

**Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie**

**der Universität Würzburg**

**Direktor: Professor Dr. med. Dr. h.c. Norbert Roewer**

**Systematische Übersichtsarbeit zu dem Thema:  
Patienten-kontrollierte Analgesie mit Remifentanyl versus alternative parenterale  
Methoden für das Schmerzmanagement während der Wehentätigkeit**

**Inaugural - Dissertation**

**zur Erlangung der Doktorwürde der**

**Medizinischen Fakultät**

**der**

**Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von**

Yvonne Jeltig

**aus Würzburg**

**Würzburg, Mai 2018**

**Referent:** Univ.-Prof. Dr. med. Peter Kranke, MBA

**Korreferent/Korreferentin:** Univ.-Prof. Dr. med. Achim Wöckel

**Dekan:** Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Frosch

**Tag der mündlichen Prüfung:** 10.07.2019

**Die Promovendin ist Ärztin.**

*Für Lukas*

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b> .....	<b>1</b>
1.1	Beschreibung der Intervention .....	4
1.2	Ziele dieser Dissertation .....	5
<b>2</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>7</b>
<b>2.1</b>	<b>Einschlusskriterien der Studien</b> .....	<b>7</b>
2.1.1	Studiendesign .....	7
2.1.2	Studienteilnehmer .....	7
2.1.3	Interventionen .....	7
2.1.4	Endpunkte der Analyse .....	8
2.1.4.1	Primäre Endpunkte .....	8
2.1.4.2	Sekundäre Endpunkte .....	9
<b>2.2</b>	<b>Suchstrategie zur Identifikation geeigneter Studien</b> .....	<b>10</b>
<b>2.3</b>	<b>Datenerhebung und – management</b> .....	<b>10</b>
<b>2.4</b>	<b>Umgang mit dichotomen und kontinuierlichen Daten</b> .....	<b>11</b>
<b>2.5</b>	<b>Datensynthese</b> .....	<b>12</b>
<b>2.6</b>	<b>Bewertung der Studienqualität (risk of bias)</b> .....	<b>14</b>
<b>2.7</b>	<b>Qualität der Evidenz und Stärke der Empfehlung (GRADE)</b> .....	<b>16</b>
<b>2.8</b>	<b>Umgang mit fehlenden Daten</b> .....	<b>18</b>
<b>2.9</b>	<b>Heterogenität</b> .....	<b>19</b>
<b>2.10</b>	<b>Publikationsbias</b> .....	<b>19</b>

<b>2.11</b>	<b>Subgruppenanalysen</b> .....	<b>19</b>
<b>2.12</b>	<b>Sensitivitätsanalysen</b> .....	<b>19</b>
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>21</b>
<b>3.1</b>	<b>Ergebnisse der Suche</b> .....	<b>21</b>
<b>3.2</b>	<b>Inkludierte Studien</b> .....	<b>23</b>
3.2.1	Studiencharakteristika .....	23
3.2.2	Vergleiche und Interventionen .....	29
3.2.3	Ko-Interventionen/ Ko-Analgetika .....	30
<b>3.3</b>	<b>Exkludierte Studien</b> .....	<b>30</b>
<b>3.4</b>	<b>Publikationsbias</b> .....	<b>30</b>
<b>3.5</b>	<b>Subgruppenanalysen</b> .....	<b>30</b>
<b>3.6</b>	<b>Risiko für Bias in den inkludierten Studien</b> .....	<b>30</b>
3.6.1	Selection bias.....	32
3.6.1.1	Random sequence generation .....	32
3.6.1.2	Allocation concealment .....	32
3.6.2	Blinding .....	33
3.6.2.1	Blinding of participants and personnel (performance bias) .....	33
3.6.2.2	Blinding of outcome assessor (detection bias).....	34
3.6.3	Incomplete outcome data (attrition bias) .....	34
3.6.4	Selective reporting .....	35
3.6.5	Other bias .....	35
<b>3.7</b>	<b>Interventionseffekte</b> .....	<b>36</b>
3.7.1	Vergleich 1: Remifentanil (PCA) versus ein anderes Opioid (IV/IM) ..	38
3.7.1.1	Primäre Endpunkte .....	38
3.7.1.2	Sekundäre Endpunkte .....	41
3.7.1.3	Zusammenfassung der Ergebnisse 1 .....	45
3.7.2	Vergleich 2: Remifentanil (PCA) versus ein anderes Opioid (PCA) ...	49

3.7.2.1	Primäre Endpunkte .....	49
3.7.2.2	Sekundäre Endpunkte .....	53
3.7.2.3	Zusammenfassung der Ergebnisse 2 .....	56
3.7.3	Vergleich 3: Remifentanil (PCA) versus epidurale Analgesie/CSE ....	60
3.7.3.1	Primäre Endpunkte .....	60
3.7.3.2	Sekundäre Endpunkte .....	69
3.7.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse 3 .....	74
3.7.4	Vergleich 4: Remifentanil (PCA) versus Remifentanil (IV) .....	78
3.7.4.1	Primäre Endpunkte .....	78
3.7.4.2	Sekundäre Endpunkte .....	81
3.7.4.3	Zusammenfassung der Ergebnisse 4 .....	83
3.7.5	Vergleich 5: Remifentanil (PCA) versus Remifentanil (PCA) (anderes Regime) .....	86
3.7.5.1	Primäre Endpunkte .....	86
3.7.5.2	Sekundäre Endpunkte .....	88
3.7.5.3	Zusammenfassung der Ergebnisse 5 .....	90
3.7.6	Vergleich 6: Remifentanil (PCA) versus Lachgas (oder andere Formen der Inhalationsanalgesie).....	93
3.7.7	Vergleich 7: Remifentanil (PCA) versus Placebo oder keine Behandlung.....	93
<b>3.8</b>	<b>Tabellen.....</b>	<b>94</b>
3.8.1	Attrition bias für die einzelnen Endpunkte .....	94
3.8.2	Sensitivitätsanalyse: Selection bias .....	97
3.8.3	Sensitivitätsanalyse: Blinding (performance and detection bias) .....	103
3.8.4	Sensitivitätsanalyse: Attrition bias.....	109
3.8.5	TSA (low risk of bias) für dichotome GRADE-relevante Endpunkte .	115
3.8.6	TSA (empirisch) für dichotome GRADE-relevante Endpunkte .....	118
3.8.7	OIS (minimale klinisch relevante Differenz) für kontinuierliche GRADE- relevante Endpunkte.....	120
3.8.8	OIS (low risk of bias/beste Studie) für kontinuierliche GRADE- relevante Endpunkte.....	122
3.8.9	Sensitivitätsanalyse: Random-effects- versus Fixed-effects-model .	124

3.8.10	Null-Ereignisse: Kontinuitätskorrektur.....	130
3.8.11	Interventionen.....	137
<b>4</b>	<b>DISKUSSION.....</b>	<b>142</b>
4.1	Vollständigkeit und Anwendbarkeit der Ergebnisse.....	142
4.2	Qualität der Evidenz.....	143
4.3	Mögliche Fehler- und Verzerrungsquellen im Reviewprozess.....	145
4.4	Übereinstimmungen und Unterschiede zu anderen aktuellen Übersichtsarbeiten.....	147
4.5	Implikationen für die Praxis .....	150
4.6	Implikationen für die Forschung.....	152
4.7	Zusammenfassung.....	155
<b>5</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>157</b>
<b>6</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>164</b>
<b>7</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>166</b>
<b>8</b>	<b>TABELLENVERZEICHNIS.....</b>	<b>167</b>
<b>9</b>	<b>PUBLIKATIONEN.....</b>	<b>169</b>
<b>10</b>	<b>ANHANG .....</b>	<b>170</b>
10.1	Suchterm .....	170
10.2	Forest plots .....	170
10.2.1	Vergleich 1 .....	170
10.2.2	Vergleich 2 .....	173

10.2.3	Vergleich 3 .....	175
10.2.4	Vergleich 4 .....	180
10.2.5	Vergleich 5 .....	182
<b>10.3</b>	<b>Bewertungskriterien für das Risk of bias .....</b>	<b>186</b>

## **DANKSAGUNGEN**

## 1 Einleitung

Heutzutage stehen mehrere Strategien zur Verfügung, um Frauen eine Schmerzlinderung während der Wehen zu bieten. Dazu gehört beispielsweise die Anwendung zentraler neuraxialer Analgesieverfahren (z. B. epidurale Analgesie), parenteraler Opioide und inhalativer Analgesie (z. B. mittels Lachgas). Entsprechend der Richtlinien der *American Society of Anesthesiologists* (ASA) und des *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) wird die Epiduralanalgesie aufgrund ihrer Flexibilität, Effektivität und des geringen Einflusses auf das zentrale Nervensystem als Mittel der ersten Wahl in der Geburtshilfe empfohlen [1]. Allerdings sind geburtshilflich tätige Anästhesisten gelegentlich mit Schwangeren konfrontiert, die diese Art von Analgesie wegen absoluter oder relativer Kontraindikationen nicht erhalten können. Dies betrifft zum Beispiel Frauen, die eine prophylaktische Antikoagulation erhalten [2] oder die unter einer relevanten Gerinnungsstörung leiden. Zudem können schwangere Frauen auch aus persönlichen Gründen nach Alternativen zur zentralen rückenmarksnahen Analgesie fragen. Darüber hinaus kann auch die Anlage eines neuraxialen Verfahrens technisch schwierig oder gar unmöglich sein. In einigen Ländern ist die epidurale Analgesie kaum oder nur in begrenztem Umfang möglich. [3].

Eine gängige Methode zur Schmerzlinderung während der Wehentätigkeit ist die Verwendung von Opioiden (z. B. Pethidin), die entweder intravenös (IV) oder intramuskulär (IM) verabreicht werden. Im Jahr 2008 wurde im Vereinigten Königreich eine Umfrage zur Verwendung von intramuskulären Opioiden (z. B. Pethidin) im Rahmen der Geburtshilfe durchgeführt. Das Resultat dieser Befragung war, dass Pethidin ein unzureichendes Analgetikum ist, welches sich zudem noch nachteilig sowohl auf Mutter als auch auf das Neugeborene auswirken kann [4]. Dennoch werden Pethidin, Morphin oder Diamorphin (Heroin) und andere langwirksame Opioide immer noch häufig in der geburtshilflichen Praxis angewandt [4]; diese Situation findet sich auch in anderen europäischen Ländern wieder [5] und steht im Gegensatz zu den europäischen Richtlinien im Rahmen der akuten Schmerzlinderung.

Gemäß den deutschen Leitlinien für die Analgesie in der Geburtshilfe wird Pethidin wegen seines neurotoxischen Effektes nicht empfohlen. Für die intramuskuläre Applikation von Pethidin wurde sogar eine negative Empfehlung („Grad der Empfehlung: A“) angegeben (AWMF-Richtlinien 2009, AWMF-Register Nr. 001 - 025, Download am 29 November 2011).

Eine weitere Alternative im Bereich der geburtshilflichen Analgesie stellt die Schmerzlinderung durch Inhalation von Lachgas (N<sub>2</sub>O) dar. Grundsätzlich kann durch diese Methode gewährleistet werden, dass die werdende Mutter wach bleibt und ihre Schutzreflexe erhalten bleiben. Die Tatsache, dass eine inhalative Analgesie zur Schmerzlinderung in der Regel einfach zu verabreichen ist, diese nur eine begrenzte Vorbereitungszeit erfordert und damit einen schnellen Wirkeintritt gewährleistet, mag zum Teil die Popularität dieses Verfahrens in einigen Ländern erklären [6, 7]. Im Bezug auf die analgetische Wirkung von Stickoxiden und anderen inhalierbaren Molekülen im geburtshilflichen Setting wurde in zwei systematischen Übersichtsarbeiten die vorhandene Evidenz mit durchaus widersprüchlichen Ergebnissen analysiert [8, 9].

Die beschriebene Diskrepanz zwischen wissenschaftlichen Erkenntnissen und Empfehlungen einerseits und der aktuellen klinischen Praxis andererseits erfordert einen genauen Blick auf die aktuelle Datenlage im Hinblick auf die klinischen Studien. Nur so können alternative Methoden und Techniken hinsichtlich der Wirksamkeit des Verfahrens im Rahmen der Schmerzlinderung für die Gebärende gefunden werden, ohne die Sicherheit für Mutter und Kind außer acht zu lassen. Somit besteht ein großer Bedarf, eine effektive und sichere Analgesie im geburtshilflichen Setting anbieten zu können, um eine adäquate Alternative zur zentralen neuraxialen Schmerzbehandlung in der geburtshilflichen Anästhesie zur Verfügung stellen zu können.

Aufgrund seines einzigartigen pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Profils (schneller Wirkeintritt und Verstoffwechslung) könnte Remifentanyl ein alternatives Opioid mit gutem Nutzen-Nebenwirkungspotenzial darstellen [10]. Viele Umfragen und narrative Übersichtsarbeiten, die den Gebrauch von Opioiden in der Geburtshilfe thematisieren, zeigen, dass Remifentanyl insgesamt an Bedeutung gewinnt [11].

Die Befürworter der Verwendung von Remifentanyl für die Behandlung von Wehenschmerzen fordern, dass es routinemäßig als Alternative für die geburtshilfliche Analgesie zur Verfügung stehen sollte. Insbesondere für jene Frauen, die eine epidurale Analgesie entweder nicht in Anspruch nehmen können, oder zumindest bei all jenen Gebärenden, bei denen Kontraindikationen zur Anwendung neuraxialer Analgesieverfahren vorliegen [12]. Die Gegner argumentieren, dass Remifentanyl negative Effekte sowohl für die Mutter als auch für das Neugeborene, insbesondere hinsichtlich respiratorischer Nebenwirkungen, mit sich bringt, und die vorhandene Beweislage für die analgetischen Effekte von Remifentanyl begrenzt ist [13].

Daher ist es notwendig, eine evidenzbasierte Entscheidungsgrundlage im Bereich der geburtshilflichen Schmerztherapie zu entwickeln, um darauf aufbauend eine gemeinsame Entscheidungsfindung mit den schwangeren Frauen durchführen zu können. Im Falle der Überlegenheit von neueren und effizienteren Techniken sollen diese implementiert werden, sofern sie durchführbar und sicher sind, um unnötiges Leiden zu vermeiden und potenzielle negative Auswirkungen auf Mutter und Kind zu verringern.

Schmerzen während der Wehen können als sehr intensiv erlebt werden und viele schwangere Frauen sind besorgt, während der Geburt stärkste Schmerzen zu erleiden. Das gilt auch für Frauen, die eine Geburtsvorbereitung mitgemacht haben [14]. Die anatomische und neurophysiologische Basis, die dem Schmerz bei der Geburt zugrunde liegt, sowie verschiedene Strategien zum Schmerzmanagement wurden im Detail in einer anderen systematischen Übersichtsarbeit beschrieben [15]. Die Wahl und die Forderungen der Schmerzlinderung unterscheiden sich zwischen Ländern und Kulturen und ebenso die Bereitschaft sich den Geburtsschmerzen zu stellen und diese zu ertragen [16-21].

Die Schmerztherapie unter der Geburt entspricht einerseits dem humanitären Bedürfnis und dem grundsätzlichen Recht des Menschen auf Schmerzfreiheit in der Obhut eines Arztes. Darüber hinaus können sich starke Geburtsschmerzen nachteilig auf die Mutter und den Fötus auswirken, vor allem durch erhöhte Plasmakonzentrationen von Katecholaminen, Veränderungen der Atmung

(Hyperventilation) und die damit verbundenen Verschiebungen von pCO<sub>2</sub> und pH (respiratorische Alkalose). Darüber hinaus können intensive Schmerzen auch zu einer protrahierten Geburt führen [22]. Daher ist es wichtig, Frauen effektive Optionen für die Schmerzkontrolle anbieten zu können.

### **1.1 Beschreibung der Intervention**

Remifentanil, erstmals 1991 beschrieben [23], ist ein sehr kurz wirksames Opioid mit einer analgetischen Potenz, die etwa 200-fach höher ist im Vergleich zu Morphin [24]. Es handelt sich um einen spezifischen Agonisten des  $\mu$ -Opioid-Rezeptors. Die Metabolisierung von Remifentanil durch unspezifische Gewebe- und Plasma-Esterasen bedingt seine Halbwertszeit von nur wenigen Minuten. Das schnelle An- und Abfluten erleichtert die Steuerbarkeit dieses Opioids. Besonders unter der Prämisse eines Patienten-kontrollierten Modus ermöglicht eine Analgesie mit Remifentanil somit eine erhöhte Flexibilität und Steuerbarkeit. Die Wirkung und Sicherheit von Remifentanil sind nicht durch Funktionseinschränkungen der Leber oder Niere beeinträchtigt [25, 26].

Bekannte Nebenwirkungen von Remifentanil sind Atemdepression, Übelkeit, Pruritus, verminderte Herzfrequenz und Blutdruckabfall. Es wird häufig in der Anästhesiologie verwendet, z. B. als Bestandteil der totalen intravenösen Anästhesie (TIVA) in Kombination mit Propofol. Aufgrund der einzigartigen pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften von Remifentanil wird es seit nun mehr als 15 Jahren im Rahmen der Schmerzlinderung während der Geburt genutzt. Die vergleichbar schnelle Metabolisierung von intravenös verabreichtem Remifentanil bei Erwachsenen und Neugeborenen scheint nur ein begrenztes Risiko für den Feten darzustellen. Diese postpartale, atemdepressive Wirkung beim Neugeborenen ist der Hauptgrund für den zurückhaltenden Einsatz traditioneller  $\mu$ -Opioid-Agonisten als patientenkontrollierte Analgesie im Rahmen der geburtshilflichen Analgesie.

