

har ren økonomisk karakter, viser, at nogle læger kan motiveres til at ordinere mere omkostningseffektivt. Der er dog plads til forbedring, og et nærliggende projekt ville være at afklare, hvad der betinger accept af denne type intervention. De øvrige ændringsforslag var oftest uhensigtsmæssigt præparatvalg og ubehandlet indikation. Mere end 50% af disse blev accepteret. Der var størst accept af ændringsforslag vedrørende bivirkninger, interaktioner, dobbeltordinationer og ændring af administrationstidspunkter.

Gillespie *et al* har vist, at klinisk farmaceutisk intervention hos ældre indlagte kan reducere medicinrelaterede genindlæggelser, morbiditet, hospitals- og skadestuebesøg samt hospitalsomkostninger [1]. I en systematisk oversigtsartikel er det vist, at klinisk farmaceutisk intervention kan reducere indlæggelseslængden, hospitalsomkostningerne og antallet af bivirkninger hos patienterne [4]. Omvendt har man i et randomiseret, kontrolleret studie med ældre over 70 år vist, at medicinggennemgang ved en klinisk farmaceut og en klinisk farmakolog ikke ændrer indlæggelseslængden [5]. Dette understøttes af en metaanalyse af randomiserede, kontrollerede studier, hvori man viste, at medicinggennemgang ved en klinisk farmaceut ikke reducerede mortalitet eller antal hospitalsindlæggelser hos ældre mennesker [3]. Metaanalysen kritiseres dog for, at man ikke havde set på andre endepunkter, og for at mange af de inkluderede studier var suboptimale, idet de ikke var udført på et hospital, at der ikke var direkte kommunikation mellem læge og farmaceut, og der manglede adgang til patientjournaler [1].

Med de kliniske farmaceuter introduceres en ny faggruppe, hvis kompetencer læger og plejepersonale ikke er bekendt med. Undervisning af afdelingens personale gør farmaceuterne synlige, og deres viden bliver kendt og accepteret i et bredt forum. Dette kan have betydning for acceptaten af de patientspecifikke forslag. Vores erfaring er, at indførelsen af en klinisk farmaceutisk intervention på en akut modtageafdeling ikke behøver at være en længerevarende proces med lægefaglig modstand, hvis det bakkes op af ledelsen og bliver udført på et fagligt velfunderet grundlag med indbyrdes respekt mellem faggrupperne.

KORRESPONDANCE: Louise Smed Grønkjær, Sygehusapoteket, Odense Universitetshospital, 5000 Odense C. E-mail: louise.groenkjaer@ouh.regionsyddanmark.dk

ANTAGET: 16. november 2010

FØRST PÅ NETTET: 28. marts 2011

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

LITTERATUR

1. Gillespie U, Alsaad A, Henrohn D *et al*. A comprehensive pharmacist intervention to reduce morbidity in patients 80 years or older. *Arch Intern Med* 2009;9:894-900.
2. Buck TC, Brandstrup L, Brandslund I *et al*. The effects of introducing a clinical pharmacist on orthopaedic wards in Denmark. *Pharm World Sci* 2007;29:12-8.
3. Holland R, Desborough J, Goodyer L *et al*. Does pharmacist-led medication review help to reduce hospital admissions and deaths in older people? *Br J Clin Pharmacol* 2007;3:303-16.
4. Kaboli PJ, Hoth AB, McClimon BJ *et al*. Clinical pharmacists and inpatient medical care. *Arch Intern Med* 2006;166:955-64.
5. Lisby M, Thomsen A, Nielsen LP *et al*. The effect of systematic medication review in elderly patients admitted to an acute ward of internal medicine. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2010;106:422-7.
6. De Ridt T, Willems L, Simoens S. Economic effects of clinical pharmacy interventions. *Am J Health-Syst Pharm* 2008;65:1161-72.
7. Spinewire A, Dhillon S, Mallet L *et al*. Implementation of ward-based clinical pharmacy services in Belgium – description of the impact on a geriatric unit. *Ann Pharmacother* 2006;40:720-8.
8. Kart T, Kjeldsen LJ. Klinisk farmaci anno 2008 på de danske sygehusapoteker. København: Amgros, 2009.

Remifentanil kan i særlige tilfælde anvendes som alternativ til epiduralanalgesi til fødende

Toke Ravn¹ & Arash Afshari²

RESUME

Epiduralanalgesi er den mest effektive behandling af fødselsmerter. Der er dog kontraindikationer mod anlæggelsen af et epiduralkateter. Hidtil har alternative løsninger til behandling af fødselsmerter vist sig at være mindre effektive eller har været forbundet med uacceptable bivirkninger. Vi har i denne artikel gennemgået den nyeste litteratur på området og set på muligheden for at bruge remifentanil mod fødselsmerter. Remifentanil synes at have en potentiel plads i behandlingen af fødselsmerter, men der mangler stadig større, randomiserede studier, førend det kan implementeres i større omfang.

