

Remifentanil zur geburtshilflichen Schmerzerleichterung per patientenkontrolliertem Analgesieverfahren: Fallserie und Diskussion medikolegaler Aspekte

Patient-Controlled Intravenous Analgesia with Remifentanil as an Alternative to Epidural Analgesia during Labor: Case Series and Discussion of Medicolegal Aspects

Autoren T. Frambach¹, J. Wirbelauer², P. Schelling³, L. Rieger¹, R. M. Muellenbach⁴, N. Roewer⁴, P. Kranke⁴

Institute ¹Universitäts-Frauenklinik Würzburg
²Universitäts-Kinderklinik Würzburg
³Kanzlei Ulsenheimer & Friedrich, München
⁴Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Würzburg

Schlüsselwörter

- ◉ Remifentanil
- ◉ Geburtshilfe
- ◉ Epiduralanalgesie
- ◉ patientenkontrollierte intravenöse Analgesie (PCIA)

Key words

- ◉ remifentanil
- ◉ obstetrics
- ◉ epidural analgesia
- ◉ patient-controlled intravenous analgesia (PCIA)

eingereicht 02.02.2010
angenommen 24.03.2010
nach Überarbeitung

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1255025>
 Z Geburtsh Neonatol 2010; 214: 145–150
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York
 ISSN 0948-2393

Korrespondenzadresse

Univ.-Prof. Dr. Peter Kranke, MBA
 Klinik und Poliklinik für
 Anästhesiologie
 Universitätsklinikum Würzburg
 Oberdürrbacher Straße 6
 97080 Würzburg
 Tel.: +49/931/201 30050
 Fax: +49/931/201 30019
 kranke_p@klinik.
 uni-wuerzburg.de

Zusammenfassung

Hintergrund: Für die Schmerzerleichterung unter der Geburt gilt die Analgesie mittels Periduralkatheter (PDA) als etablierter Standard mit hoher Zufriedenheit bei den Patientinnen und als Konsens unter den beteiligten Fachdisziplinen. Obgleich „Goldstandard“, kann dieses Verfahren jedoch nicht bei allen Patientinnen zur Anwendung kommen. Ursachen hierfür stellen Kontraindikationen für eine rückenmarksnahen Regionalanästhesie oder Punktionschwierigkeiten dar. Ein weiterer Teil der Patientinnen steht dem Verfahren, verunsichert durch Medienberichte über verfahrensbedingte Komplikationen, sehr kritisch gegenüber oder lehnt eine rückenmarksnahen Regionalanästhesie ganz ab. Traditionell werden in solchen Fällen – und ferner oftmals der Periduralanalgesie zeitlich vorangestellt – parenterale Opiode wie Pethidin oder Meptazinol bzw. Spasmolytika wie Butylscopolamin verabreicht, die jedoch vielfach eine nur unzureichende Analgesie gewährleisten bzw. mit nicht akzeptablen Nebenwirkungen assoziiert sind. Als Alternative könnte die Applikation von Remifentanil angeboten werden; ein Analgetikum, welches bereits außerhalb der Geburtshilfe zur Analgosedierung oder im Rahmen einer Allgemeinanästhesie seit Jahren etabliert ist, für das jedoch keine Zulassung im Rahmen der geburtshilflichen Analgesie besteht und auch nicht geplant ist.

Methodik: Anhand von vier Kasuistiken wird demonstriert, dass die Verwendung von Remifentanil in verschiedenen Situationen eine Alternative zur PDA darstellen kann.

Ergebnisse und Schlussfolgerung: Neben einem möglichen Vorgehen für die Anwendung in der geburtshilflichen Anästhesie wird in dem vorliegenden Artikel auch über die rechtlichen Aspekte eines Off-Label-Use des Medikamentes vor dem Hintergrund der speziellen Konstellation in der Geburtshilfe informiert. Unter diesem Blickwin-

Abstract

Background: Epidural analgesia is considered as the standard method for labor analgesia by inducing a minimal negative impact on labor while providing effective analgesia. Labor analgesia in the absence of epidural analgesia is difficult to achieve with the commonly used analgesic interventions. If epidural analgesia is not feasible due to coagulation disorders, anticoagulation, inability to insert an epidural catheter or due to the mother's refusal to accept neuraxial analgesia, there is a need for interventions to cope with labor pain. So far, pethidine, diamorphine, meptazinol and spasmolytics remain the most widely used substances for IM and IV use. Unfortunately, in addition to not being very effective, these interventions may be associated with undesirable side effects for the parturient and the newborn. For a decade, anaesthesiologists have experienced the unique properties of remifentanil in the settings of surgical anaesthesia and conscious sedation since it was introduced for labor analgesia. Unfortunately, remifentanil is not licensed for administration to the pregnant patient, and it is unlikely that the manufacturers would consider the cost justified.

Methods: Therefore, relevant concerns, legal issues and precautions are discussed based on the presentation of case series and a protocol is presented on how the use of remifentanil can be safely implemented for labor analgesia in selected situations.