Der  $\mu$ -Agonist Remifentanil wird in der Anästhesie seit Jahren zur wirksamen und gut kontrollierbaren Analgesie für verschiedene Arten von chirurgischen Verfahren verwendet. Aufgrund seiner Eigenschaften (schneller Wirkeintritt,

kurze Halbwertszeit) kann es in einem Patienten-kontrollierten Modus verabreicht werden, der der Gebärenden die Möglichkeit der Bolusabforderung gibt, wenn eine Analgesie wirklich benötigt wird. Daher wird Remifentanil von einigen Kollegen in der geburtshilflichen Anästhesie nicht zuletzt sogar als eine Alternative zur Epiduralanalgesie angesehen [12, 13].

Remifentanil als Patienten-kontrollierte Analgesie (PCA) in der Geburtshilfe wird in einigen Ländern immer beliebter, während es in anderen Ländern eine verbleibende Zurückhaltung gegenüber seiner Verwendung gibt, die auf der Angst vor möglichen Nebenwirkungen und auf der Grundlage vereinzelter, schwerer Ereignisse nach Remifentanil-Verabreichung fußt [27, 28]. Bisher wurden einige der veröffentlichten Studien bereits teilweise in systematischen Übersichtsarbeiten zusammengefasst. Entweder als Vergleich von Remifentanil (PCA) und epiduraler Analgesie [29] oder von Remifentanil und Pethidin [30] und auch beide Vergleiche zusätzlich zu Fentanyl und Lachgas als Komparatoren [5] im geburtshilflichen Kontext. Im Gegensatz zum aktuellen Review wurde in keiner dieser Arbeiten die Untersuchung von unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit Remifentanil und der Kontrollintervention als primärer Endpunkt festgelegt.

## **1.2 Ziele dieser Dissertation**

Diese Dissertation untersucht die Effektivität und die Sicherheit der Anwendung von Remifentanil im geburtshilflichen Setting im Vergleich zu aktuell praktizierten Standards weltweit anhand von randomisierten, kontrollierten Studien. Diese Art von Studien gilt heutzutage als der „Goldstandard“ im Bereich der klinischen Forschung, da hiermit zuverlässige und objektivierbare Ergebnisse zu einer bestimmten Fragestellung generiert werden können. Liegen bereits Daten aus solchen Studien zu gleichen oder ähnlichen Untersuchungen vor, so können diese in einer Metaanalyse zusammengefasst werden. Auf dieser Basis können im Sinne einer evidenzbasierten Medizin fundierte Behandlungsentscheidungen getroffen werden. Ebenso kann aber auch herausgestellt werden, ob es an aussagekräftiger Evidenz mangelt und noch weitere Studien zu einer Fragestellung durchgeführt werden müssen [31].

Die vorliegende Dissertation untersucht die Effektivität und Sicherheit von Remifentanil in einem Patienten-kontrollierten Modus gegenüber verschiedenen Kontrollinterventionen basierend auf den vorliegenden Studien im Rahmen eines Cochrane-Reviews.

Die Effektivität ist dabei definiert durch die Zufriedenheit der Frauen mit der Schmerzlinderung, die Sicherheit wird anhand des Auftretens unerwünschter Ereignisse bei den teilnehmenden Frauen und Neugeborenen gemessen.

Die Kontrollinterventionen umfassen die Applikation von Remifentanil oder anderen Opioiden in einem ebenfalls Patienten-kontrollierten oder in einem anderen Modus. Als weitere Kontrollinterventionen werden neuraxiale Verfahren oder die inhalative Analgesie untersucht; ebenso gelten sowohl die Verabreichung von Placebo als auch keine Behandlung als geeignete Komparatoren.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Einschlusskriterien der Studien**

#### **2.1.1 Studiendesign**

In diese systematische Übersichtsarbeit wurden randomisierte, kontrollierte Studien (*randomised controlled trials*, RCTs) eingeschlossen. Crossover- und quasi-RCTs (Studien, in denen die Gruppenzuordnung anhand des Geburtsdatums, des Aufnahmedatums im Krankenhaus oder ähnlicher Methoden stattfanden) wurden nicht eingeschlossen. Zudem sollten Studien eingeschlossen werden, die nur in Form eines Abstracts publiziert wurden, sofern genügend Informationen für die Inklusion vorhanden waren.

#### **2.1.2 Studienteilnehmer**

Als Studienteilnehmer kamen alle schwangeren Frauen infrage, bei denen eine vaginale Entbindung geplant war. Auch Frauen aus Hochrisikogruppen, wie zum Beispiel Frauen mit vorzeitiger Wehentätigkeit, wurden als geeignete Studienteilnehmer in die Analyse aufgenommen. Schwangere mit einem geplanten Kaiserschnitt wurden exkludiert.

#### **2.1.3 Interventionen**

Folgende Interventionen wurden im Vergleich zu Remifentanil via Patientenkontrollierter Analgesie (*patient-controlled analgesia*, PCA) untersucht:

1. Ein anderes Opioid, das über einen anderen Modus (Krankenschwester-/Hebammen-kontrollierte intravenöse (IV) Infusion) oder eine andere Darreichungsform (intramuskulär (IM)/ subkutan (SC)) appliziert wurde;
2. Ein anderes Opioid, das über den gleichen Modus (PCA) verabreicht wurde;
3. Epidurale oder andere neuraxiale Analgesie (z. B. kombinierte spinal-epidurale Analgesie (*combined spinal-epidural analgesia*, CSE));
4. Remifentanil, welches auf eine andere Weise (kontinuierliche intravenöse Gabe) appliziert wurde;

5. Remifentanil, welches auf die gleiche Weise (PCA), aber mit einem anderen Regime (z. B. steigender versus konstanter Bolus) verabreicht wurde;
6. Distickstoffoxid (Lachgas, N<sub>2</sub>O) oder andere inhalative Analgesieverfahren;
7. Placebo oder keine Behandlung.

Inkludiert wurden Studien, die Remifentanil via Patienten-kontrollierter Analgesie während jeglicher Phase der Wehentätigkeit untersuchten. Hinsichtlich des Lockout-Intervalls und der Bolusdosis wurden keine Einschränkungen vorgenommen. So konnte die Dosierung von Remifentanil beispielsweise pro Kilogramm Idealgewicht berechnet werden oder auch durch ein Schema verabreicht werden, das steigende Dosen bis zum Erreichen einer definierten kumulativen Menge untersuchte. Weiterhin wurden sowohl Studien inkludiert, die nur Bolusapplikationen untersuchten, als auch solche, die eine Kombination von kontinuierlicher Remifentanilgabe mit zusätzlichen Boli nach Bedarf analysierten. Sowohl die Bolusdosen als auch die basalen Laufraten konnten im Verlauf der Studie gleich oder variabel sein. In der Interventionsgruppe waren keine anderen Analgetika zeitgleich erlaubt. Ausnahmen waren vorher verabreichte Analgetika oder andere Methoden der Schmerzlinderung bei insuffizienter Analgesie während des Geburtsvorgangs (Escape-Analgesie wie z. B. Entonox).

#### **2.1.4 Endpunkte der Analyse**

##### **2.1.4.1 Primäre Endpunkte**

Die primären Endpunkte dieser Dissertation waren:

1. Zufriedenheit mit der Schmerzlinderung
2. Unerwünschte Ereignisse bei den teilnehmenden Frauen:
  - a. Apnoe ( $\geq 20$  s ohne Atemzug),
  - b. Atemdepression (weniger als neun Atemzüge/Minute),
  - c. Senkung des peripheren Sauerstoffgehalts im Blut ( $\text{SpO}_2 \leq 95\%$ ,  $\leq 92\%$ ),
  - d. Hypotension,

- e. Bradykardie,
  - f. Übelkeit,
  - g. Erbrechen,
  - h. Pruritus,
  - i. Postpartale Hämorrhagie ( $\geq 1000$  ml),
  - j. Sedierung eine Stunde nach Beginn der Analgesie
3. Unerwünschte Ereignisse bei den Neugeborenen:
- a. Apgar Score weniger als sieben nach fünf Minuten,
  - b. Apgar Score nach fünf Minuten,
  - c. Notwendigkeit von Naloxon,
  - d. geschwächtes Neugeborenes
  - e. Auffälligkeiten in der fetalen Herzfrequenz (*fetal heart rate*, FHR)/Auffälligkeiten im Kardiotokogramm (*cardiotocography*, CTG) oder kritische Verfassung des Feten
  - f. Neonatale neurologische und adaptive Kapazitätsbewertung (*Neonatal neurologic and adaptive capacity score*, NACS).

#### **2.1.4.2 Sekundäre Endpunkte**

Die sekundären Endpunkte dieser Dissertation waren:

1. Schmerzintensität nach 30 Minuten bis eine Stunde („früh“) sowie nach zwei Stunden („spät“)
2. Zusätzliche Analgesie (Escape-Analgesie)
3. Rate von ungeplanten Kaiserschnitten
4. Rate von unterstützten vaginalen Geburten (z. B. Zangengeburt, Vakuumextraktion)
5. Wehenaugmentation (z. B. der Gebrauch von Oxytocin)
6. Zufriedenheit mit dem Geburtserlebnis
7. Gefühl der Kontrolle während der Wehentätigkeit
8. (negativer) Effekt auf die Mutter-Kind-Beziehung
9. Stillbeginn
10. Basenabweichung (*base excess*, BE) im Nabelschnurblut (arteriell und venös)
11. pH-Wert des Nabelschnurbluts (arteriell und venös)

12. Notwendigkeit der Reanimation des Neugeborenen (z. B. CPAP (*continuous positive airway pressure*), Beutel- oder Maskenbeatmung, Intubation)
13. Langfristige Kindesentwicklung
14. Kosten

## **2.2 Suchstrategie zur Identifikation geeigneter Studien**

Neben dem *Cochrane Pregnancy and Childbirth's Trials Register*, welches 23000 Berichte von kontrollierten Studien umfasst und aktuelle Publikationen aus den Datenbanken CENTRAL, MEDLINE (Ovid), Embase (Ovid) und CINAHL (EBSCO) sowie aus 77 Journalen und Kongressbüchern beinhaltet, wurden im November 2015 zusätzlich Clinicaltrials.gov, die *WHO International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP) sowie in händischer Suche die Kongressbücher der *American Society of Anesthesiologists* (ASA), der *International Anesthesia Research Society* (IARS) und der *European Society of Anaesthesiology* (ESA) nach randomisierten, kontrollierten Studien durchsucht.

Zusätzlich wurden die Referenzlisten der inkludierten Studien hinsichtlich geeigneter Publikationen kontrolliert. Die genutzten Suchterme sind dem Anhang zu entnehmen.

## **2.3 Datenerhebung und – management**

Zwei unabhängige Personen identifizierten aus allen Treffern der zuvor beschriebenen Suche relevante Studien für den Einschluss. Im ersten Schritt wurde anhand des Titels und Abstracts entschieden, ob eine Studie prinzipiell für den Einschluss in die Metaanalyse geeignet war. Sofern alle Kriterien zum Einschluss erfüllt waren oder die vollständige Publikation zur endgültigen Inklusion notwendig war, wurde in einem zweiten Schritt der zugehörige Volltext gesucht und bewertet. Sofern dieser verfügbar war, konnte eine finale Entscheidung hinsichtlich der In- oder Exklusion getroffen werden. Ein Flussdiagramm, das die Anzahl der Studien im jeweiligen Schritt angibt, ist in Abbildung 1 im Ergebnisteil dargestellt.

Die Daten der inkludierten Studien wurden durch zwei Personen unabhängig voneinander extrahiert. Die Dateneingabe und das Datenmanagement wurden

mit der *Review Manager Software 5* (RevMan 2014) durchgeführt. Unstimmigkeiten zwischen den zwei Personen wurden zu jedem Zeitpunkt durch Diskussion oder durch Hinzuziehen einer dritten Person gelöst.

## **2.4 Umgang mit dichotomen und kontinuierlichen Daten**

Für dichotome Daten wurden die Ergebnisse als zusammengefasstes relatives Risiko (*risk ratio*, RR) mit den entsprechenden 95% Konfidenzintervallen (KI) dargestellt, die sich aus der Anzahl der Ereignisse in der Interventions- und Kontrollgruppe ergaben.

Für kontinuierliche Daten wurde die Mittelwertsdifferenz (*mean difference*, MD) ermittelt, die sich aus dem Unterschied der Mittelwerte zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe mit den zugehörigen Standardabweichungen (*standard deviation*, SD) ergab. Dazu mussten die Endpunkte in den Studien in gleicher Weise gemessen werden. Wenn unterschiedliche Methoden für die Messung eines Endpunktes verwendet wurden (zutreffend für die Endpunkte Zufriedenheit mit der Schmerzlinderung, Schmerzintensität), wurde die standardisierte Mittelwertsdifferenz (*standardized mean difference*, SMD) errechnet, um die Ergebnisse dieser Studien kombinieren zu können. Um die klinische Interpretation zu erleichtern, wurden die SMD-Werte in absolute Werte, bezogen auf eine Skala zwischen 0 und 10 cm (visuelle Analogskala, VAS), rücktransformiert. Dazu wurde die kleinste sowie die größte SD der gepoolten Studien für die Rücktransformation ( $SMD * SD$ ) verwendet, um die Bandbreite möglicher Effekte korrekt widerzuspiegeln.

Wurden Daten durch Mittelwerte (*mean*) und SDs berichtet, konnten diese in die Analyse aufgenommen werden. Daten, die als Median und Interquartilsabstand (*interquartile range*, IQR) angegeben wurden, konnten in die Analyse eingeschlossen werden, wenn sie symmetrisch verteilt waren, wohingegen Daten mit asymmetrischer Verteilung nicht gepoolt wurden. Im Falle einer symmetrischen Verteilung wurden die Mittelwerte und SDs aus Median und IQR-Werten gemäß Higgins [32] abgeleitet. Wenn die SD fehlte, errechneten wir diese aus den Konfidenzintervallen der Mittelwerte mit der entsprechenden Formel [32].

## 2.5 Datensynthese

Die Metaanalysen dieser Dissertation wurden mit der *Review Manager 5 Software* durchgeführt (RevMan 2014). Da ausreichend klinische Heterogenität aufgrund der unterschiedlichen zugrundeliegenden Behandlungen zwischen den Studien zu erwarten war, wurde zur Berechnung eines übergreifenden Effektschätzers das Random-effects-model verwendet. Das Fixed-effects-model, welches annimmt, dass die gepoolten Studien ausreichend ähnlich sind und der Schätzung derselbe Behandlungseffekt zugrunde liegt, wurde als Sensitivitätsanalyse durchgeführt (Tabelle 16).

Für Random-Effects-Analysen wurden die Ergebnisse als Effektschätzer mit 95% KIs und Werten von  $I^2$  dargestellt. Im Kapitel Ergebnisse werden stets die Berechnungen des Random-effects-models genannt, sofern keine andere Angabe erfolgt.

Die Metaanalyse von unerwünschten Ereignissen erfordert häufig eine Synthese von Daten mit geringen Ereignisraten. Die Kombination solcher Daten kann eine Herausforderung sein, insbesondere wenn „Null-Ereignisse“ (also kein Ereignis) in einem oder beiden Armen der Studie vorkommen, was zu Berechnungsproblemen führen kann. Review Manager 5 sucht automatisch nach Studien mit problematischen Null-Ereignissen in einem Arm und fügt einen konstanten Wert (0.5) zu allen Zellen hinzu, in denen die Probleme auftreten (konstante Kontinuitätskorrektur von 1.0, *constant continuity correction*, CCC) [32]. Allerdings enthält der Review Manager 5 keine Optionen, wenn die enthaltenen Studien in beiden Armen Null-Ereignisse aufweisen. Das Entfernen dieser Studien aus der Metaanalyse schafft das Risiko der Überschätzung eines gepoolten Effekts. Daher wurde eine Sensitivitätsanalyse (Tabelle 17) mit drei verschiedenen Ansätzen von Kontinuitätskorrekturfaktoren (konstant, reziprok und empirisch) von 1.0 und 0.01 durchgeführt, einschließlich der Studien mit Null-Ereignissen in beiden Armen (nach Sweeting und Kollegen [33]). Zusammengefasst fügt der reziproke Ansatz einen Kontinuitätskorrekturfaktor proportional zum Kehrwert der Größe des gegenüberliegenden Behandlungsarms hinzu. Dieses Vorgehen war vorzuziehen, wenn die Anzahl der Ereignisse in den Studienarmen nicht ausgeglichen war. Mit dem

empirischen Ansatz wurde ein Kontinuitätskorrekturfaktor berechnet, der sich dem Effektschätzer in Richtung des gepoolten Schätzers annähert.

An dieser Stelle wurde die TSA (*trial sequential analysis*)-Software verwendet, da diese das Einbeziehen von Null-Ereignissen in beiden Armen ermöglicht. Wenn es keine Unterschiede zwischen den Ergebnissen der verschiedenen Ansätze gab, wurden im Ergebnisteil nur die gepoolten Effektschätzer berichtet, die durch die konstante Kontinuitätskorrektur (0.01) berechnet wurden.

