

Aus der Klinik für Anästhesiologie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Patient-controlled analgesia mit Remifentanyl in der Geburtshilfe –
eine kritische Wertung der aktuellen Literatur

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Marius Bornemann
aus Frankfurt am Main

Mainz, 2021

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

12. Juli 2022

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
1 Einleitung - Literaturdiskussion.....	9
1.1 Geburtsverlauf und -schmerz	11
1.2 Analgesie in der Geburtshilfe	13
1.2.1 Neuroaxiale Verfahren	13
1.2.2 Opioide.....	14
1.2.3 Lachgas	16
1.3 Remifentanil	17
1.4 Patientenkontrollierte Analgesie	19
2 Ziel der Arbeit	20
3 Material und Methoden.....	21
4 Ergebnisse	22
4.1 Remifentanil-PCA – Anwendung.....	25
4.2 Remifentanil	26
4.3 Remifentanil und Periduralanästhesie.....	31
4.4 Remifentanil und Pethidin	34
4.5 Remifentanil und Fentanyl.....	36
4.6 Remifentanil und Lachgas.....	37
5 Diskussion	38
5.1 Analgesie und Zufriedenheit.....	41
5.2 Remifentanil	45
5.2.1 Off-label-Use	46
5.2.2 Sicherheit und Nebenwirkungen (Mutter).....	48
5.2.3 Sicherheit und Nebenwirkungen (Kind).....	53

5.2.4 Anwendung	59
5.3 Remifentanil und neuroaxiale Verfahren	69
5.3.1 Remifentanil und Periduralanästhesie.....	70
5.3.2 Remifentanil und CSE	76
5.4 Remifentanil und andere Opioide	76
5.4.1 Remifentanil und Pethidin	77
5.4.2 Remifentanil und Fentanyl	84
5.5 Remifentanil und inhalative Analgesie.....	86
5.5.1 Remifentanil und Lachgas.....	86
5.5.2 Remifentanil und volatile Anästhetika	90
6 Zusammenfassung.....	91
7 Literaturverzeichnis	92
Danksagung	109

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Struktur und Abbau von Remifentanyl	17
Abbildung 2: Publikationen pro Thema	23
Abbildung 3: Publikationen pro Jahr	24
Abbildung 4: Studientypen.....	24

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Nationale Umfragen zum Thema Geburtshilfliche Analgesie	25
Tabelle 2: Arbeiten zum Thema Remifentanil.....	27
Tabelle 3: Fallzahlen, Dosierungen und Ergebnisse zu Remifentanil.....	29
Tabelle 4: Arbeiten zum Thema R-PCA und Periduralanästhesie	31
Tabelle 5: Fallzahlen, Dosierungen und Ergebnisse zu R-PCA & PDA.....	33
Tabelle 6: Arbeiten zum Thema Remifentanil-PCA und Pethidin	34
Tabelle 7: Fallzahlen, Dosierungen und Ergebnisse zu R-PCA & Pethidin	35
Tabelle 8: Arbeiten zum Thema Remifentanil-PCA und Fentanyl.....	36
Tabelle 9: Fallzahlen, Dosierungen und Ergebnisse zu R-PCA & Fentanyl	37
Tabelle 10: Arbeiten zum Thema Remifentanil-PCA und Lachgas.....	37
Tabelle 11: Fallzahlen, Dosierungen und Ergebnisse zu R-PCA und Lachgas	37

Abkürzungsverzeichnis

BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body Mass Index
cm	Zentimeter
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CSE	Kombinierte Spinal- und Epiduralanalgesie
CTG	Cardiotokographie
DMET	Dexmedetomidin
i.m.	intramuskulär
IUD	Intrauteriner Tod
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
µg	Mikrogramm
MAP	Mean arterial pressure
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NRS	Numerische Rating Skala
OSAS	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom
PCA	Patient-controlled analgesia
PCEA	Patient-controlled epidural analgesia
PCIA	Patient-controlled intravenous analgesia
pCO ₂	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PDA	Periduralanästhesie
RCT	Randomised Controlled Trial
R-PCA	Remifentanil-PCA
SOP	Standard Operating Procedure
SpO ₂	partielle Sauerstoffsättigung
SSW	Schwangerschaftswoche
VAS	Visuelle Analog Skala
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung - Literaturdiskussion

Die Geburt (lateinisch Partus) ist die Austreibung eines Kindes aus dem Mutterleib am Ende der Schwangerschaft. In Deutschland kommen jährlich über 770.000 Kinder zur Welt (Statistisches Bundesamt 2020).

Die Geburt eines Kindes stellt sicherlich eines der schönsten Erlebnisse dar. Gleichzeitig wird es für viele Frauen auch die schmerzhafteste Erfahrung in ihrem Leben sein. Der Geburtsvorgang an sich ist mit Schmerzen verbunden, wobei die Intensität des Schmerzes von jeder Schwangeren subjektiv unterschiedlich erlebt wird. 25 % der Gebärenden empfinden den Schmerz als minimal bzw. leicht. Hingegen empfinden weitere 25 % den Schmerz als sehr stark bzw. unerträglich (Larsen und Annecke 2018). Oftmals werden die Schmerzen unter dem Geburtsvorgang wesentlich stärker empfunden als ein Fraktur Schmerz. Lediglich eine Amputation verursacht noch stärkere Schmerzen (Melzack 1984). Es gibt viele Faktoren, die dieses Erlebnis beeinflussen. Aus diesem Grund ist es nötig, für jede Schwangere ein individuelles, multimodales Konzept zur Schmerztherapie zu erstellen, das aus physiologischen, psychologischen und pharmakologischen Techniken besteht.

Lange Zeit galten die Schmerzen im Rahmen der Geburt in unserer christlich geprägten Gesellschaft als natürlich, vielleicht sogar als von Gott gewollt. „Und zum Weibe sprach er: Ich will dir viel Schmerzen schaffen, wenn du schwanger wirst; du sollst mit Schmerzen Kinder gebären...“ (Bibel; 1. Mose 3,16).

Auch heute noch ist die Meinung, dass der Geburtsschmerz physiologisch sei und die Bindung zwischen Mutter und Kind stärke, gelegentlich anzutreffen. Dabei ist der Zugang zu einer effektiven Schmerzbehandlung ein Menschenrecht. Es gibt keine andere Situation, in der es als akzeptabel angesehen wird, dass eine Person unter ärztlicher Aufsicht unbehandelt starke Schmerzen erleidet, wenn sichere Verfahren der Schmerzreduktion zur Verfügung stehen (Kranke et al. 2013).

Starke Schmerzen können nicht nur die Mutter belasten und traumatisieren, sondern auch eine Gefahr für das ungeborene Kind darstellen. Eine suffiziente Analgesie während der Geburt dient also Mutter und Kind gleichermaßen. Aus diesem Grund gibt es heutzutage eine ganze Reihe von Maßnahmen, mit denen versucht wird, die Schmerzintensität zu reduzieren. Die Anästhesiologie ist bei vielen Geburten im Rahmen der Schmerztherapie beteiligt. Es ist jedoch zu beachten, dass alle anästhesiolo-

gischen Maßnahmen nicht nur auf den mütterlichen Organismus wirken, sondern auch den Zustand des Kindes beeinflussen.

Die lumbale Periduralanästhesie stellt in der geburtshilflichen Analgesie, aufgrund ihrer Effektivität und Sicherheit, den „Goldstandard“ dar (Bremerich et al. 2001). Damit sie jedoch so sicher und effektiv sein kann, bedarf es spezieller Ressourcen und erfahrenem Anästhesiepersonal.

Beides steht nicht überall zur Verfügung, insbesondere nicht in Entwicklungsländern. So kommt z.B. in Nigeria in gerade einmal 0,3% der vaginalen Geburten eine PDA zum Einsatz (Ronel und Weiniger 2019b). Aber auch in hochentwickelten Ländern kann in vielen geburtshilflichen Abteilungen eine PDA nicht immer gewährleistet werden. Darüber hinaus lehnen viele Schwangere diese vergleichsweise invasive Form der Schmerzlinderung ab oder können sie aufgrund einer Kontraindikation nicht erhalten.

In all diesen Fällen wird die Analgesie immer noch oft inadäquat durchgeführt, da es wenig wirksame Alternativen gibt (Roelants et al. 2001). Oftmals bleibt den Frauen als vielversprechendste Methode nur eine systemische Analgesie in Form von Lachgas oder langwirksamen Opioiden, wie z.B. Pethidin. Dass aber besonders Pethidin nachweislich wenig wirksam und mit einem schlechteren neonatalen Outcome assoziiert ist, hat dessen Rolle als meistgenutztes Opioid in der Geburtshilfe nicht geschmälert (Anderson 2011).

Remifentanil, ein Opioid, das aufgrund seiner pharmakokinetischen und -dynamischen Eigenschaften für die Anwendung in der Geburtshilfe prädestiniert zu sein scheint, wurde erstmals von Jones et al. (1999) zur Schmerzlinderung bei Schwangeren mit Thrombozytopenie eingesetzt. Seither steigt das Interesse, und Remifentanil kommt im peripartalen Setting immer häufiger in Form einer patientenkontrollierten Analgesie zum Einsatz. Während diese Methode in einigen Ländern schon standardmäßig zum Repertoire gehört, wird sie in anderen Ländern weitestgehend abgelehnt. Begründungen hierfür sind u.a. die Angst vor einer mütterlichen und kindlichen Atemdepression (Lavand'homme und Roelants 2009).

1.1 Geburtsverlauf und -schmerz

Im Geburtsverlauf spielen hormonelle Einflüsse eine wichtige Rolle. Oxytocin, ein Peptidhormon, das im Hypothalamus produziert und aus dem Hinterlappen der Hypophyse sezerniert wird, führt zu Uteruskontraktionen. Diese rhythmischen Kontraktionen des Myometriums dauern durchschnittlich 20 - 60 Sekunden an und werden von der Schwangeren als Wehen wahrgenommen (Papsdorf und Wöckel 2017).

Physiologisch lässt sich die Geburt in drei Phasen unterteilen: Eröffnungs-, Austreibungs- und Nachgeburtsphase. Am Anfang steht die Eröffnungsphase, die sich vom Auftreten regelmäßiger, cervixwirksamer Wehen bis zur vollständigen Eröffnung des Muttermundes auf ca. 10 cm erstreckt. Die Uteruskontraktionen treiben den kindlichen Kopf, aufgrund der intrauterinen Druckerhöhung, in Richtung Cervix uteri und dehnen diese. Diese Dehnung wird von Rezeptoren in der Uteruswand registriert und führt über eine positive Rückkopplung zu einer Stimulation der Oxytocin-Ausschüttung und damit zu zunehmenden Uteruskontraktionen. Die Dilatation des unteren uterinen Segmentes führt über viszeral-afferente, marklose C-Fasern der Plexus ovaricus et uterovaginalis zu den Rückenmarksegmenten Th10 bis L1 und sorgt so für typisch viszerale Schmerzen. Diese werden als dumpf bzw. als schlecht lokalisierbar beschrieben und projizieren meist auf Rücken oder Bauch.

Der Muttermund öffnet sich pro Stunde etwa ein bis zwei Zentimeter (Chalubinski et al. 2011). Bei Erstgebärenden dauert die erste Phase der Geburt insgesamt ca. 8 - 12 Stunden, da die Verkürzung der Cervix (Latenzphase) vor der Öffnung und Dilatation des Muttermundes (Aktivitätsphase) stattfindet. Bei Mehrgebärenden hingegen laufen diese beiden Phasen meist parallel ab, so dass die Eröffnungsperiode bei ihnen nur 4 - 8 Stunden dauert (Chalubinski et al. 2011; Papsdorf und Wöckel 2017).

Es besteht eine Korrelation zwischen der Schmerzintensität und der Dilatation der Cervix, so dass mit fortschreitendem Geburtsverlauf die Schmerzintensität zunimmt (Larsen und Annecke 2018). Schmerzen stellen für den Körper ein Alarmsignal dar und aktivieren das sympathische Nervensystem, so dass es bei der Mutter zu einer vermehrten Freisetzung von Katecholaminen kommt. Sie haben über β_2 -Rezeptoren vermittelt einen tokolytischen Effekt und können so den Geburtsverlauf verzögern. Außerdem beeinträchtigen sie durch eine Vasokonstriktion auch die uteroplazentare Perfusion. In Verbindung mit einer reduzierten Sauerstoffabgabe an den Fetus, verursacht durch eine hyperventilationsbedingte respiratorische Alkalose und conse-

aktiver Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve, kann dies beim Kind zu Hypoxie und Azidose führen (Wallenborn und Kranke 2018).

Im Anschluss an die Eröffnungsphase folgt die Austreibungs- bzw. Austrittsphase. Sie dauert durchschnittlich eine halbe bis eine Stunde und umfasst den Zeitraum von der vollständigen Eröffnung des Muttermundes bis zur Geburt des Kindes (Chalubinski 2015). Durch die unwillkürlichen Kontraktionen tritt der kindliche Kopf tiefer in das kleine Becken. Der Druck auf den Plexus lumbosacralis verursacht reflektorisch ein aktives Mitpressen der Mutter. Neben viszeralen Schmerzen kommt es nun auch zunehmend zu stechenden, gut lokalisierbaren, somatischen Schmerzen. Sie entstehen durch die Dehnung von Vagina und Perineum. Diese Signale werden von dort über sensible, myelinisierte A delta-Fasern des N. Pudendus zu den Rückenmarksegmenten S2 bis S4 geleitet.

Während der Phase des Pressens kann der intrauterine Druck auf bis zu 200 mmHg ansteigen, so dass die uteroplazentare Perfusion sistiert. Für den Fetus stellt dies die gefährlichste Phase der Geburt dar (Papsdorf und Wöckel 2017).

Nach der Geburt des Kindes folgt bis zur vollständigen Ausstoßung der Plazenta die Nachgeburtsphase. Weniger frequente, aber intensive Nachgeburtswehen führen über eine Verkleinerung der Uterusfläche zu einer Ablösung und schließlich zu einer Ausscheidung der Plazenta. Diese Phase sollte nicht länger als 30 Minuten dauern, um das Risiko einer peripartalen Blutung zu minimieren.

Es wird davon ausgegangen, dass u.a. der soziokulturelle Hintergrund, das Bildungsniveau, die Erwartungshaltung, die Angst vor möglichen Komplikationen und die Erfahrung mit bereits erlebten Geburten einen Einfluss auf das Schmerzerlebnis einer Geburt haben, so dass dieses eine starke interindividuelle Variabilität aufweist. Selbst intraindividuell verändert sich das Erlebnis im Zeitverlauf bzw. bei mehrfachen Geburten (Logtenberg et al. 2018a; Wallenborn und Kranke 2018).

1.2 Analgesie in der Geburtshilfe

Grundlage einer jeden Geburtsbetreuung sollten Zuwendung, Unterstützung und besonders Aufklärung sein, bei denen die Wünsche, aber auch die Ängste der Schwangeren beachtet werden müssen. Von Geburtshelfern und Hebammen werden vielfach nicht-pharmakologische Verfahren wie Akupunktur, Massagen, Hydro- oder Aromatherapie etc. angewandt. Für manche dieser Verfahren gibt es Belege für einen schmerzlindernden Effekt (Jones et al. 2012). Sie steigern die mütterliche Zufriedenheit und helfen der Schwangeren, mit dem Schmerz besser umzugehen (Robinson und Howie 2016). Nichtsdestotrotz sollten sie nicht als vollwertiger Ersatz einer pharmakologischen Analgesie gesehen werden, sondern sie vermögen diese vielmehr komplementär zu unterstützen.

Als pharmakologische Therapien kommen häufig Spasmolytika, Lachgas und langwirksame, parenteral verabreichte Opioide zum Einsatz, wenn die Schmerzen im Verlauf der Geburt stärker werden. Bei sehr starken Schmerzen oder protrahierten Geburtsverläufen gibt es die Möglichkeit der lumbalen Periduralanästhesie.

1.2.1 Neuroaxiale Verfahren

Bei den neuroaxialen Verfahren handelt es sich u.a. um rückenmarknahe Regionalanästhesien und -analgesien. Sie ermöglichen eine, teilweise differenzierte, Ausschaltung verschiedener Sinnesmodalitäten der unteren Körperhälfte, ohne dabei das Bewusstsein zu beeinträchtigen. Hinsichtlich der Verfahren lässt sich dabei zwischen einer Spinal-, Peridural- oder kombinierten Spinal- und Periduralanästhesie (CSE) unterscheiden. In der Geburtshilfe können alle drei Verfahren für bestimmte Indikationen angewandt werden.

Die Spinalanästhesie ist das Verfahren der Wahl bei elektiven Kaiserschnitten.

Im Rahmen der vaginalen Geburt kommt diese jedoch sehr selten zum Einsatz, da ihre Dauer auf ca. zwei Stunden begrenzt ist und zudem die Motorik in der Regel so stark beeinträchtigt ist, dass ein Pressen nicht mehr möglich ist.

Bei der CSE erfolgt zunächst eine intrathekale Injektion. Anschließend wird ohne erneute Punktion ein Katheter in den Periduralraum eingelegt. Gegenwärtig ist die CSE im peripartalen Setting in Deutschland nicht weit verbreitet (Gogarten und Busley 2017).

Periduralanästhesie

Die Periduralanästhesie ist zur Zeit der Goldstandard der peripartalen Analgesie für die vaginale Geburt und kommt in weiten Teilen der Welt zum Einsatz (Bremerich et al. 2001). In der Geburtshilfe wird sie meist in Form einer lumbalen Katheter-PDA etabliert. Auf diese Weise werden alle für den Geburtsschmerz relevanten Schmerzbahnen erfasst und effektiv sowie nebenwirkungsarm blockiert.

Zur Anlage eines Periduralkatheters muss keine bestimmte Muttermundsweite abgewartet werden. Neben dem Wunsch der Mutter gibt es auch medizinische Indikationen, in denen eine PDA frühzeitig empfohlen wird. Hierzu zählen u.a. protrahierte Geburtsverläufe mit medikamentöser Einleitung und Augmentation sowie Risikoschwangerschaften (Präeklampsie, Mehrlingsschwangerschaften, Beckenendlage), aber auch Adipositas per magna mit zu erwartenden schwierigen Intubationsverhältnissen und bestimmte Erkrankungen der Mutter, bei denen ein starkes Pressen oder eine erschöpfende Anstrengung vermieden werden sollten (Bremerich et al. 2020).

Standardmäßig kommt heutzutage bei der geburtshilflichen PDA eine Kombination aus einem Opioid und einem sehr niedrig dosierten Lokalanästhetikum zum Einsatz. Hierdurch kann zum einen eine gezieltere Analgesie erreicht und zum anderen die Dosis des Lokalanästhetikums soweit reduziert werden, dass keine Beeinträchtigung der anderen Sinnesmodalitäten stattfindet (Larsen und Fink 2018). Darüber hinaus setzt die Wirkung schneller ein. In Deutschland werden häufig Sufentanil und Ropivacain 0,1-0,2 % eingesetzt (Wallenborn und Kranke 2018).

Nicht für alle Frauen kommt eine PDA in Frage. Zu den absoluten Kontraindikationen zählt u.a. die Ablehnung der Schwangeren. Außerdem darf bei Gerinnungsstörungen, wie z.B. der Hämophilie, dem HELLP-Syndrom oder einer therapeutischen oder prophylaktischen Antikoagulation eine neuroaxiale Regionalanästhesie nicht platziert werden. Auch bei lokalen Infektionen im Punktionsgebiet, einer Sepsis, anderen Formen der Kreislaufinstabilität oder Erkrankungen des ZNS ist die PDA kontraindiziert (Anderson 2017).

1.2.2 Opiode

Zur Gruppe der Opiode gehören die stärksten und effektivsten Analgetika. Sie entfalten ihre Wirkung über Opioidrezeptoren: die My-, Kappa-, Delta- und Epsilon-Re-

zeptoren. Für die klinisch gewünschten Effekte spielen besonders die μ -Rezeptoren eine wichtige Rolle. Sie vermitteln über G-Proteine eine Inhibition der neuronalen Aktivität. Präsynaptisch werden weniger Transmitter freigesetzt, und postsynaptisch kommt es zu einer Hyperpolarisation (Buerkle und Wilhelm 2000).

Das Spektrum sowohl der Wirkungen als auch der Nebenwirkungen ist für alle Opioide sehr ähnlich, da sie alle an den gleichen Rezeptoren wirken. Die relevanten Unterschiede zwischen den einzelnen Opioiden basieren auf deren verschiedenen pharmakokinetischen Eigenschaften. Zu den Hauptwirkungen zählt die Analgesie. Systemisch applizierte Opioide hemmen die Schmerzfortleitung auf allen Ebenen der sensorischen Neuraxis und dämpfen die emotional-affektive Komponente der Schmerzwahrnehmung (Schäfer und Zöllner 2019). Zu den typischen Nebenwirkungen zählen dosisabhängig Übelkeit und Erbrechen, Sedierung sowie eine Atemdepression, letzteres meist in Form einer reduzierten Atemfrequenz. Sowohl Wirkungen als auch Nebenwirkungen lassen sich mittels Naloxon antagonisieren.

Systemische Opioide sind in der Geburtshilfe häufig eingesetzte Schmerzmittel. Meist handelt es sich dabei um Opioide mit langer Wirkdauer, wie z.B. Pethidin und Meptazinol (Hultsch und Schaefer 2016). Deren Applikation, entweder intravenös oder intramuskulär, erfolgt in der Regel durch die Geburtshelfer ohne Beteiligung der Anästhesiologie. Da alle Opioide schnell die Plazenta passieren, ist beim Neugeborenen in unterschiedlichem Maße mit einer Atemdepression zu rechnen.

Pethidin

Pethidin wird außerhalb des Kreißsaals nur noch selten zur Schmerztherapie eingesetzt. Der μ -Rezeptor-Agonist Pethidin hat die ca. 0,125-fache analgetische Potenz von Morphin (Striebel 2019). Neben der Wirkung an Opioidrezeptoren hemmt es außerdem die Wiederaufnahme von Noradrenalin an sympathischen Nervenendigungen und wirkt parasympholytisch sowie lokalanästhetisch (Schäfer und Zöllner 2019). Pethidin wird hepatisch eliminiert, wobei der aktive und hoch neurotoxische Metabolit Norpethidin entsteht (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2019).

Fentanyl

Fentanyl gehört chemisch gesehen zu den Anilinopiperidinen und wurde 1959 von Janssen als erstes Mitglied dieser Gruppe synthetisiert. Es wirkt als reiner Agonist am

μ -Rezeptor und hat eine ca. 100-fach höhere analgetische Potenz wie Morphin (Schäfer und Zöllner 2019). Die Wirkung tritt bei intravenöser Applikation nach ca. 2 - 5 Minuten ein und hält für 30 Minuten an (Wallenborn und Kranke 2018). Fentanyl zählt somit zu den kurzwirksamen, starken Opioiden. Der Abbau erfolgt hauptsächlich hepatisch, und es entstehen dabei keine aktiven Metabolite (Larsen 2018). Seitdem der Einsatz in der Geburtshilfe erstmals 1989 beschrieben wurde, wird es vereinzelt im Rahmen einer PCA eingesetzt (Anderson 2011).

1.2.3 Lachgas

Distickstoffmonoxid (N_2O), umgangssprachlich als Lachgas bezeichnet, ist ein farbloses und geruchloses Gas aus der Gruppe der Stickoxide, das beim Einatmen einen süßlichen Geschmack entwickelt. Seit mehr als 200 Jahren wird es in mehreren Bereichen der Medizin eingesetzt. In niedrigen Dosen wirkt es als Analgetikum und Anxiolytikum. Wird es hingegen höher dosiert, so ist es ein schwaches Anästhetikum. Sein Einsatz für die geburtshilfliche Analgesie wurde erstmals 1881 beschrieben. Seit Anfang der 60er Jahre des 20. Jahrhunderts wird es im geburtshilflichen Kontext in einem Mischungsverhältnis von 50 % N_2O und 50 % Sauerstoff inhaliert (Robinson und Howie 2016). Die Wirkmechanismen von Lachgas sind bis heute nicht vollständig geklärt. Diesbezüglich gibt es lediglich mehrere Theorien. Zur Diskussion steht, dass u.a. NMDA-Rezeptoren nicht-kompetitiv gehemmt werden. Auch eine verstärkte Freisetzung körpereigener Endorphine, Dopamine und natürlicher Opiode wird diskutiert. Keine dieser Hypothesen konnte bisher aber ausreichend belegt werden (Rooks 2012; Robinson und Howie 2016).

Aufgrund seiner schlechten Löslichkeit akkumuliert Lachgas nicht im Gewebe und flutet schnell an. Die Wirkung setzt bereits nach 30 - 50 Sekunden ein. Lediglich 1 % wird metabolisiert, die restlichen 99 % werden unverändert wieder abgeatmet. Nach wenigen Atemzügen ohne Lachgas lässt die Wirkung daher wieder nach.

1.3 Remifentanyl

Paul Feldman und seine Arbeitsgruppe waren Anfang der Neunziger Jahre des letzten Jahrhunderts, im Auftrag der Firma Glaxo Smith Kline, auf der Suche nach einem neuen Opioid, das zusammen mit dem Wirkstoff Propofol für eine totale intravenöse Anästhesie (TIVA) eingesetzt werden konnte. Am 28. Mai 1991 wurde Remifentanyl, damals noch bekannt unter seinem Arbeitsnamen GI 8708 4B, in den USA patentiert. In Deutschland erfolgte die Zulassung für Ultiva® bereits im Mai 1996, in den USA erst zwei Monate später (Bushuven et al. 2017). Im Laufe der Jahre wurden in Deutschland für Remifentanyl diverse Generika zugelassen.

Remifentanyl (Methyl-1-(3-methoxy-3-oxopropyl)-4-(N-propanoylanilino)piperidine-4-carboxylate; $C_{20}H_{28}N_2O_5$) gehört, wie andere Vertreter dieser Wirkstoffgruppe, zu den Aminopiperidinen. Es besitzt kein Chiralitätszentrum und somit auch keine Enantiomere. Im Gegensatz zu anderen Opioiden weist Remifentanyl aber eine strukturell einzigartige Besonderheit auf: Es besitzt eine Seitenkette mit Propionsäure-Methylester. Diese Seitenkette ermöglicht den Zugriff für Esterasen (siehe Abbildung 1).

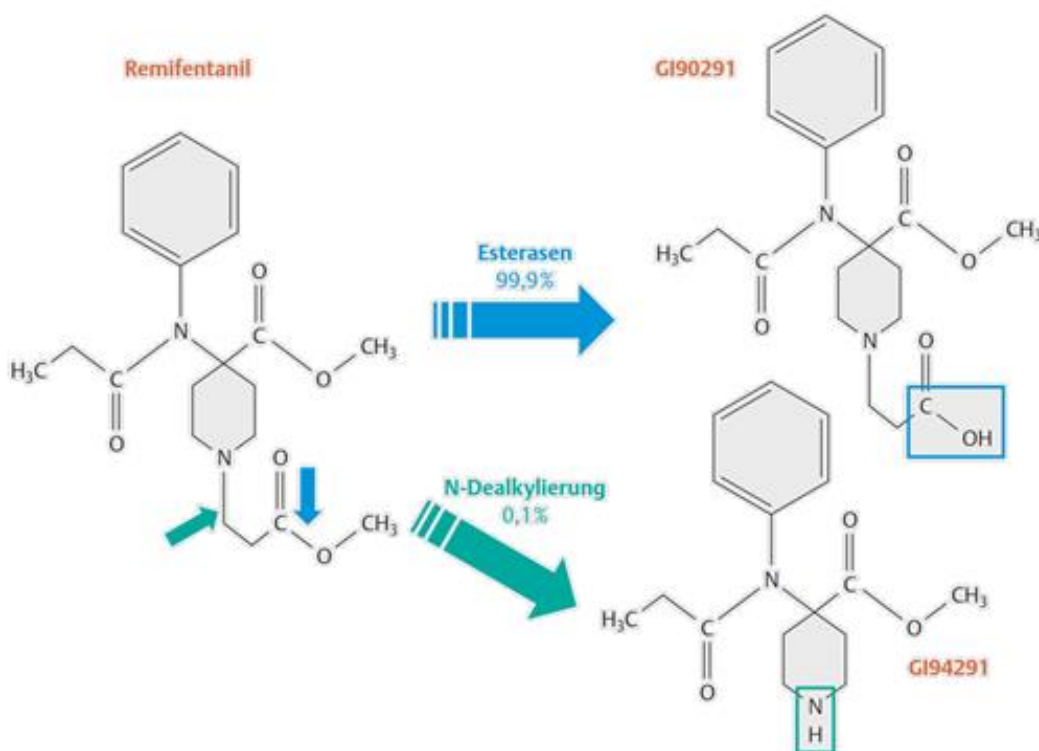


Abbildung 1: Struktur und Abbau von Remifentanyl Quelle: Bushuven et al. (2017)

Unspezifische Plasma- und Gewebsesterasen sorgen unmittelbar nach Injektion für eine schnelle Metabolisierung. Der Abbau findet nahezu ausschließlich über die Esterhydrolyse statt. Das hierbei entstandene GI 90921, der Carbonsäuremetabolit, hat eine ca. 1000-fach geringere Wirksamkeit und wird renal eliminiert (Schäfer und Zöllner 2019). Bei lediglich 0,1 % kommt es zu einer N-Dealkylierung. Dieser Form des Abbaus ist, anders als bei ähnlichen Opioiden, die extrem kurze Wirkdauer und somit auch gute Steuerbarkeit zuzuschreiben. Die Hydrolyse findet kontinuierlich durch die o.g. unspezifischen Plasma- und Gewebsesterasen statt und ist unabhängig von der Konzentration an (Pseudo-) Cholinesterase. Im Gegensatz zu vielen anderen Opioiden ist der Abbau von Remifentanil somit auch unabhängig von der Leber- und Nierenfunktion, d.h. es muss keine spezifische Dosisreduktion bei Insuffizienz dieser Organe erfolgen (Derschwitz et al. 1996).

Remifentanil ist weniger lipophil und hat eine deutlich geringere Plasmaproteinbindung als andere Opioide. Im Blutplasma ist es zu ca. 70% an Proteine gebunden, wovon knapp ein Drittel auf das Alpha1-Glykoprotein entfällt. Der pKs-Wert von Remifentanil beträgt 7,1. Bei einem pH-Wert von 7,4 im Plasma liegen zwei Drittel in nicht ionisierter Form vor und ermöglichen so eine schnelle Diffusion über Membranen. Hierdurch wird das Gleichgewicht zwischen Blut und dem Wirkort Gehirn schneller erreicht. Bereits nach 30 - 60 Sekunden setzt die Wirkung ein und erreicht nach ca. 1,5 Minuten ihr Maximum (Larsen 2018). Die kontextsensitive Halbwertszeit, ein indirektes Maß für die Akkumulation, beträgt bei Remifentanil nur ca. 3 - 4 Minuten und ist damit wesentlich kürzer als bei allen anderen Opioiden. Sie bleibt über die Zeit konstant, weshalb Remifentanil, selbst bei langfristiger Anwendung, nicht im Körper akkumuliert (Egan 1995). Remifentanil ist ein starker Agonist am μ -Rezeptor, mit nur geringer Bindung an Kappa-, Delta- und Epsilon-Rezeptoren. Die analgetische Potenz ist ca. 150 – 400-fach höher als die von Morphin (Striebel 2019).

In den Ampullen liegt Remifentanil als Base in Form lyophilisierten, (= gefriergetrockneten) Pulvers vor und muss vor Verwendung noch aufgelöst und verdünnt werden. Zur Stabilisierung und pH-Regulierung enthalten die Ampullen weitere Stoffe wie z.B. Salzsäure und Glycin (Aspen Pharma Trading Limited 2017).

Aufgrund des enthaltenen Glycins darf es ausschließlich intravenös und nicht epidural oder intrathekal verabreicht werden, da Glycin im zentralen Nervensystem als inhibitorischer Neurotransmitter fungiert.

1.4 Patientenkontrollierte Analgesie

Bei der patientenkontrollierten Analgesie (engl. patient controlled analgesia, PCA) sind die Patienten in der Lage, sich bei Auftreten von Schmerzen selbstständig einen Bolus eines Schmerzmittels zu verabreichen. Für diese Form der Analgesie werden in den meisten Fällen Opioide verwendet. Vor Gebrauch wird die PCA-Pumpe mit dem entsprechenden Medikament und festgelegten Parametern programmiert. Anschließend können sich die Patienten durch Drücken eines Knopfes den programmierten Bolus applizieren. Nach Abgabe des Bolus sperrt sich die Pumpe für ein vorher eingestelltes Zeitintervall (Lockout), so dass sich die Patienten, trotz Betätigen des Knopfes, keine weiteren Boli verabreichen können. Damit wird verhindert, dass sich die Patienten selbst überdosieren.

In der postoperativen Schmerztherapie sowie in der Palliativmedizin wird die PCA sehr häufig als intravenöse (PCIA) oder epidurale (PCEA) Analgesie eingesetzt. Für Remifentanyl kommt, wie angeführt, jedoch ausschließlich die intravenöse Form in Frage.

2 Ziel der Arbeit

Das anästhesiologische Management der peripartalen Analgesie beschränkt sich bei vaginaler Geburt meistens auf die Periduralanästhesie. Eine besondere Herausforderung kann es darstellen, wenn eine Periduralanästhesie kontraindiziert ist bzw. von der Patientin abgelehnt wird. In diesen Fällen gibt es bisher so gut wie keine standardisierte, wirksame Alternative, die sich etabliert hat und die eingesetzt wird.

Vor etwas mehr als 20 Jahren wurde erstmals eine patientenkontrollierte Analgesie mit Remifentanyl in der Geburtshilfe beschrieben. Seitdem wird diese Methode immer öfter angewendet.

Anhand einer Literaturrecherche zum Thema peripartaler Remifentanyl-PCA wird in dieser Arbeit herausgearbeitet, welchen Stellenwert diese Form der Analgesie mittlerweile in der Geburtshilfe hat und ob sie eine wirksame Alternative zur Periduralanästhesie bzw. den anderen Verfahren darstellt.

Des Weiteren werden bestimmte Vorgehensweisen empfohlen, wenn möglich sogar ein Dosierungsschema erstellt, um den Gebärenden eine sichere und effektive Analgesie zu ermöglichen.

3 Material und Methoden

Zur Bearbeitung der angeführten Thematik wurde eine ausführliche Literaturrecherche vorgenommen. Als Suchmaschine diente hierfür „PubMed“, eine englischsprachige, textbasierte Datenbank mit medizinischen Artikeln. Entwickelt und verwaltet wird sie vom National Center for Biotechnology Information (NCBI) an der U.S. National Library of Medicine (NLM).

Die Recherche erfolgte mit folgenden Suchbegriffen (Keywords) bzw. Kombinationen von Keywords:

- „Remifentanyl pca“
- „Remifentanyl and labor“
- „Remifentanyl pca and labor“
- „Remifentanyl and obstetrics“
- „Remifentanyl pca and obstetrics“
- „Labor analgesia and remifentanyl“
- „Obstetric analgesia and remifentanyl“

Berücksichtigung fand Literatur mit Publikationsdatum bis einschließlich 20. Februar 2021. Anschließend erfolgte bei den Ergebnissen der einzelnen Suchdurchgänge eine Selektion. Eingeschlossen wurden Arbeiten in deutscher und englischer Sprache. Arbeiten in anderen Sprachen wurden ebenfalls berücksichtigt, wenn ein aussagekräftiger Abstract in englischer Sprache vorlag.

Nicht themenrelevante Publikationen, Editorials, Kommentare, Leserbriefe und Arbeiten, die in anderen als den oben genannten Sprachen publiziert wurden, fanden keine Berücksichtigung.

Alle relevanten Arbeiten wurden einer eigenen Bibliothek unter „my NCBI“ hinzugefügt und gespeichert. So konnte später, schnell und einfach, wieder auf sie zurückgegriffen werden.

Zeigten sich in den Literaturverzeichnissen der Ergebnisse relevante Arbeiten, die nicht durch das o.g. Suchschema erfasst wurden, fanden diese ebenso Berücksichtigung und wurden zur weiteren Bearbeitung des Themas herangezogen.