Results and Conclusions: Proper informed consent, appropriate monitoring for the mother and the newborn, one-to-one nursing or midwifery care as well as the availability of an attending physician experienced in neonatal resuscitation and an anaesthesiologist with experience regarding the use of remifentanil are important to ensure that this method retains its good reputation for obstetric analgesia.

kel erscheint es dringend geboten, neben einer adäquaten Aufklärung eine Minimalanforderung an die Vitalzeichenüberwachung der Mutter, eine enge Betreuung durch eine Hebamme mit Präsenz im Entbindungsraum, sowie die Verfügbarkeit eines Neonatologen zusätzlich zu dem mit der Applikation von Remifentanyl zur Analgosedierung vertrauten Anästhesisten zu fordern, um die Sicherheit der Methode und ihre Akzeptanz für ausgewählte Konstellationen im Rahmen der geburtshilflichen Analgesie zu gewährleisten.

Einleitung

Als effektivste Methode zur Schmerzlinderung unter der Geburt gilt heutzutage nach wie vor die Analgesie mittels Periduralkatheter. Grund dafür ist, dass mit diesem Verfahren der Erfordernis sowohl einer möglichst geringen Beeinflussung des Spontanverlaufs der Geburt, als auch der kindlichen Vitalfunktionen bei guter Analgesie der Mutter ohne Beeinträchtigung der Vigilanz am ehesten entsprochen wird. Bei absoluten und relativen Kontraindikationen, Punktionschwierigkeiten oder der Ablehnung einer rückenmarksnahen Regionalanalgesie durch die Patientin wird oftmals eine Analgesie mittels Gabe von parenteralen Opioiden oder Spasmolytika durchgeführt. Die gewünschte Wirkung ist jedoch häufig unzureichend und oft mit unerwünschten Nebenwirkungen wie Übelkeit und gelegentlich Erbrechen bzw. Sedierung assoziiert. Als Alternative wird im internationalen Schriftentum seit etwa 10 Jahren die Applikation von Remifentanyl zur geburtshilflichen Analgesie diskutiert. Aufgrund der bislang guten Datenlage in Bezug auf die Effektivität, gleichzeitig aber der nicht zu erwartenden Zulassung des Medikamentes für die geburtshilfliche Analgesie, soll diese Form der Schmerzlinderung für die Gebärende in Form einer Fallserie beschrieben, die sich ergebenden Fragen und Konfliktpotenziale in Hinblick auf den Off-Label-Use diskutiert und ein mögliches Einsatzspektrum definiert werden.

Remifentanyl wurde 1996 auf dem deutschen Markt eingeführt und galt rasch mit Blick auf den Einsatz im Rahmen der Allgemeinanästhesie und Analgosedierung als etablierte Substanz. Heute ist Remifentanyl als esterasemetabolisiertes Opioid nicht mehr aus dem anästhesiologischen Armamentarium wegzudenken. Die pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften zu denen eine gute Steuerbarkeit (keine Kumulation, kurze kontextsensitive Halbwertszeit), ein rascher Wirkungseintritt und ein rasches Abklingen der Wirkung gehören, begründen den großen Erfolg von Remifentanyl und lassen es als nahezu ideal für die systemisch applizierte geburtshilfliche Analgesie erscheinen. Obgleich ein plazentarer Transfer erfolgt [1], begründet der rasche Metabolismus des Remifentanyl bei peripartaler Gabe einen Vorteil gegenüber den bislang verfügbaren systemisch applizierten Opioiden, da auch beim Feten eine organunabhängige Elimination erfolgt [2].

Angestoßen durch vereinzelte Fallberichte zur systemischen Analgesie mittels Remifentanyl unter der Geburt [3], gibt es in der Literatur mittlerweile zahlreiche Studien zu verschiedenen Varianten der patientenkontrollierten intravenösen Analgesie (PCIA) mit Remifentanyl [4]. In den durch David Hill zusammengefassten Studien finden sich Untersuchungen mit einer großen Heterogenität in Hinblick auf die gewählte Bolusdosis (0,2 µg/kg–0,93 µg/kg), das Lockout-Zeitintervall (1–3 min), sowie die untersuchten Endpunkte [4]. In qualitativer Beurteilung zeigen die angegebenen Quellen jedoch eine Überlegenheit des Remi-

fentanyl gegenüber herkömmlichen Varianten der systemischen (Opioid-)analgesie. Zumindest bei der Schmerzerleichterung ergab ein Vergleich von Remifentanyl mit einer Epiduralanalgesie unter Einsatz niedrig dosierter Lokalanästhetika mit Opioidzusatz vergleichbare Score-Werte [5]. Gleichwohl sind die unter Remifentanyl PCIA erhobenen Schmerzscores im Vergleich zur Epiduralanalgesie tendenziell schlechter. Die Zufriedenheit mit dem Verfahren (19 von 22 Patienten hätten das Verfahren fortgesetzt, wenn es in der Routine etabliert wäre; dies war bei 17 von 20 Patienten der Epiduralanalgesiegruppe der Fall) ist dennoch überraschend hoch [5]. Diese Beobachtung bestätigt aufs Neue, dass eine ausschließliche Betrachtung der Schmerzreduktion offensichtlich zu kurz greift. Die Patientenzufriedenheit mit der Remifentanyl PCIA wird in den Vergleichsuntersuchungen gegenüber alternativen systemischen Analgesieverfahren ebenfalls durch eine niedrige Konversionsrate auf eine andere Form der Analgesie (i.d.R. <10%) unterstützt [5]. In einer aktuellen direkten Vergleichsuntersuchung mit Durchführung einer PDA als „Rescue-Verfahren“ bei unzureichender Schmerzerleichterung, lagen die Konversionsraten mit Meperidin, Fentanyl und Remifentanyl, jeweils im patientenkontrollierten Verfahren (PCIA), bei 34%, 15% und 13%, was die grundsätzliche Eignung von Remifentanyl unterstreicht [6].