Metaanalysen bergen die Gefahr, Fehler vom Typ I (falsch positiv) und Typ II (falsch negativ) als Resultat von spärlichen Daten und repetitiven Signifikanztests zu erzeugen [34-37]. Die sequentielle Studienanalyse (TSA) ist ein statistischer Ansatz, der das zufällige Fehlerrisiko justiert [36]. Die TSA errechnet die erforderliche Anzahl der Teilnehmer (benötigte Informationsgröße, *required information size*, RIS), die in einer Metaanalyse benötigt wird, um einen bestimmten Interventionseffekt zu erkennen oder zu verwerfen und zeigt die Grenzen an, in denen die statistische Signifikanz vor der RIS erreicht wird (*trial sequential monitoring boundaries*, TSMB). Die TSMB passen den erforderlichen p-Wert zum Erhalt statistischer Signifikanz gemäß der Anzahl von Teilnehmern und Ereignissen an. Je weniger Teilnehmer und Ereignisse, desto restriktiver sind die TSMB und ein niedrigerer p-Wert ist erforderlich, um statistische Signifikanz zu erhalten [34].

In einer *post hoc*-Sensitivitätsanalyse wurde die TSA angewendet und die RIS und TSMB für jeden GRADE-relevanten dichotomen Endpunkt errechnet. Dies geschah auf der Grundlage eines Risikos für einen Typ I-Fehler von 5%, einen Typ II-Fehler von 10% (90% Power) und einer relativen Risikoreduktion (RRR) und Kontrollereignisrate basierend entweder auf der repräsentativen Schätzung aller *low risk of bias*-Studien (TSA *low risk of bias*; Tabelle 12) oder auf der empirischen Schätzung der Metaanalyse (TSA empirisch; Tabelle 13). Des Weiteren wurde die Heterogenität korrigiert, indem für die TSA mit *low risk of bias*-Studien der Heterogenitätsfaktor H [35] ( $H = 25\%$ ) und für die empirische TSA die modellvarianzbasierte Korrektur angewendet wurde.

Die TSA kann das Risiko der Verzerrung (*risk of bias*) nicht anpassen, also sollten im Allgemeinen derartige Analysen nur auf Studien mit einem geringen Risiko

von Verzerrung beschränkt werden. In dieser Dissertation wurde jedoch die TSA aufgrund der Einschränkungen in der Anzahl und Qualität der Studien für alle Studien durchgeführt (niedriges und hohes Risiko von Verzerrung).

Da die TSA-Software keine Metaanalysen unterstützt, die SMDs als zusammenfassende Statistik verwendet, wurde für GRADE-relevante kontinuierliche Endpunkte die optimale Informationsgröße (*optimal information size*, OIS) durch eine traditionelle Fallzahlberechnung bestimmt. Diese Berechnung kann auch für individuelle Studien verwendet werden (siehe <http://stat.ubc.ca/~rollin/stats/ssize/n2.html>).

In einer *post hoc*-Sensitivitätsanalyse wurde die OIS auf der Grundlage eines Risikos für einen Typ I-Fehler von 5%, einen Typ II-Fehler von 10% (90% Power) und einer MD basierend entweder auf einem minimalen klinisch relevanten Unterschied (1 cm auf VAS 0 bis 10 cm Skala für Zufriedenheit und Schmerz) (Tabelle 14) oder auf Daten der *low risk of bias* (oder besten) Studie errechnet (Tabelle 15). Die OIS-Berechnungen wurden zu allen Studien durchgeführt (geringes und hohes Risiko von Verzerrung). Im Allgemeinen sind Überlegungen zur OIS weniger konservativ als der TSA-Ansatz und berücksichtigen keine Heterogenität. Beide Berechnungen („OIS minimal klinisch relevante Differenz“ und „OIS *low risk of bias* oder beste Studie“) wurden in einer Sensitivitätsanalyse untersucht und das konservativere Ergebnis wurde für die Beurteilung der fehlenden Präzision (*imprecision*, GRADE) verwendet.

Sowohl RIS/TSMB als auch OIS liefern relevante Informationen zur Schätzung des Evidenzniveaus für die Interventionsgruppe. Alle Werte der Berechnungen finden sich im Ergebnisteil in den Tabellen 12 bis 15.

## **2.6 Bewertung der Studienqualität (*risk of bias*)**

In Studien kann es durch verschiedene Einflüsse zu einer systematischen Verzerrung (*bias*) der Ergebnisse kommen. Zur Bewertung der Studienqualität wurde das *risk of bias*-Assessment anhand des *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* angewendet [32]. Hierbei gibt es sechs verschiedene Domänen, die für jede inkludierte Studie bewertet werden. Eine Übersicht gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Domänen des risk of bias der Cochrane Collaboration

Dömane	Terminus	Erklärung
Randomisierung ( <i>random sequence generation</i> )	„ <i>Selection bias</i> “	Verzerrung der Patientenselektion durch inadäquate Randomisierung und Vorhersehbarkeit der Gruppenzuteilung
Geheimhaltung der Zuweisung ( <i>allocation concealment</i> )		
Verblindung des Personals und der Studienteilnehmer ( <i>blinding of participants and personnel</i> )	„ <i>Performance bias</i> “	Verzerrung durch falsche oder fehlende Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal
Verblindung der Endpunkterhebung ( <i>blinding of outcome assessment</i> )	„ <i>Detection bias</i> “	Verzerrung der Erfassung von Ergebnissen durch falsche oder fehlende Verblindung des Studienpersonals
Unvollständige Endpunktdatensätze ( <i>incomplete outcome data</i> )	„ <i>Attrition bias</i> “	Verzerrung durch ein Ungleichgewicht von fehlenden Daten in den jeweiligen Gruppen oder eine große Menge (> 15%) fehlender Daten ohne Angabe von Gründen
Selektive Berichterstattung ( <i>selective reporting</i> )	„ <i>Reporting bias</i> “	Verzerrung durch selektive Berichterstattung
Anderer Bias ( <i>other bias</i> )	„ <i>Other bias</i> “	Verzerrung durch andere Ursachen

Für jede Studie wird einzeln in jeder Domäne entschieden, ob es sich in der Studie um ein hohes (*high*), unklares (*unclear*) oder niedriges (*low*) Risiko für Verzerrung handelt. Anhand der Einzelkategorien kann entschieden werden, welches Verzerrungsrisiko insgesamt für die einzelne Studie besteht (*overall risk of bias*).

Eine Übersicht der Bewertungskriterien ist im Anhang zu finden (siehe 10.3).

## 2.7 Qualität der Evidenz und Stärke der Empfehlung (GRADE)

Die Qualität der vorliegenden Evidenz wurde mithilfe des GRADE-Ansatzes (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*, beschrieben im GRADE-Handbuch) [38] für folgende Endpunkte bewertet:

- a. Zufriedenheit mit der Schmerzlinderung
- b. Schmerzintensität nach 30 Minuten bis einer Stunde („früh“)
- c. Zusätzliche Analgesie (Escape-Analgesie)
- d. Rate von ungeplanten Kaiserschnitten
- e. Unerwünschte Ereignisse bei den teilnehmenden Frauen (Apnoe, Atemdepression)
- f. Unerwünschte Ereignisse bei den Neugeborenen (Apgar Score weniger als sieben nach fünf Minuten)

Mithilfe des GRADEpro *Guideline Development Tool* konnten Daten vom Review Manager 5 importiert und analysiert werden. Die Ergebnisse für alle Vergleiche, in denen mindestens zwei Studien analysiert werden konnten, wurden in Tabellenform dargestellt (siehe „Zusammenfassung der Ergebnisse 1 bis 5“ am Ende der entsprechenden Kapitel).

Durch die Verwendung des GRADE-Ansatzes kann eingeschätzt werden, wie hoch die Verlässlichkeit des Effektschätzers in Bezug auf die Wirklichkeit ist. Die Qualität der Evidenz lässt sich in vier verschiedene Grade einteilen:

- **hohe Qualität:** Es ist wahrscheinlich, dass der wahre Effekt dem Effektschätzer entspricht

- **moderate Qualität:** Es ist wahrscheinlich, dass der wahre Effekt nah am Wert des Effektschätzers liegt, allerdings gibt es die Möglichkeit, dass sich diese substantiell unterscheiden
- **niedrige Qualität:** Das Vertrauen in den Wert des Effektschätzers ist limitiert: der wahre Effekt kann sich substantiell vom Effektschätzer unterscheiden
- **sehr niedrige Qualität:** Das Vertrauen in den Effektschätzer ist stark limitiert: der wahre Effekt unterscheidet sich sehr wahrscheinlich substantiell vom Effektschätzer

Die Qualität der Evidenz reflektiert das Risiko für Verzerrung innerhalb der Studien (methodologische Qualität, *risk of bias*), für Indirektheit (*indirectness*), für die Heterogenität der Daten (Inkonsistenz, *inconsistency*), für die fehlende Präzision des Effektschätzers (*imprecision*) und das Risiko für Publikationsbias. Hinsichtlich der methodologischen Qualität wurde die Qualität der Evidenz als adäquat eingestuft, wenn der Großteil der Informationen von Studien mit einem geringen Bias-Risiko abgeleitet wurde. Herabgestuft wurde um ein Level („*downgrade*“), wenn einige der Studien ein hohes oder unklares Bias-Risiko aufwiesen; und um zwei Level („*double downgrade*“), wenn der geschätzte Effekt durch die Daten von Studien mit hohem Bias-Risiko verändert wurde (Einfluss auf die Robustheit des Effektschätzers und des Konfidenzintervalls; siehe Tabelle 9, 10, 11: Sensitivitätsanalysen) [39].

Für die Inkonsistenz wurde die Qualität der Evidenz um ein Level herabgestuft („*downgrade*“), wenn die statistische Heterogenität  $I^2 \geq 50\%$  war und nicht durch eine Subgruppenanalyse erklärt werden konnte [40].

Die Qualität der Evidenz hinsichtlich der Indirektheit wurde als adäquat gesehen, wenn die Ergebnisse auf direkten Vergleichen in Populationen und Endpunkten von Interesse basierten (keine Surrogatparameter) [41]. In allen anderen Fällen wurde die Qualität um einen Level herabgestuft („*downgrade*“).

Die Präzision des Effektschätzers wurde als adäquat bewertet, wenn das 95% KI ein Risikoverhältnis (*risk ratio*, RR) von 1.0 oder eine standardisierte Mittelwertsdifferenz (*standardized mean difference*, SMD) von 0.0 nicht einschloss und die Gesamtanzahl an Studienteilnehmern die *required*

*information size* (RIS, benötigte Informationsgröße; im Falle eines Risikoverhältnisses) beziehungsweise die *optimal information size* (OIS, optimale Informationsgröße; im Falle einer SMD) überschritt [42]. Die Präzision wurde ebenfalls als adäquat gewertet, wenn das 95% KI schmal war (für RR:  $0.75 < KI < 1.25$ ) und ein RR von 1.0 oder eine SMD von 0.0 einschloss (keine Differenz zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe), und die Gesamtzahl der Teilnehmer die RIS bzw. OIS überschritt. Herabgestuft wurde um ein Level („*downgrade*“), wenn das KI um den Effektschätzer breit war und ein RR von 1.0 oder eine SMD von 0.0 einschloss. Ebenso wurde herabgestuft („*downgrade*“), wenn die Gesamtzahl der Studienteilnehmer geringer war als die RIS oder OIS oder die *monitoring boundaries* nicht gekreuzt wurden (siehe 2.5). Um zwei Level wurde herabgestuft („*double downgrade*“), wenn die Anzahl der Studien klein war ( $n=1$ ) und die Anzahl an Teilnehmern gering war ( $< 150$  Teilnehmer).

Hinsichtlich des Publikationsbias wurde die Qualität der Evidenz um ein Level herabgestuft („*downgrade*“), wenn der statistische Test für Funnelplot-Asymmetrie eine ungleiche Verteilung zeigte und die *trim-and-fill*-Analyse den geschätzten Effekt änderte. Um zwei Level wurde herabgestuft („*double downgrade*“), wenn die meisten der Studien klein ( $< 150$  Teilnehmer) und durch die Industrie gesponsert waren [43].

## **2.8 Umgang mit fehlenden Daten**

In dieser Dissertation wurden nur veröffentlichte Daten verwendet. Die jeweiligen Autoren der Studien wurden bezüglich der Gründe für fehlende Daten nicht kontaktiert. Der Einfluss der Ergebnisse von Studien mit hohen Anteilen an fehlenden Daten (*attrition bias*) in der Gesamtbewertung wurde durch eine Sensitivitätsanalyse getestet (Tabelle 11).

Die Analysen wurden für alle Endpunkte auf der Basis einer *Intention-to-treat* (ITT)-Analyse durchgeführt. Dies bedeutet, dass alle randomisierten Studienteilnehmer in die Analysen eingeschlossen wurden, und alle Teilnehmer erhielten eine Auswertung in der Gruppe, in die sie randomisiert wurden, unabhängig davon, ob sie die zugeteilte Intervention erhalten hatten oder nicht. Der Nenner für jedes Ergebnis in jedem Versuch war die Zahl randomisierter Teilnehmer abzüglich aller Teilnehmer, deren Ergebnisse fehlten. Die

vollständige Anwendung des ITT-Prinzips war nur möglich, wenn die kompletten Daten für alle randomisierten Teilnehmer vorhanden waren.

Im Falle fehlender Daten wurde eine *complete case analysis* der verfügbaren Daten durchgeführt, dazu wurden alle Teilnehmer mit fehlenden Ergebnissen ausgeschlossen.

## **2.9 Heterogenität**

Um zu entscheiden, ob die Studien hinreichend homogen für eine Zusammenfassung waren, wurde die klinische und methodische Heterogenität der Studien untersucht. Hierbei fand eine klinische Beurteilung und keine Anwendung von Heterogenitätsstatistiken statt.

Die statistische Heterogenität in jeder Metaanalyse wurde mithilfe von Tau<sup>2</sup>-, I<sup>2</sup>- und Chi<sup>2</sup>-Statistik analysiert. Die Heterogenität wurde als substantiell gewertet, wenn der I<sup>2</sup>-Wert größer als 50% und entweder der Tau<sup>2</sup>-Wert größer als Null war oder es einen niedrigen p-Wert (< 0.10) im Chi<sup>2</sup>-Test auf Heterogenität gab.

## **2.10 Publikationsbias**

Berichterstattungsfehler (Publikationsbias) unter Verwendung von Funnel-Plots wurden analysiert, wenn es 10 oder mehr Studien in der Metaanalyse gab.

## **2.11 Subgruppenanalysen**

Beim Vorliegen von erheblicher Heterogenität (I<sup>2</sup> > 50%) war die Durchführung von Subgruppenanalysen geplant.

## **2.12 Sensitivitätsanalysen**

Zur Prüfung der Robustheit der gepoolten Effektschätzer wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Diese wurden teilweise bereits in diesem Kapitel erwähnt. Folgende Sensitivitätsanalysen wurden in dieser Dissertation durchgeführt:

- Risiko für Verzerrung (*risk of bias*): Auswirkungen der Exklusion von Studien mit hohem Risiko für *selection bias* (Tabelle 9), *performance* und *detection bias* (Tabelle 10) und *attrition bias* (Tabelle 11) auf die Robustheit der Effektschätzer

- TSA/OIS: Überlegungen zu Informationsgrößen auf der Grundlage von *low risk of bias*-Studien und empirischen Annahmen für alle GRADE-relevanten Endpunkte (Tabelle 12; Tabelle 13; Tabelle 14; Tabelle 15)
- Random-effects-model versus Fixed-effects-model (Tabelle 16)
- Umgang mit Null-Ereignissen (*zero event handling*): verschiedene Ansätze mit Kontinuitätskorrekturfaktoren von 1.0 und 0.01 (konstant, reziprok und empirisch) (Tabelle 17)
- Statistische Heterogenität ( $I^2 > 50\%$ ): Untersuchung des Effektes bei Ausschluss einzelner Studien aus der Analyse und die Auswirkung auf den  $I^2$ -Wert

Alle Sensitivitätsanalysen waren auf die primären und/oder die GRADE-relevanten Endpunkte mit zwei oder mehr Studien beschränkt.

Wenn relevante Unterschiede erfasst wurden, die die Robustheit der geschätzten Effekte beeinflussten, sind diese im Ergebnisteil unter dem entsprechenden Vergleich und Endpunkt berichtet.