Optimal individuel analgesi i forbindelse med fødsel er fortsat en udfordring. Oftest står valget mellem ikkefarmakologiske interventioner som akupunktur, saltvandspapler og varmt bad eller epiduralanalgesi (EPI), systemisk opioid og lattergas. Det perfekte fødselsforløb er ofte præget af såvel individuelle som kulturelle forskelle, og der hersker ingen tvivl om, at fødselsmerter er intense. Således oplever 84% af de førstegangs fødende og 72% af de flergangsfødende smerterne som svære eller ubærlige [1, 2]. I en nyere Cochrane-analyse fra 2005 anføres det, at EPI er langt mere effektiv ved fødsler end andre analgetika [3].

OVERSIGTSARTIKEL

- 1) Anæstesi- og operationsafdelingen, Regionshospitalet Viborg-Skive, og
- 2) Anæstesi- og operationsklinikken, Juliane Marie Centret, Rigshospitalet

FIGUR 1

Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses (PRISMA)-søgeresultat

Elektroniske databaser, hånd søgning, gennemgang af referencelister, n = 1.744

Ekskluderede studier, n = 1.723
dyrestudier, duplikatpublikationer, oversigtsartikler, overlap af søgning, studier med irrelevant endepunkt, kasuistiske meddelelser, studier med forskellige patientkategorier

Studier inkluderet til kvalitativ vurdering, n = 21
randomiserede, kontrollerede studier, n = 11
prospektive observationelle studier, n = 6
retrospektive studier, n = 4

Behovet for EPI i forbindelse med fødsler har været en del lavere i Danmark end i andre vestlige lande dog med støt stigende mønster fra 554 i 1997 til 13.412 (21,5%) i 2008 til trods for et uændret antal fødsler på ca. 65.000 [4]. Til sammenligning anvender man i USA EPI hos 60% af de fødende [5].

Det stigende behov for EPI ved fødsler kan enten være et udtryk for generel øget opmærksomhed hos de fagfolk, der er involveret i fødselsprocessen, eller et øget ønske om aktiv analgesi fra de fødende.

EPI-anlæggelse er en invasiv teknik med en række absolutte og relative kontraindikationer, hvilket afskærer en række fødende fra at have mulighed for en sufficient smertedækning. Hidtil har der ikke eksisteret et værdigt alternativ til EPI. Lattergas og systemisk opioid i form af pethidin eller morfin har i analgetiske doser haft for store bivirkninger [6-8], og ikkefarmakologiske interventioner som saltvands-papler, aromaterapi, akupunktur m.m. har ikke vist overbevisende effekt [9].

Vi vil i denne artikel beskrive anvendelsen af remifentanil givet intravenøst som alternativ til EPI.

MATERIALE OG METODER

Til vores narrative oversigtsartikel er der fundet relevante artikler via søgning på PubMed, MEDLINE, Google Scholar og Cochrane Library samt ved gennemlæsning af referencer. Der er udelukkende fundet engelsksprogede artikler, der omhandler kvinder over 18 år, vha. følgende søgeord: *remifentanil, remifentanil and labour, epidural analgesia, epidural analgesia labour analgesia*. Konklusioner og anbefalinger

i nærværende oversigtsartikel bygger på en kvalitativ analyse af nyere litteratur (siden 2000). Vi har inkluderet 21 studier med mennesker, hvor remifentanil er blevet anvendt som analgetika til fødsler, mens studier, hvor remifentanil ikke indgik som en del af et analgetisk regi, blev ekskluderet (Figur 1).

Remifentanil

Remifentanil er et ultrakort og ultrahurtigtvirkende opioidderivat med den for opioider enestående egenskab, at nedbrydningen af stoffet sker i uspecifikke blod- og vævsesteraser. Denne metabolisme er baggrunden for remifentanils korte halveringstid på tre minutter. Det betyder desuden, at stoffet omsættes uafhængigt af renal og hepatisk elimination, hvilket er unikt blandt opioider. Den primære metabolit, remifentanilsyre, har kun en beskedne effekt. Remifentanilsyre udskilles primært renalt [10]. Remifentanils anslag er på 60-80 sekunder [11], hvilket gør stoffet særligt velegnet som patientkontrolleret analgesi. Det er værd at bemærke, at til trods for, at man i de anførte studier primært fokuserer på remifentanils plasmahalveringstid på omkring tre minutter, er remifentanils virkningsvarighed ofte typisk noget længere (op til seks minutter).