Wenngleich die intravenöse Remifentanylgabe im patientenkontrollierten Modus in Deutschland noch nicht flächendeckend praktiziert werden dürfte, bestätigt ein Blick über die Landesgrenzen, dass Remifentanyl zur Analgesie auch während der Geburt Einzug gehalten hat [7]. In einer aktuellen Umfrage gaben 49% der antwortenden Institutionen aus Großbritannien an, eine PCIA im Rahmen der Geburtshilfe anzubieten, für die 36% aller antwortenden Institutionen ein eigenes Protokoll vorhält. Von wiederum einem Drittel (34,6%) der befragten Institutionen wurde Remifentanyl als systemisches Analgetikum der ersten Wahl bei vitaler Schwangerschaft angegeben. Der Umstand, dass Remifentanyl in einer kürzlich publizierten Umfrage zur geburtshilflichen Analgesie in Deutschland Erwähnung fand [8], mag im Fokus des Erhebungszeitraumes (Jahre 2002/2003) begründet sein und der zu diesem Zeitpunkt sicher noch weniger verbreiteten Methode der PCIA mit Remifentanyl. Dass Remifentanyl auch in der Geburtshilfe eine echte Alternative zu anderen Formen der systemischen (Opioid-)Analgesie sein kann, wird in den folgenden Kasuistiken demonstriert.

Kasuistik 1

Eine 31-jährige I Gravida, 0 Para wird uns 4 Tage über Termin aufgrund einer isolierten Thrombopenie bei protrahierter Eröffnungsperiode aus einem auswärtigen Krankenhaus unter laufender Tokolyse mit Fenoterol zuverlegt. Schwangerschaftsrisiken sind nicht bekannt. Bei Aufnahme ist der Muttermundsbe- fund (MM-Befund) 2–3 cm, es besteht keine Wehentätigkeit, das Cardiotokogramm (CTG) ist unauffällig. Der Fetus befindet sich in erster Schädellage. Es besteht eine Thrombopenie mit 72000/µl und eine schwangerschaftstypische Leukozytose mit 13700/µl. Auf Wunsch der Patientin wird eine vaginale Geburt angestrebt. Nach Absetzen der Tokolyse setzt kräftige Wehentätigkeit ein, die zu einer weiteren Eröffnung des Muttermundes führt. Bei starkem Wehenschmerz und Wunsch nach Analgesie werden zweimalig 100 mg Meptazinol in einer Kurzinfusion appliziert. Darunter kann keine ausreichende Schmerzerleichterung erzielt werden. Bei der bestehenden, ätiologisch nicht ge-

klärten Thrombopenie wird auf die Durchführung einer PDA verzichtet. Nach ausführlicher Aufklärung wünscht die Patientin die Durchführung einer PCA unter Einsatz von Remifentanyl. Unter einer Bolusdosis von 20 µg Remifentanyl ohne Hintergrundinfusion lässt sich eine deutliche Schmerzerleichterung erzielen (Bolusdosis: 20 µg ± 0,3 µg/kg, Rate: 0, Lockout-Intervall: 1 min, Σ: ~1 420 µg Remifentanyl über ~2 Stunden). Im weiteren Verlauf wird jedoch mangels weiteren Geburtsfortschritts in der Eröffnungsperiode eine sekundäre Sectio caesarea durchgeführt. Geburt eines vitalen männlichen Neugeborenen, APGAR-Score 8/10/10 nach 1, 5 und 10 min, Blutgasanalyse aus der Nabelschnurarterie pH 7,29; BE -2 mmol/l.

Kasuistik 2

Eine 31-jährige I Gravida O Para kommt in der 39+3 SSW mit vorzeitigem Blasensprung und beginnender Wehentätigkeit zur stationären Aufnahme. Als Schwangerschaftsrisiko wird eine Wirbelsäulenstabilisierung unter Einsatz von Harrington Stäben 17 Jahre zuvor angegeben. Bei der Aufnahmeuntersuchung wird eine Muttermundseröffnung mit 2–3 cm dokumentiert. Das CTG ist unauffällig. Im Verlauf kommt es zu einer rasch zunehmenden Wehentätigkeit mit hoher Schmerzintensität. Die Patientin äußert darauf den Wunsch nach einer PDA. Lagerung und Applikation von Fenoterol zur Wehenhemmung. 2 Versuche der PDA-Anlage durch in der geburtshilflichen Anästhesie erfahrenen Anästhesisten misslingen bei schwierigen Punktionsverhältnissen aufgrund des Zustandes nach Wirbelsäulenstabilisierung. Entschluss zur Analgesie mit Remifentanyl. Eine Aufklärung über das Verfahren war bereits im Vorfeld in Erwartung schwieriger Punktionsverhältnisse erfolgt. Nach Absetzen von Fenoterol setzt erneut gute Wehentätigkeit ein, die Patientin empfindet eine deutliche Schmerzinderung während der Kontraktionen mit Schmerzfreiheit in der Wehenpause (Bolusdosis: 20 µg ± 0,23 µg/kg, Rate: 0, Lockout-Intervall: 5 min, Σ: ~2 040 µg Remifentanyl über ~8,5 Stunden). Unter guter Analgesie kommt es im weiteren Verlauf nach rascher Eröffnungs- und Austreibungsperiode zur vaginalen Geburt eines vitalen weiblichen Neugeborenen aus zweiter vorderer Hinterhauptslage. Die Bestimmung der Blutgasparameter aus dem Nabelschnurarteriensegment ergibt einen pH-Wert von 7,28 mit einem Basenüberschuss von -4,0 mmol/l und einem APGAR-Score von 9/10/10 nach 1, 5 und 10 min.

