

# Självadministrerat remifentanil vid förlossning

## Nöjda mammor trots måttlig smärtlindring, visar kvalitetssäkringsprojekt

**JONAS TUNELLI**, bitr överläkare, ANOPIVA-kliniken  
jonas.tunelli@capiostgoran.se  
**LARS IRESTEDT**, docent, överläkare, ANOPIVA-kliniken  
**GUNNAR DAHLGREN**, med dr, överläkare, ANOPIVA-kliniken

**ANNIKA WRETSÉN**, chefbarnmorska, kvinnokliniken  
**LENNART NORDSTRÖM**, docent, överläkare, kvinnokliniken; samtliga Karolinska universitetssjukhuset, Solna

Kvinnans upplevelse i samband med förlossningen är beroende av många faktorer, där stöd från vårdgivarna och en balans mellan förväntningar och upplevelser är viktig [1].

Smärtlindring kan vara en del i vårdgivarens möjlighet att möta patientens förväntningar och förhöja hennes upplevelse av förlossningen. Epidural analgesi ger den effektivaste smärtlindringen. Andra metoder, som paracervikal- och pudendusblockad, har minskat kraftigt i användning sedan epidural analgesi vunnit i popularitet [2]. Lustgas har på många förlossningsavdelningar varit alternativet för den som inte velat ha eller kunnat få epidural analgesi [3]. Lustgasens kombination av snabbt insättande och snabbt avklingande effekt och god säkerhetsprofil är hittills oöverträffad, och den – om än måttliga – smärtlindrande effekten är väldokumenterad [4]. I stora delar av världen används fortfarande morfin eller petidin i stor utsträckning som smärtlindrare trots kända negativa effekter, främst på barnet, och trots en mycket begränsad effekt på förlossningssmärtans intensitet [5].

### Remifentanil

Utöver lustgas har det inte funnits något bra alternativ till smärtlindring för kvinnor som av medicinska skäl inte kunnat erbjudas epidural analgesi. Den senaste generationen av opioider erbjuder emellertid ett ultrakortverkande preparat, remifentanil. Substansen bryts ned av vävnadsesteraser, oberoende av lever- och njurfunktion, och saknar aktiva metaboliter. Eliminationen sker lika snabbt hos foster och nyfödda som hos vuxna. Den kontextkänsliga halveringstiden, dvs tiden från jämviktskoncentration vid infusion till halverad plasmakoncentration, är 3 minuter. Anslagstiden är ca 30 sekunder, och maximal effekt uppnås efter 2,5 minuter vid intravenös injektion [6].

Studier av fetoplacentär farmakokinetik och effekter på det nyfödda barnet har visat snabb passage från moder till foster men också snabb elimination hos fostret in utero [7]. Senare studier på nyfödda fullgångna och prematura barn bekräftar att den snabba eliminationen gäller även dessa individer [8].

Möjligheten att använda remifentanil som förlossningsanalgetikum prövades första gången kring millennieskiftet. Med snabba bolusdoser upplevde många kvinnor biverkningar, vanligast yrsel, innan man nådde analgetisk effekt [9]. Randomiserade studier följde, där man sökte optimal dos och infusionshastighet [10, 11] samt jämförde effekten av patientkontrollerad (PCA) remifentanil med petidin [12] och lustgas [13]. Resultaten var lovande, men säkerheten ansågs ännu inte bevisad. En kombination av kontinuerlig infusion och PCA-bolusdos beskrevs som mest fördelaktig av en grupp i Toronto [14]. I Belfast används PCA med bolusdos utan bakgrundsinfusion i klinisk praxis sedan flera år. Där har frekvensen epi-



**Figur 1.** Pågående behandling med remifentanil-PCA. Mamman har »bolusknappen« i handen. I bakgrunden infusionspumpar och pågående trombocyttransfusion.

dural analgesi minskat från 30 till 20 procent, medan intravenös PCA med remifentanil används vid 30 procent av förlossningarna [15].

Nedan följer en redovisning av de 21 första kvinnorna på Karolinska universitetssjukhuset, Solna, som erhållit detta alternativ som smärtlindring under förlossning.

### METOD

Ett kvalitetssäkringsprojekt för att utvärdera PCA med remifentanil initierades då vår klinik saknade potenta alternativ till smärtlindring vid förlossning i de fall där epidural analgesi var kontraindicerad. Tillstånd från etisk kommitté bedömdes inte som nödvändigt.

