

Aus der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative  
Intensivmedizin  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Retrospektive Analyse zur Wirksamkeit und der Nebenwirkungen  
von Ropivacain (0,2%) in Kombination mit zwei verschiedenen  
Dosierungen von Sufentanil für epidurale Anwendungen**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Torsten Beutlhauser  
aus Köln

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. T. Volk  
2. Prof. Dr. med. M. Schäfer  
3. Prof. Dr. med. H. Bürkle

Datum der Promotion: 03.09.2010

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>VII</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>IX</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS.....</b>	<b>IX</b>
<b>1 EINLEITUNG.....</b>	<b>1</b>
1.1    Bedeutung und Stellenwert der postoperativen Schmerztherapie..	2
1.2    Schmerzen und Nozizeption.....	2
1.2.1    Schmerzdefinition.....	2
1.2.2    Physiologische Grundlagen.....	2
1.2.3    Schmerzqualitäten.....	3
1.2.4    Schmerzbewertung.....	3
1.2.5    Nozizeption.....	4
1.2.6    Nozizeptoren.....	4
1.2.7    Schmerzweiterleitung und Schmerzverarbeitung.....	5
1.2.8    Die postoperativen Schmerzen und ihre Auswirkungen auf den Organismus.....	5
1.3    Epiduralanalgesie.....	6
1.3.1    Definition.....	7
1.3.2    Kontraindikationen.....	9
1.3.2.1    Absolute Kontraindikationen.....	9
1.3.2.2    Relative Kontraindikationen.....	10
1.3.3    Nebenwirkungen und Komplikationen für die Epiduralanalgesie.....	10
1.3.3.1    Blutdruckabfall.....	10
1.3.3.2    Postpunktioneller Kopfschmerz.....	11
1.3.3.3    Epidurales Hämatom.....	11

1.3.3.4 Neurologische Komplikationen.....	11
1.3.3.5 Infektionen.....	12
1.3.3.6 Totale Spinalanästhesie.....	12
1.4 Medikamente für die Epiduralanalgesie.....	13
1.4.1 Opioide.....	13
1.4.2 Lokalanästhetika.....	16
1.5 Präoperative Aufklärung.....	17
1.6 Schmerzmessung und Schmerzdokumentation.....	18
1.7 Aktuelle Problemstellung.....	21
<b>2 METHODIK.....</b>	<b>22</b>
2.1 Patientenauswahl .....	22
2.1.1 Einschlusskriterien.....	23
2.2 Datenerfassung.....	23
2.2.1 Demographische und intraoperative Daten.....	23
2.2.2 Schmerz.....	24
2.2.3 Schmerzmittelbedarf.....	24
2.2.3.1 Rupivacain/Sufentanil Bedarf.....	24
2.2.3.2 Co-Analgetika.....	25
2.2.4 Nebenwirkungen.....	25
2.2.4.1 Übelkeit, Erbrechen und Pruritus.....	25
2.2.4.2 Atemdepression und neurologische Schäden.....	25
2.2.4.3 Epidurale Infektionen.....	26
2.3 Datensicherung und Statistik.....	26

<b>3 ERGEBNISSE</b> .....	<b>27</b>
3.1 Demographische Daten.....	27
3.2 Intraoperative Daten.....	29
3.3 Schmerzen.....	32
3.3.1 Schmerzen in Ruhe .....	32
3.3.2 Schmerzen bei Belastung.....	34
3.4 Postoperativer Schmerzmittelverbrauch.....	36
3.4.1 Ropivacain-Sufentanil Verbrauch.....	36
3.4.2 Co-Analgetika.....	37
3.4.2.1 Metamizol.....	38
3.4.2.2 Tramadol.....	39
3.4.2.3 Diclofenac .....	40
3.5 Unerwünschte Nebenwirkungen.....	41
3.5.1 Übelkeit/ Erbrechen/Pruritus .....	41
3.5.2 Atemdepression und neurologische Schäden.....	42
<b>4 DISKUSSION</b> .....	<b>43</b>
4.1 Allgemeines.....	43
4.2 Datenlage in der Literatur.....	43
4.2.1 Einordnung der Studienergebnisse .....	47
4.3 Postoperativer Schmerz .....	48
4.4 Schmerzmittelbedarf.....	50
4.5 Therapiedauer.....	51
4.6 Nebenwirkungen.....	52
4.6.1 Übelkeit/Erbrechen .....	52

4.6.2 Pruritus.....	54
4.6.3 Zusätzliche interkurrente Komplikationen.....	56
4.7 Methodenkritik.....	58
4.8 Fazit.....	60
4.9 Zusammenfassung.....	62
<b>5 LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>64</b>
<b>6 LEBENSLAUF.....</b>	<b>77</b>
<b>7 EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG.....</b>	<b>79</b>
<b>8 DANKSAGUNG.....</b>	<b>80</b>
<b>9 ANHANG.....</b>	<b>81</b>

**ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS**

%	Prozent
Abb.	Abbildung
ASA	Risikoeinteilung der American Society of Anesthesiologists
ASD	Akutschmerzdienst
BMI	Body Mass Index $\frac{kg}{m^2}$
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
cm	Zentimeter
EKG	Elektrokardiogramm
EPI	Epiduralkatheter
et al.	und andere
etc.	et cetera
i.m.	intramuskulär
i.v. PCA	intravenöse patientenkontrollierte Analgesie
LA	Lokalanästhetikum
kg	Kilogramm
M.	Musculus
mg	Milligramm
ml	Milliliter
Mm.	Musculi
N.	Nervus
Nn.	Nervi
NSAR	nichtsteroidales Antirheumatikum
p.o.	per os

PDK	Priduralkatheter
PCA	Patient Controlled Analgesia
PCEA	Patient Controlled Epidural Analgesia
PCIA	Patient Controlled Intravenous Analgesia
SOP	Standard Operating Procedures
s.c.	subcutan
sog.	so genannte
Tab.	Tabelle
z.B.	zum Beispiel
zugl.	zugleich



## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1:	Epiduralanästhesie (EPI).....	9
Abbildung 2:	Smiley-Skala.....	19
Abbildung 3:	Analog Skalen.....	20
Abbildung 4:	Grafische Darstellung Behandlungsdauer .....	30
Abbildung 5:	Segmentale Platzierung der Epiduralkatheter.....	31
Abbildung 6:	NRS Werte in Ruhe .....	32
Abbildung 7:	NRS Werte $\geq 3$ in Ruhe.....	33
Abbildung 8:	NRS Werte bei Belastung.....	34
Abbildung 9:	NRS Werte $\geq 5$ bei Belastung.....	35
Abbildung 10:	Verbrauch Ropivacain-Sufentanil Lösung.....	36
Abbildung 11:	Verbrauch Metamizol.....	38
Abbildung 12:	Verbrauch Tramadol .....	39
Abbildung 13:	Verbrauch Diclofenac .....	40
Abbildung 14:	Inzidenz Übelkeit .....	41
Abbildung 15:	Inzidenz Erbrechen.....	41
Abbildung 16:	Inzidenz Pruritus.....	42

## TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1:	Demographische Patientendaten .....	28
Tabelle 2:	Intraoperative Daten .....	29

## 1 EINLEITUNG

### 1.1 Bedeutung und Stellenwert der postoperativen Schmerztherapie

Die Angst vor einem operativen Eingriff ist häufig darin begründet, postoperative Schmerzen erleiden und erdulden zu müssen. Tatsächlich klagen 50-70% der Patienten nach einer Operation über moderate bis starke Schmerzen und machen den Erfolg der Behandlung an deren Beseitigung fest<sup>1</sup>. Unabhängig vom Ausmaß der Gewebeverletzung kann die subjektive Beeinträchtigung durch die Schmerzen erheblich sein. Vor allem bei Bewegungen empfinden Patienten nach Operationen häufig unerträgliche Schmerzen. Schmerz und Abwehrreaktionen gegenüber wichtigen postoperativen Behandlungsmaßnahmen können den Operationserfolg und die Prognose gefährden. Eine adäquate Schmerztherapie ist daher aus humanitären und rechtlichen Gründen dringend geboten<sup>2</sup>. Zusätzlich sind somatische Komplikationsmöglichkeiten zu bedenken. Ein besonders häufig unterschätztes Problem ist die Chronifizierung postoperativer Schmerzen. Über chronische Schmerzen klagen nach allgemeinen Operationen 10-50% aller Patienten, 2-10% dieser Patienten beschreiben diese Schmerzen als schwerwiegend<sup>3</sup>. Darüber hinaus kommt es aufgrund eines Zusammenhangs zwischen nozizeptivem System, autonomem Nervensystem, Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System, inflammatorischem und metabolischem System sowie Immunsystem zur sogenannten perioperativen Stressreaktion<sup>4-6</sup>.

Unter allen chirurgischen Eingriffen rufen gerade abdominal- und thoraxchirurgische Eingriffe eine ausgeprägte neurohumorale und metabolische Stressantwort des Organismus hervor. Zwar handelt es sich hierbei zunächst um sinnvolle Anpassungsreaktionen zur Aufrechterhaltung der Homöostase nach chirurgischer Stimulation<sup>7</sup>. Langanhaltender und inadäquater peri- und postoperativer Stress kann allerdings zu einer Überbeanspruchung von Organsystemen, Erschöpfungen von Energiereserven und Stoffwechselentgleisung führen. Die postoperative Erholung kann verzögert, postoperative Komplikationen können begünstigt werden<sup>3</sup>. Die zentrale Rolle in dieser pathophysiologischen Kaskade spielt der Schmerz. Die Unterbrechung nozizeptiver Reflexe kann ungünstige Auswirkungen der phylogenetischen

Anpassungsreaktion an Verletzungen und Traumata reduzieren und zu einer effektiven postoperativen Erholung beitragen.

Zielsetzung der postoperativen Schmerztherapie ist daher insgesamt nicht nur die aus humanitären Gründen dringend gebotene gute Analgesie, sondern auch die schnelle und suffiziente Wiederherstellung aller Organfunktionen, die durch Operation und Anästhesie beeinträchtigt wurden. Postoperative Komplikationen sollen vermieden und vorhandene Möglichkeiten optimal genutzt werden, um frühzeitig und kostengünstig funktionell gute Ergebnisse zu erzielen. Zudem ist die bestmögliche postoperative Analgesie auch bezüglich der Patientenzufriedenheit anzustreben.

## **1.2. Schmerzen und Nozizeption**

### **1.2.1 Schmerzdefinition**

Die „International Association for the Study of Pain“<sup>8</sup> definiert den Schmerz folgendermaßen:

„Schmerz ist ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potentieller Gewebeschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird. Schmerz ist immer subjektiv und wird als körperliches Phänomen erlebt, ist somit nicht lediglich ein sensorischer Wahrnehmungsprozess.“

Aus der Definition geht hervor, dass es sich bei Schmerz nicht nur um eine reine Sinnesempfindung handelt, sondern dass zusätzlich ein meist unlustbetontes Gefühlserlebnis hinzukommt.

### **1.2.2 Physiologische Grundlagen**

Der akute Schmerz, der auf einer Stimulation des nozizeptiven Systems beruht, ist physiologisch. Er dient als Warnsignal bei der Einwirkung bedrohlicher schädigender Einflüsse auf den Körper. Als pathologisch wird Schmerz nur dann angesehen, wenn er ohne Einwirkung im Nervensystem entsteht.

### **1.2.3 Schmerzqualitäten**

Schmerzen können je nach Entstehungsort in somatische und viszerale Schmerzen unterteilt werden. Der somatische Schmerz lässt sich wiederum in zwei Qualitäten unterteilen, den Oberflächenschmerz und den Tiefenschmerz. Der Oberflächenschmerz entsteht in der Haut. Er wird oft als „heller“ Schmerz beschrieben, der gut zu lokalisieren ist. Der Tiefenschmerz hingegen wird eher als „dumpf“ und schlecht lokalisierbar bezeichnet. Er geht von Muskeln, Gelenken, Bindegeweben und Knochen aus und strahlt in die Umgebung aus. Viszerale Schmerzen entstehen z.B. nach Eingriffen in Körperhöhlen. Eine rasche Dehnung der glatten Muskulatur von Hohlorganen und krampfartige Kontraktionen führen zur Aktivierung der sonst ruhenden Nozizeptoren<sup>9,10</sup>. Diese Art Schmerz wird häufig als tief liegend, ziehend, dumpf und nicht exakt zu lokalisieren beschrieben. Auch kann er mit Übelkeit, Erbrechen, Schweißausbrüchen, Blutdruckanstieg und Tachykardie einhergehen. Der Eingeweideschmerz bleibt häufig nicht auf das betroffene Gebiet beschränkt, sondern strahlt in andere oberflächliche, entfernte Körperregionen aus. Dieses Phänomen bezeichnet man als „übertragenen Schmerz“. Hierbei sind zumeist Körperregionen betroffen, die vom gleichen Rückenmarkssegment neural versorgt werden wie das geschädigte Gewebe.

### **1.2.4 Schmerzbewertung**

Sowohl sensorische und affektive als auch vegetative und motorische Komponenten tragen zur Schmerzempfindung bei. Diese vier Komponenten gehen in die Schmerzbewertung und Schmerzäußerung jedes einzelnen in unterschiedlichem Ausmaß ein. Auch entscheidend für die aktuelle Schmerzbewertung ist die bisherige Schmerzerfahrung in der Vergangenheit.

### 1.2.5 Nozizeption

Der Schmerz ist eine eigene Sinnesmodalität, für deren Entstehung ein weitgehend dafür spezialisierter nervöser Apparat von Sensoren, Leitungsbahnen und Zentren vorhanden ist. Die von den Nozizeptoren aktivierten neuronalen Strukturen werden als nozizeptives System bezeichnet. Die Aufnahme, Weiterleitung und die zentralnervöse Verarbeitung noxischer Reize werden als Nozizeption bezeichnet.

### 1.2.6 Nozizeptoren

Nozizeptoren gehören zu den speziellen Sensoren des Schmerzes. Es handelt sich um Sinnesrezeptoren, die eine relativ hohe Reizintensität zu ihrer Erregung benötigen. Sie sprechen normalerweise erst auf starke mechanische oder thermische Reize an. Ihre afferenten Axone sind dünn markhaltig oder marklos. Die dünnen myelinisierten Fasern (Gruppe III- oder A $\delta$ -Fasern) haben Leitungsgeschwindigkeiten von  $2,5 \frac{m}{s}$  und  $20 \frac{m}{s}$ , die marklosen Fasern, die zur Gruppe IV oder C-Fasern gehören, haben Geschwindigkeiten von  $2,5 \frac{m}{s}$ . Es gibt unimodale (monomodale) Nozizeptoren, die nur auf eine Reizart, z.B. nur thermische oder nur mechanische Reize reagieren. Bei der Mehrzahl handelt es sich jedoch um polymodale Nozizeptoren, die auf verschiedene Reizarten -wie mechanische, thermische oder chemische Reize- ansprechen, falls diese die entsprechende gewebsschädigende Intensität erreichen. Bei pathophysiologischer Veränderung des Gewebes kommt es zu einer Sensibilisierung der Nozizeptoren. Die Reizschwelle für thermische und/oder mechanische Reize ist so weit herabgesetzt, dass auch Reize nichtnoxischer Intensität zu einer Erregung führen. Ausgelöst oder unterstützt wird diese Herabsetzung der Reizschwelle wahrscheinlich durch die Gewebsreaktion, die zu einer Freisetzung verschiedener algetischer Substanzen führt (z.B. Bradykinin, Serotonin, Histamin, Leukotriene).

### **1.2.7 Schmerzweiterleitung und Schmerzverarbeitung**

Über die A $\beta$ - und die C-Fasern werden die Impulse zum Rückenmark geleitet und auf die Neurone des Hinterhorns umgeschaltet, von wo sie über die Vorderseitenstrangbahn erst zum Hirnstamm ziehen und sich dort mit den nozizeptiven Afferenzen des Kopfbereiches, die zumeist aus dem Nervus trigeminus stammen, vereinigen. Von hier steigen die Fasern zum Thalamus und zur Formatio reticularis auf, von denen wiederum Projektionen in die Großhirnrinde führen.

### **1.2.8 Der postoperative Schmerz und ihre Auswirkungen auf den Organismus**

Nach allen operativen Eingriffen entstehen akute Schmerzen unterschiedlicher Stärke, die in der frühen postoperativen Phase am stärksten sind und im weiteren Verlauf an Intensität verlieren. Auch wenn bei operativen Eingriffen das Ausmaß der Gewebeschädigung möglichst gering gehalten wird, kommt es zu einer Reizung von Nozizeptoren und zu Verletzungen von Axonen, die Impulse zum Rückenmark senden. Eine unzureichende postoperative Analgesie führt bei einer Vielzahl von Patienten nicht nur zu psychischen Krisen und Angst, sondern hat auch Einfluss auf zahlreiche Körperfunktionen. Schmerzen sind eine der wesentlichen Ursachen, die postoperativen Stress unterstützen<sup>3,11</sup>. Besondere Auswirkungen haben postoperative Schmerzen auf die Atemfunktion. Hierbei ist die Art des chirurgischen Eingriffs von entscheidender Bedeutung für das Ausmaß der Auswirkungen. Besonders Thorakotomien und Oberbaucheingriffe verursachen die größten Beschwerden. Durch die bei der Atmung auftretenden Schmerzen erhält der Ablauf eines Atemzuges einen angespannten Charakter. Atemzugvolumen, Vitalkapazität, die maximal expiratorische Atemstromstärke sowie die Compliance und die funktionelle Residualkapazität sind vermindert. Es kann zur Ausbildung von Atelektasen mit Störung des pulmonalen Gasaustausches kommen, welches wiederum das Auftreten von Infektionen begünstigen kann. Besonders häufig sind Menschen mit bereits vorbestehenden Lungenerkrankungen betroffen. Auch das Herz-Kreislaufsystem kann bei starken Schmerzen durch die Aktivierung des sympathoadrenergen Systems in Mitleidenschaft gezogen werden. Es kommt zu Tachykardie, Blutdruckanstieg, peripherer Vasokonstruktion, Zunahme der Herzarbeit und des myokardialen Sauerstoffverbrauchs. Durch postoperative nozizeptive Impulse aus den Eingeweiden können auch Übelkeit und Erbrechen sowie

ein Ileus ausgelöst werden. Die motorische Beweglichkeit der Patienten wird durch den postoperativen Schmerz erheblich herabgesetzt, was bei langen Liegezeiten zum Abbau von Muskelgewebe und der Entstehung von Druckstellen führen kann.

Die Schmerzintensität und die Schmerzdauer werden durch den Zeitpunkt des Beginns der Schmerzbehandlung und der Effektivität der Schmerzbehandlung bestimmt<sup>12</sup>. Die bereits intraoperative Unterdrückung nozizeptiver Impulse vermeidet so eine Schmerzsensibilisierung auf Rückenmarkebene und/oder Thalamusebene<sup>13</sup>.

### **1.3 Epiduralanalgesie**

Von den zur Verfügung stehenden Analgesieverfahren ist vor allem die Epiduralanalgesie geeignet, die operative Stressreaktion zu unterdrücken<sup>14</sup>. Unter anderem besteht bei der Epiduralanästhesie die Möglichkeit, Patienten durch Wegfall der zusätzlichen Sedierung durch systemische Opiode frühzeitig zu mobilisieren, was sicherlich eine wesentliche Voraussetzung für die Reduktion der postoperativen Morbidität darstellt.

Eine Metaanalyse, in der 1.625 Patienten mit Epiduralanalgesie mit 1.583 Patienten verglichen wurden, die eine intravenöse patientenkontrollierte Analgesie erhalten hatten, bestätigte die signifikant wirksamere Analgesie der Epiduralanalgesie<sup>15</sup>. Insgesamt führte die Epiduralanalgesie bei allen Operationen, die in die Stichprobe eingeschlossen waren (Thorax, Abdomen, Becken, Sektio, untere Extremitäten), zu einer signifikant wirksameren Analgesie. Weiterhin konnte in prospektiven klinischen Studien gezeigt werden, dass das Verfahren mit einer geringen Komplikationsrate verbunden ist und zu einer Verkürzung des Krankenaufenthaltes führt im Vergleich zur „patient controlled analgesia“ (PCA) mit Opioiden<sup>16,17</sup>.

Der Epiduralkatheter für die postoperative Schmerztherapie wird üblicherweise vor Einleitung der Narkose gelegt. Über diesen Katheter wird dann postoperativ eine Opioid-Lokalanästhetikum-Lösung epidural appliziert. Für eine bereits intraoperative Anwendung der Epiduralanästhesie in Kombination mit einer Allgemeinanästhesie sind eine Reihe von günstigen Effekten beschrieben:

- Reduktion der postoperativen Pneumonierate<sup>18</sup>
- Verbesserung der abdominellen Motilität<sup>19-22</sup>
- Reduktion der postoperativen Stressantwort, verbunden ist mit einer Verbesserung des postoperativen Ergebnisses<sup>23</sup>

Für die postoperative Stressantwort ist das Schmerzniveau intraoperativ wie postoperativ eine entscheidende Determinante.

Bei Patienten, die sich einem abdominal- oder thoraxchirurgischen Eingriff unterziehen, könnte eine bereits intraoperativ begonnene thorakale Epiduralanästhesie mit dem Ziel einer kompletten Unterdrückung der nozizeptiven Wahrnehmung auf Rückenmarksniveau im Vergleich zu einer inkompletten intravenösen intraoperativen Schmerzausschaltung eine Reduktion des postoperativen Schmerzes bedeuten. Eine Reduktion des postoperativen Schmerzes sollte so zur verminderten postoperativen Analgetikaverordnung führen. Diese Reduktion wiederum sollte weniger unerwünschte Wirkungen von Schmerzmitteln wie die postoperative Übelkeit und Erbrechen verursachen.

### **1.3.1 Definition**

Die Epiduralanästhesie ist ein rückenmarknahes regionales Anästhesieverfahren. Dabei wird das Anästhetikum in den Epiduralraum in die Nähe der zum Rückenmark führenden Nervenfasern appliziert. Der Epiduralraum enthält die Wurzeln der aus dem Rückenmark ziehenden Nerven, Blutgefäße und Fette.

Im Jahre 1898 führte Bier die erste Lumbalpunktion und die erste Spinalanästhesie mit 0,5% Kokainlösung in Kiel durch. Schon 1901 berichteten Sicard und Cathelin unabhängig voneinander über erste Erfahrungen mit der PDA. Curbelo führte dann 1949 die erste kontinuierliche Epiduralanästhesie durch.

Die Weiterentwicklung der lumbalen Epiduralanästhesie führte zur thorakalen Epiduralanästhesie.

Zunächst galt die thorakale Epiduralanästhesie als zu riskant im Vergleich zur lumbalen Epiduralanästhesie, weil das Rückenmark im lumbalen Bereich oberhalb des Niveaus des 2. Lendenwirbels endet. Die direkte Verletzung des Rückenmarks bei der Punktion



ist eine sehr seltene Komplikation.

Bei der heute eingesetzten Technik der thorakalen Epiduralanästhesie wird zumeist eine mediane Punktion durchgeführt (siehe Abbildung 1). Nach lokaler Anästhesie der Einstichstelle wird mit einer Hohlneedle mit stumpfer Spitze unter gleichzeitigem Druck mit einer aufgesetzten, mit physiologischer Kochsalzlösung oder auch Luft gefüllten Spritze der Epiduralraum nach dem *loss-of-resistance* Verfahren identifiziert. Dabei zeigt der plötzlich nachlassende Widerstand das Passieren des Ligamentum flavum und damit das Erreichen des Epiduralraumes an. Durch die Hohlneedle wird dann für ein kontinuierliches Verfahren ein Katheter in den Epiduralraum vorgeschoben.

