

# Remifentanil up2date – Teil 1

Stefan Bushuven, Sascha Kreuer, Peter Kranke

Remifentanil ist ein kurzwirksames, potentes Opioid mit guter Steuerbarkeit – und vor allem in der ambulanten Anästhesiologie nahezu unverzichtbar. Umso härter trifft uns die seit 2016 eingeschränkte Verfügbarkeit und Kontingentierung. Dieser Beitrag liefert einen Überblick über die Substanz, ihre Geschichte und pharmakologischen Eigenschaften.

## Geschichte

Im Auftrag der Firma GlaxoSmithKline, London, synthetisierte eine Arbeitsgruppe um Paul Feldman in den frühen Neunzigerjahren Phenylpiperidine, darunter eine Substanz mit dem Arbeitsnamen GI 8708 4B – heute bekannt als Remifentanil. Am 28. Mai 1991 wurde es in den USA patentiert. Ziel des Herstellers war [unter einem generellen Patentschutz für N-Phenyl-N-(4-Piperdiny)Amide von 1989] die Suche nach einem „optimalen“ Opioid, das zusammen mit dem immer beliebter werdenden Propofol zur totalen intravenösen Anästhesie (TIVA) eingesetzt werden konnte [1, 2]. Von 23 neuartigen Opioiden zeigte Remifentanil die besten pharmakologischen Charakteristika. Das Präfix „Remi“ ist gemäß den Angaben der Firma GlaxoSmithKline ein Kunstwort (ohne eigene Bedeutung) zur Differenzierung der verschiedenen Opioide. Die Erstbeschreibung der Substanz und ihrer Pharmakologie erfolgte 1991 durch James, Feldman, Leighton u. Koll. [1].

Am 12. Juli 1996 wurde Remifentanil-Hydrochlorid als Ultiva® („ultra-total-intravenous anesthesia“) durch die Federal Drug Administration (FDA) registriert und für die Anwendung beim Menschen zugelassen. In Deutschland erfolgte die Zulassung bereits am 17. Mai 1996. Da der erhoffte Erfolg des Medikaments in den USA ausblieb, wurden die US-Rechte an die Firma Abbot Laboratories übertragen [2]. Das Patent für ein transdermales Applikationssystem wurde 2007 angemeldet [3], aber bisher nicht umgesetzt. 2010 und 2011 folgten die deutschen Zulassungen für Remifentanil-Generika der Hersteller B.Braun (Melsungen), Teva (Petach Tikwa) und Fresenius-Kabi (Bad Homburg). Die heute zunehmende Verwendung in der Geburtshilfe erwägten Mercier u. Koll. bereits 1998 [4].

Im Jahr 2016 und 2017 kam es nach Angaben des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte

(BfArM) sowie der Produzenten zu einer eingeschränkten Verfügbarkeit von Remifentanil, die bis zur Fertigstellung dieses Artikels anhält. Dieser „Lieferengpass“ wurde im April 2017 zum Thema der Medien und der deutschen Tagespresse und steht derzeit im Fokus der anästhesiologischen Fachwelt.

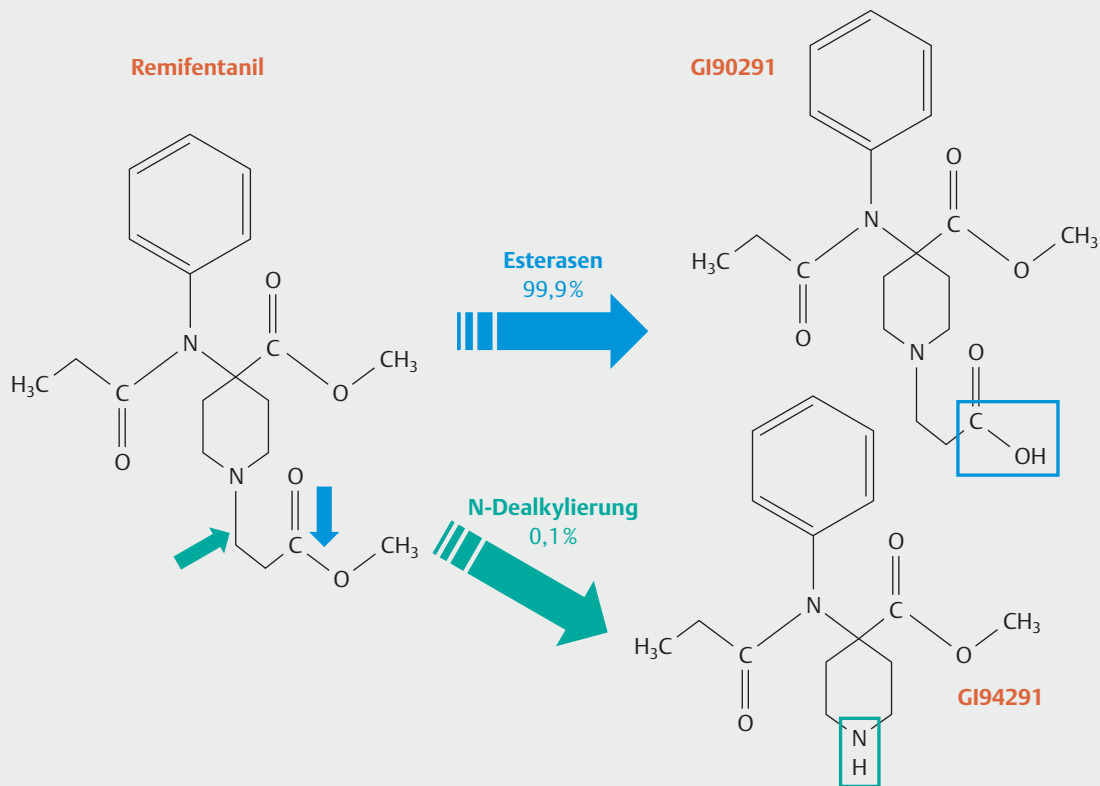
### Merke

Das „neue“ Opioid Remifentanil ist bereits seit fast 20 Jahren im Einsatz.

## Pharmazeutische Aspekte

Das Opioid Remifentanil [methyl-1-(3-methoxy-3-oxopropyl)-4-(N-propanoylanilino)piperidine-4-carboxylate;  $C_{20}H_{28}N_2O_2$ ] gehört zu den Aminopiperidinen. Das Molekulargewicht beträgt 376,45 g/mol. Der Schmelzpunkt des Hydrochlorids liegt bei 212–214°C. Aufgrund des nahezu physiologischen pKs-Wertes von 7,07 liegt in vivo ein hoher Anteil des Pharmakons in nicht ionisierter und damit schnell diffusibler Form vor. Die Substanz kann im Serum durch Gaschromatografie nachgewiesen werden [5].

