

Remifentanyl zur Analgosedierung von Intensivpatienten

Klinische Anwendung und erste Erfahrungen

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit ist ein erster Erfahrungsbericht über den Einsatz von Remifentanyl zur Analgosedierung beatmeter Intensivpatienten. Gleichzeitig wurde geprüft, ob eine rasche Extubation auch unter den Bedingungen der Intensivmedizin möglich ist bzw. sogar zeitlich programmiert stattfinden kann.

Methodik: Berichtet wird über Patienten, die entweder postoperativ beatmet auf die Intensivstation verlegt wurden oder bei denen im Laufe der Intensivbehandlung eine maschinelle Beatmung erforderlich wurde. Die Remifentanilinfusion erfolgte initial mit $0,15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ und wurde dann in Schritten von ca. $0,05 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ dem Bedarf angepasst. Hierbei wurde unmittelbar postoperativ ein Ramsay-Score von 4 (schlafender Patient, sofort erweckbar), später ein Ramsay-Score von 2–3 (ruhig, kooperativ, wach bzw. auf Ansprache wach) angestrebt. Bei ausreichender Schmerzausschaltung, aber unzureichender Sedierung erhielten die Patienten zusätzlich Midazolamboli ($1\text{--}3 \text{ mg}$) oder, insbesondere bei Muskelzittern oder Hypertonie, Clonidin $0,5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$; zusätzlich konnten die Patienten vor Ende der Remifentanilzufuhr Piritramidboli ($3\text{--}5 \text{ mg}$) sowie ein Nichtopioidanalgetikum erhalten.

Ergebnisse: Insgesamt wurden die Daten ($\bar{x} \pm \text{SD}$) von 46 Patienten im Alter von $62,8 \pm 15,4$ Jahren erfaßt (APACHE II Score $19,2 \pm 5,1$ Punkte). Die mittlere Remifentanilinfusionsdauer betrug $9,8 \text{ h}$, die mittlere Dosis im Verlauf $0,14 \pm 0,08 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ und vor Extubation $0,10 \pm 0,08 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. 63% der Patienten benötigten zusätzlich Midazolam

bzw. Clonidin. Die Extubation war bei 67% der Patienten in einem Zeitraum von $\leq 15 \text{ min}$ bzw. bei insgesamt 87% der Patienten in der Zeitspanne von $\leq 45 \text{ min}$ möglich, lediglich bei 2 der 46 Patienten dauerte dies länger als 120 min .

Diskussion: Remifentanyl besitzt in der Gruppe der Opiode bekannte pharmakologische Vorteile; hierzu gehört insbesondere das rasche Aufwachverhalten nach Infusionsende. Diese Eigenschaft von Remifentanyl kann auch für die Analgosedierung beatmeter Intensivpatienten genutzt werden: So war eine Extubation auch unter den Bedingungen der Intensivmedizin nach vielstündiger maschineller Beatmung meist sehr zügig, bei 2/3 der Patienten sogar innerhalb von 15 min möglich. Der hypnotische Effekt von Remifentanyl ist per se gering; bei rund 2/3 der Patienten waren zusätzliche Sedativa erforderlich.

Schlüsselwörter

Remifentanyl · Analgosedierung · Beatmung · Intensivmedizin

Remifentanyl, das neueste Opioid aus der Gruppe der 4-Anilinopiperidine, wird – im Gegensatz zu allen bisher gebräuchlichen Opioidanalgetika – rasch durch körpereigene unspezifische Blut- und Gewebeeresterasen hydrolysiert, wobei die entstehenden Abbauprodukte