Ved gennemgang af litteraturen har vi fundet frem til 21 studier med 2.382 kvinder, som fik remifentanil som fødselsanalgesi. Elleve af disse studier var randomiserede kliniske forsøg [9, 12-21] (Tabel 1), seks var prospektive observationelle studier [22-27], og fire var retrospektive studier [28-31] (Tabel 2). Der er et vist overlap mellem de fire retrospektive studier fra Ulster Hospital, Belfast, idet alle data er indsamlet fra Northern Ireland Maternitys system i perioden 2002-2008. Vi har derfor kun anvendt det største af studierne i Tabel 2 [28].

Analgetisk effekt

Til bedømmelse af den analgetiske effekt under fødselsforløbet bliver visuel analogskala (VAS) oftest anvendt. VAS er en linje med markering fra 1 til 10, hvor 10 er værst tænkelig smerte.

Vurderingen ved anvendelse af VAS er dog ganske problematisk hos gravide, idet smerteopfattelsen varierer gennem fødselsforløbet. »Værst tænkelige smerte« svarende til VAS 10 kan således i indledningsfasen af et fødselsforløb være mindre intens end VAS 8 senere i samme fødselsforløb [22, 24, 32].

Den optimale dosering af remifentanil som fødselsanalgesi er endnu ikke fastlagt. Der er indtil nu afprøvet seks hovedmodeller: fast bolus [12, 14, 15, 21, 24, 28-31], stigende bolus [13, 16, 18, 22, 23], fast infusionsdosis med fast bolus [17, 20], fast infusionsdosis med variabel bolus [9], stigende infusions-

dosis med fast bolus [9, 19, 25] og variabel infusionsdosis uden bolus [26, 27].

Ud fra vurdering af de randomiserede kliniske forsøg synes regimet med fast baggrundsinfusion 0,05-0,015 mikrogram/kg/minut og faste bolusdoseringer på 15-20 mikrogram at være mest lovende mht. reduktion af VAS [17, 20]; dog var ingen af de to studier blindede.

Ved vurderingen af de ikke-randomiserede forsøg giver regimet med variabel infusionsdosis de største fald i VAS [26]. På Ulster Hospital, Belfast, beskrives stor succes med bolusdosering (40 mikrogram og en lockouttid på to minutter) uden baggrundsinfusion, og regimet har været en del af deres faste analgetiske tilbud til fødende siden 2005 [28-31].

I flere af studierne anfører man, at den hurtige elimination af remifentanyl og veernes varighed ikke altid harmonerer med bolusregime alene, da effekten af bolus først indtræder, når veen er overstået [9, 17, 20, 26]. I andre studier hævder man imidlertid,

at man ikke behøver baggrundsinfusion til intermitterende smerter, da det blot vil øge risikoen for bivirkninger [16, 21, 22].

Ved sammenligning af de forskellige studier er der blandt andet fundet forskel på, hvornår VAS registreres og variation i registrering, om der registreres under hele fødselsforløbet [9, 12, 13, 15-17, 19-21, 24, 27-31] eller kun under en del af det [14, 18, 22, 23, 25].

I erkendelse af problematikken omkring VAS-score for den fødende har man i flere studier indført en tilfredshedsscore [9, 14, 17, 20, 21, 23-27, 30]. Der er dog ikke konsensus om, hvilken skala der bør anvendes. Samlet kan der i de gennemgåede studier konkluderes en tilfredshedsgrad på > 75% for anvendelse af remifentanyl som fødselsanalgesi.

Effekten og mulighederne ved præeklampsi er undersøgt i et enkelt studie [20], hvor der er sammenlignet med EPI. De to metoder blev fundet ligeværdige mht. reduktion i VAS, middelblodtryk, puls,



TABEL 1

Randomiserede studier.