Remifentanil-Ampullen enthalten den Wirkstoff in lyophilisierter (= gefriergetrockneter) Form. Zusätzlich enthalten sie Salzsäure und Natriumhydroxid (zur pH-Regulierung) sowie Glycin oder Natriumchlorid als Träger- und Stabilisatorsubstanz [3, 6]. Das rekonstituierte (aufgelöste) **Konzentrat** (1 ml = 1 mg) ist nach Auflösung bis zu 24 h physikalisch und chemisch stabil. Hinsichtlich der höher verdünnten **Infusionslösungen** (z. B. 1 mg/20 ml oder 3 mg/100 ml) empfehlen die Hersteller aus mikrobiologischer Sicht die unverzügliche Verwendung und die Entsorgung, wenn sie nicht unmittelbar verwendet werden [3]. Ein Hersteller erwähnt in seinen Fachinformationen, dass Remifentanil-Infusionslösungen bei 2–8°C bis zu 24 h aufbewahrt werden können (bei Verdünnung



► **Abb. 1** Strukturformel von Remifentanyl und seiner beiden Metabolite. Die Esterspaltung zu GI90291 ist der primäre Weg des Metabolismus (99%). Die N-Dealkylierung (0,1%) zu GI94291 ist von geringer Relevanz [77].

mit Ringer-Laktat 8 h). Alle anderen Hersteller machen hierzu keine Angaben oder empfehlen die sofortige Anwendung.

Aus pharmakologischer und forensischer Sicht müssen Medikamente, die nicht unter reinen Bedingungen (pharmazeutische Werkbank mit Laminar-Air-Flow) hergestellt werden, unverzüglich verwendet werden, also maximal 1 h nach Zubereitung (BGH-Urteil vom 3. November 1981, OLG Frankfurt a.M. VI ZR 119/80). Die Praxis, Remifentanyl am Morgen z. B. in eine Ampulle mit NaCl 0,9% zu geben und im Sinne eines „Mehrwegbehältnisses“ für mehrere Patienten über einen Tag zu verwenden, ist „nicht bestimmungsgemäß“. Abweichungen von diesen Regeln bedürfen gemäß KRINKO-Empfehlung einer schriftlichen Ausnahmeregelung durch den Krankenhaushygieniker [7]. Sowohl Remifentanyl als auch NaCl 0,9% sind vonseiten der Hersteller nur zur einmaligen Verwendung zugelassen.

Remifentanyl ist bisher nur für die intravenöse Gabe zugelassen. Eine peridurale oder intrathekale Anwendung verbietet sich aufgrund des Glycingehalts des Konzentrats [3]. Die inhalative Gabe ist derzeit Gegenstand tierexperimenteller Untersuchungen [8].

### — Cave

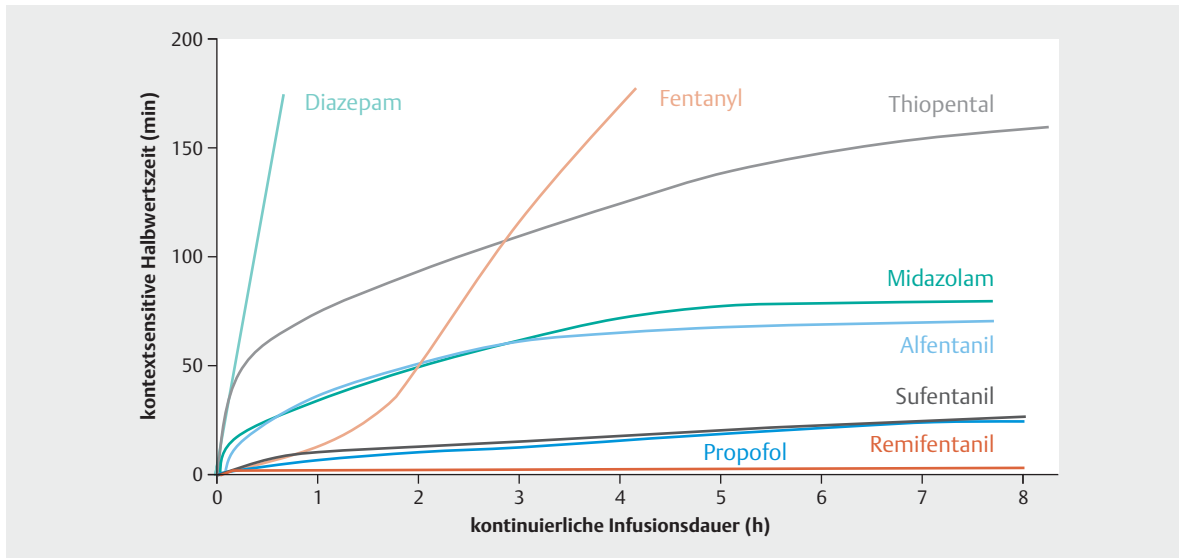
**Remifentanyl-Infusionslösungen, die nicht im Reinraum (Laminar-Airflow-Werkbank) hergestellt wurden, sollen innerhalb von 1 h verwendet werden. Eine Mehrfachentnahme aus Ampullen für die Anwendung bei verschiedenen Patienten ist nicht zulässig.**

## Pharmakokinetik

Remifentanyl besitzt ein niedriges Verteilungsvolumen von

- 0,35 l/kg bei Erwachsenen,
- 0,25 bei Jugendlichen und
- 0,45 bei Neonaten.

Die Clearance beträgt etwa 40 ml/min/kg, die Proteinbindung ist für Opiode mit 70% niedrig. Das Pharmakon wird nach intravenöser Injektion im Körper durch unspezifische Plasma- und Gewebs-Esterasen (nicht durch die Plasmacholinesterase) mittels Hydrolyse zu inaktiven Metaboliten abgebaut [3]. Ein Großteil des Metabolismus (► **Abb. 1**) findet im Gewebe und nicht im Blut statt [9]. Die Metabolismusrate und Clearance sind von der Gewebepfusion und damit vom Herzzeitvolumen abhängig [10]. Die Halbwertszeit beträgt 1–20 min. Die für den täglichen klinischen Gebrauch relevante kontextsensitive



► **Abb. 2** Darstellung der kontextsensitiven Halbwertszeit (Daten aus [37,78]). Die Kurven zeigen einen meist linear raschen Anstieg bis zum Erreichen des Steady State, an dem keine Umverteilung in die Kompartimente mehr erfolgt und die Halbwertszeit nur noch von der Elimination und Metabolisierung abhängt. Remifentanyl erreicht den Steady State von allen Substanzen als erstes und weist eine csHWZ von nur 3 min auf.

Halbwertszeit (s. unten) liegt bei ca. 3 min. Der Carboxylsäuremetabolit wird durch die Nieren mit einer Halbwertszeit von 90 min eliminiert [6].

### Merke

Die Clearance von Remifentanyl ist stark vom Herzzeitvolumen abhängig.

### Kontextsensitive Halbwertszeit

Remifentanyl unterscheidet sich von anderen Opioiden in der kontextsensitiven Halbwertszeit (csHWZ). Diese ist definiert als die Zeit, in der sich die Plasmakonzentration eines Stoffes halbiert, nachdem eine dauerhafte Applikation der Substanz gestoppt wurde, die einen Steady State erzeugte. Die csHWZ ist damit ein indirektes Maß für die Kumulation eines Pharmakons. Bei Erreichen des Steady State (mit einer ausgeglichenen Verteilung des Pharmakons in allen Kompartimenten) kann die Plasmakonzentration der Substanz nur noch durch Elimination oder Metabolisierung, aber nicht mehr durch Umverteilung reduziert werden. In diesem Fall entspricht die csHWZ der Eliminations-HWZ. Wird die Gabe vor Erreichen des Steady State beendet, ist die csHWZ kürzer als die Eliminations-HWZ. Remifentanyl gilt mit einer csHWZ von 3 min als „kontextinsensitiv“, während Opiode wie Sufentanyl und Fentanyl deutlich längere csHWZ aufweisen (► **Abb. 2**).