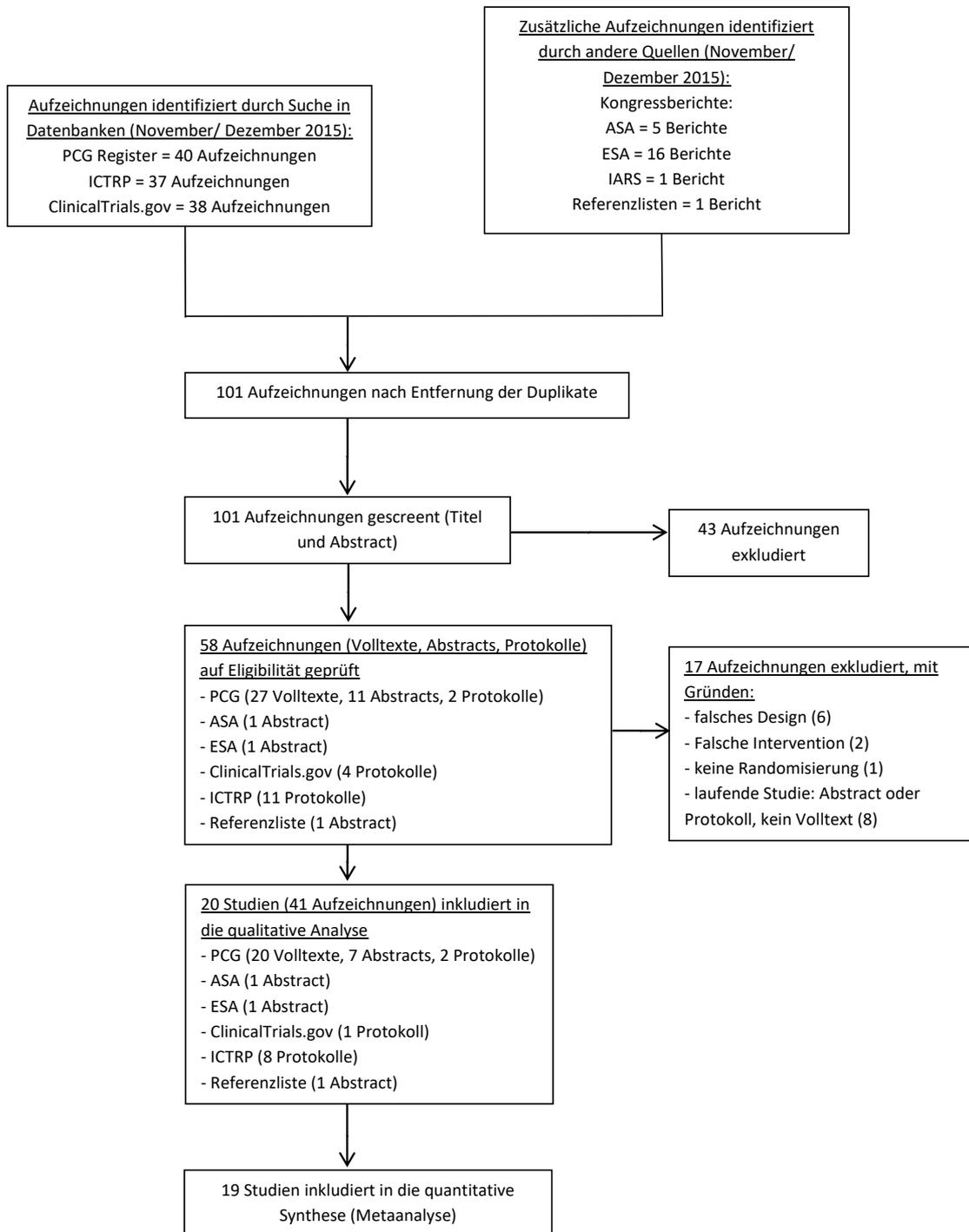
### **3 Ergebnisse**

#### **3.1 Ergebnisse der Suche**

Einhundertfünfzehn Datensätze konnten durch die Datenbanksuche sowie 23 weitere durch die händische Suche in den Kongressbüchern der ASA, IARS und ESA und den Referenzlisten der inkludierten Studien identifiziert werden. Nach Entfernung der Duplikate verblieben 101 Datensätze zum weiteren Screening durch zwei unabhängige Personen hinsichtlich Titel und Abstract. Achtundfünfzig Aufzeichnungen erhielten daraufhin für den endgültigen Einschluss in die Analyse hinsichtlich Volltext und Studienprotokoll eine Begutachtung. Siebzehn Aufzeichnungen erfüllten die Einschlusskriterien nicht und wurden exkludiert. Schließlich wurden 41 Datensätze (Volltexte, Protokolle und Abstracts), die 20 Studien zugeordnet werden konnten, in die qualitative Analyse eingeschlossen. Die Ergebnisse von 19 dieser Studien gingen in die quantitative Analyse ein. Eine Studie wurde in Spanisch veröffentlicht [44], alle anderen Studien wurden in englischer Sprache verfasst. Es wurden keine Abstracts oder Protokolle ohne Volltexte in die endgültige Analyse aufgenommen, da trotz Kontaktbemühungen mit den jeweiligen Autoren nicht genügend Informationen hinsichtlich dieser Studien für die Inklusion vorhanden waren.

Die Ergebnisse der Suche sind zusammenfassend in Abbildung 1 dargestellt.

**Abbildung 1: Ergebnisse der Suche**



## 3.2 Inkludierte Studien

### 3.2.1 Studiencharakteristika

Alle eingeschlossenen Studien wurden zwischen 2001 [45] und 2015 [46] veröffentlicht. Es handelt sich um randomisierte, kontrollierte Studien (*randomised controlled trials*, RCTs). Berichtet wurde von Frauen, welche sich zum Zeitpunkt der Studiendurchführung in den Wehen befanden und bei denen eine vaginale Geburt geplant war. Die Gebärenden wünschten eine Analgesie. Weder Cluster-randomisierte Studien noch Studien in Abstract-Form wurden inkludiert. Eine Übersicht aller eingeschlossenen Studien ist in Tabelle 2 zu finden.

Elf Studien wurden in Europa durchgeführt [44-54], sechs im Mittleren Osten [55-60], zwei in Asien [61, 62] und eine in Nordamerika [63].

Insgesamt handelt es sich um 3713 Teilnehmer in den eingeschlossenen Studien, die randomisiert und von denen 3569 einer Analyse zugeführt werden konnten. Von diesen Teilnehmern erhielten 1523 Frauen eine Patientenkontrollierte Analgesie (PCA) mit Remifentanyl und 2046 wurden einer Kontrollintervention zugewiesen. Der genaue Zeitpunkt der Randomisierung blieb in einigen Fällen unklar [44, 47-49, 52, 55, 63].

In der Mehrzahl der Studien erfolgte die Randomisierung nach dem Einsetzen der Wehen und mit dem Wunsch nach einer Schmerztherapie. In einer Studie hingegen wurde vor dem Start der Wehentätigkeit randomisiert und somit vor der eigentlichen Inanspruchnahme einer Analgesie [50]. Diese Studie umfasste mit einer Anzahl von 1414 Teilnehmerinnen den größten Anteil und stellte somit 38% aller Patientinnen, die in die Analyse aufgenommen wurden [50]. Hierbei muss allerdings berücksichtigt werden, dass in dieser großen Anzahl an Studienteilnehmerinnen auch solche enthalten sind, die zwar randomisiert wurden, allerdings aufgrund des frühen Zeitpunktes der zufälligen Verteilung keine Intervention erhielten. In der Analyse dieser Dissertation wurden jedoch nur die Frauen berücksichtigt, die auch tatsächlich eine Intervention erhielten.

Mit Ausnahme von drei Studien [50, 56, 58] hatten alle anderen Studien eine kleine Fallzahl von weniger als 200 Patientinnen. Die kleinste Fallzahl beinhaltete eine Studie mit 17 Teilnehmerinnen [45].

Nur eine Studie inkludiert Frauen mit Hochrisikoschwangerschaften [55] (Frauen mit Präeklampsie). In allen anderen Studien wurden Schwangerschaften mit hohem Risiko (z. B. Adipositas, Präeklampsie, insulinabhängiger Diabetes) exkludiert. Zwei Studien [50, 55] schlossen Frauen ab der 32. Schwangerschaftswoche ein, während in den übrigen Studien nur termingerechte Schwangerschaften teilnehmen durften.

Alle Studien berichteten wenigstens einen Endpunkt, der in dieser Dissertation analysiert wurde. Keine der Studien berichtete über „postpartale Blutung“, „Geschwächtes Neugeborenes“, „Zufriedenheit mit dem Geburtserlebnis“, „Gefühl der Kontrolle über die Wehentätigkeit“, „(negativer) Effekt auf die Mutter-Kind-Beziehung“, „langfristige Kindesentwicklung“ oder „Kosten“. Keine der Studien wurde von der Industrie finanziert.

Tabelle 2: Übersicht und Charakteristika inkludierter Studien

Studie	Land	Referenz	Vergleich (Kapitel)	Komparator	Anzahl randomisiert (PCA/Komparator)	Anzahl analysiert (PCA/Komparator)	Risiko für Bias (insgesamt)*	Primärer Endpunkt/Poweranalyse
<b>Balki 2007</b>	Kanada	[63]	5 (3.7.5)	Remifentanyl (PCA)	10/10	10/10	niedrig	Schmerzintensität und Sauerstoffsättigung
<b>Blair 2005</b>	Vereinigtes Königreich	[47]	2 (3.7.2)	Pethidin (PCA)	20/20	20/19	hoch	Schmerzintensität
<b>Calderon 2006</b>	Spanien	[44]	1 (3.7.1)	Meperidin IM	12/12	12/12	hoch	NA
<b>Douma 2010</b>	Niederlande	[49]	2 (3.7.2)	Meperidin (PCA)/ Fentanyl (PCA)	60/60/60	52/53/54	hoch	Durchschnittlicher Schmerzscore
<b>Douma 2011</b>	Niederlande	[48]	3 (3.7.3)	EDA	14/12	10/10	hoch	Schmerzintensität

<b>Douma 2015</b>	Niederland e	[46]	3 (3.7.3)	EDA	57/59	49/49	hoch	Inzidenz einer Körpertemperatur $\geq$ 38°C vor der Entbindung
<b>El- Kerdawy 2010</b>	Ägypten/ Saudi- Arabien	[55]	3 (3.7.3)	EDA	NA	15/15	hoch	NA
<b>Evron 2005</b>	Israel	[57]	1 (3.7.1)	Meperidin IV	43/45	43/45	unklar	Schmerzintensität
<b>Evron 2008</b>	Israel	[56]	3 (3.7.3)	EDA/ EDA + Remifenta nil IV/ EDA + Paracetam ol IV	213 insgesamt	44/50/49/4 9	hoch	Inzidenz von Hyperthermie
<b>Freeman 2015</b>	Niederland e	[50]	3 (3.7.3)	EDA	709/705	687/671	hoch	Zufriedenheit mit der Schmerzlinderung

<b>Ismael 2012</b>	Kuwait	[58]	3 (3.7.3)	EDA/CSE	380/380/380	380/380/380	hoch	Kaiserschnitttrate
<b>Khooshid eh 2015</b>	Iran	[59]	4 (3.7.4)	Remifenta nil IV	41/41	41/41	hoch	Reduktion des Wehenschmerzes
<b>Ng 2011</b>	China	[61]	1 (3.7.1)	Pethidin IM	34/34	34/34	niedrig	Schmerzintensität
<b>Shen 2013</b>	China	[62]	4 (3.7.4)	Remifenta nil IV	30/30	27/36	hoch	Schmerzintensität
<b>Stocki 2014</b>	Israel	[60]	3 (3.7.3)	EDA	20/20	19/20	hoch	Schmerzintensität
<b>Stourac 2014</b>	Tschechische Republik	[51]	3 (3.7.3)	EDA	13/15	12/12	hoch	NA
<b>Thurlow 2002</b>	Vereinigtes Königreich	[52]	1 (3.7.1)	Meperidin IM	18/18	18/18	hoch	Schmerzintensität
<b>Tveit 2012</b>	Norwegen	[53]	3 (3.7.3)	EDA	19/20	17/20	hoch	Reduktion der Schmerzintensität
<b>Volikas 2001</b>	Vereinigtes Königreich	[45]	2 (3.7.2)	Pethidin (PCA)	9/8	9/8	unklar	Schmerzintensität

<b>Volmanen 2008</b>	Finnland	[54]	3 (3.7.3)	EDA	27/25	24/21	hoch	Schmerzintensität
--------------------------	----------	------	-----------	-----	-------	-------	------	-------------------

**Abkürzungen:**

**CSE:** *combined spinal-epidural analgesia*, kombinierte Spinal-Epiduralanalgesie; **EDA:** epidurale Analgesie; **IM:** intramuskulär; **IV:** intravenös; **PCA:** *patient-controlled analgesia*, Patientenkонтроllierte Analgesie; **NA:** *not applicable*, nicht anwendbar/nicht zutreffend

\*Die Bewertung der einzelnen Bias-Domänen erfolgte wie in Abbildung 3 dargestellt. Die Bewertung einer einzelnen Domäne mit einem hohen Risiko für Bias führt zu einem hohen Risiko für die gesamte Studie. Taucht in keiner Domäne ein hohes Risiko auf, so richtet sich die Gesamtbewertung des Bias nach der überwiegenden Kategorie (niedriges oder unklares Risiko für Bias).

### 3.2.2 Vergleiche und Interventionen

Vier Studien untersuchten Remifentanyl (PCA) im Vergleich zu einem anderen Opioid (IV/IM). Hierbei fanden als Kontrollinterventionen entweder Pethidin/ Meperidin IM [44, 52, 61] oder Meperidin IV [57] Verwendung.

Drei Studien verglichen Remifentanyl (PCA) mit einem anderen Opioid (PCA). Zwei dieser Studien nutzten eine PCA mit Pethidin [45, 47], die dritte mit Meperidin und Fentanyl [49].

Zehn Studien zogen einen Vergleich zu epiduraler Analgesie. In sieben dieser Studien bot man den Patientinnen eine neuraxiale Kombination aus verschiedenen Opioiden an [46, 48, 50, 51, 53-55]. In einer Studie wurde als zweite Kontrollintervention die kombinierte Spinal-Epidural-Analgesie (CSE) untersucht [58]. Die zwei übrigen Studien untersuchten Remifentanyl (PCA) im Vergleich zu Patienten-kontrollierter Epiduralanalgesie (PCEA) [60] oder im Vergleich zu verschiedenen Kombinationen von PCA und PCEA [56] ((1) PCEA Ropivacain, (2) PCEA Ropivacain plus Remifentanyl (PCA), (3) PCEA Ropivacain plus Paracetamol IV)).

Zwei Studien untersuchten Remifentanyl (PCA) im Vergleich zu einer kontinuierlichen intravenösen Gabe von Remifentanyl [59, 62].

Eine Studie verglich zwei verschiedene Regime einer Remifentanylgabe durch ein Patienten-kontrolliertes System (feste Bolusdosis mit variabler Infusionsdosis von Remifentanyl und feste Infusionsdosis mit variabler Bolusdosis) [63].

Für die zwei verbleibenden Vergleiche, die vorher in der Dissertation festgelegt wurden, nämlich Remifentanyl (PCA) versus Distickstoffoxid/ inhalative Analgesie und Remifentanyl (PCA) versus Placebo/ keine Behandlung, konnten keine geeigneten Studien eingeschlossen werden.

Die untersuchten Interventionen variierten in der Anwendungszeit der Analgesie zwischen 35 Minuten [47] und 594 Minuten [45]. Die Sperrzeiten der Remifentanyl (PCA)-Systeme reichten von einer [54, 58, 60] bis zu 30 Minuten [44] mit Bolusdosierungen von 0.1 µg/kg [62] bis 0.5 µg/kg [45] bzw. von 5 µg [52] bis zu 50 µg [44]. Zusätzliche Infusionen von Remifentanyl wurden in vier Studien genutzt [44, 55, 56, 63]. Eine detaillierte Beschreibung der Interventionen ist in Tabelle 18 dargestellt.

### **3.2.3 Ko-Interventionen/ Ko-Analgetika**

In vier Studien wurde den Teilnehmerinnen zusätzlich Entonox zur Schmerzkontrolle angeboten [45, 47, 52, 61], eine dieser Studien bot zudem noch Pethidin IM an [61]. Eine epidurale Analgesie wurde in sechs Studien als „Escape“-Analgesie genutzt [45, 49, 52, 57, 62, 63]. In einer Studie wurde nach einer Stunde zusätzliche Analgesie angeboten, die nicht näher beschrieben wurde [60].

### **3.3 Exkludierte Studien**

Neun Studien wurden aus der qualitativen Analyse ausgeschlossen. Sechs von diesen waren Cross-over-Studien [64-69]; in einer Studie fand keine Randomisierung statt [70]; eine weitere untersuchte eine Intervention, die nicht von Interesse für diese Dissertation war [71], und eine weitere untersuchte keine Patienten-kontrollierte Analgesie [72].

### **3.4 Publikationsbias**

In der vorliegenden Dissertation enthielt keiner der Endpunkte die benötigte Anzahl an Studien ( $n \geq 10$ ), daher konnte keine Analyse hinsichtlich Publikationsbias durchgeführt werden.

### **3.5 Subgruppenanalysen**

Wegen der unzureichenden Datenlage wurden in dieser Dissertation keine Subgruppen analysiert.

### **3.6 Risiko für Bias in den inkludierten Studien**

Das Risiko für Bias in den inkludierten Studien wurde bewertet wie in Abbildung 2 und Abbildung 3 dargestellt (jeweils grün: niedriges Risiko für Bias, gelb: unklares Risiko für Bias und rot: hohes Risiko für Bias).

Betrachtet man das Risiko für Bias für die verschiedenen Domänen in allen Studien, so lässt sich feststellen, dass in den Kategorien „*random sequence generation*“ und „*other bias*“ die Mehrzahl der Studien ein niedriges Risiko für Bias mit jeweils 75 bzw. 90% aufweisen. „*Selective reporting*“ und „*allocation concealment*“ verblieben in den meisten Fällen bei einem unklaren Risiko für

Verzerrung. Hinsichtlich der Verblindung wurde über die Hälfte der Studien (65%) einem hohen Risiko für Bias zugeordnet. In der Domäne „*attrition bias*“ wurde in jeweils 45% aller Studien ein niedriges bzw. hohes Risiko für Bias detektiert. Im Folgenden werden die einzelnen Domänen genauer betrachtet.