Dieser Katheter wird in unserer Klinik durch eine subkutane Tunnelung ausgeleitet und mit Pflastern fixiert.

Eine akzidentelle intrathekale Lage wird durch eine negative Aspiration und Injektion einer Testdosis (3 ml Bupivacain 0,5%) ausgeschlossen. Dabei wird eine intrathekale und damit spinale Lage durch eine rasche und über mehrere Segmente ausgedehnte Anästhesie mit der Möglichkeit einer sogenannten „hohen“ Spinalanästhesie angezeigt. Eine akzidentelle intravasale Katheterlage in eine der zahlreichen Venen im Epiduralraum wird durch eine Aspiration von Blut oder durch eine systemische Wirkung des Lokalanästhetikums bis hin zum generalisierten Krampfanfall angezeigt<sup>24</sup>.

**Abbildung 1 Epiduralanästhesie (EPI)**

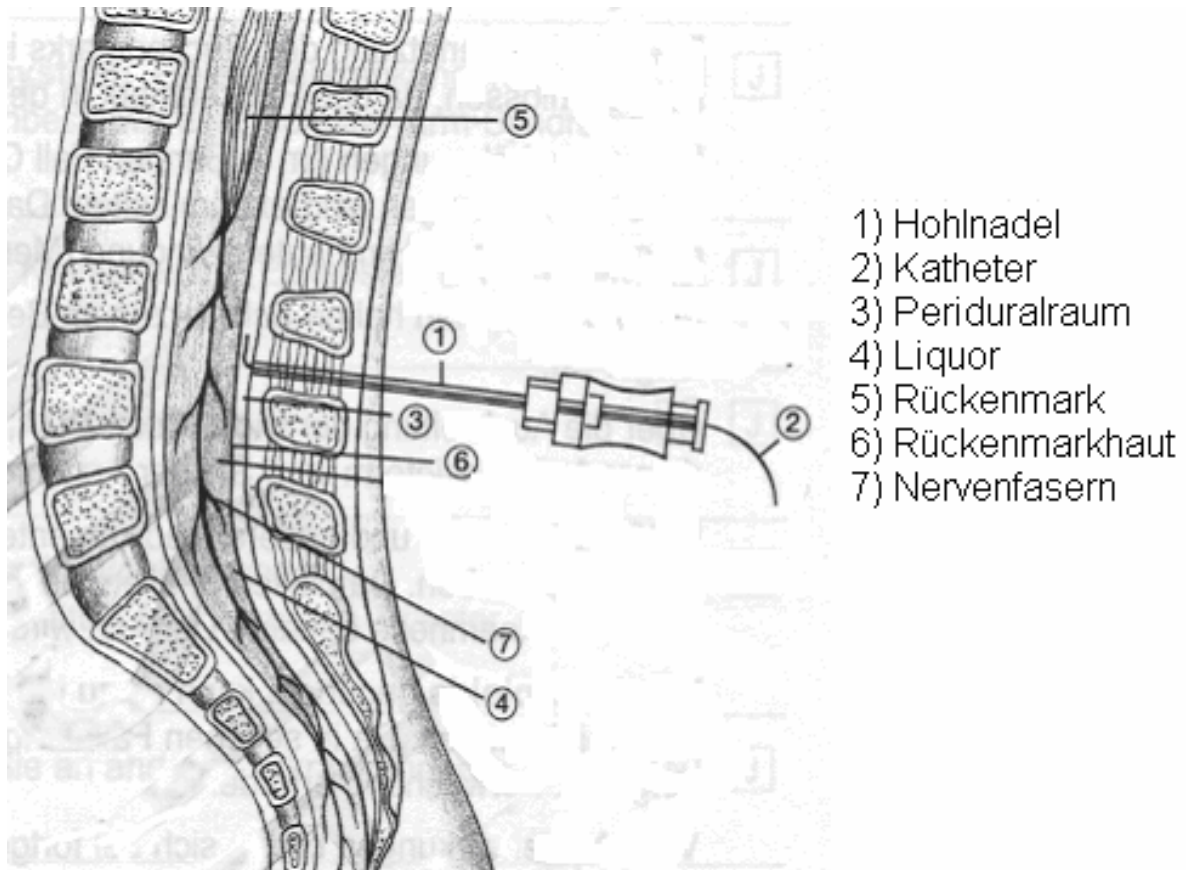


Abbildung entnommen aus: Ullrich, L. Zu- und ableitende Systeme - Fürsorglich pflegen im Hightech-Umfeld, 1. Auflage, Thieme 2000, S. 237  
 (mit freundlicher Genehmigung des Georg Thieme Verlags)

### 1.3.2 Kontraindikationen

Kontraindikationen für eine thorakale Epiduralanästhesie sind<sup>25</sup>:

#### 1.3.2.1 Absolute Kontraindikationen

- Ablehnung durch den Patienten
- lokale Infektionen an der Punktionsstelle
- Allergie auf Lokalanästhetika

### **1.3.2.2 Relative Kontraindikationen**

- generalisierte Infekte, Sepsis
- Gerinnungsstörungen
- neurologische Vorerkrankungen
- degenerative Erkrankungen der Wirbelsäule oder des Rückenmarks
- Hypovolämie, Schock
- signifikante Aortenstenose oder Herzfehler mit Rechts-Links-Shunt und pulmonalem Hypertonus

### **1.3.3 Nebenwirkungen und Komplikationen für die Epiduralanalgesie**

Nebenwirkungen resultieren zum Großteil aus der Blockade vegetativer Fasern.

Dabei spielen Art und Dosierung der verwendeten Medikamente eine wesentliche Rolle (siehe Kap 1.4).

#### **1.3.3.1 Blutdruckabfall**

Durch die Blockade präganglionärer Sympathikusfasern, die zur Dilatation der Arteriolen führen und somit einen Abfall des peripheren Gefäßwiderstandes zur Folge haben, kommt es zumeist zum Blutdruckabfall. Dieses geschieht infolge einer relativen Hypovolämie aufgrund des venösen Poolings mit daraus resultierender Abnahme des venösen Rückstromes. Der Blutdruckabfall tritt meistens innerhalb der ersten 20 Minuten nach Injektion des Lokalanästhetikums auf. Aber auch später kann es noch zu einem Blutdruckabfall kommen. Die Tatsache, dass die kompensatorische Vasokonstriktion im noch anästhesierten Bereich aufgehoben ist, lässt die Patienten auf Ereignisse wie im Beispiel akuten Blutverlust oder Umlagerungsmanöver besonders empfindlich reagieren.

Der Blutdruckabfall geht gelegentlich mit einer Bradykardie einher, deren genaue Ursache noch unbekannt ist.

### **1.3.3.2 Postpunktioneller Kopfschmerz**

Postpunktioneller Kopfschmerz kann nach akzidenteller Duraperforation auftreten. Die Patienten beschreiben einen 24-48h nach der Punktion auftretenden, vorwiegend okzipitalen und beiderseits frontalen Kopfschmerz, der beim Sitzen und im Stehen stärker wird, jedoch im Liegen an Intensität verliert. Als Grund gilt der Verlust von Liquor aus dem Subarchnoidalraum in den Epiduralraum über das bei der Punktion entstandene transdurale Loch. Der Liquordruck im Spinalkanal fällt ab, was zu Traktionserscheinungen an der Dura und den zerebralen Gefäßen führt<sup>10</sup>.

### **1.3.3.3 Epidurales Hämatom**

Bei der rückenmarksnahen Leitungsanästhesie kann es durch versehentliche Punktion eines Gefäßes zur Blutung mit der Gefahr einer Rückenmarkskompression durch ein Hämatom kommen. Leitsymptom sind heftige, meist gürtelförmige Rückenschmerzen und plötzliches Auftreten einer zuvor nicht vorhandenen motorischen Blockade. Diese Gefahr ist bei Gerinnungsstörungen und bei der Verabreichung gerinnungshemmender Medikamente besonders groß<sup>26</sup>.

Nach den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin gilt es, zur Vermeidung eines epiduralen Hämatoms mit der Gefahr der Rückenmarkskompression, eine mindestens vierstündige Pause<sup>27</sup> einer Antikoagulationstherapie mit unfraktioniertem Heparin (low dose oder high dose) vor einer epiduralen Punktion und mindestens zwei Stunden nach der Punktion einzuhalten.

Bei Verwendung von niedermolekularem Heparin ist vor einer epiduralen Punktion eine mindestens zwölf- (low dose) bzw. vierundzwanzigstündige (high dose) Pause einzuhalten; nach der Punktion muss wenigstens eine zweistündige Unterbrechung der Heparinabgabe erfolgen.

### **1.3.3.4 Neurologische Komplikationen**

Als Ursachen neurologischer Schäden werden heute die Schädigungen des Rückenmarks oder der Nervenwurzeln durch das Lokalanästhetikum, durch Traumata oder aber durch Einblutung in den Rückenmarkskanal angenommen. Auch eine bakterielle Kontamination oder Durchblutungsstörungen des Rückenmarks sind

mögliche Ursachen. Es ist zu bedenken, dass neurologische Ausfälle, die nach Anästhesie auftreten, durchaus auch auf vorbestehende neurologische Erkrankungen beruhen können. Hier sollte insbesondere auf bereits bestehende neurologische Probleme geachtet werden, bzw. frühzeitig eine fachneurologische Untersuchung durchgeführt werden.

### **1.3.3.5 Infektionen**

Infektionen bei Katheterverfahren sind häufig. Für epidurale Katheterverfahren wurden oberflächliche Infektionsraten zwischen 1,17 und 9,76% beschrieben<sup>28, 29, 30</sup>.

Es scheinen rückenmarksnahe Verfahren eine höhere Rate an Infektionen aufzuweisen als peripherer Verfahren. Im Vordergrund steht die Infektion der Kathetereintrittsstelle. Besonders die Mehrfachpunktionen der Haut scheinen mit einem höheren Risiko einer Infektion assoziiert zu sein als die Einmalpunktion. Mit steigender Zuordnung in der Klassifikation der American Society of Anesthesiologists (ASA) scheint ebenfalls eine höhere Rate an Infektionen assoziiert zu sein<sup>30</sup>. Abszesse im subkutanen Bereich sind deutlich seltener. Die Inzidenz von epiduralen Abszessen ist sehr selten. Das Risiko liegt zwischen etwa 1:5000 bis 1:5000000<sup>31,32</sup>.

Klinische Symptome sind Rückenschmerzen, Nervenirritationen, motorische Schwäche sowie ein Anstieg der Entzündungsparameter.

Hygienestandards sollten daher streng eingehalten werden.

### **1.3.3.6 Totale Spinalanästhesie**

Ursache der totalen Spinalanästhesie ist die akzidentelle Spinalanästhesie bei geplanter Epiduralanalgesie.

Dabei kommt es zu einer vollständigen Sympathikusblockade und einer Lähmung des Zwerchfells. Die hohe Ausbreitung der Anästhesie führt zu Atemstillstand und Kreislaufversagen.

Symptome, die auf eine totale Spinalanästhesie hindeuten, sind:

- Unruhe und Atemnot
- Schwerer Blutdruckabfall
- Atemstillstand
- Pupillenerweiterung
- Bewusstseinsverlust.

## **1.4 Medikamente für die Epiduralanalgesie**

### **1.4.1 Opioide**

In Deutschland sind Morphin und Sufentanil zur rückenmarksnahen Anwendung zugelassen.

Die Grundlage des rückenmarksnahen Einsatzes von Opioiden war die Entdeckung der spezifischen Opioidrezeptoren am Rückenmark, die sich zum Großteil im Hinterhorn befinden. Bei epiduraler Injektion gelangt das Opioid entweder über die Dura mater in den Liquor cerebrospinalis und diffundiert von dort in das Rückenmark oder es gelangt durch Resorption in den systemischen Kreislauf. Über beide Wege erreicht die Substanz die Rezeptoren des Gehirns und die des Rückenmarks. Den größten Anteil an der Analgesie hat aber die Bindung an die Opioidrezeptoren, die sich in der Substantia gelatinosa im Hinterhorn des Rückenmarks befinden<sup>33</sup>. So hemmen Opioide die synaptische Überleitung starker afferenter nozizeptiver Impulse aus der traumatisierten Peripherie. Als ihr wichtigster Vorteil zur postoperativen Therapie gilt, dass sie gegenüber der Lokalanästhesie sowohl die Motorik als auch die vegetative Reaktionsfähigkeit des Organismus unbeeinflusst lassen<sup>34</sup>. Auch bleiben wichtige sensible Funktionen wie leichte Berührung und Propriozeption erhalten.

Es stehen verschiedene Substanzen zur epiduralen Verabreichung zur Verfügung, die sich in ihrer Wirkdauer und ihrem Wirkungseintritt unterscheiden. Abhängig sind Wirkungseintritt und –dauer auch hier von den physiochemischen Eigenschaften der einzelnen Substanzen, wobei die Lipidlöslichkeit der Substanzen besonders ausschlaggebend ist. Nicht nur die Speicherung im epiduralen Fett steht mit der

Lipophilie der Substanzen in Zusammenhang, sondern auch die Aufnahme in die epiduralen Venen, die Diffusion durch die Meningen sowie die Verteilung im Liquor und die Ausdehnung im Rückenmark sind von ihr abhängig<sup>35</sup>. Aus diesem Grund weist z.B. das sehr lipophile Sufentanil einen kurzen Wirkanstieg auf, hat aber auch eine kurze Wirkdauer. Morphin, welches im Gegensatz dazu sehr hydrophil ist, hat einen späten Wirkungseintritt und eine lange Wirkdauer.

Untersuchungen haben gezeigt, dass die epidurale Applikation gegenüber einer systemischen Gabe eine Reduktion der Dosis und der Nebenwirkungen ermöglicht.

Trotzdem bewiesen Studien, dass dieses nur für einzelne Opioide zutrifft<sup>36,37</sup>.

Eine Subgruppenanalyse zeigte, dass dieser Effekt allerdings nur beobachtet wird, wenn Lokalanästhetika mit lipophilen Opioide (Fentanyl, Sufentanil) appliziert werden<sup>15</sup>.

Eine Monotherapie mit hydrophilen Opioid (Morphin) war der intravenösen Opioidtherapie nicht überlegen.

Epidurale Gabe von lipophilen Opioiden (wie z.B. Fentanyl und Sufentanil) benötigen signifikant weniger Dosierung als die intravenöse Gabe bei gleicher oder besserer Schmerzlinderung<sup>38,39</sup>.

Gleichzeitig ist die segmentale analgetische Wirkung von lipophilen Opioiden infolge der raschen vaskulären Absorption aus dem Epiduralraum nur von kurzer Dauer. Für eine längerfristige postoperative Schmerztherapie ist daher eine kontinuierliche Infusion nötig, die jedoch zu systemisch wirksamen Spiegel führen kann<sup>37,40</sup>.

Besonders Sufentanil scheint diesbezüglich günstige pharmakologische Eigenschaften aufzuweisen. Bei Sufentanil handelt es sich um das Opiat mit der höchsten analgetischen Potenz (1000fach höher als Morphin). Es handelt sich um ein Thenylderivat des Fentanyls, welches lipophiler ist<sup>41</sup>. Eine Kumulation des Sufentanils zu exzessiv hohen Werten im Plasma findet nicht statt, sondern die Substanz bleibt im Liquor höher konzentriert als im Plasma<sup>42</sup>. Kinetikanalysen von Sufentanil zeigen, dass die Plasmaspiegel über einen Zeitraum von ca. zwei Tagen ansteigen, anschließend werden stationäre Werte gemessen. Eine ständige Kumulation in gefährliche Konzentrationsbereiche wird somit nicht beobachtet, was auf eine schnelle Plasmaclearance zurückgeführt wird. Sufentanil kann aufgrund seiner hohen Potenz

noch analgetische Wirkungen entfalten, wenn dies mit niedriger potenten Opiaten nicht mehr möglich ist<sup>43</sup>.

Opioide führen nach Einhaltung der Dosisgrenzen und der Überwachungsregeln sehr selten zu schwerwiegenden Komplikationen. Zu den typischen Nebenwirkungen zählen Übelkeit und Erbrechen, Harnverhalten, Pruritus, Sedierung und Atemdepression sowie Hemmungen der Magen-Darm-Peristaltik. Bei der epiduralen Verabreichung von Sufentanil als Bolus zeigte sich in verschiedenen Untersuchungen in 5-15% der Fälle Übelkeit und Erbrechen. Harnverhalten trat in bis zu 5% der Fälle auf. Die Häufigkeit von Juckreiz wurde in 5-55% angegeben. Zu einer Atemdepression kam es <4h post infusionem extrem selten, eine verzögerte Atemdepression <4h post infusionem trat nach einer epiduralen Verabreichung von Sufentanil nicht auf<sup>44</sup>. Noch seltener kommt es bei kontinuierlicher Infusionsanalgesie zum Auftreten von Atemdepression.

Die  $\beta$ -Eliminationshalbwertszeit von Sufentanil liegt bei 2,5h. Die hepatische Biotransformation besteht vorwiegend in einer N-Dealkylierung am Piperidinstickstoffatom (in Abhängigkeit des Cytochrom P-450 3A4,<sup>45</sup>) sowie einer O-Demethylierung, wobei tierexperimentell über 20 Metaboliten, u.a. Desmethylsufentanil, nachgewiesen wurden. Der hepatische Biotransformationsmechanismus ist einfach und sollte auch bei eingeschränkter Leberfunktion aufrecht erhalten sein; die hepatische Elimination hängt dagegen von der hepatischen Extraktionsrate ab, die ihrerseits von der hepatischen Perfusion bestimmt wird. Eine Untersuchung von Chauvin et al.<sup>46</sup> konnte die Abhängigkeit der Pharmakokinetik bei eingeschränkter Leberfunktion allerdings nicht bestätigen. Sufentanil unterliegt wie Alfentanil einer extrahepatischen Clearance; ein signifikanter pulmonaler First-pass-Effekt ist nachgewiesen worden und hat in einigen Messungen bei kontinuierlicher i.v.-Gabe bis zu 50% der Dosis betragen: dies entspräche einem pulmonalen Verteilungsvolumen von über 20l<sup>47</sup>. Wegen des lipophilen Charakters (tubuläre Reabsorption) wird renal <1% der Muttersubstanz ausgeschieden. Eine renale Insuffizienz sollte keine relevante Plasmakonzentrationserhöhung der Muttersubstanz zur Folge haben, jedoch möglicherweise einen Anstieg von aktiven nierenpflichtigen Metaboliten wie Desmethylsufentanil induzieren.

Sufentanil hat den höchsten therapeutischen Index aller klinisch eingesetzten Opioide. Es bietet in Bezug auf perioperative hämodynamische Nebenwirkungen eine gleiche bis höhere kardiovaskuläre Stabilität, einen verbesserten Antinozizeptionsschutz sowie optimale Aufwachbedingungen (Intubation, Hautinzision etc. ). Sufentanil ist derzeit das



Referenzopioid für perioperativen Antinozizeptionsschutz für Herz- und Thoraxchirurgie sowie TIVA-Techniken zu Anästhesie- und Intensivmedizin zwecken<sup>48</sup>.

Die rückenmarksnahe Applikation (als Bolus, repetitiv oder kontinuierlich) von Sufentanil (allein oder in Kombination mit Lokalanästhetika) für perioperativen Antinozizeptionsschutz, postoperative Analgesie, geburtshilflicher Analgesie sowie Palliativmedizin gilt in vielen Ländern als Referenztechnik<sup>49,50,51,52</sup>.

#### **1.4.2 Lokalanästhetika**

Um die opioidinduzierten systemischen Nebenwirkungen zu reduzieren, werden lipophile Opioide mit einem Lokalanästhetikum kombiniert.

Lokalanästhetika sind die klassischen Medikamente für die Epiduralanalgesie, vor allem langwirksame Lokalanästhetika wie Bupivacain und Ropivacain.

Obwohl Gogarten et al. in klinisch relevanten Dosierungen keine Unterschiede bei den Nebenwirkungen und der Analgesie zwischen Ropivacain und Bupivacain nachweisen konnte<sup>53</sup>, wird weiterhin der Einsatz von Ropivacain bevorzugt.

Ropivacain (1-Propyl-2'-6'-Pipicoloxylipid), ein N-propyl-Homologon des Bupivacains, wird mit einer Reinheit von 99,5% als reines S-Enantiomer vermarktet. Ropivacain weist wie Bupivacain mit 94% eine hohe Proteinbindung auf, welche für die lange Wirkdauer der Substanz verantwortlich ist.

Die geringe Fettlöslichkeit von Ropivacain ist der Grund für ein vermindertes Penetrationsvermögens in den mit starken Myelinscheiden versehenen Typ-A-Motorneuronen. Sie wird deshalb für den geringeren Einfluss auf die Motorik verantwortlich gemacht. Das geringe Auftreten von motorischen Blockaden bei der Verwendung von Ropivacain stellt einen wichtigen Vorteil bei Patienten, die frühzeitig mobilisiert werden sollen, dar<sup>54</sup>.

In tierexperimentellen Studien konnte gezeigt werden, dass Ropivacain eine erheblich geringere Kardio- und ZNS-Toxizität zeigt als Bupivacain.

Zudem besitzt Ropivacain eine schnellere Clearance und daher eine kürzere Plasmahalbwertszeit als Bupivacain.

Bei einem theoretisch geringeren Nebenwirkungspotential mit Ropivacain wird eine ähnliche Analgesiequalität wie mit Bupivacain erzielt<sup>53,55</sup>.

In mehreren Studien konnte nachgewiesen werden, dass die beste Dosierung zur postoperativen Analgesie mit geringster Motorblockade die 0,2%ige Konzentration von Ropivacain ist<sup>56,57</sup>.

## **1.5 Präoperative Aufklärung**

Im Rahmen der Aufklärung über den geplanten Eingriff und das dafür erforderliche Anästhesieverfahren sollten die zu erwartenden postoperativen Schmerzen sowie deren Behandlungsmöglichkeiten angesprochen werden. Zusätzlich sind die Patienten über die Methoden zur Schmerzerfassung und Schmerzdokumentation zu informieren. Vorurteile gegenüber der Therapie mit Opioiden und Ängste vor der Punktion einer epiduralen Analgesie, lassen sich ausräumen. Gleichzeitig erhalten die behandelnden Ärzte in den Gesprächen wertvolle Informationen über die „Schmerzerfahrung“ und den Gesundheitszustand des Patienten.

Dabei werden in Abhängigkeit vom bevorstehenden Eingriff und der zu erwartenden Intensität der postoperativen Schmerzen dem Patienten die Bedeutung und Tragweite einer effektiven Schmerztherapie erklärt und die dafür vorgesehenen Methoden unter Einschluss möglicher Alternativen vorgestellt. Bei Eingriffen mit hoher Schmerzintensität sollten dabei so oft wie möglich regionale Verfahren zur Schmerzreduktion gewählt werden, da diese eine kontinuierliche Schmerzfreiheit und schmerzarmes Aufwachen aus der Narkose gewährleisten.

Zum Abschluss des Aufklärungsgesprächs, das in der Regel mit der Einholung der Einverständniserklärung endet, sind die Patienten laienverständlich über typische Nebenwirkungen und Komplikationen aufzuklären. Dazu gehören auch solche, die selten oder sogar sehr selten sind, die aber für den Patienten besonders schwere

Folgen nach sich ziehen, wenn sie eintreten.