nur noch über eine minimale μ -Rezeptor-Aktivität verfügen [1, 4]. Demzufolge kann bei Anwendung von Remifentanyl im Rahmen der Allgemeinanästhesie auch nach mehrstündiger Infusionsdauer noch mit einer gleichbleibend kurzen Wirkdauer und mit einem raschen Erwachen aus der Narkose gerechnet werden [10]. Dabei ist bis heute kein Krankheitsbild bekannt, bei dem der Esterasemetabolismus versagen und so eine Kumulation von Remifentanyl resultieren könnte. Vor diesem Hintergrund könnte der Einsatz von Remifentanyl auch beim beatmeten Intensivpatienten mit den bekannten Vorteilen verbunden sein; dies gilt um so mehr, als bei den meisten Patienten auf einer Intensivstation mit einer z.T. erheblichen Funktionsbeeinträchtigung der üblichen Eliminationswege sowie mit vielfältigen Medikamenteninteraktionen zu rechnen ist.

Es war daher das Ziel der vorliegenden Untersuchung, erste Erfahrungen beim Einsatz von Remifentanyl zur Analgosedierung beatmeter Intensivpatienten zu sammeln; zudem sollte geprüft werden, ob nach Remifentanyl eine rasche Extubation auch unter den Bedingungen der Intensivmedizin möglich ist bzw. sogar zeitlich programmiert stattfinden kann.

Dr. W. Wilhelm, DEAA
Klinik für Anaesthesiologie und Intensivmedizin,
Universitätskliniken des Saarlandes,
D-66421 Homburg/Saar
e-mail: wolfram.wilhelm@t-online.de

W. Wilhelm · E. Dorscheid · N. Schlaich
P. Niederprüm · D. Deller

The use of remifentanyl in critically ill patients. An initial clinical experience report

Abstract

Objectives: It was the aim of this investigation to report our initial clinical experience on the use of remifentanyl in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. Additionally, we hypothesized that even under intensive care conditions remifentanyl might facilitate a temporally predictable and “programmed” tracheal extubation.

Methods: Remifentanyl was used for analgesia and sedation of mechanically ventilated patients who were admitted to the ICU following major noncardiac surgery or who had to be ventilated due to respiratory failure. The infusion was started with 0.15 µg/kg/min and then adapted in steps of 0.05 µg/kg/min according to clinical needs. After admission to the ICU the depth of sedation was adjusted to a Ramsay score level of 4 (sleeping patient, immediately arousable) and then targeted at a level of 2–3 (patient awake, cooperative and tranquil or responding to command only). In case of sufficient pain relief but inadequate sedation patients could receive bolus doses of midazolam (1–3 mg) or an infusion of clonidine (0.5 µg/kg/h), the latter especially in case of shivering or hypertension. Prior to extubation bolus doses of piritramide (3–5 mg) and a non-opioid analgesic (metamizol or propacetamol) could be used for postoperative pain relief. Data are presented as mean±SD.

Results: A total of 46 patients were studied, aged 62.8±15.4 yr with a mean APACHE II score of 19.2 points. The duration of remifentanyl infusion ranged up to 78 h with a mean of 9.8 h. The mean infusion rate was 0.14±0.08 µg/kg/min during ongoing analgesia and sedation and 0.10±0.08 µg/kg/min immediately before its discontinuance. Additional sedatives were necessary in 63% of all patients. Emergence was rapid in the majority of cases: 67% of all patients could safely be extubated within 15 min after termination of remifentanyl, and a total of 87% were extubated within 45 min. A development of tolerance was not observed during the study period.

Conclusions: Remifentanyl appeared to be suitable for analgesia and sedation of critically ill patients undergoing mechanical ventilation: Even under intensive care condi-

Kurze wissenschaftliche Mitteilung

tions recovery was rapid in the majority of cases, and in two thirds of all patients tracheal extubation was temporally predictable and could be timed within 15 min. These results are best explained by the metabolism and offset of action of remifentanyl obviously unaffected in the ICU area. However, for fast emergence the cautious use of additional sedatives is crucial.