Studie/design/deltagere	Blinding	Bolus/infusionsdosis	Lockouttid	VAS
Volikas & Malel, 2001 [12] n: 17; remi: 9; pet: 8	Dobbeltblindet	Remi: bolus 0,5 µg/kg Pet: bolus 10 mg i.v.	Remi: 2 min Pet: 5 min	Signifikant lavere VAS ved remi
Thurlow et al, 2002 [13] n: 36; remi: 18; pet: 18	Ingen blinding	Remi: bolus variabel 5-20 µg i.v. Pet: enkelt i.m. injektion 100 mg	3 min	Remi: fra 7,1 til 4,8 ^a Pet: fra 6,8 til 7,2 ^a
Volmanen et al, 2005 [14] n: 15; remi: 15; lattergas: 15	Dobbeltblindet	Remi: bolus 0,4 µg/kg Overgang til lattergas efter pause på 20 min	1 min	Remi: fald på 1,5 ^a Lattergas: fald på 0,5 ^a
Blair et al, 2005 [15] n: 39; remi: 20; pet: 19	Dobbeltblindet	Remi: bolus 40 µg Pet: bolus 15 mg	Remi: 2 min Pet: 10 min	Ingen signifikant forskel ^a
Evron et al, 2005 [16] n: 88; remi: 43; pet: 45	Dobbeltblindet	Remi: 20 µg bolus stigende med 5 µg/15-20 min ved behov Pet: infusion 75 mg/30 min, yderligere infusion ved behov	Remi: 3 min	Remi: fra 8,6 til 3,6 ^a Pet: fra 8,8 til 5,9 ^a
Balki et al, 2007 [9] n: 20; remi VI: 10; remi VB: 10	Dobbeltblindet	VI: bolus 0,25 µg/kg, stigende baggrundsinfusion 0,025 µg/kg/min-0,1 µg/kg/min VB: Stigende bolus 0,25-1 µg/kg, fast baggrundsinfusion 0,025 µg/kg/min	2 min	VI: fra 7,8 til 6,1 ^a VB: fra 7,7 til 5,5 ^a
Balcioglu et al, 2007 [17] n: 60; remi 1: 30; remi 2: 30	Ingen blinding	1: 0,1 µg/kg/min 2: 0,15 µg/kg/min I begge mulighed for bolus 15 µg	5 min	1: fra 10 til < 2 ^b 2: fra 10 til < 2 ^b
Volmanen et al, 2008 [18] n: 45; remi: 24; EPI: 21	Dobbeltblindet EPI hos alle, dog med NaCl i remi-gruppe	Remi: Stigende bolus fra 0,1 til 0,9 µg/kg	1 min	Remi: fra 8 til 7,3 EPI: fra 8 til 5,2
Evron et al, 2008 [19] n: 192; remi: 44; EPI: 50; remi + EPI: 49; EPI + paracetamol : 49	Observatørblindet	Remi: Bolus 20 µg Baggrundsinfusion: 0,025 µg/kg/min Øgning på 25% hver 15-20. min ved behov	3 min	Remi: 4,9 ^c EPI-grupperne: ~ 2,7 ^c
El-Kerdawy & Farouk, 2010 [20] n: 30; remi: 15; EPI: 15	Ingen blinding	0,25 µg/kg bolus Baggrundsinfusion: 0,05 µg/kg/min	3 min	Remi: fra 7,9 til 3,0 ^a EPI: fra 8,0 til 2,9 ^a
Douma et al, 2010 [21] n: 159; remi: 52; pet: 53; fent: 54	Dobbeltblindet	Remi: 40 µg bolus (loading-dosis 40 µg) Pet: 5 mg bolus (loading-dosis 49,5 mg) Fent: 20 µg bolus (loading-dosis 50 µg)	Remi: 2 min Pet: 5 min Fent: 5 min	Signifikant lavere VAS efter 1 t. i remi-gruppen Derefter insignifikant ændring

EPI = epiduralanalgesi; fent = fentanyl; n = antal patienter; pet = pethidin; remi = remifentanyl; VAS = visuel analogskala; VB = variabel bolus; VI = variabel infusion.

a) Ændring i medianscore; b) Flere bolus givet i Remi 1-gruppe; c) Studiet startede, når VAS > 3 blev opnået.

iltsaturation og respirationsfrekvens. Der var signifikant højere incidens af instrumenteret forløsning og sectio i EPI-gruppen.

Bivirkninger/komplikationer

Bivirkninger i forbindelse med remifentaniladministration er velkendte og er: hypotension, respirationsdepression, sedation, kvalme, opkastning, hudkløe, bradykardi og rigiditet. Bivirkningerne er dosisafhængige, og ikke alle bivirkningerne forekommer i de forholdsvise lave doseringer, der anvendes til fødselsanalgesi.

Af særlig interesse er effekten intrauterint/neonatalt. Remifentanil synes at passere placenta næsten fuldstændigt med en umbilical vene-maternel-arterie-koncentrationsratio på 0,73-0,88. Umbilical arterie-vene-koncentrationsratio på 0,29-0,6 tyder endvidere på en hurtig metabolisme i fosteret [10].