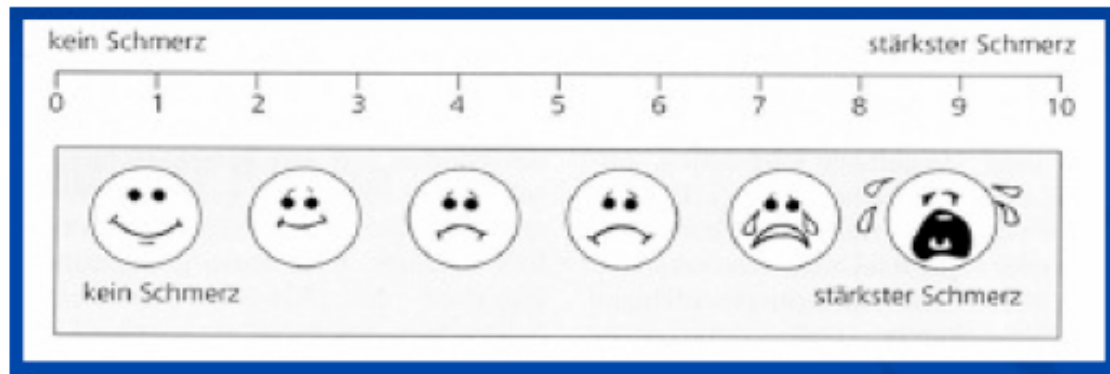
Die Frage, ob über seltene Risiken aufzuklären ist, ist nach gültiger Rechtsprechung nicht abhängig von deren Frequenzdichte. Nach der Rechtsprechung müssen bei rückenmarknahen Leitungsanästhesien neben den typischen verfahrensbedingten Komplikationen auch die potenziellen Gefahren einer bleibenden Lähmung und einer Paraplegie angesprochen werden (Uhlenbruck, 1994; Bundesgerichtshof, Myelographie-Urteil, 1995). In diesem Zusammenhang ist stets auf das Risiko eines spinalen Hämatoms bei der perioperativen Thromboembolieprophylaxe sowie bei erworbenen und angeborenen Gerinnungsstörungen und den sich daraus ergebenden Konsequenzen hinzuweisen. Als Grundlage bei der Beratung des Patienten und für seine individuelle Entscheidung sind die Empfehlungen der entsprechenden Fachgesellschaften heranzuziehen.

## **1.6 Schmerzmessung und Schmerzdokumentation**

Die Schmerzempfindung ist eine sehr variable und multidimensionale Größe, die durch individuelle Erfahrung und Bewertung von Schmerz im eigenen Kulturkreis geprägt wird. Der Erfolg oder Misserfolg einer Schmerztherapie lässt sich nur mittels Schmerzmessung beurteilen, daher ist eine Erfassung der Schmerzintensität und deren Dokumentation in der Krankenakte als qualitätssichernde Maßnahme einer effektiven Schmerztherapie zwingend erforderlich.

Da in der Akutschmerztherapie die Maxime: *„Als Schmerz gilt das, was der Patient empfindet“* Gültigkeit hat, sind subjektive Messverfahren am besten geeignet, die vom Patienten empfundene Schmerzintensität zu quantifizieren. Als verlässliche Messinstrumente stehen numerische (NRS) sowie visuelle Analogskalen (VAS) und verbale Ratingskalen (VRS) zur Verfügung.

Kinder ab dem Vorschulalter sind in der Lage mit einer „Smiley-Skala“ die Intensität ihrer Schmerzen zu quantifizieren.

**Abbildung 2: Smiley-Skala**

Bei jüngeren Kindern und Säuglingen ermöglichen Fremdbeobachtungsskalen, das Ausmaß postoperativer Schmerzen und des postoperativen Unbehagens zu bewerten.

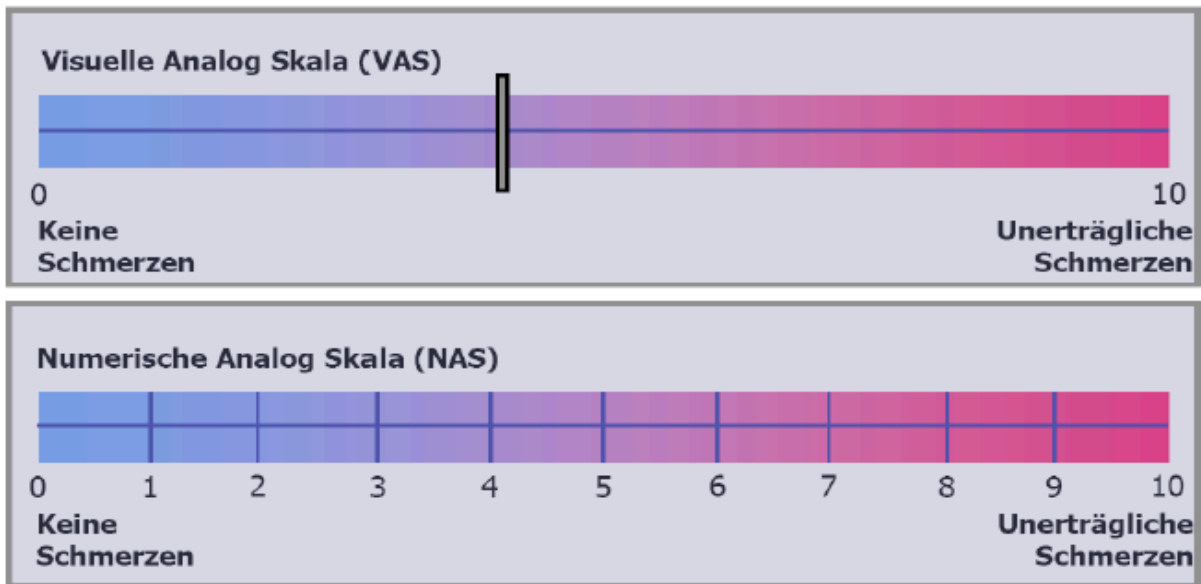
Bei einer numerischen Ratingskala (NRS) gibt der Patient seine empfundene Schmerzstärke als Zahl in einem Bereich zwischen 0–10 an (0 = kein Schmerz, 10 = stärkster vorstellbarer Schmerz).

Bei dem Messverfahren der visuellen Analogskala (VAS) geben die Patienten die empfundene Schmerzstärke auf einer Linie an, deren eines Ende „kein Schmerz“ und das andere den „stärksten vorstellbaren Schmerz“ darstellt. Ein Wert zwischen 0–10 (0 = kein Schmerz, 10 = stärkster vorstellbarer Schmerz) lässt sich ablesen.

NRS- und VAS-Skalen werden für den täglichen Routineeinsatz von Pharmaherstellern als Schmerzlineale zur Verfügung gestellt.

Mit einer verbalen Ratingskala (VRS) wird die Intensität des Schmerzes anhand der Verbalisierung in „kein“, „mäßiger“, „mittelstarker“, „starker“ und „stärkster vorstellbarer Schmerz“ quantifiziert.

**Abbildung 3: Analog Skalen**



Die Messung der vom Patienten empfundenen subjektiven Schmerzintensität sollte postoperativ mindestens zwei bis drei Mal täglich in Ruhe und unter Belastung (z.B. Mobilisierung, Atemtherapie) durch geschultes Pflegepersonal oder durch den Akutschmerzdienst erhoben und wie Blutdruck, Herzfrequenz und Temperatur in der Patientenkurve dokumentiert werden. Die Qualität der postoperativen Schmerztherapie lässt sich dadurch verbessern, was zur Steigerung der Patientenzufriedenheit beitragen wird. Der zeitliche Mehraufwand wird wegen der effektiveren postoperativen Schmerztherapie durch eine raschere Rekonvaleszenz und den sich daraus ergebenden Wettbewerbsvorteil gegenüber anderen Krankenhäusern mehr als wettgemacht.

## 1.7 Aktuelle Problemstellung

In der Literatur findet man keine einheitliche Empfehlung zur Dosierung eines Opioids in Kombination mit 0,2%igem Ropivacain zur epiduralen Anwendung. Einige Autoren erzielen mit höheren Dosierungen ( $1 \frac{\mu\text{g}}{\text{ml}}$ ) eine gute Analgesie in der frühen postoperativen Phase nach Oberbauch- und thoraxchirurgischen Eingriffen, dieses jedoch nicht mit erheblichen Nebenwirkungen (Pruritus, PONV)<sup>42, 58, 59</sup>.

Andere Autoren beschreiben bei einem mittleren Dosisbereich von  $0,5 \frac{\mu\text{g}}{\text{ml}}$  Sufentanil nach ausgedehnten abdominalchirurgischen Operationen (sowohl in Ruhe als auch bei Mobilisierung) eine sehr gute postoperative Analgesie<sup>47</sup>.

Das zentrale Problem, dass es bisher keine allgemein gültige Dosisempfehlung gibt, obwohl zahlreiche Publikationen veröffentlicht sind, sind die jeweils kleinen heterogenen Patientenkollektive der einzelnen prospektiven Studien.

Aufgrund der Seltenheit wichtiger Nebenwirkungen (Pruritus, Übelkeit, Erbrechen), der Komplexität der Einflussgrößen und der technischen Schwierigkeiten bei der Durchführung von Epiduralanästhesie ist es außerordentlich aufwendig, randomisierte kontrollierte Studien durchzuführen.

Zur Ermittlung der Dosisempfehlung müssen große Patientenkollektive herangezogen werden.

Gegenstand der retrospektiven epidemiologischen Untersuchung ist der Vergleich unterschiedlicher Dosierungen von Sufentanil ( $0,5 \frac{\mu\text{g}}{\text{ml}}$  versus  $1,0 \frac{\mu\text{g}}{\text{ml}}$ ) für die Epiduralanalgesie (PDA) mit Ropivacain zur postoperativen Schmerztherapie nach abdominalen und thoraxchirurgischen Eingriffen bei 1000 Patienten. Dabei wurde besonderer Wert auf die Quantifizierung der Nebenwirkung bei unterschiedlichen Dosierungen gelegt.

## 2 METHODIK

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Charité befürwortet; eine Stellungnahme befindet sich im Anhang.

### 2.1 Patientenauswahl

Anhand des Archivs der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin, wurden die Patientenakten der Patienten ausgewertet, die aufgrund eines abdominalchirurgischen oder thoraxchirurgischen Eingriffs zur postoperativen Schmerztherapie mit einem thorakalen Epiduralkatheter versorgt wurden.

Der Beobachtungszeitraum wurde vom 1.1.2005 bis 1.9.2007 gewählt, da in diesem Zeitraum an der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin zwei unterschiedliche Sufentanildosierungen bei gleicher Ropivacaindosis für die Epiduralanalgesie verwendet wurden.

Aufgrund der Seltenheit relevanter Nebenwirkungen (Pruritus, Übelkeit und Erbrechen) und der Komplexität der Einflussgrößen wurden Daten von 1000 Patienten retrospektiv in die Studie eingeschlossen.

Die Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt:

- Gruppe 1 (n=500): Patienten, bei denen der Epiduralkatheter mit einer Dosis von 0,2% Ropivacain und  $1,0 \frac{\mu\text{g}}{\text{ml}}$  Sufentanil zugesetzt wurde.
- Gruppe 2 (n=500): Patienten, bei denen der Epiduralkatheter mit einer Dosierung von 0,2% Ropivacain und  $0,5 \frac{\mu\text{g}}{\text{ml}}$  Sufentanildosis bestückt wurde.

### **2.1.1 Einschlusskriterien:**

- abdominalchirurgische oder thoraxchirurgische Operation, bei denen an der Klinik nach Standard Operating Procedures (SOP) ein Epiduralkatheter zur postoperativen Schmerztherapie eingesetzt wurde
- Personen über 18 Jahre
- vollständige prä- und postoperative Dokumentation
- Ropivacaindosierung von 0,2%

Zur Einschätzung der Effekte der unterschiedlichen Sufentanildosen wurden Daten der präoperativen Visite, Narkoseprotokolle, Katheteranlage-Protokolle, Verlaufsdokumentationen und NRS-Überwachungsbögen analysiert.

## **2.2 Datenerfassung**

Die postoperative Nachversorgung und Datenerfassung erfolgte durch den Akutschmerztherapiedienst (ASD). Bei der Schmerzdokumentation, der Schmerztherapie und der Therapie der Nebenwirkungen richtet sich der ASD an die Standard Operating Procedures (SOP) der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité und nutzt standardisierte Verlaufsdokumentationen.

Folgende Parameter wurden analysiert:

### **2.2.1 Demographische und intraoperative Daten**

Zur Charakterisierung des Patientenkollektivs wurden demographische und klinische Variablen zur Beschreibung des Patientenkollektivs erhoben. Diese Daten stellen im Rahmen dieser Untersuchung keine Outcomeparameter dar, sondern dienen dem Zweck, die Vergleichbarkeit der Kollektive zu beurteilen.



## **2.2.2 Schmerz**

Anhand des an der Klinik verwendeten Akutschmerzdienst-Protokolls wurden die Schmerzintensitäten mittels der Numerischen Rating Skala (NRS) erfasst. Das Schmerzniveau in Ruhe und Belastung wurde in sechsständlichen Intervallen erhoben. Für jeden Patienten lagen in der Regel mindestens zwei NRS-Werte pro Tag vor. Der niedrigste Wert, der von den Patienten angegeben werden konnte, lag auf der NRS-Skala bei 0, der höchste bei 10 (0=kein Schmerz; 10=maximaler Schmerz).

Für jeden Patienten wurde ein Mittelwert seiner täglichen Schmerzscores gebildet. Die Verteilung dieser Mittelwerte glich einer Normalverteilung. Diese individuellen Mittelwerte wurden zu (Gruppen)-Mittelwerten (inklusive Standardabweichung) zusammengefasst und stellen damit die durchschnittliche Schmerzbelastung aller Patienten der jeweiligen Gruppe an den betreffenden Tag dar.

Als Interventionsgrenze sind laut SOP der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité ein NRS-Wert über 3 in Ruhe festgelegt worden. Für NRS-Werte in Bewegung wird ein Schmerzniveau von unter 5 auf der NRS-Skala toleriert.

Zusätzlich wurde der relative Anteil der jeweiligen Patientengruppe ermittelt, deren NRS-Wert in Ruhe über 3 lag und deren NRS-Wert in Bewegung über 5 lag, um die Zielgrößen (NRS-Ruhewert unter 3 /NRS-Belastungswert unter 5) besser darzustellen.

## **2.2.3 Schmerzmittelbedarf**

### **2.2.3.1 Ropivacain/Sufentanil Bedarf**

Direkt postoperativ erhielten alle Patienten in beiden Gruppen eine patientenkontrollierte Analgesie (PCEA, Patient Controlled Epidural Analgesia). Die angeschlossenen Pumpen applizierten eine konstante Menge des Ropivacain/Sufentanil-Gemisches. Zusätzlich konnte der Patient, seinem subjektiven Bedarf entsprechend, einen Bolus (4ml) per Knopfdruck anfordern bzw. das betreuende Personal eine Bolusapplikation erteilen oder die eingestellte Basisrate erhöhen. Jede Anforderung oder Änderung wurde vom Akutschmerzdienst erfasst und dokumentiert.

Der kumulative Schmerzmittelbedarf an dem Ropivacain/Sufentanil-Gemisch pro Tag stellt die Summation aus der arztseitig eingestellten Basalrate sowie der Menge und

Häufigkeit der zusätzlich durch den Patienten oder dem Pflegepersonal angeforderten Boli dar.

### **2.2.3.1 Co-Analgetika**

Bei Erreichen eines Ruhe-Schmerzscore von 3 oder größer auf der NRS-Skala wurde (laut SOP) der Akutschmerzdienst informiert. Wenn trotz Ausschluss einer sekundären Dislokation, einer Modifikation der Laufrate über den Schmerzkatheter oder einer direkten epiduralen Schmerzmittelapplikation keine ausreichende Schmerzfreiheit zu erreichen war, wurden zusätzlich orale oder intravenöse Nichtopioid-Analgetika oder niederpotente Opioide verabreicht.

Der Zeitpunkt und die Medikamentenmenge wurden im Schmerzprotokoll fixiert. Im Rahmen der Auswertung wurde die Zahl der Patienten mit zusätzlicher Schmerzmittelapplikation erfasst. Dabei wurde die Schmerzmitteldosis von Metamizol, Tramadol und Diclofenac ermittelt und ausgewertet.

Da die Gruppe 1 keine weiteren Co-Analgetika nutzte und in der Gruppe 2 nur zwei Patienten ein COX-2-Inhibitor erhielten, wurden die COX-2-Inhibitoren nicht in die Auswertung aufgenommen.

### **2.2.4 Nebenwirkungen**

#### **2.2.4.1 Übelkeit, Erbrechen und Pruritus**

Die Patienten wurden während der täglichen Schmerzvisiten nach Auftreten von Übelkeit, Erbrechen und Juckreiz befragt. Jedes Ereignis von Übelkeit, Erbrechen und Juckreiz wurde im Schmerzprotokoll dokumentiert.

#### **2.2.4.2 Atemdepression und neurologische Schäden**

Bei den täglichen Visiten des ASD wurden anhand klinischer Zeichen das Auftreten eventueller pulmonaler Komplikationen und motorischer Paresen erfasst.

### 2.2.4.3 Epidurale Infektionen

Bei jeder Visite wurde gezielt nach eventuell neu aufgetretenen Infektionen geschaut.

## 2.3. Datensicherung und Statistik

Die erhobenen Daten wurden in einer Tabelle des Programms Excel (Microsoft Office Excel 2007 Version) gespeichert und aufgearbeitet.

Kleinere Rechenoperationen (Module), wie z.B. die Errechnung von Aufenthaltsdauer, die Katheterliegedauer und der Medikamentenverbrauch sowie die graphische Darstellung wurde durch das o.g. Programm durchgeführt.

Zur statistischen Auswertung des Datenmaterials fand das Programm SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Version 17 für Windows (Chicago, IL, USA) Anwendung.

In der Regel wurden zur Deskription der Mittelwert sowie die Standardabweichung angegeben.

Alle Variablen wurden zunächst anhand des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung geprüft. Die Prüfung auf Unterschiede zwischen den Gruppen erfolgte mit dem Kruskal-Wallis-Test. Bei nominalen Variablen wurden die Gruppenunterschiede in der Häufigkeitsverteilung mittels  $\chi^2$ -Test nach Pearson geprüft. Falls sich im globalen Test ein signifikanter Unterschied ergab, kam bei nichtparametrischen Daten der Mann-Whitney-U-Test für unverbundene Stichproben zur Anwendung. Bei parametrischen Daten wurde der  $\chi^2$ -Test bzw. der Fisher's-Exakt-Test angewandt um festzustellen, welche Gruppen sich unterschieden. Die p-Werte wurden anschließend mit der Alpha-Adjustierung nach Bonferroni-Holm korrigiert.

Die Signifikanzprüfungen im zeitlichen Verlauf für die einzelnen Gruppen sowie Gruppenunterschiede im Zeitverlauf erfolgten mittels der nichtparametrischen Analyse longitudinaler Daten nach Brunner (Rangvarianzanalyse). Es wurde ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  festgelegt.

Hinsichtlich der Fallzahlplanung wurden folgende Überlegungen zugrunde gelegt:

Eine retrospektive Analyse früherer Daten des Akutschmerzdienstes ergab, dass die Inzidenz an Patienten mit Epiduralanalgesie, die höhere NRS-Ruhewerte als 3 angaben und Co-Analgetika benötigen, bei 5,3% liegt.

Eine Reduktion der Zusatzmedikation und der Schmerzempfindung betrachteten wir als klinisch und ökonomisch bedeutungsvoll. Um mit einer Power von 80% und einem Signifikanzniveau von 0,05 diesen Unterschied nachzuweisen, wurde eine Patientenzahl von 489 in jeder Gruppe berechnet.

Unter Berücksichtigung der geschätzten Drop-out Rate wurde die Fallzahl auf 500 Patienten pro Gruppe angepasst.

### **3 ERGEBNISSE**

#### **3.1 Demographische Daten**

Das gesamte Untersuchungskollektiv besteht aus 1000 Patienten (n=1000).

Die Verteilung auf die zwei Gruppen ist gleichmäßig.

Um die Vergleichbarkeit der beiden Untersuchungsgruppen zu gewährleisten, wurden die Patienten auf studienrelevante Unterschiede der biometrischen Daten geprüft.

Tabelle 1: Demographische Daten

	Gruppe 1 (n=500)		Gruppe 2 (n=500)		p-Wert
<b>Geschlecht</b>					
<b>weiblich</b>	297		245		0,001
<b>männlich</b>	203		255		0,001
<b>Alter</b>	58,4	(13,4)	59,8	(13,7)	0,48
<b>Größe (cm)</b>	169,5	(9,1)	170,0	(9,3)	0,08
<b>Gewicht (kg)</b>	72,6	(15,7)	75,2	(15,8)	0,27
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>	25,2	(4,8)	25,9	(4,7)	0,35
<b>ASA</b>					
<b>ASA I</b>	34		31		0,1
<b>ASA II</b>	258		295		0,02
<b>ASA III</b>	198		168		0,05
<b>ASA IV</b>	10		5		0,2
<b>keine Angabe</b>	0		1		

Zahlen in Klammern bezeichnen die Standardabweichungen, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

ASA = American Society of Anesthesiologists Classification

Aus den in der Tabelle 1 dargestellten Daten ist zu entnehmen, dass es hinsichtlich der demographischen Parameter Alter, Körpergröße, Körpergewicht und Body Mass keine signifikanten Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen gab.

Das mittlere Alter des gesamten Patientenkollektivs betrug 59,1 Jahre (SD: 13,6 Jahre), die mittlere Größe lag bei 169,8 cm (SD: 9,2 cm) und das mittlere Gewicht bei 73,9 kg (SD: 15,8 kg).

Das Verhältnis der weiblichen zu den männlichen Probanden war in der Gruppe 1 deutlich höher als in der in der Gruppe 2 ( $p = 0,001$ ).

Im Körpergewicht und BMI zeigten sich keine statistisch auffälligen Unterschiede.

### 3.2. Intraoperative Daten

Tabelle 2: Intraoperative Daten

	Gruppe 1 (n=500)		Gruppe 2 (n=500)		p-Wert
Abdominalchirurgie	488		404		≤ 0,001
Thoraxchirurgie	12		90		≤ 0,001
keine Angabe	0		6		
OP-Dauer (Minuten)	251,2	(114,0)	229,4	(108,0)	0,19
Behandlungsdauer des Akutschmerzdienstes (Tage)	7,1	(2,6)	4,3	(2,5)	≤ 0,001

Angegeben sind Mittelwerte und Standardabweichungen in Klammern, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

In der Gruppe 1 wurden zum größten Teil abdominalchirurgische Eingriffe durchgeführt. In der Gruppe 2 waren zwar die meisten dokumentierten Eingriffe aus dem Fachbereich Abdominalchirurgie, aber es waren deutlich mehr thoraxchirurgische Eingriffe in diesem Patientenkollektiv erfasst.