### Pharmakodynamik

Remifentanyl wirkt als Vollagonist an prä- und postsynaptischen  $\mu 1$ -Rezeptoren (MOR-1), die – je nach Rezeptor-subtyp – physiologisch durch Enkephalin und Betaendorphin aktiviert werden. Nach Bindung an den transmembranösen Rezeptor wird ein G-Protein aktiviert, welches

nun mehrere intrazelluläre Signalkaskaden in Gang setzt. Hierunter fallen eine Herabsetzung der Potenzialbildung an der Zellmembran über eine Inhibition von  $Ca^{2+}/K^{2+}$ -Kanälen sowie im Zellkern eine modulatorische Wirkung auf verschiedene Transkriptionsfaktoren. Durch Interaktion der intrazellulären Signalkaskaden kommt es zur Beeinflussung von anderen und durch andere endokrinologische Systeme (z. B. Östrogenrezeptoren) [11]. Durch Aktivierung des Rezeptorsubtyps MOR-1D wird der charakteristische „Opioid-Juckreiz“ ausgelöst [12].

Die Wirkung am postsynaptischen  $\mu 2$ -Rezeptor (MOR-2) erhöht die Wahrscheinlichkeit für die Öffnung von Kaliumkanälen und bewirkt somit eine inhibitorische Zell-Hyperpolarisation: Die Aktivierung des  $\mu 2$ -Rezeptors führt zu einer Verminderung der Kohlendioxidsensitivität des Atemzentrums sowie zu einer Paralyse der glatten Muskulatur des Magen-Darm-Traktes.

Eine relevante Wirkung der Substanz an  $\mu 3$ - (MOR-3), Kappa- (KOR) oder Delta-Rezeptoren (DOR) wurde bisher nicht beschrieben.

Zusätzlich zur typischen Opioidwirkung scheint Remifentanyl in hoher Dosierung die hypothalamisch vermittelte Stressantwort zu reduzieren, die z. B. bei Laparoskopien im Rahmen des Pneumoperitoneums auftritt und bei Therapie mit anderen (langwirksamen) Opioiden nicht selten zu verlängerten Aufwachphasen führt [13–15].

### Merke

Remifentanyl wirkt vor allem an MOR-1- und MOR-2-Rezeptoren.

## Target-controlled Infusion

Aufgrund der pharmakologischen Charakteristika bietet sich die Verwendung von Remifentanil in Kombination mit anderen kurzwirksamen Hypnotika wie Propofol und Desfluran an. Als Basis für die Kalkulation der Pharmakokinetik haben u. a. Minto [16], Egan [17] und Drover/Lemmons [18] TCI-Modelle entwickelt. Das verbreitete Minto-Modell nutzt dabei ein Drei-Kompartiment-Modell mit den Hauptparametern Alter, Geschlecht und Körpergewicht (lean body weight) [16]. Erschwerend für die Berechnungen der Plasmakonzentrationen ist die bestehende Abhängigkeit des Metabolismus vom Herzzeitvolumen. Mertens wies für das Egan-Modell die höchste Genauigkeit nach [19]. Für Kinder unter 5 Jahren konnte bisher kein effizientes TCI-Modell entwickelt werden [20]. Mehrere Autoren weisen auf die Vorteile der TCI im Vergleich zu MCI (manually controlled infusion) hin [21, 22] und befürworten die weitere Verbreitung des Systems. Kommerziell verfügbare TCI-Pumpen mit Remifentanil-Protokollen nach Minto werden u. a. von CareFusion (Alaris®), Braun Melsungen (Space®) und Fresenius (Tiva-Agilia®) angeboten. Neue Ansätze in der TCI-Entwicklung umfassen neue Modelle für Pharmakodynamik und -kinetik [23, 79], für Adipositas-Patienten [80] sowie die sogenannte „Closed Loop-TCI“, bei welcher der bispektrale Index des Patienten als Modulator in das TCI-Programm eingebunden wird [24].

### Merke

**In aktuellen TCI-Systemen wird für Remifentanil vor allem das Minto-Modell zugrunde gelegt.**

## Interaktionen

Die Fachinformationen nennen für Remifentanil folgende Interaktionen:

- Verringerung der notwendigen sedierenden Dosierungen von Hypnotika und volatilen Anästhetika
- bradycardisierende Effekte bei Dauermedikation mit Betarezeptorenblockern und Kalziumantagonisten [3]

Daneben zeigt Remifentanil in der Kombination mit Propofol und anderen sedierenden Medikamenten (u. a. Benzodiazepine, Opioide, Neuroleptika, Antidepressiva, Antitussiva u. v. m.)

- mehr Apnoen und
- eine Muskelrigidität [25].

In Kombination mit volatilen Anästhetika ist der MAC-Wert deutlich reduziert. Bei einer High-Dose-Remifentanil/Low-Dose-Volatila-Anästhesie bestehen im Interaktionsmodell sowie im klinischen Setting sehr kurze Aufwachzeiten [26], analgetische Synergismen [27] sowie stressreduzierende Eigenschaften [28], sodass die Kom-

bination von Remifentanil auch mit volatilen Anästhetika sinnvoll ist. Zu den weiteren Interaktionen und Wechselwirkungen zählen u. a. hämodynamische und neuronale Effekte:

Vor allem Patienten mit negativ chronotrop wirkenden Substanzen (z. B. Betarezeptorenblocker, Kalziumantagonisten, Digitalisglykoside, trizyklische Antidepressiva) können vermehrt durch Bradykardien betroffen sein [3]. Einige „Drug-Interaction“-Internetseiten warnen zudem vor der Kombination mit einer Reihe von Medikamenten wie 5 HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten, Neuroleptika und Antidepressiva bezüglich eines serotonergen Syndroms. In der PubMed Database ist nur ein Fallbericht eines Serotoninsyndroms bei Anwendung von Remifentanil genannt [29].

### Cave

**In Kombination mit anderen sedierenden Medikamenten und fehlender Überwachung besteht die Gefahr der Hypoxie. Die Kombination mit negativ chronotropen Substanzen kann zu Bradykardien führen, mit 5 HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten zu einem serotonergen Syndrom.**

## Gender Medicine

Die Erforschung der geschlechtsspezifischen Wahrnehmung und Auswirkungen von Schmerz sowie Opioidwirkungen ist immer noch ein weites Forschungsfeld. Eine Reihe von Unterschieden in der hormonellen Modulation sowie der Verteilung zerebraler und spinaler Schmerzrezeptoren wurden bisher festgestellt. Für die Anwendung von Opioiden (insbesondere Morphin) und die akute wie auch chronische Schmerztherapie wurden eine Reihe widersprüchlicher Untersuchungsergebnisse veröffentlicht. Daher lässt sich die Frage, ob Frauen oder Männer mehr oder weniger Opioide zur Schmerztherapie benötigen, nicht abschließend beantworten [30].