Protokoll för behandling, övervakning och utvärdering togs fram. I detta definierades koncentration, infusionshastighet, dosnivåer och spärrtid för upprepade doser remifentanil. Administrationen skulle styras av kvinnan själv, s k PCA.

Initiativ till behandling togs av ansvarig obstetiker på Specialistmödravården. Målgrupp för metoden var kvinnor som

### SAMMANFATTAT

**Remifentanil-PCA** är en patientadministrerad intravenös analgesimetod för att lindra förlossningsmärta med hjälp av en ultrakortverkande opioid. **Inom ramen för** ett kvalitetssäkringsprojekt utvärderades remifentanil bland 20 kvinnor som av medicinska skäl inte kunde erbjudas epidural analgesi. **18 kvinnor angav**, trots förhållandevis högt självskattad smärta, god eller mycket god smärtlindring med metoden. **Inga negativa effekter** på förlossningens förlopp eller barnets

tillstånd vid födelsen noterades. **Det goda resultatet beror** sannolikt på en kombination av flera faktorer: smärtlindring, påverkan på affektiva komponenter, känsla av kontroll, rimliga förväntningar hos mamman samt garanterad »kontinuerlig närvaro av barnmorska«. **Remifentanil-PCA** kan kombineras med lustgas. **Biverkningsprofilen** liknar den hos andra opioider, men den korta halveringstiden minimerar bieffekterna hos det nyfödda barnet.

**TABELL I. Patientkaraktäristika och obstetriskt utfall, n=20.**

	Median eller antal (variationsvidd)
Ålder, år	31 (19–39)
Längd, cm	167 (161–179)
Vikt, partus, kg	69 (55–116)
Paritet	
förstföderska	13
omföderska	7
Induktion	16
Gestationsvecka vid partus, vecka + dag	38+6 (37+0–40+3)
Oxytocinstimulering	17
Duration cervix	
4 cm – partus, min	321 (120–623)
Spontan vaginal förlossning	19
Sugklocka	1
Kejsarsnitt	0

**TABELL II. Remifentanil-PCA, dosering, behandlingstid och läkemedelsåtgång, n=20.**

Uppnådd dos, remifentanil, µg/kg/dos	Medel eller antal (variationsvidd)
0,1–0,3	7
0,4	4
0,5	2
0,6	4
0,7	1
0,8	2
Duration med PCA, min	351 (76–977)
Total mängd remifentanil, µg	2035 (223–5 698)
Total dos remifentanil omräknat till medelinfusionshastighet, µg/kg/min	0,08 (0,03–0,16)
Kombination med lustgas	16

av medicinska skäl inte kunde få epidural analgesi under förlossningen. Några egentliga kontraindikationer förelåg inte med de tilltänkta övervakningsrutinerna. Induktion av förlossningen planerades med målsättningen att under dagtid inleda och titrera lämplig dos utifrån kvinnans smärtlindningsbehov; detta för att garantera metodens tillgänglighet, då kompetent anestesiresurs och obruten närvaro av barnmorska krävdes. Pulsoximetri och möjlighet till omedelbar kontakt med anesthesiolog, liksom barnläkare kontaktad vid partus, ingick också i protokollet.

I samband med erbjudandet om metoden fick kvinnorna även träffa en anesthesiolog som var förtrogen med metoden för att få en adekvat beskrivning av dess förtjänster och begränsningar. Fullständig smärtfrihet utlovades inte.

Då sammandragningarna kommit igång och patienten öns-

kade smärtlindring programmerades pumpen och kopplades till patienten med en startdos av remifentanil på 0,2 µg/kg/dos. Viktangivelsen i pumpen var idealvikt enligt en enkel formel. Därefter administrerade patienten vid behov remifentanil genom en knapptryckning på fjärrkontrollen vid inledningen av varje värk (Figur 1). Kvinnorna hade fri tillgång till 50 procent lustgas och remifentanil-PCA och kunde under förlossningen välja att använda bägge tillsammans eller var och en för sig. Därefter titrerades remifentanildosen, som pumpen skulle ge, för varje knapptryckning under förlossningens progress i intervallet 0,1–0,8 µg/kg/dos. Infusionspumparna var programmerade med en spärrtid på två minuter, vilket innebär att en ny dos tidigast startas efter detta intervall även om kvinnan trycker på PCA-knappen tidigare. Ingen bakgrundsinfusion av remifentanil gavs.