Kasuistik 3

Die stationäre Aufnahme einer 26-jährigen I Gravida O Para erfolgt in der 37+0 SSW aufgrund eines vorzeitigen Blasensprungs. Das CTG ist bei Aufnahme unauffällig. Aufnahme-Untersuchung: MM geschlossen. Beginn einer Prostaglandineinleitung 12 Stunden nach Blasensprung, kräftige Wehentätigkeit setzt ca. 16 Stunden nach Einleitungsbeginn ein. Bei starkem Wehenschmerz erfolgt die Applikation von 1 × 100 mg Meptazinol als Kurzinfusion. Da auf diese Behandlung keine Schmerzerleichterung resultiert, äußert die Patientin den Wunsch nach einer PDA. Nach mehrmaligem frustrierten Versuch einer PDA-Anlage durch 2 in der PDA-Anlage erfahrene Anästhesisten wird der Patientin die Möglichkeit einer Gabe von Remifentanyl angeboten und diese nach ausführlicher Aufklärung durchgeführt. Erneut lässt sich mittels Applikation eines 20 µg Bolus über die Remifentanyl-

PCIA eine schnelle und gute Reduzierung des Wehenschmerzes erzielen. Unter weiterer Analgesie per PCIA (Bolusdosis: 20 µg ± 0,15 µg/kg, Rate: 0, Lockout-Intervall: 2 min, Σ: ~1 600 µg Remifentanyl über ~3 Stunden) kommt es nach rascher Eröffnungs- und Austreibungsperiode zur vaginalen Geburt eines gesunden männlichen Neugeborenen aus erster vorderer Hinterhauptslage (APGAR 9/10/10; art. NapH 7,23, BE -4 mmol/l).

Kasuistik 4

Eine 36-jährige I Gravida O Para wird in der 41+0 SSW mit beginnender Wehentätigkeit in den Kreißsaal aufgenommen. Als Schwangerschaftsrisiko ist eine Adipositas (Body-Mass-Index 39 kg/m²) bekannt. Seit einer Unterschenkelthrombose in der Frühschwangerschaft appliziert die Patientin 1 × täglich 80 mg Enoxoparin-Na subkutan. Aufnahmebefund: MM geschlossen, CTG unauffällig. Im Verlauf rasch zunehmende Wehentätigkeit mit Muttermundseröffnung bis 2–3 cm. Bei starkem Wehenschmerz wird 100 mg Meptazinol appliziert, darunter kommt es zu keiner Reduzierung der Schmerzen. Aufgrund einer letzten Gabe des fraktionierten Heparinpräparates kurz vor der stationären Aufnahme kann dem von der Patientin geäußerten Wunsch nach einer PDA-Anlage den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie folgend frühestens nach Ablauf von 5 Stunden entsprochen werden. Bei nicht zu tolerierendem starken Wehenschmerz wünscht die Patientin daraufhin eine sekundäre Sectio caesarea. Nach Initiierung einer Tokolyse, unter der die Patientin weitgehend schmerzfrei und aufklärungsfähig ist, erfolgt die ausführliche Darstellung der Möglichkeiten eines Off-Label-Use von Remifentanyl. Die initialen Bolusgaben von 20 µg werden bei unzureichender Analgesie und fehlender kardiozirkulatorischer und respiratorischer Beeinträchtigung auf 60 µg Remifentanyl per Bolusgabe ohne zusätzliche Basalrate gesteigert (Bolusdosis: Beginn mit 20 µg ± 0,2 µg/kg und sukzessive Steigerung auf 60 µg ± 0,6 µg/kg, Rate: 0, Lockout-Intervall: 3 min, Σ: ~2 200 µg Remifentanyl über ~2,5 Stunden). Hierunter empfindet die Patientin eine deutliche Schmerzinderung. Mit dem Verfahren kann die Zeit bis zur Anlage einer PDA für die Patientin überbrückt werden. Aufgrund einer protrahierten Eröffnungsperiode wird weitere fünf Stunden nach PDA-Anlage die Indikation zur sekundären Sectio caesarea gestellt. Es wird ein gesundes weibliches Neugeborenes aus erster Schädellage (APGAR 10/10/10; pH 7,33, BE -3 mmol/l) geboren.

Diskussion

Wie in den Kasuistiken gezeigt kann sowohl bei Kontraindikationen für die PDA wie z.B. eine Thrombopenie (Kasuistik 1), einer nicht hinreichend lange zurückliegenden Applikation einer Antikoagulation (Kasuistik 4), als auch bei ungeklärten oder aufgrund von Voroperationen bedingten Punktionschwierigkeiten (Kasuistiken 2 und 3) eine Remifentanylgabe angeboten werden. Aufgrund der fehlenden Zulassung des Medikamentes für den Einsatz unter der Geburt sind jedoch, wie bereits von uns in der Zeitschrift für Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie (AINS) [9] diskutiert, wichtige rechtliche Aspekte zu beachten.