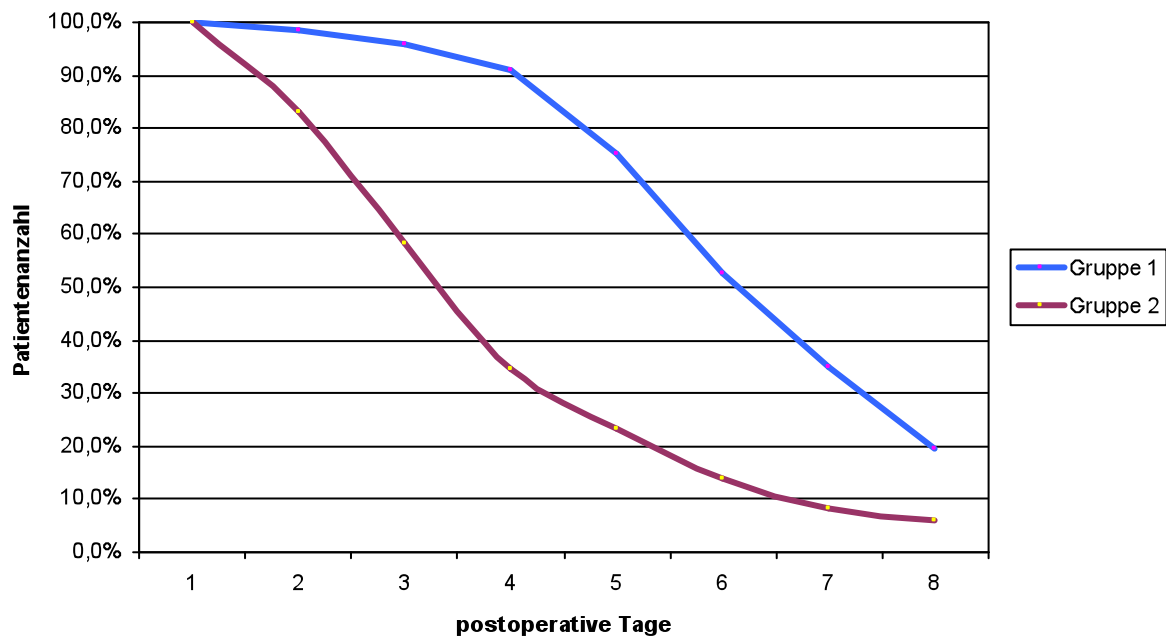
In der Operationsdauer der Probanden war zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied quantifizierbar.

Im Gegensatz dazu war die Behandlungsdauer durch den Akutschmerzdienst zwischen den Untersuchungsgruppen signifikant unterschiedlich.

In der Gruppe 1 wurde im Durchschnitt am siebten Tag die Betreuung beendet, in der Gruppe 2 am vierten Tag.

Der statistische Vergleich erreichte im Hinblick auf die Behandlungsdauer ein hoch signifikantes Niveau (Tab.2).

**Abbildung 4: Behandlungsdauer der postoperativen Schmerztherapie über den PDK**



Relativer Anteil der Patienten, die an den jeweiligen postoperativen Tagen weiterhin über Epiduralkatheter ihre postoperative Schmerztherapie erhielten, in %.

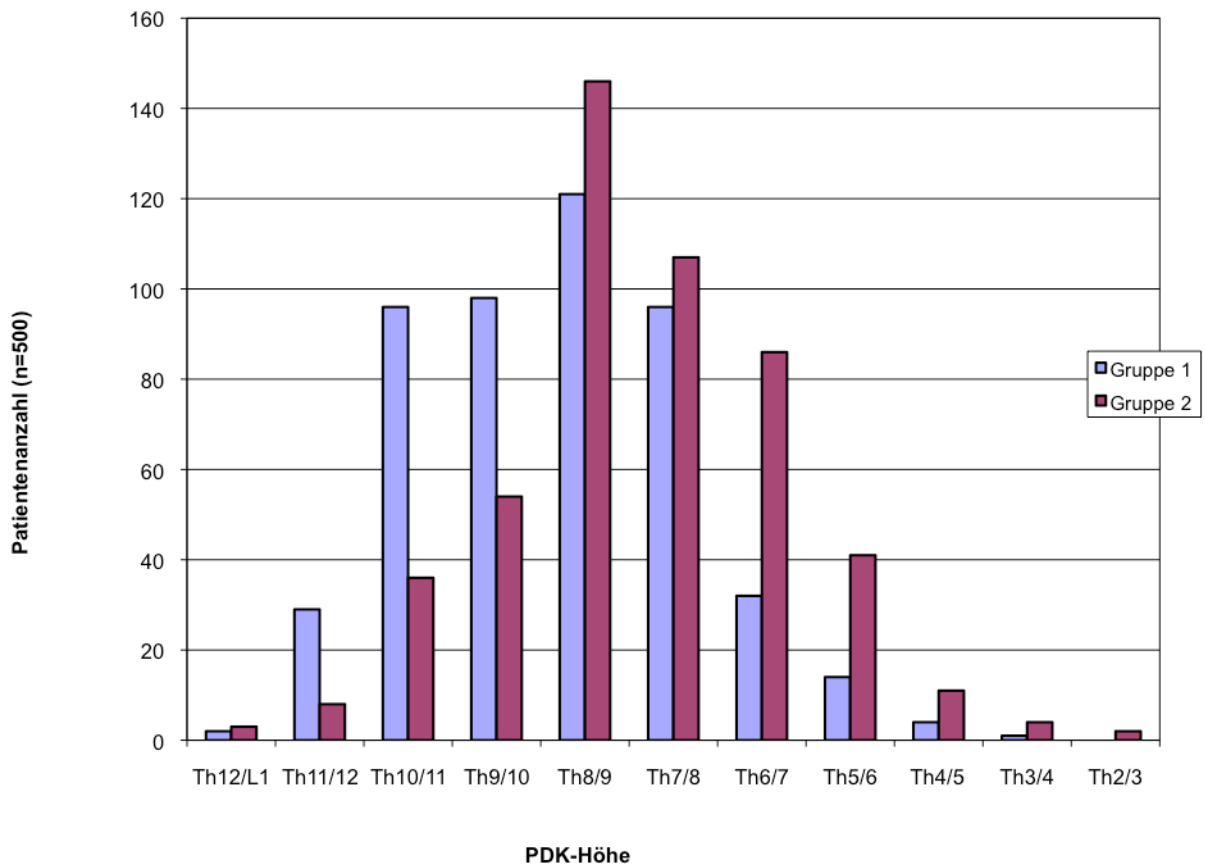
Im Log-rank-sum-Test zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p \leq 0,001$ ).

Die postoperative Schmerztherapiedauer über den Epiduralkatheter war in beiden Gruppen unterschiedlich lang.

In der Gruppe 1 erhielten am dritten postoperativen Tag weiterhin 478 Patienten (95,8%) und in der Gruppe 2 nur noch 283 Patienten (58,2%) eine postoperative Schmerztherapie.

Am achten postoperativen Tag wurde bei 98 Patienten (19,6%) der Gruppe 1 ein Epiduralkatheter dokumentiert, in der Gruppe 2 lag der Anteil mit 30 Patienten bei 6,2%.

Abbildung 5: Segmentale Platzierung der Epiduralkatheter



Verteilung der Punktionshöhen bei der Anlage des Epiduralkatheters der Untersuchungsgruppen

Abhängig vom durchgeführten Eingriff erfolgte die Platzierung des EPis zwischen den Zwischenwirbelraum Th2/3 und Th12/L1.

In beiden Gruppen wurden die Epiduralkatheter im Mittel auf der Höhe Th8/9 angelegt. (Abb.2)

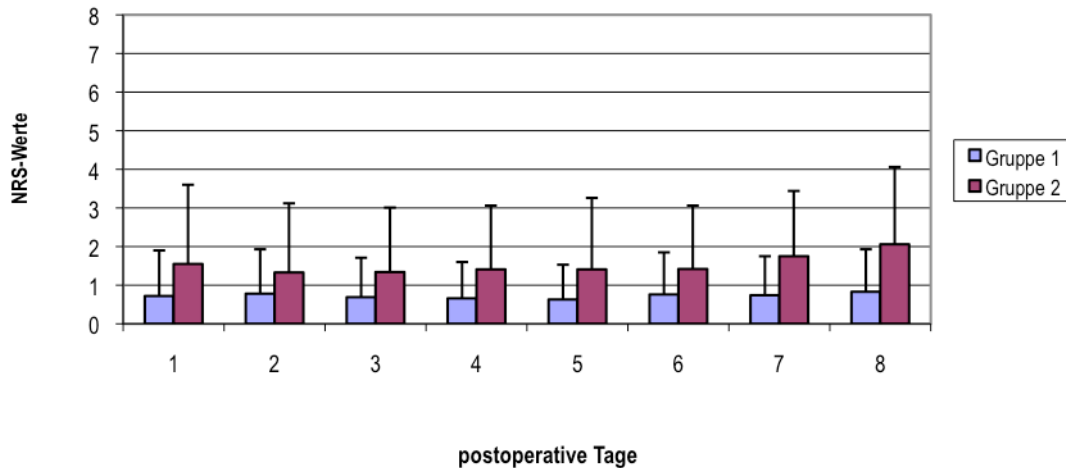
Bei Patienten in der Gruppe 2 erfolgte ein größerer Anteil (28,8%) der thorakalen EPI-Anlage in weiter cranial gelegenen Bereichen (zwischen Th2/3 bis Th6/7) verglichen mit der Patientengruppe 1 (10,2%).



### 3.3. Schmerzen

#### 3.3.1 Schmerzen in Ruhe

Abbildung 6: Postoperative Schmerzeinstufung in Ruhe



Mittelwerte und Standardabweichungen der postoperativen Schmerzeinstufungen in Ruhe ermittelt anhand der numerischen Rating Skala (NRS).

Es besteht ein hoch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen an jedem postoperativen Tag ( $p \leq 0,001$ ).

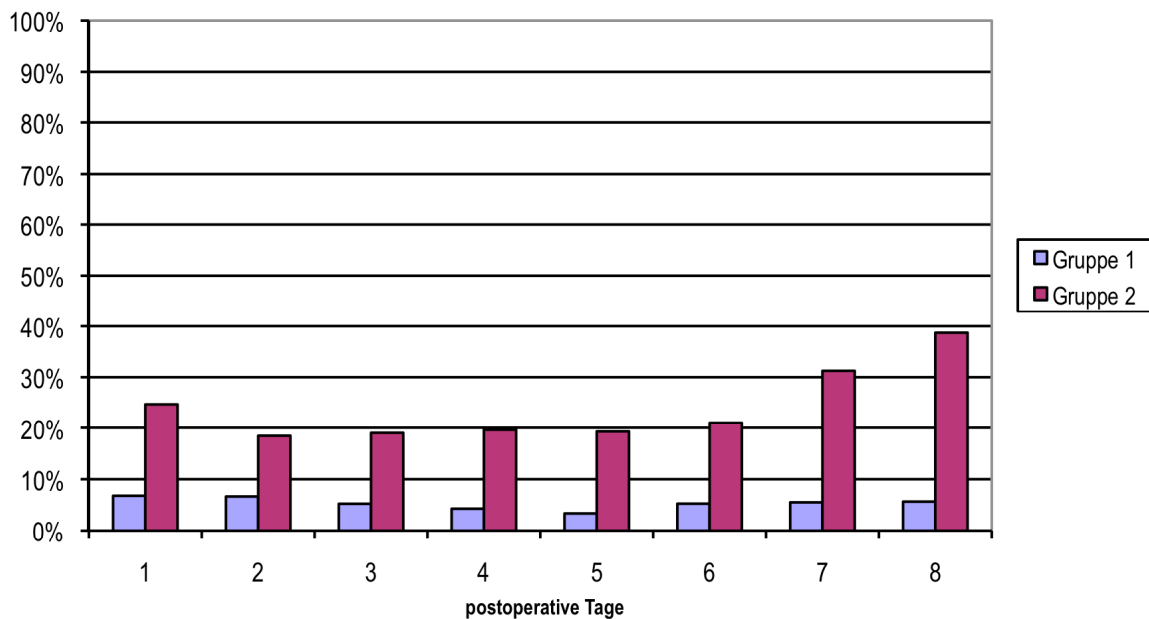
Aus Abbildung 6 geht hervor, dass sich über den gesamten Beobachtungszeitraum in beiden Untersuchungsgruppen konstante mittlere Schmerzwerte darstellen, die unter der (Ruhe-)Interventionsgrenze von 3 auf der NRS-Skala liegen.

Es zeigten sich dennoch signifikante Gruppenunterschiede bezüglich des mittleren Schmerzniveaus in Ruhe.

Während des gesamten Beobachtungszeitraums lagen die durchschnittlichen Schmerzangaben von Gruppe 1 bei 0,72 auf der NRS-Skala (SD: 1,04).

Im Vergleich zeigte die Gruppe 2 in den ersten acht postoperativen Tagen mittlere Schmerzwerte in Ruhe von 1,53 auf der NRS-Skala (SD: 1,79) ( $p \leq 0,001$ ).

**Abbildung 7: Anteil der Patienten mit NRS-Wert  $\geq 3$  bei Ruhebedingung**



Relativer Anteil der Patienten, die an den jeweiligen postoperativen Tagen einen NRS-Wert  $\geq 3$  in Ruhebedingungen angeben.

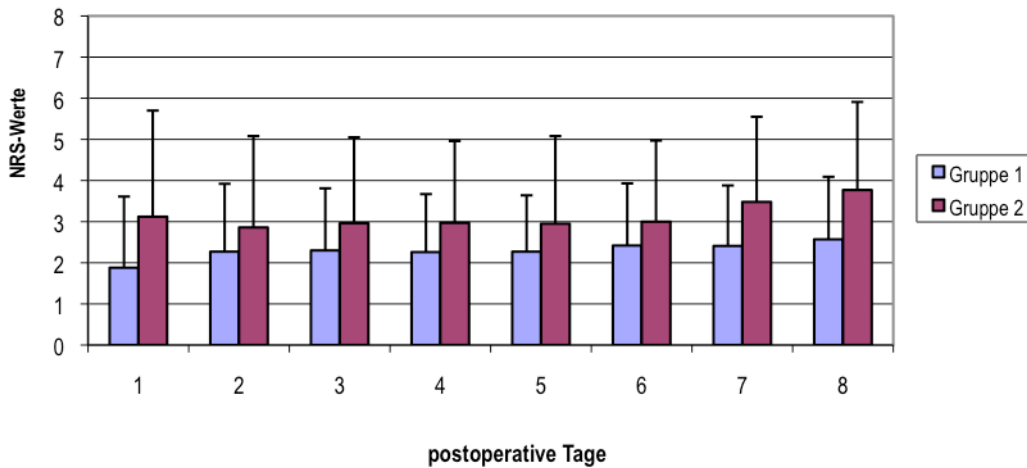
In Abbildung 7 wird der relative Anteil der Untersuchungsgruppen dargestellt, bei dem die (Ruhe-) Interventionsgrenze von  $\geq 3$  auf der NRS-Skala überschritten wird.

Aus der Graphik ist ersichtlich, dass sich in der Gruppe 2 signifikant mehr Schmerzereignisse oberhalb der Interventionsgrenze ereignet haben als in der Gruppe 1 ( $p \geq 0,001$ ).

Im Durchschnitt gaben 5,4% der Patientengruppe 1 in den ersten acht postoperativen Tagen einen Schmerzwert über 3 auf der NRS-Skala an. Im Vergleich dazu beschrieben im Mittel 24% der Gruppe 2 einen Ruheschmerzwert über 3.

### 3.3.2 Schmerzen bei Belastung

Abbildung 8: Postoperative Schmerzeinstufung bei Belastung



Mittelwerte und Standardabweichungen der postoperativen Schmerzeinstufungen in Belastung, ermittelt anhand der numerischen Rating Skala (NRS). Es besteht ein hoch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p \leq 0,001$ ).

In Abbildung 8 sind die Verläufe der NRS-Werte bei Belastung registriert. Die erhobenen NRS-Schmerzwerte bei Belastung lagen höher als die NRS-Ruheschmerzwerte.

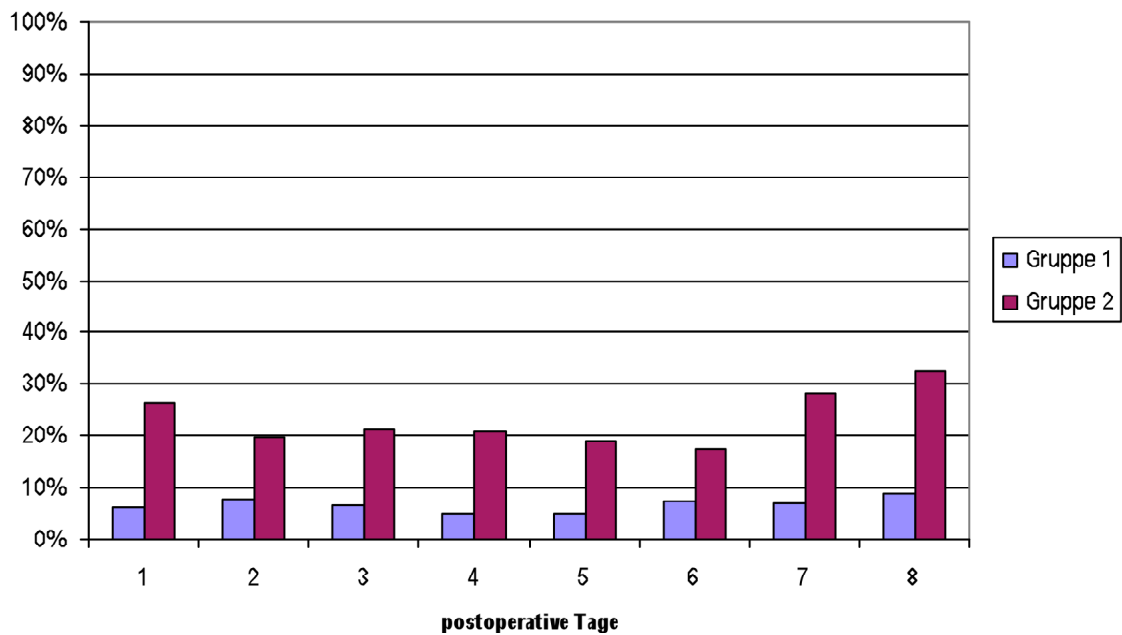
Unter Bewegungsbedingungen zeigte sich in beiden Gruppen ein stabiler Verlauf der angegebenen mittleren Schmerzwerte in den ersten acht postoperativen Tagen.

Aus der Grafik ist ersichtlich, dass über den gesamten Beobachtungszeitraum in beiden Gruppen die mittleren Schmerzwerte unter der festgelegten (Belastungs-) Interventionsgrenze von 5 liegen.

In der Gruppe 1 lag der mittlere Schmerzwert bei 2,3 (SD 1,52).

Die mittlere Schmerzselbsteinschätzung der Patientengruppe 2 lag bei 3,14 (SD 2,15) und damit deutlich höher als in der Gruppe 1.

Mit  $p \geq 0,001$  ist dieser erhobene Schmerzwertunterschied als höchst signifikant einzustufen.

**Abbildung 9: Anteil der Patienten mit NRS-Wert  $\geq 5$  unter Belastung**

Relativer Anteil der Patienten, die an den jeweiligen postoperativen Tagen einen NRS-Wert  $\geq 5$  in Bewegungsbedingungen angeben.

Bei der Abbildung 9 wird der relative Anteil der Patienten dargestellt, deren NRS-Wert oberhalb der (Belastungs-) Interventionsgrenze (NRS-Wert  $\geq 5$ ) liegt.

Im Beobachtungszeitraum zeigten durchschnittlich 6,6% der Gruppe 1 einen NRS-Belastungsschmerzwert  $\geq 5$ .

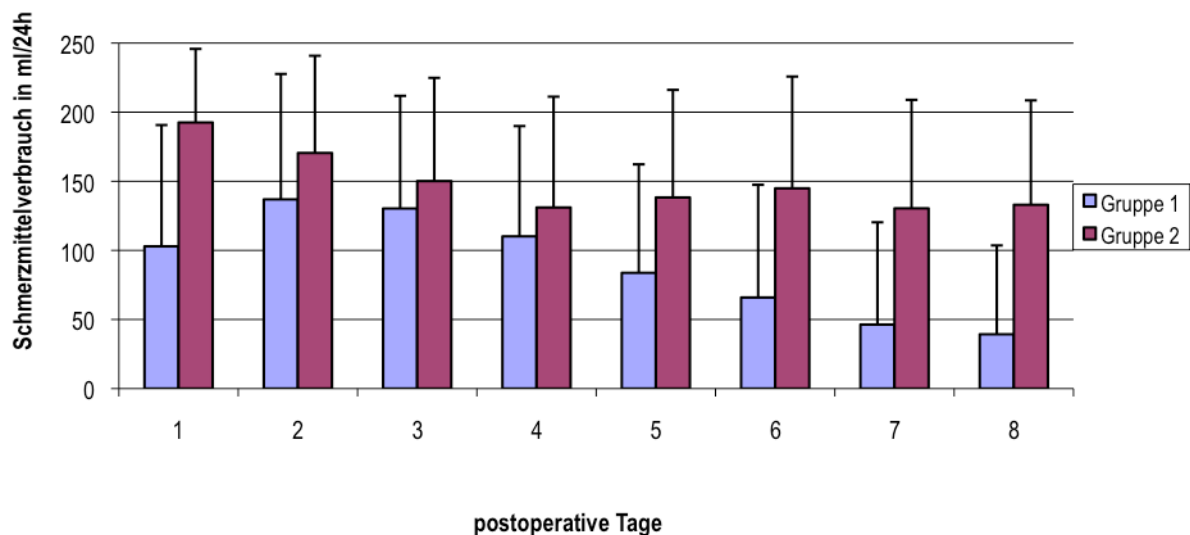
Im Vergleich dazu lagen bei 23,1% der Gruppe 2 durchschnittliche Schmerzwerte  $\geq 5$  vor.

Bezüglich des relativen Anteils an Belastungsschmerz  $\geq 5$  ist ein signifikanter Unterschied im Gruppenvergleich ( $p \geq 0,001$ ) verifizierbar.

### 3.4 Postoperativer Schmerzmittelverbrauch

#### 3.4.1 Ropivacain-Sufentanil Verbrauch

Abbildung 10: Verbrauch an epidural applizierter Ropivacain-/Sufentanillösung



Verbrauch an epidural applizierter Ropivacain-/Sufentanillösung - (Basalrate+Bolusgabe)  $\left( \frac{ml}{Patient \cdot 24h} \right)$

an den jeweiligen postoperativen Tagen.

Es besteht ein hoch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p \leq 0,001$ ).

In Abbildung 10 ist der postoperative Verbrauch an Ropivacain-/Sufentanillösung dargestellt.

Die über den Beobachtungszeitraum verabreichte Durchschnittsmenge an Ropivacain-Sufentanillösung lag in der Gruppe 1 bei 715ml pro Patient.

In der Gruppe 2 wurde ein Verbrauch von 1191ml pro Patient verzeichnet.

Am ersten postoperativen Tag zeigte sich deutlich ein signifikanter Gruppenunterschied.

In der Gruppe 1 wurden durchschnittlich an diesem Tag 103ml Schmerzmittel pro Patient in 24h verbraucht; in der Vergleichsgruppe war bei einem Verbrauch von 193ml pro Patient im gleichen Zeitraum ein fast doppelt so hoher Wert zu registrieren.

Am zweiten postoperativen Tag zeigte sich in der Gruppe 1 ein Anstieg des Verbrauchs an Ropivacain-Sufentanillösung  $\left(\frac{137ml}{Patient \cdot 24h}\right)$ . Dieser Tagesverbrauch lag weiterhin deutlich unter der verabreichten Menge der Gruppe 2  $\left(\frac{170ml}{Patient \cdot 24h}\right)$ .

Im weiteren Verlauf zeigte sich in der Gruppe 1 eine kontinuierliche Abnahme des Tagesverbrauches an Ropivacain-Sufentanillösung bis auf einen Wert von 39,3ml in 24h.

Bei der Gruppe 2 stellte sich ab dem vierten postoperativen Tag ein konstanter Tagesverbrauch von 130ml in 24h ein.

Im gesamten Beobachtungszeitraum war in der Gruppe 2 ein signifikant höherer Verbrauch zu beobachten.

