1371/journal.pone.0045195
- [34] Pitsiu M, Wilmer A, Bodenham A et al. Pharmacokinetics of remifentanyl and its major metabolite, remifentanyl acid, in ICU patients with renal impairment. *British journal of anaesthesia* 2004; 92: 493–503. doi:10.1093/bja/ae086
- [35] Dahaba AA, Oettl K, von Klobucar F et al. End-stage renal failure reduces central clearance and prolongs the elimination half life of remifentanyl. *Canadian journal of anaesthesia* 2002; 49: 369–374. doi:10.1007/BF03017324
- [36] Roquilly A, Perbet S, Simonneau F et al. Ammonia plasma concentration and prolonged infusion of remifentanyl in patients with acute kidney injury. *Minerva anesthesiologica* 2013; 79: 884–890
- [37] Breen D, Wilmer A, Bodenham A et al. Offset of pharmacodynamic effects and safety of remifentanyl in intensive care unit patients with various degrees of renal impairment. *Critical care* 2004; 8: R21–R30. doi:10.1186/cc2399
- [38] Sclar DA. Remifentanyl, fentanyl, or the combination in surgical procedures in the United States: predictors of use in patients with organ impairment or obesity. *Clinical drug investigation* 2015; 35: 53–59. doi:10.1007/s40261-014-0251-9
- [39] Terashi T, Takehara A, Kuniyoshi T et al. Remifentanyl temporarily improves renal function in adult patients with chronic kidney disease undergoing orthopedic surgery. *Journal of anaesthesia* 2013; 27: 340–345. doi:10.1007/s00540-012-1545-9
- [40] Egan TD, Huizinga B, Gupta SK et al. Remifentanyl pharmacokinetics in obese versus lean patients. *Anesthesiology* 1998; 89: 562–573
- [41] Janmahasatian S, Duffull SB, Ash S et al. Quantification of lean bodyweight. *Clinical pharmacokinetics* 2005; 44: 1051–1065. doi:10.2165/00003088-200544100-00004
- [42] La Colla L, Albertin A, La Colla G et al. Predictive performance of the “Minto” remifentanyl pharmacokinetic parameter set in morbidly obese patients ensuing from a new method for calculating lean body mass. *Clinical pharmacokinetics* 2010; 49: 131–139. doi:10.2165/11317690-000000000-00000
- [43] Kontrimaviciute E, Sipylyte J, Aksionova D et al. Comparison of different anesthetic regimens in patients undergoing laparo-

- scopic adjustable gastric banding operations: a prospective randomized trial. *Medicina* 2012; 48: 613–618
- [44] Bidgoli J, Delesalle S, De Hert SG et al. A randomised trial comparing sufentanil versus remifentanil for laparoscopic gastroplasty in the morbidly obese patient. *European journal of anaesthesiology* 2011; 28: 120–124. doi:10.1097/EJA.0b013e3283405048
- [45] Bellamy MC, Margaron MP. Designing intelligent anesthesia for a changing patient demographic: a consensus statement to provide guidance for specialist and non-specialist anesthesiologists written by members of and endorsed by the Society for Obesity and Bariatric Anaesthesia (SOBA). *Perioperative medicine* 2013; 2: 12. doi:10.1186/2047-0525-2-12
- [46] Schneemilch C. Neurologische Erkrankungen – Allgemein-anästhesie bei neurologischen Erkrankungen. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2010; 45: 336–344. doi:10.1055/s-0030-1253568
- [47] Wang JF, Xu XP, Yu XY et al. Remifentanil requirement for inhibiting responses to tracheal intubation and skin incision is reduced in patients with Parkinson's disease undergoing deep brain stimulator implantation. *Journal of neurosurgical anaesthesiology* 2016; 28: 303–308. doi:10.1097/ANA.0000000000000229
- [48] Salazar G, Motamed C. A remifentanil/ketamine sedation in surgical cancer patients having severe Parkinson's disease: two case reports. *Journal of opioid management* 2012; 8: 133–134
- [49] Bohmdorfer W, Schwarzinger P, Binder S et al. Vorübergehende Beseitigung des Tremors bei M. Parkinson durch Remifentanil während einer Kataraktoperation in Lokalanästhesie. *Der Anaesthetist* 2003; 52: 795–797. doi:10.1007/s00101-003-0522-y