Key words

Remifentanyl · Analgesia · Sedation · Mechanical ventilation · Critical care

Methodik

Der Einsatz von Remifentanyl zur Analgosedierung beatmeter Intensivpatienten war von der zuständigen Ethikkommission genehmigt worden. In die Untersuchung eingeschlossen wurden Patienten, die sich einem mehrstündigen operativen Eingriff unterziehen und anschließend beatmet auf der Intensivstation aufgenommen werden mußten, außerdem Patienten, bei denen aufgrund einer respiratorischen Insuffizienz erst sekundär eine maschinelle Beatmung auf der Intensivstation erforderlich wurde. Gemäß den Einschränkungen der Fachinformation [3] war die Anwendung von Remifentanyl bei Kindern unter 2 Jahren so-

wie bei schwangeren Patientinnen ausgeschlossen; auf eine weitergehende Selektion der Patienten, z.B. Ausschluß bei Einschränkung der Leber- oder Nierenfunktion, wurde bewußt verzichtet.

Remifentanildosierung

Bei allen Patienten wurde Remifentanyl ausschließlich als Infusion und ohne initialen Bolus angewandt. Die Dosierung der Remifentanilinfusion erfolgte zunächst mit 0,15 µg/kg/min; die weitere Remifentanilinfusion wurde dann in Schritten von ca. 0,05 µg/kg/min dem Bedarf angepaßt. Als Richtgröße für die „Tiefe“ der Analgosedierung diente der Ramsay-Score [8], wobei unmittelbar postoperativ ein Scorewert von 4 (schlafender Patient, sofort erweckbar), im weiteren Verlauf ein Ramsay-Score von 2–3 (ruhig, kooperativ, wach bzw. auf Ansprache wach) angestrebt wurde. Der Remifentanal-Dosisbedarf wurde zu folgenden Zeitpunkten ermittelt:

- „Nach Beginn“, d.h. 30 min nach Infusionsbeginn, um so eine initiale Dosisanpassung erfassen zu können;
- „Im Verlauf“; hier wurde diejenige Infusionsgeschwindigkeit ermittelt, die über die längste Zeitspanne angewandt wurde;
- „Vor Extubation“ (s. unten).

Bei ausreichender Schmerzausschaltung, aber unzureichender Sedierung

Tabelle 1
Demographische Daten

	\bar{x} ±SD bzw. n	Spannweite bzw. Prozent
Alter (Jahre)	62,8±15,4	17–93
Größe (cm)	171,6±7,7	154–188
Gewicht (kg)	71,8±14,8	50–100
APACHE II	19,2±5,1	8–33
ASA-Klassen		
II	7	15,2%
III	36	78,3%
IV	3	6,5%
Geschlecht	m/w	33/13
		71,7%/28,3%
Intraoperative Opioidauswahl *		
Fentanyl	20	46,5%
Remifentanyl	23	53,5%

Angaben als Mittelwert und Standardabweichung bzw. Anzahl sowie Spannweite bzw. %
* Zahlenwerte beziehen sich auf die 43 unmittelbar postoperativ nachbeatmeten Patienten

Tabelle 2

Spektrum der operativen Eingriffe und Beatmungsindikationen

	n	%
Allgemein- und Abdominalchirurgie	15	32,6
Thoraxchirurgie	15	32,6
Orthopädie/Unfallchirurgie	6	13,0
HNO/Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie	5	10,9
Respiratorische Insuffizienz *	3	6,5
Sonstige	2	4,3

Anzahl bzw. Prozentsatz der in diesem Fachgebiet operierten und anschließend auf der Intensivstation beatmeten Patienten

* Diese Patienten mußten im Verlauf ihrer Intensivbehandlung aufgrund einer akuten respiratorischen Insuffizienz intubiert und beatmet werden und wurden dann mit Remifentanil analgosediert

erhielten die Patienten nach Maßgabe des betreuenden Intensivarztes entweder zusätzliche Midazolamboli à 1–3 mg (zuletzt spätestens 1 h vor der geplanten Extubation) oder, insbesondere bei Muskelzittern oder Hypertonie, Clonidin 0,5 µg/kg/h. Bei allen postoperativen Patienten wurde sofort nach Aufnahme die Rektaltemperatur gemessen und bei Werten von <36°C eine aktive Wiedererwärmung mit einer Warmluftdecke durchgeführt.