### **3.4.2 Co-Analgetika**

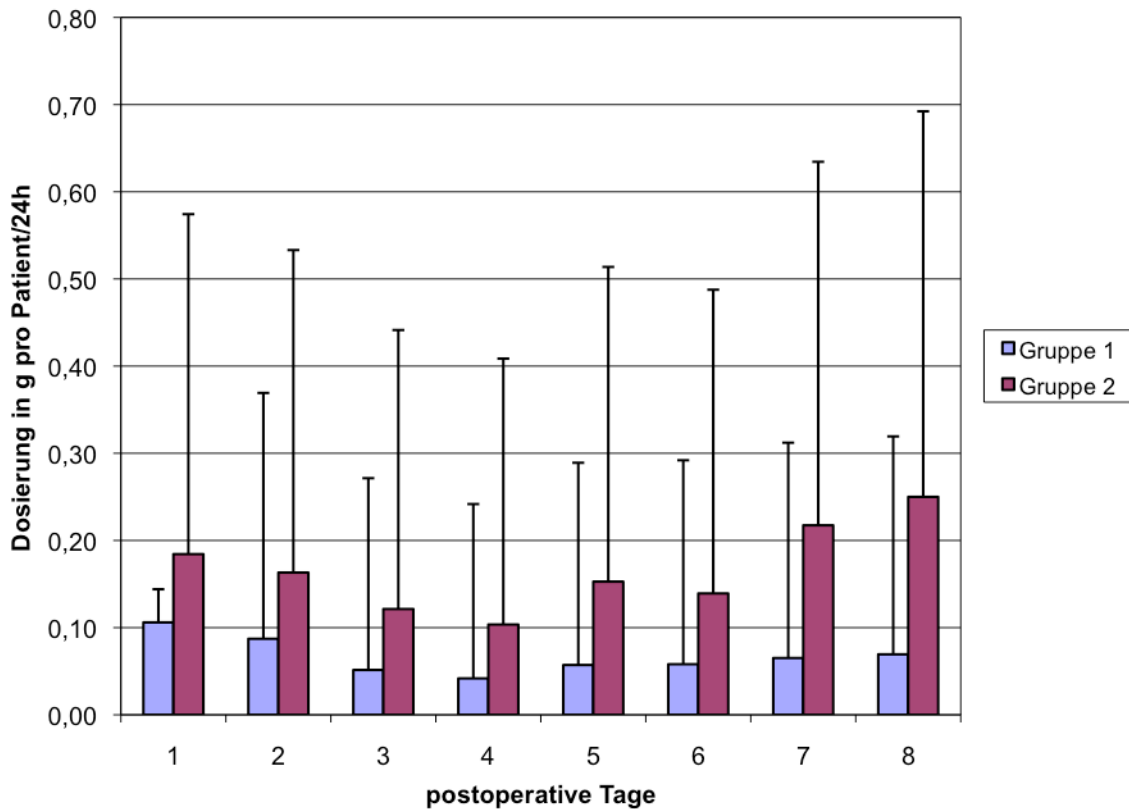
In den Abbildungen 11,12 und 13 sind die zusätzlichen Verbräuche von Co-Analgetika während der epiduralen Schmerzmittelapplikation dargestellt.

In der Gruppe 1 wurde im gesamten Beobachtungszeitraum 328mal ein Co-Analgetikum verordnet. In der Gruppe 2 war ein signifikant höherer Bedarf an Co-Analgetika notwendig.

Insgesamt wurde in dieser Gruppe 492mal ein Co-Analgetikum angeordnet.

### 3.4.2.1 Metamizol

Abbildung 11: Durchschnittliche Dosierung von Metamizol



Durchschnittliche Dosierung des Nichtopioid-Analgetikums Metamizol in g pro Patient und 24h an den jeweiligen postoperativen Tagen.

Es besteht ein hoch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p \leq 0,001$ ).

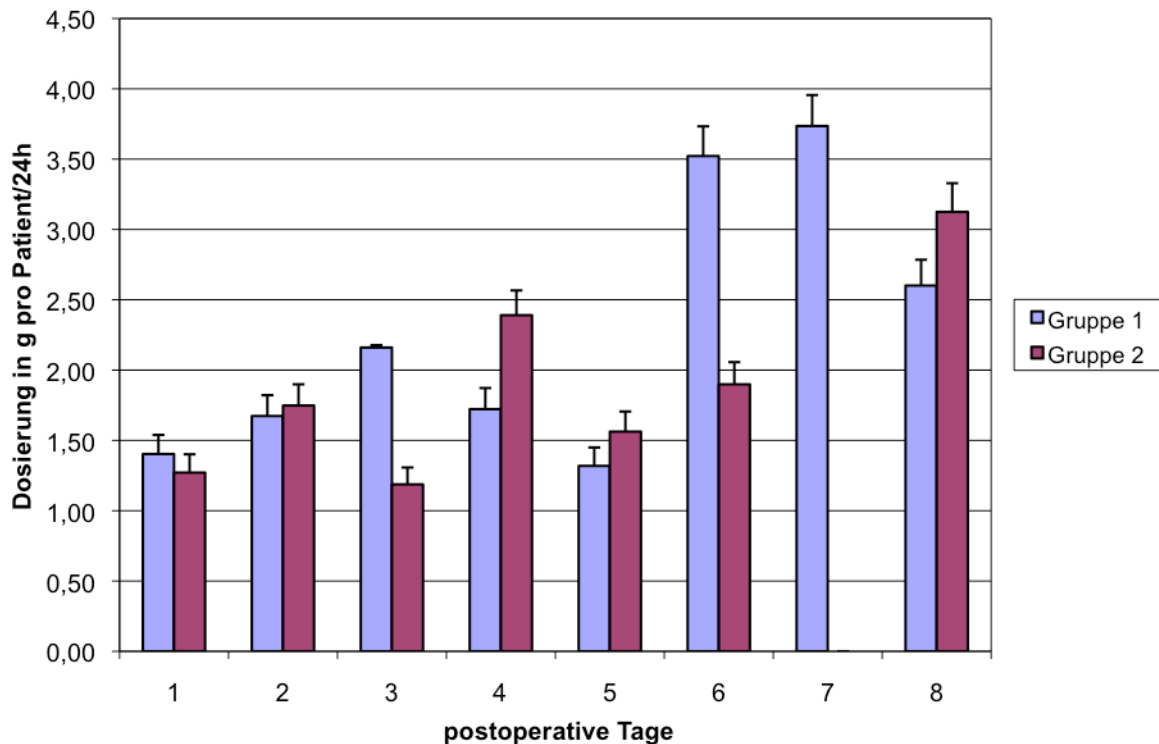
Im Bereich der Nichtopioid-Analgetika fällt besonders der vermehrte Bedarf an Metamizol in der Gruppe 2 auf.

Insgesamt wurde in der Gruppe 1 das Co-Analgetikum Metamizol 215mal verordnet, in Gruppe 2 wurde Metamizol 285mal gegeben.

Im Beobachtungszeitraum lag in der Gruppe 1 der durchschnittliche Tagesgesamtverbrauch an Metamizol mit 26,9g/24h deutlich niedriger als in der Gruppe 2 (35,6g/24h).

### 3.4.2.2 Tramadol

Abbildung 12: Durchschnittliche Dosierung von Tramadol



Durchschnittliche Dosierung des niederpotenten Opioids Tramadol in mg pro Patient und 24h an den jeweiligen postoperativen Tagen

Der Zusatzbedarf des niederpotenten Opioids Tramadol lag in der Gruppe 1 höher als in der Gruppe 2.

In der Gruppe 1 wurde insgesamt 89mal Tramadol verordnet und in der Gruppe 2 gab es 39 Verschreibungen.

Die durchschnittliche Tagesdosierung pro Patient an Tramadol zeigt in den ersten zwei postoperativen Tagen keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,35$ ).

An beiden Tagen lag ein geringer Gruppenunterschied des Tagesgesamtverbrauches pro Patient vor.

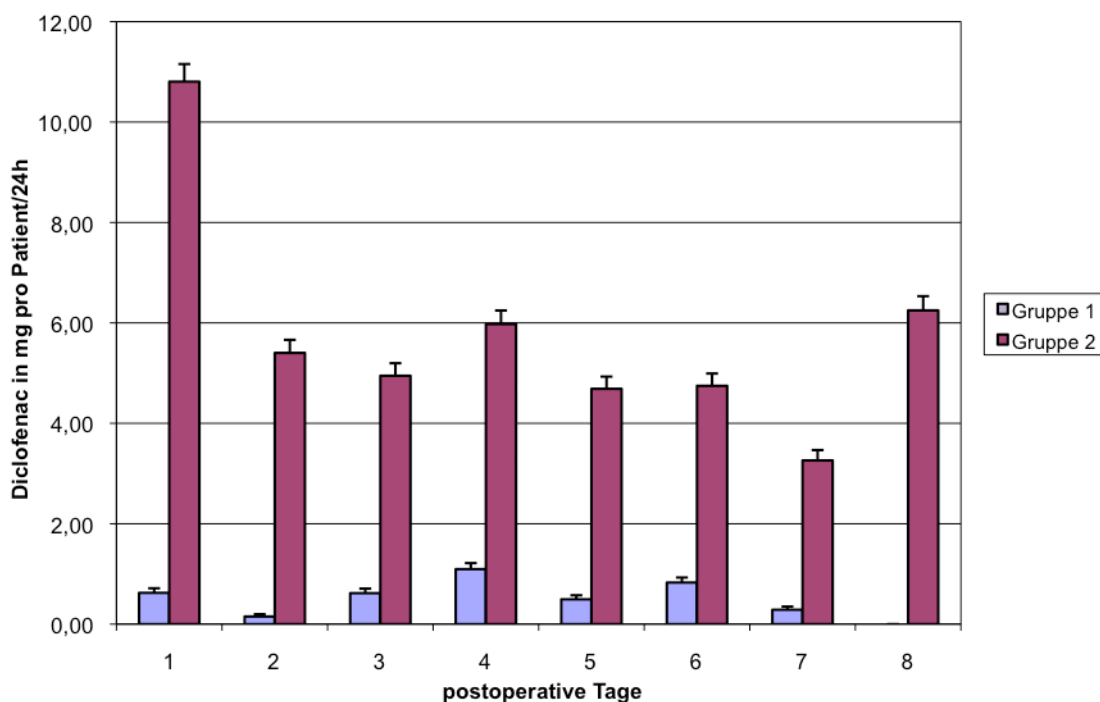
In der Gruppe 1 wurde am ersten postoperativen Tag ein Gesamtverbrauch von 675mg Tramadol verzeichnet und am zweiten 825mg.

Im Vergleich dazu lag am ersten postoperativen Tag der Gesamtverbrauch der Gruppe 2 bei 600mg und am zweiten bei 825mg.



### 3.4.2.3 Diclofenac

Abbildung 13: Durchschnittliche Dosierung von Diclofenac



Durchschnittliche Dosierung des Nichtopioid-Analgetikums Diclofenac in mg pro Patient und 24h an den jeweiligen postoperativen Tagen.

Es besteht ein hoch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p \leq 0,001$ ).

Insbesondere bei dem Nichtopioid-Analgetikum Diclofenac lässt sich der höhere Bedarf an Co-Analgetika in der Gruppe 2 verdeutlichen.

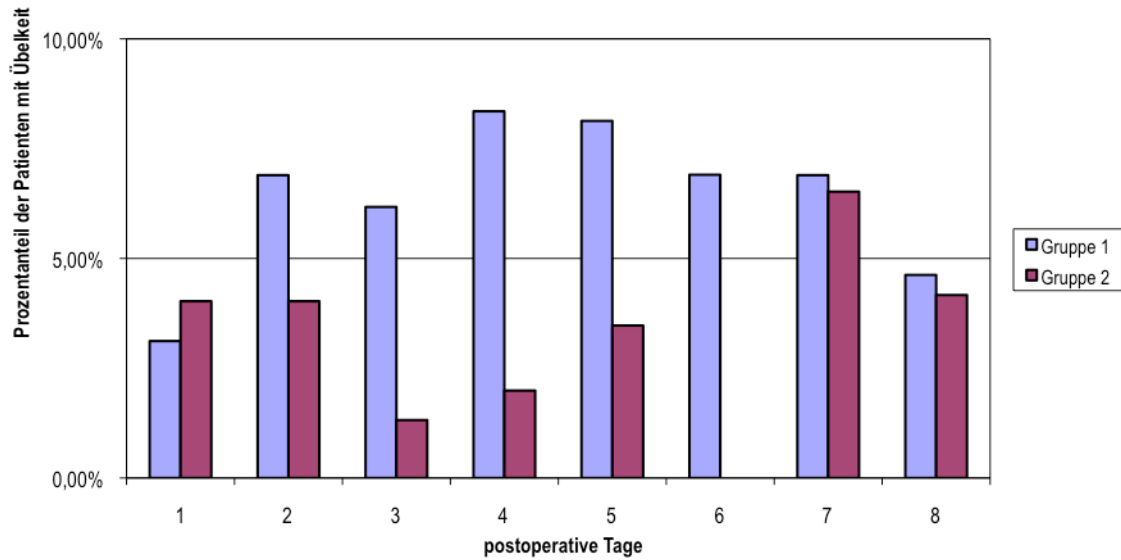
In der Gruppe 1 wurde im gesamten Beobachtungszeitraum 24mal das Co-Analgetikum Diclofenac verordnet und in der Gruppe 2 wurde 165mal die Einnahme von Diclofenac registriert.

Die Tagesgesamtdosis an Diclofenac ist mit 225mg in der Gruppe 1 signifikant niedriger als in der Vergleichsgruppe (1547mg) ( $p \leq 0,001$ ).

### 3.5 Unerwünschte Nebenwirkungen

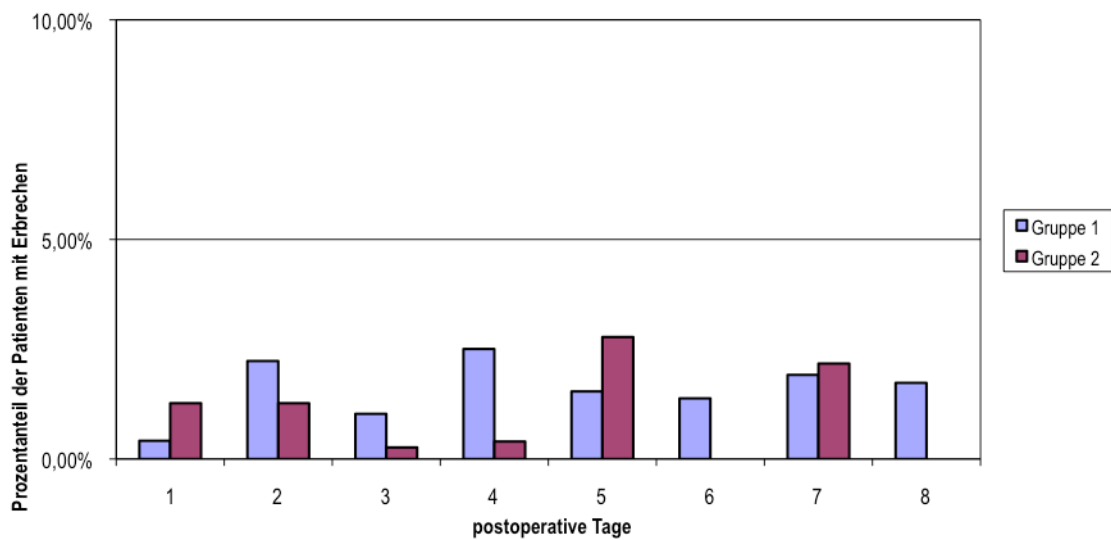
#### 3.5.1 Übelkeit, Erbrechen und Pruritus

Abbildung 14: Anteil an Patienten mit postoperativer Übelkeit



Relativer Anteil der Patienten, die an den jeweiligen postoperativen Tagen Übelkeit angaben.

Abbildung 15: Anteil an Patienten mit postoperativem Erbrechen



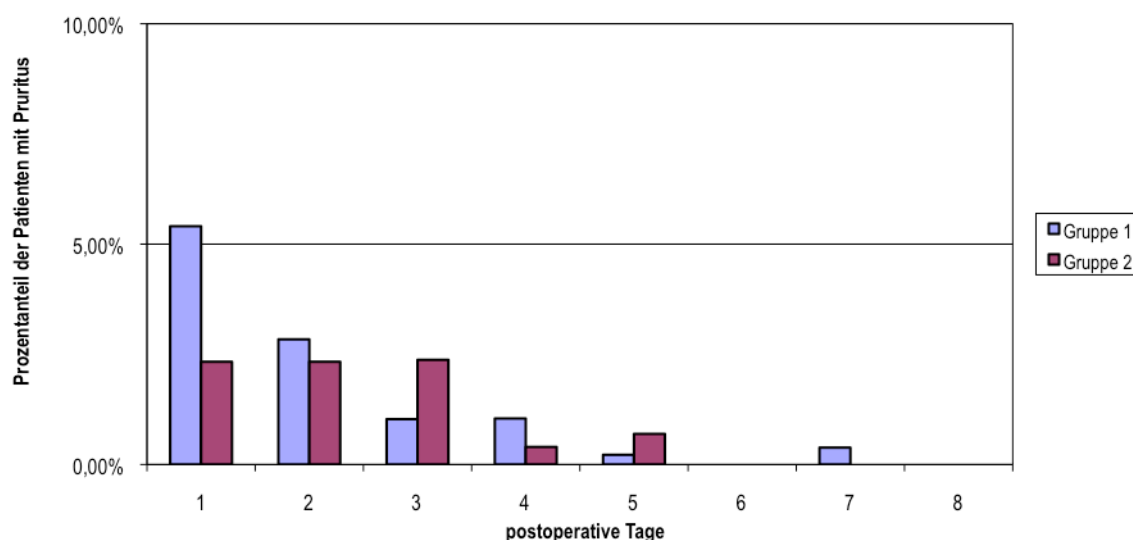
Relativer Anteil der Patienten, die an den jeweiligen postoperativen Tagen Erbrechen angaben.

Die Abbildungen 14 und 15 zeigen die Inzidenz von postoperativer Übelkeit und Erbrechen.

In der Gruppe 1 wurden im gesamten Beobachtungszeitraum 207 Fälle an Übelkeit und 50 Fälle an Erbrechen dokumentiert. Im Vergleich dazu wurden in der Gruppe 2 nur 40 Fällen an Übelkeit und 13 Fälle an Erbrechen festgehalten.

Die Inzidenz an Übelkeit und Erbrechen zeigt zwischen beiden Untersuchungsgruppen einen hoch signifikanten Unterschied ( $p \leq 0,001$ ).

**Abbildung 16: Anteil an Patienten mit postoperativem Pruritus**



Relativer Anteil der Patienten, die an den jeweiligen postoperativen Tagen Pruritus angaben.

Es besteht ein hoch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p \leq 0,001$ ).

Abbildung 16 zeigt die Inzidenz von Juckreiz.

Der Pruritus trat in der Gruppe 1 signifikant häufiger auf als in der Vergleichsgruppe. Insgesamt wurden 52 Fälle mit Pruritus (10,4%) in der Gruppe 1 dokumentiert, in Gruppe 2 wurden 22 Fälle (4,4%) beschrieben.

### 3.5.2. Atemdepression und neurologische Schäden

Eine klinisch relevante Atemdepression trat in der vorliegenden Studie während der postoperativen Schmerztherapie in keiner der beiden Gruppen auf.

Neurologische Schäden sind in keiner der beiden Gruppen dokumentiert worden

## 4 DISKUSSION

### 4.1. Allgemeines

Thorax- und abdominalchirurgische Eingriffe gehen mit erheblichen Schmerzen einher und eine suffiziente Analgesie ist Voraussetzung für eine schnelle postoperative Rehabilitation.

Die Epiduralanalgesie stellt ein effektives postoperatives Analgesieverfahren dar<sup>60,61</sup>.

In der Regel kann mit diesem Verfahren ein Großteil der Patienten bei guter Analgesie bereits frühzeitig problemlos aktiv mobilisiert werden. Die Notwendigkeit und der Stellenwert eines schnellen und optimierten postoperativen Schmerzmanagements sind hinlänglich bekannt und mehrfach in Arbeiten publiziert.

Obwohl in der Literatur und in vorangegangenen Studien die einzelnen Konzentrationen an Lokalanästhetika und Opioiden für die epidurale Anwendung untersucht wurden, existiert bis heute keine einheitliche Empfehlung einer epiduralen Opioidkonzentration zur postoperativen Epiduralanalgesie.

Um eine optimale Analgesie zu gewährleisten, den Bedarf an Co-Analgetika zu reduzieren und mögliche Nebenwirkungen zu minimieren, ist eine regelmäßige Evaluation der verschiedenen Schmerztherapien und Analgetikakonzentrationen notwendig.

Die vorliegende Studie wurde mit dem Ziel durchgeführt, die schmerztherapeutische Wirkung, das Nebenwirkungspotential und die wirtschaftlichen Gesichtspunkte der idealen Sufentanilkonzentration zu eruieren.

### 4.2 Datenlage in der Literatur

Die Meta-Analyse der Arbeitsgruppe Block et al.<sup>60</sup> schloss 100 Studien ein, die die Einschlusskriterien „Randomisierte Kontrollierte Studie“, „postoperative Epiduralanalgesie versus parenterale Analgesie mit Opioiden“ und „Messungen der Schmerzintensität anhand NRS- oder VAS-Scores“ bei Erwachsenen erfüllten.

Die Mehrheit dieser Studien (36%; n=45) befassten sich mit dem postoperativen Schmerz nach abdominalen Eingriffen.

In 32% der Patienten wurde epidural eine Kombination aus Lokalanästhetikum und Opioid eingesetzt.

53% der Patienten erhielten epidural ausschließlich Opioide. Hier wurde hauptsächlich Morphin gewählt (40%) und nur bei 11% wurde Sufentanil eingesetzt.

Die Verabreichung der parenteralen Opioide erfolgte in 48% als patientenkontrollierte Analgesie (PCA). Sufentanil via PCA-Pumpe wurde an 7,5% der Patienten verabreicht. 41,1% erhielten Morphin als intravenöse Opioidtherapie.

Die postoperative Analgesie fiel, beurteilt durch die Patienten mittels der NRS-Skala, in allen Studien für die Epiduralanalgesie besser aus als für die systemische Opioid-Therapie.

Dabei betrug der mittlere Ruhe-NRS-Score 1,94 für die Epiduralanalgesie.

Weiterhin zeigte diese Arbeitsgruppe bei einer Subgruppen-Metaanalyse, dass nach abdominalen Eingriffen eine Überlegenheit der thorakalen Epiduralanalgesie mit Lokalanästhetika (mit und ohne zusätzliches Opioid) über die systemische Opioid-Therapie besteht. In Ruhe lag bei dieser Subgruppenanalyse der mittlere NRS-Score bei der thorakalen Epiduralanalgesie bei 1,13.

Bei belastungsabhängigen Schmerzen zeigte sich in dieser Gruppe eine Zunahme der Schmerzintensität. Im Patientenkollektiv mit Epiduralanalgesie war der Mittelwert 2,47; dieser Wert lag signifikant unter den Werten der systemischen Opioidtherapie (NRS-Score von 3,62).

Eine weitere Meta-Analyse der Arbeitsgruppe Wu et al.<sup>15</sup> konnte bei der postoperativen epiduralen Analgesie, verglichen mit der systemischen intravenösen Opioidtherapie, eine signifikant bessere Schmerzlinderung in Ruhe und unter Belastung bis zum dritten postoperativen Tag nachweisen.

Insgesamt wurden 50 Studien eingeschlossen, die die Einschlusskriterien erfüllten.

38% (n=19) der Studien befassten sich mit dem postoperativen Schmerz nach abdominalen Eingriffen.

Davon erhielten 68% (n=34) epidural eine Kombination aus Lokalanästhetikum und Opioid und wiederum 18% (n=9) erhielten Ropivacain plus Sufentanil.

Hier lagen die Schmerzwerte in Ruhe bei 1,6 auf der NRS-Skala.

Der durchschnittliche Belastungsschmerz wurde bei der Meta-Analyse von Wu et al. mit einem NRS-Wert von 2,8 beziffert.