- [50] Wootton MA, Lockie J. Anaesthetic management of a child with a positive family history of malignant hyperthermia for posterior fossa surgery in the sitting position. *Paediatric anaesthesia* 2001; 11: 498–500
- [51] Hofer IS, Mahoney B, Rebarber A et al. An ex utero intrapartum treatment procedure in a patient with a family history of malignant hyperthermia. *International journal of obstetric anaesthesia* 2013; 22: 146–148. doi:10.1016/j.ijoa.2012.12.009
- [52] Foster RN, Boothroyd KP. Caesarean section in a complicated case of central core disease. *Anaesthesia* 2008; 63: 544–547. doi:10.1111/j.1365-2044.2007.05411.x
- [53] Stotzer C, Leffler A, Filitz J. Opioidgewöhnte Patienten – Perioperatives Management. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2015; 50: 102–111. doi:10.1055/s-0041-100389
- [54] Hay JL, White JM, Bochner F et al. Antinociceptive effects of high-dose remifentanil in male methadone-maintained patients. *European journal of pain* 2008; 12: 926–933. doi:10.1016/j.ejpain.2007.12.012
- [55] Yang N, Zuo MZ, Yue Y et al. Comparison of C(5)(0) for propofol-remifentanil target-controlled infusion and bispectral index at loss of consciousness and response to painful stimulus in elderly and young patients. *Chinese medical journal* 2015; 128: 1994–1999. doi:10.4103/0366-6999.161338
- [56] Shafer SL. The role of newer opioids in geriatric anesthesia. *Acta anaesthesiologica Belgica* 1998; 49: 91–103
- [57] Radtke FM, Franck M, Lorenz M et al. Remifentanil reduces the incidence of post-operative delirium. *The Journal of international medical research* 2010; 38: 1225–1232
- [58] De Cosmo G, Sessa F, Fiorini F et al. Effect of remifentanil and fentanyl on postoperative cognitive function and cytokines level in elderly patients undergoing major abdominal surgery. *Journal of clinical anesthesia* 2016; 35: 40–46. doi:10.1016/j.jclinane.2016.07.016
- [59] Passot S, Molliex S. [Which doses of anaesthetic agents in centenarian patients? Interest of BIS monitoring]. *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation* 2005; 24: 814–817. doi:10.1016/j.annfar.2005.04.014
- [60] Mercier FJ, Benhamou D. Promising non-narcotic analgesic techniques for labour. *Bailliere's clinical obstetrics and gynaecology* 1998; 12: 397–407
- [61] Jones R, Pegrum A, Stacey RG. Patient-controlled analgesia using remifentanil in the parturient with thrombocytopenia. *Anaesthesia* 1999; 54: 461–465
- [62] Schnabel A, Hahn N, Muellenbach R et al. Geburtshilfliche Analgesie in deutschen Kliniken – Remifentanil als Alternative zur Regionalanalgesie. *Der Anaesthetist* 2011; 60: 995–1001. doi:10.1007/s00101-011-1933-9
- [63] DGGG. Off-Label Use in Gynäkologie und Geburtshilfe: S1-Leitlinie AWMF-Leitlinie 015/057. 2013. Im Internet: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/015-057I\\_S1\\_Off-Label-Use\\_in\\_Gynäkologie\\_und\\_Geburtshilfe\\_2013-03.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-057I_S1_Off-Label-Use_in_Gynäkologie_und_Geburtshilfe_2013-03.pdf)
- [64] Freeman LM, Bloemenkamp KW, Franssen MT et al. Patient controlled analgesia with remifentanil versus epidural analgesia in labour: randomised multicentre equivalence trial. *Bmj* 2015; 350: h846. doi:10.1136/bmj.h846
- [65] Douma MR, Middeldorp JM, Verwey RA et al. A randomised comparison of intravenous remifentanil patient-controlled analgesia with epidural ropivacaine/sufentanil during labour. *International journal of obstetric anaesthesia* 2011; 20: 118–123. doi:10.1016/j.ijoa.2010.11.009
- [66] Blair JM, Dobson GT, Hill DA et al. Patient controlled analgesia for labour: a comparison of remifentanil with pethidine. *Anaesthesia* 2005; 60: 22–27. doi:10.1111/j.1365-2044.2004.03975.x
- [67] Kranke P, Girard T, Lavand'homme P et al. Must we press on until a young mother dies? Remifentanil patient controlled analgesia in labour may not be suited as a "poor man's epidural". *BMC pregnancy and childbirth* 2013; 13: 139. doi:10.1186/1471-2393-13-139