4 Ergebnisse

Die Literaturrecherche mit oben genannten Suchbegriffen ergab folgende Ergebnisse:

<u>Suchbegriff</u>	<u>Anzahl der Ergebnisse</u>
Remifentanil pca	141
Remifentanil and labor	302
Remifentanil pca and labor	49
Remifentanil and obstetrics	304
Remifentanil pca and obstetrics	46
Labor analgesia and remifentanil	228
Obstetric analgesia and remifentanil	195

Nach Ausschluss von:

- Editorials
- Leserbriefen
- Kommentaren
- Nicht themenrelevanten Publikationen
- Publikationssprache

ergab sich folgende Verteilung der Artikel:

<u>Suchbegriff</u>	<u>Anzahl der Publikationen</u>
Remifentanil pca	34
Remifentanil and labor	102
Remifentanil pca and labor	34
Remifentanil and obstetrics	95
Remifentanil pca and obstetrics	29
Labor analgesia and remifentanil	101
Obstetrics analgesia and remifentanil	88

Identische Arbeiten, die von den Parametern mehrerer Suchdurchgänge erfasst wurden, mussten anschließend noch aussortiert werden.

Im Zeitraum von 1999 bis Februar 2021 konnten somit insgesamt 109 relevante Artikel gefunden und in diese Arbeit aufgenommen werden.

Diese Publikationen wurden thematisch bestimmten Überbegriffen zugeordnet: Remifentanil-PCA – Anwendung, Remifentanil, Remifentanil und Periduralanästhesie, Remifentanil und Pethidin, Remifentanil und Lachgas sowie Remifentanil und Fentanyl. In Abbildung 2 ist dargestellt, wie viele Arbeiten sich jeweils mit diesen Themen beschäftigen. Manche Arbeiten konnten mehreren Überbegriffen zugeordnet werden.

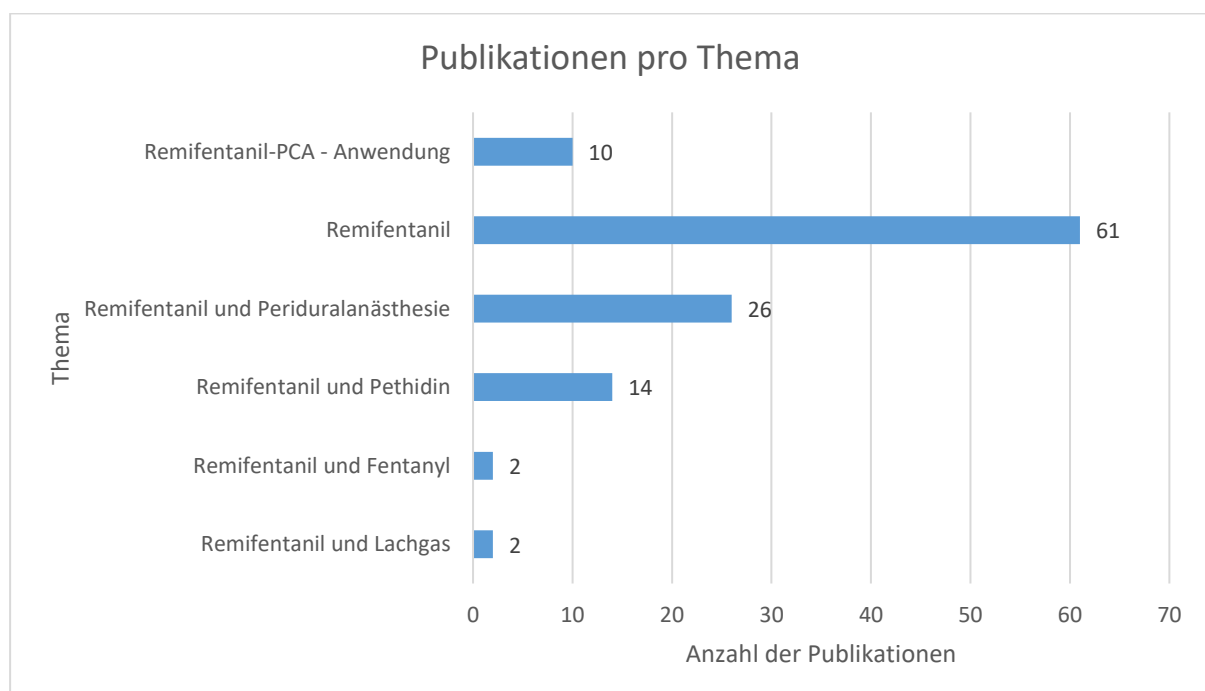


Abbildung 2: Publikationen pro Thema

Die erste Publikation, die Remifentanil im Zusammenhang mit der geburtshilflichen Analgesie erwähnt, stammt aus dem Jahr 1998. Bereits ein Jahr später gelang der erfolgreiche Einsatz einer Remifentanil-PCA bei Schwangeren mit Thrombozytopenie. Seitdem steigt das Interesse an dieser Methode, und die Anzahl der Publikationen nimmt zu. Abbildung 3 zeigt die Anzahl der Publikationen pro Jahrgang. Im letzten Jahrzehnt gab es doppelt so viele Publikationen wie im Jahrzehnt davor. Die meisten Arbeiten zum Thema wurden im Jahr 2017 veröffentlicht.

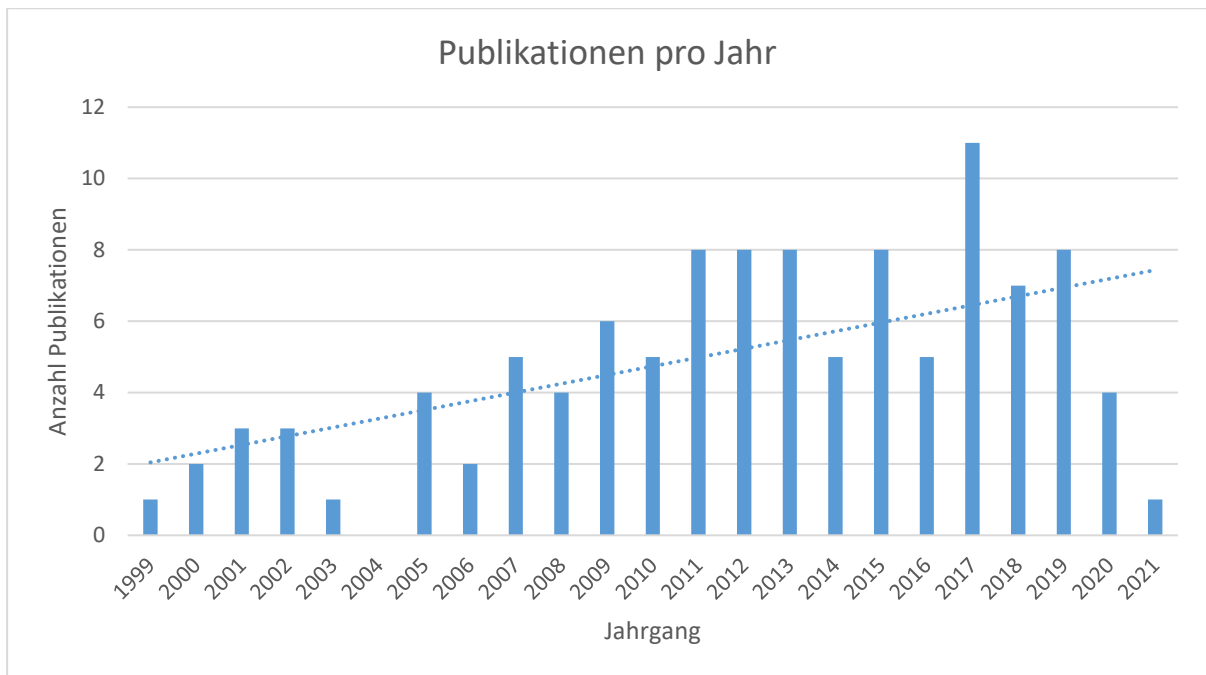


Abbildung 3: Publikationen pro Jahr

In Abbildung 4 ist ersichtlich, wie sich die 109 Arbeiten auf die einzelnen Studientypen verteilen.

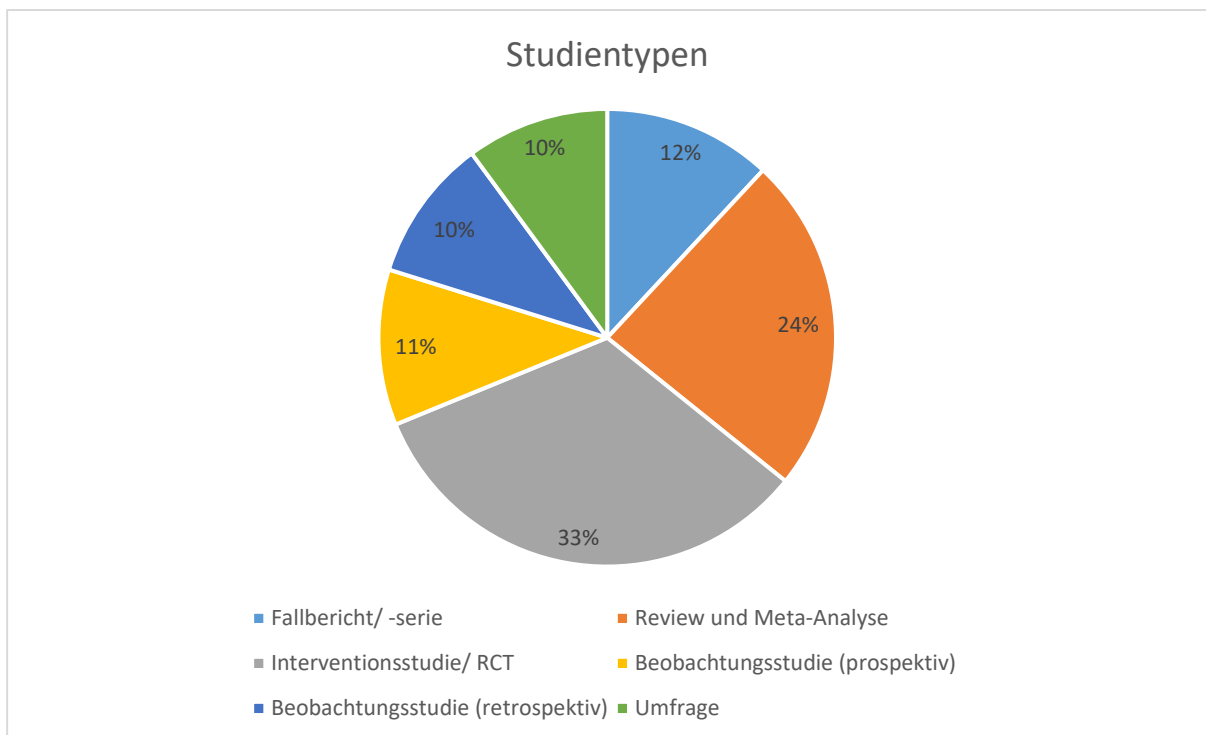


Abbildung 4: Studientypen

4.1 Remifentanil-PCA – Anwendung

Im Rahmen der Literatursuche konnten zehn nationale Umfragen identifiziert werden, die die jeweilige Praxis der geburtshilflichen Analgesie in ihrem Land erhoben haben und dabei u.a. die Remifentanil-PCA berücksichtigten. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 (nach Publikationsjahr absteigend) aufgeführt.

Tabelle 1: Nationale Umfragen zum Thema Geburtshilfliche Analgesie

Autoren	Titel	Jahr	Zeitschrift
Shatalin et al.	A 10-year update: national survey questionnaire of obstetric anesthesia units in Israel	2019	International Journal of Obstetric Anesthesia
Staikou et al.	Current Practice in Obstetric Anesthesia and Analgesia in Public Hospitals of Greece: A 2016 National Survey	2018	Balkan Medical Journal
Bláha et al.	Labor analgesia in Czech Republic and Slovakia: a 2015 national survey	2018	International Journal of Obstetric Anesthesia
Logtenberg et al.	Practice variation in the application of remifentanil during labour; an overview of its application in Dutch hospitals	2018	Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde
Aaronson et al.	A Survey of Intravenous Remifentanil Use for Labor Analgesia at Academic Medical Centers in the United States	2017	Anesthesia and Analgesia
Hanouz et al.	French national survey on remifentanil utilisation for obstetrical peridural analgesia	2012	Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation
Schnabel et al.	Obstetric analgesia in German clinics. Remifentanil as alternative to regional analgesia	2011	Anaesthesist
Tveit et al.	Analgesia for labour: a survey of Norwegian practice - with a focus on parenteral opioids	2009	Acta Anaesthesiologica Scandinavica
Lavand'homme und Roelants	Patient-controlled intravenous analgesia as an alternative to epidural analgesia during labor: questioning the use of the short-acting opioid remifentanil. Survey in the French part of Belgium (Wallonia and Brussels)	2009	Acta Anaesthesiologica Belgica
Saravanakumar et al.	Intravenous patient-controlled analgesia for labour: a survey of UK practice	2007	International Journal of Obstetric Anesthesia

Am verbreitetsten ist die Anwendung der R-PCA in den Niederlanden. In 73% der befragten Kliniken ist die R-PCA verfügbar und wird durchschnittlich in 23% aller Geburten angewendet. In manchen Geburtsstationen ist sie in mehr als der Hälfte der Fälle sogar Mittel der ersten Wahl (Logtenberg et al. 2018b).

Wenn eine neuroaxiale Analgesie nicht möglich ist, kommt in Frankreich in 52% der befragten Kliniken die R-PCA in Frage. Bei mehr als zwei Drittel wird sie aber weniger als einmal im Monat eingesetzt, und die jeweiligen Dosierungen unterscheiden sich teilweise erheblich voneinander (Hanouz et al. 2012).

In Teilen von Belgien wird in 36% der Kliniken eine Opioid-PCA angeboten. In diesen Fällen ist Remifentanil mit 77% das Mittel der Wahl (Lavand'homme und Roelants 2009).

Anders ist die Situation in Großbritannien. Hier bietet nur knapp die Hälfte der befragten Kliniken eine PCA in der Geburtshilfe an. Bei mehr als einem Drittel ist Remifentanil hierfür das meistgenutzte Opioid im Rahmen von Lebendgeburten (Saravakumar et al. 2007).

Ein Drittel der akademischen Krankenhäuser der USA nutzt die R-PCA, allerdings die Hälfte von ihnen weniger als fünfmal im Jahr und meistens nur, wenn Kontraindikationen für eine PDA vorliegen (Aaronson et al. 2017).

In Israel ist der Anteil etwas geringer. Dort setzt ein Viertel der Krankenhäuser die R-PCA zur peripartalen Analgesie ein (Shatalin et al. 2019).

Durchschnittlich 10% der Kliniken Griechenlands verfügen über eine Option zur R-PCA. Auffällig ist hier die Verteilung inner- und außerhalb Athens. Während Remifentanil innerhalb Athens von der Hälfte der Kliniken eingesetzt wird, sind es außerhalb von Athen gerade einmal 2,5% (Staikou et al. 2018).

2010 konnten in Deutschland Schwangere nur in 8% der Geburtskliniken auf eine PCA zurückgreifen, wenn eine PDA für sie nicht in Frage kam. Bei 68% der Fälle handelte es sich dabei um Remifentanil (Schnabel et al. 2011).

Kommt in Tschechien in lediglich 2,4% der Geburten die R-PCA zum Einsatz, so wird sie in der Slowakei gar nicht eingesetzt (Bláha et al. 2018).

Auch in Norwegen gibt es keine peripartale PCA. In zwei norwegischen Kliniken kommt Remifentanil nur in speziellen, nicht näher bezeichneten Indikationen, zur Anwendung (Tveit et al. 2009).

4.2 Remifentanil

Im Rahmen der Literatursuche konnten zum Thema Remifentanil 41 Studien und 20 Reviews bzw. Metaanalysen gefunden werden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 (nach Publikationsjahr absteigend) aufgelistet.

Tabelle 2: Arbeiten zum Thema Remifentanil

Autoren	Titel	Jahr	Zeitschrift
Gould und Bhatia	Remifentanil labor analgesia in a parturient with Brugada syndrome	2021	Korean Journal of Anesthesiology
Logtenberg et al.	Serious adverse events attributed to remifentanil patient-controlled analgesia during labour in The Netherlands	2019	International Journal of Obstetric Anesthesia
Melber et al.	Remifentanil patient-controlled analgesia in labour: six-year audit of outcome data of the RemiPCA SAFE Network (2010-2015)	2019	International Journal of Obstetric Anesthesia
Murray et al.	Remifentanil patient-controlled intravenous analgesia during labour: a retrospective observational study of 10 years' experience	2019	International Journal of Obstetric Anesthesia
Ortiz et al.	Influence of Different Methods of Intrapartum Analgesia on the Progress of Labour and on Perinatal Outcome	2019	Geburtshilfe und Frauenheilkunde
(R) Ronel und Weiniger	Non-regional analgesia for labour: remifentanil in obstetrics	2019	British Journal of Anaesthesia
Boterenbrood et al.	Retrospective study of the effect of remifentanil use during labor on fetal heart rate patterns	2018	International Journal of Gynaecology and Obstetrics
(R) Anderson	The Use of Remifentanil as the Primary Agent for Analgesia in Parturients	2017	Critical Care Nursing Clinics of North America
Gálvez et al.	Intravenous Remifentanil Analgesia for an Obstetric Patient with Type I Neurofibromatosis and a Factor V Leiden Mutation	2017	Sultan Qaboos University Medical Journal
(R) Jelting et al.	Patient-controlled analgesia with remifentanil vs. alternative parenteral methods for pain management in labour: a Cochrane systematic review	2017	Anaesthesia
Leong et al.	A case series of vital signs-controlled, patient-assisted intravenous analgesia (VPIA) using remifentanil for labour and delivery	2017	Anaesthesia
(R) Melber und Sia	“Do no harm” - Where to place remifentanil for labour analgesia?	2017	Trends in Anaesthesia and Critical Care
(R) Phillips et al.	Parenteral opioid analgesia: Does it still have a role?	2017	Best practice & research. Clinical anaesthesiology
(R) Weibel et al.	Patient-controlled analgesia with remifentanil versus alternative parenteral methods for pain management in labour	2017	The Cochrane database of systematic reviews
Weiniger et al.	Analysis of Physiological Respiratory Variable Alarm Alerts Among Laboring Women Receiving Remifentanil	2017	Anesthesia and Analgesia
Engelen et al.	Remifentanil PCIA during labor and delivery: can we improve maternal monitoring?	2016	Acta Anaesthesiologica Belgica
Messmer et al.	A prospective observational study of maternal oxygenation during remifentanil patient-controlled analgesia use in labour	2016	Anaesthesia
(R) Ohashi et al.	Remifentanil for labor analgesia: a comprehensive review	2016	Journal of Anesthesia
(R) Stourac et al.	The analgesic efficacy of remifentanil for labour. Systematic review of the recent literature	2016	Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky
(R) Van de Velde und Carvalho	Remifentanil for labor analgesia: an evidence-based narrative review	2016	International Journal of Obstetric Anesthesia

Abdalla et al.	Combination of dexmedetomidine and remifentanyl for labor analgesia: A double-blinded, randomized, controlled study	2015	Saudi Journal of Anaesthesia
Jost et al.	Effect-site concentration of remifentanyl during patient-controlled analgesia in labour	2015	International Journal of Obstetric Anesthesia
Rehberg et al.	Can remifentanyl use in obstetrics be improved by optimal patient-controlled analgesia bolus timing?	2015	British Journal of Anaesthesia
(R) Solek-Pastuszka et al.	Remifentanyl for labour pain relief	2015	Anaesthesiology Intensive Therapy
(R) Van de Velde	Patient-controlled intravenous analgesia remifentanyl for labor analgesia: time to stop, think and reconsider	2015	Current Opinion in Anaesthesiology
Günes et al.	The Comparison of Patient-Controlled Remifentanyl Administered by Two Different Protocols (Bolus and Bolus+Infusion) and Intramuscular Meperidine for Labor Analgesia	2014	Turkish Journal of Anaesthesiology & Reanimation
(R) Devabhakthuni	Efficacy and safety of remifentanyl as an alternative labor analgesic	2013	Clinical Medicine Insights: Women's Health
Jost et al.	Modified patient-controlled remifentanyl bolus delivery regimen for labour pain	2013	Anaesthesia
Konefal et al.	Remifentanyl patient-controlled analgesia for labor - monitoring of newborn heart rate, blood pressure and oxygen saturation during the first 24 hours after delivery	2013	Archives of Medical Science
(R) Kranke et al.	Must we press on until a young mother dies? Remifentanyl patient controlled analgesia in labour may not be suited as a "poor man's epidural"	2013	BMC Pregnancy Childbirth
Marr et al.	Cardiac arrest in an obstetric patient using remifentanyl patient-controlled analgesia	2013	Anaesthesia
Shen et al.	Remifentanyl for labour analgesia: a double-blinded, randomised controlled trial of maternal and neonatal effects of patient-controlled analgesia versus continuous infusion	2013	Anaesthesia
Tveit et al.	Efficacy and side effects of intravenous remifentanyl patient-controlled analgesia used in a stepwise approach for labour: an observational study	2013	International Journal of Obstetric Anesthesia
Bonner und McClymont	Respiratory arrest in an obstetric patient using remifentanyl patient-controlled analgesia	2012	Anaesthesia
Kinney et al.	Emergency bedside cesarean delivery: lessons learned in teamwork and patient safety	2012	BMC Research Notes
(R) Schnabel et al.	Remifentanyl for labour analgesia: a meta-analysis of randomised controlled trials	2012	European Journal of Anaesthesiology
Buehner et al.	Remifentanyl patient-controlled analgesia for labour: a complete audit cycle	2011	Anaesthesia and Intensive Care
Jaskot et al.	Method of analgesia for labor in relation to newborn condition, cord blood cortisol and interleukin-6 levels	2011	Ginekologia polska
Dell'Edera et al.	Biochemical and molecular characterization of von Willebrand disease type 2N in a pregnant patient who gave birth under analgesia with remifentanyl	2011	Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents
Volmanen et al.	Timing of intravenous patient-controlled remifentanyl bolus during early labour	2011	Acta Anaesthesiologica Scandinavica
Frambach et al.	Patient-controlled intravenous analgesia with remifentanyl as an alternative to epidural analgesia during labor: case series and discussion of medicolegal aspects	2010	Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie
Gowreesunker und Roelants	Patient-controlled intravenous analgesia using remifentanyl in two parturients with twin pregnancies : Case Report	2010	Acta Anaesthesiologica Belgica

(R) Soares et al.	Remifentanil as analgesia for labor	2010	Brasilian Journal of Anesthesiology
(R) Arnal et al.	Intravenous remifentanyl for labor analgesia	2009	Revista española de anestesiología y reanimación
D'Onofrio et al.	The efficacy and safety of continuous intravenous administration of remifentanil for birth pain relief: an open study of 205 parturients	2009	Anesthesia and Analgesia
(R) Hinova und Fernando	Systemic remifentanil for labor analgesia	2009	Anesthesia and Analgesia
(R) Hill	The use of remifentanil in obstetrics	2008	Anesthesiology Clinics
(R) Hill	Remifentanil in obstetrics	2008	Current Opinion in Anaesthesiology
(R) Hill	Remifentanil patient-controlled analgesia should be routinely available for use in labour	2008	International Journal of Obstetric Anesthesia
Balcioglu et al.	Patient-controlled intravenous analgesia with remifentanil in nulliparous subjects in labor	2007	Expert Opinion on Pharmacotherapy
Balki et al.	Remifentanil patient-controlled analgesia for labour: optimizing drug delivery regimens	2007	Canadian Journal of Anaesthesia
(R) Evron und Ezri	Options for systemic labor analgesia	2007	Current Opinion in Anaesthesiology
Volikas et al.	Maternal and neonatal side-effects of remifentanil patient-controlled analgesia in labour	2005	British Journal of Anaesthesia
Novoa et al.	Obstetric analgesia and anesthesia with remifentanyl in a patient with von Willebrand disease	2003	Revista española de anestesiología y reanimación
Owen et al.	Prolonged intravenous remifentanil infusion for labor analgesia	2002	Anesthesia and Analgesia
Volmanen et al.	Remifentanil in obstetric analgesia: a dose-finding study	2002	Anesthesia and Analgesia
Blair et al.	Patient-controlled analgesia for labour using remifentanil: a feasibility study	2001	British Journal of Anaesthesia
Roelants et al.	Patient-controlled intravenous analgesia using remifentanil in the parturient	2001	Canadian Journal of Anesthesia
Olufolabi et al.	A preliminary investigation of remifentanil as a labor analgesic	2000	Anesthesia and Analgesia
Thurlow und Waterhouse	Patient-controlled analgesia in labour using remifentanil in two parturients with platelet abnormalities	2000	British Journal of Anaesthesia
Jones et al.	Patient-controlled analgesia using remifentanil in the parturient with thrombocytopenia	1999	Anaesthesia

(R): Review

Für die jeweiligen Fallzahlen, Dosierungen und Studienergebnisse siehe Tabelle 3.

Tabelle 3: Fallzahlen, Dosierungen und Ergebnisse zu Remifentanil

Referenz	Fallzahlen	Bolus / Infusion	Lockout (Min.)	Ergebnis
Jones et al.	3	0,5 µg/kg	2 - 3	Gute Analgesie, ohne relevante NW bei adäquater Dosierung
Olufolabi et al.	4	0,25-0,5 µg/kg	2 - 5	Signifikante NW bei manueller Bolusapplikation
Thurlow und Waterhouse	2	20 µg über 20 s	3	Sehr gute Analgesie ohne Zwischenfälle
Blair et al.	21	0,25-1 µg/kg 0-0,05 µg/kg/Min.	2	Effektive und sichere Analgesie

Roelants et al.	6	25 µg 0,05 µg/kg/Min.	5	Effektive und sichere Analgesie, wenn PDA nicht möglich
Owen et al.	1	0,05-0,2 µg/kg/Min.	k.A.	Effektive und sichere Anwendung über 34 Std. bei einer Risikoschwangerschaft
Volmanen et al.	20	0,2-0,8 µg/kg	1	Effektive Analgesie, aber häufig mütterliche NW
Novoa et al.	1	24 µg	5	Sichere und effektive Methode
Volikas et al.	50	0,5 µg/kg	2	Gute Analgesie, keine Zwischenfälle, gutes neonatales Outcome
Balki et al.	20	0,25-1 µg/kg 0,025-0,1 µg/kg/Min.	2	Fixer Bolus und variable Infusion mit weniger NW assoziiert
Balcioglu et al.	60	15-20 µg 0,1 bzw. 0,15 µg/kg/Min.	5	Bolus und Infusion bieten gute Analgesie
D'Onofrio et al.	205	0,025-0,15 µg/kg/Min.	k.A.	Gute Analgesie bei wenig mütterlichen und keinen kindlichen NW
Gowreesunker und Roelants	2	0,4 µg/kg 0,05 µg/kg/Min.	5	Bei Zwillingsgeburt, nicht als Routine. Nur, wenn PDA nicht möglich
Frambach et al.	4	20-60 µg	1 - 5	Sichere und gute Analgesie unter bestimmten Voraussetzungen
Volmanen et al.	50	0,4 µg/kg	1	Bolus während Wehenpause verbessert nicht Analgesie
Kinney et al.	1	0,8 µg/kg 0,04 µg/kg/Min.	5	Dosierungsfehler führt zu HKS
Bonner und McClymont	1	40µg	2	Atemstillstand, vermutlich aufgrund einer Überdosierung
Tveit et al.	41	0,15-1,05 µg/kg	2	Gute Analgesie mit hoher Zufriedenheit, Atemdepression möglich
Shen et al.	53	0,1-0,4 µg/kg 0,05-0,2 µg/kg/Min.	2	PCA liefert bessere Analgesie als kontinuierliche Infusion
Marr et al.	1	40µg	2	Viele Faktoren, die zu einem HKS geführt haben
Konefal et al.	44	0,2 µg/kg	2	Unbeeinträchtigt Outcome innerhalb ersten 24 Std.
Jost et al.	23	20-60 µg 0,01 µg/kg/Min.	1	Modifiziertes Schema reduziert Adjustierungen und Anforderungen in Sperrzeit
Gunes et al.	60	0,25 µg/kg 0,025 µg/kg/Std.	2	Bolus und Infusion dem alleinigen Bolus überlegen
Rehberg et al.	43	35 µg	k.A.	Dieses Model nicht geeignet, Boluszeitpunkt zu optimieren
Jost et al.	23	20-60 µg 0,01 µg/kg/Min.	1	Wissen über Wirkortkonzentration reduziert möglicherweise Schmerzweite und NW
Abdalla et al.	60	0,25-1 µg/kg	2	Synergistischer Effekt von DMET reduziert Analgetikabedarf und NW
Messmer et al.	64	20-50 µg	1	70% mit Hypoxämie, Sauerstoff reduziert Hypoxämiedauer

Galvez et al.	1	0,01 - 0,25 µg/kg/Min.	k.A.	Zufriedenstellende Analgesie und gutes Outcome
Leong et al.	29	20-50 µg 0,025-0,1 µg/kg/Min.	1	Ein Viertel mit Bradykardie und die Hälfte mit Hypoxämie
Weiniger et al.	19	20-60 µg	1 - 2	Mehr als die Hälfte mit Apnoe, hierfür SpO ₂ nicht gut geeignet
Boterenbrood et al.	60	28 µg	3	Vermeehrt CTG-Veränderungen ohne Einfluss auf neonatales Outcome
Melber et al.	5470	20-40 µg bzw. 10-30 µg (ab 2013)	2	Rate an Nebenwirkungen sehr selten
Murray et al.	8170	40 µg	2	Beliebteste Analgesie; keine schlechteren Outcomes
Gould und Bhatia	1	20 µg	3	Gute Analgesie und hohe Zufriedenheit

NW: Nebenwirkungen; HKS: Herz-Kreislauf-Stillstand; DMET: Dexmedetomidin

4.3 Remifentanil und Periduralanästhesie

Im Rahmen der Literatursuche konnten zu dem Thema Remifentanil-PCA und Periduralanästhesie 22 Studien und vier Reviews bzw. Metaanalysen identifiziert werden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 (nach Publikationsjahr absteigend) aufgelistet.

Tabelle 4: Arbeiten zum Thema R-PCA und Periduralanästhesie

Autoren	Titel	Jahr	Zeitschrift
Jia et al.	Curative effect of remifentanil on labor analgesia in newborns	2020	Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine
(R) Lu et al.	Remifentanil patient-controlled versus epidural analgesia on intrapartum maternal fever: a systematic review and meta-analysis	2020	BMC Pregnancy Childbirth
Sügür et al.	Labor analgesia: Comparison of epidural patient-controlled analgesia and intravenous patient-controlled analgesia	2020	Agri - The Journal of the Turkish Society of Algology
Thorbiörnson et al.	Duration of labor, delivery mode and maternal and neonatal morbidity after remifentanil patient-controlled analgesia compared with epidural analgesia	2020	European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology
Karadjova et al.	Side Effects of Intravenous Patient-Controlled Analgesia with Remifentanil Compared with Intermittent Epidural Bolus for Labour Analgesia - A Randomized Controlled Trial	2019	Prilozi
Ortiz et al.	Influence of Different Methods of Intrapartum Analgesia on the Progress of Labour and on Perinatal Outcome	2019	Geburtshilfe und Frauenheilkunde
Freeman et al.	An economic analysis of patient controlled remifentanil and epidural analgesia as pain relief in labour (RAVEL trial); a randomised controlled trial	2018	PLOS One

Logtenberg et al.	Pharmacological pain relief and fear of childbirth in low risk women; secondary analysis of the RAVEL study	2018	BMC Pregnancy Childbirth
(R) Lee et al.	Remifentanyl as an alternative to epidural analgesia for vaginal delivery: A meta-analysis of randomized trials	2017	Journal of Clinical Anesthesia
Logtenberg et al.	Labour pain with remifentanyl patient-controlled analgesia versus epidural analgesia: a randomised equivalence trial	2017	BJOG – An International Journal of Obstetrics and Gynaecology
Douma et al.	Differences in maternal temperature during labour with remifentanyl patient-controlled analgesia or epidural analgesia: a randomised controlled trial	2015	International Journal of Obstetric Anesthesia
Frauenfelder et al.	Patient satisfaction between remifentanyl patient-controlled analgesia and epidural analgesia for labor pain	2015	Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica
Freeman et al.	Patient controlled analgesia with remifentanyl versus epidural analgesia in labour: randomised multicentre equivalence trial	2015	British Medical Journal (Clinical Research Edition)
Lin et al.	Intravenous remifentanyl versus epidural ropivacaine with sufentanil for labour analgesia: a retrospective study	2014	PLOS One
(R) Liu et al.	A comparison of remifentanyl patient-controlled intravenous analgesia with epidural analgesia: a meta-analysis of randomized controlled trials	2014	Anesthesia and Analgesia
Stocki et al.	A randomized controlled trial of the efficacy and respiratory effects of patient-controlled intravenous remifentanyl analgesia and patient-controlled epidural analgesia in laboring women	2014	Anesthesia and Analgesia
Stourac et al.	Comparison of patient-controlled remifentanyl with epidural bupivacaine and sufentanil for labour analgesia: randomised controlled trial	2014	Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University Palacky
Ismail und Hassanin	Neuraxial analgesia versus intravenous remifentanyl for pain relief in early labor in nulliparous women	2012	Archives of Gynecology and Obstetrics
(R) Jones et al.	Pain management for women in labour: an overview of systematic reviews	2012	The Cochrane database of systematic reviews
Tveit et al.	Labour analgesia: a randomised, controlled trial comparing intravenous remifentanyl and epidural analgesia with ropivacaine and fentanyl	2012	European Journal of Anaesthesiology
Douma et al.	A randomised comparison of intravenous remifentanyl patient-controlled analgesia with epidural ropivacaine/sufentanil during labour	2011	International Journal of Obstetric Anesthesia
Jaskot et al.	Method of analgesia for labor in relation to newborn condition, cord blood cortisol and interleukin-6 levels	2011	Ginekologia polska
El-Kerdawy und Farouk	Labor analgesia in preeclampsia: remifentanyl patient controlled intravenous analgesia versus epidural analgesia	2010	Middle East Journal of Anaesthesiology
Solek-Pastuszka et al.	Patient-controlled continuous epidural analgesia vs intravenous remifentanyl infusion for labour anaesthesia	2009	Anaesthesiology Intensive Therapy
Volmanen et al.	Intravenous remifentanyl vs. epidural levobupivacaine with fentanyl for pain relief in early labour: a randomised, controlled, double-blinded study	2008	Acta Anaesthesiologica Scandinavica
Rabie et al.	Remifentanyl by patient controlled analgesia compared with epidural analgesia for pain relief in labour	2006	Alexandria Journal of Anaesthesia and Intensive Care

(R): Review

Für die jeweiligen Fallzahlen, Dosierungen und Studienergebnisse siehe Tabelle 5.