De Cosmo et al.<sup>59</sup> verglich in einer prospektiven Studie die postoperative analgetische Wirksamkeit einer kontinuierlichen epiduralen Infusion mit Ropivacain 0,2% und den Zusatz von drei verschiedenen Dosierungen an Sufentanil.

In die Studie aufgenommen wurden 48 Patienten, die einem elektiven abdominalchirurgischen Eingriff unterzogen wurden.

In der Gruppe A erhielten 15 Patienten eine epidurale Infusion mit Ropivacain 0,2% unter Zusatz von 0,5µg/ml Sufentanil.

In der Gruppe B erhielten weitere fünfzehn Patienten eine Ropivacaindosierung von 0,2% mit 0,75µg/ml Sufentanil über den Epiduralkatheter und in der Gruppe C erhielten die restlichen fünfzehn Patienten zu ihrer Ropivacainlösung einen Zusatz von 1,0µg/ml Sufentanil.

Zu festgelegten Messzeitpunkten wurden nach 1, 3, 6, 12, 24 und 36 Stunden von Studienärzten die Schmerzstärken anhand einer NRS-Skala erhoben.

Die primäre Zielgröße war der NRS-Score als Maß der Analgesiequalität.

Die niedrigste Schmerzintensität konnte in der Gruppe C erreicht werden. Dort lag der mittlere NRS-Score in den ersten 36 Stunden bei 0,35.

Zum Vergleich erzielte die Gruppe B einen mittleren Schmerzscore von 0,65 und bei der Gruppe A ergab sich ein Schmerzwert von 1,5.

Die Autoren ziehen aus diesem Ergebnis den Schluss, dass höhere Sufentanildosierungen eine bessere Analgesiepotenz aufweisen.

Brodner et al.<sup>58</sup> untersuchte in einer multizentrischen Studie die optimale Sufentanildosierung für die Patienten-kontrollierte epidural-Analgesie mit Ropivacain 0,2%.

In seiner Studie wurden thorakale Epiduralkatheter gelegt; der Beobachtungszeitraum betrug hier 3 Tage.

Dabei wurden 120 Patienten mit abdominalen Eingriffen in vier Gruppen aufgeteilt: postoperativ erhielt eine Gruppe Ropivacain 0,2% ohne Zusatz (R), die zweite Gruppe bekam Ropivacain 0,2% mit einer Sufentanildosis von 0,5µg/ml (R+S0,5), die dritte Gruppe erlangte 0,2% Ropivacain mit 0,75µg/ml Sufentanil (R+S0,75) und die vierte Gruppe wurde mit 0,2% Ropivacain plus 1,0µg/ml Sufentanil versehen (R+S1).

Zur Einschätzung der Schmerzerleichterung wurde in der postoperativen Phase der VAS-Score eingesetzt.

Die Auswertung dieser Studie hatte gezeigt, dass sich bei den Gruppen R+S0,75 und R+S1 signifikant effektivere Schmerzerleichterungen erreichen ließen als dies mit den niedriger Sufentanildosierungen (R und R+S0,5) möglich war.

In der Gruppe R zeigte sich ein VAS-Score von 36,5mm, in der Gruppe R+S0,5 lag der mittlere VAS-Schmerzwert bei 32,5mm und die beiden anderen Gruppen (R+S0,75;R+S1) erzielten mittlere Schmerzintensitäten von 22,5mm.

Kontrovers hingegen erscheint die Studie von Burmeister et al.<sup>55</sup>, der in einer prospektiven, randomisierten, doppelblinden Studie die analgetischen Effekte der Infusion von Ropivacain 0,2% (Gruppe A) über einen thorakalen Epiduralkatheter mit denen von Ropivacain 0,2% plus Sufentanil 0,5µg/ml (Gruppe B) verglich. In den ersten 24 Stunden nach ausgedehnten abdominellen Eingriffen wurden 28 gynäkologische Tumorpatientinnen jeweils 8, 12, 16, 20 und 24 Stunden postoperativ evaluiert. Keine Unterschiede konnten in Bezug auf Dauer, Operation, intraoperativen Opioidverbrauch und zusätzlichen postoperativen Schmerzmittelbedarf festgestellt werden. Als wichtigstes Ergebnis konnte festgestellt werden, dass die VAS-Werte in Ruhe zu allen Messzeitpunkten in beiden Gruppen vergleichbar waren ( $p < 0,1$ ). Nur die VAS-Werte für Schmerzen während Mobilisation nach 20 und 24 Stunden waren in Gruppe A höher als in Gruppe B ( $p < 0,01$ ).

Die vorliegende Studie zeigte, dass die kontinuierliche epidurale Infusion von Ropivacain 0,2% in Ruhe eine vergleichbare Schmerzerleichterung wie Ropivacain 0,2% plus Sufentanil 0,5µg/ml gewährleistet. Die Autoren dieser Studie kamen zu der Erkenntnis, dass die Kombination von Lokalanästhetika mit Opioidzusatz kein zusätzliches Benefit hinsichtlich der Reduktion postoperativer Schmerzen in Ruhe einbringt.

Hansdóttir et al.<sup>42</sup> untersuchte an 37 Patienten nach thoraxchirurgischen Eingriffen Analgesie und Nebenwirkungen bei kontinuierlicher epiduraler Infusion von Sufentanil und Ropivacain.

Eine Gruppe (TS, n=12) erhielt Sufentanil 1µg/ml über einen thorakalen Epiduralkatheter, die andere Gruppe (LS, n=11) bekam Sufentanil der gleichen Konzentration lumbal und die dritte Gruppe (Tsb, n=14) erhielt eine Kombination aus Sufentanil 1µg/ml und Ropivacain 0,2% thorakal. Es zeigte sich die beste Analgesiequalität für die Gruppe Tsb (Ropivacain plus Sufentanil thorakal), was sich in geringsten

Schmerzstärken auf der VAS-Skala äußerte. Dies war sogar trotz der geringsten Infusionsrate der Analgetika sowie des geringsten Bedarfs an Co-Medikation (NSAID) verglichen mit den anderen beiden Gruppen der Fall. Es konnte gezeigt werden, dass nach Thorakotomien durch epidurale Verabreichung von Sufentanil in Kombination mit Ropivacain eine optimale Analgesie erzielt werden kann.

#### **4.2.1 Einordnung der Studienergebnisse**

Die Ergebnisse der Studie belegen, dass die Kombination von Ropivacain 0,2% mit Sufentanil 1µg/ml beim epiduralen Katheterverfahren eine weitaus bessere Analgesiequalitäten zeigen als in der Gruppe mit der niedrigeren Sufentanilkonzentration (Ropivacain 0,2% plus Sufentanil 0,5µg/ml).

Die beschriebenen Schmerzscores der Metaanalysen von Block<sup>60</sup> bekräftigen die Ergebnisse der Schmerzintensitäten der vorliegenden Studie. Im direkten Vergleich sind die vorgestellten gemeinsamen Durchschnittsrühewerte beider Untersuchungskollektive (1,13 auf der NRS-Skala) identisch mit den Ergebnissen der Metaanalysen. Auch die durchschnittlichen Belastungsschmerzwerte der Studiengruppen 1 und 2 (2,7 auf der NRS-Skala) liegen gering über den Mittelwerten der Belastungsschmerz-Scores (2,6 auf der NRS-Skala) der Meta-Analyse.

Es zeigt sich jedoch beim getrennten Vergleich der einzelnen Untersuchungsgruppen (Gruppe 1 und 2), dass die mittleren Schmerzwerte in der Gruppe 1 (sowohl unter Ruhe als auch unter Belastung) unter den Schmerzwerten der vorgestellten Metaanalysen liegen.

Diese Resultate unterstreichen die signifikant bessere Analgesiequalität bei einer Sufentanilkonzentration von 1µg/ml.

Auch wenn bei den Studien von Brodner<sup>58</sup> und de Cosmo<sup>59</sup> ein kürzerer Beobachtungszeitraum gewählt wurde, stehen diese Ergebnisse im Einklang mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit.

Mit der höheren Dosierung an Sufentanil kann in der postoperativen Phase eine bessere Schmerzerleichterung erreicht werden. Obwohl de Cosmo<sup>59</sup> nur 36 Stunden als Beobachtungszeitraum und einen deutlich kleinere Untersuchungsgruppe gewählt hatte, erzielte ihre Forschungsgruppe die selben durchschnittlichen Schmerzangaben



bei der thorakalen Epiduralanalgesie (bei den selben Sufentanilkonzentrationen) wie in der hier vorgestellten Studie.

Interessanterweise wiesen die Ergebnisse der Studien von Burmeister keine signifikanten Unterschiede der Ruheschmerzen auf<sup>55</sup>. Allerdings ist anzumerken, dass die Schmerzerhebung anhand der VAS Skala in den ersten 2 Stunden postoperativ stattfand und das Patientengut von 28 Probanden pro Gruppe relativ gering ausfiel. Auch wurde hier nur die Sufentanilkonzentration von 0,5µg/ml untersucht, so dass der Vergleich zu vorliegender Arbeit nur eingeschränkt möglich ist. Trotzdem konnte auch bei dieser Studie während der Mobilisation eine bessere Analgesiequalität in der Gruppe mit dem Sufentanilzusatz von 0,5µg/ml erreicht werden.

### **4.3 Postoperativer Schmerz**

Schmerz ist ein multifaktorielles Ereignis, welches bei unzureichender Behandlung das physiologische und psychologische Gleichgewicht des Körpers zu stören vermag und somit negative Auswirkungen auf die Funktionsfähigkeit des Organismus ausüben kann<sup>62</sup>. Durch die physiologischen Veränderungen kann es zu erheblichen Komplikationen kommen, welche einen entscheidenden Einfluss auf den postoperativen Verlauf nehmen können und somit die Qualität der Operation nachhaltig beeinflussen. Durch die subjektive Prägung<sup>63</sup> der Komponente ‚Schmerz‘ ist es schwierig, allgemein gültige Kriterien zur Evaluierung der postoperativen Schmerztherapie aufzustellen. Jacobi unterstreicht die Notwendigkeit der regelmäßigen Erfassung und Dokumentation der Schmerzempfindung, wobei das valideste und reliabelste Kriterium zur Schmerzbeurteilung die Selbsteinschätzung des Patienten ist<sup>64</sup>. Für den klinischen Routinealltag werden die für den Patienten einfach zu handhabenden, eindimensionalen Schätzskalen empfohlen. Analoge Skalen besitzen den Vorteil des Kontinuums, was insbesondere in der Auswertung eine feinere Graduierung ermöglicht. Zur Messung der Schmerzintensität wurde bei dieser Studie die Numerische Ratingskala (NRS) angewandt.

Im direkten Vergleich zur Verbal Rating Skala (VRS) und Visuelle Analogskala (VAS) liefert die NRS insgesamt die besten Ergebnisse bei der Schmerzerfassung.

Sie zeichnet sich durch geringe Fehlerquoten, hohe Akzeptanz, einfache Handhabung und hohe Sensitivität aus<sup>65-67</sup>.

Die Messung der Schmerzintensität bildet die Basis für die Beurteilung der Effektivität der unterschiedlichen Sufentanildosierungen.

Hinsichtlich der Einteilung der Schmerzintensität in leichte, mittelstarke und starke Schmerzen stufen Serlin et al. auf einer NRS die Werte von 1 bis 4 als leichte, von 5 bis 6 als mittelstarke und von 7 bis 10 als starke Schmerzen ein<sup>68</sup>.

Als Interventionsgrenze ist laut SOP an der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Medizinischen Fakultät Charité ein Ruhewert über 3 festgelegt worden. Ruhewerte von 3 und höher wurden auch in anderen Studien als schmerzbedingte Funktionseinschränkungen beschrieben<sup>69</sup>.

Bei Belastung wird ein Schmerzniveau bis 5 auf der NRS-Skala als zufriedenstellend vom Akutschmerzdienst beurteilt. Auch Jage et al. halten ein NRS-Wert von unter 5 für ausreichend<sup>34,70</sup>.

In unserer Studie zeigte die Auswertung der Schmerzerleichterung bei Epiduralanalgesie mit Lokalanästhetikum und Opioid eine außerordentlich gute Analgesiequalität. In beiden Patientenkollektiven lagen die Mittelwerte in Ruhe unter 2 auf der NRS-Skala.

Die durchschnittlichen Schmerzangaben beider Gruppen zum Zeitpunkt der Mobilisation sind mit 2.24 auf der NRS-Skala deutlich unter den von Jage et al. geforderten 5 auf der NRS-Skala<sup>34,70</sup>.

Trotzdem konnte nachgewiesen werden, dass in der Gruppe 2 in Ruhe als auch in Belastung signifikant mehr Schmerzereignisse oberhalb der Interventionsgrenzen auftraten als in der Gruppe 1.

Diese erhöhte Frequenz an Schmerzereignissen oberhalb der Interventionsgrenze in der Gruppe 1 weisen eindeutig auf die Vorteile einer erhöhten Sufentanilkonzentration von 1µg/ml hin.

#### 4.4. Schmerzmittelbedarf

Als weiteres Maß für die Effektivität der Analgesie wurden in der vorliegenden Arbeit die Mengen an verabreichten postoperativen Schmerzmitteln gesondert betrachtet.

Die Ergebnisse der durchgeführten Untersuchung belegen einen statistisch und klinisch relevanten Mehrverbrauch an epiduraler Ropivacain-Sufentanil-Lösung in der Gruppe 2 mit der niedrigeren Sufentanildosierung.

Trotz der hohen Infusionsrate konnten in der Gruppe 2 keine niedrigeren Schmerzscores erreicht werden. Es ist sogar anzunehmen, dass der erhöhte Verbrauch an Ropivacain-/Sufentanillösung notwendig war, um ein Schmerzniveau unter der Interventionsgrenze zu erreichen.

Interessant ist, dass vor allen an den ersten 3 postoperativen Tagen ein statistisch hoch signifikanter Unterschied zusätzlicher Schmerzmedikation detektiert wurde. Der Mehrverbrauch, insbesondere bei den Co-Analgetika Diclofenac und Metamizol, war hier mehr als doppelt so hoch.

Hansdóttir et al.<sup>42</sup> berichtete von geringeren Infusionsraten der Ropivacain-Sufentanillösungen sowie dem geringsten Bedarf an Co-Medikation (NSAID) bei thorakaler epiduraler Applikation von Sufentanildosierungen mit 1 µg/ml. In der Studie von Brodner et al.<sup>58</sup> zeigte sich in der Gruppe ohne Sufentanil (30%) der höchste Co-Analgetika-Bedarf und der höchste Verbrauch epiduraler Schmerzmittel. Einen niedrigeren Bedarf und Verbrauch zeigten die Gruppen mit Sufentanilzusatz 0,5µg/ml (22,3%) bzw. 0,75µg/ml (23%).

Die Gruppe mit 1µg/ml Sufentanil hatte den niedrigsten Zusatzbedarf an Co-Analgetika (14,1%)<sup>58</sup>.

Beide Studien decken sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit.

Man geht sogar davon aus, dass Frauen eine höhere Schmerzschwelle haben als Männer<sup>33,71</sup>. Obwohl das Verhältnis der weiblichen zu den männlichen Probanden in der Gruppe 1 der dieser Arbeit zugrunde liegenden Studie deutlich größer war als in der Gruppe 2, lag der Schmerzmittelbedarf in der Gruppe 1 um 33% höher.

Zusammenfassend legen die Ergebnisse also den Schluss nahe, dass man mit einer niedrigen Infusionsrate mit Ropivacain 0,2% und Sufentanil 0,5µg/ml in der

postoperativen Phase keine zufriedenstellende Analgesie erreichen kann ohne einen erhöhten Zusatzbedarf an Begleitmedikation.

Darüber hinaus sollte man berücksichtigen, dass dieser erhöhte Verbrauch an Schmerzmittellösung und Co-Analgetika erhebliche Zusatzkosten verursacht.

In Zeiten zunehmend begrenzter Mittel, Budgetierungen und DRGs spielen auch ökonomische Gesichtspunkte einer Therapie eine wichtige Rolle<sup>72</sup>.

#### **4.5. Therapiedauer**

Die Therapiedauer durch den Akutschmerzdienst wird laut SOP der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité individuell anhand vorgegebener Kriterien festgelegt.

Dazu zählen unter anderem Schmerzstärke, die Rückkehr der Darmmotilität, Mobilisierbarkeit, das effektive Expektorieren, die affektiv-emotionale Schmerzkomponente und der Wunsch des Patienten.

In der Literatur wird eine EPI-Liegedauer von zwei bis sechs Tagen beschrieben<sup>31,32,73</sup>.

Eine Studie von Schuster et al. belegte, dass aus wirtschaftlichen Gesichtspunkten, die Behandlungsdauer der Epiduralanästhesie kurz gehalten werden sollte (3-4 Tage) und danach auf ein anderes Schmerztherapieregime (intravenöse oder orale Analgetika) gewechselt werden sollte<sup>74</sup>.

Der größte Kostenfaktor bei der postoperativen Schmerztherapie ist die Betreuung durch den Akutschmerzdienst.

Interessanterweise zeigte sich in der Gruppe 1 mit der höheren Sufentanildosis trotz niedriger Schmerzintensität und weniger Co-Analgetika eine längere Behandlungsdauer über den EPI.

Die durchschnittlich siebentägige EPI-Liegedauer in der Gruppe 1 liegt über den in der Literatur beschriebenen Behandlungszeiträumen und lässt sich nicht mit den Ergebnissen dieser retrospektiven Studie erklären.

Man muss diese lange epidurale Schmerztherapie dahingehend kritisch beäugen, ob eine längere Therapie über 3 Tage wegen des erhöhten Infektionsrisikos und der Mehrkosten, die eine PCEA ausmachen, durch den tatsächlichen Nutzen gerechtfertigt ist.

Schuster et al. kam in seiner 2004 veröffentlichten Studie zu dem Ergebnis, dass die Personalkosten etwa die Hälfte der Gesamtkosten der PCA ausmachen<sup>74</sup>.

Im Jahr 2006 resümierten Bartha et al. in ihrer Studie, dass die PCEA zwar eine bessere Schmerztherapie ermöglicht, jedoch erheblich mehr Kosten verursacht als die PCIA<sup>75</sup>.

## **4.6 Nebenwirkungen**

Zu den häufigsten Nebenwirkungen von Opioiden gehören postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV), Sedierung, Atemdepression, Pruritis, Verlangsamung der gastrointestinalen Funktion und Miktionsstörungen<sup>76</sup>.

Die Inzidenz des Auftretens dieser unerwünschten Begleiterscheinungen ist von der Höhe der verabreichten Dosis abhängig<sup>77, 78</sup>.

### **4.6.1 Übelkeit und Erbrechen**

Neben den postoperativen Schmerzen zählen Übelkeit und Erbrechen zu den vom Patienten am unangenehmsten empfundenen Ereignissen im Anschluss an eine Operation. Diese unerwünschten Begleiterscheinungen begrenzen den Einsatz eines Therapieverfahrens. Bei postoperativer Übelkeit und Erbrechen geht man auch heute noch von einer 25-30%igen Inzidenz aus<sup>77-81</sup>. Die Arbeitsgruppe um Dolin konnte in einer Metanalyse von 183 Studien seit 1980 eine Abnahme der Inzidenz postoperativen Übelkeit beobachten<sup>82</sup>. Postoperative Übelkeit und Erbrechen stellen für den Patienten eine besondere Belastung dar, daher ist es von großer Bedeutung, diese Nebenwirkungen zu berücksichtigen und ihr Auftreten nach verschiedenen Anästhesiemethoden zu vergleichen.

Relevante Risikofaktoren sind volatile Anästhetika (insbesondere bei langen Eingriffen), Opiode (v.a. aber die postoperative PCA), weibliches Geschlecht, Nichtraucherstatus und eine Anamnese von PONV oder einer Reisekrankheit<sup>83</sup>.

Nicht jede postoperative Übelkeit ist opioidbedingt, sie ist immer ein multifaktorielles Geschehen. So können auch Faktoren, die sich auf den chirurgischen Eingriff zurückführen lassen (trans-/retroperitoneale Eingriffe, protrahierte Magen-Darm-Atonie),

und/oder starke Schmerzen eine Ursache sein<sup>81,84,85</sup>.

Trotzdem gelten Opioide als einer der stärksten Risikofaktoren für postoperative Übelkeit und Erbrechen. Roberts et al. zeigte in einer Studie den stark dosisabhängigen Zusammenhang zwischen Opioidgabe und Übelkeit<sup>77</sup>. Das Erbrechen bei erstmaliger Anwendung von Opiaten ist Folge der Erregung der Area postrema. Die emetische Wirkung verliert sich bei regelmäßiger Anwendung, weil sich dann eine direkte Hemmung der entsprechenden Hirnareale durchsetzt, welche die Erregung der Chemorezeptoren in der Area postrema kompensiert<sup>86</sup>.

Zu erwähnen sind hier insbesondere die Opioide, die in der Allgemeinanästhesie die größte emetische Potenz aufweisen. Im Vergleich zur Allgemeinanästhesie erbrechen bei regionalen Anästhesiemethoden deutlich weniger Patienten<sup>87</sup>.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen signifikant häufiger Übelkeit und Erbrechen in der Gruppe 1. Übelkeit und Erbrechen trat in dieser Gruppe bei 10% der Patienten auf, im Vergleich dazu nur bei 8% aus Gruppe 2.

De Cosmo et al. zeigte ähnliche Ergebnisse bei einer Sufentanildosis von 1,0µg/ml im Vergleich zu niedrigeren Sufentanildosierungen<sup>59</sup>.

Jedoch ist die monokausale Zuordnung der Übelkeit zur analgetischen Opioidtherapie und -dosierung zweifelsfrei unrichtig, da sie durch zahlreiche prä-, intra- und postoperative Faktoren beeinflusst wird.

Eine suffiziente postoperative Schmerztherapie stellt einen übelkeitsprotektiven Faktor dar<sup>81</sup>.

Zusätzlicher Risikofaktor für die postoperative Übelkeit in der vorliegenden Studie könnte der statistisch erhöhte weibliche Anteil in der Gruppe 1 sein. Klinische Studien konnten zeigen, dass Frauen nach Operationen gehäuft über Übelkeit klagen<sup>81-83</sup>.

Das Auftreten von postoperativer Übelkeit und Erbrechen liegt bei beiden Patientenkollektiven unter der beschriebenen Inzidenz anderer Studien.

Eine mögliche Erklärung hierfür könnte die fehlende Datenanalyse über PONV am Operationstag sein. Kovac et al hatte in einer Studie nachgewiesen, dass volatile Anästhetika den größten Risikofaktor für PONV darstellen und in den ersten 24 Stunden nach OP für das Auftreten von vermehrten Übelkeit und Erbrechen verantwortlich sind<sup>88</sup>.

Auch die strikte Einhaltung und Umsetzung des Risiko-Scorings nach Apfel und der PONV-Prophylaxe laut der SOP der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt

operative Intensivmedizin der Medizinischen Fakultät Charité könnte ein Grund für die niedrige Inzidenz sein.

PONV ist ein Qualitätsindikator und die Umsetzung der Prophylaxe und postoperativen Therapie wird kontrolliert und durch die klinikinternen SOPs implementiert.

#### 4.6.2 Pruritus

Pruritus wird als eine unangenehme Hautempfindung definiert, die das Verlangen nach Kratzen oder Reiben auslöst. Je nach Schweregrad kann Pruritus zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität führen.

Das Auftreten von Pruritus nach rückenmarksnaher Gabe von Opioiden ist ein bekanntes Problem<sup>89</sup>. Als mögliche Mechanismen werden Mastzelldegranulation, spinale Wirkung der Opioide, aber auch Interaktionen mit peripheren Opioidrezeptoren in der Haut diskutiert.