Zur unterschiedlichen Wirkung von Remifentanil bei Frauen und Männern existieren mehrere Untersuchungen: Kim u. Koll. wiesen bei geriatrischen Patienten nach, dass Frauen eine geringere Effect-site-Konzentration von Remifentanil benötigen, um bei einer Intubation keine QTc-Zeit-Verlängerung zu entwickeln [31]. Auch für die Unterdrückung des Hustenreizes während der Ausleitung nach Allgemeinanästhesie [32] sowie zur Unterdrückung des Injektionsschmerzes bei Propofolgabe [33] wurde für Frauen eine geringere notwendige Serumkonzentration ermittelt. Eine neuere Untersuchung aus dem Jahr 2016 zeigt, dass Männer zur Unterdrückung laryngealer Reflexe höhere Zielspiegel benötigen [34]. Für den Rocuronium-induzierten Injektionsschmerz [35] sowie bei der Elektrokrampftherapie [36] wurde kein geschlechtsspezifischer Unterschied festgestellt. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist offen.

## Unerwünschte Wirkungen

Remifentanyl löst eine Vielzahl von relevanten Opioidwirkungen aus, deren Dauer aufgrund der geringen Halbwertszeit der Substanz zumeist begrenzt ist. Als Standardwerk für die Beschreibung der physiologischen Effekte der Substanz wurde das Buch „Opioids in Medicine“ von E. Freye aus dem Jahr 2008 verwendet [37] und durch eine PubMed-Recherche (2008–2017, mit den jeweiligen Stichworten aus den folgenden Kapiteln) ergänzt.

### Atemdepression

Alle Opioide bewirken eine Atemdepression, die vor allem über den MOR-2-Rezeptor vermittelt und zu einem gewissen Grad durch DOR potenziert wird. Für Remifentanyl ist der Effekt aufgrund der starken Wirkung an MOR-2 sehr ausgeprägt. Die Atemdepression wird vor allem ausgelöst

- durch eine Inhibition des Atemzentrums in Pons und Medulla oblongata mit Verminderung der neuronalen Sensitivität für Hypoxie und Hyperkapnie sowie
- durch eine Inhibition des vigilanzbeeinflussenden ARAS (aufsteigendes retikuläres aktivierendes System).

Der Effekt wird durch Naloxon antagonisiert [37].

### Antitussiver Effekt

Opioide werden u. a. als Antitussivum eingesetzt. Anästhesiologisch relevant ist die Abschwächung des reflektorischen tubusassoziierten Hustens bei Induktion ohne Muskelrelaxierung sowie in der Aufwachphase insbesondere bei rekonstruktiven Operationen an der Bauchwand sowie bei Halseingriffen (Schilddrüsenchirurgie, Karotis-Chirurgie).

Der Hustenreflex (ösophagobronchialer Reflex) wird vermutlich durch verschiedene Mechanismen ausgelöst (Aktivierung von C-Schmerzfasern sowie möglicherweise durch schnell und langsam adaptierende neurale Fasern des Atemwegs-, Ösophagus- und Hypopharynxendothels). Über den N. vagus wird das „Hustenzentrum“ im Hirnstamm stimuliert. Die exakte Wirkung von Opioiden scheint nicht nur über Opioidrezeptoren vermittelt zu werden, da einige schwach wirksame Opioide den besten antitussiven Effekt erbringen (Codein, Hydromorphon und Hydrocodon) und Naloxon den Effekt nur partiell antagonisiert. Starke Opioide wie Remifentanyl erzeugen bei Induktion einen einzelnen Hustenstoß durch initiale Stimulation des Hustenzentrums. Danach sind Bindungsstellen besetzt und weitere reflektorische Hustenstöße blockiert [37]. Für Remifentanyl wurde gezeigt, dass die Anflutrate mit dem Auftreten dieses „Initialhustenstoßes“ korreliert ist: Je schneller ein Medikamentenbolus gegeben wird, desto häufiger kommt es zu Hustenstößen [38].

Die Kombination von Remifentanyl mit anderen antitussiven Anästhetika ist weit verbreitet. Ein Unterschied hinsichtlich eines antitussiven Effekts am Ende einer Allgemeinanästhesie konnte im Vergleich von zwei Gruppen (Remifentanyl + Propofol vs. Remifentanyl + Sevofluran) nicht ermittelt werden [39]. Im Vergleich zur antitussiven Wirkung am Ende einer Allgemeinanästhesie ist Remifentanyl Lidocain überlegen [40].

### Hämodynamische Wirkungen

Im Gegensatz zu den hypnotischen Substanzen wie Thiopental und Propofol ist die kardiodepressive Wirkung der Opioide gering. Je höher die Rezeptoraffinität und je höher die analgetische Potenz, desto niedriger ist die kardiodepressive Wirkung [37]. Die häufigste Wirkung ist die vagal vermittelte Bradykardie durch direkte MOR-vermittelte Stimulation des Nucleus N. vagus. Weiterhin erfolgt eine Sympathikolyse, die bei hypovolämen Patienten (z. B. Polytrauma, Exsikkose) vor allem in Kombination mit Hypnotika relevante Hypotonien hervorrufen kann. Bei Patienten mit PQ-Zeitverlängerungen (z. B. Sick-Sinus-Syndrom) sind relevante Herzrhythmusstörungen bis zum Sinusarrest möglich. Dieser Effekt ist für Remifentanyl möglicherweise höher, da es dosisabhängig die Sinus- und AV-Knotenfunktion direkt zu inhibieren scheint [41].

Remifentanyl zeichnet sich überwiegend durch eine gute hämodynamische Stabilität aus. Ein definitiver Nachweis für die Überlegenheit der Substanz im Vergleich zu anderen Opioiden oder Sedativa besteht nicht, obwohl hierzu eine Reihe von Untersuchungen mit unterschiedlichen Dosierungsprotokollen existiert:

- Jung zeigte eine höhere hämodynamische Stabilität bei Verwendung von Remifentanyl im Vergleich zu Dexmedetomidin bei 50 Patienten mit Hysterektomie [42],
- Mireskandari wies bei 80 pädiatrischen Patienten eine Unterlegenheit bei der endotrachealen Intubation im Vergleich zu Fentanyl nach [43], und
- Bilgin ermittelte eine Gleichwertigkeit zu Alfentanil bei stereotaktischen Hirnbiopsien [44].
- Bei radikalen Mastektomien war Remifentanyl gleichwertig zu Fentanyl [45],
- zur Induktion von Patienten für eine aortokoronare Bypassoperation [46] und Karotidendarteriektomie [47] schien es Fentanyl gleichwertig zu sein,
- während bei abdominalen Operationen eine höhere hämodynamische Instabilität im Vergleich zu Fentanyl beschrieben wurde [48].

Viele dieser Untersuchungen zeigten in einer Untergruppenanalyse eine höhere hämodynamische Stabilität für die kontinuierliche Verabreichung anstatt der Bolusgabe.

## Miosis

Die Miosis ist eine bekannte Wirkung aller Opioide („stecknadelkopfgroße Pupillen“). Der genaue Wirkmechanismus ist bisher nicht vollständig aufgeklärt. Es existieren hierzu 3 Hypothesen:

1. die direkte Stimulation des Nucleus Edinger Westphal mit Aktivierung des N. oculomotorius und des M. sphincter pupillae
2. eine erhöhte „Netto-Aktivität“ des Parasympathikus sowie eine kortikale Blockade inhibitorischer Interneurone im Gebiet des Nucleus Edinger Westphal
3. eine direkte Aktivierung der Irmuskeln durch MOR-Rezeptoren

Die 3. Theorie wird aufgrund eines (alten) tierexperimentellen Versuchs nicht mehr vertreten: Wang u. Koll. applizierten die 30-fache Morphindosis bei Hunden nach Durchtrennung des N. oculomotorius. Diese zeigten keine Miosis. Weitere Untersuchungen zeigten, dass der opioidassoziierte Effekt auf einen intakten parasympathischen, aber nicht sympathischen Reflexbogen angewiesen ist [37].