Tabelle 5: Fallzahlen, Dosierungen und Ergebnisse zu R-PCA & PDA

Referenz	Fallzahlen (R / PDA)	Dosierungen	Ergebnis
Rabie et al.	15 / 15	R-PCA: Bolus 0,4 µg/kg über 20s; Lockout 1 Min. PDA: B 1% + F 2 µg/ml; LD 15 ml; Infusion 6-10 ml/h	R-PCA: schlechtere Analgesie; gleiche Zufriedenheit; mehr Sedierung
Volmanen et al.	24 / 21	R-PCA: Bolus 0,1-0,9 µg/kg; Lockout 1 Min. PDA: 20 ml LB 0,625% + F 2 µg/ml	R-PCA: schlechtere Analgesie; mehr Hypoxämie und Sedierung
Sołek-Pastuszka et al.	26 / 26	R-PCA: Bolus 0,2µg/kg; Lockout 2 Min. PCEA: 0,125% B + 0,2 µg/kg F 1ml/h; Bolus 4ml; Lockout 15 Min.	R-PCA: Innerhalb ersten beiden Std. schlechtere Analgesie; danach kein Unterschied
El-Kerdawy und Farouk	15 / 15	R-PCA: Bolus 0,25-0,5µg/kg; 0,05µg/kg/Min.; Lockout 5 Min. PDA: B + F (lokale Protokoll; keine nähere Angabe)	R-PCA: ähnliche Analgesie und Zufriedenheit bei Präeklampsie
Douma et al.	10 / 10	R-PCA: Bolus 40µg über 36s; Lockout 2 Min.; max. 1200µg/h PDA: LD 12,5ml R 0,2%; R 0,1% + 0,5µg/ml S, 10ml/h	R-PCA: schlechtere Analgesie; gleiche Zufriedenheit
Tveit et al.	19 / 20	R-PCA: Bolus 0,15-1,05µg/kg; Lockout 2 Min. PDA: LD 15ml R 0,1% + 2µg/ml F; Infusion 5-15ml/h; Bolus 5ml	R-PCA: ähnliche Analgesie und Zufriedenheit; mehr Hypoxämie und Sedierung
Ismail und Hassanin	380 / 380	R-PCA: Bolus 0,1-0,9µg/kg; Lockout 1 Min. PDA: LD 8ml LB 0,125% + 2µg/ml F; LB 0,125% + 2µg/ml F 8ml/h; Bolus 5-10ml LB 0,125%	R-PCA: schlechtere Analgesie und Zufriedenheit
Stourac et al.	12 / 12	R-PCA: Bolus 20-40µg; Lockout 3 Min. PDA: LD 12,5mg B + 5µg S; Bolus mit halber Dosierung alle 60-90 Min.	R-PCA: keine signifikanten Unterschiede bzgl. Analgesie und Zufriedenheit
Stocki et al.	19 / 20	R-PCA: Bolus 20-60µg; Lockout 2 Min. PCEA: LD 15ml B 0,1% + 50µg F; Infusion B 0,1% + 2µg/ml F; 5ml/h; Bolus 10ml; Lockout 20 Min.	R-PCA: schlechtere Analgesie; ähnliche Zufriedenheit
Lin et al.	170 / 200	R-PCA: Bolus 0,4µg/kg; 0,04-0,05µg/kg/min.; Lockout 5 Min. PDA: LD 10ml R 0,068% + S 0,3µg/ml; Infusion 5-10ml/h; Bolus 5ml; Lockout 15 Min.	R-PCA: geringere Analgesie und Zufriedenheit; mehr Sedierung und Hypoxämie
Freeman et al.	709 / 705	R-PCA: Bolus 20-40µg; Lockout 3 Min. PDA: lokales Protokoll (keine näheren Angaben)	R-PCA: geringere Zufriedenheit; mehr Hypoxämie
Frauenfelder et al.	166 / 124	R-PCA: Bolus 30mg; Infusion 80-120µg/h; Lockout 5 Min. PDA: 6-8ml/h B 0,125% + 0,2µg/ml S	R-PCA: schlechtere Analgesie; gleiche Zufriedenheit
Douma et al.	49 / 49	R-PCA: Bolus 40µg über 36s; Lockout 2 Min.; max. 1200µg/h PDA: LD 25mg R; Infusion R 0,1% + S 0,5µg/ml, 10ml/h	R-PCA: geringere Analgesie; gleiche Zufriedenheit; weniger Fieber, mehr Hypoxämie
Logtenberg et al.	203 / 206	R-PCA: Bolus 20-40µg; Lockout 3 Min. PDA: LD 25mg R; Infusion R 0,1% + S 0,5µg/ml	R-PCA: geringere Zufriedenheit
Ortiz et al.	60 / 64	R-PCA: Bolus 20µg; Lockout 4 Min. PDA: 8-10mg R 0,2% + 6-7,5µg S; alle 60-90 Min.	bei beiden verlängerte Austreibungsphase
Karadjova et al.	80 / 75	R-PCA: Bolus 0,2-1 µg/kg; Lockout 2 Min. PDA: 10ml 0,1% B + 50µg F initial; 10ml 0,0625% B + 2mg/ml F; Lockout 1 Std.; ggf. Bolus 5ml B 0,1%	R-PCA: mehr Sedierung und Nausea; weniger Juckreiz, erhöhte Temp. und CTG-Veränderungen

Thorbiörnson et al.	69 / 138	R-PCA: Bolus 0,1-0,8 µg/kg; Lockout 2 Min. PDA: B + S (keine nähere Angaben)	R-PCA: kürzere Geburten; mehr Spontangeburt; besseres neonatales Outcome
Sügür et al.	17 / 20	R-PCA: Bolus 0,05 µg/kg; 20 µg/h; Lockout 5 Min. PCEA: B 1,25% + 2µg/ml F; Infusion 5ml/h; Bolus 5ml; Lockout 20 Min.	R-PCA: schlechtere Analgesie; Zufriedenheit und NW ähnlich
Jia et al.	40 / 40	R-PCA: Bolus 0,25 µg/kg; 0,05 µg/kg/Min.; Lockout 2 Min. PCEA: 1,5mg R + 2,5µg S; Infusion 6ml/h; Bolus 2ml; Lockout 15 Min.	R-PCA: Innerhalb erster Std. kein Unterschied in Analgesie, zur Geburt schlechtere Analgesie als PCEA, keine vermehrten NW

B: Bupivacain; LB: Levobupivacain; R: Ropivacain; F: Fentanyl; S: Sufentanil; LD: Loading Dose; NW: Nebenwirkungen

4.4 Remifentanil und Pethidin

Im Rahmen der Literatursuche konnten 13 Studien und ein Review zum Thema Remifentanil-PCA und Pethidin gefunden werden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 (nach Publikationsjahr absteigend) aufgelistet.

Tabelle 6: Arbeiten zum Thema Remifentanil-PCA und Pethidin

Autoren	Titel	Jahr	Zeitschrift
Ortiz et al.	Influence of Different Methods of Intrapartum Analgesia on the Progress of Labour and on Perinatal Outcome	2019	Geburtshilfe und Frauenheilkunde
Moran et al.	Qualitative exploration of women's experiences of intramuscular pethidine or remifentanil patient-controlled analgesia for labour pain	2019	BMJ Open
Wilson et al.	Intravenous remifentanil patient-controlled analgesia versus intramuscular pethidine for pain relief in labour (RESPITE): an open-label, multicentre, randomised controlled trial	2018	The Lancet
Günes et al.	The Comparison of Patient-Controlled Remifentanil Administered by Two Different Protocols (Bolus and Bolus+Infusion) and Intramuscular Meperidine for Labor Analgesia	2014	Turkish Journal of Anaesthesiology & Reanimation
(R) Leong et al.	A comparison between remifentanil and meperidine for labor analgesia: a systematic review	2011	Anesthesia and Analgesia
Jaskot et al.	Method of analgesia for labor in relation to newborn condition, cord blood cortisol and interleukin-6 levels	2011	Ginekologia polska
Ng et al.	A double-blind randomised comparison of intravenous patient-controlled remifentanil with intramuscular pethidine for labour analgesia	2011	Anesthesia
Douma et al.	Obstetric analgesia: a comparison of patient-controlled meperidine, remifentanil and fentanyl in labour	2010	British Journal of Anaesthesia

Shahriari et al.	A randomized controlled trial of intravenous remifentanil compared with intramuscular meperidine for pain relief in labor	2007	Journal of Medical Sciences
Calderón et al.	Intravenous remifentanil delivered through an elastomeric device versus intramuscular meperidine comparative study for obstetric analgesia	2006	Revista de la Sociedad Espanola del Dolor
Evron et al.	Remifentanil: a novel systemic analgesic for labor pain	2005	Anesthesia and Analgesia
Blair et al.	Patient controlled analgesia for labour: a comparison of remifentanil with pethidine	2005	Anaesthesia
Thurlow et al.	Remifentanil by patient-controlled analgesia compared with intramuscular meperidine for pain relief in labour	2002	British Journal of Anaesthesia
Volikas und Male	A comparison of pethidine and remifentanil patient-controlled analgesia in labour	2001	International Journal of Obstetric Anesthesia

(R): Review

Bei fünf der zwölf Studien handelt es sich um doppelblinde RCTs (Volikas und Male 2001; Blair et al. 2005; Evron et al. 2005; Douma et al. 2010; Ng et al. 2011). Vier weitere Studien sind nicht-doppelblinde RCTs (Calderón et al. 2006; Shahriari und Khooshideh 2007; Gunes et al. 2014; Wilson et al. 2018). Die Studie von Thurlow et al. (2002) ist eine offene Pilotstudie, die die Remifentanil-PCA mit Pethidin i.m. vergleicht. Moran et al. (2019) führten eine qualitative Substudie der RESPITE-Studie von Wilson et al. (2018) durch, in der sie Erfahrungen der Frauen während der Geburt vergleichen. Der Einfluss von unterschiedlichen Analgesiemethoden auf den Geburtsverlauf und das neonatale Outcome wurde in einer retrospektiven Kohortenstudie von Ortiz et al. (2019) untersucht. Innerhalb all dieser Studien bekamen insgesamt 556 Frauen Remifentanil und 555 Frauen Pethidin verabreicht. Bei der Applikation von Remifentanil kamen in elf der 13 Studien ausschließlich PCA-Boli ohne kontinuierliche Infusion zum Einsatz. Bei Calderon et al. (2006) sowie Günes et al. (2014) wurden sowohl PCA-Boli als auch eine kontinuierliche Infusion verwendet. Pethidin wird in drei der 13 Studien via PCA, in zwei Studien i.v. und in acht der 13 Studien i.m. appliziert. Für die jeweiligen Fallzahlen, Dosierungen und Studienergebnisse siehe Tabelle 7.

Tabelle 7: Fallzahlen, Dosierungen und Ergebnisse zu R-PCA & Pethidin

Referenz	Fallzahlen		R- PCA	Pethidin	Ergebnis
	(R / P)	Bolus	Lockout (Min.)		
Volikas et al.	9 / 8	0,5 µg/kg	2	PCA: Bolus 10 mg Lockout 5 Min. max. 100 mg/h	R-PCA: effektivere Analgesie und besseres neonatales Outcome
Thurlow et al.	18 / 18	20 µg	3	100mg i.m.	R-PCA: effektivere Analgesie
Blair et al.	20 / 19	40 µg	2	PCA: Bolus 15 mg Lockout 10 Min.	R-PCA: höhere Zufriedenheit
Evron et al.	43 / 45	20 µg (5 µg-Schritte) max. 1500 µg/h	3	75 mg über 30 Min. max. 200 mg	R-PCA: effektivere Analgesie und besseres mütterliches & neonatales Outcome

Calderon et al.	12 / 12	50 µg 0,025 µg/kg/Min.	30	1 mg/kg i.m. alle 4h	R-PCA: effektivere Analgesie und höhere Zufriedenheit
Shahriari et al.	20 / 20	25-50 µg	4	1 mg/kg i.m. max. 200 mg	R-PCA: effektivere Analgesie und höhere Zufriedenheit
Douma et al.	52 / 53	40 µg, max. 1200 µg/h	2	PCA: Initial 49,5 mg Bolus 5 mg Lockout 10 Min. max. 200 mg	R-PCA: effektivere Analgesie innerhalb der ersten Stunde und höhere Zufriedenheit
Jaskot et al.	23 / 34	0,2 µg/kg	k. A.	50 mg i.m.	R-PCA: kein Einfluss auf neonatales Outcome
Ng et al.	34 / 34	25 µg (<60 kg) 30 µg (>60 kg)	3,75 - 4,5	50 mg (<60 kg) i.m. 75 mg (>60 kg) i.m.	R-PCA: effektivere Analgesie und höhere Zufriedenheit
Günes et al.	30 / 30	a) 0,25 µg/kg ODER b) 0,25 µg/kg & 0,025 µg/kg/h	2	1 mg/kg i.m.	R-PCA: effektivere Analgesie
Wilson et al.	201 / 199	30-40 µg	2	100 mg i.m. max 400 mg	R-PCA: effektivere Analgesie und weniger Konversion zur PDA
Moran et al.	30 / 19	30-40 µg	2	100 mg i.m. max 400 mg	R-PCA: weniger Probleme beim Stillen
Ortiz et al.	64 / 64	20 µg	4	100 mg i.v.	R-PCA: verlängerte Austreibungsphase

4.5 Remifentanil und Fentanyl

Im Rahmen der Literatursuche konnten zwei Studien zum Thema Remifentanil-PCA und Fentanyl gefunden werden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 aufgelistet.

Tabelle 8: Arbeiten zum Thema Remifentanil-PCA und Fentanyl

Autoren	Titel	Jahr	Zeitschrift
Marwah et al.	Remifentanil versus fentanyl for intravenous patient-controlled labour analgesia: an observational study	2012	Canadian Journal of Anaesthesia
Douma et al.	Obstetric analgesia: a comparison of patient-controlled meperidine, remifentanil and fentanyl in labour	2010	British Journal of Anaesthesia

Bei der Studie von Douma et al. (2010) handelt es sich um eine doppelblinde RCT, die die Remifentanil-PCA mit einer Fentanyl-PCA vergleicht. Hier kommen sowohl bei Remifentanil als auch bei Fentanyl ausschließlich PCA-Boli zum Einsatz. In der retrospektiven Kohortenstudie von Marwah et al. (2012) wird ebenfalls die Remifentanil-PCA mit einer Fentanyl-PCA verglichen. Anders als bei Douma et al. (2010) werden die PCA-Boli von einer basalen Remifentanilinfusion begleitet. Beide Untersuchungen

zusammen umfassen insgesamt 204 Frauen. Für die jeweiligen Fallzahlen, Dosierungen und Studienergebnisse siehe Tabelle 9.

Tabelle 9: Fallzahlen, Dosierungen und Ergebnisse zu R-PCA & Fentanyl

Referenz	Fallzahlen (R / F)	R- PCA Bolus	PCA Lockout (Min.)	Fentanyl	Ergebnis
Douma et al.	52 / 54	40 µg max. 1200 µg/h	2	PCA: Initial 50 µg Bolus 20 µg Lockout 5 Min. max. 240 µg/h	R-PCA: effektivere Analgesie innerhalb der ersten Stunde und höhere Zufriedenheit
Marwah et al.	47 / 51	0,25 µg/kg & 0,025 µg/kg/Min. max. 3 mg/4 h	2	PCA: Bolus 25-50 µg Lockout 3-6 Min. max. 1-1,5 mg/4 h	R-PCA: vergleichbare Analgesie, aber besseres neonatales Outcome

4.6 Remifentanyl und Lachgas

Im Rahmen der Literatursuche konnten zwei Studien zum Thema Remifentanyl-PCA und Lachgas gefunden werden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 aufgelistet.

Tabelle 10: Arbeiten zum Thema Remifentanyl-PCA und Lachgas

Autoren	Titel	Jahr	Zeitschrift
Varposhti et al.	Comparison of remifentanyl: Entonox with Entonox alone in labor analgesia	2013	Advanced Biomedical Research
Volmanen et al.	Comparison of remifentanyl and nitrous oxide in labour analgesia	2005	Acta Anaesthesiologica Scandinavica

Bei den beiden Untersuchungen handelt es sich um randomisierte, doppelblinde Cross-over Studien, die zusammen insgesamt 45 schwangere Frauen umfassten. In der von Volmanen et al. (2005) erfolgte die Remifentanyl-PCA ausschließlich mit PCA-Boli. Bei Varposhti et al. (2013) kam neben den PCA-Boli eine kontinuierliche Infusion zum Einsatz. Die Inhalation von Lachgas erfolgte bei beiden Studien intermittierend. Für die jeweiligen Fallzahlen, Dosierungen und Studienergebnisse siehe Tabelle 11.

Tabelle 11: Fallzahlen, Dosierungen und Ergebnisse zu R-PCA und Lachgas

Referenz	Fallzahlen (R / L)	R- PCA Bolus	PCA Lockout (Min.)	Lachgas	Ergebnis
Volmanen et al.	9 / 6	40 µg	1	intermittierende Inhalation	R-PCA: effektivere Analgesie
Varposhti et al.	15 / 15	0,25 µg/kg 0,025 µg/kg/Min.	k.A.	intermittierende Inhalation	In Kombination effektivere Analgesie als Lachgas alleine

5 Diskussion

Warum bedarf es überhaupt einer weiteren Form der peripartalen Analgesie, steht doch mit der PDA bereits ein sehr effektives Verfahren zur Verfügung?

Obwohl weltweit Millionen Entbindende von den neuroaxialen Verfahren profitieren, gibt es weitaus mehr Schwangere, die aus den verschiedensten Gründen nicht die Möglichkeit besitzen, eine PDA zu erhalten. Um die sichere Anwendung einer neuroaxialen Analgesie gewährleisten zu können, sind entwickelte Krankenhäuser mit etablierten Strukturen, ausreichenden Ressourcen und erfahrener Anästhesiepersonal notwendig (Volmanen und Alahuhta 2004). Doch die Personal- und Ressourcenvorhaltung ist sehr kostenintensiv und daher in weiten Teilen, besonders in Entwicklungsländern, nicht verfügbar.

Auch dort, wo das Gesundheitssystem gut ausgebildet ist, steht nicht allen Frauen immer eine PDA zur Verfügung. Die Anwendungsquote der PDA differiert teilweise erheblich und liegt in höher entwickelten Ländern zwischen 12% und 77% (Ronel und Weiniger 2019b). Und selbst in den Situationen, in denen neuroaxiale Verfahren uneingeschränkt in Anspruch genommen werden könnten, gibt es Frauen, die keine PDA wünschen bzw. weniger invasive Techniken präferieren.

Darüber hinaus gibt es einen erheblichen Anteil von Frauen, bei denen aufgrund von Kontraindikationen eine PDA nicht angewendet werden kann.

Zwischen der effektiven, aber invasiven PDA und nicht-invasiven Verfahren mit wenig analgetischer Wirkung herrscht ein großer Bedarf an adäquat schmerzlindernden Maßnahmen mit minimaler Invasivität. Seit Ende der 1990er Jahre scheint mit Remifentanyl, insbesondere aufgrund seiner Pharmakokinetik, eine geeignete Alternative gefunden worden zu sein.

Wie in Abbildung 3 ersichtlich wird, nimmt das Interesse an der Remifentanyl-PCA zur Linderung von Geburtsschmerzen im Laufe der letzten Jahre stetig zu. Obwohl sich die Publikationen hierzu mehren, gibt es insgesamt, im Vergleich zu anderen Themen und Fragestellungen, zurzeit nur eine geringe Anzahl an Studien. Leider muss man feststellen, dass die Evidenz in mehreren Punkten bis heute noch nicht ausreichend ist, um die Ergebnisse mancher Untersuchungen auf weite Teile der schwangeren Population übertragen zu können. Viele Studien sind bzgl. ihres Evidenzlevels nur von schlechter bis moderater Qualität, da sie oftmals aufgrund kleiner Fallzahlen keine ausreichende Power besitzen oder ein zu kurzes Zeitintervall umfassen (Devab-

hakthuni 2013). Des Weiteren sind die Endpunkte der einzelnen Studien unterschiedlich definiert und somit nicht vergleichbar (Jelting et al. 2017). Um ein hohes Level an Evidenz zu erreichen, bedarf es hochqualitativer RCTs und Metaanalysen. Eine verblindete RCT ist der Goldstandard in der medizinischen Forschung, um die Effektivität und Sicherheit einer Methode zu untersuchen (Kabisch et al. 2011). Dabei wird ein Medikament oder eine Intervention mit einem Placebo bzw. einem bereits etablierten Verfahren verglichen. RCTs an Schwangeren sind mitunter aber nur schwer umzusetzen (Biller-Andorno und Wild 2003). Lediglich ein Drittel der Publikationen zu dem Thema sind Interventionsstudien, wovon nicht alle den Maßstab einer RCT erfüllen. Noch geringer ist der Anteil an Beobachtungsstudien. Er beträgt nur 21% (siehe Abbildung 4).

In über 20 Jahren der peripartalen Anwendung von Remifentanil hat es keine Studie zum Vergleich mit einem Placebo gegeben. Zum einen könnte man die Therapie mit einem Placebo in der Geburtshilfe als unethisch bewerten. Zum anderen ist der Schmerz während der Geburt multidimensional, sehr individuell und steigert sich mit dem Geburtsprogress (Larsen und Annecke 2018). Im Rahmen von RCTs beschränkt sich der Vergleich jedoch auf eine einzelne Methode, z.B. die Remifentanil-PCA oder die PDA. Für eine erfolgreiche Analgesie sind aber mehrere Faktoren relevant, die sich in Studien nicht so einfach nachbilden lassen.

Viele der oben aufgeführten Arbeiten sind außerdem nicht doppelt verblindet, da sich das im klinischen Alltag der Geburtshilfe nur schlecht umsetzen lässt. Eine PCA kann nur mit sehr großem Aufwand - wenn überhaupt - gegenüber einer Regionalanästhesie verblindet werden (Jelting et al. 2017).

Remifentanil ist bisher im Rahmen von Studien weitestgehend nur bei Entbindenden eingesetzt worden, die keine Komorbiditäten aufwiesen und deren Schwangerschaft komplikationslos verlief. In diversen Fallberichten ist allerdings ebenso der erfolgreiche Einsatz bei Frauen mit Komorbiditäten dokumentiert. Die sichere Anwendung einer R-PCA bei einer großen Fallzahl von Frauen mit unterschiedlichen Komorbiditäten mittels Studien zu belegen, wäre zwar wünschenswert, dürfte aber aufgrund der Heterogenität zahlreicher Erkrankungen sowie deren teilweise geringen Inzidenzen schwer umzusetzen sein. Daher können und sollen insbesondere auch Fallberichte eine sichere und effektive Anwendung demonstrieren. Allerdings ist hierbei zu beachten, dass Komplikationen im Rahmen einer Anwendung ggf. nicht publiziert werden.

Gould und Bhatia (2021) konnten bei einer Schwangeren mit Brugada Syndrom durch die R-PCA eine gute Analgesie ohne unerwünschte Wirkungen erzielen. Das Brugada Syndrom ist eine Ionenkanalerkrankung des Herzens und mit einer Prävalenz von 1 - 5 pro 10.000 Einwohner eine der häufigeren erblichen Formen arrhythmogener Erkrankungen (Steinfurt et al. 2015). Nach einer PDA mit Bupivacain, das weltweit sehr häufig für diese Form der neuroaxialen Analgesie eingesetzt wird, sind bereits typische EKG-Veränderungen, mit dem Potenzial schwere Arrhythmien zu induzieren, beschrieben worden (Phillips et al. 2003). Aus diesem Grund sollten Lokalanästhetika, insbesondere Bupivacain und Prilocain, bei Patienten mit Brugada Syndrom vermieden werden (Postema et al. 2009). Darüber hinaus zählt Fieber beim Brugada Syndrom zu den bekannten Auslösern von Herzrhythmusstörungen (Steinfurt et al. 2015). Erhöhte Körpertemperatur und Fieber sind insbesondere im Rahmen der geburtshilflichen PDA beschrieben (Lu et al. 2020).

Gálvez et al. (2017) beschreiben den erfolgreichen Einsatz einer R-PCA bei einer Schwangeren mit Neurofibromatose Typ 1 (NF 1) und Faktor V Leiden-Mutation, bei der aufgrund zahlreicher Neurofibrome am Rücken keine PDA möglich war. Die Inzidenz der NF 1 beträgt 1 : 3000. Neben den sehr häufig vorkommenden kutanen sowie plexiformen Neurofibromen kann die typische Skoliose eine Platzierung einer rückenmarknahen Regionalanalgesie verhindern (Farschtschi et al. 2020).

Mit einer Prävalenz von 1 - 3% ist das von-Willebrand Syndrom die häufigste angeborene Gerinnungsstörung (Kurth et al. 1999). Sowohl Novoa et al. (2003) als auch Dell'Edera et al. (2011) nutzten jeweils die R-PCA bei einer Schwangeren mit von-Willebrand Syndrom. Aufgrund der beeinträchtigten Blutgerinnung war bei den Frauen eine PDA kontraindiziert. In beiden Fällen konnte eine zufriedenstellende Analgesie erreicht werden. Trotz einer Notsectio unter Allgemeinanästhesie mit Remifentanyl, die aufgrund einer fetalen Fehllage ohne Zusammenhang mit der R-PCA nötig wurde, zeigte sich das Neugeborene ohne Beeinträchtigung oder Atemdepression (Novoa et al. 2003). Eine PDA kann beim von-Willebrand Syndrom nur empfohlen werden, wenn zuvor eine eingehende Gerinnungsdiagnostik stattgefunden hat. Während beim Typ 1 mit einer peripartalen Normalisierung der Blutgerinnung gerechnet werden kann, muss bei den Typen 2 und 3 nach vorheriger Nutzen-Risiko-Abwägung eine medikamentöse Optimierung der Blutgerinnung erfolgen (Englbrecht et al. 2011).

Auch im Falle einer Thrombozytopenie bzw. -pathie ist aufgrund einer kompromittierten Gerinnung eine neuroaxiale Analgesie kontraindiziert.

Im dritten Trimenon ist nach der Anämie die Thrombozytopenie mit 6-12% die zweithäufigste Blutbildveränderung während der Schwangerschaft (Bergmann und Rath 2015). Bei Thurlow et al. (2000) profitierten zwei Frauen mit Thrombozytopenie von einer guten Analgesie der R-PCA bei gleichzeitig fehlenden Nebenwirkungen und gutem neonatalen Outcome. Auch in der Fallserie von Jones et al. (1999) führte die R-PCA zu einer ausreichenden bis guten Analgesie bei drei Schwangeren mit Thrombozytopenie.

Remifentanil ist das einzige Opioid, das aufgrund seiner Esterhydrolyse unabhängig von Leber- und Nierenfunktion abgebaut wird. Daher ist sein Einsatz auch bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz weitestgehend uneingeschränkt möglich (Wilhelm et al. 2003). Darüber hinaus hat es gegenüber anderen Opioiden den Vorteil, dass es auch nach mehrstündiger Infusion nicht akkumuliert. Die Anwendung von Remifentanil zur peripartalen Analgesie bei einer Schwangeren mit prolongierter Geburt über 34 Stunden und diversen Komorbiditäten, die u.a. eine PDA verhinderten, lieferte eine gute Analgesie mit wenig Nebenwirkungen (Owen et al. 2002).

5.1 Analgesie und Zufriedenheit

„Schmerz ist eine unangenehme sensorische und emotionale Erfahrung, die mit tatsächlichem oder drohendem Gewebsschaden verbunden ist, oder dieser ähnelt“ (International Association for the Study of Pain 2020). Das Empfinden von Schmerz ist sehr individuell, wird durch biologische, psychologische sowie soziale Faktoren beeinflusst und hängt u.a. auch von der Lebenserfahrung ab (Raja et al. 2020).

Eine Geburt stellt eines der wenigen physiologischen Ereignisse dar, welche mit Schmerzen verbunden sind (Ullman et al. 2010). Sie ist eine der größten Ausnahmesituationen im Leben einer Frau und von diversen Faktoren geprägt wie z.B. Angst, Ungeduld, Ungewissheit, Schmerz und Schlafmangel (Kranke et al. 2016). Wie in allen Bereichen der Medizin, so wird auch in der Geburtshilfe eine zunehmende Schmerzreduktion bzw. -freiheit gefordert (Jochberger et al. 2017). In Abwesenheit von Kontra-

indikationen ist daher allein der mütterliche Wunsch nach Schmerzlinderung eine ausreichende medizinische Indikation (ACOG 2004).

Umso beachtlicher ist es, dass in mehr als einem Viertel der befragten Kliniken in Belgien gar keine analgetische Alternative angeboten wurde, wenn eine Periduralanalgesie nicht möglich war (Lavand'homme und Roelants 2009).

Bestimmte Situationen und Zustände sind dabei mit einem stärkeren bzw. schwächeren Schmerzempfinden assoziiert. Mehrgebärende empfinden den Schmerz oft nicht so intensiv wie Erstgebärende, weil ihr Muttermund durch vorangegangene Geburten bereits weicher und gedehnter ist. Auch eine fetale Fehllage kann zu besonders starken Schmerzen führen (Heesen und Veaser 2012). Bremerich et al. (2020) kommen zu dem Schluss, dass eine inadäquate Analgesie der R-PCA ein Hinweis auf eine fetale Lageanomalie sein kann.

Beim Geburtsvorgang sind eine aufrechte sowie seitliche Position weniger schmerzhaft als das Gebären auf dem Rücken (Jones et al. 2012). Theoretisch stellt die R-PCA keine große Einschränkung in der Bewegungsfreiheit dar. Die Schwangeren können uneingeschränkt ihre Position wechseln oder sogar in Begleitung umhergehen. Allerdings wurden ähnliche Einschränkungen von ein paar Frauen bemängelt (Moran et al. 2019).

Induzierte und augmentierte Geburten werden häufig als schmerzhafter empfunden (Jones et al. 2012). Meist finden diese Interventionen bei protrahierten Verläufen statt. Die R-PCA lässt sich auch über einen längeren Zeitraum ohne Gefahr einer Akkumulation verabreichen.

Besonders schmerzhaft Geburten sind mit einer erhöhten postnatalen Morbidität assoziiert. Dies betrifft insbesondere die Inzidenzen von Bondingproblemen, postnatalen Depressionen, posttraumatischen Belastungsstörungen und sexuellen Dysfunktionen (Jochberger et al. 2017).

Für einige Schwangere stellt die Abgabe der weiblichen Autonomie im Geburtsverlauf an die professionellen Akteure eine Pathologisierung der an sich natürlichen Geburt dar (Abou-Dakn 2017). Dieser Verlust von Selbstbestimmung gehört nach der Angst vor Komplikationen und kindlichen Schäden zu den häufigsten Ängsten einer werdenden Mutter im Zusammenhang mit der Geburt (Stauber 1998).

Angst führt in der Schmerzwahrnehmung zu einer stärkeren Intensität des erlebten Schmerzes und somit auch zu einem erhöhten Bedarf an adäquater Schmerztherapie. Eine individuelle Eins-zu-Eins-Betreuung im Kreißaal kann nicht nur diesen Bedarf deutlich senken, sondern kann auch zu kürzeren Geburtsphasen und einer Reduktion

von operativen Entbindungen führen (Knape et al. 2013). Aus diesem Grund stellt die fachlich-psychosoziale Betreuung durch die Geburtshelfer, trotz der vielen analgetischen Verfahren, eine der wichtigsten Säulen der modernen peripartalen Medizin dar. Seit Anfang der 70er Jahre befindet sich die patientenkontrollierte Analgesie in der Anwendung. Sie erhöht die Zufriedenheit und reduziert den Gesamtverbrauch von Analgetika (Sechzer 1971). Im nicht-geburtshilflichen postoperativen Setting und der Palliativmedizin wird die PCA weitverbreitet und erfolgreich eingesetzt. Aufgrund von Sicherheitsbedenken hat sie den Kreißsaal vielerorts jedoch noch nicht erreicht (Saravankumar et al. 2007; Kranke et al. 2013). Darüber hinaus hat die Schmerztherapie in Form einer PCA einen positiven psychologischen Effekt und wirkt dem o.g. Verlust der Autonomie entgegen. Sie gibt der Schwangeren die Möglichkeit, an der Reduktion ihrer Schmerzen aktiv und selbstbestimmt teilzuhaben.

Die ursprüngliche Indikation einer R-PCA war die Ablehnung und Unmöglichkeit einer PDA. Eine R-PCA kann jedoch nicht nur in diesen Fällen zum Einsatz kommen, sondern auch, wenn eine invasive Schmerztherapie wie die PDA nicht nötig ist. Das ist der Fall, wenn Frauen gerade so viel Analgesie brauchen, um den Schmerz ertragen zu können (Hill 2008b).

Für die meisten Frauen ist ein Schmerzlevel von 4 auf der NRS erträglich und akzeptabel (Volmanen und Alahuhta 2004). Die R-PCA ist in der Lage, eine Schmerzreduktion bis zu diesem Punkt zu erreichen (Volmanen et al. 2002; Evron et al. 2005). Heutzutage sind die klassischen Parameter wie maternale und perinatale Mortalität sowie Morbidität, allein nicht mehr ausreichend, um die Qualität der Geburtshilfe abzubilden. Der Zufriedenheitsgrad der Mutter bezüglich des Geburtserlebnisses muss hierfür mit einbezogen werden (Chalubinski et al. 2011). Die ausschließliche Betrachtung der Schmerzreduktion greift dabei jedoch zu kurz. Mit dem Fokus auf der Gesamtzufriedenheit sind das Gefühl der Kontrolle und Unterstützung viel wichtiger als eine umfassende Analgesie (Isaacs und Relton 2016).

Es konnten vier Faktoren identifiziert werden, die die Zufriedenheit im Rahmen der Geburt wesentlich bestimmen: die persönlichen Erwartungen einer Schwangeren, ihre eigenen Fähigkeiten, mit Schmerzen umzugehen, die Teilhabe an Entscheidungsfindungen und das Verhältnis zwischen der Schwangeren und dem medizinischen Personal (Hodnett 2002).

Im Punkt Teilhabe an Entscheidungsfindungen ist es wichtig, der Schwangeren eine Reihe von möglichen und wirksamen analgetischen Methoden anzubieten, sie hierüber zu beraten und ihr die Möglichkeit zu geben, anschließend selbst zu entscheiden.

Die Wahl und Teilhabe am Entscheidungsprozess ist eines der Schlüsselemente (Kranke und Lavand'homme 2012). Ziel der Aufklärung im Kreißaal ist es, der Schwangeren eine Nutzen-Risiko-Abwägung für und gegen mögliche Interventionen zu geben (Kranke et al. 2016).

Unzufriedenheit im Rahmen der Geburt beruht weniger auf der Methode an sich, sondern eher auf der (logistisch oder personell bedingten) Nichtverfügbarkeit von Analgesiemethoden und deren falschem bzw. verzögertem Einsatz (Hodnett 2002). Hier bietet die R-PCA einen klaren Vorteil gegenüber den neuroaxialen Verfahren. Das Zeitintervall bis zur Initiierung der Analgesie konnte durch eine R-PCA wesentlich verkürzt werden (Freeman et al. 2015).

Viele Faktoren beeinflussen die Schwangere bei der Auswahl einer Analgesiemethode. Dazu gehören auch die Ansichten und Bewertungen durch Geburtshelfer und Anästhesisten (Ronel und Weiniger 2019a). Alte Gewohnheiten werden nur schwer abgelegt, weshalb leider noch viel zu oft eine erfahrungsbasierte Medizin anstelle der evidenzbasierten Medizin überwiegt (Kranke und Lavand'homme 2012). Zwei häufige Gründe, warum eine R-PCA nicht eingesetzt wird, sind das Wissensdefizit bezüglich der Methode und die Ablehnung des Verfahrens seitens der Geburtshelfer (Lavand'homme und Roelants 2009).

Substanzen bzw. Methoden, die zur peripartalen Analgesie eingesetzt werden, sollen einen schnellen Wirkeintritt haben und nur so lange wirken, wie sie gebraucht werden und auch keine negativen Effekte auf Mutter bzw. Kind haben. Bisher hat noch keines der eingesetzten Verfahren all diese Ziele erfüllt. Es gibt keine Lösung, die für alle Eventualitäten in Frage kommt (Kranke und Lavand'homme 2012).

Seit 2012 gehört die R-PCA beispielsweise in Southampton mit ca. 400 Anwendungen pro Jahr zur Routine. 85% der Schwangeren sind mit dieser Form der Analgesie zufrieden, was sich in einer geringen Konversionsrate von 9% zeigt (Isaacs und Relton 2016). Auch in Belfast haben die Ärzte und Hebammen mit 8100 Einsätzen seit 2004 gute Erfahrungen gemacht. Nachdem dort die R-PCA mittlerweile die beliebteste Methode zur Schmerzreduktion ist, werden ein Drittel weniger Periduralkatheter gelegt (Murray et al. 2019).

Abdalla et al. (2015) konnten durch die Kombination einer R-PCA mit Dexmedetomidin (DMET) den Verbrauch von Remifentanyl um 53% senken. DMET ist ein starker alpha₂-Agonist mit analgetischer, sedierender und anxiolytischer Wirkung (Gerresheim und Schwemmer 2013). Dieser synergistische Effekt bietet eine höhere Zufriedenheit und eine bessere Analgesie, bei gleichzeitig weniger mütterlichen Nebenwirkungen

(Abdalla et al. 2015). Die Vorteile einer Kombination beider Stoffe sollten weiter untersucht werden.

5.2 Remifentanil

Remifentanil ist seit ca. 25 Jahren verfügbar. Es hat sich im anästhesiologischen Alltag schnell etabliert und ist dort kaum noch wegzudenken. Allerdings betrifft dies nicht alle Teilbereiche, denn in der geburtshilflichen Anästhesie ist Remifentanil noch nicht sehr weit verbreitet.

Die großen Vorteile von Remifentanil basieren auf dessen einzigartiger Pharmakokinetik, während die Pharmakodynamik denen der anderen Opiode sehr ähnlich ist. In der allgemeinen Anästhesie bietet es perioperativ eine adäquate, titrierbare und gut steuerbare Analgesie ohne der Gefahr des massiven Opioidüberhangs (Buerkle und Wilhelm 2000).

