

Erste Erfahrungen mit der Langzeitanwendung von Remifentanil auf der Intensivpflegestation für Brandverletzte

Experience with remifentanil in a burns-care unit

H. Andel, M. Felfernig, J. Knabl, D. Andel, S. Kapral und M. Zimpfer

Universitätsklinik für Anästhesie und Allgemeine Intensivmedizin (Vorstand: Prof. Dr. M. Zimpfer)

Ludwig Boltzmann Institut für klinische Anästhesiologie und Intensivmedizin (Vorstand: Prof. Dr. M. Zimpfer)

Abteilung für Plastische- und Wiederherstellungschirurgie der Universität Wien (Leiter: Prof. Dr. M. Frey)

Zusammenfassung: Bei der Intensivbehandlung schwer verbrannter Patienten ist sowohl eine Basisanalgetikatherapie als auch eine ausreichende patientenadaptierte Analgesie für schmerzhafte Verbandwechsel wesentlich. Speziell bei nicht intubierten, enteral ernährten Patienten sind Vorteile von dem Einsatz kurz wirksamer und daher gut steuerbarer Opiate zu erwarten. Daher wurde die Verwendung von Remifentanil in der Langzeitbehandlung auf einer Intensivstation für Brandverletzte untersucht.

In einem Beobachtungszeitraum von vier Monaten wurden 31 Patienten über insgesamt 256 Tage (mean 9, range 2 bis 24 Tage pro Patient) mit Remifentanil analgesiert. In die Untersuchung eingeschlossen wurden neben der Intensivbehandlungszeit die Erstversorgung und die intraoperative Betreuung der Patienten. Im Gesamtkollektiv betrug die mittlere notwendige Dosis 0,5 (min. 0,1 - max. 5) mg/Std. In der Gruppe der nicht intubierten Patienten wurden im Mittel 0,3 (min. 0,1 - max. 1,5) mg/Std. Remifentanil verabreicht, wobei bei keinem Patienten eine opiatbedingte Atemdepression zur Intubation oder maschinellen Beatmung geführt hat. Die mittlere kumulative Dosis pro Patiententag lag bei 11,96 mg/24 Std. mit einem Maximalwert von 153 mg/24 Std. Die Verwendung von Remifentanil zur Langzeitanalgesie verlief komplikationslos. Es ließ sich eine ausreichende analgetische Wirkung trotz Auftretens einer ausgeprägten Tachyphylaxie erzielen. Sowohl bei intubierten, spontan atmenden als auch bei nicht intubierten Patienten erwies sich die Anwendung von Remifentanil zur Langzeitanalgesie als problemlos. Speziell während kurzdauernder schmerzhafter Eingriffe war eine titrierte Analgesierung nebenwirkungsfrei möglich. Trotz vorhergegangener Langzeit-anwendung waren die Patienten während interkurrent notwendiger Operationen mit Remifentanil ausreichend zu analgesieren. Zusammenfassend ist Remifentanil für die Langzeitanalgesie auf Intensivbettenstationen für Brandverletzte gut geeignet.

Einleitung

Die Behandlung von Brandverletzten nimmt in Abhängigkeit vom Ausmaß und Grad der Ver-

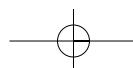
brennung eine mehrwöchige bis mehrmonatige Behandlungsperiode in Anspruch. Dabei sind Perioden von zum Teil heftigen Schmerzen zu beobachten. Zuzüglich sind therapeutische Interventionen und Verbandwechsel Ursache von kurz andauernden, aber starken Schmerzreizen. Die adäquate Analgesierung unter ausreichender Spontanatmung ohne nachfolgende Atemdepression stellt besonders bei nicht intubierten, enteral ernährten Patienten ein Problem dar. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit eignet sich Remifentanil hervorragend für den Einsatz bei kurzdauernden schmerzhaften Eingriffen. Der Einsatz von Remifentanil für eine Langzeitanalgesierung erscheint auf den ersten Blick nicht sinnvoll, da der Hauptvorteil in einer dosisunabhängigen kurzen Erholungszeit der Patienten liegt. Im Zusammenhang mit wiederholt auftretenden kurz andauernden, aber extrem schmerzhaften Episoden im Rahmen der Wundbehandlung von brandverletzten Patienten erscheint der Einsatz von Remifentanil zur Langzeitanalgesierung zweckmäßig. In der vorliegenden Arbeit werden erstmalig die Ergebnisse der Langzeitanalgesie von brandverletzten Patienten mit Remifentanil dargestellt.