Löpande under varje förlossning registrerade vi kvinnornas smärtintensitet enligt Numeric rating scale (NRS) från 0 till 10 samt cirkulatoriska och respiratoriska vitalparametrar och för opioider kända bieffekter. Direkt efter förlossningen och följande dygn fick kvinnan utvärdera metodens smärtlindrande effekt genom att välja mellan fem nivåer: utmärkt, god, acceptabel, tveksam eller dålig. Därutöver fanns utrymme för fria kommentarer.

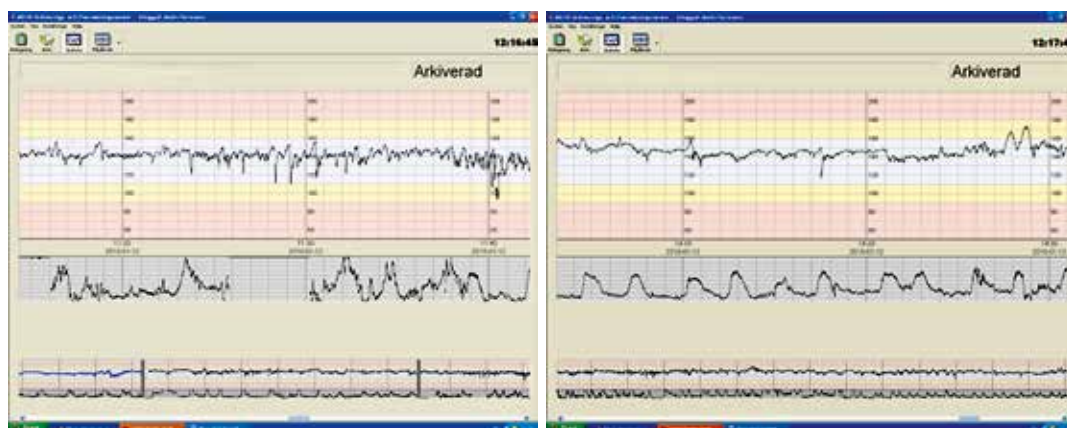
Tecken på fetal påverkan monitorerades med kontinuerlig CTG-registrering. Den obstetriska handläggningen följde avdelningens generella rutiner förutom att bemanningen förstärktes med barnmorska kontinuerligt hos patienten.

## RESULTAT

Under perioden 23 oktober 2009 till 22 mars 2011 planerades vaginal förlossning med remifentanil-PCA för 21 konsekutiva kvinnor. En kvinna fick aldrig behandlingen på grund av tekniska problem med infusionspumpen. Av de återstående 20 hade 18 hemostasrubbningar, huvudsakligen von Willebrands sjukdom och trombocytfunktionsdefekter, som kontraindikation för epidural analgesi. En kvinna hade en omfattande men partiell ryggmärgsskada och en var stelopererad i ländryggen. I Tabell I redovisas patientkaraktäristika och obstetriskt utfall. Doser, behandlingstid och läkemedelsåtgång av remifentanil framgår av Tabell II.

18 av 20 kvinnor upplevde god smärtlindring med metoden, varav 7 ansåg den vara mycket god. Medel-NRS med remifentanil-PCA var 6,6 under förlossningens öppningsskede och 9,2 under utdrivningsskedet. En reduktion av smärtan enligt NRS var tydlig i flera fall men uttrycktes sällan i större reduktion än 1–2 NRS-enheter.

Flera av kvinnorna beskrev avslappning mellan värkarna i positiva termer. I hälften av fallen bedömde ansvarig barnmorska någon gång under förlossningen patientens sederingsgrad som dåsig, övriga tio som alerta. Där oxygensaturationen understeg 95 procent (n=7) påbörjades behandling med oxygen 2–3 l/min via grimma. Samtliga oxygenbehand-



**Figur 2.** Fosterljudsregistrering (CTG) före och efter administration av remifentanil. Kurvans variabilitet (bandbredd) minskar efter insatt behandling.

## »Våra resultat med förhållandevis hög smärtnivå ... i kombination med en mycket positiv upplevelse av förlossningen är således inte helt oväntade.«

lade svarade med höjd saturation. Andningsfrekvensen understeg 10/minut hos en kvinna. Inga fall med sjunkande blodtryck, bradykardi eller andra allvarliga maternella biverkningar noterades. Däremot angav åtta kvinnor illamående, varav fyra hade kräkningar. Tre upplevde klåda.