Die Miosis kann durch parallel bestehende Situationen wie z.B. strukturelle Hirnschäden, Hypoxie und Hyperkapnie und ihrer folgenden Aktivierung des Sympathikus gemildert oder aufgehoben werden [49]. Auch Medikamente wie Parasympatholytika (Atropin), NMDA-Rezeptor-Antagonisten (z. B. Ketamin) und hochdosierte Katecholamine (Adrenalin) können die miotische Wirkung abschwächen oder komplett aufheben. Naloxon antagonisiert den Effekt [37].

## Thoraxrigidität

Alle intravenös applizierten Opioide zeigen eine dosisabhängige Thoraxrigidität, die unter Umständen bis zur Unmöglichkeit der mechanischen Ventilation mit nachfolgender Hypoxämie und Hyperkapnie ausgeprägt sein kann. Dies betrifft vor allem ältere Patienten. Die Ursache der Thoraxrigidität ist nicht vollständig geklärt, möglicherweise besteht folgender Pathomechanismus: Opioide bewirken eine Hemmung der Tyrosin-Hydroxylase, die aus L-Tyrosin L-Dopa synthetisiert. Dies bewirkt einen relativen Dopaminmangel im Striatum mit Reduktion der GABA-Produktion und einem hieraus folgendem Überwiegen der Aktivität azetylcholinergener Neurone im nigrostriatalen Gebiet der Basalganglien. Diese Aktivität führt zu einer Überaktivierung von Thalamus und Motokortex, was über den Tractus corticospinalis zu Erhöhung des Muskeltonus und damit zur Rigidität führt [37].

Die Aktivität an MOR korreliert mit der Stärke der Rigidität. Reine DOR- und KOR-Agonisten rufen sie nicht hervor [37]. Sie wird durch Gabe von Muskelrelaxanzien (direkte Inhibition der neuromuskulären Endplatte), Dexmedetomidin und GABA-A-Agonisten (u. a. Benzodiazepine, Propofol, Thiopental, Etomidat) abgeschwächt und durch

Lachgas und Flumazenil verstärkt [37,50–52]. Aman-tadin hat keine Wirkung auf die Rigidität [53].

### Merke

**Vor allem die Bolusgabe von Remifentanil führt häufig zur Ausbildung dieses Effekts [3].**

## Opioidinduzierte Hyperalgesie

Der Begriff der opioidinduzierten Hyperalgesie (OIH) beschreibt eine veränderte Schmerzempfindung (Allodynie, Hyperalgesie, Wechsel der Schmerzqualität, Opioidrefraktärität und Opioidresistenz) nach kurz- wie auch langzeitiger Opioidgabe. Im Gegensatz zur „Opioidtoleranz“ kann die OIH nicht durch Dosiserhöhung überwunden werden. Die Pathophysiologie der OIH konnte bislang nicht vollständig ermittelt werden. Man vermutet jedoch 2 Prozesse [54]:

1. Opioid-Rezeptor-Modulationen (G-Protein-Entkopplung durch Phosphorylierungsprozesse, hierdurch Internalisation des Rezeptors von der Zellmembran ins Innere der Zelle)
2. Antagonismus der MOR-Effekte durch Effekte an DOR- und NMDA-Rezeptoren

Yu u. Koll. berichten in ihrem Übersichtsartikel im Jahr 2016, dass intraoperativ höhere Remifentanil-Dosierungen ( $>0,25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) zu einem postoperativ höheren Analgetikabedarf im Sinne einer Toleranz und bei Gabe von  $>0,2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  zur Erniedrigung der Auslöseschwelle für Druck-, Temperatur- und Nozizeptoren führen [54]. Andere berichten von multifaktoriellen Ursachen, u. a.

- im glutaminergen System,
- in der Interaktion spinaler Dynorphine,
- in der Modulation der absteigenden Bahnsysteme,
- in genetischer Modulation der Catechol-O-Methyltransferase und
- Reuptake-Hemmung endogener Katecholamine.

Endogene Opioide scheinen keine Auswirkung auf die OIH zu haben [55,56]. Sie kann durch NMDA-Antagonisten (z. B. Ketamin) und Alpha-2-Agonisten (z. B. Clonidin) abgeschwächt werden. Über die definitive Existenz der OIH scheint aber weiterhin Uneinigkeit zu bestehen [55,57].

Die fehlende analgetische Wirkung von Remifentanil nach Beendigung der Zufuhr ist durch die kurze csHWZ zu erklären [3]. Ob dieser Effekt zusätzlich durch eine OIH verstärkt wird, bleibt letztendlich unklar. Tierexperimentell wird Remifentanil allerdings zur gezielten Induktion der OIH eingesetzt [58].

### Merke

**Die Autoren der Übersichtsartikel zur OIH empfehlen bei begründetem Verdacht auf eine OIH die Gabe von niedrigdosierten NMDA-Antagonisten [54, 55].**

## Übelkeit und Erbrechen

Übelkeit und Erbrechen sind eine typische unerwünschte Wirkung aller Opioide. Pathophysiologisch liegt dem eine direkte Stimulation von Chemorezeptoren in der Area postrema zugrunde. Hier diffundieren Opioide (wie auch andere Toxine) aufgrund der aufgehobenen Blut-Hirn-Schranke aus dem Blut ungehindert zu den Chemorezeptoren. Opioide werden als Noxe erkannt und zum Schutz vor weiterer Giftresorption aus dem Magen wird Erbrechen hervorgerufen. Dies kann durch Inhibition von

- Serotonin-(5 HT<sub>3</sub>-),
- Histamin-(H<sub>1</sub>-),
- Acetylcholin-(M<sub>1</sub>-),
- Neurokinin-1 oder
- Dopamin-(D<sub>2</sub>-)Rezeptoren unterdrückt werden [37, 59].

In einer kleinen Studie (n = 60) zeigte sich eine geringere Rate an PONV bei Gabe von Propofol und Remifentanyl im Vergleich zu Propofol und Fentanyl [60]. Eine deutlich größere retrospektive Untersuchung zeigte keinen signifikanten Unterschied im Auftreten von PONV bei über 3000 Patienten in einem ambulanten Setting. Im Studiendesign wurde allerdings nur zwischen Gabe oder Nichtgabe von Remifentanyl unterschieden [61]. Auch für Myringoplastiken zeigte sich hinsichtlich PONV kein Vorteil für Remifentanyl [62]. Die kumulative Dosis applizierten Remifentanyls scheint keinen Einfluss auf die PONV-Rate zu haben [63].

## Hemmung der Motilität im Gastrointestinaltrakt

Opioide inhibieren vor allem die Dünndarmmotilität durch Suppression der promotil wirkenden Azetylcholin-freisetzung in den Auerbach- und Meißner-Plexus. Die Wirkung wird vor allem über MOR und weniger stark über KOR ausgelöst [37]. Zur Wirkung vom Remifentanyl auf die Motilität des Magen-Darm-Trakts existieren nur wenige Untersuchungen. Diese zeigten in teilweise sehr geringen Probandenkollektiven

- eine verringerte Ösophagusmotilität beim Schluckakt [64],
- eine variierende Wirkung auf den Magentonus [65],
- eine deutliche geringere Hemmung der Gallenblasenentleerung im Vergleich zu anderen Opioiden [66] sowie
- bei einem größeren Patientenkollektiv eine höhere intraoperative Inzidenz des Eventerationsyndroms im Vergleich von Fentanyl/Remifentanyl zu Fentanyl allein [67].