Die Beatmung der Patienten erfolgte in der Initialphase im SIMV- oder BIPAP-Modus, mit fortschreitender Spontanatemaktivität dann im CPAP/ASB-Modus, wobei die genaue Einstellung des Intensivbeatmungsgeräts (Evita 4, Dräger, Lübeck) durch intermittierende Blutgasanalysen kontrolliert und entsprechend korrigiert wurde. Die Entscheidung zur Extubation erfolgte nach den für Intensivpatienten üblichen klinischen Kriterien, d.h. neben einer ausreichenden Oxygenierung, Ventilation und Atemmechanik mußte die Kreislaufsituation stabilisiert sein, die Rektaltemperatur mindestens 36°C betragen und keine akute Organinsuffizienz oder chirurgische Komplikation zu erwarten sein.

Waren diese Voraussetzungen gegeben und der Entschluß zur Extubation gefaßt, so entsprach die zu diesem Zeitpunkt erforderliche Remifentanildosierung der „Dosierung vor Extubation“; anschließend wurde die Remifentanilinfusion ohne weitere Dosisreduktion beendet. Parallel dazu konnten die Patienten – abhängig vom erwarteten Schmerzniveau – entweder einen Pi-

ritramidbolus (ca. 0,05 mg/kg) oder eine Kurzinfusion eines Nichtopioidanalgetikums oder beides erhalten. Der Piritramidbolus konnte bei Schmerzangabe nach Bedarf mehrfach wiederholt werden; als intravenöse Nichtopioidanalgetika wurden entweder 2,5 g Metamizol oder 2 g Propacetamol (= Pro-Dafalgan®, Prodrug von Paracetamol) verwendet. Die Extubation erfolgte schließlich, sobald die Patienten vollständig wach waren, Aufforderungen gezielt befolgten und von einer sicheren Wiederkehr der Schutzreflexe ausgegangen werden konnte.

Datenerfassung und Statistik

Neben den demographischen Daten wurden die erforderlichen Remifentanil-Dosierungen im Verlauf der Analgosedierung und vor der geplanten Extubation erfaßt, darüber hinaus die bedarfsweise verwendeten Sedativa. Als „Extubationszeit“ wurde die Zeitspanne vom Entschluß zur Extubation (= Ende der Remifentanilinfusion) bis zu

deren tatsächlicher Durchführung definiert. Die statistische Auswertung erfolgte rein deskriptiv, die Daten sind als Mittelwert, Standardabweichung (SD) und Spannweite dargestellt, z.T. auch als Prozentwerte.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 46 Patienten im Alter von 62,8±15,4 Jahren und mit einem mittleren APACHE II-Score von 19,2±5,1 Punkten untersucht. Die demographischen Daten der Patienten sind in Tabelle 1 wiedergegeben. Lediglich 5 (=11%) der Patienten waren jünger als 40 Jahre; 32 Patienten (=70%) waren älter als 60 Jahre, 12 davon (=26%) mindestens 75 Jahre alt. Die meisten Patienten (78%) gehörten zur ASA-Risikoklasse III.

Das Eingriffs- bzw. Indikationspektrum ist in Tabelle 2 aufgeführt. Am häufigsten erfolgte die Analgosedierung mit Remifentanil bei beatmeten Patienten, die nach allgemein-/abdominalchirurgischen oder nach thoraxchirurgischen Eingriffen (je 1/3 der Fälle) auf die Intensivstation aufgenommen werden mußten.

Die mittlere Remifentanillaufzeit betrug 9,8 h (SD=12,8 h), die längste Infusionsdauer 78 h. Bei 22% der Patienten wurde Remifentanil länger als 12 h infundiert, bei 4 Patienten (9%) auch länger als 24 h.