Elektronisk fosterövervakning (CTG) visade sjunkande basalfrekvens >20 slag/min i fem fall och minskad variabilitet i tre fall efter insatt behandling (Figur 2). En kvinna förlöstes med sugklocka på grund av värksvaghet; övriga 19 hade spontana vaginala förlossningar. I ett fall förelåg tvillingar. Barnens medianvikt var 3 155 (variationsvidd 2 105–3 785) gram. Alla utom ett barn hade Apgarpoäng >7 vid en minuts ålder, och vid fem minuter var poängen 9–10 hos samtliga barn. En tvilling nr 2 med Apgar 5–10–10 och med lindrig respiratorisk acidosis (navelartär pH 7,08,  $p\text{CO}_2$  11,8 och basunderskott 8,1) vid partus fick intramuskulär injektion med naloxon enligt våra riktlinjer och återhämtade sig snabbt med etablerad andning inom fyra minuter. Endast detta barn behövde assisterad ventilation på mask/CPAP i nyföddhetstiden.

### DISKUSSION

18 av de 20 kvinnor som fick remifentanil-PCA under förlossningen skattade sin smärtlindring som god eller mycket god. En högst måttligt smärtlindrande effekt, skattad enligt NRS, kan tyckas motsägelsefull i detta avseende. Flera faktorer kan ha bidragit till det positiva resultatet. Kvinnorna kan tänkas ha varit mer medvetna om den höga smärtintensitet som en förlossning innebär men tolererat den bättre under inverkan av en potent opioid. Några uttryckte särskilt god effekt med kombinationen remifentanil-PCA och lustgas. Värt att notera är att alla kvinnorna valde att fortsätta med remifentanil-PCA under hela förlossningen.

### Flera faktorer bakom den positiva upplevelsen

Uppföljning dagen efter partus, när kvinnan dessutom gavs möjlighet att lämna fria kommentarer, visade att den positiva upplevelsen av behandlingen bestod eller hade förstärkts. I kommentarerna återkom beskrivningar om positiv upplevelse med avslappningen mellan värkarna men någon beskrev även överraskning över att känna sig »mer dåsig än väntat«. En känsla av kontroll beskrivs i två avseenden: dels den inneboende kontroll som PCA-metoden i sig innebär, där smärtlindring administreras genom knapptryckning, dels kombinationen av att känna smärtan men kunna tolerera den, vilket beskrevs ge kontroll avseende möjligheten till optimerad medverkan i utdrivningsskedet.

Kontinuerlig närvaro av barnmorska ingick i vårt protokoll, primärt av säkerhetsskäl. Det är dock möjligt att denna komponent bidrog till att kvinnorna i så stor utsträckning var nöjda med sin förlossning. Indikatorer på detta finns i fria kommentarer som »stort stöd av barnmorskan«. Denna närvaro har i studier visat positiva effekter på både upplevelsen av förlossningen och behovet av minskad intervention [16].

Epidural analgesi var kontraindicerad för alla våra studie-deltagare. Att i det läget bli erbjuden en »ny smärtlindringsmetod« upplevdes av många som positivt och kan möjligen ha påverkat resultatet i positiv riktning. Vidare var behandlingen till majoriteten av deltagarna planerad, vilket möjliggjort god information. Det har troligen ökat chansen för att förväntan och faktiskt utfall av behandlingen hamnat rimligt nära

varandra. Av intresse att notera är också att förlossningstiden var påfallande kort trots att det rörde sig om induktionspatienter, varav 13 av 20 var förstföderskor. 19 kvinnor hade spontan vaginal förlossning och en assisterades med sugklocka, vilket, trots det lilla antalet, väcker frågor om konceptet remifentanil-PCA kan ha positiv inverkan på förlossningsförloppet.