Dezidierte Untersuchungen zur Inzidenz der postoperativen Obstipation nach Remifentanyl konnten in der PubMed-Recherche nicht ermittelt werden.

## Harnverhalt

Viele Patienten erleiden unter Opioidtherapie einen akuten Harnverhalt: In der Literatur wird je nach Patienten-

kollektiv ein Risiko von 3,8 bis zu 22% angegeben. Die unerwünschte Wirkung ist auch in der chronischen Schmerztherapie verbreitet. Als Ursache vermutet man u. a. eine Tonusverminderung des M. detrusor vesicae sowie eine verminderte Wahrnehmung der Blasenfüllung. Der nicht komplett verstandene Effekt wird vermutlich spinal, kortikal und peripher über MOR vermittelt und kann durch Naloxon und das nicht ZNS-gängige Methyl-naltrexon antagonisiert werden. Inzidenzraten zu dieser unerwünschten Wirkung von Remifentanyl sind nicht verfügbar. Eine kleine Studie (n = 25) zeigte unter laufender Remifentanyl-Gabe eine Blasenentleerungsstörung bei 72% der Probanden [68].

## Missbrauch und Abhängigkeit

Opioide aktivieren das dopaminerge Belohnungssystem im Nucleus accumbens und führen über dessen Projektionen in den präfrontalen Kortex zu Euphorie und Wohlbefinden. Der dauerhafte Gebrauch führt zu Abhängigkeit und Toleranzentwicklung, u. a. über Modulation von intrazellulären Transkriptionsfaktoren (CREB) und cAMP [37].

### Merke

**Der Remifentanyl-Abusus ist im Vergleich zu anderen Opioiden (Morphin, Heroin, Fentanyl, Codein, Oxycodon, usw.) allerdings kaum verbreitet. In der Literatur wird ein einzelner Fallbericht angegeben [69].**

Bei der tierexperimentellen Erforschung der Physiologie von Belohnung und Abhängigkeit scheint Remifentanyl hingegen zunehmend eingesetzt zu werden [58].

## Epileptische Anfälle und EEG-Veränderungen

Alle Opioide zeigen bei hohen Dosen ein epileptogenes Potenzial. Während der Induktion oder in der Aufwachphase können pseudoepileptische Wirkungen auftreten, ähnlich den Myoklonien bei Etomidat und Propofol. Diese entstehen durch Disinhibierung des motorischen Kortex [37]. Auch für Remifentanyl existieren einzelne Fallberichte für tonisch-klonische Krampfanfälle [70–73] sowie Beschreibungen von EEG- und BIS-Veränderungen (Bispektraler Index) [74]. Die klinische Relevanz ist angesichts der wenigen Fallberichte, der hohen Verbreitung von Remifentanyl und letztlich der dosisabhängigen proepileptogenen Aktivität aller Opioide und Hypnotika vermutlich eher gering.

## Weitere zerebrale Effekte

Der Effekt von Opioiden auf das menschliche Gehirn ist vielfältig. Neben den oben genannten Wirkungen berichten Fodale u. Koll. in einer Übersichtarbeit von einer Vielzahl von (teilweise tierexperimentellen) Wirkungen von Remifentanyl bei der Verwendung in der Neurochirurgie [75]:

- Erniedrigung des zerebralen Sauerstoffkonsums
- geringer Einfluss auf motorisch evozierte Potenziale

- Umverteilung des regionalen Blutflusses vom basalen medialen Kortex, oberen Temporallappen, Kleinhirn und dem Mittelhirn zum inferioren parietalen Kortex und zum präfrontalen Kortex
- Senkung des intrakraniellen Druckes (vor allem in Kombination mit Propofol), aber auch des zerebralen Perfusionsdrucks
- Erweiterung der Autoregulationsfunktion der Hirngefäße
- kein Einfluss auf die Bildungs- oder Resorptionsrate des Liquors
- $\mu$ -agonistischer neuroprotektiver Effekt
- Neurotoxizität bei Verwendung sehr hoher Dosierungen
- verstärkte Wirkung von Remifentanyl bei Hypothermie mit der Empfehlung, die Infusion um 30% für jede 5 °C unter Körpernormaltemperatur zu senken

## Ökologie und Umweltmedizin

Es bestehen nur wenige Informationen über die Biodegradation von Remifentanyl in Luft, Wasser und Erdbo-den. Das in die Umwelt gelangte Pharmakon wird laut Angaben des Herstellers hydrolysiert und photolytiert. Die verzögerte Hydrolyse im sauren Milieu führt zu einer deutlich längeren Halbwertszeit des Medikaments im Vergleich zu neutralem oder alkalischem Milieu (26 d vs. 9 h). Die Biodegradation im Erdbo-den erfolgt ebenfalls nur langsam (Halbwertszeit 64 d). Über die Auswirkungen der Kontamination der Umwelt mit Remifentanyl sind keine Informationen vorhanden [76].

### KERNAUSSAGEN

- Remifentanyl ist mittlerweile seit 20 Jahren im klinischen Einsatz.
- Die Substanz zeigt aufgrund ihrer starken Aktivierung von MOR-1 und MOR-2 alle bekannten Opioid-effekte und entsprechende unerwünschte Wirkungen.
- Vor allem die Thoraxrigidität sowie die vagale Stimulation sind im Gegensatz zu anderen Opioiden von anästhesiologischer Relevanz. Da sich diese vor allem bei Bolusgabe zeigen, sollte diese mit Vorsicht eingesetzt werden.
- Bei Patienten mit Erkrankungen des kardialen Reizleitungssystems sollte Remifentanyl ebenfalls sehr vorsichtig eingesetzt werden.
- Pharmazeutisch ist weiterhin die Lagerung des rekonstituierten Konzentrats sowie der Verdünnungslösungen von Interesse.
- Ökologisch spielt die Substanz anscheinend eine untergeordnete Rolle.

## Interessenkonflikt

SK hat Honorare von BBraun, Fresenius Kabi und GlaxoSmith-Kline für Vorträge und Beratertätigkeit erhalten.

## Über die Autoren



### Stefan Bushuven

Dr. med. DESA EDIC, 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, 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 Verantwortungsbereich ist die Anästhesie in der Gynäkologie/Geburtshilfe.