Dosierungen

Die Analgosedierung wurde initial mit einer Remifentanildosierung von 0,15 µg/kg/min begonnen und dann rasch an den Bedarf angepaßt. Als Dosierung nach Beginn wurde eine mittlere Remifentanil-Infusionsgeschwindigkeit von 0,145 µg/kg/min ermittelt. Die

Tabelle 3

Remifentanil zur Analgosedierung beatmeter Intensivpatienten: Dosisbedarf in µg/kg/min

Zeitpunkt	$\bar{x} \pm SD$	(Spannweite)
Nach Beginn *	0,145±0,076	(0,05–0,33)
Im Verlauf	0,140±0,083	(0,05–0,47)
Vor Extubation	0,103±0,084	(0,025–0,47)

* Remifentanildosierung nach einer ersten Dosisanpassung 30 min nach Infusionsbeginn

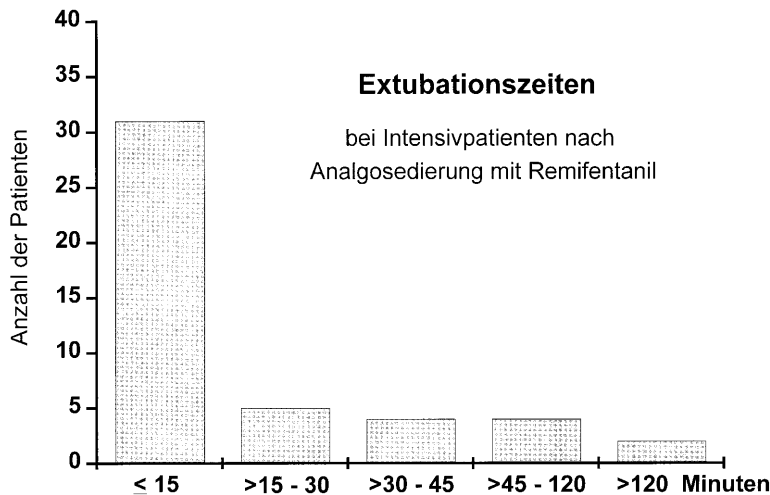


Abb. 1 ▲ Häufigkeitsverteilung der Extubationszeiten beatmeter Intensivpatienten nach Analgosedierung mit Remifentanyl. Als „Extubationszeit“ wurde die Zeitspanne vom Entschluß zur Extubation (= Ende der Remifentanylinfusion) bis zu deren tatsächlicher Durchführung definiert

Infusionsrate mußte im weiteren Verlauf nur wenig verändert werden (mittlere Dosierung $0,14 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) und wurde schließlich gegen Ende der Analgosedierung vor der Extubation im Mittel auf $0,1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ reduziert (Tabelle 3).

Eine zusätzliche Sedierung war bei rund $2/3$ der Patienten ($n=29$) erforderlich: 18 Patienten erhielten Midazolam, 7 Patienten Clonidin, bei 4 Patienten wurden beide Substanzen kombiniert.

Für die postoperative Schmerztherapie standen Piritramid sowie ein Nichtopioidanalgetikum (Metamizol oder Propacetamol) zur Verfügung. Bei den 43 unmittelbar postoperativ beatmeten Patienten wurde in 16 Fällen Piritramid, in 3 Fällen ein Nichtopioidanalgetikum und in 17 Fällen die Kombination beider Substanzen eingesetzt; 7 Patienten benötigten kein zusätzliches Analgetikum, weder vor noch unmittelbar nach der Extubation. Bei den Patienten, die Piritramid erhalten hatten, betrug die mittlere Dosis $8,8 \pm 5,3 \text{ mg}$ (Spannweite 2–28 mg).