Methodik

Erfasst wurden 31 Patienten, die sich einer Behandlung auf unserer Intensivbettenstation für Brandverletzte unterziehen mußten (Tab. 1). Die Beobachtung umfaßte auch die Patientenbetreuung in dem der Intensivbettenstation angeschlossenen Operationssaal und der Erstversorgungseinheit.

Zur Erstversorgung - intraoperativ und bei intubierten Patienten - wurde Remifentanil in Kombination mit Midazolam, Ketanest und Propofol zur Sedierung bzw. Analgesie verwendet. Die Remifentanildosis wurde jeweils an die klinische Notwendigkeit angepaßt.

Bei nicht intubierten Patienten erfolgte eine Basisanalgesie mit Remifentanil, wobei etwa 10 Min. vor einer geplanten schmerzhaften Intervention die verabreichte Menge um 30% des Ausgangswertes gesteigert wurde. Während des Eingriffes wurde die Remifentanil-Zufuhr dann bis zur weitgehenden Schmerz-

**Tabelle 1:** Demographische Daten: Geschlecht, Alter, Verletzungsmuster, Größe, Gewicht(Kg = Gewicht in kg, Cm = Größe in cm, KOF = Körperoberfläche in cm²);

* markiert verstorbene Patienten

NR	Geschlecht	Alter	Diagnose	Kg	Cm	KOF
P01	M	62	Verbrühung 35 % der KOF II - III°	75	158	1,77
P02*	W	68	Verbrennung 5% der KOF III°	69	166	1,77
P03*	M	57	Verbrennung 65% der KOF II - III°	79	178	1,97
P04	W	31	Verbrennung 20% der KOF II - III°	70	170	1,81
P05	W	73	Verbrühung 6% der KOF II - III°	67	169	1,77
P06*	W	74	Verbrennung 40% der KOF III°	70	165	1,77
P07	M	23	Verbrennung 30% der KOF II - III°	65	172	1,77
P08*	W	73	Verbrennung 20% der KOF II - III°	63	160	1,70
P09	M	33	Verbrennung 55% der KOF II - III°	113	185	2,36
P10	M	68	Stromverletzung, Verbrennung 35% der KOF	62	173	1,74
P11	W	43	Verbrennung 45% der KOF II - III°	80	170	1,92
P12*	W	83	Verbrennung 42% der KOF II - III°	65	160	1,68
P13	M	52	Stromunfall, Verbrennung 52% der KOF	90	180	2,10
P14	M	74	Verbrennung 32% der KOF II - III°	99	170	2,10
P16	W	68	Verbrühung 27% der KOF III°	80	187	2,05
P17	M	52	Stromunfall, Verbrennung 32% der KOF	93	181	2,14
P18	M	71	Verbrennung 20% der KOF II - III°	100	182	2,21
P19*	M	28	Verbrennung 90% der KOF III°	110	196	2,41
P20	M	38	Verbrennung 30% der KOF II - III°	70	174	1,84
P21	M	50	Verbrennung 40% der KOF II - III°	70	181	1,89
P22	M	54	Verbrennung 40 % de KOF II - III°	102	180	2,21
P23	M	55	Verbrühung 56 % der KOF II°	80	174	1,95
P24	W	79	Verbrühung 30% der KOF II - III°	76	176	1,92
P25	M	24	Verbrennung 25% der KOF II - III°	65	172	1,77
P26	M	47	Verbrennung 44% der KOF II - III°	75	172	1,88
P27	M	33	Verbrennung 25% der KOF II - III°	65	170	1,75
P28	M	21	Verbrennung 60% der KOF II - III°	89	179	2,08
P29	M	26	Stromunfall, Verbrennung 40% der KOF	77	185	2,00
P30	W	31	Toxische Epidermolyse 40% der KOF	65	168	1,74
P31	M	38	Verbrennung 40% der KOF II - III°	120	178	2,33
P32*	W	75	Verbrühung 20% der KOF	56	165	1,61

freiheit der Patienten erhöht. Alle Patienten erhielten während dieser Zeit eine Sauerstoffmaske (Venturi, 6 l O₂/Min.). Mit Ende der Manipulation am Patienten wurde die Medikamentenzufuhr wieder auf die Ausgangsdosis reduziert. Das Monitoring solcher Eingriffe umfaßte bei allen Patienten die Messung der peripher arteriellen Sauerstoffsättigung, der Atemfrequenz, des EKGs und des systemischen Blutdruckes. Bei intubierten, spontanatmenden Patienten wurde analog zu den nicht intubierten Patienten die Remifentanildosis bei erhaltener Spontanatmung erhöht.