Die mastzelldegranulierende Wirkung, die über eine Histaminausschüttung Juckreiz verursachen kann, wurde über viele Jahre als wichtigste Ursache für opioidinduzierten Pruritus angenommen, obwohl die daraus folgende Therapie mit Histamin-(H)1-Rezeptorblockern nur unzureichend wirksam ist<sup>90</sup>. Die Entdeckung von spezifischen Juckreizneuronen in der Peripherie<sup>91</sup>, aber auch am Rückenmark<sup>92</sup> hat wesentlich dazu beigetragen, dass nunmehr die spinale Interaktion zwischen schmerz- und juckreizverarbeitenden Neuronen als Hauptmechanismus des opioidinduzierten Juckreizes angesehen wird<sup>93</sup>. Spinale Juckreizneurone werden tonisch von Hinterhornneuronen des Schmerzsystems gehemmt. Wird diese Hemmung durch Opioide geschwächt, werden die so disinhibierten Juckreizneurone aktiv und vermitteln Juckreiz, ohne dass primäre Afferenzen in der Peripherie erregt werden. Die spinale Auslösung von Juckreiz wird insbesondere bei Aktivierung von  $\mu$ -Opioidrezeptoren beobachtet, während  $\kappa$ -Opioidrezeptoren den Juckreiz unterdrücken<sup>94</sup>.

Die Ausprägung der Symptomatik ist allerdings dosisabhängig. So konnten De Cosmo et al in ihrer kürzlich publizierten Arbeit nachweisen, dass die Inzidenz von Juckreiz proportional mit der verabreichten Konzentration von Sufentanil steigt<sup>59</sup>.

Demgegenüber rufen Lokalanästhetika keinen Juckreiz hervor.

Senard et al. konnten zeigen, dass durch zusätzliche Applikation von Lokalanästhetika der durch epidurale Applikation von 0,01mg/ml Morphin induzierte Pruritus reduziert werden konnte<sup>95</sup>. Andererseits deuteten die Ergebnisse der Studie von Axelsson et al.

an, dass durch zusätzliche Applikation von Lokalanästhetika in Form von Ropivacain der durch epidurale Applikation von 0,02mg/ml Morphin induzierte Pruritus wiederum erhöht wird<sup>96</sup>. Dies könnte darauf hinweisen, dass auch hier die optimale Dosierung bzw. das Applikationsverhältnis eine entscheidende Rolle spielt. Die Ergebnisse unserer Studie gehen mit den Ergebnissen aus der Literatur konform.

In der vorliegenden Arbeit wurde eine Inzidenz an Juckreiz von 10,4% in der Gruppe 1 und 4,4% in der Gruppe 2 beobachtet. Es konnte zwar eine Zunahme des Pruritus mit steigender Sufentanilkonzentration beobachtet werden, aber es zeigt sich ein deutlich niedrigeres Auftreten von Pruritus als in der Literatur beschrieben.

In der Literatur gibt es unterschiedliche Angaben zu der Inzidenz an opioidinduziertem Pruritus.

Rückenmarksnahe Applikationen an Opioiden werden mit einer Inzidenz von 10-90% beschrieben<sup>60, 89</sup>.

Im Widerspruch zu unseren Ergebnissen konnten Bernard und Kollegen, allerdings bei Schwangeren in der Geburtshilfe, mit steigender Sufentanildosierung (0; 0,078; 0,156; 0,312 und 0,468µg/ml) eine statistisch relevante Zunahme der Inzidenz des Pruritus von 8% über 20% und 24% sowie 32% auf 64% beobachten<sup>97</sup>. Bei Carvalho et al klagten 43% der Schwangeren unter Ropivacain 0,2% plus Sufentanil 0,35µg/ml an Pruritus<sup>98</sup>.

Dagegen zeigte Cosmo et al. in einer randomisierten-prospektiven Studie über postoperative Epiduralanalgesie mit 1µg/ml Sufentanil nach großen abdominal-chirurgischen Eingriffen eine 4% Inzidenz an Juckreiz<sup>59</sup>. Bei einer Untersuchung von Tuncel et al. klagten 23% der Patienten, die 0,75µg/ml Sufentanil über den thorakalen EPI verabreicht bekamen, über Juckreiz<sup>57</sup>.

Es finden sich zurzeit nicht viele Studien mit einem großen Patientenkollektiv, die eine Inzidenz von Juckreiz bei thorakaler Epiduralanalgesie nach abdominal- und thoraxchirurgischen Eingriffen beschreiben. Aber die vorliegenden Ergebnisse bestätigen die Aussage von Rawal, dass Patientinnen in der Schwangerschaft unabhängig vom Opioid ein erhöhtes Auftreten an Pruritus zeigen<sup>99</sup>.

Eine weitere mögliche Erklärung für die geringe Inzidenz an Juckreiz in der vorliegenden Studie mag sein, dass bei der Datenerhebung nicht ausdrücklich nach Pruritus gefragt wurde. Ein Großteil des auftretenden opioidinduzierten Pruritus wird



von den Patienten als nicht störend benannt, so dass möglicherweise ein leichtes Auftreten von Juckreiz während der Visite nicht erwähnt wurde.

In umfangreichen Arbeiten wurde das Auftreten von starkem und störendem Juckreiz mit weniger als 1% bei epiduraler Anwendung beziffert<sup>99</sup>.

#### **4.6.3 Zusätzliche interkurrente Komplikationen**

Eine klinisch relevante Atemdepression trat in der vorliegenden Studie während der postoperativen Schmerztherapie auf der Allgemeinstation in keiner der beiden Gruppen auf. In der Literatur wird die Inzidenz einer antagonistisierungspflichtigen Atemdepression nach epiduraler Gabe von Lokalanästetikum mit lipophilen Opioiden bei 0,4% beschrieben<sup>56</sup>. Obgleich diese Zahlen sehr gering erscheinen, muss die Atemdepression als potentielle Komplikation bei der Epiduralanästhesie immer in Erwägung gezogen werden.

Epidural verabreichte Opiode erfordern ein adäquates Monitoring durch geschultes Personal. Die Sicherheit der epiduralen Anwendung eines Opioids (Sufentanil, Fentanyl in bestimmten Konzentrationen), kombiniert mit einem Lokalanästhetikum auf der Allgemeinstation, ist unter Einsatz eines Akutschmerzdienstes gezeigt worden<sup>100,101</sup>. Aus diesem Grund empfiehlt die American Society of Anesthesiologists (ASA) sowie der Arbeitskreis Akutschmerz der Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (DGSS), dass Patienten, bei denen rückenmarksnah Opiode appliziert wurde, eine besondere Überwachung zur Detektion von Atemdepressionen benötigen<sup>102,103</sup>.

Die DGSS fordert eine stündliche Überwachung der Atemfrequenz in den ersten 24 Stunden; die ASA fordert eine stündliche Überwachung innerhalb der ersten 12 Stunden, gefolgt von einer zweistündlichen Überwachung innerhalb der folgenden 12 Stunden.

Diese aktuell publizierten Empfehlungen haben bei der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (DGAI) eine Diskussion aufgeworfen. Ihrer Meinung nach wird die Wahrscheinlichkeit einer Atemdepression nach rückenmarksnah versus systemisch applizierten Opioiden in diesen Empfehlungen nicht adäquat gewichtet. Sie sieht keine Notwendigkeit, Patienten mit rückenmarksnah verabreichten Opioiden im Gegensatz zu systemisch verabreichten Opioiden einer besonderen Überwachung zur Detektion von Atemdepressionen zuzuführen. Die DGAI stützt sich

dabei auf eine aktuelle Umfrage aus Großbritannien<sup>104</sup>, die zeigt, dass Patienten, bei denen intrathekale Opiode verabreicht wurden, in 70% der Fälle sofort auf Normalstation verlegt werden; allerdings existieren in vielen Kliniken Vereinbarungen hinsichtlich der Überwachung von Patienten nach zusätzlicher Gabe von Opioiden und Sedativa. Zusätzlich verweist die DGAI auf zwei Metaanalysen<sup>105,102</sup>, die aufdecken, dass der Grad der Sedierung und die Wahrscheinlichkeit einer Atemdepression nach Opioidgabe mittels intramuskulärer Gabe oder im Rahmen eines patientenkontrollierten intravenösen Verfahrens höher ist als nach epiduraler Applikation.

Nach Meinung der DGAI berücksichtigen die Empfehlungen der ASA und der DGSS nicht die in Deutschland gängige Praxis zum Umgang mit epidural verabreichten Opioiden. Sie beruft sich hierbei auf Fallserien mit über 14.000 Patienten, die epidural Opiode bis zu einem Alter von 70 Jahren erhielten und postoperativ mehrheitlich auf Normalstation verlegt wurden. Diese Fallserien bestätigen laut DGAI die Sicherheit des Vorgehens<sup>106</sup>.

Hingegen empfiehlt die DGAI, Faktoren, die das Risiko von Atemdepression erhöhen können, in SOPs zu hinterlegen. Hierzu gehört vor allem der Verzicht auf eine systemische Opioidgabe bei gleichzeitiger rückenmarksnaher Anwendung, der Verzicht auf zusätzliche Sedativa sowie die kritische Indikationsstellung bei Patienten mit einem höheren Lebensalter (> 70 Jahre) oder einem begleitenden Schlaf-Apnoe-Syndrom.

In der vorgestellten Studie wurden keine Infektionen, welche auf die Katheteranlage zurückzuführen waren, beobachtet. Tiefe epidurale Infektionen sind sehr selten, das Risiko liegt zwischen etwa 1:5000 bis 1:5000000<sup>30-32</sup>.

Epidurale Hämatoome werden in Fallserien mit einer Häufigkeit zwischen 0,0005% und 0,03% angegeben<sup>73,107</sup>.

Unsere Studie konnte keine motorischen Blockaden detektieren.

Einschränkung der Mobilisierbarkeit durch Störung der Motorik werden nach thorakaler Katheteranlage selten beobachtet<sup>34,70,108</sup>.

Ein weiterer gefürchteter Aspekt, der auch heute noch zu einer reservierten Anwendung der thorakalen Nervenblockaden führt, sind Schädigungen am Nerven. Diese Komplikation wurde in der vorliegenden Studie nicht beobachtet. Permanente

neurologische Schäden werden in größeren Serien in einer Größenordnung von 0,05-0,005% angegeben<sup>72,109-111</sup>.

Über transiente neurologische Ausfälle wird mit Häufigkeiten zwischen 0,013% und 0,023% berichtet<sup>112,113</sup>.

#### 4.7 Methodenkritik

Diese Arbeit ist eine retrospektive Studie. Retrospektive Untersuchungen greifen auf bereits vorhandene Patientendaten zurück, d.h. es werden bereits vorhandene Daten ausgewertet, deren Richtigkeit meistens nicht überprüft werden kann<sup>114-116</sup>.

Die Dokumentation der Krankenblätter selbst kann zwei grundlegende Fehlerquellen aufweisen, zum einen fehlerhafte Einträge, zum anderen unvollständige Angaben.

Sind Werte/Angaben etc. nicht dokumentiert, so kommen dafür 3 Gründe in Betracht:

- Daten wurde nicht erhoben.
- Die Dokumentation der Daten wurde vergessen.
- Angaben wurden als irrelevant erachtet und daher nicht dokumentiert.

Sind Werte/Angaben z.B. in Befunden oder OP-Protokollen dokumentiert, so können diese dennoch lückenhaft sein. Gründe hierfür können sein, dass Anamnesen und Verlaufsdokumentationen der verschiedenen Patientenakten nicht gleichmäßig umfangreich sind, Diagnosen sich im Laufe der Zeit verändern oder tägliche Verlaufsdokumentationen fehlen etc.

Rückblickend ist die durchgeführte Dokumentation häufig nicht so, wie es für eine optimale Auswertung wünschenswert wäre<sup>117</sup>.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Patientenunterlagen sind dokumentationsintensive Schmerzprotokolle eines Schmerzdienstes, die von verschiedenen Ärzten und Pflegekräften unterschiedlich sorgfältig ausgefüllt wurden. Hinsichtlich der daraus erhobenen Ergebnisse muss man konstatieren, dass man sich möglicherweise auf eine nicht immer Studienkriterien gerecht werdende Dokumentation bezieht, obwohl bei dieser Auswertung keine größeren ersichtlichen Lücken in der Dokumentation erkennbar waren.

Schwierigkeiten gab es teilweise bei der Datenerfassung in folgenden Bereichen:

- Katheterliegedauer: Teilweise fehlten die Angaben zum Datum der genauen Katheterentfernung. Es ist fraglich, ob keine Angaben vorhanden sind, weil der Katheter schon gezogen worden war, er zu diesem Zeitpunkt nicht bestückt wurde oder die Dokumentation fehlte.
- NRS-Werte: Die Effektivität der Behandlung wurde durch Angaben der Schmerzintensität mittels Numerischer Rating-Skala erfasst. Der Schmerzdienst führte Protokoll, indem mindestens zweimal pro Tag die Schmerzintensitäten erfasst und Schmerzattacken eingetragen werden konnten. Schmerzspitzen und Schmerzattacken gingen durch Bildung von Tagesmittelwerten in der Auswertung als solche verloren bzw. wurden abgeschwächt. Dasselbe gilt für fehlende Eintragung im Verlauf eines Tages. Zum Teil fehlten Angaben zu den Schmerzen.

Eine lückenhafte Dokumentation in den Bereichen Nebenwirkungen und Co-Analgetika lässt sich nicht erkennen. Man muss aber trotzdem davon ausgehen, dass einige Nebenwirkungen nicht dokumentiert wurden.

Insgesamt geht das dokumentierte Behandlungsergebnis wegen nicht einheitlicher Objektivierbarkeit mit vielerlei Unschärfen einher und ist auch geprägt von persönlichen Maßstäben, Empfindungen und Wünschen der Patienten und behandelnden Begleitpersonen.

Um eine optimale Auswertung der Analgesiequalität zu gewährleisten und das Auftreten von möglichen Nebenwirkungen zu vergleichen, sollten die Epiduralkatheter möglichst gleichmäßig segmental platziert werden.

In der vorliegenden Arbeit scheint die Aussagekraft eines Vergleiches zwischen der Analgesiequalität der beiden Gruppen aufgrund der unterschiedlichen Anzahl an thorax- und abdominalchirurgischen Eingriffen (siehe 3.1) und der Tatsache, dass der größere Anteil segmental höher liegenden EPI-Katheter ausschließlich mit der niedrigeren Sufentanildosierung, die segmental tiefer liegenden EPI-Katheter überwiegend mit der höheren Sufentanildosierung bestückt wurden, eingeschränkt.

Eine spätere Subgruppenanalyse, stratifiziert nach Patientenkollektiv, Eingriffslokalisation und NRS-Schmerzwerten zeigte jedoch, dass diese Gruppeninhomogenität keinen Einfluss auf die Ergebnisse der Schmerzauswertung hatte.

Die Kontingenztafel-Analyse ( $\chi^2$ -Test) ergab, dass in den jeweiligen Gruppen hinsichtlich der NRS-Schmerzwerte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit abdominalchirurgischen Eingriffen und denen mit thoraxchirurgischen Eingriffen sowohl bei Ruheschmerzen (Gruppe 1  $p=0,07$ ; Gruppe 2  $p=0,28$ ) als auch bei Belastungsschmerzen (Gruppe 1  $p=0,09$ ; Gruppe 2  $p=0,43$ ) bestanden.

#### **4.8 Fazit**

In der vorliegenden retrospektiven epidemiologischen Untersuchung zur Ermittlung der Dosisempfehlung von Sufentanil in der postoperativen Schmerztherapie nach abdominalen und thoraxchirurgischen Eingriffen konnte gezeigt werden, dass die Kombination von Ropivacain 0,2% mit einer Sufentanilkonzentration von  $1\mu\text{g/ml}$  hinsichtlich der analgetischen Effizienz der Kombination von Ropivacain 0,2% mit der niedrig dosierten Sufentanilkonzentration von  $0,5\mu\text{g/ml}$  überlegen ist.

Zudem wird deutlich, dass mit dem Zusatz von Sufentanil  $1\mu\text{g/ml}$  eine niedrigere Infusionsrate an Ropivacain-Sufentanillösung benötigt wird.

Von großer Wichtigkeit ist auch der wesentlich geringere Bedarf an Zusatzanalgetika (Co-Medikation) bei der Verwendung des höher dosierten Sufentanilzusatzes von  $1\mu\text{g/ml}$ .

Lediglich eine erhöhte Inzidenz von postoperativer Übelkeit, Erbrechen und Pruritus ist bei der höheren Sufentanilkonzentration von  $1\mu\text{g/ml}$  zu verzeichnen.

Auch wenn die Verwendung von Ropivacain 0,2% plus Sufentanil  $0,5\mu\text{g/ml}$  weniger Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, Pruritus) bietet, sollte zu Gunsten der besseren Analgesiequalität und aus Kostengründen auf die Schmerztherapie mit der höheren Sufentanilkonzentration von  $1\mu\text{g/ml}$  zurückgegriffen werden.

Im Rahmen dieser Studienergebnisse wurden die Sufentanildosierung von 1µg/ml bei der epiduralen Schmerztherapie nach abdominalen und thoraxchirurgischen Eingriffen in den die Standard Operating Procedures (SOP) der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité aufgenommen.

Zusätzlich wurde der erhöhte Einsatz von prophylaktischer Antiemetikagabe in den SOP empfohlen, wenn sich bereits präoperativ eine bekannte PONV-Neigung (Apfel-Score) zeigt.

Wegen des geringen Auftretens von generalisiertem Pruritus in der vorliegenden Studie wurden keine Änderungen in den SOP vorgenommen und weiterhin erst bei Auftreten von Pruritus medizinische Maßnahmen empfohlen.

## 4.9 Zusammenfassung

Die Epiduralanalgesie hat sich in den letzten Jahren bei thoraxchirurgischen und abdominalchirurgischen Eingriffen als postoperative Schmerztherapie etabliert.

Trotzdem gibt es bis heute keine allgemeingültige Dosisempfehlung von Sufentanil in Kombination mit 0,2%igen Ropivacain zur epiduralen Anwendung.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, zu untersuchen, ob die höhere Dosierung an Sufentanil (1,0µg/ml versus 0,5µg/ml) eine effizientere postoperative Schmerztherapie bieten kann und welche der beiden Schmerzmittellösungen einen höheren Bedarf an Zusatzmedikation fordert.

Insgesamt wurden dafür die Daten von 1000 Patienten ausgewertet, die zwischen Januar 2005 bis September 2007 vom Akutschmerzdienst der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité – Universitätsmedizin betreut wurden.

Die Patienten wurden dazu in zwei Gruppen eingeteilt:

- Gruppe 1 (n=500): Patienten, bei denen der Epiduralkatheter mit einer Dosis von 0,2% Ropivacain und  $1,0 \frac{\mu\text{g}}{\text{ml}}$  Sufentanil zugesetzt wurde.
- Gruppe 2 (n=500): Patienten, bei denen der Epiduralkatheter mit einer Dosierung von 0,2% Ropivacain und  $0,5 \frac{\mu\text{g}}{\text{ml}}$  Sufentanildosis bestückt wurde.

Alle Patienten wurden aufgrund eines abdominalchirurgischen oder thoraxchirurgischen Eingriffs zur postoperativen Schmerztherapie mit einem thorakalen Epiduralkatheter versorgt.

Zur Einschätzung der Effekte der unterschiedlichen Sufentanildosen wurden Daten der präoperativen Visite, die Narkoseprotokolle, die Katheteranlage-Protokolle, die Verlaufsdokumentationen und die NRS-Überwachungsbögen analysiert. Insgesamt wurden 102 Thoraxoperationen und 892 Ober- und Mittelbauchoperationen erfasst.

Zur Erfassung der Effizienz der Schmerztherapie wurden die numerische Ratingskala (NRS), der kumulative Schmerzmittelbedarf an dem Ropivacain/Sufentanil-Lösung, die geforderten und erhaltenen Patientenboli sowie die Menge an Zusatzanalgetika ermittelt. Zusätzlich wurden die Nebenwirkungen Übelkeit, Erbrechen, Pruritus, Atemdepression, neurologische Schäden und epidurale Infektionen erfasst.

Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich über acht postoperative Tage.

Insgesamt waren die Patienten mit beiden Verfahren suffizient analgisiert.

In der Gruppe 1 lagen die durchschnittlichen Schmerzangaben in Ruhe bei 0,72 und in Belastung bei 2,3 auf der NRS-Skala. Die mittlere Schmerzselbsteinschätzung der Patientengruppe 2 lag in Ruhe bei 1,53 und in Belastung bei 3,14 auf der NRS-Skala und damit signifikant höher als in der Gruppe 1.

Beim Ropivacain-Sufentanil-Verbrauch zeigte sich auch ein deutlich signifikanter Gruppenunterschied. Die über den Beobachtungszeitraum verabreichte Durchschnittsmenge an Ropivacain-Sufentanillösung lag in der Gruppe 1 bei 716ml pro Patient und in der Gruppe 2 bei 1191ml pro Patient.

Außerdem benötigte die Patientengruppe 2 einen wesentlich höheren Bedarf an Zusatzmedikation (34,9% mehr als in Gruppe 2).

Dafür traten in der Gruppe 1 signifikant häufiger unerwünschte Nebenwirkungen auf. Übelkeit und Erbrechen waren in der Gruppe 1 bei 10% der Patienten, in der Gruppe 2 bei 8% zu beobachten.

Das Auftreten von Pruritus wurde mit einer Inzidenz von 10,4% in der Gruppe 1 und von 4,4% in der Gruppe 2 ermittelt.

Als Ergebnis dieser Arbeit kann abschließend folgendes resümiert werden:

- Die epidurale postoperativen Schmerztherapie in der Dosierung Ropivacain 0,2% plus 1µg/ml Sufentanil ist der Dosierung Ropivacain 0,2% plus 0,5µg/ml Sufentanil überlegen.
- Bei Patienten mit einer bekannten Neigung zu Übelkeit, Erbrechen und erhöhter Allergiedisposition sollte wegen der höheren Konzentrationen an Sufentanil der prophylaktische Einsatz von Antiemetika und Antihistaminika erwogen werden.



## 5 LITERATURVERZEICHNIS

1. Simanski C, Lefering R, Paffrath T, et al. Postoperative pain relief is an important factor for the patients' selection of a clinic. Results of an anonymous survey. *Schmerz* (Berlin, Germany) 2006;20:327-33.
2. Ulsenheimer K. The legal obligation for postoperative pain therapy. *Der Anaesthesist* 1997;46 Suppl 3:S138-42.
3. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet* 2006;367:1618-25.
4. Kehlet H. Surgical stress: the role of pain and analgesia. *British journal of anaesthesia* 1989;63:189-95.
5. Ljungqvist O, Nygren J, Soop M, Thorell A. Metabolic perioperative management: novel concepts. *Curr Opin Crit Care* 2005;11:295-9.
6. Shavit Y, Weidenfeld J, DeKeyser FG, et al. Effects of surgical stress on brain prostaglandin E2 production and on the pituitary-adrenal axis: attenuation by preemptive analgesia and by central amygdala lesion. *Brain Res* 2005;1047:10-7.
7. Minowada G, Welch WJ. Clinical implications of the stress response. *J Clin Invest* 1995;95:3-12.
8. Melzack R, D. Wall P. The challenge of pain. Basic Books New York 1983:447.
9. Cervero F. Sensory innervation of the viscera: peripheral basis of visceral pain. *Physiol Rev* 1994;74:95-138.
10. Jankovic D. Regionalblockaden in Klinik und Praxis: Lehrbuch und Atlas. 2. Auflage Blackwell-Wiss.-Verl Berlin 2000:340.