Extubationszeiten

Zweidrittel der Intensivpatienten ($n=31$) konnten bereits innerhalb der ersten 15 min nach Abstellen der Remifentanylinfusion extubiert werden, bei weiteren 9 Patienten (19,6%) war dies in den ersten 45 min möglich. Bei 2 der 46 Patienten betrug die Extubationszeit mehr als 120 min: In einem Fall ca. 3 h, im

anderen Fall konnte der Patient aufgrund seines Krankheitsverlaufs erst am nächsten Tag extubiert werden (Extubationszeiten: s. Abb. 1).

Betrachtet man diejenigen Patienten, bei denen postoperativ die Extubationszeit mindestens 30 min betrug, so fällt auf, daß hier in allen Fällen wenigstens einer der folgenden drei „Risikofaktoren“ vorlag: Alter über 75 Jahre, vorausgegangene Anästhesie unter Verwendung von Fentanyl oder ein besonderer Krankheitsverlauf. Ein Zusammenhang mit der vorherigen Remifentanylinfusionsdauer konnte nicht festgestellt werden.

Im Anschluß an die Analgosedierung und Extubation war bei keinem Patienten eine Reintubation erforderlich; Zeichen eines Opioidüberhangs bzw. einer opioidbedingten Atemdepression wurden nicht beobachtet.

Diskussion

Die vorliegende Untersuchung ist ein erster Erfahrungsbericht über den Einsatz von Remifentanyl zur Analgosedierung beatmeter Intensivpatienten. Hierbei konnte erstmals an einer größeren Patientenzahl gezeigt werden, daß nach Remifentanyl auch unter den Bedingungen der Intensivmedizin eine rasche Extubation möglich ist bzw. bei einem wesentlichen Anteil der Patienten sogar zeitlich programmiert stattfinden kann: Bei 46 überwiegend chirurgischen Patienten konnte nach rund

10stündiger Analgosedierung die Extubation bei $2/3$ der Patienten innerhalb von 15 min und bei insgesamt 87% aller Patienten innerhalb von 45 min durchgeführt werden.

Andere Berichte zum Einsatz von Remifentanyl bei wenigen Intensivpatienten stammen aus Großbritannien. So berichtete Main [6] über die repetitive Anwendung von Remifentanyl als Analgetikum bei einem Intensivpatienten, der nach komplikationsbehafteter Koronarby-pass-Operation über einen Zeitraum von mehr als 2 Wochen eine Schmerzausschaltung zur täglichen Physiotherapie benötigte. Evans und Park [2] berichteten über insgesamt 6 Patienten, die aufgrund einer Pneumonie, einer abdominalchirurgischen Operation oder einer gastrointestinalen Erkrankung über mehrere Tage auf der Intensivstation analgosediert und beatmet werden mußten. Die Remifentanylinfusionsdauer betrug im Mittel 10,5 (3–33) Tage und war somit deutlich länger als in der vorliegenden Untersuchung, die Dosierung lag im Bereich zwischen $0,082$ und $0,43 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (Modalwerte). Trotzdem, so berichteten die Autoren, konnte bei allen Patienten eine Aufwachreaktion bereits 10 min nach Ende der Remifentanylinfusion beobachtet werden.

Die Erklärung für dieses Phänomen beruht auf dem bereits erwähnten besonderen Eliminationsweg von Remifentanyl [1, 4]. Demzufolge kann noch nach vielstündiger – und entsprechend den zuvor dargestellten Ergebnissen [2] offensichtlich auch nach mehrtägiger – Remifentanylinfusion bei vielen Intensivpatienten mit einer zügig und vorhersagbar verlaufenden Aufwachphase gerechnet werden. Diese von Leber- und Nierenfunktion unabhängige Remifentanylelimination ist gerade bei Intensivpatienten vorteilhaft. Eine Sondersituation könnte sich allerdings bei der Langzeitanwendung von Remifentanyl bei präterminal oder terminal niereninsuffizienten Patienten ergeben. Hier wäre theoretisch vorstellbar, daß der an sich nur noch minimal am μ -Rezeptor aktive, aber renal eliminierte Hauptmetabolit von Remifentanyl, das GI 90291, nach vielstündiger oder mehrtägiger Anwendung kumulieren und dann zu einem Opioidüberhang oder zu bisher unbekanntem Nebenwirkungen führen könnte. In einer Unter-