### Nöjdhet med förlossningen och sambandet med smärta

Man har i andra sammanhang studerat kvinnors förlossningsupplevelse utan att finna något tydligt samband mellan reducerad smärtintensitet och nöjdhet med hela förlossningen [17]. Våra resultat med förhållandevis hög smärtnivå enligt NRS i kombination med en mycket positiv upplevelse av förlossningen är således inte helt oväntade. Skattning av smärta ger många gånger ett förenklat mått, där känslan av spänning, obehag och oro, som påverkas av opioidbehandlingen, inte värderas [18]. Redan på 1990-talet visades att morfin och petidin kunde lindra de affektiva komponenterna trots obefintlig smärtreduktion enligt VAS [5]. Remifentanil-PCA ger möjlighet att nå en starkare opioideffekt, vilket troligen ger bättre smärtlindring. Med dess korta halveringstid kan negativa effekter på barnen, särskilt andningsdepression, i stor utsträckning undvikas. Dessutom anses en känsla av kontroll vara viktig för en positiv förlossningsupplevelse [19].

Stöd fanns för att det kunde vara gynnsamt att kombinera lustgas och remifentanil, vilket också blev vår rekommendation till de födande kvinnorna. Avsikten med detta var inte bara att utnyttja samverkande analgetiska effekter utan också den teoretiska möjligheten att lustgas kunde reducera utveckling av opioidutlöst hyperalgesi eller toleransutveckling [20]. Det senare var inget vi försökte mäta, men flera vittnade om god analgetisk effekt av kombinationen remifentanil och lustgas.

### Väl avvägd infusionshastighet

Vi utgick ifrån att man inte när tillräcklig smärtlindrande effekt under innevarande värk med en bolusdos [9, 14]. Till det är remifentanil varken tillräckligt snabbt verkande eller biverkningsfritt vid hög dosering. Kontinuerlig bakgrundsinfusion valdes bort för att öka säkerheten. Målet var att skapa en fluktuerande serumkoncentration, som kunde ge adekvat koncentration i målorganen utan oacceptabla biverkningar. Denna modell skapades genom att i grundprogrammet i infusionspumparna ställa in en avvägd infusionshastighet för den bolusdos som patienten får intravenöst vid knapptryckning, vilket resulterade i ett slags »bolusinfusion«. Idealt valdes för att undvika onödigt hög startdos.

Förlossningens naturlöslöpp med eskalerande smärta under ökande grad av cervixdilatation och den stora interindividuella variationen i dosbehov av remifentanil gjorde att en dostrappa valdes för att möjliggöra individuell titrering. Dosökning innebär att »bolusinfusionen« pågår längre vid högre dosnivå. Ny dos kan startas två minuter efter inledningen av föregående, vilket också kan ge minskad fluktuation i serumkoncentrationen vid högre dosering. Effekten kommer redan under samma värk, men en fluktuerande jämviktsskoncentration byggs upp under några konsekutiva värkar. Kombinationen med lustgas har potential att med dess snabba effekt ge extra smärtlindring när värksmärtan når sin topp. Därigenom kan även risken för överdriven sederling mellan värkarna minskas då remifentanildosen kan hållas lägre.

### Risker

Behandling med remifentanil innebär risker, främst på grund av opioidens andningsdeprimerande effekter, och behandling enligt konceptet kan bara rekommenderas under ledning av välutbildad personal med tillräckliga resurser att hantera po-



tentiella bieffekter. Allvarliga maternella bieffekter uppträdde inte i vårt material. De biverkningar som rapporterats för remifentanil är desamma som för övriga opioider: illamående, klåda, yrsel, sederig och andningsdepression. I studier förekommer dessa i samma utsträckning som för petidin [21]. CTG-påverkan är inte oväntad utan uppträder ibland som sänkt basalfrekvens eller minskad variabilitet vid tillförelse av opioider till mamman [22].

Neonatal andningsdepression kan förekomma men är i så fall mycket kortvarig och kan reverseras med naloxon. En tvilling nr 2, det enda barnet med Apgaropäng <7 vid en minut, fick naloxon och återhämtade sig snabbt, med etablerad andning inom fyra minuter. I vilken utsträckning remifentanil bidrog till sänkt Apgaropäng vid en minut är oklart.

### KONKLUSION

Indikationen för remifentanil under förlossning kan eventuellt vidgas i Sverige. Kvinnor som inte når sitt smärtlindringsbehov med lustgas men ändå inte upplever ryggbedövning fullt motiverad ska kanske erbjudas remifentanil-PCA. Den största begränsningen för användningen av metoden i dag är att den är resurskrävande. Kontinuerlig närvaro av specialutbildade barnmorskor och omedelbar tillgång till metodkunskaper krävs av säkerhetsskäl.