**Abbildung 2: Das Risiko für Bias der inkludierten Studien nach Domänen**

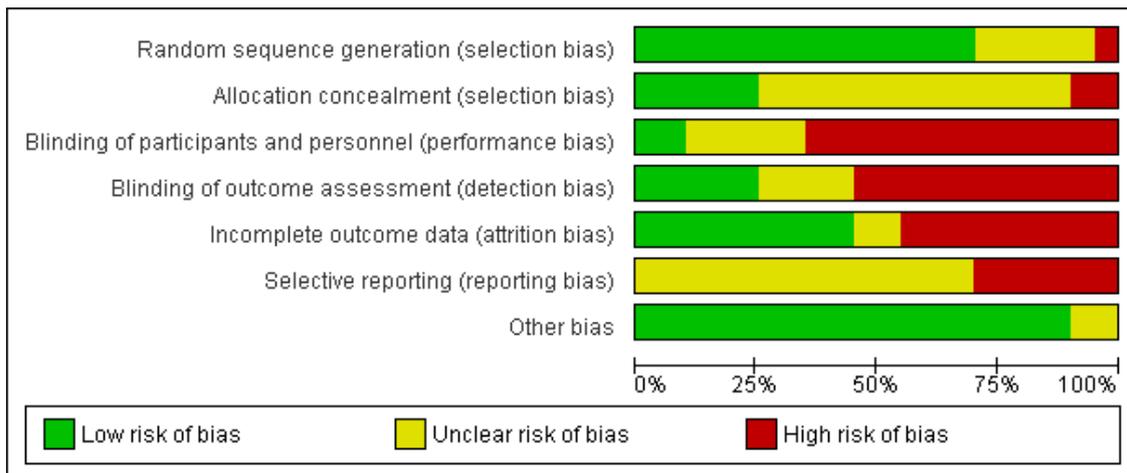


Abbildung 3: Risiko für Bias der inkludierten Studien

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Balki 2007	+	?	+	+	+	?	+
Blair 2005	?	?	-	?	-	?	+
Calderon 2006	?	?	-	-	+	?	+
Douma 2010	+	?	?	+	-	-	+
Douma 2011	+	?	-	-	-	-	+
Douma 2015	+	+	-	-	-	-	+
EI-Kerdawy 2010	?	?	-	-	+	?	+
Evron 2005	+	?	?	?	?	?	+
Evron 2008	+	+	-	+	+	?	+
Freeman 2015	+	-	-	-	-	-	+
Ismail 2012	+	?	-	-	+	?	+
Khooshideh 2015	+	?	-	-	+	?	+
Ng 2011	+	?	?	+	+	?	+
Shen 2013	+	+	+	+	-	?	+
Stocki 2014	+	+	-	-	+	-	+
Stourac 2014	-	-	-	-	-	?	?
Thurlow 2002	?	+	-	-	?	?	+
Tveit 2012	+	?	-	-	-	-	?
Volikas 2001	?	?	?	?	+	?	+
Volmanen 2008	+	?	?	?	-	?	+

### 3.6.1 Selection bias

#### 3.6.1.1 Random sequence generation

In 15 Studien wurde die Randomisierung durch Computer-generierte Codes [46, 48-50, 53, 54, 56-59, 61-63], durch das Mischen von Karten [60] oder durch Würfeln [51] vollzogen. Mit diesen Methoden wurde ein niedriges Verzerrungsrisiko erreicht.

In fünf weiteren Studien wurde nicht hinreichend beschrieben, auf welche Art die Randomisierung erreicht wurde [44, 47, 52, 55] oder ob die angewendete Methode adäquat war [45]; dies wurde als unklares Verzerrungsrisiko gewertet.

Keine Studie wies in dieser Domäne ein hohes Risiko für Bias auf.

#### 3.6.1.2 Allocation concealment

Durch den Gebrauch von sequentiell nummerierten, undurchsichtigen, verschlossen

Umschlägen (*sequentially numbered opaque sealed envelopes, SNOSE*) [46, 52, 56, 60, 62] oder das Würfeln [51] konnte in sechs Studien eine verdeckte Zuordnung erreicht und das Verzerrungsrisiko somit niedrig gehalten werden.

In 10 Studien [45, 48, 49, 53, 54, 57-59, 61, 63] konnte nicht nachvollzogen werden, ob das SNOSE-Prinzip richtig und vollständig umgesetzt wurde. Drei weitere Studien beschrieben keine Methode, um die Zuordnung verdeckt zu halten, daher ordnete man diesen insgesamt 13 Studien ein unklares Verzerrungsrisiko zu.

Eine Studie [50] erhielt die Einschätzung eines hohen Risikos für Bias, da hier die Zuordnung für Teilnehmer und Studienpersonal vor der Intervention aufgedeckt wurde.

### **3.6.2 Blinding**

#### **3.6.2.1 Blinding of participants and personnel (performance bias)**

In zwei Studien [62, 63] gab es ein niedriges Risiko für Bias, da hier alle Studienteilnehmer und das Personal adäquat verblindet waren.

Ein unklares Risiko bekamen fünf Studien [45, 49, 54, 57, 61]. In diesen wurden Bestrebungen angestellt eine Verblindung herzustellen, allerdings wurde angenommen, dass durch die verschiedenen Pharmakokinetiken der verglichenen Interventionen (pharmakologische Halbwertszeit sowie klinische Effekte nach der Bolusapplikation) die Verblindung aufgehoben werden konnte.

Dreizehn Studien hatten ein hohes Verzerrungsrisiko hinsichtlich der Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal. In vier von diesen wurde keine Verblindung vorgenommen [46, 50, 53, 60]. In sechs weiteren [44, 48, 51, 52, 55, 58] wurde dies nicht thematisiert, allerdings ist aufgrund der beschriebenen Methoden davon auszugehen, dass wegen technischer Gegebenheiten keine Verblindung stattgefunden hat. Die übrigen drei Studien [47, 56, 59] waren einfach verblindet. Daher war entweder für die Teilnehmer oder das Studienpersonal die Zuordnung ersichtlich; zusätzlich war es nicht klar, ob die einfache Verblindung aufgrund des Typs der Intervention funktionierte.

### **3.6.2.2 Blinding of outcome assessor (detection bias)**

In fünf Studien wurde das Risiko für *detection bias* aufgrund adäquater Verblindung als gering eingeschätzt [48, 56, 61-63]. Unklar war das Risiko in vier weiteren Studien, da die Informationen bezüglich der Verblindung des Endpunkt-Assessors unzureichend für eine Einschätzung waren [45, 47, 54, 57]. In den übrigen 11 Studien gab es ein hohes Verzerrungsrisiko, da entweder keine Verblindung erfolgte [46, 50, 60] oder aufgrund der Beschreibung der Intervention davon ausgegangen werden musste, dass zumindest subjektive Endpunkte durch die fehlende Verblindung beeinflusst wurden [44, 48, 51-53, 55, 58, 59].

### **3.6.3 Incomplete outcome data (attrition bias)**

Neun Studien zeigten ein geringes Risiko für fehlende Daten, weil entweder keine Daten fehlten [44, 45, 55, 58, 59, 61, 63] oder die Gründe für nicht vorhandene Daten (weniger als 15%) nicht im Zusammenhang mit den erhobenen Endpunkten standen [56, 60]. In allen Studien bis auf zwei Ausnahmen wurden die Ergebnisse nach dem Intention-to-treat (ITT)-Prinzip ausgewertet; eine Studie berichtete den Gebrauch der per-Protokoll-Analyse [56], die andere definierte keine Methode zur Datenanalyse [55].

In zwei Studien blieb das Risiko für Bias unklar. In einem Fall wurden die Gründe für fehlende Daten (bis zu 22%) im Bezug auf unerwünschte Ereignisse bei den Teilnehmerinnen nicht berichtet. Weiterhin gab es hinsichtlich der Anzahl fehlender Daten eine Imbalance zwischen den Gruppen und eine hohe Rate von zusätzlich benötigter Analgesie (*escape analgesia*) [57]. Im anderen Fall wurden ebenfalls keine Gründe für das Fehlen von Daten berichtet; ferner gab es hier hohe Raten zusätzlicher Analgesie (bis zu 81%) [52]. Beide Studien nutzten die partielle ITT.

Ein hohes Risiko für die Domäne *attrition bias* wurde neun Studien zugeordnet. Dabei waren viele Daten für wichtige Endpunkte nicht vorhanden (über 15%), mit [51] und ohne Angabe von Gründen [46-50, 53, 54, 62]. In jedem Fall war ein Zusammenhang der Gründe für das Fehlen der Daten und dem jeweiligen Endpunkt wahrscheinlich. In einer dieser Studien wurden die Daten durch eine partielle ITT analysiert [50]; in allen anderen durch eine per Protokoll-Analyse.

Eine detaillierte Übersicht zum *attrition bias* für alle inkludierten Studien aufgeschlüsselt nach Endpunkten ist in Tabelle 8 aufgeführt.

#### **3.6.4 Selective reporting**

Es gab keine Studie mit einem niedrigen Bias-Risiko.

Vierzehn Studien wurden einem unklaren Risiko zugeordnet. In 13 Fällen gab es kein registriertes Protokoll [44, 45, 47, 51, 52, 54-58, 61-63]. In dem anderen Fall gab es ein retrospektiv registriertes Protokoll, in dem nicht alle Endpunkte definiert wurden, die auch im Volltext berichtet wurden [59].

In den übrigen sechs Studien [46, 48-50, 53, 60] gab es ein hohes Risiko für selektive Berichterstattung. Die Protokolle waren verfügbar und zeigten Abweichungen in der Definition von primären und sekundären Endpunkten. Außerdem wurden wesentliche, vorher festgelegte Endpunkte nicht berichtet. Drei dieser Protokolle wurden prospektiv [46, 48, 60] und zwei retrospektiv [49, 53] registriert. Eine Studie [50] publizierte zwei verschiedene Protokolle, sowohl pro- als auch retrospektiv.

#### **3.6.5 Other bias**

Achtzehn Studien zeigten ein niedriges Risiko für Verzerrung aufgrund anderer Ursachen [44-50, 52, 54-63].

In einer Studie wurde der Patienteneinschluss frühzeitig gestoppt, weil die Teilnehmerinnen eine hohe Rate an Ablehnung gegenüber der Intervention zeigten [51]. In einer anderen Studie gab es Probleme mit den Infusionspumpen, sodass die Studie vorzeitig beendet werden musste [53]. Beide Studien erhielten als Einschätzung ein unklares Risiko für Bias.

Keine Studie wies ein hohes Risiko für die Domäne *other bias* auf.

### 3.7 Interventionseffekte

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Analysen zu den verschiedenen Vergleichen anhand der Endpunkte dargestellt.

Zu jedem Endpunkt werden zunächst alle an dieser Stelle inkludierten Studien sowie der Effektschätzer im Random-effects-model mit zugehörigem 95% KI und der entsprechenden Heterogenität  $I^2$  genannt. Sollte sich ein Unterschied zum Fixed-effects-model ergeben haben, wird dieses Ergebnis ebenfalls erwähnt.

Sofern die Heterogenität zwischen den Studien über 50% lag und sich diese durch eine Sensitivitätsanalyse reduzieren (und erklären) ließ, wird dies darauffolgend genannt.

Bei dichotomen Endpunkten folgt zusätzlich die Sensitivitätsanalyse der Kontinuitätskorrektur, sofern Null-Ereignisse in einem oder in beiden Armen auftraten. Wenn es dabei keine Unterschiede in den verschiedenen Berechnungen gab, wird jeweils nur das Ergebnis der konstanten Kontinuitätskorrektur von 0.01 genannt.

Danach werden im Bezug auf die Sensitivitätsanalysen der drei Domänen des Risikos für Bias (*selection bias*, *performance bias* und *attrition bias*) Ergebnisse aufgeführt, wenn es Studien mit hohem Risiko in der jeweiligen Domäne gab. Danach wird angeführt, ob die Exklusion dieser Studien zu einer Veränderung des geschätzten Effektes führte.

Bei GRADE-relevanten Endpunkten wird zusätzlich die Einschätzung des Evidenzgrades mit Gründen für die Herabstufung der Qualität angegeben. Alle Resultate der GRADE-relevanten Endpunkte finden sich in den „Zusammenfassungen der Ergebnisse 1 bis 5“ am Ende der jeweiligen Kapitel. Sollte es nur eine Studie geben, die in einem bestimmten Vergleich einen Endpunkt analysierte, werden die Ergebnisse deskriptiv genannt.

Die übrigen Ergebnisse, welche nicht unter den jeweiligen Endpunkten berichtet sind, können den Tabellen (siehe 3.8) entnommen werden. Alle Sensitivitätsanalysen, detaillierte Interventionsübersichten sowie Berechnungen zu den Informationsgrößen sind ebenfalls an dieser Stelle abgebildet.

Im Hinblick auf die Berechnung der OIS und RIS kann zusammenfassend gesagt werden, dass die entsprechenden Informationsgrößen für die meisten Endpunkte nicht erreicht wurden, mit Ausnahme der Endpunkte „Zufriedenheit mit der Schmerzlinderung“ und „Zusätzliche Analgesie (Escape-Analgesie)“ im Vergleich 1 (Remifentanyl (PCA) versus ein anderes Opioid (IV/IM)) und im Vergleich 3 (Remifentanyl (PCA) versus epidurale Analgesie/CSE) sowie „Kaiserschnitttrate“ im Vergleich 3. Alle Werte der berechneten Informationsgrößen sind in Tabelle 12 bis 15 aufgelistet.

Die Forest Plots der einzelnen Analysen sind im Anhang abgebildet (siehe 10.2). Für den sechsten und siebten Vergleich konnten keine Studien identifiziert werden.

### 3.7.1 Vergleich 1: Remifentanil (PCA) versus ein anderes Opioid (IV/IM)

In vier Studien wurde Remifentanil (PCA) mit einem anderen Opioid (IV/IM) verglichen [44, 52, 57, 61].

#### 3.7.1.1 Primäre Endpunkte

##### 3.7.1.1.1 Zufriedenheit mit der Schmerzlinderung

Alle vier Studien berichteten Ergebnisse zum Endpunkt „Zufriedenheit mit der Schmerzlinderung“. Die Metaanalyse mittels Random-effects-model zeigte eine höhere Zufriedenheit bei Frauen, die Remifentanil (PCA) erhielten (standardisierte Mittelwertsdifferenz (SMD) 2.11, 95% Konfidenzintervall (KI) 0.72 bis 3.49,  $I^2 = 93\%$ , Analyse 1.1; Fixed-effects-model: SMD 1.85, 95% KI 1.51 bis 2.19, Tabelle 16).

In der Analyse zeigte sich eine hohe statistische Heterogenität von  $I^2 = 93\%$ . Das Exkludieren einer Studie [57], in der im Gegensatz zu den übrigen drei Studien kein intramuskuläres, sondern ein intravenöses Opioid als Vergleichsintervention appliziert wurde, reduzierte die Heterogenität von  $I^2 = 93\%$  auf  $I^2 = 55\%$ .

Hinsichtlich des Risikos für Bias in der Domäne Verblindung wurde zwei Studien ein hohes Risiko zugeordnet [44, 52]. Beim Ausschluss dieser Studien aus der Analyse wurde kein Hinweis gefunden, dass Remifentanil (PCA) die Zufriedenheit der Teilnehmerinnen erhöhen konnte (SMD 2.46, 95% KI -0.34 bis 5.26, Tabelle 10).

Die Qualität der Evidenz für den Endpunkt „Zufriedenheit mit der Schmerzlinderung“ wurde als sehr niedrig eingestuft (*double downgrade* für Qualität und *downgrade* für Inkonsistenz, siehe 3.7.1.3).

##### 3.7.1.1.2 Unerwünschte Ereignisse bei den teilnehmenden Frauen

Es konnten keine Studien identifiziert werden, die die Endpunkte „Apnoe“, „Hypotension“ oder „Bradykardie“ berichteten.

##### *Atemdepression*

Eine Studie berichtete die Inzidenz von Frauen mit Atemdepression (< 8 Atemzüge/Minute) während der Intervention [52]. Drei Teilnehmerinnen

von 18 in der Interventionsgruppe und keine von 18 in der Kontrollgruppe (Meperidin IM) litt unter einer Atemdepression (Analyse 1.2). Da nur eine Studie diesen Endpunkt untersuchte (große fehlende Präzision, *double downgrade*) und zudem ein hohes allgemeines Verzerrungsrisiko (*downgrade*) aufwies, wurde die Qualität der Evidenz als sehr niedrig eingestuft (siehe 3.7.1.3).

#### *Sauerstoffsättigung*

Zwei Studien mit 113 Teilnehmerinnen berichteten diesen Endpunkt, definiert als  $SpO_2 < 95\%$  [52, 57]. Es wurde kein Unterschied in den jeweiligen Studiengruppen gefunden (RR 0.48, 95% KI 0.00 bis 47.37;  $I^2 = 88\%$ , Analyse 1.3; Fixed-effects-model: RR 0.66, 95% KI 0.28 bis 1.57, Tabelle 16).

Aufgrund der hohen Heterogenität von 88% und der unterschiedlichen Ergebnisse der individuellen Studien war diese Metaanalyse nicht verlässlich.

In einer Studie gab es keine Ereignisse von Sauerstoffsättigung in der Remifentanil (PCA)-Gruppe [57]. Der geschätzte Effekt und der Wert für  $I^2$  blieb bei der Anwendung einer konstanten Kontinuitätskorrektur von 0.01 nicht gleich (RR 3.42, 95% KI 0.82 bis 14.25;  $I^2 = 0\%$ , Tabelle 17).

Der Effektschätzer war nicht robust hinsichtlich des Verzerrungsrisikos mit einer Hochrisiko-Studie für die Kategorie Verblindung [52] (RR 0.05, 95% KI 0.00 bis 0.82, Tabelle 10) und einer in der Kategorie *attrition bias* [57] (RR 3.50, 95% KI 0.84 bis 14.61, Tabelle 11).

#### *Übelkeit (und Erbrechen)*

Alle vier Studien berichteten Ergebnisse hinsichtlich des gemeinsamen Auftretens von Übelkeit und Erbrechen [44, 52, 57] oder einzeln hinsichtlich Übelkeit oder Erbrechen [61]. In der Remifentanil (PCA)-Gruppe gab es ein niedrigeres Risiko für das Auftreten dieser unerwünschten Wirkung (RR 0.54, 95% KI 0.29 bis 0.99;  $I^2 = 0\%$ , Analyse 1.4).