Der peripartale Einsatz von Remifentanyl ist sowohl unter dem Aspekt der Indikation als auch unter dem Aspekt der Aufklärung forensisch relevant. Der zulassungsüberschreitende Einsatz von

Arzneimitteln (Off-Label-Use) ist aber nicht zuletzt aufgrund der ärztlichen Therapiefreiheit zulässig [10]. Er erfordert jedoch im Hinblick auf die unbekanntes Risiken und Nebenwirkungen Umsicht. Die Rechtssprechung [11] fordert einen besonders sorgfältigen Vergleich zwischen den zu erwartenden Vorteilen und abzusehenden oder zu vermutenden Nachteilen; andernfalls liegt ein Behandlungsfehler [12] vor, der im Falle eines – aus der Medikation resultierenden – Gesundheitsschadens Schadensersatzansprüche des Patienten begründen kann. Stellt eine Remifentanil-PCIA – mangels vergleichbarer Schmerzlinderung – keine echte Alternative zur PDA dar, so bleibt die PDA das Verfahren der ersten Wahl. In diesem Fall muss eine Information der Patientin über die Möglichkeit der Analgesie mit Remifentanil nicht erfolgen. Anders liegt der Fall allerdings, wenn die Patientin eine PDA ausdrücklich ablehnt oder Kontraindikation für ein rückenmarksnahes Analgesieverfahren bestehen. Diese können z. B. eine Infektion im Bereich der Punktionsstelle durch [13, 14], oder, wie in den Kasuistiken 1 und 3 beschrieben, in Gerinnungsstörungen oder einer erforderlichen Antikoagulation begründet sein. Subsumiert man die oben berichteten Erfahrungen und Studienergebnisse unter die von der Rechtssprechung aufgestellte Prämisse einer Nutzen-Risiko-Abwägung, dürfte der peripartale Einsatz von Remifentanil auch von einem z. B. im Zivilprozess beauftragten anästhesiologischen Gutachter unter dem Aspekt der Indikation kaum zu beanstanden sein. Insgesamt wird also deutlich: Die Frage der Indikation des Verfahrens beurteilt sich primär nach dem anästhesiologischen Standard, also dem Grad der Verbreitung in der Praxis sowie der wissenschaftlichen Datenlage und nicht zwingend nach dem Zulassungsstatus [15].

Zwingend notwendig vor einer Remifentanil-PCIA ist eine dokumentierte Aufklärung der Patientin. Die Problematik der Aufklärung im Rahmen der geburtshilflichen Analgesie, insbesondere der Periduralanalgesie, wurde bereits umfangreich erörtert [16]. Auch die intravenöse Analgesie mit Remifentanil ist ein invasiver Eingriff, der nur gerechtfertigt ist, wenn die Patientin nach ordnungsgemäßer Aufklärung wirksam darin einwilligt [17]. Hinsichtlich des Aufklärungsinhalts ist folgendes zu beachten. Die Voraussetzungen an eine ordnungsgemäße Aufklärung sind beim Off-Label-Use, und damit auch beim Einsatz von Remifentanil, hoch [18]. Da Remifentanil für die peripartale Analgesie die Zulassung und damit das „Gütesiegel“ [19] fehlt, kommt dem Selbstbestimmungsrecht der Patientin maßgebliche Bedeutung zu: erst in Kenntnis der speziellen Risiken kann sie eine eigenverantwortliche Entscheidung für oder gegen die Off-Label-Therapie treffen. Dies gilt umso mehr im geburtshilflichen Bereich, wo die Schwangere nicht nur die maternalen Risiken, sondern auch die Risiken für ihr Kind bei ihrer Entscheidung für oder gegen einen ärztlichen Eingriff in die Abwägung stellt.

Konkret bedeutet dies, dass die Patientin in einem persönlichen Aufklärungsgespräch [20] nicht nur über den Verlauf und die spezifischen [21] Risiken des Injektionsverfahrens (PCIA) sowie die typischen Nebenwirkungen von Remifentanil (vgl. Angaben in der Fachinformation) informiert, sondern ihr darüber hinaus auch erläutert werden muss, dass der beabsichtigte peripartale Einsatz von Remifentanil außerhalb der zugelassenen Indikation liegt und somit derzeit unbekanntes Risiken nicht auszuschließen sind [22]. Insbesondere ist auf einen diaplazentaren Übertritt des Medikamentes hinzuweisen, welcher mit einer Atemdepression des Kindes einhergehen kann. Zudem ist eine Überprüfung der Verträglichkeit und Wirksamkeit von Remifentanil durch den Hersteller in einem Zulassungsverfahren für den hier