- [68] Heesen M, Klimek M. Obstetric analgesia – update 2016. *Journal of perinatal medicine* 2017; 45: 281–289. doi:10.1515/jpm-2016-0118
- [69] A Riphaus TW, Weber B, Arnold J et al. S3-Leitlinie „Sedierung in der gastrointestinalen Endoskopie“. *Z Gastroenterol* 2008; 46: 1298–1330
- [70] DGGG. S1-Leitlinie: Anwendung des CTG während Schwangerschaft und Geburt 08/2013. AWMF-Leitlinie 015/036. 2013. Im Internet: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/015-036I\\_S1\\_CTG\\_Schwangerschaft\\_Geburt\\_2014-06.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-036I_S1_CTG_Schwangerschaft_Geburt_2014-06.pdf)
- [71] Kostopanagiotou G, Markantonis SL, Polydorou M et al. Recovery and cognitive function after fentanyl or remifentanil administration for carotid endarterectomy. *Journal of clinical anesthesia* 2005; 17: 16–20. doi:10.1016/j.jclinane.2004.03.008
- [72] Ozkose Z, Yalcin Cok O, Tuncer B et al. Comparison of hemodynamics, recovery profile, and early postoperative pain control and costs of remifentanil versus alfentanil-based total intravenous anesthesia (TIVA). *Journal of clinical anesthesia* 2002; 14: 161–168
- [73] Fodale V, Schifilliti D, Pratico C et al. Remifentanil and the brain. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 2008; 52: 319–326. doi:10.1111/j.1399-6576.2007.01566.x

- [74] Lamperti M. Adult procedural sedation: an update. *Current opinion in anaesthesiology* 2015; 28: 662–667. doi:10.1097/ACO.0000000000000244
- [75] Assmann A. Zusammenfassung der S3-Leitlinie „Sedierung in der gastrointestinalen Endoskopie“. *Anaesthesie und Intensivmedizin* 2009; 176–181
- [76] Garnier M, Bonnet F. Management of anesthetic emergencies and complications outside the operating room. *Current opinion in anaesthesiology* 2014; 27: 437–441. doi:10.1097/ACO.0000000000000088
- [77] Rai MR, Parry TM, Dombrovskis A et al. Remifentanyl target-controlled infusion vs. propofol target-controlled infusion for conscious sedation for awake fiberoptic intubation: a double-blinded randomized controlled trial. *British journal of anaesthesia* 2008; 100: 125–130. doi:10.1093/bja/aem279
- [78] Zhang X, He W, Wu X et al. TCI remifentanyl vs. TCI propofol for awake fiber-optic intubation with limited topical anesthesia. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics* 2012; 50: 10–16
- [79] Lallo A, Billard V, Bourgain JL. A comparison of propofol and remifentanyl target-controlled infusions to facilitate fiberoptic nasotracheal intubation. *Anesthesia and analgesia* 2009; 108: 852–857. doi:10.1213/ane.0b013e318184eb31
- [80] Cafiero T, Esposito F, Fraioli G et al. Remifentanyl-TCI and propofol-TCI for conscious sedation during fiberoptic intubation in the acromegalic patient. *European journal of anaesthesiology* 2008; 25: 670–674. doi:10.1017/S0265021508004195
- [81] Liu HH, Zhou T, Wei JQ et al. Comparison between remifentanyl and dexmedetomidine for sedation during modified awake fiberoptic intubation. *Experimental and therapeutic medicine* 2015; 9: 1259–1264. doi:10.3892/etm.2015.2288
- [82] Cattano D, Lam NC, Ferrario L et al. Dexmedetomidine versus remifentanyl for sedation during awake fiberoptic intubation. *Anesthesiology research and practice* 2012; 2012: 753107. doi:10.1155/2012/753107
- [83] Hu R, Liu JX, Jiang H. Dexmedetomidine versus remifentanyl sedation during awake fiberoptic nasotracheal intubation: a double-blinded randomized controlled trial. *Journal of anesthesia* 2013; 27: 211–217. doi:10.1007/s00540-012-1499-y
- [84] Johnston KD, Rai MR. Conscious sedation for awake fiberoptic intubation: a review of the literature. *Canadian journal of anaesthesia* 2013; 60: 584–599. doi:10.1007/s12630-013-9915-9
- [85] Wilhelm W, Dorscheid E, Schlaich N et al. Remifentanyl zur Analgosedierung von Intensivpatienten. *Klinische Anwendung und erste Erfahrungen. Der Anaesthesist* 1999; 48: 625–629