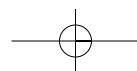
Alle Daten wurden mit Hilfe des Patienten-Daten-Management-Systems (PDMS) CAREVUE 9000[®] (Hewlett - Packard) dokumentiert. Die Erfassung der Monitordaten und der Respiratoreinstellung erfolgte mittels automatischer Datenübernahme. Zur Datenauswertung wurden sämtliche Patientendaten aus dem PDMS ausgelesen.

Mit beginnender Mobilisierung wurden die Patienten von der kontinuierlichen Analgesie mit Remifentanil auf ein intermittierendes Analgetikaregime umgestellt.

Vor Beginn des Beobachtungszeitraumes wurde statt Remifentanil Sufentanil als Analgetikum verwendet. Zur Kostenabschätzung wurden aus einem gleich langen Zeitraum die Medikamentenkosten für den Sedativa/Analgetika-Verbrauch herangezogen. Die Kosten folgender Präparate wurden erfaßt: Ketanest, Piritramid, Remifentanil, Sufentanil.

Ergebnisse

Der Beobachtungszeitraum betrug vier Monate und umfaßte 265 Patiententage, durchschnittlich neun Tage



Remifentanil

(Range 2 - 24 Tage) pro Patient. Die verwendeten Dosierungen sind in Tabelle 2 angeführt. Das Tagesprofil der Remifentanildosierung ist in Abbildung 1 dargestellt.

Im Rahmen der Anwendung von Remifentanil zur Langzeitanalgesierung sind keinerlei opiatbedingte Komplikationen aufgetreten. Kein Patient zeigte während des Verbandwechsels oder im Anschluß daran wegen eines Opiat-Überhanges eine klinisch relevante Atemdepression. Bei einem Patienten mit bekannter Epilepsie kam es allerdings während des

Verbandwechsels zum Auftreten eines Grand-mal-Anfalls.

Trotz additiver Verwendung von Ketanest und Propofol mußte während der im Krankheitsverlauf der Patienten notwendigen Operationen die Remifentanildosierung teilweise ganz erheblich gesteigert werden (Tab. 2).

Die durch die Apotheke ausgewiesenen Stations-Kosten für Sedativa/Analgetika der vier Monate unmittelbar vor dem Beobachtungszeitraum waren vergleichbar hoch (Tab. 3).