### Sascha Kreuer

Prof. Dr. med., 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] James MK, Feldman PL, Schuster SV et al. Opioid receptor activity of GI 87084B, a novel ultra-short acting analgesic, in isolated tissues. *J pharmacol Exp Ther* 1991; 259: 712–718
- [2] Edmond I Eger II; Lawrence Saidman RW, eds. *The wondrous Story of Anesthesia*. New York: Springer; 2014
- [3] GlaxoSmithKline GmbH & Co KG. Fachinformationen Ultiva. In: *Webpage. Rote Liste Service GmbH*. Frankfurt: Glaxo Smith Kline; 2015
- [4] Mercier FJ, Benhamou D. Promising non-narcotic analgesic techniques for labour. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1998; 12: 397–407

- [5] Bjorksten AR, Chan C, Crankshaw DP. Determination of remifentanyl in human blood by capillary gas chromatography with nitrogen-selective detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2002; 775: 97–101
- [6] Remifentanyl PD. Remifentanyl 2015
- [7] KRINKO. Anforderungen an die Hygiene bei Punktionen und Injektionen. *Bundesgesundheitsbl* 2011; 54: 1135–1144
- [8] Bevans T, Deering-Rice C, Stockmann C et al. Inhaled remifentanyl in rodents. *Anesth Analg* 2016; 122: 1831–1838
- [9] Hermann DJ, Egan TD, Muir KT. Influence of arteriovenous sampling on remifentanyl pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65: 511–518
- [10] Duthie DJ, Stevens JJ, Doyle AR et al. Remifentanyl and pulmonary extraction during and after cardiac anesthesia. *Anesth Analg* 1997; 84: 740–744
- [11] Lee CW, Ho IK. Sex differences in opioid analgesia and addiction: interactions among opioid receptors and estrogen receptors. *Mol Pain* 2013; 9: 45
- [12] Liu XY, Liu ZC, Sun YG et al. Unidirectional cross-activation of GRPR by MOR1D uncouples itch and analgesia induced by opioids. *Cell* 2011; 147: 447–458
- [13] Watanabe K, Kashiwagi K, Kamiyama T et al. High-dose remifentanyl suppresses stress response associated with pneumoperitoneum during laparoscopic colectomy. *J Anesth* 2014; 28: 334–340
- [14] Myre K, Raeder J, Rostrup M et al. Catecholamine release during laparoscopic fundoplication with high and low doses of remifentanyl. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 267–273
- [15] Watanabe M, Shimizu H, Kikuchi C. [Anesthetic management with remifentanyl infusion during laparoscopic cholecystectomy]. *Masui* 2009; 58: 1232–1235
- [16] Minto CF, Schnider TW, Egan TD et al. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. I. Model development. *Anesthesiology* 1997; 86: 10–23
- [17] Egan TD, Minto CF, Hermann DJ et al. Remifentanyl versus alfentanil: comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 1996; 84: 821–833
- [18] Drover DR, Lemmens HJ. Population pharmacodynamics and pharmacokinetics of remifentanyl as a supplement to nitrous oxide anesthesia for elective abdominal surgery. *Anesthesiology* 1998; 89: 869–877
- [19] Mertens MJ, Engbers FH, Burm AG et al. Predictive performance of computer-controlled infusion of remifentanyl during propofol/remifentanyl anaesthesia. *Br J Anaesth* 2003; 90: 132–141
- [20] Anderson BJ. Pediatric models for adult target-controlled infusion pumps. *Paediatr Anaesth* 2010; 20: 223–232
- [21] Yeganeh N, Roshani B, Yari M et al. Target-controlled infusion anesthesia with propofol and remifentanyl compared with manually controlled infusion anesthesia in mastoidectomy surgeries. *Middle East J Anaesthesiol* 2010; 20: 785–793
- [22] Moerman AT, Herregods LL, De Vos MM et al. Manual versus target-controlled infusion remifentanyl administration in spontaneously breathing patients. *Anesth Analg* 2009; 108: 828–834
- [23] Short TG, Hannam JA, Laurent S et al. Refining target-controlled infusion: an assessment of pharmacodynamic target-controlled infusion of propofol and remifentanyl using a response surface model of their combined effects on bispectral index. *Anesth Analg* 2016; 122: 90–97

- [24] Liu Y, Li M, Yang D et al. Closed-loop control better than open-loop control of propofol TCI guided by BIS: a randomized, controlled, multicenter clinical trial to evaluate the CONCERT-CL closed-loop system. *PLoS One* 2015; 10: e0123862
- [25] Choe S, Choi BM, Lee YH et al. Response-surface modelling of the pharmacodynamic interaction between propofol and remifentanyl in patients undergoing anaesthesia. *Clin Exper Pharmacol Physiol* 2017; 44: 30–40
- [26] Manyam SC, Gupta DK, Johnson KB et al. Opioid-volatile anesthetic synergy: a response surface model with remifentanyl and sevoflurane as prototypes. *Anesthesiology* 2006; 105: 267–278
- [27] Heyse B, Proost JH, Schumacher PM et al. Sevoflurane remifentanyl interaction: comparison of different response surface models. *Anesthesiology* 2012; 116: 311–323
- [28] Alsina E, Matute E, Ruiz-Huerta AD et al. The effects of sevoflurane or remifentanyl on the stress response to surgical stimulus. *Curr Pharm Des* 2014; 20: 5449–5468
- [29] Davis JJ, Buck NS, Swenson JD et al. Serotonin syndrome manifesting as patient movement during total intravenous anesthesia with propofol and remifentanyl. *J Clin Anesth* 2013; 25: 52–54
- [30] Loyd DR, Murphy AZ. The neuroanatomy of sexual dimorphism in opioid analgesia. *Exp Neurol* 2014; 259: 57–63
- [31] Kim SY, Song MK, Kim MS et al. Sex-related differences in the effect-site concentration of remifentanyl for preventing QTC interval prolongation following intubation in elderly patients with a normal QTC interval. *Drugs Aging* 2014; 31: 695–702
- [32] Soh S, Park WK, Kang SW et al. Sex differences in remifentanyl requirements for preventing cough during anesthetic emergence. *Yonsei Med J* 2014; 55: 807–814
- [33] Lee BW, Kim SH, So KY. The effect of gender on EC(50) of remifentanyl to prevent pain during injection of microemulsion propofol. *Korean J Anesthesiol* 2012; 63: 504–509
- [34] Joe HB, Kim JY, Kwak HJ et al. Effect of sex differences in remifentanyl requirements for the insertion of a laryngeal mask airway during propofol anesthesia: A prospective randomized trial. *Medicine* 2016; 95: e5032
- [35] Park SJ, Park HJ, Choi JY et al. The influence of age and gender on remifentanyl EC(50) for preventing rocuronium induced withdrawal movements. *Korean J Anesthesiol* 2010; 58: 244–248
- [36] Hossain A, Sullivan P. The effects of age and sex on electroconvulsive therapy using remifentanyl as the sole anesthetic agent. *J ECT* 2008; 24: 232–235
- [37] Freye E. Opioids in Medicine. Monographie 2008. Dordrecht: Springer; 2008: 90-233
- [38] Min SK, Kim DH, Cho HB et al. Limited maximal flow rate of target-controlled remifentanyl infusion and induced cough. *Anaesthesia* 2012; 67: 145–148
- [39] Kim H, Choi SH, Choi YS et al. Comparison of the antitussive effect of remifentanyl during recovery from propofol and sevoflurane anaesthesia. *Anaesthesia* 2012; 67: 765–770
- [40] Lee JH, Koo BN, Jeong JJ et al. Differential effects of lidocaine and remifentanyl on response to the tracheal tube during emergence from general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2011; 106: 410–415
- [41] 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. *Curr Pharm Des* 2014; 20: 5489–5496
- [42] Jung HS, Joo JD, Jeon YS et al. Comparison of an intraoperative infusion of dexmedetomidine or remifentanyl on perioperative haemodynamics, hypnosis and sedation, and postoperative pain control. *J Int Med Res* 2011; 39: 1890–1899
- [43] Mireskandari SM, Abulahrar N, Darabi ME et al. Comparison of the effect of fentanyl, sufentanyl, alfentanil and remifentanyl on cardiovascular response to tracheal intubation in children. *Iran J Pediatr* 2011; 21: 173–180
- [44] Bilgin H, Basagan Mogol E, Bekar A et al. A comparison of effects of alfentanil, fentanyl, and remifentanyl on hemodynamic and respiratory parameters during stereotactic brain biopsy. *J Neurosurg Anesthesiol* 2006; 18: 179–184
- [45] Guo X, Yi J, Ye T et al. Comparison of remifentanyl and fentanyl in patients undergoing modified radical mastectomy or total hysterectomy. *Chin Med J (Engl)* 2003; 116: 1386–1390
- [46] Joo HS, Salasidis GC, Kataoka MT et al. Comparison of bolus remifentanyl versus bolus fentanyl for induction of anesthesia and tracheal intubation in patients with cardiac disease. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; 18: 263–268
- [47] Doyle PW, Coles JP, Leary TM et al. A comparison of remifentanyl and fentanyl in patients undergoing carotid endarterectomy. *Eur J Anaesthesiol* 2001; 18: 13–19
- [48] Schuttler J, Albrecht S, Breivik H et al. A comparison of remifentanyl and alfentanil in patients undergoing major abdominal surgery. *Anaesthesia* 1997; 52: 307–317
- [49] Rollins MD, Feiner JR, Lee JM et al. Pupillary effects of high-dose opioid quantified with infrared pupillometry. *Anesthesiology* 2014; 121: 1037–1044
- [50] Neidhart P, Burgener MC, Schwiager I et al. Chest wall rigidity during fentanyl- and midazolam-fentanyl induction: ventilatory and haemodynamic effects. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989; 33: 1–5
- [51] Vacanti CA, Silbert BS, Vacanti FX. The effects of thiopental sodium on fentanyl-induced muscle rigidity in a human model. *J Clin Anesth* 1991; 3: 395–398
- [52] Nakada J, Nishira M, Hosoda R et al. Priming with rocuronium or vecuronium prevents remifentanyl-mediated muscle rigidity and difficult ventilation. *J Anesth* 2009; 23: 323–328
- [53] Vacanti CA, Silbert BS, Vacanti FX. Fentanyl-induced muscle rigidity as affected by pretreatment with amantadine hydrochloride. *J Clin Anesth* 1992; 4: 282–284
- [54] Yu EH, Tran DH, Lam SW et al. Remifentanyl tolerance and hyperalgesia: short-term gain, long-term pain? *Anaesthesia* 2016; 71: 1347–1362
- [55] Lee M, Silverman SM, Hansen H et al. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician* 2011; 14: 145–161
- [56] Chu LF, Dairmont J, Zamora AK et al. The endogenous opioid system is not involved in modulation of opioid-induced hyperalgesia. *J Pain* 2011; 12: 108–115
- [57] Rivosecchi RM, Rice MJ, Smithburger PL et al. An evidence based systematic review of remifentanyl associated opioid-induced hyperalgesia. *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13: 587–603
- [58] Zhang W, Liu Y, Hou B et al. Activation of spinal alpha-7 nicotinic acetylcholine receptor attenuates remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 1871–1879
- [59] Liu M, Zhang H, Du BX et al. Neurokinin-1 receptor antagonists in preventing postoperative nausea and vomiting: a systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2015; 94: e762
- [60] Rama-Maceiras P, Ferreira TA, Molins N et al. Less postoperative nausea and vomiting after propofol + remifentanyl versus propofol + fentanyl anaesthesia during plastic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 305–311