- [86] Muellejans B, Matthey T, Scholpp J et al. Sedation in the intensive care unit with remifentanyl/propofol versus midazolam/fentanyl: a randomised, open-label, pharmacoeconomic trial. *Critical care* 2006; 10: R91. doi:10.1186/cc4939
- [87] Karabinis A, Mandragos K, Stergiopoulos S et al. Safety and efficacy of analgesia-based sedation with remifentanyl versus standard hypnotic-based regimens in intensive care unit patients with brain injuries: a randomised, controlled trial [ISRCTN50308308]. *Critical care* 2004; 8: R268–R280. doi:10.1186/cc2896
- [88] Breen D, Karabinis A, Malbrain M et al. Decreased duration of mechanical ventilation when comparing analgesia-based sedation using remifentanyl with standard hypnotic-based sedation for up to 10 days in intensive care unit patients: a randomised trial [ISRCTN47583497]. *Critical care* 2005; 9: R200–R210. doi:10.1186/cc3495
- [89] Futier E, Chanques G, Cayot Constantin S et al. Influence of opioid choice on mechanical ventilation duration and ICU length of stay. *Minerva anesthesiologica* 2012; 78: 46–53
- [90] Pandharipande P, Ely EW. Narcotic-based sedation regimens for critically ill mechanically ventilated patients. *Critical care* 2005; 9: 247–248. doi:10.1186/cc3523
- [91] Minelli A, Abate M, Zampieri E et al. Seizure adequacy markers and the prediction of electroconvulsive therapy response. *The journal of ECT* 2016; 32: 88–92. doi:10.1097/YCT.0000000000000274
- [92] Dew RE, Kimball JN, Rosenquist PB et al. Seizure length and clinical outcome in electroconvulsive therapy using methohexital or thiopental. *The journal of ECT* 2005; 21: 16–18
- [93] Lalla FR, Milroy T. The current status of seizure duration in the practice of electroconvulsive therapy. *Canadian journal of psychiatry Revue canadienne de psychiatrie* 1996; 41: 299–304
- [94] Ulusoy H, Cekic B, Besir A et al. Sevoflurane/remifentanyl versus propofol/remifentanyl for electroconvulsive therapy: comparison of seizure duration and haemodynamic responses. *The journal of international medical research* 2014; 42: 111–119. doi:10.1177/0300060513509036
- [95] Dinwiddie SH, Glick DB, Goldman MB. The effect of propofol-remifentanyl anesthesia on selected seizure quality indices in electroconvulsive therapy. *Brain stimulation* 2012; 5: 402–407. doi:10.1016/j.brs.2011.06.008
- [96] Nishikawa K, Higuchi M, Kawagishi T et al. Effect of divided supplementation of remifentanyl on seizure duration and hemodynamic responses during electroconvulsive therapy under propofol anesthesia. *Journal of anesthesia* 2011; 25: 29–33. doi:10.1007/s00540-010-1049-4
- [97] Lihua P, Su M, Ke W et al. Different regimens of intravenous sedatives or hypnotics for electroconvulsive therapy (ECT) in adult patients with depression. *Cochrane database of systematic reviews* 2014; (4): CD009763. doi:10.1002/14651858.CD009763.pub2
- [98] Galvez V, Tor PC, Bassa A et al. Does remifentanyl improve ECT seizure quality? *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 2016; 266: 719–724. doi:10.1007/s00406-016-0690-9
- [99] Chen ST. Remifentanyl: a review of its use in electroconvulsive therapy. *The journal of ECT* 2011; 27: 323–327. doi:10.1097/YCT.0b013e31821072d2
- [100] Hiddemann W. *Medizin im Brennpunkt. Monographie.* Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 2000
- [101] Sacchetti A, Jachowski J, Heisler J et al. Remifentanyl use in emergency department patients: initial experience. *EMJ* 2012; 29: 928–929. doi:10.1136/emmermed-2011-200013
- [102] Godwin SA, Burton JH, Gerardo CJ et al. Clinical policy: procedural sedation and analgesia in the emergency department. *Annals of emergency medicine* 2014; 63: 247–258. e18. doi:10.1016/j.annemergmed.2013.10.015

## Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0043-114676>  
 Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2017; 52:  
 630–639 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York  
 ISSN 0939-2661