Die ultrakurze Wirkung mit schnellem Wirkbeginn und fast genauso schnellem Wirkverlust ermöglicht und favorisiert den Einsatz von Remifentanil als PCA. Mit einer kontextsensitiven Halbwertszeit von 3 Minuten ist auch eine gleichbleibend sichere Anwendung über einen langen Zeitraum gewährleistet (Egan 1995). Die Titrierung von anderen Opioiden mittels PCA resultiert ggf. in einer erhöhten Inzidenz von Nebenwirkungen, da diese bei längerer Anwendung im Gewebe akkumulieren (Volmanen und Alahuhta 2004).

Aufgrund dieser einzigartigen Pharmakokinetik ist es auch nahezu ideal für die peripartale Analgesie. Kinder und Neugeborene verstoffwechseln Remifentanil ähnlich schnell wie Erwachsene, daher ist es in diesem Bereich besser geeignet als die anderen Opiode (Ross et al. 2001).

Die Clearance von Remifentanil scheint bei Schwangeren deutlich größer zu sein, weshalb die Plasmakonzentration annähernd nur die Hälfte der von nicht-schwangeren Patientinnen beträgt (Kan et al. 1998). Desweiteren scheinen ein verändertes Verteilungsvolumen, sowie eine geringere Plasmaproteinkonzentration und eine erhöhte Aktivität der nichtspezifischen Esterasen für diese Eigenschaft verantwortlich zu sein (Van de Velde und Carvalho 2016).

5.2.1 Off-label-Use

Bei einem zulassungsüberschreitenden Einsatz („Off-label-Use“) handelt es sich um die Anwendung eines Medikamentes, welches für die entsprechende Indikation bei bestimmten Krankheiten oder Personengruppen nicht zugelassen ist (Schaefer 2007). Remifentanil ist zum einen für die *„Anwendung als Analgetikum für die Einleitung und/oder Aufrechterhaltung einer Anästhesie“* und zum anderen für die *„Analgesie bei künstlich beatmeten, intensivmedizinisch betreuten Patienten ab einem Alter von 18 Jahren“* zugelassen (Aspen Pharma Trading Limited 2017). Für den Einsatz in der geburtshilflichen Analgesie besitzt es somit keine Zulassung.

Eine Anwendung von Remifentanil im peripartalen Setting stellt mit Blick auf die Zulassung allerdings auch keine ungewöhnliche Situation dar, denn in der Geburtshilfe ist der zulassungsüberschreitende Einsatz von Medikamenten mehr die Regel als die Ausnahme (Dathe und Schaefer 2019). Auch die standardmäßige Anwendung von Opioiden wie Fentanyl und Sufentanil zur Spinalanästhesie oder die Einleitung einer Allgemeinanästhesie zur Notsectio mittels Propofol bzw. hochdosiertem Thiopental stellen formal einen Off-label-Use dar. (Hill 2008c; Bremerich et al. 2020)

Das liegt teilweise daran, dass die Arzneimittelsicherheit während der Schwangerschaft immer mindestens zwei Individuen gleichzeitig betrifft. Die ungeborenen Kinder befinden sich in der vulnerabelsten Phase ihres Lebens (Dathe und Schaefer 2019). Daher sind kontrollierte Studien zur Verträglichkeit von Medikamenten in der Schwangerschaft aus ethischen Gründen kaum möglich. Das hat zur Folge, dass Schwangere bei Zulassungsstudien ausgeschlossen werden und somit ausreichende Daten zu Teratogenität bzw. Wirkungen auf das Ungeborene fehlen. Diese Daten können höchstens mittels Beobachtungen nachträglich erhoben werden (Dathe und Schaefer 2019). Der Off-label-Use ist aufgrund der ärztlichen Therapiefreiheit grundsätzlich zulässig, da die Anwendung eines Medikaments nicht an dessen Zulassung gebunden ist (Bremerich et al. 2020). Des Weiteren ist nach deutscher Rechtsprechung eine Anwendung von Medikamenten außerhalb ihrer Zulassung nicht rechtswidrig, wenn diese nach aktuellem wissenschaftlichen Stand hinreichend wirksam und unbedenklich sind und eine gleichwertige therapeutische Alternative nicht zur Verfügung steht (Hultsch und Schaefer 2016). Unbedenklich sollte in diesem Zusammenhang relativ gesehen werden. Hierunter ist zu verstehen, dass es kein anderes Medikament gibt, das als sicherer eingestuft ist. Hinzu kommt, dass eine Nichtbehandlung nach Risiko-Nutzen-Abwägung als riskanter anzusehen ist (Schaefer 2007).

Da starke Schmerzen eine große Belastung darstellen und den Geburtsverlauf gefährden können, ist ein Unterlassen effektiv schmerzreduzierender Maßnahmen riskanter zu werten als eine Analgesie mittels R-PCA. Falls eine Regionalanalgesie nicht möglich oder verfügbar ist bzw. abgelehnt wird, dann treffen die o.g. Voraussetzungen durchaus auf Remifentanil zu. Es bietet eine ausreichende Analgesie und Zufriedenheit, somit ist es den anderen Verfahren in dieser Hinsicht überlegen und kann bei kontinuierlicher qualifizierter Betreuung und Überwachung ausreichend sicher angewandt werden.

Eine fehlende Zulassung führt oftmals dazu, dass Medikamente verabreicht werden, die zwar zugelassen sind, jedoch ein weitaus höheres Risikopotenzial besitzen. Sehr oft werden immer noch die für die peripartale Analgesie zugelassenen, langwirksamen Opioiden Pethidin und Meptazinol eingesetzt, obwohl diese nachweislich wenig effektiv und mit einem schlechten neonatalen Outcome assoziiert sind (Frambach et al. 2010). Unter den wirksamen Mitteln sollte jenes ausgesucht werden, das nach aktueller Evidenz am sichersten für das Kind ist (Dathe und Schaefer 2019). Demnach ist Remifentanil den anderen Opioiden klar vorzuziehen.

Von einer nachträglichen Zulassung für die geburtshilfliche Anwendung von Remifentanil ist derzeit nicht auszugehen, da die Hersteller hierfür enorme Kosten in Kauf nehmen müssten. Um das Risiko haftungsrechtlicher Ansprüche zu mindern, das jeden einzelnen Arzt betrifft, der Medikamente zulassungsüberschreitend verabreicht, müssen die jeweiligen Kliniken und Institute die Anwendung mittels verbindlicher Verfahrensanweisungen und SOPs regeln. Zusätzlich sollte im Vorfeld mit der Haftpflichtversicherung des Krankenhauses geklärt werden, welche Maßnahmen für einen Versicherungsschutz notwendig sind (Bremerich et al. 2020).

Über jeden Off-label-Use ist umfassend aufzuklären und diese Aufklärung sollte schriftlich dokumentiert werden. Schwangere Frauen sollten vor Einsetzen der Geburt, am besten schon in der Geburtsvorbereitung, über alle möglichen Methoden der Wehenschmerzlinderung aufgeklärt und beraten werden. Wenn die werdende Mutter nach Einsetzen der Wehen unter starken Schmerzen leidet, ist sie nur bedingt einsichts- und entscheidungsfähig (Wallenborn und Kranke 2018). Ohne vorherige Aufklärung und bei fehlender Einsichtsfähigkeit kann nur vom mutmaßlichen Willen der Schwangeren ausgegangen werden. Dieser umfasst allerdings nicht die Anwendung von Medikamenten außerhalb ihrer Zulassung, weshalb in diesem Fall von einer R-PCA abzuraten ist (Kranke et al. 2009).

Zum jetzigen Zeitpunkt kann die R-PCA vielerorts noch nicht als Standard gewertet werden. Der Einsatz einer Arzneimitteltherapie als Standard ist unabhängig von der Zulassungssituation, sondern basiert vielmehr auf der regelmäßigen Anwendung im jeweiligen Fachgebiet mit entsprechender Expertise. Eine standardmäßige Verwendung ist daher auch ohne die entsprechende Zulassung möglich, verpflichtet aber zur kritischen Prüfung (Bremerich et al. 2020). Wenn die PDA als Standardmethode der peripartalen Analgesie verfügbar und möglich ist, dann ist ihr, zumindest aus juristischer Sicht, gegenüber der R-PCA der Vorrang zu geben.

In der Fachinformation heißt es: Remifentanyl *„darf nur in einer Umgebung, die vollständig zur Überwachung und Unterstützung der Atmungs- und Herz-Kreislauffunktion ausgestattet ist, und nur von Personen verabreicht werden, die speziell im Gebrauch von Anästhetika geschult sind und die die Erkennung und Behandlung der möglichen Nebenwirkungen potenter Opioide – einschließlich der kardiopulmonalen Reanimation – beherrschen. Ihre Fähigkeiten müssen das Freimachen/Freihalten der Atemwege sowie die Beatmung umfassen“* (Aspen Pharma Trading Limited 2017).

Der Kreißsaal muss so ausgestattet sein, dass jederzeit auf Zwischenfälle sofort reagiert werden kann. Neben Möglichkeiten des Monitorings der Vitalwerte von Mutter und Kind müssen das Equipment für die Atemwegssicherung, Beatmung und Kreislaufunterstützung bis hin zur Reanimation vorhanden sein. Dieses kann am besten in Form eines Notfallwagens zentral im Kreißsaal platziert werden. Zusätzlich muss das Personal der Geburtshilfe in den o.g. Maßnahmen intensiv geschult werden. Das anästhesiologische Fachpersonal sollte, als Anwender mit der größten Expertise in Sachen Atemwegssicherung, Beatmung und Gebrauch von Anästhetika, anwesend sein oder sich zumindest in Rufweite befinden. Eine alleinige Anwendung durch die Geburtshelfer ohne Anwesenheit der Anästhesiologie sollte in Hinblick auf diesen Punkt der Zulassung als kritisch angesehen werden.

5.2.2 Sicherheit und Nebenwirkungen (Mutter)

Hoch potente Opioide sind die Mittel der Wahl bei starken bis stärksten Schmerzen. Allerdings kann ihre Anwendung mit erheblichen Nebenwirkungen einhergehen. Bei den Dosierungen, die für eine suffiziente Analgesie nötig sind, stellen eine Atemdepression und eine Hypoxämie die größten und gefährlichsten Risiken dar (Phillips et al. 2017).

Obwohl Remifentanil ein vielversprechendes Medikament für die peripartale Schmerztherapie ist, ist seine Anwendung noch nicht flächendeckend verbreitet. Wie oben dargestellt, wird die Remifentanil-PCA in vielen Ländern nur vereinzelt verwendet. Neben der fehlenden Zulassung liegt dies an Bedenken bzgl. der mütterlichen und kindlichen Sicherheit.

In den zwei Jahrzehnten, in denen Remifentanil nun in der Geburtshilfe angewendet wird, gibt es wenige publizierte Berichte von Atem- und Herz-Kreislaufstillständen im Zusammenhang mit einer R-PCA. Diese Berichte sind die Hauptgründe, warum es vielerorts Bedenken gibt und die Anwendung einer Remifentanil-PCA im peripartalen Setting abgelehnt wird.

So nutzen 48% der befragten Kliniken keine Opioid-PCA, da sie schwerwiegende mütterliche oder kindliche Nebenwirkungen fürchten (Lavand'homme und Roelants 2009). Wenn man sich die Fallberichte von schweren Zwischenfällen einmal näher anschaut, dann wird deutlich, dass es neben der PCA viele andere Risikofaktoren und Gründe gab, die die Wahrscheinlichkeit von Komplikationen drastisch erhöht haben.

Bonner und McClymont (2012) berichten von einem Atemstillstand während einer Analgesie mittels R-PCA bei einem gesunden 17-jährigen Mädchen, das während ihrer ersten Schwangerschaft in der 26. SSW einen intrauterinen fetalen Tod (IUD) erlitt. Zusätzlich zur PCA erhielt sie Paracetamol und Lachgas. Nach über sechs Stunden komplikationsloser PCA präsentierte sich die Patientin in aufrechter Position zyanotisch mit einem Atemstillstand. Zum Zeitpunkt des Ereignisses war die betreuende Hebamme nicht anwesend. Innerhalb weniger Minuten mit suffizienter Beutel-Masken-Beatmung und hochdosiertem Sauerstoff erholte sich die Patientin wieder. Die beschriebene Symptomatik in Verbindung mit einer Bradykardie sprechen am ehesten für eine Überdosierung des Remifentanils. Es wäre, je nach Körperhaltung, an einen vorübergehenden Verschluss des venösen Zugangs zu denken, der nach Wiedereröffnung zu einem größeren Bolus geführt haben könnte. Einen Bolus könnte auch die Blutdruckmanschette durch einen intermittierenden Rückstau verursacht haben (Muir und Broadway 2012). Remifentanil kann zu einer muskulären Rigidität, insbesondere der Thoraxmuskulatur, führen, aufgrund dessen eine Hypoxie möglich gewesen wäre (Bushuven et al. 2017). Bonner und McClymont berichten, dass es nach ca. 30-40 Sekunden zu einer deutlichen Zustandsverbesserung kam. Diese rasche Erholungszeit passt zum schnellen Metabolismus von Remifentanil.

In einem Fallbericht von Marr et al. (2013) geht es um einen Herz-Kreislauf-Stillstand bei einer Schwangeren mit IUD in der 31. SSW. In der ersten halben Stunde unter Be-

obachtung des Anästhesisten lieferte eine R-PCA über mehrere Zyklen eine adäquate Analgesie ohne Zwischenfälle. In einem unbeobachteten Moment erlitt die Frau einen Herz-Kreislauf-Stillstand. Die eigentliche Ursache hierfür ist unklar. Dennoch gibt es mehrere Faktoren, die es überhaupt erst ermöglicht haben, dass es zu solch einem fatalen Zwischenfall kommen konnte. Zum einen erhielt die Patientin im Vorfeld der R-PCA in kurzer Zeit eine Reihe von diversen anderen schmerzlindernden Medikamenten. Neben Paracetamol und Lachgas waren hierunter auch zwei weitere Opiode: Codein und Diamorphin. Die unterschiedlichen Substanzen und Applikationswege machten eine Vorhersage von möglichen Interaktionen und Überdosierungen unmöglich. Des Weiteren waren die Hebammen nicht ausreichend geschult, um die adäquate Überwachung der respiratorischen Komplikationen zu gewährleisten (Marr et al. 2013). In Aberdeen sind die Hebammen speziell ausgebildet und dürfen erst nach Einweisung und dem Nachweis ihrer Fähigkeiten eine Schwangere mit R-PCA betreuen. In ca. 1000 Anwendungen ist dort kein Zwischenfall verzeichnet worden (Brampton und Gibson 2013).

Auffallend ist, dass sich beide Zwischenfälle bei einer Schwangeren mit IUD ereignet haben. Remifentanyl, als Alternative zur PDA, wurde ursprünglich in Betracht gezogen aufgrund seiner für das Kind geeigneten Pharmakokinetik. Im Fall eines IUD muss auf kindliche Nebenwirkungen keine Rücksicht mehr genommen werden (Kranke et al. 2013). Außerdem kann davon ausgegangen werden, dass die Betreuung von Schwangeren mit IUD weniger intensiv und diskontinuierlich stattfindet. Deshalb sollte in dieser Situation ein anderes Analgetikum verwendet werden. In Großbritannien kommt für Geburten bei IUD hauptsächlich eine Morphin-PCA zum Einsatz (Saravanakumar et al. 2007).

In einem weiteren Fallbericht wird der Kreislaufstillstand einer Schwangeren beschrieben, nachdem ihr akzidentell ein zu hoher Bolus appliziert wurde. Die Konzentration in der Spritze war um den Faktor 10 zu hoch, so dass ein Bolus mit 400µg anstatt 40µg verabreicht wurde (Kinney et al. 2012).

Ein ähnlicher Zwischenfall ereignete sich in den Niederlanden. Eine Frau erlitt, vermutlich aufgrund einer Überdosierung, einen Herz-Kreislaufstillstand. In der Nachbearbeitung fiel auf, dass 10 ml aus der PCA-Spritze unerklärlich fehlten (Logtenberg et al. 2019).

Bei über 5000 Anwendungen einer R-PCA in der Schweiz ereignete sich nur ein Zwischenfall: Aufgrund einer Spritzenmanipulation bei geöffnetem Ventil kam es zu

einer kurzzeitigen Apnoe, die allein durch Stimulation und ohne Beatmung behoben werden konnte (Melber et al. 2019).

Alle Berichte zu schweren Komplikationen blieben sowohl für die Mütter als auch die Neugeborenen ohne bleibende Einschränkungen und Residuen.

Die Fallberichte demonstrieren, dass schwere Zwischenfälle plötzlich und unerwartet eintreten können, bei direktem Einleiten geeigneter Maßnahmen aber gut behandelbar sind. Das liegt u.a. an der kurzen Halbwertszeit von Remifentanyl. Als Konsequenz ist zu fordern, dass während einer R-PCA ununterbrochen eingewiesenes Fachpersonal bei der Schwangeren anwesend ist. Bei konsequenter Anwendung strenger Sicherheitsmaßnahmen sind bisher keine Atem- bzw. Kreislaufstillstände bzw. nur sehr selten andere Zwischenfälle aufgetreten.

Die Angaben zu den Inzidenzen von Hypoxämien im Zusammenhang mit einer Remifentanyl-PCA differieren in den Studien erheblich. In 24 - 74% der Fälle wurde eine $SpO_2 < 95\%$ registriert (Stourac et al. 2016).

Während bei Hill (2008a) nur 10% der Schwangeren eine $SpO_2 < 90\%$ aufwiesen, hatten 70% der Frauen bei Messmer et al. (2016) mindestens eine Episode mit einer Sauerstoffsättigung unter 90%. Durchschnittlich trat alle 50 Minuten eine Phase der Hypoxämie auf, so dass die Schwangeren 0,35 Minuten pro Stunde eine $SpO_2 < 90\%$ hatten (Messmer et al. 2016).

Mütterliche Hypoxämien kommen bei einer Geburt jedoch natürlicherweise vor, auch ohne zusätzliche Analgesie (Griffin und Reynolds 1995). Schon während der späten Schwangerschaft kann es bei gesunden Frauen zu nächtlichen Hypoxämien mit einer $SpO_2 < 90\%$ in über 20% der Zeit kommen (Bourne et al. 1995). Ursache hierfür sind sowohl die reduzierte Residualkapazität als auch der erhöhte Sauerstoffverbrauch (Griffin und Reynolds 1995). Die Schwere der Hypoxämien korreliert u.a. mit der Schmerzstärke (Deckardt et al. 1987). Daher nimmt auch die Inzidenz der Hypoxämien im Verlauf der Geburt zu und ist in der Austreibungsphase wesentlich häufiger (Griffin und Reynolds 1995; Messmer et al. 2016).

Eine weitere Erklärung bietet die Tatsache, dass Frauen während des starken Pressens nicht atmen und somit der Sauerstoffgehalt im Blut reduziert ist. So kommt es auch zu vereinzelt relevanten Hypoxämien im Rahmen einer PDA (Porter et al. 1996). Es ist daher wahrscheinlich, dass auch bei einem wesentlichen Teil der Schwangeren, die eine konventionelle bzw. nicht-pharmakologische Schmerztherapie erhalten, Hypoxämien auftreten. Das fällt allerdings nicht auf, da bei diesen Frauen regulär keine

peripartale Überwachung der Sauerstoffsättigung vorgenommen wird. Remifentanyl kann die Wahrscheinlichkeit einer Hypoxämie allerdings wesentlich erhöhen.

Bei der Hälfte der Frauen mit R-PCA wurden Apnoephasen registriert (Weiniger et al. 2017b). Jedoch kommen im Rahmen der Geburt auch bei gesunden Frauen ohne peripartale Analgesie Apnoephasen vor (Minnich et al. 1990). Als Anpassungsreaktion auf die Schwangerschaft hyperventilieren Frauen leicht und haben im Vergleich zu nicht Schwangeren einen signifikant niedrigeren pCO_2 (Tomimatsu et al. 2012). Die durch Wehenschmerzen ausgelöste vermehrte Aktivierung des sympathischen Nervensystems führt zu einer verstärkten Hyperventilation. Während der Austreibungsphase ist der pCO_2 deshalb noch einmal signifikant niedriger als in der Eröffnungsphase und kann Werte von bis zu 20 mmHg erreichen (Tomimatsu et al. 2012). Der erniedrigte pCO_2 und die hyperventilationsbedingte respiratorische Alkalose hemmen den Atemantrieb, so dass es in den Phasen zwischen einzelnen Uteruskontraktionen zur Apnoe kommen kann (Minnich et al. 1990; Griffin und Reynolds 1995; Porter et al. 1996). Diese sind meist nur von kurzer Dauer und werden durch die nächste Wehe terminiert.

Die kurzen Phasen mütterlicher Apnoe und Hypoxämie, sowohl im Rahmen der R-PCA als auch ohne Analgesie, bleiben in der Regel ohne Auswirkungen auf das neonatale Outcome (Griffin und Reynolds 1995; Porter et al. 1996; Weiniger et al. 2017b). In Belfast ist die R-PCA eine Standardmethode und kommt bei 30% der Geburten zum Einsatz. Das ergibt über 100 Anwendungen pro Monat. Im gesamten Beobachtungszeitraum gab es nur zwei Zwischenfälle, die durch Verabreichung von Sauerstoff und einem Stopp der PCA behoben werden konnten (Hughes und Hodgkinson 2013).

Über 9500 Anwendungen im Rahmen des RemiPCA SAFE Network blieben ohne Zwischenfälle wie erforderliche Beatmungen oder kardiopulmonale Reanimation (Melber 2019).

Aus den Niederlanden werden 27 mütterliche Zwischenfälle berichtet. Bei der Mehrheit ging es um einzelne Hypoxieepisoden mit einer $SpO_2 < 85\%$. Diese konnten ebenfalls durch einfache Stimulierung der Schwangeren, Sauerstoffgabe bzw. dem Stopp der PCA behoben werden (Logtenberg et al. 2019). Ein Grund für die Effektivität dieser einfachen Maßnahmen ist die schnelle Elimination von Remifentanyl. Außerdem wurden fünf Fälle einer Apnoe registriert (Logtenberg et al. 2019). Zwei von ihnen konnten durch einen Infusionsstopp beendet werden. In einem Fall wurde Naloxon verabreicht. Diese Frau hatte im Vorfeld zahlreiche andere Medikamente bekommen, u.a. Magne-

sium intravenös. Magnesium kann die Nebenwirkungen verstärken und mit einer erhöhten Rate an Sedierungen einhergehen (Wallenborn und Kranke 2018).

Ein weiterer Fall einer Apnoe wurde mit einer dreimaligen Thoraxkompression terminiert. Diese waren bei erhaltener Kreislauffunktion nicht indiziert gewesen und sind daher vielmehr als Stimulation durch einen Schmerzreiz zu werten. Bei allen fünf Frauen lief zusätzlich zu den Boli eine basale Remifentanilinfusion (Logtenberg et al. 2019).

Eine mögliche Erklärung für die hohe Anzahl an Zwischenfällen ist die fehlende kontinuierliche Betreuung. In den Niederlanden ist lediglich innerhalb der ersten Stunde einer R-PCA die Eins-zu-Eins-Betreuung vorgeschrieben (Ronel und Weiniger 2019a). Remifentanil ist aufgrund seiner Wirkung an μ -Rezeptoren mit einer Sedierung verbunden. Diese tritt relativ häufig auf, teilweise in einem Viertel der Fälle, verläuft aber meistens mild und nur selten exzessiv (Hinova und Fernando 2009; Melber et al. 2019). Bei Auftreten einer stärkeren Sedierung kann die R-PCA gestoppt werden, bis sich die Vigilanz innerhalb weniger Minuten wieder gebessert hat (Owen et al. 2002). Remifentanil scheint, im Vergleich zu den anderen Opioiden Fentanyl und Pethidin, mit einer vermehrten Sedierung assoziiert zu sein (Phillips et al. 2017).

Häufige Nebenwirkungen von Opioiden sind Übelkeit und Erbrechen. Während manche Studien keine erhöhte Inzidenz von Übelkeit und Erbrechen während einer R-PCA berichten, liegt sie bei anderen bei bis zu 60% (Hinova und Fernando 2009; Stourac et al. 2016). Tatsächlich treten diese Symptome im Rahmen der Geburt häufig auf, so dass eine sichere Zuordnung als Nebenwirkung von Remifentanil oft nicht möglich ist (Karadjova 2019).

Juckreiz ist im Rahmen der R-PCA eine seltene Nebenwirkung (Volikas et al. 2005; Melber et al. 2019).

5.2.3 Sicherheit und Nebenwirkungen (Kind)

Alle Maßnahmen und Therapien, die das Wohlbefinden der Mutter beeinflussen, wirken sich mehr oder weniger auch auf den fetalen bzw. neonatalen Zustand aus. Nicht nur für die Mutter stellt das größte Risiko, das von Remifentanil ausgeht, dessen atemdepressive Wirkung dar. Wie alle anderen Opiode passiert Remifentanil sehr schnell die Plazenta und kann somit theoretisch den kindlichen Organismus während der Geburt, aber besonders postnatal beeinflussen (Kan et al. 1998). Im Rahmen der insge-

samt eher niedrigen Anzahl an Studien zu dem Thema peripartaler R-PCA gibt es nur sehr wenige, die das neonatale Outcome als primären Endpunkt betrachten. Die Mehrzahl der Studien legt ihren Fokus auf die Effektivität der Analgesie und beobachtet den Einfluss auf das Kind, wenn überhaupt, als sekundären Endpunkt. Sekundäre Endpunkte stellen für sich alleine genommen keinen Beweis für einen signifikant klinischen Behandlungseffekt dar und können nur valide analysiert werden, wenn der primäre Endpunkt eine eindeutige Signifikanz aufweist (O'Neill 1997).

Die Anwendung von Remifentanyl in der Schwangerschaft außerhalb der Geburtshilfe, besonders im ersten Trimenon, hat bisher keine Hinweise auf teratogene Effekte ergeben, weshalb es zu jeder Phase der Schwangerschaft eingesetzt werden darf (Pharmakovigilanz - und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin 2021).

Bis zum Zeitpunkt der Anfertigung dieser Arbeit gibt es ausschließlich Studien, die die Anwendung einer R-PCA bei Frauen mit reifen Feten am Ende der Schwangerschaft untersuchen. Aus Sicht der kindlichen Pharmakokinetik wäre Remifentanyl theoretisch auch für Geburten von unreifen Feten geeignet, da sie Remifentanyl ähnlich verstoffwechseln wie Erwachsene (Ross et al. 2001; Servin 2003). Bereits ab der 24. Schwangerschaftswoche verfügen die Feten über eine ausreichende Menge an Plasma- und Gewebsesterasen, die sie in die Lage versetzt, Remifentanyl adäquat und schnell zu metabolisieren (Welzing et al. 2011).

Die Möglichkeiten, den Zustand des Kindes während der Geburt direkt zu überwachen, sind, trotz des großen medizinischen Fortschritts in den letzten Jahrzehnten, immer noch sehr eingeschränkt. Die unmittelbare Untersuchung der fetalen Versorgung ist so gut wie nicht möglich, weshalb mit Hilfe von diversen Surrogatparametern auf die fetale Oxygenierung und das kindliche Wohlbefinden geschlossen wird. Hierzu zählen neben der CTG auch die fetale Blutgasanalyse und die Dopplersonografie (Gnirs und Schneider 2011).

Nach der Geburt, wenn das Neugeborene direkt zugänglich ist, wird dessen Zustand initial durch Erhebung des APGAR-Wertes und eine klinisch (-neurologische) Untersuchung beurteilt. Um das Outcome der Kinder zu erfassen und vergleichbar zu beurteilen, haben sich die Studien dieser Methoden in unterschiedlicher Ausprägung bedient. Neben der Ableitung einer Kardiotokografie sind die am häufigsten verwendeten

Parameter der APGAR-Score nach einer bzw. fünf Minuten und der umbilikalarterielle pH-Wert.

Beim Einsatz von Remifentanil muss mit einer eingeschränkten Variabilität der kindlichen Herzfrequenz gerechnet werden (Grögl 2017). In keiner der bisherigen Studien zur R-PCA konnte jedoch eine Zunahme abnormer CTG-Veränderungen nachgewiesen werden, die zu einer geburtshilflichen Intervention geführt hätten (Phillips et al. 2017). Daraus lässt sich schließen, dass jene Veränderungen, die durch Remifentanil verursacht werden, nicht als Zeichen fetalen Stresses gewertet werden sollten. Daten fetaler Blutgasanalysen, die dies bestätigen, wurden jedoch in keiner Studie bisher erhoben. Damit es nicht zur Verwirrung und Verwechslung mit pathologischen Ereignissen kommt, sollten diese meist transienten CTG-Veränderungen den Anwendern einer R-PCA bewusst sein.

Die im Rahmen der R-PCA häufig beschriebenen Episoden von Hypoxämien bei der Mutter haben mutmaßlich keinen Einfluss auf das neonatale Outcome. Eine Korrelation zwischen Phasen mütterlicher Hypoxämie und Zeichen des fetalen Stresses im CTG konnte nicht gezeigt werden (Griffin und Reynolds 1995).

Die perinatale Asphyxie ist eine der gefürchtetsten Komplikationen während der Geburt. Durch einen gestörten Gasaustausch kommt es neben einer schweren Azidose auch zur Minderversorgung mit konsekutiver Beeinträchtigung der kindlichen Organe. Die hierdurch verursachten Schädigungen sind entweder vorübergehend oder persistieren (Flemmer et al. 2013). Je nach Definition tritt sie bei 0,3 - 8% der Lebendgeborenen auf (Rüdiger 2014).

Ein Neugeborenes musste aufgrund einer Thoraxrigidität intubiert und beatmet werden (Logtenberg et al. 2019).

Der APGAR-Score ist ein Instrument, um den Zustand des Neugeborenen nach der Geburt schnell und standardisiert zu erfassen. Der Score besteht aus fünf Komponenten mit einer maximalen Punktzahl von zehn und wird eine, fünf und zehn Minuten nach der Geburt erhoben. Bei einem Gesamtscore von 7 oder höher wird der Zustand als gut bzw. sehr gut bewertet (Li et al. 2013). Während sich der Anteil mit einem APGAR-Wert < 7 nach einer Minute über die Jahre nach Anpassung des PCA-Schemas im RemiPCA SAFE Network nahezu halbiert hat, bleibt der Anteil von < 7 nach fünf Minuten weitestgehend konstant (Melber et al. 2019). Im Rahmen der Anwendung einer R-PCA liegt dieser Wert bisher regelhaft über 7. Eine mögliche Erklärung hierfür bietet die kurze Halbwertszeit von Remifentanil. Nach fünf Minuten

scheint der Zustand der Neugeborenen nicht mehr wesentlich von Remifentanyl beeinflusst zu werden. In Fällen mit einem verminderten APGAR-Score konnten relevante Komorbiditäten identifiziert werden (Kan et al. 1998; Volmanen et al. 2002; Volikas et al. 2005; D'Onofrio et al. 2009).

Der Nabelarterien-pH ist in den vorliegenden Studien nach dem APGAR-Score einer der am meisten verwendete Parameter zur Beurteilung des neonatalen Status. Dennoch sind die Daten zum Einfluss von Remifentanyl auf die Blutgasanalyse begrenzt. In zwei Untersuchungen war Remifentanyl mit einer leichten Reduzierung des pH-Wertes assoziiert (Volikas et al. 2005; Douma et al. 2010). Bei Volikas et al. (2005) lag der durchschnittliche pH-Wert der Nabelarterie bei 7,24. Bei Douma et al. (2010) lag er bei 7,25 und damit höher als der pH-Wert beispielsweise nach Pethidin oder Fentanyl.

Die Beurteilung der BGA und deren Grenzwerte unterscheiden sich bei Neugeborenen im Vergleich zu Erwachsenen. Während bei Erwachsenen normale pH-Werte im Bereich von 7,35-7,45 liegen, werden bei Neugeborenen deutlich geringere Werte akzeptiert. Als normal wird ein pH-Wert von $>7,11$ bzw. als grenzwertig zwischen 6,99 und 7,11 angesehen (IQTIG 2017). Im Laufe der Jahre konnte das Auftreten von pH-Werten $< 7,1$ durch geeignete Anpassungen mehr als halbiert werden (Melber et al. 2019). Lediglich 0,3% der Neugeborenen weisen einen Nabelarterien-pH-Wert $< 7,0$ auf (Rüdiger 2014). Ein niedriger pH-Wert ist mit einem schlechteren Outcome assoziiert. Allerdings entwickelt sich die Mehrzahl der Neugeborenen mit pH-Werten zwischen 7,0 und 7,24 normal. Erst unter 7,0 steigen Morbidität sowie Mortalität an, und es ist vermehrt mit schwerwiegenden Störungen der Adaptation zu rechnen (Flemmer et al. 2013; IQTIG 2017). In keinem Fall ohne wesentliche Komorbiditäten ist bisher nach Anwendung einer R-PCA ein pH-Wert $< 7,0$ beschrieben worden. Bei einem Neugeborenen mit $\text{pH} < 7,1$ stellte sich eine ausgeprägte Chorioamnionitis heraus (Volmanen et al. 2002). In fünf weiteren Fällen mit $\text{pH} < 7,1$ waren vermutlich die ausgeprägte Makrosomie bzw. ein Anhydramnion dafür mittelbar verantwortlich (D'Onofrio et al. 2009).

Das Laktat und der Basenüberschuss (BE) stellen gute Parameter für das neonatale Outcome dar (Volikas et al. 2005). Als kritische Grenze wird ein BE von -10 mmol/L angesehen, da hierüber hinaus das Risiko von Organkomplikationen von 10% auf 40% sprunghaft ansteigt (Flemmer et al. 2013). Der durchschnittliche BE nach Remifentanyl lag bei -5 mmol/L . In lediglich zwei Neugeborenen wurde ein BE von $< -10 \text{ mmol/L}$ festgestellt, während deren APGAR-Scores bei 9 lagen (Volikas et al. 2005).

Anders als von vielen erwartet, ist das neonatale Outcome nach einer R-PCA sehr gut. Die Ängste, dass Remifentanil bei den Neugeborenen zu ausgeprägten Atemdepressionen und Anpassungsstörungen führe, scheinen unbegründet. Bei Lebendgeburten ohne PCA ist in 0,08% - 1,48% eine neonatale Reanimation nötig (Melber et al. 2019). Bei anderen Opioiden ist die Notwendigkeit einer Reanimation wesentlich häufiger als bei Remifentanil (Van de Velde und Carvalho 2016).

Beachtet werden muss allerdings, dass die Definition der Reanimation nicht einheitlich ist. Nicht nur die kardiopulmonale Form mit Thoraxkompression fällt hierunter, sondern oftmals jegliche Unterstützung der postnatalen Anpassung.

In den Niederlanden, wo die Remifentanil-PCA mit über 21.000 Anwendungen pro Jahr in landesweit 59 Krankenhäusern bereits ein Routineverfahren der peripartalen Analgesie darstellt, traten in mehr als 10 Jahren nur zwei schwere Zwischenfälle bei Neugeborenen auf, die auf Remifentanil zurückzuführen waren (Logtenberg et al. 2018b; Logtenberg et al. 2019). Im Rahmen von über 5000 Remifentanil-Anwendungen in der Schweiz und Deutschland kam es in lediglich 0,3% zu schwereren neonatalen Komplikationen (Melber et al. 2019).

Das Risiko für die Kinder ist im Vergleich zu Geburten mit anderen Formen der Analgesie nicht erhöht und kann insgesamt als eher minimal eingeschätzt werden. Nichtsdestotrotz muss das medizinische Team jederzeit auf Komplikationen vorbereitet sein. Alle an der Versorgung schwangerer Frauen mit einer R-PCA Beteiligten müssen in der Reanimation Neugeborener geschult sein.