Eine Studie berichtete Null-Ereignisse in der Interventionsgruppe Remifentanil (PCA) [57]. Der Effektschätzer war nicht robust bei der Anwendung der konstanten Kontinuitätskorrektur von 0.01 (RR 0.56, 95% KI 0.30 bis 1.04; Tabelle 17).

Die Exklusion von zwei Studien mit hohem Verzerrungsrisiko hinsichtlich der Verblindung [44, 52] führte dazu, dass der Effekt einer Reduktion von Übelkeit und Erbrechen unter Remifentanil-Therapie nicht länger nachweisbar war (RR 0.36, 95% KI 0.006 bis 2.29, Tabelle 10).

#### *Erbrechen*

Eine Studie mit 68 Teilnehmerinnen berichtete den Endpunkt „Erbrechen“ [61]. Eine von 34 Frauen in der Remifentanil-Gruppe und zwei von 34 Frauen in der Pethidin (IM)-Gruppe litten unter dieser Nebenwirkung ( $p = 0.55$ , Analyse 1.5).

#### *Pruritus*

Zwei Studien mit 156 Teilnehmerinnen analysierten das Auftreten von Pruritus in beiden Gruppen [57, 61]. Keine der Frauen beider Studien litt unter Pruritus (Analyse 1.6).

Der gepoolte Effekt konnte mittels einer konstanten Kontinuitätskorrektur von 0.01 in beiden Armen geschätzt werden, was ein unzuverlässig breites KI ergab (RR 1.02, 95% KI 0.00 bis  $1.1E^{12}$ , Tabelle 17).

#### *Sedierung*

Eine Studie mit 77 Frauen berichtete Sedierungs-Scores eine Stunde nach Beginn der Analgesie, bei der Frauen in der Remifentanil (PCA)-Gruppe eine geringere Sedierung zeigten als Frauen in der Meperidin (IV)-Gruppe ( $1.1 \pm 0.2$  gegenüber  $2.6 \pm 0.2$ , Mittelwert  $\pm$  SD, Ramsay Sedation Score,  $p < 0.001$ ) (Analyse 1.7) [57].

### **3.7.1.1.3 Unerwünschte Ereignisse bei den Neugeborenen**

Wir konnten keine Studien identifizieren, die „Notwendigkeit für Naloxon“ und „NACS“ berichteten.

#### *Apgar Score unter sieben nach fünf Minuten*

Eine Studie mit 88 Neugeborenen berichtete diesen Endpunkt. Dabei hatte keines der Neugeborenen in beiden Gruppen einen Apgar Score von weniger als sieben nach fünf Minuten (Analyse 1.8) [57].

Da nur eine kleine Studie (fehlende Präzision, *double downgrade*) mit unklarem Risiko von Verzerrung (*downgrade*) dieses Ergebnis berichtete, wurde die Qualität der Evidenz als sehr gering bewertet (siehe 3.7.1.3).

#### *Apgar Score nach fünf Minuten*

In einer Studie mit 68 Neugeborenen gab es keine Unterschiede hinsichtlich der Apgar Scores nach fünf Minuten in der Remifentanil (PCA)- und der Meperidin (IV)-Gruppe (Medianer Apgar Score von 9, IQR 9 bis 9 in beiden Gruppen) (Analyse 1.9) [61].

#### *FHR/CTG-Anomalien, kritische Verfassung des Feten*

Zwei Studien mit 156 Neugeborenen berichteten entweder von opioidinduziertem Verlust der fetalen Herzfrequenz (FHR) [57] oder von fetalem Stress mit beeinträchtigter Kardiotokographie (CTG) [61]. Die Metaanalyse ergab Hinweise auf ein vermindertes Risiko von FHR/CTG-Anomalien in der Remifentanil (PCA)-Gruppe im Vergleich zu den anderen Opioid-Gruppen (IV/IM) (RR 0.30, 95% KI 0.10 bis 0.90;  $I^2 = 0\%$ , Analyse 1.10).

### **3.7.1.2 Sekundäre Endpunkte**

Es konnten keine Studien identifiziert werden, die „Basenabweichung/pH im Nabelschnurblut (arteriell/venös)“ oder „Notwendigkeit der Reanimation des Neugeborenen“ berichteten.

#### **3.7.1.2.1 Schmerzintensität („früh“ nach einer Stunde)**

Drei Studien mit 180 Frauen berichteten die Schmerzintensität eine Stunde nach Beginn der Analgesie [44, 57, 61]. Die Anwendung der Remifentanil-(PCA) hatte einen moderaten bis starken Einfluss auf die Reduktion von standardisierten

mittleren Schmerzwerten im Vergleich zu anderen Opioiden (IV/IM) (SMD -1.58, 95% KI -2.69 bis -0.48,  $I^2 = 89\%$ , Analyse 1.11; Fixed-effects-model: SMD -1.35, 95% KI -1.68 bis -1.01).

Es gab eine erhebliche statistische Heterogenität ( $I^2 = 89\%$ ). Mit dem Ausschluss einer Studie [61] sank die Heterogenität auf 0%, wobei keine klinische Erklärung erbracht werden konnte.

Eine Studie wies ein hohes Verzerrungsrisiko hinsichtlich der Verblindung auf [44]. Nach Ausschluss dieser Studie war keine Senkung der Schmerzwerte in der Remifentanil (PCA)-Gruppe zu beobachten (SMD -1.28, 95% KI -2.62 bis 0.07, Tabelle 10).

Die Qualität der Evidenz wurde als sehr niedrig bewertet (*double downgrade* für Qualität, *downgrade* für Inkonsistenz und *downgrade* für fehlende Präzision, siehe 3.7.1.3).

#### **3.7.1.2.2 Schmerzintensität („spät“ nach zwei Stunden)**

Eine Studie mit 68 Frauen lieferte Daten zu den Schmerzbewertungen zwei Stunden nach Beginn der Analgesie [61]. Frauen in der Remifentanil (PCA)-Gruppe berichteten weniger Schmerzen (20.0 +/- 17.7, Mittelwert +/- SD, VAS 0 bis 100 mm) im Vergleich zu Frauen, die Pethidin (IM) erhielten (36.66 +/- 26.66 mm,  $p < 0.001$ ) (Analyse 1.12).

#### **3.7.1.2.3 Zusätzliche Analgesie (Escape-Analgesie)**

In drei Studien mit 190 Frauen wurde auf Anfrage zusätzliche Analgesie während der Wehen angeboten. Eine Studie bot Epiduralanalgesie [57], eine Pethidin (IM) und Entonox [61] und eine zunächst Entonox und später im Verlauf ein Epiduralanalgesie [52] an. Insgesamt wurde in allen Studien in der Remifentanil (PCA)-Gruppe weniger zusätzliche Analgesie angefordert als in den Gruppen mit anderen Opioiden (IV/IM) (RR 0.57, 95% KI 0.40 bis 0.81,  $I^2 = 28\%$ , Analyse 1.13).

Eine Studie zeigte ein hohes Verzerrungsrisiko sowohl für die Verblindung als auch hinsichtlich unvollständiger Daten [52]. Der Ausschluss dieser Studie hatte keine Auswirkungen auf die Robustheit des geschätzten Effekts (RR 0.48, 95% KI 0.25 zu 0.91, Tabelle 10, Tabelle 11).

Die Qualität der Evidenz für diesen Endpunkt wurde als moderat eingestuft (*downgrade* für Qualität) (siehe 3.7.1.3).

#### **3.7.1.2.4 Kaiserschnitttrate**

Alle vier Studien (215 Frauen) berichteten die ungeplante Kaiserschnitttrate [44, 52, 57, 61]. Insgesamt gab es keinen Anhaltspunkt dafür, dass Remifentanyl (PCA) zur Senkung des Risikos für einen Kaiserschnitt im Vergleich zu den anderen Opioid (IV/IM)-Gruppen beitrug (RR 0.70, 95% KI 0.34 bis 1.41,  $I^2 = 1\%$ , Analyse 1.14).

Zwei Studien berichteten von Null-Ereignissen entweder in der Remifentanyl (PCA)- [44] oder der Opioid (IV/IM)-Gruppe [52]. Der geschätzte Effekt war robust unter der Verwendung einer konstanten Kontinuitätskorrektur von 0.01 (RR 0.63, 95% KI 0.30 bis 1.32, Tabelle 17).

Zwei Studien wurde ein hohes Verzerrungsrisiko für die Verblindung [44, 52] und einer Studie für unvollständige Ergebnisdaten [52] zugeordnet. Sensitivitätsanalysen zeigten keinen Einfluss auf die Robustheit der geschätzten Effekte für Verblindung (RR 0.63, 95% KI 0.30 bis 1.31, Tabelle 10) und *attrition bias* (RR 0.60, 95% KI 0.29 bis 1.24, Tabelle 11).

Die Qualität der Evidenz wurde als niedrig eingestuft (*downgrade* für Qualität, *downgrade* für fehlende Präzision, siehe 3.7.1.3).

#### **3.7.1.2.5 Rate der unterstützten Geburt**

Alle vier Studien mit 215 Frauen berichteten die Rate der unterstützten Geburt; zwei Studien berichteten von einer Geburt mittels Saugglocke [52, 61], eine von nicht definierter instrumenteller Geburt [44], und eine von einer Vakuumextraktion und Zangengeburt [57]. Die Metaanalyse zeigte keinen Hinweis auf eine Reduktion der Rate an unterstützten Geburten unter Remifentanyl (PCA)-Anwendung (RR 0.82, 95% KI 0.32 bis 2.09;  $I^2 = 0\%$ , Analyse 1.15).

#### **3.7.1.2.6 Augmentierte Wehentätigkeit**

Drei Studien mit 190 inkludierten Frauen analysierten die Augmentation der Wehentätigkeit unter Verwendung von Oxytocin [52, 57, 61]. Die Metaanalyse

zeigte keinen Unterschied zwischen Remifentanil (PCA) und einem anderen Opioid (IV/IM) (RR 0.97, 95% KI 0.72 bis 1.29,  $I^2 = 17\%$ , Analyse 1.16).

#### **3.7.1.2.7 Stillbeginn**

In einer Studie wurde der Endpunkt Stillbeginn als „Schwierigkeiten der Fütterung“ berichtet [57]. Drei von 43 Frauen in der Remifentanil (PCA)-Gruppe und sechs von 45 in der Meperidin (IV)-Gruppe hatten Schwierigkeiten beim Stillen ( $p > 0.05$ ) (Analyse 1.17).

### 3.7.1.3 Zusammenfassung der Ergebnisse 1

Tabelle 3: Zusammenfassung der Ergebnisse 1

<b>Patient oder Population:</b> Frauen in den Wehen mit geplanter vaginaler Geburt						
<b>Setting:</b> Kreißsäle von Krankenhäusern in Europa (zwei Studien), im Mittleren Osten (eine Studie) und Asien (eine Studie)						
<b>Intervention:</b> Remifentanil (PCA)						
<b>Komparator:</b> anderes Opioid (IV/IM)						
Endpunkte	Antizipierte absolute Effekte* (95% KI)		Relativer Effekt (95% KI)	Anzahl der Patienten (Studien)	Qualität der Evidenz (GRADE)	Kommentare
	Risiko Komparator	Risiko Remifentanil (PCA)				
Zufriedenheit mit der Schmerzlinderung (VAS 0 bis 10 cm, NRS 1 bis 4, NRS 0 bis 10, VRS 0 bis 5)	Siehe Kommentar	Der standardisierte mittlere Zufriedenheitswert in der Interventionsgruppe war <b>2.11 größer</b> (0.72 bis 3.49 größer).**	-	216 (4 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ SEHR NIEDRIG <sup>1</sup> <sup>2</sup>	Eine SMD von 2.11 größer ist äquivalent zu einer Spanne von 2.74 cm (SD = 1.3) bis 4.68 cm höher (SD = 2.22) auf einer VAS von 0 bis 10 cm in der Interventionsgruppe. Die durchschnittlichen Zufriedenheitsbewertungen in der Kontrollgruppe reichten von

						4.23 bis 6.0 cm (VAS 0 bis 10 cm).#**
Schmerzintensität „früh“ (30 min/1 h) (VAS 0 bis 10 cm, VAS 0 bis 100 mm)	Siehe Kommentar	Der standardisierte mittlere Schmerzwert in der Interventionsgruppe war 1.58 <b>niedriger</b> (2.69 bis 0.48 niedriger)***	-	180 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ SEHR NIEDRIG <sup>1</sup> <sup>23</sup>	Eine SMD von 1.58 niedriger ist äquivalent zu einer Spanne von 1.26 cm (SD = 0.8) bis 2.8 cm niedriger (SD = 1.77) auf einer VAS-Skala von 0 bis 10 cm in der Interventionsgruppe. Die durchschnittlichen Schmerzbewertungen in der Kontrollgruppe reichten von 3.56 bis 6.3 cm (VAS 0 bis 10 cm).#***
Zusätzliche Analgesie (Escape-Analgesie)	Studienpopulation 621 per 1.000	354 per 1.000 (248 bis 503)	RR 0.57 (0.40 bis 0.81)	190 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ MODERAT <sup>4</sup>	
Kaiserschnittrate	Studienpopulation					

	148 per 1.000	93 per 1.000 (44 bis 195)	RR 0.63 (0.30 bis 1.32)	215 (4 RCTs)	⊕⊕⊖⊖ NIEDRIG <sup>4</sup> <sub>5</sub>	Zwei Studien inkludierten Null-Ereignisse in einem Arm (konstante Kontinuitätskorrektur von 0.01).
Maternale Apnoe	Siehe Kommentar	Siehe Kommentar	-	(0 Studien)	-	Keine Studie berichtete diesen Endpunkt.
Maternale Atemdepression (< 8 Atemzüge/min)	Keine der 18 Frauen in der Kontrollgruppe und 3 der 18 in der Interventionsgruppe waren betroffen.		Nicht schätzbar	36 (1 RCT)	⊕⊖⊖⊖ SEHR NIEDRIG <sup>4</sup> <sub>6</sub>	Eine Studie berichtete diesen Endpunkt.
Apgar Score < 7 nach 5 min	Keines der Neugeborenen in beiden Gruppen hatten einen Apgar Score < 7 nach 5 min.		Nicht schätzbar	88 (1 RCT)	⊕⊖⊖⊖ SEHR NIEDRIG <sup>4</sup> <sub>6</sub>	Eine Studie berichtete diesen Endpunkt.

\*Das Risiko in der Interventionsgruppe (und das 95% KI) basiert auf dem angenommenen Risiko in der Vergleichsgruppe und dem relativen Effekt der Intervention (und dem dazugehörigen 95% KI).

**KI:** Konfidenzintervall; **RR:** *risk ratio*, Risikoverhältnis; **SMD:** *standardized mean difference*, standardisierte Mittelwertsdifferenz; **SD:** *standard deviation*, Standardabweichung; **RoB:** *Risk of bias*; **RIS:** *required information size*, benötigte Informationsgröße; **OIS:** *optimal information size*, optimale Informationsgröße

#### Fußnoten

<sup>1</sup> RoB - double downgrade: Substanzielle Information wurde von Studien mit hohem bias-Risiko abgeleitet. Nach der Exklusion dieser Studien kreuzt das KI die Linie des Nulleffektes.

<sup>2</sup> Inkonsistenz - downgrade:  $I^2 > 50\%$ .

<sup>3</sup> Fehlende Präzision - downgrade: Die Anzahl der Studienteilnehmerinnen ist zu gering (OIS nicht erreicht).

<sup>4</sup> RoB - downgrade: Substanzielle Information wurde von Studien mit hohem Bias-Risiko abgeleitet (für > 1 Studie: die Exklusion dieser Studien hat keinen Effekt auf die Robustheit der Ergebnisse).

<sup>5</sup> Fehlende Präzision - downgrade: Die Anzahl der Studienteilnehmerinnen ist zu gering (RIS nicht erreicht). Das Ergebnis schließt Nutzen und Schaden ein.

<sup>6</sup> Fehlende Präzision - double downgrade: Nur eine Studie mit kleiner Fallzahl (< 150 Teilnehmer) berichtet diesen Endpunkt.

# Der SMD wurde in eine VAS 0 bis 10 cm rücktransformiert, um die Interpretation zu erleichtern. Die kleinste und größte SD wurden genutzt, um die gesamte Spanne des Effektes zu reflektieren.

\*\* Größere Werte bedeuten mehr Zufriedenheit.

\*\*\* Kleinere Werte bedeuten weniger Schmerz.

### **3.7.2 Vergleich 2: Remifentanil (PCA) versus ein anderes Opioid (PCA)**

Insgesamt drei Studien verglichen Remifentanil (PCA) mit einem anderen Opioid der gleichen Applikationsart (PCA) [45, 47, 49].

#### **3.7.2.1 Primäre Endpunkte**

##### **3.7.2.1.1 Zufriedenheit mit der Schmerzlinderung**

Eine Studie mit 110 Frauen berichtete Daten zur allgemeinen Zufriedenheit mit der Schmerzlinderung. Dabei waren 38 Frauen in der Remifentanil (PCA)-Gruppe und 72 Frauen in der kombinierten Kontrollgruppe (Meperidin (PCA): 30 Frauen, Fentanyl (PCA): 42 Frauen) [49].