in Rede stehenden peripartalen Einsatz nicht erfolgt. Im Gegensatz dazu stehen verschiedene zugelassene Analgetika, wie z. B. Pethidin oder Meptazinol und Tramadol zur Verfügung. Hinsichtlich des Aufklärungszeitpunktes ist folgendes zu beachten: Wenn Aufklärung und Einwilligung zu einem fortgeschrittenen Zeitpunkt unter der Geburt erfolgen, in dem bereits schmerzhafte Wehentätigkeit eingetreten ist, so erscheint in diesen Fällen die Einwilligungsfähigkeit der Patientin und damit die rechtliche Wirksamkeit ihrer Zustimmung zumindest fraglich. Dies zu überprüfen ist ärztliche Aufgabe. Das Ergebnis hängt von den konkreten Umständen des Einzelfalles wie Dauer und Intensität der Schmerzen, dem Geburtsverlauf u. a. ab [16]. Es ist zu empfehlen, die Schwangere möglichst frühzeitig über das geplante anästhesiologische Verfahren aufzuklären, also jedenfalls vor Geburtsbeginn, idealerweise schon im Rahmen der Geburtsvorbereitung, der Anästhesiesprechstunde oder bei Aufnahme in die Klinik. Umgekehrt führt ein langes Zuwarten zu einem erheblichen Haftungsrisiko, wenn die Patientin aufgrund schmerzhafter Wehentätigkeit aktuell nicht mehr einsichtsfähig ist. Dieser Grundsatz gilt jedoch allgemein für die geburtshilfliche Analgesie, also für die PDA, die systemische Applikation von hierfür zugelassenen Opioiden und dem hier diskutierten zulassungsüberschreitenden Einsatz von Remifentanil gleichermaßen.

Als problematisch stellt sich der Fall dar, dass initial über den Verlauf und die Risiken einer PDA aufgeklärt wurde, sich unter der Geburt jedoch die Notwendigkeit eines Verfahrenswechsels ergibt. Im Falle einer zu diesem Zeitpunkt eingetretenen fehlenden Einsichtsfähigkeit der Patientin ist auf deren mutmaßlichen Willen abzustellen. Dieser mutmaßliche Wille wird mangels anderer Anhaltspunkte regelmäßig dahingehend auszulegen sein, dass ein anderes Verfahren zur Schmerzbekämpfung angewandt wird, bei dem jedoch ein zugelassenes Arzneimittel zum Einsatz kommt. Mit einem zugelassenen Arzneimittel wird den grundsätzlichen, durch eine Aufklärung nicht zerstreuten Bedenken und Vorbehalten gegenüber dem zulassungsüberschreitenden Einsatz eines Arzneimittels (samt unbekanntes Risiken für Mutter und Kind) Rechnung getragen. Vor diesem Hintergrund muss aus anwaltlicher Sicht und im Hinblick auf die forensischen Risiken in dieser Situation von einem allgemeinen Einsatz von Remifentanil abgeraten werden! Das in der Kasuistik 4 praktizierte Vorgehen mit Induktion einer suffizienten Wehenhemmung erscheint als Kompromiss, um – bei bereits zur Anwendung gebrachten Alternativverfahren (Meptazinol) – eine rechtlich vertretbare Situation vor dem Hintergrund der zur Verfügung stehenden Alternative (Sekundäre Sectio caesarea in Allgemeinanästhesie) zu schaffen.

Allgemein gilt: Der Schriftform bedarf es für die Wirksamkeit der Aufklärung nicht. Da aber der Arzt die Aufklärung zu beweisen hat [23], kann ihm nur dringend empfohlen werden, den Inhalt des Aufklärungsgesprächs zu dokumentieren. Hilfreich erweisen sich hierbei insbesondere die einschlägigen, standardisierten Aufklärungsbögen, wobei allerdings zu beachten ist, dass nur ein, z. B. durch Skizzen oder handschriftliche Eintragungen, individualisierter und von der Patientin unterzeichneter Bogen Beweis dafür ist, dass ein persönliches Aufklärungsgespräch auch tatsächlich stattgefunden hat!

Es bietet sich an, die speziellen, oben beschriebenen Aufklärungsinhalte hinsichtlich des zulassungsüberschreitenden Einsatzes von Remifentanil z. B. in der Rubrik „Vermerke“ am Ende des Aufklärungsbogens zur „Periduralanästhesie/ Spinalanästhesie zur Geburtshilfe“ oder in einem eigens hierfür entwickelten Informationsbogen niederzulegen. Damit der Arzt

die Entscheidung für den zulassungsüberschreitenden Einsatz von Remifentanyl auch rechtfertigen kann, sollte er seine Nutzen-Risiko-Abwägung ebenfalls genau dokumentieren. Nachdem sich der Hersteller vom peripartalen und damit zulassungsüberschreitenden Einsatz von Remifentanyl distanziert, liegt kein „bestimmungsgemäßer Gebrauch“ im Sinne des Arzneimittelgesetzes [24] vor. Dies führt dazu, dass eine Haftung des Herstellers für etwaige Gesundheitsschäden bei Mutter und Kind im Zusammenhang mit dem Einsatz von Remifentanyl ausscheidet [25] und der Arzt bzw. die Klinik zivilrechtlich alleine haften. Umso wichtiger erscheint es, dass die hier dargestellten Grundsätze der Aufklärung und Dokumentation im Klinikalltag Beachtung finden.

Schließlich stellt sich die Frage, ob der zulassungsüberschreitende Einsatz eines Arzneimittels vom Versicherungsschutz umfasst ist. Dies hängt von den individuellen Versicherungsvereinbarungen zwischen dem Arzt bzw. der Klinik und der Berufs- bzw. Betriebshaftpflichtversicherung ab. Die Bedingungen der Haftpflichtversicherungen geben Versicherungsschutz für Behandlungen, „soweit diese in der Heilkunde anerkannt sind“. Zur eigenen Absicherung ist der Behandlerseite zu empfehlen, vorsorglich mit der Versicherung abzuklären, ob diese für den zulassungsüberschreitenden Einsatz von Remifentanyl eine besondere Vereinbarung für erforderlich hält [26,27]. Aus Sicht der Autoren kann angesichts der bestehenden Datenlage und der Verbreitung des Verfahrens von dieser Anerkennung in der Heilkunde ausgegangen werden.