Maternel respiratorisk påvirkning

I løbet af graviditeten øges iltforbruget, og den materielle funktionelle residualkapacitet bliver mindre end hos den ikkegravide kvinde. Dette bevirker, at den gravide er mere følsom over for ændringer i ventilationsfrekvens og ilttilbud. Under fødslen er der pga. smerter udsving i det respiratoriske drive, hvilket resulterer i periodevis vekslende hyperventilation med lave tidalvolumina, bradyknø og apnø. Disse udsving kan medføre desaturation hos den gravide [33].

Der er en klar dosisafhængig effekt på respirationen ved remifentanilinfusion, og der bør være en fast øvre grænse for indgiftsmængden af remifentanil for at undgå desaturation. I de anvendte studier er der forskellig grænseværdi for lav iltsaturation, og der er målt op til 60% med iltsaturation under 95% [9]. I overvejende grad har nasalt givet ilttilskud afhjulpnet den lave iltsaturation [9, 12-31]. Der er ikke rapporteret om tilfælde med behov for assisteret ventilation eller intubation. Der er enkelte tilfælde, hvor remifentanilinfusionen har måttet afbrydes pga. manglende respons på ilttilskud, og *Hodgkinson et al* 2008 opgjorde dette til 0,8% [29].

Kvalme/opkastning

Incidensen af kvalme og opkastning hos fødende angives i litteraturen til 34-45% uafhængigt af faste under fødselsforløbet [34]. Kvalme er en velkendt bivirkning ved remifentanilbehandling, men synes ikke at forekomme i nær så udtalt grad som ved behandling med andre opioider (0-60%) [9, 12-31].

Sedation

Der er ikke konsensus om, hvordan sedationen bør opgøres. *Tveit & Rosland* fandt, at 53% af deres deltagere oplevede sedation uden nærmere gradering [27]. Generelt angives i litteraturen sedationen ved remifentanil til fødende som let. *Blair et al* beskrev størst andel af subjektiv sedation med en median-score på 8 på en skala fra 1 til 10, men den objektive bedømmelse i samme studie lå blot på 2 på en skala fra 1 til 5 [15]. Dog er det umiddelbart vanskeligt at vurdere forskellen på de to skalaer, som ikke har ækvivalente målepunkter.

Hæmodynamik

Harbers et al 2008 rapporterede om ni tilfælde med hypotension uden angivelse af en definition for hypotension [25]. Man har ikke i nogen andre studier fundet påvirket hæmodynamik.

Kløe

Kløe er velbeskrevet, men graden af kløen angives som moderat uden behov for intervention [9, 12, 22].

Svimmelhed

Svimmelhed i forbindelse med remifentanilinfusion er i to studier opgjort til henholdsvis 20% [9] og 43% [22].

Føtal påvirkning

Remifentanil givet til fødende synes ikke at påvirke den føtale hjerteaktion eller Apgar score i nævneværdig grad i de beskrevne doseringer. Der er kun rappor-

TABEL 2

Ikkerandomiserede studier.

Studie/design/deltagere	Bolus/infusionsdosis	Lockouttid	VAS
<i>Blair et al</i> , 2001 (POS) [22] n: 21	Bolus 0,25-0,5 µg/kg	2 min	Fra 8 til 5 ^a
<i>Volmanen et al</i> , 2002 (POS) [23] n: 17	Bolus 0,2 µg/kg stigende til 0,8 µg/kg	1 min	Fra 8 til 4,2 ^a
<i>Volikas et al</i> , 2005 (POS) [24] n: 50	Bolus 0,5 µg/kg	2 min	Fra 6,9 til 4,6 ^a
<i>Harbers et al</i> , 2008 (POS) [25] n: 305	Bolus 25 µg Baggrundsinfusion 80 µg/t. Ved behov øgning efter 30 og 60 min til hhv. 100 µg/t. og 120 µg/t.	3 min	Fra 8,5 til 5,8 ^a
<i>D'Onifrio et al</i> , 2009 (POS) [26] n: 205	Ingen bolus Infusion: 0,025 µg/kg/min stigende til maks. 0,15 µg/kg/min	Løbende justering med målet at holde VAS < 4	Fra 9,4 til 3,6 ^a
<i>Tveit et al</i> , 2009 (POS) [27] n: 41	Ingen bolus Infusion: 0,15 µg/kg/min, ved behov øgning med 0,15 µg/kg/min	2 min	Angivet som effektiv
<i>Foley et al</i> , 2009 (RES) [28] n: 1.374	Bolus 40 µg	2 min	Angivet som effektiv

n = antal patienter; POS = prospektivt observationelt studie; RES = retrospektivt studie;

VAS = visuel analogskala.

a) Ændring i medianscore.

teret om få tilfælde med Apgar score på mindre end otte efter et minut [9, 20, 25, 27, 35]. I kun et tilfælde blev naloxon anvendt [22], men her var der sufficient respiration umiddelbart efter injektion, hvilket indikerer et utilstrækkeligt grundlag for indgift af naloxon.