Frauen in der Gruppe Remifentanil (PCA) waren zufriedener (8.1 +/- 1.1, Mittelwert +/- SD, verbale Bewertungsskala (VRS) 1 bis 10) als Frauen in der kombinierten Kontrollgruppe (7.175 +/- 1.331, Analyse 2.1) (Einzelgruppen: Meperidin (PCA) (7.0 +/- 1.5,  $P < 0,05$ ) und Fentanyl (PCA) (7.3 +/- 1.2,  $p > 0.05$ )). Da nur in dieser kleinen Studie dieser Endpunkt mit einem hohen Risiko von *attrition bias* berichtet wurde (fehlende Präzision, *double downgrade*), wurde die Qualität der Evidenz als sehr niedrig bewertet (siehe 3.7.2.3).

##### **3.7.2.1.2 Unerwünschte Ereignisse bei den teilnehmenden Frauen**

Es konnten keine Studien mit dem Endpunkt „Apnoe“ oder „Atemdepression“ in dieser Vergleichsgruppe identifiziert werden.

##### *Sauerstoffentsättigung*

Die Ergebnisse zweier Studien, die die periphere Sauerstoffentsättigung entweder als  $SpO_2 < 95\%$  [49] oder  $SpO_2 < 94\%$  [47] definierten, wurden gepoolt und inkludierten insgesamt 190 Frauen.

In der Random-Effects-Metaanalyse gab es keine Hinweise darauf, dass Remifentanil (PCA) mit einem höheren Risiko für die Sauerstoffentsättigung verbunden war im Vergleich zu anderen Opioiden (PCA) (RR 1.28, 95% KI 0.49 bis 3.30;  $I^2 = 98\%$ , Analyse 2.2). Im Rahmen des Fixed-effects-models war Remifentanil (PCA) mit einem höheren Risiko für Sauerstoffentsättigung verbunden (RR 1.39, 95% KI 1.16 bis

1.67, Tabelle 16). Aufgrund der erheblichen statistischen Heterogenität ( $I^2 = 98\%$ ) und der unterschiedlichen Ergebnisse der beiden Studien war das Ergebnis dieser Metaanalyse nicht zuverlässig.

Der geschätzte Effekt war nicht robust im Hinblick auf das Verzerrungspotenzial, weil eine Studie ein hohes Risiko für Verblindung [47] (RR 1.64, 95% CI 1.25 bis 2.15, Tabelle 10), und beide Studien ein hohes Risiko für *attrition bias* aufwiesen (kein Effekt schätzbar, Tabelle 11).

#### *Hypotonie*

Eine Studie mit 17 Frauen untersuchte den Endpunkt Hypotonie und berichtete, dass es in beiden untersuchten Gruppen keine Hypotonieepisodes gab, weder in der Remifentanil (PCA)-Gruppe noch in der Pethidin (PCA)-Gruppe [45] (Analyse 2.3).

#### *Bradykardie*

Eine Studie mit 17 Frauen untersuchte den Endpunkt Bradykardie. Es gab keine Episoden von Bradykardie in einer der beiden Gruppen [45] (Analyse 2.4).

#### *Übelkeit (und Erbrechen)*

Eine Studie mit 153 Teilnehmerinnen, je 51 Frauen in jeder der drei Gruppen (Remifentanil, Meperidin und Fentanyl), berichtete das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen [49]. Es gab keinen Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf das Risiko von Übelkeit und Erbrechen. Zwanzig von 51 Frauen in der Remifentanil- und der Fentanyl-Gruppe, und 23 von 51 Frauen in der Meperidin-Gruppe litten unter diesem unerwünschten Ereignis (Analyse 2.5).

#### *Pruritus*

Eine Studie mit 152 Frauen untersuchte das Risiko des Auftretens von Juckreiz [49]. Pruritus trat häufiger in der Remifentanil (PCA)-Gruppe (acht

von 51 Frauen) als in der Meperidin (PCA)-Gruppe (drei von 51) oder der Fentanyl (PCA)-Gruppe (einer von 50) auf ( $p < 0.05$ ) (Analyse 2.6).

### *Sedierung*

Eine Studie mit 159 Frauen berichtete Sedierungs-Scores eine Stunde nach Beginn der Analgesie. Frauen in der Remifentanyl (PCA)-Gruppe waren schläfriger (1.85 +/- 0.8, Mittelwert +/- SD, Beobachter-Sedierungs-Score 1 bis 5) als Frauen in der kombinierten Kontrollgruppe (1.42 +/- 1.414, Analyse 2.7; Einzelgruppen: Meperidin (PCA): 1.45 +/- 0.5,  $p < 0.05$ ) und Fentanyl (PCA): 1.39 +/- 0.5,  $p < 0.01$ ) [49].

#### **3.7.2.1.3 Unerwünschte Ereignisse bei den Neugeborenen**

Alle vorher definierten Endpunkte der Dissertation wurden in einer oder mehreren Studien dieses Vergleichs berichtet.

### *Apgar Score weniger als sieben nach fünf Minuten*

Eine Studie, in der Remifentanyl (PCA) im Vergleich zu Pethidin (PCA) untersucht wurde [45], wurde nach 17 Teilnehmern im Einvernehmen mit dem lokalen Ethik-Ausschuss beendet, da es Bedenken hinsichtlich der niedrigen Apgar Scores in der Pethidin-Gruppe gab. Drei von acht Neugeborenen in der Pethidin (PCA)-Gruppe hatten fünf Minuten nach der Geburt einen Apgar Score von weniger als sieben, wohingegen keiner der neun Neugeborenen in der Remifentanyl (PCA)-Gruppe von niedrigeren Scores als sieben betroffen war (Analyse 2.8).

Da nur eine kleine Studie dieses Ergebnis berichtete (fehlende Präzision, *double downgrade*) mit unklarem Bias-Risiko für Selektion und Verblindung (*downgrade*), wurde die Qualität der Evidenz als sehr niedrig eingestuft (siehe 3.7.2.3).

### *Apgar Score nach fünf Minuten*

In einer Studie mit 115 Neugeborenen wurde im Durchschnitt kein Unterschied im Apgar Score nach fünf Minuten zwischen Remifentanyl (PCA) ( $9.9 \pm 0.3$ , Mittelwert  $\pm$  SD) und der kombinierten Kontrollgruppe

gefunden (9.642 +/- 0.619, Analyse 2.9; Einzelgruppen: Meperidin (PCA): 9.7 +/- 0.6 und Fentanyl (PCA): 9.6 +/- 0.6) [49].

In dieser Studie wurde ein hohes Risiko von *attrition bias* detektiert, da etwa 30% der Daten über Neugeborene nicht berichtet wurden, ohne dass dafür nachvollziehbare Gründe angegeben wurden.

#### *Notwendigkeit für Naloxon*

Zwei Studien mit 55 Neugeborenen lieferten Daten zur Notwendigkeit von Naloxon [45, 47]. Eine Studie berichtete einen Fall in der Pethidin (PCA)-Gruppe [45]; in der anderen Studie gab es keine Ereignisse in beiden Interventionsarmen. Mit Review Manager 5 war diese Metaanalyse nicht schätzbar (RR 0.30, 95% KI 0.01 bis 6.47;  $I^2 = 0\%$ , Analyse 2.10). Mittels einer konstanten Kontinuitätskorrektur von 0.01 für Null-Ereignisse in beiden Armen ergab sich ein unzuverlässig breites KI (RR 0.03, 95% KI 0.00 bis 1.8E<sup>8</sup>, Tabelle 17).

Eine Studie wurde mit einem hohen Risiko für *performance* und *attrition bias* bewertet. Die Exklusion dieser Studie hatte keinen Einfluss auf die Robustheit der geschätzten Wirkung im Hinblick auf alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen (Tabellen 9, 10, 11).

#### *FHR/CTG-Anomalien, kritische Verfassung des Feten*

Keine der eingeschlossenen Studien im Vergleich von Remifentanyl (PCA) und einem anderen Opioid (PCA) untersuchte diesen Endpunkt. Eine Studie [49] berichtete jedoch die Inzidenz von Neugeborenen mit reaktivem CTG und fand keinen Unterschied zwischen der Remifentanyl-Gruppe (44 von 52), der Meperidin- (44 von 53) und der Fentanyl-Gruppe (48 von 54); daraus geschlossen werden müssen jeweils 15%, 17% und 11% der Neugeborenen ein nicht-reaktives CTG gehabt haben (Analyse 2.11).

#### *NACS nach 15/30 Minuten*

Zwei Studien mit 94 Neugeborenen lieferten Daten zu NACS entweder 15 Minuten [49] oder 30 Minuten nach der Geburt [47]. Es konnte im Random-

effects-model nicht nachgewiesen werden, dass Remifentanil (PCA) mit höheren NACS vergesellschaftet war (Mittelwertdifferenz (MD) 1.11, 95% KI -0.65 bis 2.87;  $I^2 = 81\%$ , Analyse 2.12). Unter dem Fixed-effects-model zeigten sich Neugeborene der Remifentanil (PCA)-Gruppe mit höheren NACS im Vergleich zu einem anderen Opioid (PCA) (MD 1.15, 95% KI 0.38 bis 1.93, Tabelle 16). Aufgrund erheblicher statistischer Heterogenität ( $I^2 = 81\%$ ) war das Fixed-effects-model nicht zuverlässig.

Die Bestimmung des Risikos für Bias führte bei einer Studie zu hohem Risiko von *performance bias* [47], dabei änderte die Sensitivitätsanalyse die Richtung des geschätzten Effekts (RR 0.20, 95% KI -0.93 bis 1.33, Tabelle 10). Beide Studien hatten ein hohes Risiko für *attrition bias* (Effekt nicht schätzbar, Tabelle 11).

### **3.7.2.2 Sekundäre Endpunkte**

Es konnten keine Studien identifiziert werden, die „Basenabweichung/pH im Nabelschnurblut (arteriell/venös)“ oder „Notwendigkeit der Reanimation des Neugeborenen“ berichteten.

#### **3.7.2.2.1 Schmerzintensität („früh“ nach 30 Minuten/einer Stunde)**

Drei Studien mit 215 Frauen lieferten Daten zur Schmerzintensität eine Stunde nach Beginn der Analgesie [45, 47, 49]. Im Falle einer Studie [47], in der die Schmerzintensität als Median mit IQR berichtet wurde, wurde der 30 Minuten-Zeitpunkt verwendet, da hier im Gegensatz zum Zeitpunkt „eine Stunde“ eine symmetrische Verteilung der Daten vorlag.

In der Random-Effects-Metaanalyse reduzierte Remifentanil (PCA) die standardisierte mittlere Schmerzintensität im Vergleich zu anderen Opioiden (PCA). Allerdings erreichte das obere KI-Limit die Linie des Nulleffektes (SMD -0.51, 95% KI -1.01 bis 0.00,  $I^2 = 52\%$ , Analyse 2.13). Im Rahmen des Fixed-effects-models wurde nachgewiesen, dass die Anwendung von Remifentanil (PCA) zur Verringerung der Schmerzwerte führte (SMD -0.57, 95% KI -0.86 bis -0.29, Tabelle 16). Allerdings wurde eine erhebliche statistische Heterogenität ( $I^2 = 52\%$ ) festgestellt, die die Verlässlichkeit des Fixed-effects-models einschränkte.

Eine Studie zeigte ein hohes Verzerrungsrisiko für Verblindung [47]. Der Ausschluss dieser Studie ergab eine moderate bis starke (klinisch relevante) Reduktion in der Schmerzintensität von Frauen nach der Verabreichung von Remifentanil (PCA) im Vergleich zu einem anderen Opioid (PCA) (SMD -0.73, 95% KI -1.05 bis -0.40, Tabelle 10) und verringerte die Heterogenität auf  $I^2 = 0\%$  ohne andere klinische Erklärung.

Die Qualität der Evidenz für diesen Endpunkt wurde als sehr niedrig bewertet (*downgrade* für Qualität, *downgrade* für Inkonsistenz, *downgrade* für fehlende Präzision, siehe 3.7.2.3).

### **3.7.2.2.2 Schmerzintensität („spät“ nach zwei Stunden)**

Eine Studie mit 108 Frauen berichtete die Schmerzintensität nach zwei Stunden mit mittleren Schmerzwerten in der Remifentanil (PCA)-Gruppe von 5.7 +/- 2.7 cm (Mittelwert +/- SD, VAS 0 bis 10 cm) und in der kombinierten Kontrollgruppe von 6.598 +/- 2.233 (Analyse 2.14; Einzelgruppen: Meperidin (PCA): 6.76 +/- 2.3 cm, Fentanyl (PCA) mit 6.47 +/- 2.2 cm) [49].

### **3.7.2.2.3 Zusätzliche Analgesie (Escape-Analgesie)**

Drei Studien mit insgesamt 215 eingeschlossenen Frauen berichteten über zusätzliche Analgesie während des Wehenschmerzes. Eine Studie bot zusätzlich Entonox [47], eine Epiduralanalgesie [49], und eine sowohl Entonox als auch Epiduralanalgesie [45] an.

Die Random-Effects-Metaanalyse ergab keinen Nachweis, dass Remifentanil (PCA) die Anforderungen für zusätzliche Analgesie senken konnte (RR 0.76, 95% KI 0.45 bis 1.28,  $I^2 = 64\%$ , Analyse 2.15).

Es lag eine wesentliche statistische Heterogenität vor ( $I^2 = 64\%$ ). Der Ausschluss zweier Studien [47, 49] verringerte die Heterogenität auf 0%, allerdings ohne klinische Erklärung.

Ein hohes Verzerrungsrisiko für die Verblindung lag bei einer Studie vor [47]. Der Ausschluss dieser Studie hatte keinen Einfluss auf die Robustheit des geschätzten Effekts (RR 0.65, 95% KI 0.39 bis 1.09, Tabelle 10).

Die Qualität der Evidenz wurde als niedrig eingestuft (*downgrade* für Inkonsistenz und fehlende Präzision, siehe 3.7.2.3).

#### **3.7.2.2.4 Kaiserschnitttrate**

Zwei Studien mit 143 Frauen lieferten Daten zur Rate der Kaiserschnitte [45, 49]. Die Metaanalyse ergab ein erhöhtes Risiko für ungeplante Kaiserschnitte unter Remifentanil (PCA) im Vergleich zu anderen Opioiden (PCA) (RR 2.78, 95% KI 0.99 bis 7.82;  $I^2 = 0\%$ , Analyse 2.16). Das untere KI kreuzte die Linie des Nulleffekts, wodurch eine große Anzahl von klinisch relevanten und nicht relevanten Behandlungswirkungen mit diesem Ergebnis kompatibel ist.

Eine Studie zeigte ein hohes Risiko von *attrition bias* [49]. Der Ausschluss der Studie verbreiterte das KI und inkludierte somit möglichen Nutzen und Schaden der Intervention (RR 1.78, 95% KI 0.20 bis 16.10, Tabelle 11).

Die Qualität der Evidenz wurde als sehr niedrig eingestuft (*double downgrade* für Qualität und *downgrade* für fehlende Präzision, siehe 3.7.2.3).

#### **3.7.2.2.5 Rate der unterstützten Geburt**

Zwei Studien mit 143 Frauen berichteten die Rate der unterstützten Geburten; eine Studie von Saugglocken- und Zangengeburt [45] und die andere von einer nicht näher definierten instrumentellen Geburt [49].

Die Random-Effects-Metaanalyse zeigte keine Erhöhung des Risikos für die unterstützte Geburt bei der Verwendung von Remifentanil (PCA) im Vergleich zu anderen Opioiden (PCA) (RR 1.22, 95% KI 0.62 bis 2.37;  $I^2 = 0\%$ , Analyse 2.17).

#### **3.7.2.2.6 Augmentierte Wehentätigkeit**

Zwei Studien mit 152 Frauen analysierten die Wehenaugmentation durch Verwendung von Oxytocin [45, 49]. Die Metaanalyse ergab keinen Hinweis darauf, dass Remifentanil (PCA) das Risiko für die Notwendigkeit einer Augmentation erhöhte (RR 1.37, 95% KI 0.59 bis 3.15,  $I^2 = 70\%$ , Analyse 2.18). Da eine erhebliche statistische Heterogenität festgestellt werden konnte ( $I^2 = 70\%$ ) und die einzelnen Studien deutlich unterschiedliche Ergebnisse vorwiesen, ist dieses Ergebnis nicht zuverlässig.

### 3.7.2.3 Zusammenfassung der Ergebnisse 2

Tabelle 4: Zusammenfassung der Ergebnisse 2

<b>Patient oder Population:</b> Frauen in den Wehen mit geplanter vaginaler Geburt						
<b>Setting:</b> Kreißsäle von Krankenhäusern in Europa (drei Studien)						
<b>Intervention:</b> Remifentanil (PCA)						
<b>Komparator:</b> anderes Opioid (PCA)						
Endpunkte	Antizipierte absolute Effekte* (95% KI)		Relativer Effekt (95% KI)	Anzahl der Patienten (Studien)	Qualität der Evidenz (GRADE)	Kommentare
	Risiko Komparator	Risiko Remifentanil (PCA)				
Zufriedenheit mit der Schmerzlinderung (VRS 1 bis 10)	Die mittlere Zufriedenheit in der kombinierten Kontrollgruppe (Meperidin + Fentanyl) war 7.1 auf einer VRS 1 bis 10.	Die mittlere Zufriedenheit in der Interventionsgruppe war 0.92 größer auf einer VRS 1 bis 10 (0.46 bis 1.39).**	-	110 (1 RCT)	⊕⊖⊖⊖ SEHR NIEDRIG <sup>1 6</sup>	Eine Studie berichtete diesen Endpunkt.