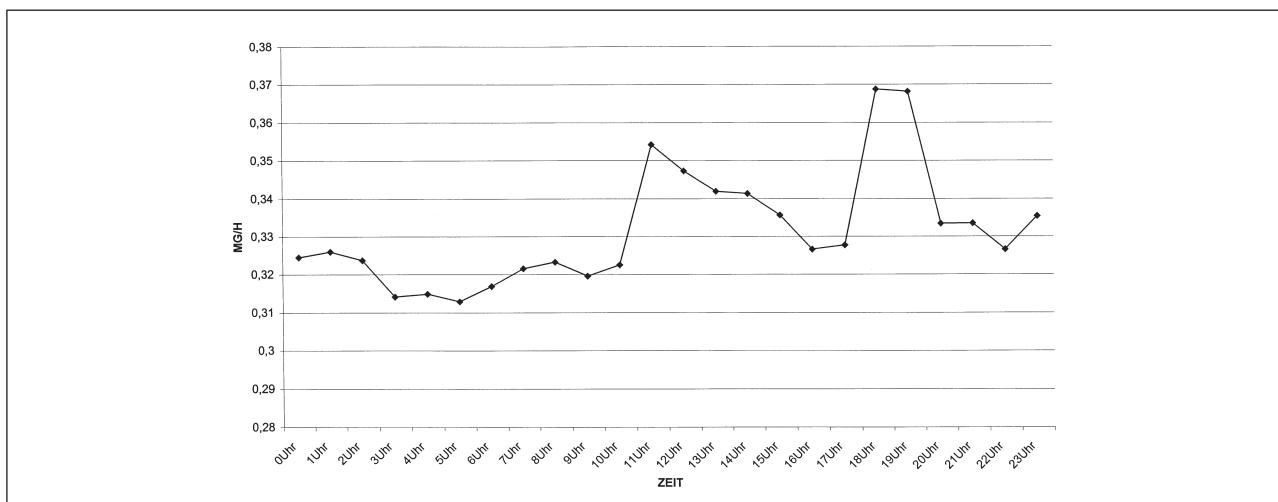


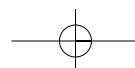
Abbildung 1: Tagesprofil der Remifentanildosis: Mittelwerte der Remifentanildosierung aller Patienten in Abhängigkeit von der Tageszeit.

Tabelle 2: Remifentanildosierung (inkl. Erstversorgung und intraoperative Betreuung)

	Mittelwert	Minimum	Maximum	Einheit
Dosierung / Stunde (Gesamtkollektiv)	0,5	0,1	5	mg/h
Intubierte Patienten	0,88	0,3	5	mg/h
Extubierte Patienten	0,3	0,1	1,5	mg/h
erste 24 h der Analgesie	0,51	0,1	5	mg/h
letzte 24 h der Analgesie	0,55	0,1	4,9	mg/h
Kumulative Tagesdosis	11,96	2,4	153	mg/24h
Kumulative Tagesdosis / kg	0,142	0,03	1,714	mg/kg.24h

Tabelle 3: Medikamentenkosten in EURO. Vergleichszeitraum vs Untersuchungszeitraum, Mittelwert (range) und Gesamtkosten

Medikament	Vergleichszeitraum	Untersuchungszeitraum
Remifentanil	0	6 542,27 (4 078,26 - 10 298,11)
Sufentanil	6 338,46 (4 977,05 - 9 109,02)	0
Piritramid	595,80 (381,21 - 810,45)	507,46 (162,58 - 1 143,79)
Ketanest	2 091,70 (233,94 - 3 449,24)	2 365,40 (1 906,59 - 3 210,23)
Gesamtkosten	36 104,55	36 565,76



Diskussion

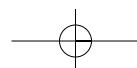
Während der Intensivpflege von schwer brandverletzten Patienten kommt es zusätzlich zu dem bestehenden Ruheschmerz während Verbandwechsel oder anderer Manipulationen zum Auftreten heftiger Schmerzen. Bei nicht ausreichend analgisierten Patienten steigt dadurch der Sauerstoffverbrauch, es kommt zum Anfiebern der Patienten und zur stressbedingten Ausschüttung endogener Katecholamine (1). Weiterhin kommt es zu einer ungünstigen Beeinflussung der Immunsituation durch vermehrte Ausschüttung von Beta-Endorphinen (2). Der ausreichenden Analgesierung von Verbrennungspatienten kommt somit eine zentrale Rolle im Behandlungsablauf dieser Erkrankung zu. Andererseits stellt ein früher enteraler Kostaufbau ebenfalls einen wichtigen Bestandteil der Therapie von Verbrennungspatienten dar (3), der eine entscheidende Bedeutung für das Patientenoutcome hat (4). Weiterhin sieht das Konzept der Behandlung der Verbrennungserkrankung aufgrund der hohen respiratorinduzierten Infektionsraten schwerverbrannter Patienten möglichst kurze Phasen der mechanischen Beatmung vor (5, 6). Dadurch ergibt sich häufig die Schwierigkeit, eine ausreichende Analgesie an spontan atmenden, extubierten und nicht nüchternen Patienten zu gewährleisten. Bei intubierten, assistiert beatmeten oder spontan atmenden Patienten würde die Entwöhnungsphase deutlich verlängert werden, wenn bei mehrmals täglich notwendigem Verbandwechsel bzw. schmerzhaften Manipulationen aufgrund der Analgetikaverabreichung jeweils eine voll kontrollierte Beatmung notwendig würde. Beim nicht intubierten, nicht nüchternen Patienten müssen bei suffizienter Schmerzunterdrückung die laryngealen Reflexe sowie eine ausreichende Spontanatmung erhalten bleiben, da eine Maskenbeatmung aufgrund der Aspirationsgefahr vermieden werden sollte. Die Verwendung eines sehr kurz wirksamen und daher gut steuerbaren Opiats erlaubt sowohl eine patientenangepaßte Basisanalgesie als auch eine ausreichend hohe Dosierung zur Ausschaltung starker Schmerzreize, ohne die Gefahr einer Kumulation. Im beobachteten Patientenkollektiv wurde für die Schmerzausschaltung bei Manipulationen an nicht intubierten Patienten eine Remifentanildosis von bis zu 1,5 mg/h benötigt. Die mittlere Remifentanilmenge in den ersten 24 Stunden nach Aufnahme war etwa gleich der benötigten Analgetikamenge in den letzten 24 Stunden vor Umstellung auf ein anderes Analgetikaregime, obwohl die Schmerzen mit zunehmender Verheilung der Verbrennungswunden abnehmen. Dieses Ergebnis und die Höhe der benötigten Dosis bei spontan atmenden Patienten spricht für die Entwicklung einer ausgeprägten Tachyphylaxie. Trotzdem ließ sich bei während der Behandlung notwendigen Operationen mittels Remifentanil in Kombination mit Ketanest und Propofol eine ausreichende Analgesie gewährleisten, wozu jedoch Remifentanildosen von bis zu 5 mg/h notwendig waren. Demnach ist trotz Auftretens einer ausgeprägten Tachyphylaxie auch bei langdauernder An-