Der er ikke i noget tilfælde beskrevet behov for intubation hos den nyfødte. Navlesnors-pH er blevet målt til 7,2-7,34 [9, 15, 16, 20, 21, 26]. *Foley et al* påviste øget tendens til instrumenterede forløsninger i et større opfølgingsstudie efter indførelse af remifentanil som standard på Ulster Hospital, Belfast, dog med mindre hyppighed end ved EPI [28].

Generaliseret rigiditet hos de neonatale er blot omtalt kasuistisk i et enkelt tilfælde med behov for assisteret ventilation/*continuous positive airway pressure* dog uden behov for hverken intubation eller naloxon [35]. Rigiditeten hos voksne forekommer typisk ved for hurtig indgift.

DISKUSSION

Som tidligere anført giver EPI fortsat den mest effektive analgesi til fødende. Men EPI har en række kontraindikationer [36, 37].

Absolutte kontraindikationer til EPI angives som manglende samtykke, koagulationsforstyrrelser og antikoagulansbehandling, trombocytter $< 8 \times 10^9/l$, *international normalized ratio* $> 1,45$, indgift af lavdosisheparin < 12 timer, højdosisheparin > 24 timer, infektion i indstiksområdet, sepsis, mistanke om abruption placenta, svær hypovolæmi samt allergi over for lokalanalgetika.

Relative kontraindikationer til EPI er mistanke om mekaniske misforhold, neurologisk sygdom (individuel vurdering), tidligere rygoperation (særligt instrumenterede), aortastenose eller kardiomyopati samt usamarbejdsvillig patient.

Tilstande som diskusprolaps, tatovering, rygsmerter og dissemineret sklerose er ikke at betragte som kontraindikationer. Tidligere sectio er heller ingen kontraindikation, men kræver højere observationsniveau for at erkende symptomer på uterusruptur.

Komplikationer i forbindelse med epiduralanalgesi

Hypotension er den hyppigste sekundære komplikation i forbindelse med central induceret sympatikusblokade og forekommer hos op mod 80% [37].

Urinretention ses hos 17% [3]. Andre kendte komplikationer er for høj centralblokade, spinalt anslag som følge af durarift eller fejlplacering af kateter, subdural blokade og spinal hovedpine, som forekommer hos 1% [37]. Fødselsforløbet forlænges gennemsnitligt med 15-30 minutter, og der er desuden 38% øget risiko for instrumenteret forløsning [3, 37].

Alvorlige komplikationer forekommer mindre



Remifentanil et potentielt alternativ til føde-epiduralblokade.

hyppigt og omfatter neurologiske udfald (1:240.000), subduralt hæmatom (1:168.000), epidural absces (1:145.000), meningitis, og toksicitet pga. vasal spredning af lokalanæstetika [38].

Derimod er der ingen evidens for, at EPI øger risikoen for akut sectio [3, 37].

Remifentanil

Ved kritisk gennemgang af de refererede artikler fandt vi, at remifentanil synes at have en potentiel plads i behandling af fødselsrelaterede smerter.

Kriterierne for inklusion i nogle af studierne kan anfægtes, idet der er flere studier, hvor patienter, som allerede havde ønsket EPI, er blevet valgt fra [12, 15, 17, 21].

I flere af studierne har lattergas været tilladt, hvilket alt andet lige vil forstyrre kvaliteten af VAS-målingen, men også øge risikoen for maternel desaturation [12, 13, 15].

Remifentanil synes på baggrund af den foreliggende dokumentation at have forholdsvis sjældent forekommende alvorlige bivirkninger i de angivne doser. Desaturation hos den fødende kan afhjælpes ved nasalt givet ilttilskud.

Særligt er remifentanil interessant som analgesi, hvor EPI er kontraindiceret, hos den almindelige fødende, som ønsker effektiv analgesi hurtigt, eller hos patienter, som er langt fremme i deres fødselsforløb. Desuden kan det til tider være vanskeligt at tilbyde en hurtig anlæggelse af EPI grundet travlhed hos anæstesipersonalet. Remifentanil i obstetrikken åbner endvidere op for muligheder i forbindelse med



FAKTABOKS

Epiduralanalgesi (EPI) er den mest effektive smertelindring ved fødselsmerter.

Remifentanil har en anslagstid på 60-90 sekunder og en halveringstid på tre minutter.

Remifentanil udskilles uafhængigt af nyre/leverfunktion.

Remifentanil passerer placenta og metaboliseres i fosteret.