11. Wilmore DW, Long JM, Mason AD, Pruitt BA. Stress in surgical patients as a neurophysiologic reflex response. *Surg Gynecol Obstet* 1976;142:257-69.
12. Bach S, Noreng MF, Tjélliden NU. Phantom limb pain in amputees during the first 12 months following limb amputation, after preoperative lumbar epidural blockade. *Pain* 1988;33:297-301.
13. Shir Y, Raja SN, Frank SM. The effect of epidural versus general anesthesia on postoperative pain and analgesic requirements in patients undergoing radical prostatectomy. *Anesthesiology* 1994;80:49-56.
14. Liu S, Carpenter RL, Neal JM. Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome. *Anesthesiology* 1995;82:1474-506.
15. Wu CL, Cohen SR, Richman JM, et al. Efficacy of postoperative patient-controlled and continuous infusion epidural analgesia versus intravenous patient-controlled analgesia with opioids: a meta-analysis. *Anesthesiology* 2005;103:1079-88: 109-10.
16. Kehlet H, Dahl JB. The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in postoperative pain treatment. *Anesth Analg* 1993;77:1048-56.
17. Rodgers A, Walker N, Schug S, et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *BMJ* 2000;321:1493.
18. Jayr C, Thomas H, Rey A, Farhat F, Lasser P, Bourgain JL. Postoperative pulmonary complications. Epidural analgesia using bupivacaine and opioids versus parenteral opioids. *Anesthesiology* 1993;78:666-76.
19. Bredtmann RD, Herden HN, Teichmann W, et al. Epidural analgesia in colonic surgery: results of a randomized prospective study. *Br J Surg* 1990;77:638-42.

20. Scheinin B, Asantila R, Orko R. The effect of bupivacaine and morphine on pain and bowel function after colonic surgery. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 1987;31:161-4.
21. Seeling W, Bruckmooser KP, Hübner C, Kneitinger E, Rigg C, Rockemann M. No reduction in postoperative complications by the use of catheterized epidural analgesia following major abdominal surgery. *Der Anaesthesist* 1990;39:33-40.
22. Wattwil M, Thorén T, Hennerdal S, Garvill JE. Epidural analgesia with bupivacaine reduces postoperative paralytic ileus after hysterectomy. *Anesth Analg* 1989;68:353-8.
23. Litz RJ, Bleyl JU, Frank M, Albrecht DM. Combined anesthesia procedures. *Der Anaesthesist* 1999;48:359-72.
24. J. Kox W. *Check-up Anästhesiologie: Standards Anästhesie - Intensivmedizin*. Springer-Verlag Berlin, 2005:662.
25. Heck M, Fresenius M. *Regionalanästhesie*. In: Heck M, Fresenius M. *Repetitorium Anästhesiologie*. Springer-Verlag Berlin, Deutschland, 2004: 130-6.
26. Vandermeulen EP, Van Aken H, Vermylen J. Anticoagulants and spinal-epidural anesthesia. *Anesth Analg* 1994;79:1165-77.
27. Gogarten W, Van Aken H, Wulf H, Klose R, Vandermeulen E, Harenberg J. Paraspinal regional anesthesia and prevention of thromboembolism/anticoagulation. Recommendations of the German Society of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, October 1997. *Urologe A* 1998;37:347-51.
28. Pöpping DM, Zahn PK, Van Aken HK et al. Effectiveness and safety of postoperative pain management: a survey of 18,925 consecutive patients between 1998 and 2006 (2nd revision): a database analysis of prospectively raised data. *Br J Anaesth* (2008) 101:832–840.

29. Reihnsaus E, Waldbaur H, Seeling W. Spinal epidural abscess: a meta-analysis of 915 patients. *Neurosurg Rev* (2000) 232:175–204.
30. Volk T, Engelhardt L, Spies C et al. Incidence of infection from catheter procedures for regional anesthesia: first results from the network of DGAI and BDA, *Anaesthesist*. 2009 Nov;58(11):1107-12.
31. Grewal S, Hocking G, Wildsmith JA. Epidural abscesses. *British journal of anaesthesia* 2006;96:292-302.
32. Reihnsaus E, Waldbaur H, Seeling W. Spinal epidural abscess: a meta-analysis of 915 patients. *Neurosurg Rev* 2000;23:175-204.
33. Larsen R. Postoperative Schmerztherapie. In: Larsen R: *Anästhesie* 7. Auflage Urban & Fischer Verlag, München, Jena (2002): 783-819.
34. Jage J, Hartje H. Postoperative pain therapy. II. *Der Anaesthesist* 1997;46:161-73.
35. Brodner G, Meissner A, Rolf N, Van Aken H. Thoracic epidural anesthesia--more than an anesthesia technique. *Der Anaesthesist* 1997;46:751-62.
36. Bernards CM, Hill HF. Physical and chemical properties of drug molecules governing their diffusion through the spinal meninges. *Anesthesiology* 1992;77:750-6.
37. Chrubasik J, Chrubasik S, Martin E. The ideal epidural opioid--fact or fantasy? *Eur J Anaesthesiol* 1993;10:79-100.
38. Cooper DW, Ryall DM, Desira WR. Extradural fentanyl for postoperative analgesia: predominant spinal or systemic action? *British journal of anaesthesia* 1995;74:184-7.

39. Salomäki TE, Laitinen JO, Nuutinen LS. A randomized double-blind comparison of epidural versus intravenous fentanyl infusion for analgesia after thoracotomy. *Anesthesiology* 1991;75:790-5.
40. Coda BA, Brown MC, Schaffer R, et al. Pharmacology of epidural fentanyl, alfentanil, and sufentanil in volunteers. *Anesthesiology* 1994;81:1149-61.
41. Grass JA. Fentanyl: clinical use as postoperative analgesic--epidural/intrathecal route. *Journal of pain and symptom management* 1992;7:419-30.
42. Hansdóttir V, Woestenborghs R, Nordberg G. The pharmacokinetics of continuous epidural sufentanil and bupivacaine infusion after thoracotomy. *Anesth Analg* 1996;83:401-6.
43. de Leon-Casasola OA, Lema MJ. Epidural bupivacaine/sufentanil therapy for postoperative pain control in patients tolerant to opioid and unresponsive to epidural bupivacaine/morphine. *Anesthesiology* 1994;80:303-9.
44. Grass JA. Sufentanil: clinical use as postoperative analgesic--epidural/intrathecal route. *Journal of pain and symptom management* 1992;7:271-86.
45. Tateishi T, Krivoruk Y, Ueng Y. Identification of human liver cytochrome P-450 3A4 as the enzyme responsible for fentanyl and sufentanil N-dealkylation. *Anesth Analg* 1995;82(1):167-72.
46. M. Chauvin, C. Ferrier, J. P. Haberer, C. Spielvogel, C. Lebrault, J. C. Levron, and P. Duvaldestin. Sufentanil Pharmacokinetics in Patients with Cirrhosis. *Anesth Analg* 1989 68: 1-4.
47. Boer F, Hoeft A, Scholz M, Bovill JG, Burm AGL, Hak A Pulmonary distribution of alfentanil and sufentanil studied with system dynamics analysis. *J Pharmacokinet Biopharm* 1996;24:197-218.

48. Wappler F, Scholz J, Prause A et al. Level concept of analgesic dosing in intensive care medicine with sufentanil. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1998;33:8–26.
49. Brodner G, Mertes N, Van Aken H, et al. Epidural analgesia with local anesthetics after abdominal surgery: earlier motor recovery with 0.2% ropivacaine than 0.175% bupivacaine. *Anesth Analg* 1999;88:128-33.
50. Fischer C, Blanie P, Jaouen E, Vayssiere C, Kaloul I, Coltat JC. Ropivacaine 0.1% plus sufentanil 0.5 µg/ml versus bupivacaine 0.1% plus sufentanil 0.5 µg/ml using patient controlled epidural analgesia for labor, *Anesthesiology* 2000; 92:1588–1593.
51. Kampe S, Weigand C, Kaufmann J, Klimek M, König DP, Lynch J. Postoperative analgesia with no motor block by continuous epidural infusion of ropivacaine 0.1% and sufentanil after total hip replacement. *Anesth Analg* 1999;89:395-8.
52. Mann C, Pouzeratte Y, Boccara G, et al. Comparison of intravenous or epidural patient-controlled analgesia in the elderly after major abdominal surgery. *Anesthesiology* 2000;92:433-41.
53. Gogarten W, Van de Velde M, Soetens F, et al. A multicentre trial comparing different concentrations of ropivacaine plus sufentanil with bupivacaine plus sufentanil for patient-controlled epidural analgesia in labour. *Eur J Anaesthesiol* 2004;21:38-45.
54. Brodner G, Mertes N, Van Aken H, et al. Epidural analgesia with local anesthetics after abdominal surgery: earlier motor recovery with 0.2% ropivacaine than 0.175% bupivacaine. *Anesth Analg* 1999;88:128-33.
55. Burmeister MA, Gottschalk A, Wilhelm S, Schroeder F, Becker C, Standl T. Ropivacaine 0.2% versus bupivacaine 0.125% plus sufentanil for continuous peridural analgesia following extended abdominal operations. *Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie: AINS* 2001;36:219-23.

56. Scott DA, Blake D, Buckland M, et al. A comparison of epidural ropivacaine infusion alone and in combination with 1, 2, and 4 microg/mL fentanyl for seventy-two hours of postoperative analgesia after major abdominal surgery. *Anesth Analg* 1999;88:857-64.
57. Tuncel G, Ozalp G, Savli S, Canoler O, Kaya M, Kadiogullari N. Epidural ropivacaine or sufentanil-ropivacaine infusions for post-thoracotomy pain. *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2005;28:375-9.
58. Brodner G, Mertes N, Van Aken H, et al. What concentration of sufentanil should be combined with ropivacaine 0.2% wt/vol for postoperative patient-controlled epidural analgesia? *Anesth Analg* 2000;90:649-57.
59. De Cosmo G, Primieri P, Adducci E, Fiorenti M, Beccia G. Epidural analgesia in abdominal surgery: 0.2% ropivacaine with sufentanil. *Minerva anesthesiologica* 2004;70:503-8.
60. Block BM, Liu SS, Rowlingson AJ, Cowan AR, Cowan JA, Wu CL. Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis. *JAMA* 2003;290:2455-63.
61. Jayr C, Beaussier M, Gustafsson U, et al. Continuous epidural infusion of ropivacaine for postoperative analgesia after major abdominal surgery: comparative study with i.v. PCA morphine. *British journal of anaesthesia* 1998;81:887-92.
62. Schäfer M. Physiology and pathophysiology of pain. *Therapeutische Umschau* 1999;56:426-30.
63. Janson W, Brunne B. Concepts for treatment of postoperative pain. *Ther Umsch* 1999;56:460-4.

64. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 2002;30:119-41.
65. Aubrun F, Langeron O, Quesnel C, Coriat P, Riou B. Relationships between measurement of pain using visual analog score and morphine requirements during postoperative intravenous morphine titration. *Anesthesiology* 2003;98:1415-21.
66. Gagliese L, Weizblit N, Ellis W, Chan VW. The measurement of postoperative pain: a comparison of intensity scales in younger and older surgical patients. *Pain* 2005;117:412-20.
67. Herr KA, Spratt K, Mobily PR, Richardson G. Pain intensity assessment in older adults: use of experimental pain to compare psychometric properties and usability of selected pain scales with younger adults. *Clin J Pain* 2004;20:207-19.
68. Serlin RC, Mendoza TR, Nakamura Y, Edwards KR, Cleeland CS. When is cancer pain mild, moderate or severe? Grading pain severity by its interference with function. *Pain* 1995;61:277-84.
69. Twycross R, Harcourt J, Bergl S. A survey of pain in patients with advanced cancer. *Journal of pain and symptom management* 1996;12:273-82.
70. Jage J, Hartje H. Postoperative pain therapy. I.. *Der Anaesthesist* 1997;46:65-77.
71. Ishiyama T, Iijima T, Sugawara T, et al. The use of patient-controlled epidural fentanyl in elderly patients. *Anaesthesia* 2007;62:1246-50.
72. Stratmann L, Nelles S, Heinen-Kammerer T, Rychlik R. Costs of patient controlled analgesia in postoperative pain management in Germany. *Schmerz (Berlin, Germany)* 2007;21:514-21.



73. Moen V, Dahlgren N, Irestedt L. Severe neurological complications after central neuraxial blockades in Sweden 1990-1999. *Anesthesiology* 2004;101:950-9.
74. Schuster M, Gottschalk A, Freitag M, Standl T. Cost drivers in patient-controlled epidural analgesia for postoperative pain management after major surgery. *Anesth Analg* 2004;98:708-13.
75. Bartha E, Carlsson P, Kalman S. Evaluation of costs and effects of epidural analgesia and patient-controlled intravenous analgesia after major abdominal surgery. *British journal of anaesthesia* 2006;96:111-7.
76. Schug SA, Zech D, Grond S. Adverse effects of systemic opioid analgesics. *Drug Saf* 1992;7:200-13.
77. Roberts GW, Bekker TB, Carlsen HH, Moffatt CH, Slattery PJ, McClure AF. Postoperative nausea and vomiting are strongly influenced by postoperative opioid use in a dose-related manner. *Anesth Analg* 2005;101:1343-8.
78. Zhao SZ, Chung F, Hanna DB, Raymundo AL, Cheung RY, Chen C. Dose-response relationship between opioid use and adverse effects after ambulatory surgery. *Journal of pain and symptom management* 2004;28:35-46.
79. Apfel CC, Roewer N, Korttila K. How to study postoperative nausea and vomiting. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 2002;46:921-8.
80. Kovac AL. Prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting. *Drugs* 2000;59:213-43.
81. Watcha MF, White PF. Postoperative nausea and vomiting. Its etiology, treatment, and prevention. *Anesthesiology* 1992;77:162-84.
82. Dolin SJ, Cashman JN. Tolerability of acute postoperative pain management: nausea, vomiting, sedation, pruritus, and urinary retention. Evidence from published data. *British journal of anaesthesia* 2005;95:584-91.

83. Apfel CC, Roewer N. Risk factors for nausea and vomiting after general anesthesia: fictions and facts. *Der Anaesthesist* 2000;49:629-42.
84. Borgeat A, Ekatodramis G, Schenker CA. Postoperative nausea and vomiting in regional anesthesia: a review. *Anesthesiology* 2003;98:530-47.
85. Gan TJ, Meyer T, Apfel CC, et al. Consensus guidelines for managing postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2003;97:62-71.
86. Lüllmann H, Mohr K, Hein L. Taschenatlas Pharmakologie. Flexibles Taschenbuch Thieme Verlag, 5. Aufl. 2004:394.
87. Standl T, Eckert S, Schulteam Esch J. Postoperative complaints after spinal and thiopentone-isoflurane anaesthesia in patients undergoing orthopaedic surgery. Spinal versus general anaesthesia. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 1996;40:222-6.
88. Kovac AL, Eberhart L, Kotarski J, Clerici G, Apfel C, Group P-S. A randomized, double-blind study to evaluate the efficacy and safety of three different doses of palonosetron versus placebo in preventing postoperative nausea and vomiting over a 72-hour period. *Anesth Analg* 2008;107:439-44.
89. Twycross R, Greaves MW, Handwerker H, et al. Itch: scratching more than the surface. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians* 2003;96:7-26.
90. Katcher J, Walsh D. Opioid-induced itching: morphine sulfate and hydromorphone hydrochloride. *Journal of pain and symptom management* 1999;17:70-2.
91. Schmelz M, Schmidt R, Bickel A, Handwerker HO, Torebjörk HE. Specific C-receptors for itch in human skin. *J Neurosci* 1997;17:8003-8.
92. Andrew D, Craig AD. Spinothalamic lamina I neurons selectively sensitive to histamine: a central neural pathway for itch. *Nat Neurosci* 2001;4:72-7.

93. Ständer S, Schmelz M. Chronic itch and pain--similarities and differences. *European journal of pain (London, England)* 2006;10:473-8.
94. Schmelz M. Opioid-induced pruritus. Mechanisms and treatment regimens. *Der Anaesthetist* 2009;58:61-5.
95. Senard M, Joris JL, Ledoux D, Toussaint PJ, Lahaye-Goffart B, Lamy ML. A comparison of 0.1% and 0.2% ropivacaine and bupivacaine combined with morphine for postoperative patient-controlled epidural analgesia after major abdominal surgery. *Anesth Analg* 2002;95:444-9.
96. Axelsson K, Johanson E, Essving P, Weckström J, Ekbäck G. Postoperative extradural analgesia with morphine and ropivacaine. A double-blind comparison between placebo and ropivacaine 10 mg/h or 16 mg/h. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 2005;49:1191-9.
97. Bernard JM, Le Roux D, Barthe A, Jourdain O, Vizquel L, Michel C. The dose-range effects of sufentanil added to 0.125% bupivacaine on the quality of patient-controlled epidural analgesia during labor. *Anesth Analg* 2001;92:184-8.
98. Carvalho B, Cohen SE, Lipman SS, Fuller A, Mathusamy AD, Macario A. Patient preferences for anesthesia outcomes associated with cesarean delivery. *Anesth Analg* 2005;101:1182-7.
99. Rawal N. The clinical use of spinal opioids, part 2. *Schmerz (Berlin, Germany)* 1996;10:226-36.
100. Brodner G, Mertes N, Buerkle H, Marcus MA, Van Aken H. Acute pain management: analysis, implications and consequences after prospective experience with 6349 surgical patients. *Eur J Anaesthesiol* 2000;17:566-75.
101. Liu SS, Allen HW, Olsson GL. Patient-controlled epidural analgesia with bupivacaine and fentanyl on hospital wards: prospective experience with 1,030 surgical patients. *Anesthesiology* 1998;88:688-95.

102. Practice Guidelines for the Prevention, Detection, and Management of Respiratory Depression Associated with Neuraxial Opioid Administration. An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Neuraxial Opioids. *Anesthesiology* 2009; 110: 218-230.
103. Mustervereinbarungen des Arbeitskreises Akutschmerz der Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (DGSS) über die gemeinsame Durchführung der postoperativen Schmerztherapie.
104. Giovannelli M, Bedford N, Aitkenhead A. Survey of intrathecal opioid usage in the UK. *Eur J Anaesthesiol* 2008; 25: 118-123.
105. Dolin SJ, Cashman JN. Tolerability of acute postoperative pain management: nausea, vomiting, sedation, pruritus, and urinary retention. Evidence from published data. *Br J Anaesth* 2005; 95: 584-591.
106. Pöpping DM, Zahn PK, Van Aken H, Dasch B, Boche R, Pogatzki-Zahn EM. Effectiveness and safety of postoperative pain management: a survey of 18925 consecutive patients between 1998 and 2006 (2nd revision): a database analysis of prospectively raised data. *Br J Anaesth* 2008; 101: 832-840.
107. Wulf H. Epidural anaesthesia and spinal haematoma. *Can J Anaesth* 1996;43:1260-71.
108. Wiebalck A, Brodner G, Van Aken H. The effects of adding sufentanil to bupivacaine for postoperative patient-controlled epidural analgesia. *Anesth Analg* 1997;85:124-9.
109. Aromaa U, Lahdensuu M, Cozaniotis DA. Severe complications associated with epidural and spinal anaesthetics in Finland 1987-1993. A study based on patient insurance claims [see comment]. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 1997;41:445-52.

110. Dahlgren N, Törnebrandt K. Neurological complications after anaesthesia. A follow-up of 18,000 spinal and epidural anaesthetics performed over three years. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 1995;39:872-80.
111. Giebler RM, Scherer RU, Peters J. Incidence of neurologic complications related to thoracic epidural catheterization. *Anesthesiology* 1997;86:55-63.
112. Auroy Y, Narchi P, Messiah A, Litt L, Rouvier B, Samii K. Serious complications related to regional anesthesia: results of a prospective survey in France. *Anesthesiology* 1997;87:479-86.
113. Xie R, Liu YP. Survey of the use of epidural analgesia in China. *Chin Med J* 1991;104:510-5.
114. D.G.A. *Designing research*: Chapman & Hall; 1999.
115. Giebel W GM. Retrospektive Studien. In: W. Giebel MG, ed. *Die medizinische Doktorarbeit*. Stuttgart: Kohlhammer; 1998:110.
116. Hilgers R.-D. BP, Scheiber V. Einige wichtige epidemiologische Studienansätze. In: Hilgers R.-D. BP, Scheiber V. , ed. *Einführung in die medizinische Statistik*: Springer-Verlag; 2003:224.
117. W. Giebel MG. Retrospektive Studien. In: W. Giebel MG, ed. *Die medizinische Doktorarbeit*. Stuttgart: Kohlhammer; 1998:110.

## **6 LEBENENSLAUF**

**Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.**

## **7 EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG**

Hiermit erkläre ich, dass die vorliegende Arbeit von mir selbst und ohne die Hilfe Dritter verfasst wurde, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

Berlin, 20. Februar 2010

Torsten Beuthauser

## 8 DANKSAGUNG

Mein erster und besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Thomas Volk, Direktor der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum des Saarlandes, sowohl für die Überlassung des Dissertationsthemas, als auch für die Betreuung sowie die kritische Durchsicht des Manuskripts.

Weiterhin danke ich Frau Prof. Dr. med. Claudia Spies, Direktorin der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité-Mitte/ Campus Virchow-Klinikum, für die Möglichkeit, diese Arbeit in ihrer Klinik durchzuführen.

Für die Beratung bei der statistischen Analyse, die kritische Durchsicht und Korrektur der Ergebnisse und des statistischen Abschnitts danke ich meinem Vater - Alois Beutlhauser.

Einen besonderen Dank widme ich meiner Familie für die vielseitige Unterstützung und für den verständnisvollen Zuspruch in den zahlreichen Stunden der Arbeit.





Charité | 10117 Berlin

Herrn Professor  
Dr. med. Thomas Volk  
*Stellv. Klinikdirektor*  
Anästhesiologie und Intensivmedizin

CCM

Ethikkommission  
Ethikausschuss 1 am Campus Charité - Mitte

Vorsitzender: Prof. Dr. R. Uebelhack

Geschäftsführung: Dr. med. Katja Orzechowski  
ethikkommission@charite.de

Korrespondenzadresse: Charitéplatz 1, 10117 Berlin  
Tel.: 030/450-517222  
Fax: 030/450-517952

[www.charite.de/ethikkommission](http://www.charite.de/ethikkommission)

Datum: 31.08.09

Retrospektive Analyse zur Wirksamkeit und der Nebenwirkungen von Ropivacain (0,2%) in Kombination mit zwei verschiedenen Dosierungen von Sufentanil für epidurale Anwendungen

**Antragsnummer: EA1/192/09**

Vorgang vom 11.08.09, Eingang am 18.08.09

Stellungnahme des Vorsitzenden

Sehr geehrter Herr Professor Volk,

hiermit bestätigen wir Ihnen den Eingang Ihres Schreibens vom 11.08.09 mit der Bitte um Erteilung eines Ethikvotums.

Bei dem o.g. Forschungsvorhaben handelt es sich nach Ihren Angaben um eine retrospektive Auswertung von in der klinischen Routine erhobenen Daten (Behandlungsdaten von 1000 Patienten, Zeitraum 1.1.2005-1.9.2007)

Die Ethikkommission erhebt unter den von Ihnen beschriebenen Voraussetzungen keine ethischen und rechtlichen Bedenken:

- Das Projekt bleibt auf die Charité begrenzt; die Daten werden nicht weitergegeben an ein anderes Zentrum bzw. zur Qualitätskontrolle eingesehen von Dritten (z.B. Monitor; Vertreter von Firmen oder Behörden)

Die Ethikkommission weist darauf hin, dass die ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung des Forschungsprojektes -vom Beratungsergebnis der Ethikkommission unabhängig- beim Leiter des Forschungsvorhabens und seinen Mitarbeitern verbleibt.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. R. Uebelhack  
Vorsitzender