Ein Faktor, der wesentlich entscheidet, wie wahrscheinlich und ausgeprägt eine mögliche Beeinträchtigung des Neugeborenen im Rahmen einer peripartalen Analgesie mit der R-PCA ist, dürfte der Abstand zwischen dem letzten Bolus und der Abnabelung sein. Der ideale Zeitpunkt zum Beenden der PCA ist bisher noch unklar. In den vorliegenden Untersuchungen herrscht in diesem Punkt eine sehr große Heterogenität: Während bei einigen schon zu Beginn der Austreibungsphase die PCA gestoppt wird, läuft sie bei anderen bis wenige Minuten vor Entwicklung des Kindes oder sogar bis zum Abschluss der Nachgeburtsperiode weiter. Welcher dieser Zeitpunkte die längst mögliche Analgesie erlaubt und gleichzeitig die höchstmögliche Sicherheit für das Kind bietet, bleibt noch zu klären. Je länger das Intervall zwischen dem letzten Bolus und der Abnabelung des Kindes, desto geringer ist die Konzentration innerhalb des neonatalen Organismus im Moment der Geburt, und umso geringer wird die Anpassungsreaktion beeinflusst.

Bereits 15 Minuten nach einem Bolus sind über 80% des Remifentanils verstoffwechselt. Bei einer durchschnittlichen Dauer der Austreibungsphase von 18 bis 54 Minuten ist Remifentanil nahezu vollständig abgebaut worden (Chalubinski 2015). Neugeborene, bei deren Müttern die R-PCA vor Beginn der Austreibungsphase abgestellt wurde, zeigten keinerlei Atemdepressionen (Aaronson et al. 2017). Ein Neugeborenes, das drei Minuten nach dem letzten Remifentanil-Bolus entwickelt wurde, musste aufgrund einer Atemdepression fünfmal beatmet und mit CPAP unterstützt werden (Logtenberg et al. 2019). Innerhalb weniger Minuten erholte sich das Kind.

Seit der empfohlene Abstand des letzten Bolus auf fünf bis zehn Minuten vor Abnabelung verlängert wurde, haben sich innerhalb des RemiPCA SAFE Network die Notwendigkeit einer Maskenbeatmung und der Bedarf an zusätzlichem Sauerstoff halbiert (Melber et al. 2019). Die R-PCA sollte daher ca. 15 Minuten vor der erwarteten Abnabelung gestoppt werden. So profitiert zum einen die Mutter von einer möglichst langen Analgesie während der schmerzhaften Austreibungsphase, und zum anderen hat der Fetus bis zur Entwicklung das restliche Remifentanil weitestgehend verstoffwechselt, so dass die Wahrscheinlichkeit einer Atemdepression eher gering ist. Die Neugeborenen, die innerhalb 13 - 30 Minuten nach einem Remifentanil-Bolus zur Welt kamen, waren vital und zeigten keine Beeinträchtigungen (Volmanen et al. 2002).

Im Rahmen der Untersuchung von Messmer et al. (2016) benötigten acht von 58 Neugeborenen eine Unterstützung mit CPAP. Bei sechs von ihnen betrug der Abstand zwischen letztem Remifentanil-Bolus und Geburt mehr als 45 Minuten, weshalb die neonatalen Anpassungsstörungen nicht auf den Einfluss von Remifentanil zurückzuführen sein dürften.

Es besteht keine Korrelation zwischen der mütterlichen Oxygenierung während der Austreibungsphase und dem neonatalen Outcome (Griffin und Reynolds 1995). Bei allen bisher beschriebenen neonatalen Zwischenfällen ereigneten sich bei deren Müttern keine Komplikationen (Logtenberg et al. 2019).

Gowreesunker et al. (2010) beschreiben erstmals die Anwendung einer Remifentanil-PCA bei Zwillingsgeburten. Das neonatale Outcome wurde auch in diesen Risikoschwangerschaften nicht beeinträchtigt. In einem Fall hatte das zweitgeborene Kind leichte Probleme mit der Anpassung, erholte sich aber innerhalb weniger Minuten. Das Risiko für respiratorische Probleme ist generell beim zweiten Kind erhöht (Dudenhausen und Maier 2010).

Der schnelle Abbau von Remifentanyl und dessen geringer Einfluss auf den neonatalen Zustand spiegeln sich auch in der sehr geringen Notwendigkeit einer Antagonisierung mit Naloxon wider. Über alle Studien hinweg kam bei lediglich einem Neugeborenen Naloxon zum Einsatz (Aaronson et al. 2017). Und auch das neonatale Outcome innerhalb der ersten 24 Stunden nach Geburt, beurteilt anhand der Vitalparameter, wird von Remifentanyl nicht verändert. Es zeigten sich keine negativen Einflüsse auf MAP, Sauerstoffsättigung, Herz- und Atemfrequenz (Konefal et al. 2013).

Weitere Daten bezüglich des neonatalen neurologischen Status liegen kaum vor. Beeinträchtigungen der längerfristigen Entwicklung durch Remifentanyl sind bisher nicht untersucht, aber aufgrund der sehr kurzen Wirkdauer auch eher nicht zu erwarten.

Daten zur Konzentration von Remifentanyl in der Muttermilch liegt nicht vor. Bis das Kind nach der Geburt zum ersten Stillen an die mütterliche Brust gelegt wird, dürfte so viel Zeit vergangen sein, dass Remifentanyl vollständig abgebaut wurde. Ein Stillen nach Applikation von Remifentanyl ist daher möglich, sobald die Mutter wieder vollkommen bewusstseinsklar ist (Pharmakovigilanz - und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin 2021).

Der Einfluss auf den Stillerfolg nach einer R-PCA ist bisher nicht eingehend untersucht. Es gibt jedoch Hinweise, dass das Stillen nicht wesentlich beeinflusst wird bzw. dass sogar weniger Probleme als bei anderen peripartalen Analgetika auftreten (Evron et al. 2005; Melber et al. 2019; Moran et al. 2019).

Um die Sicherheit von Remifentanyl für Feten und Neugeborene weiter zu untersuchen und das geringe Nebenwirkungsprofil zu bestätigen, bedarf es weiterer Untersuchungen mit großen Fallzahlen und dem Fokus auf dem neonatalen Outcome.

5.2.4 Anwendung

Jede Schwangerschaft bzw. Geburt ist einzigartig mit individuellen Charakteristika. Der Geburtsfortschritt sowie der genaue Zeitpunkt der Geburt sind schwer vorherzusagen. Ähnlich verhält es sich mit dem jeweiligen Schmerzerlebnis. Eine Schwangere kann nicht vorhersagen, wie stark ihre Schmerzen sein werden und wie intensiv die jeweilige Schmerztherapie folglich ausfallen muss. Aus diesem Grund wäre es wünschenswert, wenn die Aufklärung über alle potenziellen Methoden einer peripartalen Analgesie

bereits in der Schwangerschaftsvorsorge stattfände (Kranke et al. 2016; Bremerich et al. 2020). Der Austausch unter den Schwangeren und die Einführung ins Thema während der Geburtsvorbereitung helfen Ängste abzubauen bzw. die Methode zu etablieren (Isaacs und Relton 2016). Außerdem sollte die Anästhesiologie regelmäßig in die Geburtsvorbereitung, spätestens aber bei Aufnahme der Schwangeren in den Kreißsaal miteinbezogen werden und nicht erst, wenn eine PDA gewünscht wird. Besonders bei Risikoschwangerschaften sind interdisziplinäre Absprachen zwischen Geburtshilfe und Anästhesiologie nötig. Eine funktionierende interdisziplinäre Kommunikation und Zusammenarbeit sind essentielle Voraussetzungen für eine Risikominimierung.

Jede Institution oder Klinik sollte in einer interdisziplinären Verfahrensanweisung die Initiierung und Durchführung einer R-PCA regeln. Wie sich gezeigt hat, spielen Systemfehler bei der Planung, Organisation und Überwachung einer Maßnahme eine erhebliche Rolle als Ursache von möglichen Schäden (Scheppokat 2004). Mit einer SOP kann diesem Umstand entgegengewirkt werden.

Meistens gibt es diesbezüglich noch erheblichen Optimierungsbedarf. So haben z.B. im Vereinigten Königreich nur 36% der Kliniken ein schriftliches Protokoll zum Vorgehen, falls eine geburtshilfliche PDA kontraindiziert ist (Saravanakumar et al. 2007).

Die Inzidenz von Komplikationen ist auch mit der Anwendungshäufigkeit verbunden. Je seltener ein Verfahren eingesetzt wird, desto weniger Routine herrscht, und desto häufiger kann es zu Zwischenfällen kommen. Regelmäßige Anwendungen führen zu Vertrautheit sowie Sicherheit bei der Vorbereitung und Überwachung einer Maßnahme (Isaacs und Relton 2016).

In Kliniken, in denen Remifentanil häufiger zum Einsatz kommt, ist die Rate an mütterlichen und neonatalen Komplikationen deutlich geringer (Aaronson et al. 2017). Daher sollte die R-PCA nicht auf jene Situationen beschränkt bleiben, bei denen eine PDA kontraindiziert ist, sondern allen schwangeren Frauen zur Verfügung stehen, wenn die Voraussetzungen zur sicheren Anwendung erfüllt sind.

Remifentanil wird bisher nicht in Fertiglösungen bereitgestellt. Vor jedem Gebrauch muss das lyophilisierte Remifentanil aufgelöst und dann entsprechend verdünnt werden (Aspen Pharma Trading Limited 2017). Dieser Moment der individuellen Zubereitung birgt ein großes Potenzial für Fehler. Moderne Pharmakotherapie ist hochkomplex, und bei nicht operativen Maßnahmen stellt sie die häufigste Fehlerursache dar (Scheppokat 2004). Die fehlerhafte Verdünnung der Remifentanillösung mit einer zehnfach erhöhten Konzentration war die Ursache eines Herzkreislaufstillstandes im Rahmen einer R-PCA (Kinney et al. 2012). Dort, wo es möglich ist, sollte deshalb die

Zubereitung in einer Krankenhausapotheke erfolgen (Weiniger et al. 2017b). Deren Mitarbeiter verfügen über eine hohe Expertise in der Herstellung von Lösungen.

Um die Sicherheit weiter zu erhöhen, sollte im Kreißsaal ein eigener Pool an PCA-Pumpen vorhanden sein, in denen nur eine Programmierung für Remifentanyl gespeichert ist. So können Verwechslungen mit höheren Dosierungen, wie etwa zur Narkoseeinleitung, vermieden werden.

Die Pumpe sollte vor Anschluss an die Patientin programmiert werden, um akzidentelle Bolusgaben zu verhindern. Für die R-PCA sollte darüber hinaus ein eigener intravenöser Zugang zu Verfügung stehen, um eine sichere und ungehinderte Infusion zu gewährleisten. Ein Rückschlagventil verhindert ein unkontrolliertes Zurücklaufen in der Infusionsleitung und damit verbundene Überdosierungen in Folge eines größeren Bolus.

Die deutliche Reduktion in der geburtshilflichen Morbidität und Mortalität geht zu einem großen Teil auch auf die PDA zurück, weshalb, trotz mancherorts zunehmender Häufigkeit der R-PCA, kein vollständiger Ersatz erfolgen sollte (Ronel und Weiniger 2019a). Eine sichere Identifizierung von Hochrisikoschwangerschaften ist nötig, für die eine PDA weiterhin effektiver und sicherer wäre. Situationen mit einem erhöhten Risiko sind u.a. anästhesiologische Risikofaktoren wie Adipositas, ein erwartet schwieriger Atemweg oder schwere mütterliche Komorbiditäten bzw. geburtshilfliche Risikofaktoren wie Mehrlingsschwangerschaften, eine Präeklampsie oder allgemein alle Zustände mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine Sectio (Bremerich et al. 2020). Für die PDA sind absolute bzw. relative Kontraindikationen angegeben. Es stellt sich die Frage, ob es auch Kontraindikationen für die Anwendung einer R-PCA gibt. Diese Frage ist bis jetzt noch unbeantwortet. Viele Institutionen haben aus den bisherigen Zwischenfällen gelernt und angepasste Vorgaben formuliert. So wurden für Anwendungen im Rahmen des RemiPCA SAFE Network folgende Kontraindikationen festgelegt: IUD, bekannter Opioidabusus der Mutter, Allergie gegen Remifentanyl, Frühgeburten < 36. SSW, Präeklampsie, begleitende intravenöse Magnesiumtherapie, schwere kardiale Vorerkrankungen, BMI > 40, OSAS oder erwartet schwieriger Atemweg (Melber et al. 2019). Schon alleine zur Beurteilung, z.B. des Atemweges, sollte frühzeitig eine interdisziplinäre Zusammenarbeit mit der Anästhesie angestrebt werden, da Geburtshelfer und Hebammen hierfür nicht über ausreichende Erfahrung verfügen.

In der ersten Studie zu dem Thema erfolgte die Applikation von Remifentanyl als manueller Bolus durch eine dritte Person. Dies führte zu einer ineffektiven Analgesie und

einer hohen Inzidenz von Nebenwirkungen (Olufolabi et al. 2000). Daher sollte Remifentanyl ausschließlich als PCA eingesetzt werden.

Ganz entscheidend für den Erfolg der Analgesie ist die Synchronität des Wirkmaximums von Remifentanyl mit dem Maximum der Wehe. Diese kann bei manuellen Boli nicht gewährleistet werden, da lediglich die Schwangeren ein Gefühl für den Verlauf ihrer Wehen haben. Die Schwangeren sollen daher in die Bedienung der PCA eingewiesen und dazu angeleitet werden, den Bolus bei Antizipation der nächsten Wehe so früh wie möglich auszulösen. Um den idealen Zeitpunkt und die Dynamik der Analgesie besser einschätzen zu können, benötigt es ein paar Wiederholungen. Innerhalb der ersten Zyklen waren die Frauen in der Lage, den richtigen Zeitpunkt zu erlernen (Jones et al. 1999).

Bei einem einzelnen Bolus ist es schwer, beide Maxima zusammen zu bringen (Kranke und Lavand'homme 2012). In einer Serie regelmäßiger Wehen mit rezidivierenden Boli wird jedoch eine gewisse Remifentanylkonzentration erreicht, die einen basalen analgetischen Effekt hat (Volmanen und Alahuhta 2004). Ein Bolus in der Wehenpause, 140 Sekunden vor der nächsten Wehe konnte keine verbesserte Analgesie erreichen (Volmanen et al. 2011). Einschränkend muss man aber feststellen, dass die Studie nur jeweils drei Kontraktionszyklen beobachtete und der Bolus mit einer Infusionsdauer von einer Minute sehr langsam verabreicht wurde. Frauen mit regelmäßigen und langen Wehen könnten allerdings von diesem frühen Applikationszeitpunkt profitieren. Zu diesem Ergebnis kommen auch Rehberg et al. (2015), denen es aber nicht gelang, das Timing mit einem Model zur Vorhersage der Kontraktionen zu verbessern.

Bisher gibt es keinen Konsens zu einem optimalen Dosierungsschema. In den Studien herrscht diesbezüglich eine sehr große Heterogenität. So kommt in fast jeder Studie ein anderes Dosierungsschema mit unterschiedlichen Bolusgrößen, Sperrzeiten und Infusionsgeschwindigkeiten zum Einsatz. Und auch im Zusatz einer basalen Infusion von Remifentanyl gibt es Unterschiede.

Während einige der Studien gewichtsadaptierte Dosierungen anwenden, ist der Bolus bei anderen Untersuchungen, unabhängig vom Körpergewicht, für alle Frauen gleich. Die Bandbreite der gewichtsadaptierten Boli reicht von 0,05-1,05 µg/kg. Dieser Unterschied ist erheblich, denn bei einem Körpergewicht von 80 kg bedeutet dies Boli mit entweder 4 µg bzw. 84 µg Remifentanyl. In den meisten Fällen kam eine Dosierung von 0,25-0,5 µg/kg zum Einsatz und konnte eine Schmerzreduktion von 6 auf der VAS erzielen (Blair et al. 2001).

Die gewichtsunabhängigen Dosierungen lagen zwischen 15 und 60 µg, wobei der Großteil sich auf 20-40 µg beschränkte. Bei Blair et al. (2005) erwiesen sie sich allerdings als nicht so effektiv wie die gewichtsadaptierten Boli.

Bei zu geringer Dosierung verlieren die Frauen das Vertrauen in die Methode, weil ein analgetischer Effekt fehlt, bei zu hoher Dosis sind ggf. die Nebenwirkungen zu ausgeprägt.

Die Empfehlung einer bestimmten Dosierung ist zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht sicher möglich. Sowohl hohe Dosierungen, die für eine effiziente Analgesie notwendig waren, konnten ohne größere Nebenwirkungen angewendet werden. Allerdings kam es auch schon bei niedrigeren Dosierungen, trotz einer adäquaten Analgesie zu ausgeprägten Nebenwirkungen.

Ein stündliches bzw. vierstündliches Maximum, wie es in einigen der Studien genutzt wurde, scheint aufgrund der kurzen Halbwertszeit und fehlenden Akkumulation nicht notwendig.

Die Inkonsistenz vieler Studien zeigt sich auch in der unterschiedlichen Ausprägung der Nebenwirkungen. Einige Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Bolusdosis nicht mit dem Auftreten einer Hypoxämie korreliert (Stocki et al. 2014; Messmer et al. 2016). Eine Dosis > 0,75 µg/kg sei allerdings mit einem erhöhten Risiko assoziiert (Tveit et al. 2012; Tveit et al. 2013). Seit der Reduktion des Bolus von 20-40µg auf 10-30µg konnte die Inzidenz einer Hypoxämie von 40% auf 24% gesenkt werden (Melber et al. 2019).

Aufgrund genetischer Polymorphismen gibt es verschiedene Varianten des µ-Rezeptors mit unterschiedlichen Affinitäten zu Opioiden. Es konnte nachgewiesen werden, dass Patientinnen mit einer bestimmten Variante des µ-Rezeptors für eine adäquate perinatale PDA geringere Dosen an epiduralem Fentanyl benötigten. Obwohl der Einfluss dieser Varianten auf die intravenöse Applikation noch nicht untersucht wurde, so liegt es doch nahe, dass Patienten mit verschiedenen Varianten des µ-Rezeptors unterschiedlich sensibel auf gleiche Dosen eines Opioids reagieren (Anderson 2011). Es ist daher zu empfehlen, mit einer geringen Dosis anzufangen und diese dann im Verlauf, je nach Bedarf und Reaktion, titrierend anzupassen.

Solch eine kurzfristige Anpassung und Titrierung von Wehe zu Wehe ist bei Remifentanyl nur aufgrund der ultrakurzen Wirkung möglich (Jones et al. 1999). Hier hat es gegenüber den anderen Opioiden einen klaren Vorteil, denn diese sind für dieses Vorgehen nicht geeignet. Bei Fentanyl und Pethidin bedarf es durch den langsameren Abbau einer deutlich längeren Sperrzeit.

Durch diesen Vorteil kann bisher nur bei Remifentanil eine sichere Anwendung gewährleistet werden, wenn die Geburt unmittelbar bevorsteht, der genaue Zeitpunkt aber nicht vorhersehbar ist (Volmanen und Alahuhta 2004). Außerdem erlaubt Remifentanil auch die individuelle Anpassung im Verlauf der Geburt, wenn die Schmerzen mit zunehmendem Geburtsverlauf stärker werden. Diese Tatsache trifft besonders während der Austreibungsphase zu, wenn variable Boli für den u.U. zügig wechselnden Bedarf sinnvoll sind (Hill 2008c). Fixe Dosierungen des Bolus während der gesamten Geburt können sowohl zu Über- als auch Unterdosierungen führen und somit einen insuffizienten analgetischen Effekt bzw. vermehrte Nebenwirkungen zur Folge haben (Hill 2008c; Phillips et al. 2017).

Genauso, wie im Verlauf die Dosis bei zunehmenden Schmerzen gesteigert werden kann, so kann sie bei zunehmenden Nebenwirkungen auch wieder herunter titriert werden. Die R-PCA kann bei relevanten Nebenwirkungen wie z.B. einer Atemfrequenz $< 8/\text{Min.}$, einem systolischen Blutdruck $< 90 \text{ mmHg}$, einer Herzfrequenz $< 50 \text{ bpm}$ oder aber auch einer persistierend niedrigen SpO_2 , herunterreguliert bzw. gestoppt werden, bis sich die Vitalwerte normalisiert haben. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit sollten die Nebenwirkungen relativ schnell spontan sistieren. Im Anschluss kann die R-PCA mit einer niedrigeren Dosierung wieder gestartet werden (Karadjova et al. 2019).

Auch beim Thema Sperrzeit konnte bisher keine Einigkeit erzielt werden. In den Studien sind Sperrintervalle von einer bis zu fünf Minuten vertreten. Die Wirkung von Remifentanil setzt nach 30-60 Sekunden ein und hat nach einem einzelnen Bolus ihren maximalen atemdepressiven Effekt nach ca. 2,5 Minuten (Babenco et al. 2000). Weitere Applikationen innerhalb dieser 2,5 Minuten, wenn also der vorherige Bolus sein Wirkmaximum noch nicht erreicht hat, erhöhen das Risiko einer unerwünschten Atemdepression und sollten daher vermieden werden. Aus diesem Grund wird eine minimale Sperrzeit von drei Minuten empfohlen (Phillips et al. 2017). Eine vier- bzw. fünfminütige Sperrzeit ist in der frühen Eröffnungsphase möglich. Sollte im späteren Geburtsverlauf der Abstand zwischen zwei Wehen allerdings kürzer als vier bis fünf Minuten liegen, so sollte die Sperrzeit hieran adaptiert und reduziert werden. So kann gewährleistet werden, dass für jede Wehe ein Bolus erfolgen kann.

Die R-PCA bietet im Vergleich zur kontinuierlichen Infusion von Remifentanil eine bessere Analgesie, eine höhere Gesamtzufriedenheit und einen niedrigeren Verbrauch (Shen et al. 2013). Außerdem war die SpO_2 signifikant höher, was allerdings ohne klinische Relevanz bleibt. Bezüglich anderen Nebenwirkungen und dem neonatalen Outcome zeigten sich keine Unterschiede.

Die kontinuierliche Infusion eines potenten Opioids mit dem analgetischen Bedarf episodischer Schmerzen zu vereinen, ist nur schwer umzusetzen. Die ursprüngliche Intention für die Verwendung von Remifentanil war dessen schnelles An- und Abfluten parallel zu den Uteruskontraktionen. Eine kontinuierliche Infusion konterkariert diesen Vorteil (Hill 2008a).

Die Ergebnisse zur Anwendung einer basalen Remifentanilinfusion, zusätzlich zu den Boli, sind bisher nicht eindeutig. Bei Blair et al. (2001) hat eine basale Infusion keine bessere Analgesie erzielen können, aber gleichzeitig für eine höhere Inzidenz von Sedierungen und Hypoxämien gesorgt. Im Gegensatz dazu hat die basale Infusion bei Balki et al. (2007) nicht nur die Analgesie verbessert, sondern auch die Konversionsrate von 10% auf 5% halbiert.

Eine Möglichkeit, die Dosierung des Bolus unmittelbar mit dem Auftreten von Nebenwirkungen zu koppeln, wurde bei der vitalwertkontrollierten, patientenassistierten intravenösen Analgesie (VPIA) umgesetzt. Die VPIA konnte die Sicherheit der R-PCA verbessern, da Nebenwirkungen schneller registriert wurden und hierauf automatisch mit einem Stopp der PCA reagiert wurde (Leong et al. 2017).

Der Vorschlag, das CTG in die VPIA miteinzubeziehen, dürfte nur schwer umsetzbar sein, da das CTG vielen Einflüssen unterliegt. Veränderungen in der CTG aufgrund von Opioiden kommen nicht sehr häufig vor und selbst wenn, haben sie meist keinen pathologischen Wert. Dennoch bietet die VPIA eine Chance der sicheren Analgesie und sollte weiter untersucht werden.

Ein Konsens, inwieweit die Überwachung während einer R-PCA stattfinden soll, konnte bisher nicht erzielt werden. Andere Opiode, die im peripartalen Setting häufig eingesetzt werden, gehen ebenso mit den typischen Nebenwirkungen Sedierung und Atemdepression einher und werden oftmals durch Hebammen ohne jegliches Monitoring verabreicht (Kranke et al. 2013). Im Gegensatz zu anderen Verfahren werden bei der R-PCA vielleicht so viele Hypoxämien entdeckt, weil hier meist ein stringenteres Monitoring, besonders mittels Pulsoxymetrie erfolgt (Isaacs und Relton 2016). Für belastbare Daten müsste bei allen Schwangeren im Kreißaal, unabhängig von der eingesetzten analgetischen Methode, ein Monitoring erfolgen und anschließend die Daten miteinander verglichen werden.

Viele dieser Hypoxämien sind nur transient und schon mit einer Sauerstoffgabe von zwei Litern pro Minute zu korrigieren (Hill 2008c; Phillips et al. 2017). Bei jeder Anwendung einer R-PCA muss daher die Verabreichung von Sauerstoff möglich, besser noch

für den direkten Einsatz vorbereitet sein. Mit einer zusätzlichen Sauerstoffzufuhr kommt es zu weniger Hypoxämien. Das Ausmass und die Dauer der Hypoxämien werden dadurch allerdings nicht beeinflusst (Messmer et al. 2016).

Bei der Applikation von Remifentanyl ist mit einer Sedierung zu rechnen. Die peripartale Analgesie mit Remifentanyl ist daher als eine Analgosedierung anzusehen. Für Analgosedierungen wird aufgrund möglicher Atemdepressionen eine durchgehende Pulsoxymetrie gefordert (Van Aken et al. 2010; Bremerich et al. 2020). Die Pulsoxymetrie ist allerdings kein adäquates Mittel, um alle Formen einer Atemdepression rechtzeitig zu detektieren. Eine alleinige Messung der Sauerstoffsättigung konnte weniger als 15% der Apnoephasen erfassen (Weiniger et al. 2017a). Die Kapnographie kann Phasen der Brady- bzw. Apnoe, die einer Hypoxämie vorausgehen, wesentlich früher erkennen. Daher sollte, falls möglich, das respiratorische Monitoring durch eine Kapnographie ergänzt werden (Van Aken et al. 2010; Bremerich et al. 2020).

Die nasale Kapnographie ohne orale Komponente ist jedoch nicht geeignet, da es eine hohe Rate an falsch positiven Alarmen gibt (Messmer und Ishak 2017). Das liegt zum einen an einer häufigen Dislokation der Sonde und zum anderen an einer vermehrten Atmung durch den Mund im Rahmen der Hyperventilation. Eine oronasale CO₂-Messung bietet zwar verlässlichere Daten, ist allerdings unbequem und wird von den Schwangeren schlechter toleriert (Messmer und Ishak 2017). Eine angenehmere Alternative wäre vielleicht die transkutane Messung des CO₂ (Daly et al. 2013). Hierzu gibt es allerdings keine verlässlichen Daten zur Anwendung bei Schwangeren.

Dort, wo die R-PCA bereits eingesetzt wird, gibt es noch erheblichen Verbesserungsbedarf in Sachen Überwachung. Insbesondere deshalb, um die Sicherheit zu erhöhen und um eventuelle Komplikationen rechtzeitig zu erfassen. Es hat sich gezeigt, dass ein intermittierendes und unvollständiges Monitoring die Inzidenzen von Bradyпноen und Hypoxämien erheblich unterschätzt (Engelen et al. 2016).

In Großbritannien werden Atemfrequenz, Sauerstoffsättigung und der Grad der Sedierung für sich alleine jeweils relativ häufig überwacht. Doch lediglich 75% der Kliniken überwachen alle drei Parameter gleichzeitig (Saravanakumar et al. 2007). Während in den USA in 86% der Fälle ein Basismonitoring aus Sauerstoffsättigung, Blutdruck, Puls und Schmerzintensität erfolgt, findet in lediglich 63% eine Eins-zu-Eins-Betreuung während der Anwendung statt. Anders als in anderen Ländern gibt es hier immerhin in 10% eine Messung des endtidalen CO₂ (Aaronson et al. 2017).

Das apparative Monitoring darf jedoch keine falsche Sicherheit geben und stellt keinen Ersatz für eine kontinuierliche persönliche Betreuung dar. Eine Apnoe wird nämlich durch das Monitoring nicht immer adäquat erfasst werden und kann unerwartet und jederzeit auftreten (Weiniger et al. 2017b).

Die Eins-zu-Eins-Betreuung und ständige Anwesenheit einer Hebamme bzw. einer anderen in das Verfahren eingewiesenen Person ist daher unabdingbare Voraussetzung für die sichere Anwendung der Remifentanil-PCA. Internationale Studien sind mit Blick auf die personellen Ressourcen schwer vergleichbar, da aufgrund der unterschiedlichen Gesundheitssysteme andere Voraussetzungen gelten.

Im deutschen Gesundheitswesen herrscht flächendeckend ein Fachkräftemangel, der gerade die nicht-ärztlichen Berufsgruppen betrifft. Die Geburtshilfe leidet hierunter stärker als andere Fachbereiche, denn an Hebammen und Geburtshelfern mangelt es besonders.

2018 hatten über 41% der Krankenhäuser mit geburtshilflichen Abteilungen Probleme, offene Hebammenstellen zu besetzen. Das hat dazu geführt, dass rund 4% der Geburtsstationen teilweise geschlossen werden mussten (Albrecht et al. 2019). Neben der reduzierten Anzahl an Hebammen behindert auch die in allen Bereichen zunehmende Dokumentationspflicht eine individuelle und kontinuierliche Betreuung. Die Schere zwischen benötigter bzw. gewünschter und der tatsächlich geleisteten Betreuung klafft weit auseinander und wird immer größer (Hartmann 2019). In Bayern muss sich mehr als die Hälfte der Hebammen um zwei Gebärende gleichzeitig kümmern, ein Drittel betreut sogar drei Gebärende. In lediglich 6% war eine konsequente Eins-zu-Eins-Betreuung möglich (Albrecht et al. 2019). Mit diesem sinkenden Betreuungsschlüssel stellt die kontinuierliche Betreuung eher die Ausnahme als die Regel dar. Über die Hälfte der Mütter in Berlin gab an, dass die Hebamme in weniger als 50% der Zeit von Aufnahme bis Entlassung aus dem Kreißaal anwesend war (Stengel und Borde 2019).

Bei dieser angespannten Personalsituation und den daraus resultierenden Betreuungsverhältnissen kann die Remifentanil-PCA, bei der zur sicheren Anwendung eine Eins-zu-Eins-Betreuung und kontinuierliche Anwesenheit bei der Schwangeren gefordert wird, nicht als Routineverfahren eingesetzt werden. Der Einsatz sollte unter diesen Bedingungen auf jene Situationen beschränkt bleiben, in denen eine PDA nicht in Frage kommt.

Remifentanil ist in der Anästhesiologie mittlerweile ein Standardmedikament und kommt dort für viele Eingriffe zur Anwendung. Geburtshelfer und Hebammen dürften, zumindest hier in Deutschland, wenige Erfahrungen mit Remifentanil haben. Dessen Einsatz in der Geburtshilfe sollte daher durch die Anästhesiologie mindestens anfänglich betreut und überwacht werden.

Alle an der R-PCA beteiligten Personen, speziell aber die Hebammen und Geburtshelfer, müssen in der Maßnahme R-PCA, der mütterlichen Überwachung sowie den Techniken der CPR geschult werden und diese sicher beherrschen. Ein besonderer Fokus sollte hierbei auf die Anzeichen einer Atemdepression gelegt werden. Präzise Protokolle, ständiges Training und eine umfassende Evaluation sind unbedingt notwendig (Isaacs und Relton 2016).

Das Vorgehen ist ähnlich den Empfehlungen zur Überwachung einer PDA. Eine ständige Anwesenheit der Anästhesiologie unmittelbar bei der Schwangeren kann aus ökonomischen Gründen meist nicht gewährleistet werden. Eine Delegation der Überwachung an nicht-ärztliches Fachpersonal und Hebammen kann erfolgen, wenn die Verfahren sicher etabliert sind und keine unmittelbare vitale Gefährdung zu erwarten ist. Voraussetzung hierfür ist allerdings die Anwesenheit des anordnenden Arztes in der Nähe, um auf Komplikationen adäquat und schnell reagieren zu können (Bremrich et al. 2020).

Für ein gutes Qualitätsmanagement und eine zunehmende Sicherheit sollten alle Anwendungen der R-PCA evaluiert, sowie besondere Vorkommnisse gemeldet und analysiert werden. Die Industrie akzeptiert oftmals geringe Fehlertoleranzen, so wie man es sich eigentlich in der Medizin wünschen würde. Bei der Luftfahrt werden alle ungeplanten Vorfälle gemeldet und evaluiert. Aus ihnen kann man lernen, um Zwischenfälle zukünftig zu vermeiden (Scheppokat 2004).

Das RemiPCA SAFE Network erfasst und analysiert seit 2009 die Daten von vielen tausend Anwendungen weltweit. Die Übertragbarkeit von Studien auf den klinischen Alltag ist beschränkt. Eine zentrale, prospektive Datenerfassung hat den Vorteil, die Ergebnisse unabhängig von Studien zu erfassen. Die Fallzahlen in Studien oder einzelnen Institutionen sind zu klein, um seltene Nebenwirkungen zu entdecken (Melber et al. 2019).

5.3 Remifentanyl und neuroaxiale Verfahren

Bei der PDA sowie der CSE wird der Epidural- bzw. Spinalraum punktiert, und die Medikamente werden appliziert. Im Fall einer versehentlichen Punktion eines Blutgefäßes kann dieses nicht komprimiert werden. Im Rahmen einer Blutgerinnungsstörung besteht hier eine erhöhte Blutungsgefahr mit erheblichen Konsequenzen wie persistierenden neurologischen Defiziten. Aus diesem Grund stellt eine beeinträchtigte Blutgerinnung eine Kontraindikation für rückenmarknahe Regionalanalgesieverfahren dar (Anderson 2017). Das Risiko intravasaler Punktionen und Injektionen im Rahmen einer PDA ohne kompromittierte Blutgerinnung ist relativ gering und liegt bei 1:3100 bis 1:5000 (Hill 2008b; Waurick et al. 2014). Anders als man pathophysiologisch vielleicht vermuten könnte, ist die Inzidenz spinaler Hämatomate im Rahmen einer PDA bei schwangeren Frauen trotz der vermehrt gefüllten venösen Plexus deutlich geringer als bei nicht schwangeren Patienten (Waurick et al. 2014).

Neben angeborenen bzw. erworbenen Koagulopathien spielt auch die Therapie mit Antikoagulanzen eine wichtige Rolle. Um das Blutungsrisiko zu senken und eine sichere Analgesie zu gewährleisten, sollte vor und nach der Punktion ein gewisses Zeitintervall abgewartet werden. Je nach Substanz variiert dieses Zeitfenster. So sollte bei der prophylaktischen Gabe von unfraktioniertem Heparin mindestens vier Stunden, bei den direkten oralen Antikoagulanzen 22-75 Stunden und bei den P2Y12-Inhibitoren 7-10 Tage vor Punktion abgewartet werden (Waurick et al. 2014). Während ein Zeitintervall von vier Stunden ggf. noch abgewartet und überbrückt werden kann, sind die Wartezeiten aller anderen gerinnungshemmenden Medikamente mit der Geburtshilfe nicht vereinbar. Für Schwangere, die mit solch langwirksamen Substanzen antikoaguliert werden, kommt eine PDA nicht in Frage.

Die Veränderungen während der Schwangerschaft führen zu einem erhöhten Thromboembolierisiko, besonders bei Risikoschwangerschaften (Gogarten und Busley 2017). In Zukunft ist mit einer zunehmenden Zahl schwangerer Frauen unter Antikoagulation zu rechnen. Das hängt zum einen mit der ebenso steigenden Zahl an Risikoschwangerschaften, aber auch mit einer vermehrten prophylaktischen Antikoagulation zur Prävention mütterlicher thromboembolischer Ereignisse zusammen (Girard et al. 2013; Aaronson et al. 2017). Aus diesem Grund wird der Bedarf an Alternativen zur PDA zukünftig weiter zunehmen.

5.3.1 Remifentanil und Periduralanästhesie

Wie bereits erwähnt, stellt die neuroaxiale Analgesie in Form einer PDA den Goldstandard und die effektivste Form der peripartalen Analgesie dar (Bremerich et al. 2001; Liu et al. 2014).

Die Katheter-Periduralanalgesie berücksichtigt mehr als alle anderen neuralen Blockadetechniken die physiologischen Besonderheiten der Schmerzmechanismen unter einer Geburt (Larsen und Annecke 2018). Als low-Dose-PDA, also mit niedrig dosierter Lokalanästhetikakonzentration, hat sie wenige Nebenwirkungen und erlaubt den Schwangeren wach zu bleiben sowie aktiv mitzuarbeiten (Sultan et al. 2013).