Under kontrollerede forhold synes remifentanil at være sikker og effektiv at anvende, når EPI er kontraindiceret.

anlæggelse af EPI hos urolige patienter, eller hvor anlæggelse af EPI skønnes svær som f.eks. ved svær adipositas. Her kan anvendelse af remifentanil give en vis ro, som kan være afgørende for succes i anlæggelsen af EPI.

Anvendelse af remifentanil på fødestuerne kræver nøje overvejelser før implementering. Ordinationen af remifentanil bør forbeholdes anæstesiologer, men hvem skal administrere medicinen? Hvordan skal overvågningen finde sted? Skal jordemødre oplæres i brugen? Eller skal det være forbeholdt personer med anæstesi erfaring? Dansk Selskab for Anæstesi og Intensiv Medicin (DASAIM) fraråder brugen af propofol blandt ikkeanæstesi kyndige, men der foreligger ingen konsensus om brugen af remifentanil [39]. Ved anvendelsen af remifentanil skal der være helt klare retningslinjer og behandlingsregimer. Monitorering bør omfatte: måling af ilt saturation, blodtryksmåling, sedationsscore og kardiotokegrafing.

Der bør være adgang til specialiseret resuscitation af nyfødte ved en pædiater/anæstesiolog på en fødselsafdeling, hvor man tilbyder remifentanil, da der er potentielle risici for neonatal påvirkning. Særligt fokus på at undgå fejladministration er nødvendigt, da remifentanil er yderst potent med risiko for væsentlige risici.

KONKLUSION

Den bedste fødselsanalgesi opnås til dato med EPI. Dog er der en række kontraindikationer og bivirkninger i forbindelse med EPI. Der er tiltagende evidens for, at remifentanil hos den fødende har en plads som et alternativ til EPI. Særligt synes remifentanil at have en plads, når EPI er kontraindiceret. Yderligere randomiserede studier bør gennemføres, inden remifentanil implementeres i større omfang. Optimalt dosisregime er endnu ikke fastlagt. Der bør være særlig årvågenhed ved anvendelse af remifentanil, idet fejladministration har væsentlige potentielle risici.

KORRESPONDANCE: *Take Ravn*, Ekkodalen 34, 8600 Silkeborg.

E-mail: tokeravn@hotmail.com

ANTAGET: 10. november 2010

FØRST PÅ NETTET: 21. marts 2011

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

TAKSIGELSER: *Steen W. Henneberg*, Anæstesi- og operationsklinikken, Juliane Marie Centret, Rigshospitalet, takkes for hjælp med korrektur.