wendung von Remifentanil durch Dosissteigerung eine ausreichende analgetische Wirkung erzielbar. Der Hauptabbauweg von Sufentanil findet in der Leber statt und besteht in einer O-Demethylierung und N-Dealkylierung. Sufentanil wird nur zu 1 – 2 % unverändert im Urin ausgeschieden, dadurch ergibt sich beim niereninsuffizienten Patienten keine Dosisreduktion. Bei einer Leberfunktionsstörung ist jedoch mit einer bis zu 30 %igen Verlängerung der Elimination von Sufentanil und daraus resultierender längerer Wirkdauer zu rechnen. Ursache ist eine verminderte Clearance in Verbindung mit einer begrenzten Metabolisierung (7). Durch die verlängerte Wirkdauer von Sufentanil bei auftretenden Leberfunktionsstörungen kann mit einer Dosisersparnis gerechnet werden. Die Steuerbarkeit nimmt jedoch während Hypo-/ Hyperperfusionsraten der Leber – wie sie im Rahmen der Intensivpflege vorkommen können – aufgrund der dadurch unterschiedlichen Metabolisierungsraten ab (8). Im Unterschied dazu ist die Elimination von Remifentanil unabhängig von der Leberfunktion. Dadurch bleibt die Steuerbarkeit von Remifentanil auch bei während des Behandlungsablaufes häufig eintretenden Störungen der Leberfunktion erhalten.

Der im Tagesprofil ausgewiesene Spitzenverbrauch von Remifentanil zwischen 11 Uhr und 14 Uhr sowie 19 Uhr und 20 Uhr korreliert mit den Behandlungsperioden und Verbandwechsel bei den Patienten unserer Intensivstation für Brandverletzte, denn es fand eine schmerzadaptierte Steigerung der Remifentanildosis statt.

Die im Zusammenhang mit der Verabreichung von Remifentanil beschriebene Nebenwirkung der Muskelrigidität ließ sich bei unserem Patientengut nicht nachweisen. Einschränkend muß jedoch gesagt werden, daß beim Verbrennungspatienten eine verminderte Beurteilbarkeit hinsichtlich dieses Kriteriums vorliegt. Andere beschriebene Nebenwirkungen wie Erbrechen, Hypotonie, Frösteln oder Bradykardie sind bei keinem der Patienten in Zusammenhang mit der Verabreichung von Remifentanil aufgetreten. Die Darmmotilität ließ sich mit additiver Verabreichung von Metoclopramid i.v. (3 x 10 mg/24 Std.) und Cisaprid p.o. (3 x 15 mg/24 Std.) trotz kumulativer Tagesdosen von Remifentanil bis zu 153 mg/24 Std. soweit aufrechterhalten, daß eine ausschließlich enterale Ernährung bei fast allen Patienten möglich war. Allerdings mußte ein Teil der Patienten mit Hilfe einer Duodenalsonde ernährt werden. Das Auftreten eines Grand-mal-Anfalles bei einem Patienten mit bekannter Epilepsie während eines Verbandwechsels ist für opiatbedingte Komplikationen völlig atypisch. Das Ereignis muß jedoch als einziger "adverse event" unserer Beobachtungsperiode ad notam genommen werden.