suchung von Hoke und Mitarbeitern [5] betrug die Halbwertszeit von GI 90291 bei nierengesunden Kontrollpersonen 90 min und war bei Patienten mit Niereninsuffizienz auf über 26 h verlängert. Dennoch blieb das Atemminutenvolumen unter CO₂-Stimulation in beiden Gruppen vergleichbar, und die Autoren folgerten anhand eines Simulationsmodells, daß auch nach einer 12stündigen Remifentanilinfusion in der Dosierung von 2 µg/kg/min vermutlich nicht mit signifikanten Opioid-effekten durch den Hauptmetaboliten zu rechnen sei.

Wie die vorliegende Untersuchung auch zeigt, werden die Extubationszeiten aber noch von weiteren Faktoren beeinflusst. Hierbei könnte das Alter der Patienten eine Rolle spielen, wenige Stunden postoperativ aber auch, mit welchen Medikamenten und in welcher Dosierung die vorausgegangene Anästhesie durchgeführt worden ist. Dies gilt in gleichem Maße auch für die Sedativa, die zusammen mit Remifentanil eingesetzt werden: Das klinische Wirkende von Remifentanil wird aufgrund seiner raschen Elimination in der Regel schneller eintreten als das Wirkende der begleitend verwendeten Sedativa. Hieraus folgt, daß z.B. Midazolam – wie in der vorliegenden Untersuchung geschehen – zurückhaltend und nur bei Bedarf als geringe Bolusmenge appliziert werden sollte; anderenfalls ist mit einer Verzögerung der Extubation aufgrund kumulierter Sedativa zu rechnen. Eine möglicherweise bessere Alternative könnte die Verwendung von Propofol als Begleitsedativum darstellen. Aus einer Untersuchung von McMurray et al. [7] bei kardiochirurgischen Patienten ist bekannt, daß die Extubationszeiten nach einer postoperativen Analgosedierung mittels Propofol-Morphin deutlich kürzer waren als mit Midazolam-Morphin; zudem berichteten die Autoren von einer besseren Sedierungsqualität mit Propofol im Vergleich zu Midazolam. Inwiefern eine postoperative Analgosedierung von Intensivpatienten mit Remifentanil und Propofol – möglicherweise sogar als niedrigdosierte Fortsetzung einer intraoperativen totalen intravenösen Anästhesie – Vorteile aufweisen kann, ist derzeit völlig ungeklärt und bleibt Gegenstand zukünftiger Untersuchungen.

Betrachtet man die in der vorliegenden Untersuchung zur Analgosedierung erforderlichen Remifentanildosierungen, so waren diese erwartungsgemäß geringer als die üblicherweise intraoperativ benötigten Dosen (s. Tabelle 3). Unsere Dosierungen liegen nur unwesentlich höher als die von Yarmush et al. [11] publizierten Daten, die in ihrer Untersuchung zur postoperativen Schmerztherapie bei extubierten Patienten die Remifentanilinfusion bei OP-Ende nicht völlig abstellten, sondern in „analgetischer“ Dosierung fortführten. Nach ihrer Untersuchung war eine Remifentanildosierung von 0,05–0,23 µg/kg/min (Median 0,125 µg/kg/min) zur postoperativen Schmerztherapie geeignet, erforderte aber eine intensive Überwachung der Atemfunktion und muß daher für die klinische Routine als nicht praktikabel eingestuft werden.