- [61] Hara R, Hirota K, Sato M et al. The impact of remifentanyl on incidence and severity of postoperative nausea and vomiting in a university hospital-based ambulatory surgery center: a retrospective observation study. *Korean J Anesthesiol* 2013; 65: 142–146
- [62] Jang JS, Lee JH, Lee JJ et al. Postoperative nausea and vomiting after myringoplasty under continuous sedation using midazolam with or without remifentanyl. *Yonsei Med J* 2012; 53: 1010–1013
- [63] Kim SH, Oh CS, Yoon TG et al. Total intravenous anaesthesia with high-dose remifentanyl does not aggravate postoperative nausea and vomiting and pain, compared with low-dose remifentanyl: a double-blind and randomized trial. *ScientificWorldJournal* 2014; 2014: 724753
- [64] Savilampi J, Magnuson A, Ahlstrand R. Effects of remifentanyl on esophageal motility: a double-blind, randomized, crossover study in healthy volunteers. *Acta Anaesthesiol Scand* 2015; 59: 1126–1136
- [65] Wallden J, Thorn SE, Lindberg G et al. Effects of remifentanyl on gastric tone. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52: 969–976
- [66] Fragen RJ, Vilich F, Spies SM et al. The effect of remifentanyl on biliary tract drainage into the duodenum. *Anesth Analg* 1999; 89: 1561–1564
- [67] Nomura Y, Funai Y, Fujimoto Y et al. Remifentanyl increases the incidence of mesenteric traction syndrome: preliminary randomized controlled trial. *J Anesth* 2010; 24: 669–674
- [68] Rosow CE, Gomery P, Chen TY et al. Reversal of opioid-induced bladder dysfunction by intravenous naloxone and methylnaloxone. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 82: 48–53
- [69] Levine AI, Bryson EO. Intranasal self-administration of remifentanyl as the foray into opioid abuse by an anesthesia resident. *Anesth Analg* 2010; 110: 524–525
- [70] McLeod S, Ball DR. Remifentanyl and seizures. *Anaesthesia* 2000; 55: 1038–1039
- [71] Blair JM, Hill DA. Probable seizure after remifentanyl in a 4-year-old boy. *Anaesthesia* 2000; 55: 501
- [72] Nielsen J, Kroigaard M. Seizures in a 77-year-old-woman after a bolus dose of remifentanyl. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 253–254
- [73] Haber GW, Litman RS. Generalized tonic-clonic activity after remifentanyl administration. *Anesth Analg* 2001; 93: 1532–1533
- [74] Bousselemi R, Anis Lebbi M, Ben Romdhane M et al. [Generalised tonic-clonic seizures with sudden decrease in bispectral index values after remifentanyl infusion]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2013; 32: 882–883
- [75] Fodale V, Schifilliti D, Pratico C et al. Remifentanyl and the brain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52: 319–326
- [76] Fa. GlaxoSmithKline, Safety Data Sheet, 2013; Im Internet: [www.msds-gsk.com/GetSdsFile.aspx?fileId=2229](http://www.msds-gsk.com/GetSdsFile.aspx?fileId=2229); Stand: 11.01.2013
- [77] Egan TD, Lemmens HJ, Fiset P et al. The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanyl (GI87084B) in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 1993; 79: 881–892
- [78] Shafer SL, Varvel JR. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and rational opioid selection. *Anesthesiology* 1991; 74: 1136–1138
- [79] Eleveld D, Proost JH, Vereecke H et al. An Allometric Model of Remifentanyl Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Anesthesiology* 2017; 126: 1005–1018
- [80] Kim TK, Obara S, Egan TD et al.; and the Remifentanyl Pharmacokinetics in Obesity Investigators. Disposition of Remifentanyl in Obesity: A New Pharmacokinetic Model Incorporating the Influence of Body Mass. *Anesthesiology* 2017; 126: 1019–1032

## Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0042-122041>  
*Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2017; 52: 543–553 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York  
 ISSN 0939-2661