LITTERATUR

- Ranta P, Spalding M, Kangas-Saarela T et al. Maternal expectations and experiences of labour pain – options of 1091 Finnish parturient. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;39:60-5.
- Kangas-Saarela T, Kangas-Kärki K. Pain and pain relief in labour: parturients experiences. *Int J Obstet Anaesth* 1994;3:67-74.
- Anim-Somuah M, Smyth RMD, Howell CJ. Epidural versus non-epidural or no analgesia in labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;4:CD000331.
- www.sundhedsdata.sst.dk (25. jun 2010).
- Osterman MJ. BirthStats: percentage of mothers receiving epidural/spinal anesthesia by age, race, and Hispanic origin of mother: total of 18 U.S. reporting areas, singletons only, 2006. *Birth* 2009;36:340-1.
- Evron S, Ezri T. Options for systemic labor analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2007;20:181-5.
- Hinova A, Fernando R. Systemic remifentanil for labor analgesia. *Anesth Analg* 2009;109:1925-9.
- Hill D. The use of remifentanil in obstetrics. *Anesthesiol Clin* 2008;26:169-82.
- Balki M, Kasodekar S, Dhumne S et al. Remifentanil patient-controlled analgesia for labour: optimizing drug delivery regimens. *Can J Anesth* 2007;54:626-33.
- Kan RE, Hughes SC, Rosen MA et al. Intravenous remifentanil placental transfer, maternal and neonatal effects. *Anesthesiology* 1998;88:1467-74.
- Glass SA, Hardman D, Kamiyama Y et al. Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting opioid: remifentanil. *Anesth Analg* 1993;77:1031-40.
- Volikas I, Male D. A comparison of pethidine and remifentanil patient-controlled analgesia in labour. *Int J Obstet Anesth* 2001;10:86-90.
- Thurlow JA, Laxton CH, Dick A et al. Remifentanil by patient-controlled analgesia compared with intramuscular meperidine for pain relief in labour. *Br J Anaesth* 2002;88:374-8.
- Volmanen P, Akural EI, Raudaskoski T et al. Comparison of remifentanil and nitrous oxide in labour analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49:453-8.
- Blair JM, Dobson GT, Hill DA et al. Patient controlled analgesia for labor: a comparison of remifentanil with pethidine. *Anaesthesia* 2005;60:22-7.
- Evron S, Glezerman M, Sadan O et al. Remifentanil: a novel systemic analgesic for labor pain. *Anesth Analg* 2005;100:233-8.
- Balcioglu O, Akin S, Demir S et al. Patient-controlled intravenous analgesia with remifentanil in nulliparous subjects in labor. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:3089-96.
- Volmanen P, Sarvela J, Akural EI et al. Intravenous remifentanil vs. epidural levobupivacaine with fentanyl for pain relief in early labour: a randomised, controlled, double-blinded study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008;52:249-55.
- Evron S, Ezri T, Protianov M et al. The effects of remifentanil or acetaminophen with epidural ropivacaine on body temperature during labor. *J Anesth* 2008;22:105-11.
- El-Kerdawy H, Farouk A. Labor analgesia in preeclampsia: remifentanil patient controlled intravenous analgesia versus epidural analgesia. *Middle East J Anaesthesiol* 2010;20:539-45.
- Douma MR, Verwey RA, Kam-Endtz CE et al. Obstetric analgesia: a comparison of patient-controlled meperidine, remifentanil, and fentanyl in labour. *Br J Anaesth* 2010;104:209-15.
- Blair JM, Hill DA, Fee JPH. Patient-controlled analgesia for labour using remifentanil: a feasibility study. *Br J Anaesth* 2001;87:415-20.
- Volmanen P, Akural EI, Raudaskoski T et al. Remifentanil in obstetric analgesia: a dose-finding study. *Anesth Analg* 2002;94:913-7.
- Volikas I, Butwick A, Wilkinson C et al. Maternal and neonatal side-effects of remifentanil patient-controlled analgesia in labour. *Br J Anaesth* 2005;95:504-9.
- Harbers J, Drogtop A, van Ieperen R. Remifentanil is safe and effective for patient-controlled intravenous analgesia during labour: the results in 305 parturients [abstract]. *Int J Obstet Anesthesia* 2008;17:S52.
- D'Onofrio P, Novelli AMM, Mecacci F et al. The efficacy and safety of continuous intravenous administration of remifentanil for birth pain relief: an open study of 205 parturients. *Anesth Analg* 2009;109:1922-4.
- Tveit TO, Rosland JH. Remifentanil analgesia for labour: clinically useful with acceptable side effects [abstract]. *Int J Obstet Anesth* 2009;18S:P101.
- Foley PM, Hill DA. Obstetric outcomes before and after the introduction of a remifentanil patient-controlled analgesia service [abstract]. *Int J Obstet Anesth* 2009;18S:P100.
- Hodgkinson P, Hughes D. Audit of remifentanil PCA in 612 labouring women. *Int J Obstet Anesth* 2008;17:S10:O12.
- Laird R, Hughes D, Hill D. Audit of remifentanil patient-controlled analgesia for labour. *Int J Obstet Anaesth* 2007;S43:P60.
- Gupta N, Hill D, Hughes D et al. Impact of introduction of remifentanil PCA for labour analgesia on epidural rate and obstetric outcome over a two-year period. *Int J Obstet Anesth* 2008;S51:P78.
- Ludington E, Dexter F. Statistical analysis of total labor pain using the visual analog scale and application to studies of analgesic effectiveness during childbirth. *Anaesth Analg* 1998;87:723-7.
- Volmanen P. Intravenous patient controlled analgesia with remifentanil in early labour [disp]. University of Oulu, 2010.
- O'Sullivan G, Liu B, Hart D et al. Effect of food intake during labour on obstetric outcome: randomised controlled trial. *BMJ* 2009;338:b784.
- Carvalho B, Mirikitani J, Lyell D et al. Neonatal chest wall rigidity following the use of remifentanil for cesarean delivery in a patient with autoimmune hepatitis and thrombocytopenia. *Int J Obstet Anesth* 2004;13:53-6.
- Brevik H, Bang U, Jalonen J et al. Nordic guidelines for neuraxial blocks in disturbed haemostasis from the Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010;54:16-41.
- Hawkins JL. Epidural analgesia for labor and delivery. *N Engl J Med* 2010;362:1503-10.
- Ruppen W, Derry S, McQuay H et al. Incidence of epidural hematoma, infection, and neurologic injury in obstetric patients with epidural analgesia/anaesthesia. *Anesthesiology* 2006;105:394-9.
- www.dasaim.dk/pdf/pd-0073.pdf (25. jun 2010).