Ein praktikables, in der Institution der Autoren bei Kontraindikationen oder Unmöglichkeit der Anlage eines rückenmarksnahen Verfahrens angebotenes Vorgehen könnte bei der Applikation von Remifentanyl unter der Geburt folgendermaßen aussehen:

Rahmenbedingungen und Durchführung

- ▶ Konzentration: 1 mg Remifentanyl auf 50 ml NaCl → 1 ml enthält 20 µg Remifentanyl („Standardlösung“).
- ▶ Bolusdosis: 20 µg (1 ml).
- ▶ Bei grundsätzlichem Funktionieren des Verfahrens aber noch unzureichender Wirkung, ggf. in 10 µg-Schritten bis max. 0,5 µg/kg KG Remifentanyl als Einzelbolus steigern (z. B. 40 µg Remifentanyl bei einem Körpergewicht von 80 kg).
- ▶ Rate (kontinuierliche Infusion): stets keine! (Dies wurde in publizierten Anwendungen mitunter anders gehandhabt. Aus Sicht der Autoren gewährt aber gerade die ausschließlich bedarfsgesteuerte Applikation die erforderliche Sicherheit vor einer Überdosierung und einem fatalen Ausgang).
- ▶ Lockout: Beginn mit 2–3 min.
- ▶ Lockoutintervall in Abhängigkeit vom Wehenabstand modifizieren, d. h. in der Regel erniedrigen um grundsätzlich auch eine Analgesieoption bei jeder Wehe zu ermöglichen.
- ▶ Kontinuierliche Messung der O₂-Sättigung und Möglichkeit der O₂-Insufflation gegeben.
- ▶ Ständige Anwesenheit der Hebamme bei der Patientin.
- ▶ Der zuständige Anästhesist ist initial und bei jeglicher Dosisänderung direkt bei der Patientin und auch im weiteren Verlauf in Rufweite (Kreißaal).
- ▶ Beendigung ca. 5 min vor erwarteter Geburt.
- ▶ Information des diensthabenden Neonatologen zur Beurteilung des Kindes.

In Einzelfällen nennt die Literatur Einzelboli bis zu 1 µg/kg [28], zusätzlich wird über einen Range in Hinblick auf den Opioidbedarf von 426–1 050 µg × h⁻¹ berichtet [3]. Wenngleich die vorgestellten Fälle eher kurze Zeiträume der Anwendung umfassten,

sind auch Langzeitanwendungen über 34 Stunden mit kumulativen Dosen von 18 000 µg in der Literatur berichtet worden [29]. Eine kontinuierliche Messung der Sauerstoffsättigung muss aus unserer Sicht zwingend erfolgen, ebenso muss die Möglichkeit der Sauerstoffsufflation gegeben sein. Eine Hebamme sollte ständig anwesend sein, der zuständige Anästhesist muss zwingend initial zur Anleitung der Patientin direkt bei der Patientin anwesend sein, bis ein stabiler Zustand in Bezug auf Wirkung und Nebenwirkung erreicht ist. Dies gilt gleichermaßen erneut bei jeglicher Dosisänderung. Zusätzlich sollte der Anästhesist im weiteren Verlauf in Rufweite sein. Zu diesen Empfehlungen gibt es keinen definierten Standard. Gleichwohl legen eigene Erfahrungen mit der Methodik wie auch Daten aus klinischen Studien und Fallberichten nahe, dass gerade in der Titrationsphase der Anästhesist im Kreißaal (direkt bei der Patientin) zugegen sein sollte. Dies ist einerseits aus Sicherheitsaspekten empfehlenswert, andererseits aber auch medizinisch sinnvoll, weil der Umgang mit der Methode in der Anfangsphase in der Regel einer wiederholten Instruktion der Schwangeren zur „antizipierenden Bolusabforderung“ (d. h. nicht erst bei Erreichen des Schmerzmaximums) bedarf. Eine 1:1 Betreuung durch das Hebammen-team im Kreißaal erachten wir darüber hinaus für diese seltenen Fälle der PCIA mit Remifentanyl für notwendig, in denen das Standardverfahren der PDA nicht angewendet werden kann. Eine Entfernung des Anästhesisten auf Rufweite scheint vertretbar, wenn das Verfahren bezüglich der Wirkung und Nebenwirkungen „stabil“ ist, d. h. wenn keine relevanten Abfälle der Sauerstoffsättigung auftreten, keine Dosierungsänderungen während der vergangenen Wehen durchgeführt worden sind und eine ausreichende Wirkung (Analgesie) vorhanden ist. Ferner beurteilt in unserer Institution nach Remifentanylgabe auch ein Kinderarzt das Neugeborene nach der Geburt.

Wie in den Kasuistiken und Ausführungen dargelegt, stellt die Verwendung von Remifentanyl in der Geburtshilfe eine echte Alternative zur PDA dar, falls diese aufgrund von Kontraindikationen nicht angewendet werden kann, oder von der Patientin nicht gewünscht wird. Um die Methode, die in Ausnahmefällen eine echte Bereicherung der geburtshilflichen Analgesie darstellt, nicht in Misskredit zu bringen, ist eine Beachtung der angesprochenen Sicherheitsaspekte dringend empfehlenswert.