Die Kosten von Analgetika / Sedativa variieren auf unserer Intensivbettenstation für Brandverletzte sehr in Abhängigkeit vom Patientenbelag. Das vor dem Beobachtungszeitraum verwendete Therapieschema mit Sufentanil zur Analgesie war aber im Vergleich zu Remifentanil etwa gleich teuer, da die Kosten für



Remifentanil

Analgetika / Sedativa in den vier Monaten des Beobachtungszeitraumes ohne Unterschied zu den unmittelbar davor liegenden vier Monaten waren (Tab. 3).

Zusammenfassend kann die Aussage gemacht werden, daß sich während der ersten Beobachtung Remifentanil für die Langzeitanalgesie auf Intensivbettenstationen für Brandverletzte mit ihrem speziellen Anforderungsprofil gut einsetzen ließ und es sich daher als wertvolle Bereicherung für die Behandlung dieses Patientengutes erweisen dürfte.

Summary: During the consecutive treatment of severely burned patients, frequent periods of pain have been recorded. Therefore the use of potential short acting analgetic drugs are essential for the pain therapy during these periods. Remifentanil, a short acting opioid appears to have a promising profile of action for this application. Therefore the continuous administration of remifentanil for long-term analgesia on an intensive burn care unit was evaluated.

For an evaluation period of 4 months, 31 severely burned patients were treated using remifentanil for analgesia. The total 265 of patient days was observed (mean 9 days per patient; min 2, max 24). We observed the whole treatment period starting with emergency care, intensive care as well as intraoperative treatment. The mean dosage necessary was 0.5 (min 0.1 - max 5) mg/h. In non-intubated patients (mean administered dose: 0.3 mg/h, min: 0.1 mg/h, max: 1.5 mg/h) no intubation or mechanical ventilation was necessary as the result of an opiate-overdosage. The mean cumulative dosage per day was 11.96 mg/24h and reached up to 153 mg/24h. No complications were observed due to the use of remifentanil. A sufficient analgesia could be achieved even though tachiphylaxis was observed.

Due to its short time of action remifentanil was without any complication in intubated spontaneous breathing as well as in not-intubated patients in a critical care environment for analgesia of short but extremely painful periods. Additionally, remifentanil has been used successfully for intraoperative analgesia even after longterm administration. In summary remifentanil

seems to be a valuable drug for long-term administration in the management of intubated and not-intubated patients on a burns care unit.

Key-words:

Analgesia;
Narcotics;
Critical care;
Burns.

Literatur

1. *Taylor J.W., Hander E. W., Skreen R., Wilmore DW.*: The effect of central nervous system narcosis on the sympathetic response to stress. *J Surg Res* 1976;20:313
2. *Szylfelbein SK, Osgood PF, Carr DB.*: The assessment of pain and plasma beta-endorphine immunoreactivity in burned children. *Pain* 1985;22:173
3. *Chiarelli A, Enzi G, Casadei A, Baggio B, Valerio A, Mazzoleni F.*: Very early nutrition supplementation in burned patients. *Am J Clin Nutr* 1990;51:1035-9
4. *Saiko H., Trocki O., Alexander J.W., Kopcha R., Heyd T., Jaffe S.N.*: The effect of route nutrition administration on the nutritional state, catabolic hormone secretion and gut mucosal integrity after burn injury. *J. Parenter Enteral Nutr* 1987;11:1-7
5. *Craven D.E., Kunches L.M., Kilinsky V.*: Risk factors for pneumonia and fatalities in patients receiving controlled mechanical ventilation. *AM Rev Respir Dis* 1986;133:792
6. *Moylan J.A., Chan C.*: Inhalation injury - an increased problem. *Ann surg* 1978;188:34
7. *Freyer E*: Opioide in der Medizin. Wirkung und Einsatzgebiete zentraler Analgetika 3. Auflage Springer Verlag Berlin Heidelberg 1995: 184-85
8. *Freyer E*: Opioide in der Medizin. Wirkung und Einsatzgebiete zentraler Analgetika 3. Auflage Springer Verlag Berlin Heidelberg 1995: 206.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Harald Andel
Universitätsklinik für Anästhesie und
allgemeine Intensivmedizin
Währinger Gürtel 18 - 20
A-1090 Wien.