### SUMMARY

Intravenous patient controlled analgesia (PCA) with remifentanil during labor is increasingly being used in many countries despite many unresolved issues regarding efficacy, dosing, staffing requirements and overall safety. We present our first experience with PCA remifentanil during labor. Twenty-one women with contraindications to epidural analgesia (EDA) were treated. One case was excluded due to equipment failure. The majority were induced labors (16/20) in primiparas (13/20). Eighteen of 20 women rated the treatment as good or very good, despite a very modest reduction in pain scores. There were no major maternal or neonatal side effects. All women were delivered vaginally, in one case assisted by vacuum extraction. The high maternal satisfaction is likely due to a combination of several effects: motivated women because of a contraindication to EDA, moderate pain relief, reduction of affective symptoms, experience of »control«, and one-to-one midwife care.

### REFERENSER

- Hodnett ED. Pain and women's satisfaction with the experience of childbirth: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;86(5 Suppl Nature):S160-72.
- Socialstyrelsen. Graviditeter, förlossningar och nyfödda barn. Medicinska födelseregistret 1973-2008. Assisterad befruktning 1991-2007. [www.socialstyrelsen.se/publikationer2009/2009-12-11](http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2009/2009-12-11)
- Irestedt L. Current status of nitrous oxide for obstetric pain relief. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1994;38(8):771-2.
- Westling F, Milsom I, Zetterström H, et al. Effects of nitrous oxide/oxygen inhalation on the maternal circulation during vaginal delivery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1992;36(2):175-81.
- Olofsson C, Ekblom A, Ekman-Ordeberg G, et al. Lack of analgesic effect of systematically administered morphine or pethidine on labour pain. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996;103(10):968-72.
- Egan TD, Minto CF, Hermann DJ, et al. Remifentanil versus alfentanil: comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology.* 1996;84(4):821-33.
- Kan RE, Hughes SC, Rosen MA, et al. Intravenous remifentanil: placental transfer, maternal and neonatal effects. *Anesthesiology.* 1998;88(6):1467-74.
- Ross AK, Davis PJ, Dear Gd GL, et al. Pharmacokinetics of remifentanil in anesthetized pediatric patients undergoing elective surgery or diagnostic procedures. *Anesth Analg.* 2001;93(6):1393-401.
- Olufolabi AJ, Booth JV, Wakeling HG, et al. A preliminary investigation of remifentanil as a labor analgesic. *Anesth Analg.* 2000;91(3):606-8.
- Blair JM, Hill DA, Fee JP. Patient-controlled analgesia for labour using remifentanil: a feasibility study. *Br J Anaesth.* 2001;87(3):415-20.
- Volmanen P, Akural EI, Raudas-
- koski T, et al. Remifentanil in obstetric analgesia: a dose-finding study. *Anesth Analg.* 2002;94(4):913-7.
- Volikas I, Male D. A comparison of pethidine and remifentanil patient-controlled analgesia in labour. *Int J Obstet Anesth.* 2001;10(2):86-90.
- Volmanen P, Akural E, Raudas-koski T, et al. Comparison of remifentanil and nitrous oxide in labour analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2005;49(4):453-8.
- Balki M, Kasodekar S, Dhumne S, et al. Remifentanil patient-controlled analgesia for labour: optimizing drug delivery regimens. *Can J Anaesth.* 2007;54(8):626-33.
- Hill D. Remifentanil patient-controlled analgesia should be routinely available for use in labour. *Int J Obstet Anesth.* 2008;17(4):336-9.
- Hodnett ED, Gates S, Hofmeyr GJ, et al. Continuous support for women during childbirth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10:CD003766.
- Waldenström U, Schytt E. A longitudinal study of women's memory of labour pain - from 2 months to 5 years after the birth. *BJOG.* 2009;116(4):577-83.
- Melzack R. The short-form McGill Pain Questionnaire. *Pain.* 1987;30(2):191-7.
- Green JM, Baston HA. Feeling in control during labor: concepts, correlates, and consequences. *Birth.* 2003;30(4):235-47.
- Richebé P, Rivat C, Creton C, et al. Nitrous oxide revisited: evidence for potent antihyperalgesic properties. *Anesthesiology.* 2005;103(4):845-54.
- 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(4):504-9.
- Evron S, Glezerman M, Sadan O, et al. Remifentanil: a novel systemic analgesic for labor pain. *Anesth Analg.* 2005;100(1):233-8.