Der Bedarf an weniger invasiven Formen der Schmerztherapie spiegelt sich auch in den Begründungen gegen eine PDA und für eine PCA wider. In den Fällen, in denen eine PCA eingeleitet wurde, haben über die Hälfte der Patientinnen eine PDA abgelehnt. Erst danach kamen als Grund für eine PCA, deutlich seltener, Gerinnungsstörungen als Kontraindikation oder eine unmögliche Anlage der PDA vor (Marwah et al. 2012).

Im Vereinigten Königreich haben in den Jahren 2004 sowie 2005, obwohl in nahezu allen Kliniken mit Geburtshilfe (95%) eine rückenmarknahe Analgesie rund um die Uhr verfügbar ist, lediglich ein Drittel der Schwangeren, die eine Schmerzreduktion forderten, eine Periduralanästhesie bekommen (Saravanakumar et al. 2007).

In den Niederlanden ist die Anwendung einer PDA aus oftmals logistischen Gründen relativ selten. In 2008 lag die Anwendungsrate bei gerade einmal 11%, weshalb dort mittlerweile ein Drittel der Kliniken eine R-PCA verwenden (Freeman et al. 2012).

Wenn effektive Alternativen gesucht werden, ist der Vergleich zum „Goldstandard“ nötig, um valide Aussagen treffen zu können (Heesen und Klimek 2017). Allerdings werden für die PDA viele unterschiedliche Protokolle mit diversen Dosierungen und Medikamenten verwendet, so dass ein direkter Vergleich einer R-PCA mit „der“ PDA schwerfällt.

Die PDA ist das invasivste Verfahren und bedarf einer gewissen Expertise hinsichtlich der technischen Fähigkeiten und der Erfahrung von ausgebildetem Anästhesiepersonal zum Zeitpunkt der Anforderung (Melber und Sia 2017). Der Vorteil der systemischen Analgesie gegenüber der PDA liegt darin, dass sie rein technisch für deren Initiierung nicht auf die Anwesenheit trainierten und erfahrenen Personals beschränkt ist. Dennoch darf sie nicht als billiger Ersatz einer PDA angesehen werden, der aus die-

sem Grund weniger Überwachung braucht (Kranke et al. 2013). Ganz im Gegenteil bedarf die R-PCA sogar mehr Überwachung, denn anders als bei der PDA ist dort eine ständige Anwesenheit von Nöten.

Aus ökonomischer Sicht gibt es keine Präferenz eines Verfahrens. Die nicht signifikant höheren Kosten für die PDA ergeben sich durch die Notwendigkeit einer intensiveren neonatalen Behandlung (Soares et al. 2010; Freeman et al. 2018).

Wirksamkeit und Effektivität

Sowohl die PDA als auch die CSE reduzieren signifikant die Schmerzen unter der Geburt (Hughes et al. 2003). Trotz des Status des Goldstandards gibt es einen gewissen Anteil von Frauen, bei denen die PDA versagt bzw. ineffektiv ist. Diese Quote liegt bei 3-15% und ist damit deutlich höher als nach einer Spinalanästhesie. 5% der Frauen benötigen sogar eine Neuanlage des Katheters (Bos et al. 2017; Melber und Sia 2017). Mehr als jede 20. Schwangere kann daher nicht von der effektiven Schmerzreduktion einer PDA profitieren.

Das Hauptaugenmerk im Vergleich einer PDA mit der R-PCA liegt auf deren Fähigkeit zur Schmerzreduktion. 17 der o.g. Studien machen eine Aussage zur Effektivität der Analgesie. Sowohl die PDA als auch die R-PCA erzielen eine gute Schmerzlinderung (Rabie et al. 2006; Stocki et al. 2014).

In drei Untersuchungen zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der analgetischen Effektivität (Ismail und Hassanin 2012; Tveit et al. 2012; Stourac et al. 2014). Bei El-Kerdawy (2010) war die Schmerzreduktion der R-PCA mit der einer PDA vergleichbar. Allerdings begrenzte sich die Beobachtungsdauer der Studie auf nur eine Stunde.

Ein Großteil der Studien kommt zu dem Ergebnis, dass die PDA eine signifikant bessere Schmerzreduktion bietet als die R-PCA. In einer Arbeit war die Überlegenheit der PDA auf die ersten beiden Stunden begrenzt. Danach war die Analgesie als gleichwertig anzusehen (Sołek-Pastuszka et al. 2009).

Eine Metaanalyse von sechs Studien mit 235 Frauen favorisiert eine effektivere Schmerzlinderung der PDA innerhalb der ersten Stunde nach Initiierung. Allerdings reicht die Power der sechs Studien nicht aus, um die Effektstärke evident zu belegen (Weibel et al. 2017).

Auch zwei weitere Metaanalysen ergeben eine bessere Analgesie der PDA mit einem Unterschied von 1,9 auf der VAS nach einer Stunde. Sie bewerten die Evidenz hierzu

aber ebenfalls als niedrig (Schnabel et al. 2012; Liu et al. 2014). Zwei Stunden nach Initiierung ist die PDA der R-PCA deutlich überlegen. Die durchschnittlichen Schmerz- werte auf der VAS liegen bei der PDA um 3 tiefer (Liu et al. 2014; Weibel et al. 2017). Die Metaanalyse von Lee et al. (2017), welche acht Studien umfasst, kommt zu einem anderen Schluss. Während die Schmerzen im Rahmen der R-PCA durchschnittlich über die Zeit und nach einer Stunde stärker waren als bei der PDA, zeigten sich dies- bezüglich nach zwei und drei Stunden keine signifikanten Unterschiede.

Die Zufriedenheit der schwangeren Frauen stellt eines der wichtigsten Ziele im Ma- nagement der Wehenschmerzen dar. Aufgrund der besseren Analgesie könnte man bei der PDA auch eine deutlich höhere Zufriedenheit erwarten. Weibel et al. (2017) kommen in einer Metaanalyse zu dem Schluss, dass Frauen mit neuroaxialen Verfah- ren nur geringfügig zufriedener waren als mit der R-PCA. Allerdings bewerten sie die Qualität der Evidenz zur Patientenzufriedenheit lediglich als sehr gering. Die schlechte Qualität beruht zum einen darauf, dass die Zufriedenheit an sich bereits von sehr vielen Faktoren beeinflusst wird und zum anderen, dass die Definition des Begriffs Zufrieden- heit und deren Messung sich zwischen den Studien unterscheiden (Lee et al. 2017). In zwei weiteren Metaanalysen ist die Zufriedenheit mit der PDA und einer R-PCA vergleichbar bzw. weist keinen Unterschied auf (Schnabel et al. 2012; Lee et al. 2017). Die Zufriedenheit mit der geburtshilflichen Betreuung und das Gesamterlebnis der Ge- burt sind nicht allein durch die Schmerzen und deren Reduktion geprägt. Die Analgesie stellt lediglich einen Faktor dar, der hierauf Einfluss nimmt (Devabhakthuni 2013), zumal eine komplette Analgesie von vielen Frauen gar nicht angestrebt wird. Zwei Drit- tel der Schwangeren wollen eine Analgesie nur soweit, dass die Schmerzen für sie er- träglich sind (Robinson und Howie 2016). Und auch aus geburtshilflicher Sicht ist eine absolute Schmerz- bzw. Gefühlslosigkeit nicht das Ziel. Die Gebärende soll weiterhin in der Lage sein, die Kontraktionen zu spüren, um so im Laufe der Geburt, z.B. durch Pressen, aktiv mitzuhelfen (Girard et al. 2013).

Aufgrund der besseren Analgesie und wenn überhaupt geringfügig höheren Zufrieden- heit mit der PDA verwundert es nicht, dass der Anteil von Konversionen zur PDA, bei insuffizienter Analgesie durch die R-PCA, höher war als andersherum (Weibel et al. 2017). Allerdings lag die Konversionsrate in einem niedrigen Bereich, da die von Remi- fentanil induzierte Euphorie Frauen anscheinend stärkere Schmerzen tolerieren lässt (Devabhakthuni 2013).

Sicherheit und Nebenwirkungen

Alle pharmakologischen Therapien haben spezifische Risiken. Das spezifische Risiko mit dem größten Gefährdungspotenzial ist bei Remifentanil die Atemdepression (Melber und Sia 2017). Die unterschiedlichen Inzidenzen von Nebenwirkungen sind bedingt durch die jeweiligen Applikationsformen und der anschließenden Verteilung des Wirkstoffs im Körper. Während sich bei der systemischen Analgesie mittels PCA die Wirkstoffe im ganzen Körper verteilen und ihre hauptsächliche Wirkung im ZNS entfalten, bleibt dies bei sachgemäßer Anwendung der Regionalanalgesie meist auf eine bestimmte Körperregion beschränkt. Daher sind die für Opioide typischen Nebenwirkungen Sedierung und Atemdepression bei der PDA nicht zu erwarten, weil die Opioide nicht das Gehirn erreichen.

So verwundert es nicht, dass Remifentanil in vielen der Studien mit einer höheren Sedierung assoziiert ist (Lin et al. 2014; Frauenfelder et al. 2015; Karadjova et al. 2019). Allerdings fällt die Sedierung eher mild aus, so dass die Schwangeren stets adäquat reagierten.

Die Daten zur Atemdepression bzw. Hypoxämie sind sehr inkonsistent. In einigen Studien ergibt sich diesbezüglich kein Unterschied zwischen R-PCA und Regionalanalgesie (Ismail und Hassanin 2012; Jia et al. 2020). Häufig ist Remifentanil mit einer niedrigeren Sauerstoffsättigung assoziiert, die klinisch jedoch nicht relevant ist, da die Werte im normalen Bereich bleiben (Douma et al. 2011; Lin et al. 2014; Stocki et al. 2014; Karadjova et al. 2019). Teilweise kommt es bei Remifentanil allerdings auch zu vermehrten Hypoxämien (Tveit et al. 2012; Douma et al. 2015; Freeman et al. 2015) Bei Logtenberg et al. (2017) lag die SpO₂ in der Hälfte der Fälle bei <92%.

Insgesamt kommen jedoch zwei Metaanalysen zu dem Schluss, dass die R-PCA, im Vergleich zur PDA, nicht mit einem erhöhten Risiko einer Atemdepression verbunden ist (Lee et al. 2017; Weibel et al. 2017). Diese Schlussfolgerung ist wesentlich von der schlechten Qualität der Ergebnisse beeinflusst und bedarf weiteren Untersuchungen. Aufgrund der Sympathikolyse ist die Hypotonie eine häufige Begleiterscheinung der PDA (Freeman et al. 2015; Wallenborn und Kranke 2018). Die durch Hypotonie verursachte verminderte Plazentaperfusion kann die Versorgung des Kindes beeinträchtigen. Im Rahmen einer R-PCA sind bisher keine negativen Einflüsse auf den Blutdruck beschrieben worden. Remifentanil reduziert im Vergleich zur PDA sogar das Risiko einer Hypotonie (Weibel et al. 2017; Karadjova et al. 2019).

Drei Studien berichten eine gesteigerte Inzidenz an Übelkeit und Erbrechen im Rahmen der R-PCA (Douma et al. 2015; Freeman et al. 2015; Thorbiornson et al. 2020). Bei Volmanen et al. (2008) konnte das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen durch die R-PCA sogar reduziert werden. Liu et al. (2014) finden in ihrer Metaanalyse keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Auftretens von Nausea und Emesis. Die Konfidenzintervalle sind jedoch sehr breit und umfassen klinisch relevante Unterschiede. Eine weitere Metaanalyse zeigt ein erhöhtes Risiko für Übelkeit und Erbrechen durch Remifentanyl. Allerdings ist dieses Ergebnis wesentlich durch eine fehlende Verblindung und andere Bias beeinflusst. Nach Ausschluss dieser Faktoren ergibt sich keine Evidenz für einen übelkeitssteigernden Effekt (Weibel et al. 2017). Nausea ist ein häufiges Symptom, das durch eine vegetative Reaktion auf Schmerzen hervorgerufen wird (von Hundelshausen und Mörtl 2011). Stärkere Schmerzen während der R-PCA könnten so zu einer erhöhten Inzidenz von Übelkeit geführt haben.

Juckreiz ist eine typische Nebenwirkung von Opioiden, besonders im Rahmen einer rückenmarknahen Regionalanalgesie (Schmelz 2009). Weder die R-PCA noch die PDA waren mit einem verstärkten Auftreten von Juckreiz assoziiert (Weibel et al. 2017).

Zwei Metaanalysen kommen zu dem Schluss, dass sich die PDA und die R-PCA im Einfluss auf den Geburtsmodus nicht unterscheiden. Weder die eine noch die andere Methode erhöhen das Risiko für Sectiones bzw. instrumentelle Geburten (Schnabel et al. 2012; Weibel et al. 2017). Die Daten zur medikamentösen Wehenunterstützung sind nicht eindeutig, allerdings reduziert die R-PCA möglicherweise das Risiko einer Augmentation (Weibel et al. 2017). In einer neueren Studie von Thorbiörnson et al. (2020) ist die R-PCA mit einer signifikant kürzeren Geburt und signifikant weniger Sectiones bzw. instrumentellen Geburten assoziiert.

Die mütterliche Hyperthermie tritt im Rahmen einer PDA mit einer Inzidenz von 1-46% auf (Heesen und Veaser 2012). Die Ursache hierfür ist nicht vollständig geklärt, dennoch konnten Infektionen weitestgehend ausgeschlossen werden (Lu et al. 2020). Allerdings werden Neugeborene, deren Mütter eine PDA erhalten hatten, aufgrund der Hyperthermie öfter auf Infektionen bzw. eine Sepsis untersucht und bekommen häufiger Antibiotika verabreicht (Douma et al. 2015; Melber und Sia 2017). Der Einsatz von Antibiotika ohne Indikation sollte vermieden werden, um eine zunehmende Anzahl an Resistenzen zu verhindern (Hauck et al. 2014). Darüber hinaus erhalten Mütter mit erhöhter Körpertemperatur eher eine operative Entbindung (Wallenborn und Kranke 2018). Mehrere Arbeiten berichten, dass die R-PCA seltener mit einer erhöhten Tem-

peratur bei der Mutter assoziiert ist (Douma et al. 2015; Thorbiornson et al. 2020). Allerdings reichen die Daten für eine belastbare Evidenz dahingehend, dass Remifentanil das Risiko einer mütterlichen Hyperthermie senkt, nicht aus (Lu et al. 2020).

Die häufigste Komplikation der PDA ist in 1,5% der Fälle die akzidentelle Duraperforation. Über 50% dieser Patienten entwickeln einen postpunktoralen Kopfschmerz (Choi et al. 2003). Die Cephalgien sind zwar nicht gefährlich, können aber für die Betroffenen sehr belastend sein.

Im Hinblick auf das neonatale Outcome sind die Ergebnisse nicht einheitlich. Es lässt sich allerdings ein Trend erkennen, dass die R-PCA wohl mit einem leicht besseren Outcome assoziiert ist als die PDA. Zumindest gibt es bisher keine Daten, die auf ein schlechteres kindliches Outcome mit R-PCA hinweisen. Diese Ergebnisse sind aber mit Vorsicht zu bewerten und bedürfen einer weiteren Bestätigung durch hochqualitative Studien. Die große Mehrheit der Studien zeigt keine Unterschiede des neonatalen Zustands nach R-PCA oder PDA (Liu et al. 2014; Ronel und Weiniger 2019b).

Es gibt keine Evidenz, dass die R-PCA im Vergleich zur PDA mit einem erhöhten Risiko für einen APGAR-Score < 7 nach fünf Minuten verbunden ist (Weibel et al. 2017). Die APGAR-Scores unterschieden sich meistens nicht voneinander. So lag z.B. die Rate von APGAR-Werten < 7 nach fünf Minuten in beiden Gruppen bei 1% (Thorbiornson et al. 2020). Bei Murray et al. (2019) war die R-PCA insgesamt mit einem besseren Outcome assoziiert. Nicht nur die APGAR-Scores waren über die Jahre hinweg höher, ebenso benötigten nach einer R-PCA weniger Kinder eine Atemunterstützung mittels CPAP oder kamen auf die Intensivstation. Auch Hill (2008c) kommt zu dem Ergebnis, dass nach einer PDA die Neugeborenen häufiger eine Atemunterstützung brauchten. Eine mögliche Ursache könnte die höhere Rate an PDAs für Risikoschwangerschaften sein, bei denen das neonatale Outcome unabhängig vom Analgesieverfahren schlechter ist.

Im Rahmen der PDA traten Zeichen einer fetalen Depression, gemessen anhand von häufigeren CTG-Veränderungen und schlechteren Werten bei der fetalen Blutgasanalyse, signifikant öfter auf (Thorbiornson et al. 2020). Diese Unterschiede spiegelten sich allerdings nicht im neonatalen Zustand wider.

Der pH-Wert in der Nabelarterie ist bei Remifentanil geringfügig niedriger. Jedoch liegt er weiterhin im Normalbereich, und der Unterschied ist klinisch nicht relevant (Liu et al. 2014).

5.3.2 Remifentanil und CSE

Neben einem schnelleren Wirkungseintritt gab es noch vor wenigen Jahren kaum Indikationen für die CSE anstelle einer PDA im Rahmen der unkomplizierten vaginalen Geburt (Simmons et al. 2012). Der raschere Wirkungseintritt beträgt im Mittel lediglich fünf Minuten gegenüber einer alleinigen PDA. Dieser Vorteil ist klinisch nicht relevant, weshalb die CSE in deutschen geburtshilflichen Kliniken bisher nur eine untergeordnete Rolle spielt (Gogarten und Busley 2017). Neuere Studien weisen bei der CSE aber darauf hin, dass zusätzlich zur schnelleren auch eine effektivere Analgesie mit einer reduzierten Anzahl an Nachinjektionen des Periduralkatheters erreicht wird (Wallenborn und Kranke 2018). Es bleibt abzuwarten, inwieweit sich die CSE in den Kreißsälen etabliert. Danach sollte es ggf. weitere Studien geben, die Effektivität, Sicherheit und deren Unterschiede zwischen CSE und R-PCA genauer untersuchen.

Eine der umfangreichsten Untersuchungen zum Thema Remifentanil in der Geburtshilfe hat bei 1140 gesunden Schwangeren den Einsatz einer R-PCA mit der CSE bzw. der PDA verglichen. Die Analgesie mittels CSE bewirkte eine signifikant kürzere Geburtsdauer, niedrigere durchschnittliche Schmerzwerte und eine höhere mütterliche Gesamtzufriedenheit im Vergleich zu den anderen beiden Methoden (Ismail und Hassanin 2012).

Die im Rahmen einer CSE häufiger beschriebenen fetalen Bradykardien konnten nicht beobachtet werden (Gambling et al. 2013). Neben geringen mütterlichen Nebenwirkungen ohne Zwischenfälle und fehlenden Unterschieden im Geburtsmodus war auch das neonatale Outcome, gemessen an APGAR-Werten und umbilikalischen Blutgasanalysen, in allen drei Gruppen sehr gut. Trotz einer sehr hohen möglichen Dosierung von Remifentanil mit 0,9 µg/kg hatte keine der Frauen eine SpO₂ <95% ohne zusätzlichen Sauerstoff (Ismail und Hassanin 2012).

5.4 Remifentanil und andere Opioide

In vielen Ländern, in denen neuroaxiale Verfahren aufgrund fehlender Ressourcen nicht zum Standard der Geburtshilfe gehören, kommen standardmäßig Opioide, bevorzugt intramuskulär, zur Anwendung (Ullman et al. 2010). Auch als Alternative bei

Kontraindikationen für eine Regionalanalogie wird oftmals eine systemische Analgesie mit parenteralen Opioiden verwendet. Lange Zeit galt Pethidin hierfür als Mittel der Wahl. Vereinzelt kommen auch Fentanyl, Morphin, Diamorphin, Meptazinol und Piritramid zum Einsatz (Reynolds 2010; Schnabel et al. 2011).

5.4.1 Remifentanil und Pethidin

Pethidin hat in der geburtshilflichen Analgesie eine lange Tradition und wird mittlerweile seit über 60 Jahren eingesetzt. Dabei beträgt die analgetische Potenz gerade einmal ein Zehntel der von Morphin und der schmerzlindernde Effekt ist nur minimal bzw. limitiert (Ullman et al. 2010; von Hundelshausen und Mörtl 2011). Daher spielt Pethidin in der akuten Traumatologie sowie der postoperativen Schmerztherapie keine Rolle mehr und wurde hier durch besser geeignete Substanzen ersetzt (Kranke et al. 2013). In der Geburtshilfe allerdings kommt es weltweit nach wie vor sehr häufig zur Anwendung, obwohl es eine Evidenz gibt, dass Pethidin keine ausreichende Analgesie bietet und mit erheblichen Nebenwirkungen für Mutter und Kind assoziiert ist (Volikas und Male 2001; Anderson 2011).

Pethidin erfüllt somit so gut wie keine der Anforderungen, die an ein ideales Medikament zur peripartalen Analgesie gestellt werden (Hill 2008b). Gründe für den persistierenden Einsatz mögen die geringen Kosten, die jahrelange Vertrautheit und fehlende zugelassene Alternativen sein (Evron und Ezri 2007). Pethidin wird in der Geburtshilfe am häufigsten i.m. appliziert, obwohl die intramuskuläre Injektion nicht geeignet ist, um akute Schmerzen adäquat zu therapieren (Kranke et al. 2013). Hinsichtlich des Wirkungsbeginns, des analgetischen Effektes und der Wirkdauer bietet es eine schlechte Steuerbarkeit (von Hundelshausen und Mörtl 2011). Die Resorption des Wirkstoffs ist nicht vorhersagbar und variiert mit Faktoren wie der Perfusion des Muskels, dem Punktionort und der Körpertemperatur (Schäfer und Zöllner 2019). Die Folge können Überdosierungen mit zahlreichen Nebenwirkungen oder Unterdosierungen mit unzureichender Analgesie sein. Remifentanil hingegen scheint aufgrund seiner pharmakokinetischen Eigenschaften und der intravenösen Verabreichung für diesen Zweck deutlich besser geeignet.

In Großbritannien werden in nahezu allen Geburtsstationen i.m. Opiode angeboten, meistens Pethidin, obwohl in über 95% die Anästhesie für eine PDA rund um die Uhr zur Verfügung steht (Saravanakumar et al. 2007). 2014 bekam ein Viertel der Schwan-

geren im Vereinigten Königreich, also rund 250.000 Frauen, Pethidin verabreicht. Im Vergleich hierzu erhielten nur 4% mehr eine PDA (Redshaw und Henderson 2015; Kranke und Weibel 2018).

Auch in Deutschland werden in 73% der befragten Kliniken Opioide eingesetzt, wenn eine PDA nicht möglich ist. Mit 19% bzw. 18% stellen Pethidin und Meptazinol hier die meistgenutzten Opioide in der Geburtshilfe dar (Schnabel et al. 2011).

In Norwegen ist Pethidin hingegen mit 77% das meistgenutzte Opioid. Hier wird es fast ausschließlich in Eigenverantwortung der Hebammen intramuskulär appliziert (Tveit et al. 2009).

In Griechenland stellt Pethidin in 55% der Fälle sogar das Standardanalgetikum dar und wird nicht nur eingesetzt, wenn regionale Verfahren kontraindiziert sind. Die Anwendungsquote ist dreifach höher als diejenige der PDA (Staikou et al. 2018).

Neben diesen Ländern, in denen Pethidin regelmäßig und häufig angewendet wird, gibt es auch Länder, wo Pethidin zur absoluten Ausnahme zählt. In Frankreich zum Beispiel war unter den befragten Kliniken nur eine dabei, die Pethidin in der Geburtshilfe anbietet (Hanouz et al. 2012).

Diese hohen Zahlen in vielen Ländern sind erstaunlich, wenn man bedenkt, dass Pethidin zwar für die Geburtshilfe zugelassen ist, sein Einsatz während der Schwangerschaft und unter der Geburt jedoch nicht empfohlen wird. Sollte es unter der Geburt doch zur Anwendung kommen, dann lediglich intramuskulär in der geringstmöglichen Dosis (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2019). Pethidin wird neben der routinemäßigen Analgesie auch sehr häufig als vielversprechendste Alternative zur rückenmarknahen Regionalanalgesie eingesetzt, wenn diese aufgrund einer beeinträchtigten Blutgerinnung kontraindiziert ist. In diesem Fall sollten jedoch keine intramuskulären Injektionen erfolgen, weil hierdurch das Risiko für erhebliche Hämatome innerhalb des Muskels erhöht ist (Hua et al. 2010).

Dass Pethidin das in der Geburtshilfe weltweit am häufigsten genutzte Opioid ist, spiegelt sich leider nicht in Anzahl und Qualität von Studien bzgl. eines Vergleichs mit Remifentanil wider. In lediglich zwölf Studien mit insgesamt nur 556 bzw. 555 Frauen wurde Remifentanil mit dem Standardmedikament Pethidin verglichen. Darüber hinaus herrschte bei den Dosierungen beider Medikamente große Heterogenität. Keine der Arbeiten nutzte ein gleiches Therapieschema (siehe Tabelle 7 in Kapitel 4.4). Und nicht nur die Dosierungen variierten, sondern auch der Weg, wie Pethidin appliziert wurde. Neben intramuskulären Injektionen waren auch intravenöse Infusionen und die PCIA vertreten. Ein weiterer Punkt ist, dass lediglich zwei dieser Studien doppelblind waren

(Evron et al. 2005; Ng et al. 2011). Bei einer fehlenden Verblindung können systematische Fehler das Ergebnis der Studien erheblich beeinflusst haben (Kabisch et al. 2011). Des Weiteren beziehen sich die Studien ausschließlich auf gesunde Frauen, die während der Schwangerschaft keine Probleme und termingerecht entbunden hatten. Risikoschwangerschaften und mütterliche Komorbiditäten wurden indes nicht berücksichtigt. Diese Faktoren (Heterogenität, Einfachverblindung, geringe Fallzahlen und der Ausschluss von Risikoschwangerschaften) machen es schwer, aus diesen wenigen Untersuchungen allgemeine Schlüsse zu ziehen und daraus Empfehlungen abzuleiten. Dennoch zeigt sich eine Tendenz, dass Remifentanil in vielen Punkten dem Pethidin überlegen ist. Es werden jedoch größere und qualitativ hochwertigere Studien benötigt, um das zu bestätigen.

Die R-PCA hat den Vorteil, dass sie einfach an den venösen Zugang angeschlossen werden kann, den die meisten Schwangeren im Kreissaal ohnehin schon bekommen haben. Im Vergleich dazu ist bei Pethidin eine zusätzliche intramuskuläre Injektion nötig, die in seltenen Fällen einen muskulären Abszess als Folge haben kann (Schäfer und Zöllner 2019).

Wirksamkeit und Effektivität

Mit Ausnahme einer Studie zeigen alle, dass die R-PCA eine signifikant bessere Analgesie bietet als Pethidin. Auch bei Blair et al. (2005) ermöglichte Remifentanil eine tendenziell bessere Analgesie als Pethidin. Hier erreichte der Unterschied jedoch keine statistische Signifikanz. Besonders innerhalb der ersten Stunde nach Initiierung war Remifentanil effektiver, da die Schmerzreduktion auf der VAS um 2,5 größer ist als bei Pethidin (Leong et al. 2011; Schnabel et al. 2012).

Anders als bei Remifentanil ist die Pharmakokinetik von Pethidin nicht für die intravenöse Anwendung, besonders nicht via PCIA geeignet. In dieser Form ist Pethidin neben Remifentanil auch anderen Opioiden bzgl. der Wirksamkeit unterlegen (Ullman et al. 2010).

Die Schmerzen nehmen physiologisch mit dem Fortschritt der Geburt zu. Aus diesem Grund sollte die Dosierung des Bolus an die jeweiligen Bedürfnisse angepasst werden. Variable Bolusgrößen erreichten, wie oben angeführt, im Vergleich zu fixen Boli, eine effektivere Schmerzsenkung (Evron et al. 2005; Shahriari und Khooshideh 2007; Schnabel et al. 2012).

Bei Calderon et al. (2006) sowie Günes et al. (2014) konnte die begleitende kontinuierliche Infusion von Remifentanil die Schmerzen effektiver mindern als in Studien ohne kontinuierliche Infusion (Schnabel et al. 2012). Im Gegensatz dazu stehen Untersuchungen, in denen die Analgesie durch die PCA der einer kontinuierlichen Infusion überlegen war (Shen et al. 2013). Obwohl die Schmerzen bei Remifentanil im Vergleich zu Pethidin deutlich geringer waren, konnte auch Remifentanil in diesen Studien insgesamt nur eine eher moderate Analgesie erreichen.

Neben der wirksameren Analgesie waren die Schwangeren aber auch insgesamt mit der R-PCA zufriedener. In allen Untersuchungen zur Zufriedenheit lag Remifentanil vor Pethidin. Während 95% der Frauen Remifentanil als gut bzw. sehr gut beschrieben, traf dies bei lediglich 35% auf Pethidin zu (Shahriari und Khooshideh 2007). Außerdem erlaubte Remifentanil den Frauen während der Geburt fokussierter zu bleiben (Moran et al. 2019).

Die höhere Zufriedenheit spiegelt sich auch in den verminderten Konversionsraten zu neuroaxialen Verfahren wider. Bei inadäquater Analgesie konnten die Schwangeren, sowohl bei Remifentanil als auch bei Pethidin, zu einer PDA wechseln. Deutlich mehr Frauen, die Pethidin bekommen hatten, benötigten eine PDA zur effektiveren Schmerzreduktion. Remifentanil hat die Konversionsrate mehr als halbiert (Douma et al. 2010; Wilson et al. 2018). Limitierend für die Studie von Wilson et al. (2018) muss man festhalten, dass direkt nach Randomisierung 11% der Frauen aus der Pethidingruppe (im Vergleich keine Frau bei Remifentanil) zur PDA wechselten. In einer der Studien waren es bei Remifentanil sogar viermal weniger Frauen, die sich nachträglich für eine Regionalanalgesie entschieden haben (Evron et al. 2005). Nicht nur die Konversionsrate hat sich reduziert, sondern auch die Zeit, bis die Rescueanalgesie in Anspruch genommen wurde, war bei Remifentanil um mehrere Stunden verlängert (Ng et al. 2011).

Trotz der insgesamt nicht sehr guten Analgesie von Remifentanil erweist sich die höhere Zufriedenheit bei dessen Anwendung als klinisch relevant. Das belegt, dass es bei der Gesamterfahrung während der Geburt nicht ausschließlich auf die Schmerzreduktion ankommt.

Die Wirkung von Pethidin setzt langsam ein und hält lange an (von Hundelshausen und Mörtl 2011). Das passt nicht zu dem zyklischen Muster kurzdauernder Wehen (Ng et al. 2011). Remifentanil hingegen wirkt nicht nur schnell, sondern auch ultrakurz und kann daher den wechselnden Bedarf während schmerzintensiven Kontraktionen und schmerzfreien Intervallen besser bedienen.

Kritisch anzumerken ist, dass in manchen Untersuchungen neben Remifentanil und Pethidin gleichzeitig auch Lachgas in unterschiedlichem Maß inhaliert wurde (Volikas und Male 2001; Thurlow et al. 2002; Blair et al. 2005). Lachgas wirkt nicht nur leicht analgetisch, sondern auch sedierend. Hierdurch wird verzerrt, inwieweit die beobachteten Effekte auf die Studienmedikation zurückzuführen sind.

Sicherheit und Nebenwirkungen

In keiner der Arbeiten kam es zu einem schweren Zwischenfall wie Apnoe bzw. hämodynamischer Beeinträchtigungen in Form von Bradykardie oder Hypotension (Weibel et al. 2017).

Lediglich bei Douma et al. (2010) war Remifentanil im Vergleich zu Pethidin mit mehr Juckreiz assoziiert. In den anderen Studien zeigte sich diesbezüglich kein Unterschied. In den meisten Fällen war die Inzidenz von Übelkeit und Erbrechen zwischen beiden Gruppen ähnlich. Teilweise lag sie unter 5% oder ein Auftreten wurde gar nicht beschrieben (Evron et al. 2005; Ng et al. 2011). Bei Thurlow et al. (2002) klagten bei Remifentanil nur halb so viele Frauen über Übelkeit und Erbrechen, sogar obwohl in der Pethidingruppe initial alle ein Antiemetikum verabreicht bekommen hatten.

Die Sedierung ist eine der opioidtypischen Nebenwirkungen. Während Remifentanil bei Douma et al. (2010) vermehrt für eine Sedierung sorgte, waren die Schwangeren bei Evron et al. (2005) hingegen durch Pethidin doppelt so stark sediert. Wenn eine Sedierung auftrat, war diese maximal leichtgradig (Blair et al. 2005). Bei Ng et al. (2011) wurden weder Sedierungen noch Atemdepressionen beobachtet. Der hauptsächlich sedierende Effekt, der für Pethidin in der Vergangenheit beschrieben worden war, konnte in diesen Studien nicht gezeigt werden (Olofsson et al. 1997).

In den Arbeiten, die Remifentanil mit Pethidin verglichen, kam es in keiner der Gruppen zu einer schweren Atemdepression. Eine Reduzierung der Atemfrequenz konnte fast nie beobachtet werden (Ronel und Weiniger 2019b). Lediglich drei Frauen hatten eine Bradypnoe mit einer Atemfrequenz < 8/Minute, die schon durch einfache Stimulation zu beheben war (Thurlow et al. 2002). Auch bezüglich des Auftretens einer Hypoxämie sind die Resultate nicht einheitlich. Bei Douma et al. (2010) war der Anteil der Frauen mit einer SpO₂ < 95% bei Remifentanil doppelt so groß wie bei Pethidin. Hingegen war die durchschnittliche Sauerstoffsättigung in der Pethidingruppe bei Evron et al. (2005) signifikant niedriger. Hier wies keine Frau im Rahmen der R-PCA eine SpO₂ < 95% auf, während der Anteil bei Pethidin knapp 20% betrug. Auch wenn sich Remifentanil

und Pethidin nicht wesentlich in der Art der Nebenwirkung unterscheiden, so ist doch deren Dauer bei Remifentanil, aufgrund des schnelleren Abbaus, deutlich kürzer.

Die Evidenz in Sachen Nebenwirkungen ist in den o.g. Studien aber insgesamt nur von schlechter bis sehr schlechter Qualität (Weibel et al. 2017).

Während sechs der Studien (Volikas und Male 2001; Thurlow et al. 2002; Calderón et al. 2006; Shahriari und Khooshideh 2007; Douma et al. 2010; Ng et al. 2011) keinen Unterschied bzgl. CTG-Veränderungen zeigten, war Remifentanil bei Blair et al. (2005) und Evron et al. (2005) mit weniger pathologischen CTG-Veränderungen wie Dezelerationen und abnormalen Herzfrequenzmustern verbunden.

Eine Metaanalyse kommt zu dem Schluss, dass sich Remifentanil und Pethidin mit Blick auf Auswirkungen auf den Geburtsmodus nicht unterscheiden. Weder Remifentanil noch Pethidin sorgen für eine höhere Inzidenz an instrumentellen Geburten. Die tendenziell geringere Sectiorate spricht für Remifentanil, erreicht jedoch keine statistische Signifikanz (Schnabel et al. 2012). Auch bei Wilson et al. (2018) traten in beiden Gruppen gleiche viele Sectiones auf. Allerdings ist hier die R-PCA mit signifikant mehr Spontan- und weniger instrumentellem Geburten assoziiert.

Um das neonatale Outcome zu messen, bedienten sich die Studien sehr unterschiedlicher Parameter. Lediglich der APGAR-Wert wurde bei nahezu allen erhoben. Daher lässt sich keine belastbare Schlussfolgerung ziehen, wie der kindliche Zustand im Einzelnen durch die jeweiligen Substanzen beeinflusst wird.