Literatur

- 1 Kan RE, Hughes SC, Rosen MA et al. Intravenous remifentanyl: placental transfer, maternal and neonatal effects. *Anesthesiology* 1998; 88: 1467–1474
- 2 Evron S, Ezri T. Options for systemic labor analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2007; 20: 181–185
- 3 Jones R, Pegrum A, Stacey RG. Patient-controlled analgesia using remifentanyl in the parturient with thrombocytopenia. *Anaesthesia* 1999; 54: 461–465
- 4 Hill D. The use of remifentanyl in obstetrics. *Anesthesiol Clin* 2008; 26: 169–182
- 5 Volmanen P, Sarvela J, Akural EI et al. Intravenous remifentanyl vs. epidural levobupivacaine with fentanyl for pain relief in early labour: a randomised, controlled, double-blinded study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52: 249–255
- 6 Douma MR, Verwey RA, Kam-Endtz CE et al. Obstetrics analgesia: a comparison of patient-controlled meperidine, remifentanyl, and fentanyl in labour. *British Journal of Anaesthesia* 2010; 104: 209–215
- 7 Saravanakumar K, Garstang JS, Hasan K. Intravenous patient-controlled analgesia for labour: a survey of UK practice. *Int J Obstet Anesth* 2007; 16: 221–225
- 8 Meuser T, Wiese R, Molitor D et al. A survey of labour pain management in Germany. *Schmerz* 2008; 22: 184–190

- 9 *Kranke P, Schelling P, Frambach T et al.* Leser fragen – Experten antworten – Remifentanyl zur geburtshilflichen Analgesie: eine echte Alternative zum Epiduralkatheter? *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2009; 44 (10): 660–663
- 10 OLG Köln, VersR 1991, 186; BSG, Urteil v. 10.03.2002 – B1 KR 37/00 R
- 11 BGH, Urteil vom 27.03.2007, NJW 2007, 2768
- 12 OLG Hamm (AHRs 5100/108)
- 13 *Alon E.* Indikationen und Kontraindikationen der Epiduralanästhesie. In: *Alon E*, Hrsg. *Anästhesie und Schmerzlinderung in der Geburtshilfe*. Bern: Huber; 1996
- 14 *Strasser K.* Regionalanästhesie in der Gynäkologie und Geburtshilfe. In: *Niesel HC*, Hrsg. *Lokalanästhesie, Regionalanästhesie, Regionale Schmerztherapie*. Stuttgart: Thieme; 1994
- 15 VGL OLG Köln, Urteil, VersR 1991, 186: Pflicht zum Einsatz von Aciclovir zur Behandlung der Herpesvirus-Enzephalitis trotz fehlender Zulassung für diese Indikation
- 16 *Goecke TW, Bender HG, Loren C et al.* Periduralanästhesie unter der Geburt. *Anaesthesist* 2001; 50: 517–521
- 17 *Ulsenheimer K.* *Arztstrafrecht in der Praxis*. 4. Aufl. Heidelberg: Müller; 2007: Rdn. 56
- 18 *Parzeller M, Rüdiger C, Schulze J.* Der sogenannte Off-Label-Use von Medikamenten aus medizinischer und rechtlicher Sicht. Teil 2. *Zeitschrift für Stoffr* 2006; 5: 213 ff
- 19 BGH, Urteil vom 29.06.1995, 4 StR 760/94=BGH, NSZ 1996, 34
- 20 Der alleinige Hinweis auf den Beipackzettel genügt nicht, vgl. BGH, Urteil v. 15.03.2005 – VI ZR 289/03
- 21 Die Risikostatistik bzw. Komplikationsdichte ist entgegen einer weitverbreiteten Auffassung nicht maßgeblich, so dass auch über seltenen Risiken aufzuklären ist, falls diese für den Patienten überraschend und im Falle der Verwirklichung für die weitere Lebensführung belastend sind, vgl., BGH JZ 2000; 899
- 22 BGH, Urteil vom 27.03.2007, NJW 2007, 2770
- 23 *Schelling P.* Die rechtlichen Aspekte beim „Off-Label-Use“. *Der Internist* 2008; 3: 322–327
- 24 § 84, Abs. 1, Nr. 1, AMG
- 25 *Sander*, AMG, § 84, Anm. 13, §46 Anm. 3; *Kloesel/Cyran*, AMG, § 84 Anm. 23
- 26 *Weidinger P.* Aus der Praxis der Haftpflichtversicherung für Ärzte und Krankenhäuser – Statistiken, neue Risiken und Qualitätsmanagement. *MedR Medizinrecht* 2006; 571–580
- 27 *Laufs A, Uhlenbruck W.* *Handbuch des Artrechts*. München: Beck, §22, Rdn. 4, 13
- 28 *Evron S, Glezerman M, Sadan O et al.* Remifentanyl: a novel systemic analgesic for labor pain. *Anesth Analg* 2005; 100: 233–238
- 29 *Owen MD, Poss MJ, Dean LS et al.* Prolonged intravenous remifentanyl infusion for labor analgesia. *Anesth Analg* 2002; 94: 918–919