Von Vinik und Kissin [9] wurde die Frage aufgeworfen, ob unter der kontinuierlichen Infusion von Remifentanil mit einer akuten Opioid-Toleranzentwicklung zu rechnen und daher im Verlauf eine entsprechende Dosissteigerung erforderlich sei. In ihrer Untersuchung an 13 Freiwilligen hatten sie Remifentanil für die Dauer von 4 h in einer konstanten Dosierung von 0,1 µg/kg/min infundiert und dabei wiederholt die Schmerztoleranz gegenüber thermischen und mechanischen Schmerzreizen überprüft. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, daß der analgetische Effekt einer solchen Remifentanilinfusion sein Maximum nach 60–90 min erreicht, dann offensichtlich wieder langsam abnimmt und nach 3 h nur noch 1/4 des Spitzenwerts beträgt. Eine solche rasche Toleranzentwicklung gegenüber Remifentanil kann mit der vorliegenden Untersuchung bei Intensivpatienten sicherlich nicht ausgeschlossen werden, allerdings wurde ein solches Phänomen auch nicht beobachtet bzw. scheint unter den hier geprüften Bedingungen zumindest keine klinische Relevanz zu besitzen.

Die postoperative Schmerztherapie war in der vorliegenden Untersuchung in allen Fällen befriedigend zu lösen. Hierbei kann die Kombination von Piritramid mit einem Nichtopioidanalgetikum generell empfohlen werden, wobei die Auswahl des Nichtopioids (Metamizol, Paracetamol, Diclofenac, etc.) individuell erfolgen muß.

Fazit für die Praxis

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß auch die vielstündige Anwendung von Remifentanil zur Analgosedierung beatmeter Intensivpatienten wegen der kurzen Wirkdauer der Substanz eine zügige, häufig sogar programmierte Extubation zuläßt. Vor einer Routineanwendung von Remifentanil für diese Zwecke sind jedoch eingehende vergleichende Untersuchungen mit etablierten Verfahren erforderlich, in die außerdem der Kostenfaktor einbezogen werden sollte.

Literatur

1. Egan TD (1995) **Remifentanil pharmacokinetics and pharmacodynamics – a preliminary appraisal.** Clin Pharmacokinet 29: 80–94
2. Evans TN, Park GR (1997) **Remifentanil in the critically ill.** Anaesthesia 52: 800–801
3. Fachinformation „Ultiva® 1/2/5 mg (1998) Firma Glaxo Wellcome GmbH & Co. Bad Oldesloe
4. Hänel F, Werner C (1997) **Remifentanil.** Anaesthesist 46: 897–908
5. Hoke JF, Shlugman D, Dershwitz M, Michalowski P, Malthouse-Dufore S, Connors PM, Martel D, Rosow CE, Muir KT, Rubin N, Glass PSA (1997) **Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil in persons with renal failure compared with healthy volunteers.** Anesthesiology 87: 533–541
6. Main A (1998) **Remifentanil as an analgesic in the critically ill.** Anaesthesia 53: 823–824
7. McMurray TJ, Collier PS, Carson IW, Lyons SM, Elliott P (1990) **Propofol sedation after open heart surgery. A clinical and pharmacokinetic study.** Anaesthesia 45: 322–326
8. Ramsay MAE, Savege TM, Simpson BRJ, Goodwin R (1974) **Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone.** Br Med J 2: 656–659
9. Vinik HR, Kissin I (1998) **Rapid development of tolerance to analgesia during remifentanil infusion in humans.** Anesth Analg 86: 1307–1311
10. Wilhelm W, Biedler A, Larsen R (1997) **Remifentanil – Erste klinische Erfahrungen bei 3100 Patienten.** Anaesthesist 46: 992–997
11. Yarmush J, D'Angelo R, Kirkhart B, O'Leary C, Pitts MC IInd, Graf G, Sebel P, Watkins WD, Miguel R, Streisand J, Maysick LK, Vujic D (1997) **A comparison of remifentanil and morphine sulfate for acute postoperative analgesia after total intravenous anesthesia with remifentanil and propofol.** Anesthesiology 87: 235–243