Pethidin ist sehr gut plazentagängig und hat unter den Opioiden die höchste plazentare Transferrate (Gogarten und Busley 2017). Die fetalen Plasmaspiegel können dabei sogar die der Mutter übersteigen. Ursache hierfür ist, dass der Abbau von Pethidin und dessen Metabolit Norpethidin aufgrund der noch nicht ausgebildeten Stoffwechsellistung der kindlichen Leber deutlich langsamer abläuft als im mütterlichen Organismus und die Stoffe somit akkumulieren können (Hultsch und Schaefer 2016). Ein Neugeborenes, dessen Mutter Pethidin bekommen hatte, musste mit Naloxon antagonisiert werden (Volikas und Male 2001). Im direkten Vergleich dazu brauchte keines der Kinder Naloxon nach einer R-PCA. Mit Naloxon kann lediglich die Wirkung von Pethidin, nicht aber die des aktiven Metaboliten Norpethidin antagonisiert werden (Robinson und Howie 2016). Die Halbwertszeit von Norpethidin beim Neugeborenen beträgt bis zu 60 Stunden (Mattingly et al. 2003), weshalb es sechs Tage dauern kann, bis es aus dem kindlichen Organismus eliminiert ist (Ullman et al. 2010). Selbst 72 Stunden nach der Geburt können noch Phasen einer kindlichen Atemdepression und Anpassungsstörung auftreten (Reynolds 2011). Eine adäquate Überwachung der Neugebo-

renen muss über diesen Zeitraum gewährleistet sein. Auch Remifentanyl passiert in hohem Maße die Plazenta, aber die Notwendigkeit einer Antagonisierung ist hier eher unwahrscheinlich, da es, wie bei der Mutter, auch im kindlichen Organismus innerhalb weniger Minuten abgebaut wird (Kan et al. 1998; Welzing et al. 2011). Die Konzentration von Remifentanyl hat sich in kurzer Zeit soweit reduziert, dass die Nebenwirkungen schnell spontan sistieren.

Pethidin ist mit einer allgemeinen Depression der Neugeborenen assoziiert, welche sich in niedrigen APGAR-Werten zeigt (Mattingly et al. 2003; Robinson und Howie 2016). Die Studie von Volikas et al. (2001) wurde aufgrund signifikant schlechterer APGAR-Werte bei Neugeborenen in der Pethidingruppe vorzeitig abgebrochen, während in der Remifentanylgruppe alle APGAR-Scores > 8 lagen. In den anderen angeführten Arbeiten, mit Ausnahme der von Volikas et al. (2001), ergab sich allerdings in den APGAR-Werten kein signifikanter Unterschied zwischen Remifentanyl und Pethidin (Leong et al. 2011; Ronel und Weiniger 2019b). In beiden Gruppen waren die APGAR-Werte größtenteils über 7 (Evron et al. 2005; Calderón et al. 2006; Shahriari und Khooshideh 2007) und in lediglich 1% war der Score < 7 (Wilson et al. 2018). Die Höhe des Risikos für eine neonatale Depression hängt davon ab, wie groß der Abstand zwischen Medikamentenapplikation und Geburt ist. Am größten ist dieses Risiko bei Pethidin, wenn das Kind zwei bis drei Stunden nach Verabreichung der Analgesie geboren wird (Robinson und Howie 2016). Das kann mitunter ein Grund sein, weshalb der Zustand der Neugeborenen nach Pethidin in o.g. Studien besser war, als in manchen Studien zuvor beschrieben wurde. Remifentanyl ist nach zehn Minuten größtenteils verstoffwechselt, weshalb das Risiko einer Beeinträchtigung des Neugeborenen viel geringer ist.

Veränderungen im Säure-Basen-Haushalt des Kindes sind Anzeichen für Stress und Unterversorgung während der Geburt. Die Ergebnisse bzgl. des Einflusses der Medikamente auf die Blutgase und den Säure-Basen-Haushalt im Neugeborenen sind inkonsistent. Entweder unterscheiden sich beide Gruppen diesbezüglich nicht voneinander (Evron et al. 2005; Wilson et al. 2018) oder Pethidin war mit niedrigeren pH-Werten assoziiert (Douma et al. 2010; Jaskot et al. 2011).

Der kindliche Saugreflex an der mütterlichen Brust wird durch Pethidin gehemmt und führt zu Problemen beim Stillen (Ullman et al. 2010). Pethidin akkumuliert in der Muttermilch, weshalb auch bis zu vier Tage nach der Geburt ein verändertes Stillverhalten auftreten kann (Anderson 2011). Remifentanyl hingegen ist mit weniger Problemen beim Stillen assoziiert (Evron et al. 2005; Moran et al. 2019).

Aufgrund dieses Risikopotenzials und der eingeschränkten analgetischen Effektivität ist es unverständlich, warum Pethidin weltweit noch so häufig eingesetzt wird. Die hinreichend dokumentierten Nebenwirkungen auf Neugeborene sind ein Grund, warum Pethidin besonders in der Geburtshilfe keine Anwendung mehr finden sollte (Kranke et al. 2013). Im direkten Vergleich der beiden Substanzen ist Remifentanil für die peripartale Analgesie klar zu bevorzugen.

5.4.2 Remifentanil und Fentanyl

Remifentanil und Fentanyl sind zwei Opiode mit einer ähnlichen Pharmakodynamik sowie einer vergleichbaren analgetischen Potenz. Der wesentliche Unterschied liegt in ihrer Pharmakokinetik.

Die Aussagekraft beider Studien ist sehr begrenzt, da sie lediglich 204 Studienteilnehmerinnen umfassen und eine der beiden Studien eine retrospektive Kohortenstudie ist.

Wirksamkeit und Effektivität

In einer der beiden Studien konnte die R-PCA innerhalb der ersten Stunde nach Initiierung eine mehr als doppelt so große Schmerzreduktion bieten als die Fentanyl-PCA. Ab der zweiten Stunde sank die Effektivität beider Medikamente und die Schmerzwerte näherten sich auf der VAS wieder dem Ausgangswert (Douma et al. 2010). In der anderen Untersuchung waren Remifentanil und Fentanyl bzgl. der Analgesie ohne signifikanten Unterschied. Nach einer anfänglich moderaten Schmerzreduktion stiegen die Werte auf der VAS dann im Verlauf wieder an (Marwah et al. 2012). Die absolute Schmerzreduktion von Remifentanil war in beiden Studien vergleichbar, trotz unterschiedlichen Dosierungen des Bolus und dem Zusatz einer basalen Infusion. Auch wenn sich die Schmerzreduktion über eine Stunde hinaus zwischen Remifentanil und Fentanyl nicht unterscheidet, so waren die Schwangeren insgesamt mit der R-PCA doch zufriedener und wechselten seltener zu einer Periduralanästhesie (Douma et al. 2010; Marwah et al. 2012).

Sicherheit und Nebenwirkungen

Beide Substanzen unterschieden sich nicht in der Häufigkeit des Auftretens von Nausea und Emesis (Douma et al. 2010; Marwah et al. 2012).

Die Inzidenz von Hypoxämien ist bei Remifentanil höher als bei Fentanyl (Douma et al. 2010; Marwah et al. 2012). Sie waren in allen Fällen aber nur transient und ließen sich durch einfache Maßnahmen beheben (Marwah et al. 2012). Außerdem war bei der R-PCA die Sedierung der Mütter häufiger und ausgeprägter. Sie beschränkte sich bei den meisten Frauen allerdings nur auf Schläfrigkeit (Douma et al. 2010). In beiden Arbeiten kam es bei Anwendung von Remifentanil trotz einer gewissen Sedierung und vorübergehenden moderaten Hypoxämien zu keinerlei schwerwiegenden Zwischenfällen und Komplikationen. Neugeborene, deren Mütter eine Fentanyl-PCA erhalten hatten, hatten hingegen ein signifikant schlechteres Outcome. Mehr als doppelt so viele Kinder hatten einen APGAR-Wert < 7 nach einer Minute. Auch das adjustierte Risiko jegliche Form einer Atemunterstützung zu benötigen, war bei den Kindern nach Fentanyl-PCA fünffach größer (Marwah et al. 2012). Der depressive Effekt auf das Neugeborene, der bei Fentanyl wesentlich häufiger vorkommt als bei Remifentanil, lässt sich durch die unterschiedliche Pharmakokinetik beider Substanzen erklären. Die kontext-sensitive Halbwertszeit von Fentanyl nimmt, anders als bei Remifentanil, mit der Länge der Infusionsdauer zu. Das liegt daran, dass Fentanyl bei repetitiver Gabe aufgrund seiner Lipophilie im Gewebe akkumuliert. Nach Applikationsstopp wird es unkontrolliert und unvorhersehbar wieder freigesetzt, so dass sich die Dauer der Wirkung, aber auch der Nebenwirkungen verlängert (Schäfer und Zöllner 2019). Fentanyl passiert, wie alle Opiode, schnell die Plazenta und kann bereits eine Minute nach Applikation im fetalen Blut nachgewiesen werden (Anderson 2011). Das Verhältnis von fetalen zu mütterlichen Opioidspiegeln im Plasma bleibt für Fentanyl, aufgrund seiner hohen Plasma-proteinbindung, mit 0,57 deutlich geringer als das für Remifentanil mit 0,88 (Gogarten und Busley 2017). Doch während Remifentanil auch beim Kind schnell hydrolysiert wird, sind der hepatische Stoffwechsel und Abbau von Fentanyl im kindlichen Organismus noch nicht ausgereift. Die neonatale Eliminierungshalbwertszeit variiert je nach Infusionsdauer zwischen 75 und 440 Minuten (Koehtop et al. 1986).

Eine Fentanyl-PCA sorgte im Vergleich zur PDA auch zwölf Stunden nach der Geburt bei den Neugeborenen für eine niedrige SpO₂ (Nikkola et al. 1997). Dieser langandauernde Effekt wurde bei Remifentanil nicht beobachtet (Konefal et al. 2013).

Obwohl das Outcome der Kinder in der Fentanylgruppe wesentlich schlechter war, wurde keines der Neugeborenen mit Naloxon antagonisiert (Douma et al. 2010; Marwah et al. 2012). In früheren Studien benötigten bis zu 37% der Kinder Naloxon, nachdem die Mutter Fentanyl bekommen hatte. Und auch das Verhalten bis zu sieben Wochen nach der Geburt wurde durch Fentanyl beeinflusst (Morley-Forster und Weberspals 1998).

Während beide Opioide aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften für die Anwendung in der Geburtshilfe geeignet zu sein scheinen, ist davon auszugehen, dass bei peripartalen Schmerzen Remifentanil im Vergleich zu Fentanyl besser analgetisch wirkt (Ronel und Weiniger 2019b). Darüber hinaus ist das neonatale Outcome bei Remifentanil besser und mit weniger Atemdepressionen assoziiert. Daher sollte nach aktuellem Stand in der Geburtshilfe Remifentanil bevorzugt eingesetzt werden. Fentanyl mittels PCA sollte als Mittel der zweiten Wahl verwendet werden (Wallenborn und Kranke 2018). Es ist bei ähnlicher Wirksamkeit mit weniger mütterlichen und neonatalen Nebenwirkungen verbunden als Pethidin (Anderson 2011).

5.5 Remifentanil und inhalative Analgesie

In der geburtshilflichen Analgesie kommen u.a. subanästhetische Konzentrationen von inhalativen Anästhetika zum Einsatz. Hierbei bleiben die Frauen wach und ihre Schutzreflexe erhalten (Jones et al. 2012). Während in den Anfängen oftmals Ether und Chloroform benutzt wurde, ist heutzutage Lachgas weit verbreitet. Auch die Verwendung volatiler Anästhetika, wie z.B. Sevofluran, wurde für diesen Zweck bereits untersucht. Die modernen inhalativen Formen können entweder alleine oder, wie es viel öfter der Fall ist, als Adjuvans zu anderen analgetischen Verfahren eingesetzt werden.

5.5.1 Remifentanil und Lachgas

In weiten Teilen der Welt wird schwangeren Frauen Lachgas angeboten. Die Anwendungsquote liegt vielerorts über 80% (Collins 2017). So verfügen z.B. in Großbritannien alle und in Norwegen 86% der Geburtskliniken über Lachgas (Saravanakumar et al. 2007; Tveit et al. 2012). Auch in den USA wird es zunehmend beliebter (Collins

2017). Die große Beliebtheit dieses Verfahrens basiert vermutlich auf der leichten Applikation, der kurzen Vorbereitungszeit und der damit schnellen Verfügbarkeit und Wirkung (Kranke et al. 2013). In Deutschland ist man hingegen mit inhalativer Analgesie weitaus zurückhaltender. Lediglich 0,9% der Kliniken verfügen über Lachgas (Schnabel et al. 2011).

Obwohl weltweit Lachgas die bedeutsamste Rolle in der inhalativen geburtshilflichen Analgesie spielt, gibt es nur eine kleine Interventionsstudie, die die separate Anwendung einer R-PCA mit der Inhalation von Lachgas vergleicht (Volmanen et al. 2005; Wallenborn und Kranke 2018). In einer weiteren Cross-over Studie wurde die Kombination von Remifentanyl und Lachgas mit der alleinigen Anwendung von Lachgas verglichen (Varposhti et al. 2013). Beide Untersuchungen zusammen umfassten gerade einmal 45 schwangere Frauen. Aus dieser geringen Anzahl lassen sich keine evidenzbasierten Schlussfolgerungen ableiten, die auf eine große Population übertragbar sind. Darüber hinaus betrug die Beobachtungszeit nur jeweils 20 bzw. 30 Minuten (Volmanen et al. 2005; Varposhti et al. 2013). Diese Zeitintervalle sind viel zu kurz, als dass adäquate Daten gesammelt werden können. Weder die Wirkung im Verlauf des Geburtsprogresses noch der Einfluss auf das Kind können bei diesen kurzwirksamen Substanzen auf diese Weise erfasst werden.

Remifentanyl und Lachgas sind sich in vielen Aspekten zum Teil sehr ähnlich. Viele Schwangere wünschen sich möglichst wenig invasive Maßnahmen zur peripartalen Schmerzminderung (Hellams et al. 2018). Sowohl mit der R-PCA als auch mit Lachgas stehen wenig- bzw. nicht-invasive Methoden zur Verfügung. Beiden Formen ist außerdem gemeinsam, dass sie ein hohes Maß an Kontrolle über die Analgesie durch die Schwangeren selbst erlauben. Die Frauen sind hierbei wenig in ihrer Bewegungsfreiheit eingeschränkt und können umherlaufen oder ihre Position verändern.

Wirksamkeit und Effektivität

Volmanen et al. (2005) konnten in ihrer kleinen Studie zeigen, dass die R-PCA auch, wenn sie insgesamt nur eine moderate Schmerzlinderung brachte, besser analgetisch wirksam ist als Lachgas. Fast alle Schwangeren bevorzugten Remifentanyl, weil Lachgas so gut wie keine Schmerzlinderung erzielte. Remifentanyl in Form von Bolus und Dauerinfusion reduzierte mit Lachgas zusammen die Schmerzen doppelt so stark wie die alleinige Inhalation von Lachgas (Varposhti et al. 2013). Knapp die Hälfte der Schwangeren, die Lachgas als alleiniges Analgetikum bei vaginaler Geburt nutzten,

wechselte aufgrund ineffektiver Analgesie zu einer Regionalanästhesie (Richardson et al. 2018). Damit sowohl Remifentanyl als auch Lachgas im Rahmen von Wehenschmerzen effektiv wirken können, müssen die Schwangeren in den richtigen Gebrauch der Methoden eingewiesen werden. Nicht erst beim Schmerzmaximum, sondern bereits beim Antizipieren der nächsten Wehe muss mit der Analgesie begonnen werden. Trotz der bereits langen Anwendung ist die Evidenz für die Wirksamkeit von Lachgas in der Geburtshilfe eher spärlich, und unterschiedliche Studien kommen zu widersprüchlichen Ergebnissen. Während in einigen Arbeiten die Wirksamkeit von Lachgas nicht über die von Placebo hinaus geht (Gogarten und Busley 2017; Wallenborn und Kranke 2018), kommt eine systematische Übersichtsarbeit zu dem Ergebnis, dass inhalative Analgesie mit Lachgas, verglichen mit Placebo und ohne Therapie, eine effektive Methode darstellt, um Wehenschmerzen zu lindern (Klomp et al. 2012). Rosen (2002) zeigt in einer Übersichtsarbeit, dass Lachgas kein potentes Analgetikum ist, aber bei Schwangeren sicher eingesetzt werden kann. Obwohl die Hälfte der Frauen nur über eine geringe Wirksamkeit berichtet, sind doch über 90% mit Lachgas sehr zufrieden (Richardson et al. 2017). Dieses Phänomen lässt sich mitunter auch bei Remifentanyl beobachten. Schwangere halten Remifentanyl für nicht so analgetisch effektiv wie z.B. eine PDA, sie sind dennoch mit dieser Methode hoch zufrieden (Lee et al. 2017). Die Kontrolle über die Intensität der Schmerzreduktion durch aktive Selbstmedikation und damit eine gewisse Unabhängigkeit spielen bei diesen beiden Verfahren eine wichtige Rolle (DGAI und DGGG 2014; Hellams et al. 2018; Wallenborn und Kranke 2018).

Remifentanyl und Lachgas haben neben schmerzlindernden auch nicht-analgetische Effekte: sie wirken euphorisierend und angstmindernd. Hierdurch kann neben einer hohen Zufriedenheit auch der Bedarf an Schmerzmittel reduziert werden (Logtenberg et al. 2018a).

Es gibt viele Situationen, in denen eine PDA nicht sofort verfügbar ist und die Schwangeren mit starken Schmerzen auf eine umfassende Analgesie warten müssen. Beide Verfahren sind in diesem Kontext geeignet, um die Zeit zu überbrücken, bis eine PDA etabliert werden kann.

Sicherheit und Nebenwirkungen

Zu den typischen Nebenwirkungen der Inhalation von Lachgas zählen Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Halluzinationen und Schläfrigkeit (Klomp et al. 2012; Robinson

und Howie 2016; Hellams et al. 2018). Besonders die Halluzinationen können als sehr belastend empfunden werden. Sie gehören bei Remifentanil nicht zu den typischen Nebenwirkungen. Die Sedierung durch Remifentanil ist bei diesen Dosierungen ausgeprägter als die durch Lachgas. Alle Frauen waren aber stets bei Bewusstsein und reagierten adäquat auf verbale Stimuli (Volmanen et al. 2005; Varposhti et al. 2013). Der für Opiode typische Juckreiz wurde bei Remifentanil nur selten als Nebenwirkung angegeben (Volmanen et al. 2005).

Remifentanil erhöht aufgrund seiner atemdepressiven Wirkung die Wahrscheinlichkeit von Hypoxien. Bei der Anwendung von Lachgas hingegen können hypoxische Dosierungen technisch vermieden werden. In der Studie von Volmanen et al. (2005) traten in beiden Gruppen keine Hypoxämien auf. Da aber Lachgas den atemdepressiven Effekt von Remifentanil potenzieren kann, sollten beide Substanzen nicht gleichzeitig angewandt werden (DGAI und DGGG 2014).

Die Intensität der Uteruskontraktionen wird durch Lachgas nicht vermindert (Jones et al. 2012). Infolge dessen wird, ähnlich wie bei Remifentanil, der Geburtsverlauf auch nicht verlangsamt, und dessen Anwendung ist nicht mit einer erhöhten Rate an operativen Entbindungen assoziiert (Klomp et al. 2012).

Das kindliche Outcome unterscheidet sich nicht zwischen beiden Gruppen (Volmanen et al. 2005). Obwohl Lachgas die Plazenta passiert, akkumuliert es weder im kindlichen Organismus, noch sorgt es für neonatale Atemdepressionen und Anpassungsstörungen. Sobald das Kind nach der Geburt mit der Atmung beginnt, wird das verbliebene Lachgas schnell abgeatmet (DGAI und DGGG 2014; Hellams et al. 2018; Wallenborn und Kranke 2018). Lachgas kann sicher angewendet werden, ohne das unmittelbare Outcome der Kinder zu verschlechtern (Rosen 2002; Klomp et al. 2012). In den vielen Jahren, in denen Lachgas mittlerweile eingesetzt wird, ist kein Fall einer neonatalen Komplikation beschrieben worden (Rooks 2012).

Auch Remifentanil wird im kindlichen Organismus innerhalb weniger Minuten abgebaut (Kan et al. 1998).

In weiten Teilen der Welt wird Lachgas in Eigenverantwortung der Hebammen und Geburtshelfer ohne Anwesenheit der Anästhesie eingesetzt. In Deutschland hingegen ist der Einsatz von Lachgas nur unter Beobachtung durch Anästhesisten empfohlen (DGAI und DGGG 2014). Da es sich bei der Anwendung sowohl von Remifentanil als auch Lachgas um Analgosedierungen handelt, sind die Anforderungen an die Ausstattung des Arbeitsplatzes sowie die personellen Voraussetzungen bei beiden Verfahren ähnlich (Van Aken et al. 2010). Bei regelmäßiger Anwendung von Lachgas kann es zu

erhöhten Konzentrationen im umgebenden Raum kommen. Bei langanhaltender Exposition gegenüber Lachgas sind neurotoxische und hämatopoetische Veränderungen beschrieben worden (Sanders et al. 2008). Sie stellen bei kurzdauernder Inhalation während der Geburt für die Schwangeren kein Risiko dar. Das Personal im Kreißsaal allerdings ist durch häufige Exposition gefährdet. Ohne adäquate Absaugung und Lüftung sollte Lachgas daher nicht angewendet werden (DGAI und DGGG 2014). Weil besonders in Deutschland sehr wenige Kliniken Lachgas anwenden und vermutlich für dessen Anwendung nicht stets die geforderte Ausstattung bieten, wäre die Installation geeigneter Einrichtungen mit erheblichen Kosten verbunden. Remifentanil hingegen stellt keine Gefährdung für das anwesende Personal dar.

Des Weiteren ist Lachgas ein starkes Treibhausgas und interagiert mit Ozon (Kranke et al. 2013). Sein Erderwärmungspotenzial ist ca. 300mal größer als jenes von CO₂ (Bundeszentrale für politische Bildung 2021). Um die Erderwärmung und den Klimawandel zu verlangsamen, sollte in naher Zukunft alles versucht werden, um den Ausstoß von Treibhausgasen in allen Bereichen des Lebens zu minimieren. Daher muss auch die Anwendung von Lachgas in der Medizin unter diesem Gesichtspunkt als kritisch betrachtet werden. Eine Gefahr für das Klima geht von Remifentanil nicht aus.

5.5.2 Remifentanil und volatile Anästhetika

Der Einsatz von volatilen Anästhetika wie z.B. Sevofluran scheint nicht nur geeignet, eine Schmerzreduktion während der Geburt zu bieten, sondern hierbei wohl auch wirksamer zu sein als Lachgas. Während Lachgas mit mehr Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Schwindel einhergeht, wiesen Schwangere nach dem Einsatz von Fluoranderivaten eine tiefere Sedierung auf (Klomp et al. 2012). Die bessere Wirksamkeit gegenüber Lachgas lässt sich durch eine tiefere Sedierung und der damit einhergehenden Hemmung kortikaler Schmerzverarbeitungsprozesse erklären (Schwender et al. 1998). Ähnlich dem Lachgas ist auch hier die erhebliche Belastung der Kreißsaalumgebung nicht außer Acht zu lassen (Wallenborn und Kranke 2018). Studien, die Remifentanil im peripartalen Setting mit volatilen Anästhetika vergleichen, konnten nicht gefunden werden. Daher sollten volatile Anästhetika zum aktuellen Zeitpunkt weder als Alternative zur R-PCA angesehen werden, noch in der geburtshilflichen Analgesie zur Anwendung kommen (Wallenborn und Kranke 2018).

6 Zusammenfassung

Die Daten zur Remifentanil-PCA in der Geburtshilfe sind bisher nicht ausreichend, um daraus evidenzbasierte Empfehlungen ableiten zu können. Die Anzahl der Studien zum aktuellen Zeitpunkt ist eher gering, deren Ergebnisse inkonsistent und die Qualität nur schlecht bis moderat. Aus diesem Grund werden größere und v.a. hochqualitative Untersuchungen benötigt, um die einzelnen Aspekte der Anwendung und das Risikopotenzial für Mutter und Kind weiter zu untersuchen. Aus bisherigen Untersuchungen zu diesem Thema und den regional mittlerweile doch großen Anwendungszahlen lässt sich schließen, dass die R-PCA zur peripartalen Analgesie das effektivste Verfahren darstellt, wenn Kontraindikationen für eine Regionalanalgesie vorliegen, diese nicht verfügbar ist oder abgelehnt wird. Die R-PCA kann eine moderate Schmerzreduktion mit hoher Zufriedenheit bieten und ist den anderen systemischen Verfahren überlegen. Eine PDA bleibt aber das effektivste Verfahren zur geburtshilflichen Analgesie, besonders bei Risikokonstellationen. In einigen Fällen stellt die R-PCA eine Möglichkeit zur Überbrückung dar, bis eine PDA etabliert werden kann.

Eine essentielle Voraussetzung stellt die kontinuierliche Anwesenheit und Überwachung der Schwangeren durch Fachpersonal dar. Falls dies nicht gewährleistet werden kann, sollte Remifentanil nicht angewendet werden. In Deutschland dürfte der Personalmangel aktuell den limitierenden Faktor für eine breite Anwendung darstellen.

Eine Empfehlung zur Dosierung der R-PCA kann nicht gegeben werden. Eine Anwendung mit variablen Boli, die nach Bedarf titriert werden und ohne den Zusatz einer basalen Infusion erscheint allerdings sinnvoll.

Die Anwendung von Remifentanil außerhalb von Studien sollte durch ein zentrales Qualitätsmanagement begleitet und ständig evaluiert werden. So lassen sich Komplikationen systematisch erfassen und, es kann gegebenenfalls mit Anpassungen reagiert werden.

7 Literaturverzeichnis

- Aaronson J, Abramovitz S, Smiley R, Tangel V, Landau R (2017) A survey of intravenous remifentanil use for labor analgesia at academic medical centers in the United States. *Anesthesia and Analgesia*. 124(4):1208-1210.
- Abdalla W, Ammar MA, Tharwat AI (2015) Combination of dexmedetomidine and remifentanil for labor analgesia: A double-blinded, randomized, controlled study. *Saudi Journal of Anaesthesia*. 9(4):433-438.
- Abou-Dakn M (2017) Psychosomatische Aspekte, Geburtserfahrung und nichtpharmakologische Techniken der Analgesie. In: Kranke P, Hrsg. *Die geburtshilfliche Anästhesie*. Berlin: Springer, 63-74.
- ACOG (2004) ACOG committee opinion no. 295: pain relief during labor. *Obstetrics & Gynecology*. 104(1):213.
- Albrecht M, Loos S, an der Heiden I, Temizdemir E, Ochmann R, Sander M, Bock H (2019) Stationäre Hebammenversorgung - Gutachten für das Bundesministerium für Gesundheit. Berlin: IGES Institut GmbH, 35-42.
- Anderson B (2017) The use of remifentanil as the primary agent for analgesia in parturients. *Critical Care Nursing Clinics of North America*. 29(4):495-517.
- Anderson D (2011) A review of systemic opioids commonly used for labor pain relief. *Journal of Midwifery & Women's Health*. 56:222- 239.
- Aspen Pharma Trading Limited (2017) Fachinformation - Ultiva® 1/2/5 mg. Irland.
- Babenco HD, Conard PF, Gross JB (2000) The pharmacodynamic effect of a remifentanil bolus on ventilatory control. *Anesthesiology*. 92(2):393-398.
- Balki M, Kasodekar S, Dhumne S, Bernstein P, Carvalho JC (2007) Remifentanil patient-controlled analgesia for labour: optimizing drug delivery regimens. *Canadian Journal of Anaesthesia*. 54(8):626-633.
- Bergmann F, Rath W (2015) The differential diagnosis of thrombocytopenia in pregnancy: an interdisciplinary challenge. *Deutsches Ärzteblatt International*. 112(47):795-802.
- Biller-Andorno N, Wild V (2003) Arzneimittelforschung an Schwangeren: Besonderer Schutz - aber kein Ausschluss aus der Forschung. *Deutsches Ärzteblatt*. 100(15):970-972.
- Bláha J, Štourač P, Grochová M, Klozová R, Richterová S, Nosková P, Seidlová D, Zenkner V, Novotný A, Schwarz D, Ščamburová J, Kosinová M, Kufa C, Kirchnerová M, Macková J, Várošová L, Toboláková R, Cepák J, Firment J (2018) Labor analgesia in Czech Republic and Slovakia: a 2015 national survey. *International Journal of Obstetric Anesthesia*. 35:42-51.

- Blair JM, Dobson GT, Hill DA, McCracken GR, Fee JP (2005) Patient controlled analgesia for labour: a comparison of remifentanil with pethidine. *Anaesthesia*. 60(1):22-27.
- Blair JM, Hill DA, Fee JP (2001) Patient-controlled analgesia for labour using remifentanil: a feasibility study. *British Journal of Anaesthesia*. 87(3):415-420.
- Bonner JC, McClymont W (2012) Respiratory arrest in an obstetric patient using remifentanil patient-controlled analgesia. *Anaesthesia*. 67(5):538-540.
- Bos EME, Hollmann MW, Lirk P (2017) Safety and efficacy of epidural analgesia. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 30(6):736-742.
- Bourne T, Ogilvy A, Vickers R, Williamson K (1995) Nocturnal hypoxaemia in late pregnancy. *British Journal of Anaesthesia*. 75(6):678-682.
- Brampton W, Gibson C (2013) Remifentanil PCA and midwife training. *Anaesthesia*. 68(6):641.
- Bremerich D, Annecke T, Chappell D, Hanß R, Kaufner L, Kehl F, Kranke P, Girard T, Gogarten S, Greve S, Neuhaus S, Schlembach D, Schlösser L, Standl T, Treskatsch S, Volk T, Wallenborn J, Weber S, Wenk M (2020) Die geburtshilfliche Analgesie und Anästhesie. S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. AWMF Online - Das Portal der wissenschaftlichen Medizin. AWMF-Register-Nr.: 001-038.
- Bremerich DH, Kaufmann M, Dudziak R (2001) Geburtshilfliche Anästhesie - Von den Anfängen zu den modernen heutigen Verfahren: „Ladies, this is no humbug“. *Deutsches Ärzteblatt*. 98(13):834-838.
- Buerkle H, Wilhelm W (2000) Remifentanil for gynaecological and obstetric procedures. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 13:271-275.
- Bundeszentrale für politische Bildung (2021) Lachgas in der Atmosphäre (N₂O) [Internet]. [zitiert am 19.04.2021]. URL: <https://www.bpb.de/gesellschaft/umwelt/anthropozoen/256770/lachgas>
- Bushuven S, Kreuer S, Kranke P (2017) Remifentanil Up2date - Part 1. *Anästhesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie*. 52:543-553.
- Calderón E, Martínez E, Roman M, Pernia A, Garcia-Hernandez R, Torres L (2006) Intravenous remifentanil delivered through an elastomeric device versus intramuscular meperidine comparative study for obstetric analgesia. *Revista de la Sociedad Espanola del Dolor*. 13(7):462-467.
- Chalubinski K, Husslein P, Ahner R, Kuntner L, Bodner-Adler B (2011) Normale Geburt. In: Schneider H, Husslein P, Schneider K, Hrsg. *Die Geburtshilfe*. 4.Aufl. Berlin: Springer, 683-711.
- Chalubinski KM (2015) Normale Geburt. In: Schneider H, Husslein P, Schneider K, Hrsg. *Die Geburtshilfe*. 5.Aufl. Berlin: Springer, 663-686.

- Choi PT, Galinski SE, Takeuchi L, Lucas S, Tamayo C, Jadad AR (2003) PDPH is a common complication of neuraxial blockade in parturients: a meta-analysis of obstetrical studies. *Canadian Journal of Anesthesia*. 50(5):460-469.
- Collins M (2017) Nitrous oxide utility in labor and birth: a multipurpose modality. *Journal of Perinatal & Neonatal Nursing*. 31(2):137-144.
- D'Onofrio P, Novelli AM, Mecacci F, Scarselli G (2009) The efficacy and safety of continuous intravenous administration of remifentanyl for birth pain relief: an open study of 205 parturients. *Anesthesia and Analgesia*. 109(6):1922-1924.
- Daly O, Kelly KP, McCormack JG, Heidemann BH (2013) Remifentanyl PCA in labour. *Anaesthesia*. 68(7):780-781.
- Dathe K, Schaefer C (2019) The use of medication in pregnancy. *Deutsches Ärzteblatt International*. 116(46):783-790.
- Deckardt R, Fembacher PM, Schneider KT, Graeff H (1987) Maternal arterial oxygen saturation during labor and delivery: pain-dependent alterations and effects on the newborn. *Obstetrics and Gynecology*. 70(1):21-25.
- Dell'Edera D, Guanciali Franchi P, Lioi MB, Epifania AA, Tinelli A, Monti Condesnitt V, Brizzi A, Malvasi A (2011) Biochemical and molecular characterization of von Willebrand disease type 2N in a pregnant patient who gave birth under analgesia with remifentanyl. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*. 25(3):469-75.
- Dershwitz M, Hoke JF, Rosow CE, Michalowski P, Connors PM, Muir KT, Dienstag JL (1996) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl in volunteer subjects with severe liver disease. *Anesthesiology*. 84(4):812-820.
- Devabhakthuni S (2013) Efficacy and safety of remifentanyl as an alternative labor analgesic. *Women's Health*. 6:37-49.
- Deutsche Bibelgesellschaft (2021) 1. Buch Mose. In: Lutherbibel 1912 [Internet] [zitiert am 16.05.2021]. URL: <https://www.die-bibel.de/bibeln/online-bibeln-/lesen/LU12/GEN.3/1.-Mose-3>
- DGAI, DGGG (2014) Einsatz von Lachgas zur Schmerztherapie unter der Geburt - Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG).
- Douma MR, Middeldorp JM, Verwey RA, Dahan A, Stienstra R (2011) A randomised comparison of intravenous remifentanyl patient-controlled analgesia with epidural ropivacaine/sufentanyl during labour. *International Journal of Obstetric Anesthesia*. 20(2):118-123.
- Douma MR, Stienstra R, Middeldorp JM, Arbous MS, Dahan A (2015) Differences in maternal temperature during labour with remifentanyl patient-controlled analgesia or epidural analgesia: a randomised controlled trial. *International Journal of Obstetric Anesthesia*. 24(4):313-322.

- Douma MR, Verwey RA, Kam-Endtz CE, van der Linden PD, Stienstra R (2010) Obstetric analgesia: a comparison of patient-controlled meperidine, remifentanyl, and fentanyl in labour. *British Journal of Anaesthesia*. 104(2):209-215.
- Dudenhausen JW, Maier RF (2010) Perinatale Probleme von Mehrlingen. *Deutsches Ärzteblatt International*. 107(38):663-668.
- Egan TD (1995) Remifentanyl pharmacokinetics and pharmacodynamics - a preliminary appraisal. *Clinical Pharmacokinetics*. 29(2):80-94.
- El-Kerdawy H, Farouk A (2010) Labor analgesia in preeclampsia: remifentanyl patient controlled intravenous analgesia versus epidural analgesia. *Middle East Journal of Anaesthesiology*. 20(4):539-545.
- Engelen S, Derks J, Beenackers I (2016) Remifentanyl PCIA during labor and delivery: can we improve maternal monitoring? *Acta Anaesthesiologica Belgica*. 67(4):151-155.
- Englbrecht J, Pogatzki-Zahn E, Zahn P (2011) Spinal and epidural anesthesia in patients with hemorrhagic diathesis: decisions on the brink of minimum evidence? *Der Anaesthesist*. 60(12):1126-1134.
- Evron S, Ezri T (2007) Options for systemic labor analgesia. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 20(3):181-185.
- Evron S, Glezerman M, Sadan O, Boaz M, Ezri T (2005) Remifentanyl: a novel systemic analgesic for labor pain. *Anesthesia and Analgesia*. 100(1):233-238.
- Farschtschi S, Mautner VF, McLean ACL, Schulz A, Friedrich R, Rosahl SK (2020) The neurofibromatoses. *Deutsches Ärzteblatt International*. 117(20):354-360.
- Flemmer A, Maier R, Hummler H (2013) Behandlung der neonatalen Asphyxie unter besonderer Berücksichtigung der therapeutischen Hypothermie - S2k Leitlinien der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin. AWMF Online - Das Portal der wissenschaftlichen Medizin. AWMF-Register Nr. 024/023.
- Frambach T, Wirbelauer J, Schelling P, Rieger L, Muellenbach RM, Roewer N, Kranke P (2010) Patient-controlled intravenous analgesia with remifentanyl as an alternative to epidural analgesia during labor: case series and discussion of medicolegal aspects. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie*. 214(4):145-150.
- Frauenfelder S, van Rijn R, Radder CM, de Vries MC, Dijksman LM, Godfried MB (2015) Patient satisfaction between remifentanyl patient-controlled analgesia and epidural analgesia for labor pain. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 94(9):1014-1021.
- Freeman L, Middeldorp J, van den Akker E, Oudijk M, Bax C, van Huizen M, Radder C, Fong B, Bloemenkamp K, Dahan A, Struys M, Mol BW, van Lith J, van den Akker-van Marle E (2018) An economic analysis of patient controlled remifentanyl and epidural analgesia as pain relief in labour (RAVEL trial); a randomised controlled trial. *PloS one*. 13(10):e0205220.

- Freeman LM, Bloemenkamp KW, Franssen MT, Papatsonis DN, Hajenius PJ, Hollmann MW, Woiski MD, Porath M, van den Berg HJ, van Beek E, Borchert OWHM, Schuitemaker N, Sikkema JM, Kuipers AHM, Logtenberg SLM, van der Salm PCM, Oude Rengerink K, Lopriore E, van den Akker-van Marle ME, le Cessie S, van Lith JM, Struys MM, Mol BWJ, Dahan A, Middeldorp JM (2015) Patient controlled analgesia with remifentanil versus epidural analgesia in labour: randomised multicentre equivalence trial. *British Medical Journal*. 350:h846.
- Freeman LM, Bloemenkamp KW, Franssen MT, Papatsonis DN, Hajenius PJ, van Huizen ME, Bremer HA, van den Akker ES, Woiski MD, Porath MM, van Beek E, Schuitemaker N, van der Salm PC, Fong BF, Radder C, Bax CJ, Sikkema M, van den Akker-van Marle ME, van Lith JM, Lopriore E, Uildriks RJ, Struys MM, Mol BW, Dahan A, Middeldorp JM (2012) Remifentanil patient controlled analgesia versus epidural analgesia in labour. A multicentre randomized controlled trial. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 12:63.
- Gálvez JL, Errando CL, Serrano S, Martín-Ayuso M, Valverde-Mantecón JM (2017) Intravenous remifentanil analgesia for an obstetric patient with type I neurofibromatosis and a factor V Leiden mutation. *Sultan Qaboos University medical journal*. 17(4):e468-e471.
- Gambling D, Berkowitz J, Farrell TR, Pue A, Shay D (2013) A randomized controlled comparison of epidural analgesia and combined spinal-epidural analgesia in a private practice setting: pain scores during first and second stages of labor and at delivery. *Anesthesia and Analgesia*. 116(3):636-643.
- Gerresheim G, Schwemmer U (2013) Dexmedetomidin. *Der Anaesthesist*. 62(8):661-674.
- Girard T, Brugger S, Hosli I (2013) New aspects of obstetric anesthesia. *Anaesthesist*. 62(12):963-972.
- Gnirs J, Schneider K (2011) Geburtsüberwachung. In: Schneider H, Husslein P, Schneider K, Hrsg. *Die Geburtshilfe*. 4.Aufl. Berlin: Springer, 723-770.
- Gogarten W, Busley R (2017) Anästhesie in der Geburtshilfe. In: Rossaint R, Werner C, Zwißler B, Hrsg. *Die Anästhesiologie*. Berlin: Springer, 1393-1419.
- Gould C, Bhatia K (2021) Remifentanil labor analgesia in a parturient with Brugada syndrome. *Korean Journal of Anesthesiology*. 74(1):76-78.
- Gowreesunker P, Roelants F (2010) Patient-controlled intravenous analgesia using remifentanil in two parturients with twin pregnancies: case report. *Acta Anaesthesiologica Belgica*. 61:75-78.
- Griffin R, Reynolds F (1995) Maternal hypoxaemia during labour and delivery: the influence of analgesia and effect on neonatal outcome. *Anaesthesia*. 50(2):151-156.
- Grögl G. (2017) Schmerztherapie in Schwangerschaft und Stillzeit. [Internet]. [zitiert am 18.04.2021]. URL: <https://www.universimed.com/de/article/neurologie/schmerztherapie-in-schwangerschaft-und-stillzeit-2101906>

- Gunes S, Turktan M, Gulec UK, Hatipoglu Z, Unlugenc H, Isik G (2014) The comparison of patient-controlled remifentanil administered by two different protocols (bolus and bolus+infusion) and intramuscular meperidine for labor analgesia. *Turkish Journal of Anaesthesiology & Reanimation*. 42(5):264-269.
- Hanouz JL, Simonet T, Marliot C, Mayaud A, Girard A, Rakotnirina N, Fellahi JL, Gerard JL (2012) French national survey on remifentanil utilisation for obstetrical peridural analgesia. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 31(9):682-688.
- Hartmann M (2019) Hebammenmangel in deutschen Kreißsälen – Doulas füllen die Lücke. *Die Hebamme*. 32(6):44-48.
- Hauck R, Wallmann J, Heberer T (2014) Antibakterielle Resistenzen in Deutschland: Lage, Ursachen und Gegenmaßnahmen. *Journal für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit*. 9(1):71-79.
- Heesen M, Klimek M (2017) Obstetric analgesia - update 2016. *Journal of Perinatal Medicine*. 45(3):281-289.
- Heesen M, Veese M (2012) Analgesia in Obstetrics. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 72(7):596-601.
- Hellams A, Sprague T, Saldanha C, Archambault M (2018) Nitrous oxide for labor analgesia. *Journal of the American Academy of PAs*. 31(1):41-44.
- Hill D (2008a) Remifentanil in obstetrics. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 21(3):270-274.
- Hill D (2008b) Remifentanil patient-controlled analgesia should be routinely available for use in labour. *International Journal of Obstetric Anesthesia*. 17(4):336-339.
- Hill D (2008c) The use of remifentanil in obstetrics. *Anesthesiology Clinics*. 26(1):169-182.
- Hinova A, Fernando R (2009) Systemic remifentanil for labor analgesia. *Anesthesia and Analgesia*. 109(6):1925-1929.
- Hodnett ED (2002) Pain and women's satisfaction with the experience of childbirth: a systematic review. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 186(5):160-172.
- Hua TD, Vormfelde SV, Abed MA, Schneider-Rudt H, Sobotta P, Chenot J-F (2010) Orale Antikoagulation in der Hausarztpraxis. *Zeitschrift für Allgemeinmedizin*. 86:382-389.
- Hughes D, Hodgkinson P (2013) Remifentanil PCA for labour analgesia. *Anaesthesia*. 68(3):298.
- Hughes D, Simmons SW, Brown J, Cyna AM (2003) Combined spinal-epidural versus epidural analgesia in labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 4: CD003401

- Hultzsch S, Schaefer C (2016) Schmerzmedikation in der Schwangerschaft. *Der Schmerz*. 30(6):583-593.
- International Association for the Study of Pain (2020) IASP Announces Revised Definition of Pain. [Internet]. [zitiert am 01.04.2021]. URL: <https://www.iasp-pain.org/PublicationsNews/NewsDetail.aspx?ItemNumber=10475>
- IQTIG (2017) Geburtshilfe - Beschreibung der Qualitätsindikatoren für das Erfassungsjahr 2016. [Internet]. 26.04.2017. [zitiert am 27.04.2021]. URL: https://iqtig.org/downloads/auswertung/2016/16n1gebh/QSKH_16n1-GEBH_-2016_BUAW_V02_2017-07-12.pdf.
- Isaacs RA, Relton L (2016) Remifentanyl for labour analgesia. *International Journal of Obstetric Anesthesia*. 27:90-92.
- Ismail MT, Hassanin MZ (2012) Neuraxial analgesia versus intravenous remifentanyl for pain relief in early labor in nulliparous women. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 286(6):1375-1381.
- Jaskot B, Czeszynska Maria B, Konefal H, Pastuszka J (2011) Method of analgesia for labor in relation to newborn condition, cord blood cortisol and interleukin-6 levels. *Ginekologja Polska*. 82(10):767-774.
- Jelting Y, Weibel S, Afshari A, Pace NL, Jokinen J, Artmann T, Eberhart LHJ, Kranke P (2017) Patient-controlled analgesia with remifentanyl vs. alternative parenteral methods for pain management in labour: a Cochrane systematic review. *Anaesthesia*. 72(8):1016-1028.
- Jia Z, Li Y, Jia H, Ren J, Xie N (2020) Curative effect of remifentanyl on labor analgesia in newborns. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 33(11):1913-1918.
- Jochberger S, Ortner C, Klein KU (2017) Pain therapy during labour. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 167:368-373.
- Jones L, Othman M, Dowswell T, Alfirevic Z, Gates S, Newburn M, Jordan S, Lavender T, Neilson J (2012) Pain management for women in labour: an overview of systematic reviews. *The Cochrane database of systematic reviews*. 3: CD009234.
- Jones R, Pegrum A, Stacey RG (1999) Patient-controlled analgesia using remifentanyl in the parturient with thrombocytopenia. *Anaesthesia*. 54(5):461-465.
- Kabisch M, Ruckes C, Seibert-Grafe M, Blettner M (2011) Randomisierte kontrollierte Studien - Teil 17 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. *Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift*. 108(39):663-668.
- Kan RE, Hughes SC, Rosen MA, Kessin C, Preston PG, Lobo EP (1998) Intravenous remifentanyl - placental transfer, maternal and neonatal effects. *Anesthesiology*. 88(6):1467-1474.
- Karadjova D, Shosholcheva M, Ivanov capital Ie C, Sivevski capital A C, Kjaev I, Kartalov A, Kuzmanovska B, Spasova R, Kocovski G, Aleksiovska-Papestiev I (2019) Side effects of intravenous patient-controlled analgesia with remifentanyl

- compared with intermittent epidural bolus for labour analgesia - a randomized controlled trial. *Prilozi* 40(3):99-108.
- Kinney MA, Rose CH, Traynor KD, Deutsch E, Memon HU, Tanouye S, Arendt KW, Hebl JR (2012) Emergency bedside cesarean delivery: lessons learned in teamwork and patient safety. *BMC Research Notes*. 5(1):1-5.
- Klomp T, van Poppel M, Jones L, Lazet J, Di Nisio M, Lagro-Janssen AL (2012) Inhaled analgesia for pain management in labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 9: CD009351.
- Knape N, Schnepf W, Krahl A, zu Sayn-Wittgenstein F (2013) Die Effektivität der Eins-zu-eins-Betreuung während der Geburt. Eine Literaturübersicht. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie*. 217(5):161-172.
- Koehntop DE, Rodman JH, Brundage DM, Hegland MG, Buckley JJ (1986) Pharmacokinetics of fentanyl in neonates. *Anesthesia and Analgesia*. 65(3):227-232.
- Konefal H, Jaskot B, Czeszynska MB, Pastuszka J (2013) Remifentanil patient-controlled analgesia for labor - monitoring of newborn heart rate, blood pressure and oxygen saturation during the first 24 hours after delivery. *Archives of Medical Science*. 9(4):697-702.
- Kranke P, Annecke T, Bremerich D, Hanß R, Kaufner L, Klapp C, Ohnesorge H, Schwemmer U, Standl T, Weber S, Volk T (2016) Anästhesie in der Geburtshilfe - Altbewährtes, gegenwärtige Standards und neue Herausforderungen. *Der Anaesthetist*. 65:3-21.
- Kranke P, Girard T, Lavand'homme P, Melber A, Jokinen J, Muellenbach RM, Wirbelauer J, Honig A (2013) 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*. 13:139.
- Kranke P, Lavand'homme P (2012) The relief of pain in labour and the role of remifentanil. *European Journal of Anaesthesiology*. 29(3):116-120.
- Kranke P, Schelling P, Frambach T, Wirbelauer J (2009) Remifentanil-PCA to alleviate labor-pain - a true and safe alternative to epidural labor analgesia? *Anästhesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie*. 44(10):660-663.
- Kranke P, Weibel S (2018) Pain relief during labour: challenging the use of intramuscular pethidine. *The Lancet*. 392:617-619.
- Kurth A, Ludwig G, Scharrer I (1999) Prevalence, pathophysiology, diagnosis, and treatment of Willebrand syndrome in orthopedic-trauma patients. *Der Orthopäde*. 28(4):366-374.
- Larsen R (2018) Opiode. In: Larsen R, Hrsg. *Anästhesie*. 11.Aufl. München: Elsevier, 67-84.
- Larsen R, Annecke T (2018) Geburtshilfe. In: Larsen R, Hrsg. *Anästhesie*. 11.Aufl. München: Elsevier, 805-863.

- Larsen R, Fink T (2018) Periduralanästhesie. In: Larsen R, Hrsg. Anästhesie. 11.Aufl. München: Elsevier, 487-512.
- Lavand'homme P, Roelants F (2009) Patient-controlled intravenous analgesia as an alternative to epidural analgesia during labor: questioning the use of the short-acting opioid remifentanil. Survey in the french part of Belgium (Wallonia and Brussels). *Acta Anaesthesiologica Belgica*. 60(2):75-82.
- Lee M, Zhu F, Moodie J, Zhang Z, Cheng D, Martin J (2017) Remifentanil as an alternative to epidural analgesia for vaginal delivery: a meta-analysis of randomized trials. *Journal of Clinical Anesthesia*. 39:57-63.
- Leong WL, Sng BL, Sia AT (2011) A comparison between remifentanil and meperidine for labor analgesia: a systematic review. *Anesthesia and Analgesia*. 113(4):818-825.
- Leong WL, Sng BL, Zhang Q, Han NLR, Sultana R, Sia ATH (2017) A case series of vital signs-controlled, patient-assisted intravenous analgesia (VPIA) using remifentanil for labour and delivery. *Anaesthesia*. 72(7):845-852.
- Li F, Wu T, Lei X, Zhang H, Mao M, Zhang J (2013) The Apgar score and infant mortality. *PloS One*. 8(7):e69072.
- Lin R, Tao Y, Yu Y, Xu Z, Su J, Liu Z (2014) Intravenous remifentanil versus epidural ropivacaine with sufentanil for labour analgesia: a retrospective study. *PloS One*. 9(11):e112283.
- Liu ZQ, Chen XB, Li HB, Qiu MT, Duan T (2014) A comparison of remifentanil parturient-controlled intravenous analgesia with epidural analgesia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesia and Analgesia*. 118(3):598-603.
- Logtenberg SLM, Oude Rengerink K, Verhoeven CJ, Freeman LM, van den Akker E, Godfried MB, van Beek E, Borchert O, Schuitemaker N, van Woerkens E, Hostijn I, Middeldorp JM, van der Post JA, Mol BW (2017) Labour pain with remifentanil patient-controlled analgesia versus epidural analgesia: a randomised equivalence trial. *International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 124(4):652-660.
- Logtenberg SLM, Verhoeven CJ, Oude Rengerink K, Sluijs AM, Freeman LM, Schellevis FG, Mol BW (2018a) Pharmacological pain relief and fear of childbirth in low risk women; secondary analysis of the RAVEL study. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 18(1):347.
- Logtenberg SLM, Vink ML, Godfried M, Beenackers ICM, Freeman LM, Schellevis FG, Mol BW, Verhoeven CJ (2018b) Practice variation in the application of remifentanil during labour; an overview of its application in Dutch hospitals. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*. 162:D2816.
- Logtenberg SLM, Vink ML, Godfried MB, Beenackers ICM, Schellevis FG, Mol BW, Verhoeven CJ (2019) Serious adverse events attributed to remifentanil patient-controlled analgesia during labour in the Netherlands. *International Journal of Obstetric Anesthesia*. 39:22-28.

- Lu G, Yao W, Chen X, Zhang S, Zhou M (2020) Remifentanil patient-controlled versus epidural analgesia on intrapartum maternal fever: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 20(1):1-9.
- Marr R, Hyams J, Bythell V (2013) Cardiac arrest in an obstetric patient using remifentanil patient-controlled analgesia. *Anaesthesia*. 68(3):283-287.
- Marwah R, Hassan S, Carvalho JC, Balki M (2012) Remifentanil versus fentanyl for intravenous patient-controlled labour analgesia: an observational study. *Canadian Journal of Anaesthesia*. 59(3):246-254.
- Mattingly JE, D'Alessio J, Ramanathan J (2003) Effects of obstetric analgesics and anesthetics on the neonate : a review. *Pediatric Drugs*. 5(9):615-627.
- Melber AA (2019) Remifentanil patient-controlled analgesia (PCA) in labour - in the eye of the storm. *Anaesthesia*. 74(3):277-279.
- Melber AA, Jelting Y, Huber M, Keller D, Dullenkopf A, Girard T, Kranke P (2019) Remifentanil patient-controlled analgesia in labour: six-year audit of outcome data of the RemiPCA SAFE Network (2010-2015). *International Journal of Obstetric Anesthesia*. 39:12-21.
- Melber AA, Sia AT (2017) "Do no harm" - Where to place remifentanil for labour analgesia? *Trends in Anaesthesia and Critical Care*. 17:17-20.
- Melzack R (1984) The myth of painless childbirth. *Pain*. 19(4):321-337.
- Messmer AA, Ishak D (2017) Nasal capnography during remifentanil patient-controlled analgesia in labour. *International Journal of Obstetric Anesthesia*. 32:91-92.
- Messmer AA, Potts JM, Orlikowski CE (2016) A prospective observational study of maternal oxygenation during remifentanil patient-controlled analgesia use in labour. *Anaesthesia*. 71(2):171-176.
- Minnich ME, Brown M, Clark RB, Miller FC, Thompson DS (1990) Oxygen desaturation in women in labor. *Journal of Reproductive Medicine*. 35(7):693-696.
- Moran VH, Thomson G, Cook J, Storey H, Beeson L, MacArthur C, Wilson M (2019) Qualitative exploration of women's experiences of intramuscular pethidine or remifentanil patient-controlled analgesia for labour pain. *BMJ Open*. 9(12):e032203.
- Morley-Forster P, Weberpals J (1998) Neonatal effects of patient-controlled analgesia using fentanyl in labor. *International Journal of Obstetric Anesthesia*. 7(2):103-107.
- Muir H, Broadway P (2012) Respiratory arrest with remifentanil PCA. *Anaesthesia*. 67(9):1043-1044.
- Murray H, Hodgkinson P, Hughes D (2019) Remifentanil patient-controlled intravenous analgesia during labour: a retrospective observational study of 10 years' experience. *International Journal of Obstetric Anesthesia*. 39:29-34.

- Ng TK, Cheng BC, Chan WS, Lam KK, Chan MT (2011) A double-blind randomised comparison of intravenous patient-controlled remifentanyl with intramuscular pethidine for labour analgesia. *Anaesthesia*. 66(9):796-801.
- Nikkola EM, Ekblad UU, Kero PO, Alihanka JJ, Salonen MA (1997) Intravenous fentanyl PCA during labour. *Canadian Journal of Anaesthesia*. 44(12):1248-1255.
- Novoa L, Navarro Egea M, Vieito Amor M, Hernandez Iniesta J, Arxer A, Villalonga A (2003) Obstetric analgesia and anesthesia with remifentanyl in a patient with von Willebrand disease. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*. 50(5):242-244.
- O'Neill RT (1997) Secondary endpoints cannot be validly analyzed if the primary endpoint does not demonstrate clear statistical significance. *Controlled Clinical Trials*. 18(6):550-556.
- Olofsson C, Ekblom A, Ekman-Ordeberg G, Hjelm A, Irestedt L (1997) Lack of analgesic effect of systemically administered morphine or pethidine on labour pain. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 52(7):405-406.
- Olufolabi AJ, Booth JV, Wakeling HG, Glass PS, Penning DH, Reynolds JD (2000) A preliminary investigation of remifentanyl as a labor analgesic. *Anesthesia and Analgesia*. 91(3):606-608.
- Ortiz JU, Hammerl T, Wasmaier M, Wienerroither V, Haller B, Hamann M, Kuschel B, Lobmaier SM (2019) Influence of different methods of intrapartum analgesia on the progress of labour and on perinatal outcome. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 79(4):389-395.
- Owen MD, Poss MJ, Dean LS, Harper MA (2002) Prolonged intravenous remifentanyl infusion for labor analgesia. *Anesthesia and Analgesia*. 94(4):918-919.
- Papsdorf M, Wöckel A (2017) Normaler Schwangerschaftsverlauf und normale Geburt. In: Kranke P, Hrsg. *Die geburtshilfliche Anästhesie*. Berlin: Springer, 195-214.
- Pharmakovigilanz - und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin (2021) Remifentanyl - Erfahrungen in der Schwangerschaft [Internet]. [zitiert am 24.02.2021]. URL: <https://www.embryotox.de/arzneimittel/details/remifentanyl/>
- Phillips N, Priestley M, Denniss AR, Uther JB (2003) Brugada-type electrocardiographic pattern induced by epidural bupivacaine. *Anesthesia and Analgesia*. 97(1):264-267.
- Phillips SN, Fernando R, Girard T (2017) Parenteral opioid analgesia: does it still have a role? *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 31(1):3-14.
- Porter J, Bonello E, Reynolds F (1996) The effect of epidural opioids on maternal oxygenation during labour and delivery. *Anaesthesia*. 51(10):899-903.
- Postema PG, Wolpert C, Amin AS, Probst V, Borggrefe M, Roden DM, Priori SG, Tan HL, Hiraoka M, Brugada J (2009) Drugs and Brugada syndrome patients: review

- of the literature, recommendations, and an up-to-date website. *Heart Rhythm*. 6(9):1335-1341.
- Rabie M, Negmi H, Moustafa A, Al Oufi H (2006) Remifentanil by patient controlled analgesia compared with epidural analgesia for pain relief in labour. *Alexandria Journal of Anaesthesia and Intensive Care*. 9(2):4-12.
- Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, Keefe FJ, Mogil JS, Ringkamp M, Sluka KA (2020) The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 161(9):1976-1982.
- Redshaw M, Henderson J (2015) Safely delivered: a national survey of women's experience of maternity care 2014. Oxford: National Perinatal Epidemiology Unit - University of Oxford. 33-34.
- Rehberg B, Wickboldt N, Juillet C, Savoldelli G (2015) Can remifentanil use in obstetrics be improved by optimal patient-controlled analgesia bolus timing? *British Journal of Anaesthesia*. 114(2):281-289.
- Reynolds F (2010) The effects of maternal labour analgesia on the fetus. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 24(3):289-302.
- Reynolds F (2011) Labour analgesia and the baby: good news is no news. *International Journal of Obstetric Anesthesia*. 20(1):38-50.
- Richardson MG, Lopez BM, Baysinger CL, Shotwell MS, Chestnut DH (2017) Nitrous oxide during labor: maternal satisfaction does not depend exclusively on analgesic effectiveness. *Anesthesia and Analgesia*. 124(2):548-553.
- Richardson MG, Raymond BL, Baysinger CL, Kook BT, Chestnut DH (2018) A qualitative analysis of parturients' experiences using nitrous oxide for labor analgesia: it is not just about pain relief. *Birth*. 46(1):97-104.
- Robinson C, Howie LA (2016) Non-neuraxial analgesia in labour. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*. 17(7):320-323.
- Roelants F, De Franceschi E, Veyckemans F, Lavand'homme P (2001) Patient-controlled intravenous analgesia using remifentanil in the parturient. *Canadian Journal of Anesthesia*. 48(2):175-178.
- Ronel I, Weiniger CF (2019a) A broadening choice for labor analgesia: remifentanil on the á la carte menu. *International Journal of Obstetric Anesthesia*. 39:1-6.
- Ronel I, Weiniger CF (2019b) Non-regional analgesia for labour: remifentanil in obstetrics. *British Journal of Anaesthesia*. 19(11):357-361.
- Rooks JP (2012) Labor pain management other than neuraxial: what do we know and where do we go next? *Birth - Issues in Perinatal Care*. 39(4):318-322.
- Rosen MA (2002) Nitrous oxide for relief of labor pain: a systematic review. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 186(5):110-126.

- Ross AK, Davis PJ, Dear Gd, Ginsberg B, McGowan FX, Stiller RD, Henson LG, Huffman C, Muir KT (2001) Pharmacokinetics of remifentanil in anesthetized pediatric patients undergoing elective surgery or diagnostic procedures. *Anesthesia and Analgesia*. 93(6):1393-1401.
- Rüdiger M (2014) Perinatale Asphyxie und hypoxisch-ischämische Enzephalopathie. In: Hoffmann G, Lentze M, Spranger J, Zepp F, Hrsg. *Pädiatrie*. 4.Aufl. Berlin: Springer, 393-394.
- Sanders RD, Weimann J, Maze M (2008) Biologic effects of nitrous oxide: a mechanistic and toxicologic review. *Anesthesiology*. 109(4):707-722.
- Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2019) Fachinformation - Dolantin® 50 mg/100 mg-Injektionslösung.
- Saravanakumar K, Garstang JS, Hasan K (2007) Intravenous patient-controlled analgesia for labour: a survey of UK practice. *International Journal of Obstetric Anesthesia*. 16(3):221-225.
- Schaefer C (2007) Off-label-Use von Medikamenten in der Schwangerschaft. *Frauenarzt*. 48(1):20-25.
- Schäfer M, Zöllner C (2019) Opiode in der Anästhesiologie. In: Rossaint R, Werner C, Zwißler B, Hrsg. *Die Anästhesiologie*. Berlin: Springer, 291-314.
- Scheppokat KD (2004) Anfälligkeit komplexer Systeme. *Deutsches Ärzteblatt*. 101(15):998-999.
- Schmelz M (2009) Opioidinduzierter Pruritus. *Der Anaesthesist*. 58(1):61-65.
- Schnabel A, Hahn N, Broscheit J, Muellenbach RM, Rieger L, Roewer N, Kranke P (2012) Remifentanil for labour analgesia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *European Journal of Anaesthesiology*. 29(4):177-185.
- Schnabel A, Hahn N, Muellenbach R, Frambach T, Hoenig A, Roewer N, Kranke P (2011) Obstetric analgesia in German clinics. Remifentanil as alternative to regional analgesia. *Der Anaesthesist*. 60(11):995-1001.
- Schwender D, End H, Dauderer M, Fiedermutz M, Peter K (1998) Sevofluran und Nervensystem. *Der Anaesthesist*. 47(1):37-42.
- Sechzer PH (1971) Studies in pain with the analgesic-demand system. *Anesthesia and Analgesia*. 50(1):1-10.
- Servin FS (2003) Remifentanil: an update. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 16(4):367-372.
- Shahriari A, Khooshideh M (2007) A randomized controlled trial of intravenous remifentanil compared with intramuscular meperidine for pain relief in labor. *Journal of Medical Sciences*. 7(4):635-639.
- Shatalin D, Weiniger CF, Buchman I, Ginosar Y, Orbach-Zinger S, Ioscovich A (2019) A 10-year update: national survey questionnaire of obstetric anesthesia units in Israel. *International Journal of Obstetric Anesthesia*. 38:83-92.

- Shen MK, Wu ZF, Zhu AB, He LL, Shen XF, Yang JJ, Feng SW (2013) Remifentanil for labour analgesia: a double-blinded, randomised controlled trial of maternal and neonatal effects of patient-controlled analgesia versus continuous infusion. *Anaesthesia*. 68(3):236-244.
- Simmons SW, Taghizadeh N, Dennis AT, Hughes D, Cyna AM (2012) Combined spinal-epidural versus epidural analgesia in labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 10:CD003401.
- Soares EC, Lucena MR, Ribeiro RC, Rocha LL, Vilas Boas WW (2010) Remifentanil as analgesia for labor. *Brazilian Journal of Anesthesiology*. 60(3):334-346.
- Sołek-Pastuszka J, Kepiński S, Makowski A, Celewicz Z, Zukowski M, Safranow K, Bohatyrewicz R (2009) Patient-controlled continuous epidural analgesia vs intravenous remifentanil infusion for labour anaesthesia. *Anesthesiology Intensive Therapy*. 41(2):84-88.
- Staikou C, Makris A, Theodoraki K, Tsaroucha A, Douma A, Moka E, Arnaoutoglou E, Paraskevopoulos T, Siafaka I, Stavropoulou E, Argyra E (2018) Current practice in obstetric anesthesia and analgesia in public hospitals of Greece: a 2016 national survey. *Balkan Medical Journal*. 35(5):394-397.
- Statistisches Bundesamt (2020) Daten der Lebendgeborenen, Totgeborenen, Gestorbenen und der Gestorbenen im 1. Lebensjahr [Internet]. [zitiert am 18.02.2021]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt-/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/lebendgeborene-gestorbene.html>
- Stauber M (1998) Psychosomatische Probleme in der Schwangerschaft und im Wochenbett. *Der Gynäkologe*. 31(1):103-118.
- Steinfurt J, Biermann J, Bode C, Odening KE (2015) Diagnose, Risikostratifizierung und Therapie des Brugada-Syndroms. *Deutsches Ärzteblatt*. 112(23):394-401.
- Stengel V, Borde T (2019) Hebammenpräsenz und Qualität der Betreuung bei Klinikgeburten in Berlin: Ergebnisse einer Online Befragung von Müttern. *Zeitschrift für Hebammenwissenschaft*. 7(1):26-33.
- Stocki D, Matot I, Einav S, Eventov-Friedman S, Ginosar Y, Weiniger CF (2014) A randomized controlled trial of the efficacy and respiratory effects of patient-controlled intravenous remifentanil analgesia and patient-controlled epidural analgesia in laboring women. *Anesthesia and Analgesia*. 118(3):589-597.
- Stourac P, Kosinova M, Harazim H, Huser M, Janku P, Littnerova S, Jarkovsky J (2016) The analgesic efficacy of remifentanil for labour. Systematic review of the recent literature. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University Palacky*. 160(1):30-38.
- Stourac P, Suchomelova H, Stodulkova M, Huser M, Krikava I, Janku P, Haklova O, Haki L, Stoudek R, Gal R, Sevcik P (2014) Comparison of parturient - controlled remifentanil with epidural bupivacain and sufentanil for labour analgesia: randomised controlled trial. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University Palacky*. 158(2):227-232.

- Striebel HW (2019) Die Anästhesie. Stuttgart: Georg Thieme, 112-193.
- Sultan P, Murphy C, Halpern S, Carvalho B (2013) The effect of low concentrations versus high concentrations of local anesthetics for labour analgesia on obstetric and anesthetic outcomes: a meta-analysis. *Canadian Journal of Anesthesia*. 60(9):840-854.
- Thorbiornson A, da Silva Charvalho P, Gupta A, Stjernholm YV (2020) Duration of labor, delivery mode and maternal and neonatal morbidity after remifentanil patient-controlled analgesia compared with epidural analgesia. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 6:1-5.
- Thurlow JA, Laxton CH, Dick A, Waterhouse P, Sherman L, Goodman NW (2002) Remifentanil by patient-controlled analgesia compared with intramuscular meperidine for pain relief in labour. *British Journal of Anaesthesia*. 88(3):374-378.
- Thurlow JA, Waterhouse P (2000) Patient-controlled analgesia in labour using remifentanil in two parturients with platelet abnormalities. *British Journal of Anaesthesia*. 84(3):411-413.
- Tomimatsu T, Kakigano A, Mimura K, Kanayama T, Koyama S, Fujita S, Taniguchi Y, Kanagawa T, Kimura T (2012) Maternal hyperventilation during labor revisited: its effects on fetal oxygenation. *Reproductive Sciences*. 19(11):1169-1174.
- Tveit TO, Halvorsen A, Rosland JH (2009) Analgesia for labour: a survey of Norwegian practice - with a focus on parenteral opioids. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 53(6):794-799.
- Tveit TO, Halvorsen A, Seiler S, Rosland JH (2013) Efficacy and side effects of intravenous remifentanil patient-controlled analgesia used in a stepwise approach for labour: an observational study. *International Journal of Obstetric Anesthesia*. 22(1):19-25.
- Tveit TO, Seiler S, Halvorsen A, Rosland JH (2012) Labour analgesia: a randomised, controlled trial comparing intravenous remifentanil and epidural analgesia with ropivacaine and fentanyl. *European Journal of Anaesthesiology*. 29(3):129-136.
- Ullman R, Smith LA, Burns E, Mori R, Dowswell T (2010) Parenteral opioids for maternal pain management in labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 9:CD007396.
- Van Aken H, Biermann E, Martin J, Mertens E, Prien T, Landauer B, Roewer N, Schulte-Sasse U, Sorgatz H, Strauß J, Tarnow J (2010) Analgosedierung für diagnostische und therapeutische Maßnahmen bei Erwachsenen. *Anästhesiologie und Intensivmedizin*. 51:598-602.
- Van de Velde M, Carvalho B (2016) Remifentanil for labor analgesia: an evidence-based narrative review. *International Journal of Obstetric Anesthesia* 25:66-74.
- Varposhti MR, Ahmadi N, Masoodifar M, Shahshahan Z, Tabatabaie MH (2013) Comparison of remifentanil: Entonox with Entonox alone in labor analgesia. *Advanced Biomedical Research* 2(4):1-5.

- Volikas I, Butwick A, Wilkinson C, Fleming A, Nicholson G (2005) Maternal and neonatal side-effects of remifentanil patient-controlled analgesia in labour. *British Journal of Anaesthesia*. 95(4):504-509.
- Volikas I, Male D (2001) A comparison of pethidine and remifentanil patient-controlled analgesia in labour. *International Journal of Obstetric Anesthesia*. 10(2):86-90.
- Volmanen P, Akural E, Raudaskoski T, Ohtonen P, Alahuhta S (2005) Comparison of remifentanil and nitrous oxide in labour analgesia. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 49(4):453-458.
- Volmanen P, Akural EI, Raudaskoski T, Alahuhta S (2002) Remifentanil in obstetric analgesia: a dose-finding study. *Anesthesia and Analgesia*. 94(4):913-917.
- Volmanen P, Alahuhta S (2004) Will remifentanil be a labour analgesic? *International Journal of Obstetric Anesthesia*. 13(1):1-4.
- Volmanen P, Sarvela J, Akural EI, Raudaskoski T, Korttila K, Alahuhta S (2008) Intravenous remifentanil vs. epidural levobupivacaine with fentanyl for pain relief in early labour: a randomised, controlled, double-blinded study. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 52(2):249-255.
- Volmanen P, Akural EI, Raudaskoski T, Ranta P, Tekay A, Ohtonen P, Alahuhta S (2011) Timing of intravenous patient-controlled remifentanil bolus during early labour. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 55(4):486-494.
- Von Hundelshausen B, Mörtl M (2011) Geburtshilfliche Anästhesie und Analgesie. In: Schneider H, Husslein P, Schneider K, Hrsg. *Die Geburtshilfe*. 4.Aufl. Berlin: Springer, 1025-1059.
- Wallenborn J, Kranke P (2018) Analgesie zur Spontangeburt. In: Kranke P Hrsg. *Die geburtshilfliche Anästhesie*. Berlin: Springer, 257-298.
- Waurick K, Riess H, Van Aken H, Kessler P, Gogarten W, Volk T (2014) S1-Leitlinie Rückenmarksnahe Regionalanästhesien und Thrombembolieprophylaxe/-antithrombotische Medikation. *Anästhesiologie und Intensivmedizin*. 55:464-492.
- Weibel S, Jelting Y, Afshari A, Pace NL, Eberhart LH, Jokinen J, Artmann T, Kranke P (2017) Patient-controlled analgesia with remifentanil versus alternative parenteral methods for pain management in labour. *The Cochrane database of systematic reviews*. 44:CD011989-CD011989.
- Weiniger CF, Carvalho B, Landau-Cahana R (2017a) Optimising triggers for patient-assisted remifentanil analgesia during labour. *Anaesthesia*. 72(9):1155-1156.
- Weiniger CF, Carvalho B, Stocki D, Einav S (2017b) Analysis of physiological respiratory variable alarm alerts among laboring women receiving remifentanil. *Anesthesia and Analgesia*. 124(4):1211-1218.
- Welzing L, Ebenfeld S, Dlugay V, H. J. Wiesen M, Roth B, Mueller C (2011) Remifentanil degradation in umbilical cord blood of preterm infants. *Anesthesiology*. 114(3):570-577.

Wilhelm W, Wrobel M, Kreuer S, Larsen R (2003) Remifentanil. *Der Anaesthesist*. 52(6):473-494.

Wilson MJA, MacArthur C, Hewitt CA, Handley K, Gao F, Beeson L, Daniels J (2018) Intravenous remifentanil patient-controlled analgesia versus intramuscular pethidine for pain relief in labour (RESPITE): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet* 392(10148):662-672.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt zunächst meinem Doktorvater. Zum einen für die Überlassung des Themas, aber auch für die Betreuung dieser Arbeit sowie der freundlichen Hilfe und Unterstützung über die gesamte Zeit hinweg.

Ebenso danke ich für die Anfertigung des Zweitgutachtens.