Schmerzintensität „früh“ (30 min/1 h) (VAS 0 bis 10 cm, VAS 0 bis 100 mm)	Siehe Kommentar	Der standardisierte mittlere Schmerzwert in der Interventionsgruppe war 0.51 <b>niedriger</b> (1.01 niedriger bis 0)***	-	215 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ SEHR NIEDRIG 2 3 4	Eine SMD von 0.51 niedriger ist äquivalent zu einer Spanne von 1.13 cm (SD = 2.22) bis 1.46 cm niedriger (SD = 2.875) auf einer VAS-Skala von 0 bis 10 cm in der Interventionsgruppe. Die durchschnittlichen Schmerzbewertungen in der Kontrollgruppe reichten von 5.13 bis 7.0 cm (VAS 0 bis 10 cm).#***
Zusätzliche Analgesie (Escape- Analgesie)	Studienpopulation		RR 0.76 (0.45 bis 1.28)	215 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ NIEDRIG 3 4	
	381 per 1.000	289 per 1.000 (171 bis 487)				
Kaiserschnitttrate	Studienpopulation		RR 2.78 (0.99 bis 7.82)	143 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ SEHR	
	56 per 1.000	156 per 1.000 (56 bis 439)				

					NIEDRIG 4 5	
Maternale Apnoe	Siehe Kommentar	Siehe Kommentar	-	(0 Studien)	-	Keine Studie berichtete diesen Endpunkt.
Maternale Atemdepression (< 8 Atemzüge/min)	Siehe Kommentar	Siehe Kommentar	-	(0 Studien)	-	Keine Studie berichtete diesen Endpunkt.
Apgar Score ≤ 7 (< 7) nach 5 min	Drei der acht Neugeborenen in der Kontrollgruppe und keines der neun Neugeborenen in der Interventionsgruppe hatten einen Apgar Score < 7 nach 5 min.	Nicht schätzbar	17 (1 RCT)	⊕⊖⊖⊖ SEHR NIEDRIG 6 7		Eine Studie berichtete diesen Endpunkt.
<p>*Das Risiko in der Interventionsgruppe (und das 95% KI) basiert auf dem angenommenen Risiko in der Vergleichsgruppe und dem relativen Effekt der Intervention (und dem dazugehörigen 95% KI).</p> <p><b>KI:</b> Konfidenzintervall; <b>RR:</b> <i>risk ratio</i>, Risikoverhältnis; <b>SMD:</b> <i>standardized mean difference</i>, standardisierte Mittelwertsdifferenz; <b>SD:</b> <i>standard deviation</i>, Standardabweichung; <b>RoB:</b> <i>Risk of bias</i>; <b>RIS:</b> <i>required information size</i>, benötigte Informationsgröße; <b>OIS:</b> <i>optimal information size</i>, optimale Informationsgröße</p>						

Fußnoten

<sup>1</sup> RoB - double downgrade: Substanzielle Information wurde von Studien mit hohem bias-Risiko abgeleitet.

<sup>2</sup> RoB - downgrade: Nach Exklusion einer Studie mit hohem Risiko (Verblindung) erreicht der Effektschätzer mit KI eine klinische Relevanz (-0.73 [-1.05, -0.40])

<sup>3</sup> Inkonsistenz - downgrade:  $I^2 > 50\%$ .

<sup>4</sup> Fehlende Präzision - downgrade: Die Anzahl der Studienteilnehmerinnen ist zu gering (RIS/OIS nicht erreicht).

<sup>5</sup> RoB - double downgrade: Substanzielle Information wurde von Studien mit hohem bias-Risiko abgeleitet. Die Exklusion dieser Studien vergrößert das KI, welches dann relevante und nicht relevante Wirkung inkludiert.

<sup>6</sup> Fehlende Präzision - double downgrade: Nur eine Studie mit kleiner Fallzahl (< 150 Teilnehmer) berichtet diesen Endpunkt.

<sup>7</sup> RoB - downgrade: Die Information ist abgeleitet von einer Studie mit unklarem Bias-Risiko.

# Der SMD wurde in eine VAS 0 bis 10 cm rücktransformiert, um die Interpretation zu erleichtern. Die kleinste und größte SD wurden genutzt, um die gesamte Spanne des Effektes zu reflektieren.

\*\* Größere Werte bedeuten mehr Zufriedenheit.

\*\*\* Kleinere Werte bedeuten weniger Schmerz.

### 3.7.3 Vergleich 3: Remifentanil (PCA) versus epidurale Analgesie/CSE

Zehn Studien verglichen Remifentanil (PCA) mit epiduraler Analgesie [46, 48, 50, 51, 53-56, 60] oder epiduraler Analgesie und CSE [58]. Im letzten Fall wurden beide Gruppen zu einer Kontrollgruppe zusammengefasst.

#### 3.7.3.1 Primäre Endpunkte

##### 3.7.3.1.1 Zufriedenheit mit der Schmerzlinderung

Sieben Studien mit 2135 Teilnehmerinnen, davon 931 in der Remifentanil (PCA)-Gruppe und 1204 in der Epidural/CSE-Gruppe, berichteten Daten zur allgemeinen Zufriedenheit mit der Schmerzlinderung [46, 48, 50, 54, 55, 58, 60]. Insgesamt waren die Frauen in der Kontrollgruppe etwas zufriedener als diejenigen, die Remifentanil (PCA) erhielten (SMD -0.22, 95% KI -0.40 bis -0.04;  $I^2 = 52\%$ , Analyse 3.1, Tabelle 16).

Es lag erhebliche statistische Heterogenität vor ( $I^2 = 52\%$ ). Die Exklusion einer Studie [58], welche nicht nur die alleinige Epiduralanalgesie, sondern auch die CSE untersuchte, verringerte die Heterogenität auf 0%.

In der Einschätzung des Verzerrungsrisikos wurde einer Studie ein hohes Risiko hinsichtlich des *selection bias* zugeordnet [50], sechs Studien ein hohes Risiko für die Verblindung [46, 48, 50, 55, 58, 60] und vier Studien ein hohes Risiko für *attrition bias* [46, 48, 50, 54]. Nach Ausschluss dieser Studien führte die Verwendung von Remifentanil nicht mehr zu einer reduzierten Zufriedenheit gegenüber den neuraxialen Verfahren (*selection bias*: SMD -0.20, 95% KI -0.46 bis 0.07, Tabelle 9; *performance bias*: SMD 0.27, 95% KI -0.31 bis 0.86, Tabelle 10; *attrition bias*: SMD -0.27, 95% KI -0.64 bis 0.10, Tabelle 11).

Die Qualität der Evidenz für die Zufriedenheit mit der Schmerzlinderung wurde als sehr niedrig bewertet (*double downgrade* für Qualität und *downgrade* für Inkonsistenz) (siehe 3.7.3.3).

### 3.7.3.1.2 Unerwünschte Ereignisse bei den teilnehmenden Frauen

#### *Apnoe*

Eine Studie mit 38 Frauen untersuchte den Endpunkt Apnoe, definiert als eine Atemfrequenz von Null für mindestens 20 Sekunden [60]. Die Studie berichtete, dass fünf Frauen während der ersten Stunde der Analgesie und neun von 19 Frauen während der gesamten Studiendauer in der Remifentanil (PCA)-Gruppe ein oder mehrere Apnoe-Ereignisse hatten, während keine der 19 Frauen in der Epidural-Gruppe eine Apnoe hatte (eine Stunde:  $p = 0.045$ ) (Analyse 3.2).

Die Qualität der Evidenz wurde als sehr niedrig eingeschätzt, da nur eine kleine Studie (fehlende Präzision, *double downgrade*) mit einem hohen Verzerrungsrisiko hinsichtlich der Verblindung (*downgrade*) diesen Endpunkt untersuchte (siehe 3.7.3.3).

#### *Atemdepression*

Drei Studien mit 687 Frauen (400 in der Remifentanil-Gruppe, 287 in der Gruppe Epiduralanalgesie) untersuchten das Auftreten von Atemdepression, definiert durch weniger als acht Atemzüge/Minute [50, 60] oder weniger als neun Atemzüge/Minute [53].

Eine Studie [53] stellte kein entsprechendes Ereignis in beiden Gruppen fest. Bei einer anderen [50] gab es kein entsprechendes Ereignis in der Epidural-Gruppe. Null-Ereignisse in beiden Studienarmen waren mit Review Manager 5 nicht schätzbar und wurden in der Metaanalyse ignoriert. Diese fand keinen Beweis dafür, dass Remifentanil das Risiko für eine Atemdepression im Vergleich zur Epiduralanalgesie erhöhte (RR 1.52, 95% KI 0.23 bis 9.90;  $I^2 = 50\%$ , Analyse 3.3). Ein gepoolter Effekt aller drei Studien konnte mit Hilfe der TSA-Software und der Anwendung einer konstanten Kontinuitätskorrektur von 0.01 geschätzt werden. Diese zeigte keinen Unterschied zwischen beiden Interventionen in Bezug auf das Risiko einer Atemdepression (RR 0.91, 95% KI 0.51 bis 1.62;  $I^2 = 0\%$ , Tabelle 17).

Die Beurteilung des Risikos für Bias ergab in einer Studie ein hohes Risiko für Selektionsverzerrung [50], in allen Studien ein hohes Risiko bezüglich der Verblindung und in zwei Studien ein hohes Risiko für *attrition bias* [50, 53]. Nach Ausschluss dieser Studien gab es keinen Unterschied zwischen beiden Interventionen hinsichtlich des Auftretens einer Atemdepression (*selection bias*: RR 0.91, 95% KI 0.52 bis 1.61, Tabelle 9; *attrition bias*: RR 0.91, 95% KI 0.39 bis 2.10, Tabelle 11).

Die Qualität der Evidenz wurde als niedrig eingestuft (*downgrade* für Qualität und *downgrade* für fehlende Präzision, siehe 3.7.3.3).

#### *Sauerstoffentsättigung (SpO<sub>2</sub> < 92%)*

Drei Studien mit 774 Frauen, 446 in der Remifentanil (PCA)- und 328 in der epiduralen Gruppe, berichteten die periphere Sauerstoffentsättigung während der Intervention, definiert als SpO<sub>2</sub> < 92% [46, 50, 53].

Die Random-Effects-Metaanalyse ergab ein stark erhöhtes Risiko für eine Sauerstoffentsättigung bei Frauen mit Remifentanil (PCA)-Analgesie im Vergleich zu Frauen mit Epiduralanalgesie (RR 3.24, 95% KI 1.66 bis 6.32; I<sup>2</sup> = 52%, Analyse 3.4, Tabelle 16).

Es gab eine erhebliche statistische Heterogenität von I<sup>2</sup> = 52%, wobei der Wert durch Exklusion einer Studie [53] auf 24% reduziert werden konnte. In dieser exkludierten Studie gab es keinen oberen Grenzwert hinsichtlich der Gesamtdosis von Remifentanil.

Der geschätzte Effekt war robust unter der Anwendung einer konstanten Kontinuitätskorrektur von 0.01; allerdings wurde die Heterogenität auf 0% reduziert (RR 2.88, 95% KI 1.94 bis 4.27; I<sup>2</sup> = 0%, Tabelle 17).

Eine Studie zeigte ein hohes Risiko hinsichtlich des *allocation concealments* [50]. Nach Ausschluss dieser Studie konnte das hohe Risiko der Sauerstoffentsättigung in der Remifentanil-Gruppe nicht mehr nachgewiesen werden (RR 5.83, 95% KI 0.40 bis 84.06, Tabelle 9). Außerdem wiesen alle drei Studien ein hohes Risiko der Verzerrung für Verblindung und unvollständige Ergebnisdaten auf (kein Effekt schätzbar, Tabellen 10,11).

### *Sauerstoffentsättigung (SpO<sub>2</sub> < 95%, < 94%)*

Drei Studien mit insgesamt 800 eingeschlossenen Frauen, 458 davon in der Remifentanil (PCA)- und 342 in der epiduralen Gruppe, berichteten eine periphere Sauerstoffentsättigung, definiert als entweder SpO<sub>2</sub> < 94% [60] oder SpO<sub>2</sub> < 95% [50, 54]. In einer Studie [60] erhielten alle Frauen in beiden Gruppen während der gesamten Überwachungszeit eine zusätzliche kontinuierliche Sauerstoffzufuhr (2 Liter/min).

In der Random-Effects-Metaanalyse wurde im Vergleich ein stark erhöhtes Risiko der Sauerstoffentsättigung unter der Anwendung von Remifentanil (PCA) gefunden (RR 3.27, 95% KI 2.32 bis 4.61; I<sup>2</sup> = 3%, Analyse 3.5, Tabelle 16).

Die Einschätzung des Verzerrungsrisikos führte zu einer Studie mit hohem Risiko für *selection bias* [50], zu zwei Studien mit hohem Risiko der Verzerrung für die Verblindung [50, 60] und zu zwei Studien mit hohem Risiko für *attrition bias* [50, 54]. Nach Ausschluss dieser Studien war das Risiko der Sauerstoffentsättigung von Remifentanil (PCA) im Vergleich zu EDA/CSE noch stärker erhöht (*selection bias*: RR 5.44, 95% KI 2.11 bis 14.02, Tabelle 9; *performance bias*: RR 11.38, 95% KI 1.62 bis 79.78, Tabelle 10; *attrition bias*: RR 4.33, 95% KI 1.47 bis 12.79, Tabelle 11).

### *Hypotonie*

Vier Studien mit 823 Frauen (458 Remifentanil-Gruppe, 365 Epidural-Gruppe) untersuchten den Endpunkt Hypotension, entweder definiert als systolischer Blutdruck von < 90 mmHg [50] oder als > 25% Abfall gegenüber dem eingangs gemessenen systolischen Blutdruck [51]. Zwei Studien definierten den Begriff Hypotonie nicht [48, 55].

Zwei Studien berichteten Ereignisse in der Remifentanil-Gruppe [51] oder der epiduralen Gruppe [55], während eine Studie kein Ereignis von Hypotonie in beiden Gruppen detektierte [48]. Der Review Manager 5 ignoriert Studien mit Null-Ereignissen in beiden Armen und zeigte keinen Hinweis darauf, dass Remifentanil (PCA) mit einem verringerten Risiko für Hypotonie im Vergleich zur Epiduralanalgesie verbunden war (RR 0.58,

95% KI 0.22 bis 1.49;  $I^2 = 17\%$ , Analyse 3.6). Mit einer konstanten Kontinuitätskorrektur von 0.01 wurde jedoch der Beweis gefunden, dass Remifentanil (PCA) ein geringeres Risiko für das Auftreten von Hypotensionen aufwies (RR 0.59, 95% KI 0.37 bis 0.94, Tabelle 17).

Eine Studie hatte ein hohes Risiko für *selection* und *attrition bias* [50] und eine nur für *attrition bias* [51]. Alle Studien hatten ein hohes Risiko in Bezug auf die Verblindung. Nach Ausschluss der *high risk of bias*-Studien ergab sich kein Hinweis auf eine Reduktion von Hypotensionen unter der Remifentanil (PCA)-Therapie, allerdings mit einem unzuverlässig breiten KI (*selection bias*: RR 0.57, 95% KI 0.00 bis  $2.4E^7$ , Tabelle 9; *attrition bias*: RR 0.01, 95% KI 0.00 bis  $7.8E^7$ , Tabelle 11).

### *Bradykardie*

Zwei Studien mit 44 Frauen berichteten das Ereignis Bradykardie, definiert als Herzfrequenz von weniger als 50 Schlägen/Minute [51] bzw. ohne Definition [48]. In keiner der beiden Gruppen beider Studien wurde eine Bradykardie nachgewiesen (Analyse 3.7).

Der gepoolte Effekt konnte mithilfe der konstanten Kontinuitätskorrektur von 0.01 geschätzt werden, allerdings ergab sich ein unzuverlässig breites KI (RR 1.00, 95% KI 0.00 bis  $1.0E^{12}$ , Tabelle 17).

Einer Studie wurde ein hohes Risiko für *attrition bias* zugeordnet [51] und beide Studien hatten ein hohes Risiko hinsichtlich der Verblindung. Der geschätzte Effekt war dennoch robust in Bezug auf alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen (Tabellen 10, 11, 16).

### *Übelkeit*

Acht Studien mit insgesamt 1909 inkludierten Frauen (807 in der Remifentanil (PCA)-Gruppe, 1102 in der Gruppe epidurale Analgesie/CSE) lieferten Daten zum Endpunkt Übelkeit [46, 48, 50, 53-55, 58, 60].

Die Random-Effects-Metaanalyse zeigte, dass Remifentanil (PCA) mit einem erhöhten Leiden an Übelkeit verbunden war (RR 1.49, 95% KI 1.19 bis 1.86;  $I^2 = 0\%$ , Analyse 3.8, Tabelle 16).

Die Beurteilung des Risikos für Bias führte in einer Studie zu einem hohen Risiko in Bezug auf die Selektion [50], in sieben Studien zu einem hohen Risiko für Verblindung [46, 48, 50, 53, 55, 58, 60] und in vier Studien zu einem hohen Risiko für *attrition bias* [46, 50, 53, 54]. Der Effektschätzer war robust in Bezug auf die Sensitivitätsanalyse *selection bias* (RR 1.41, 95% KI 1.09 bis 1.83, Tabelle 9) im Gegensatz zu den Effektschätzern der Sensitivitätsanalysen *performance bias* (RR 3.94, 95% KI 0.96 bis 16.22, Tabelle 10) und *attrition bias* (RR 1.27, 95% KI 0.82 bis 1.98, Tabelle 11), bei denen sich das Konfidenzintervall änderte.

### *Erbrechen*

Sechs Studien mit 1840 Frauen (773 Remifentanil (PCA)-Gruppe, 1067 EDA/CSE-Gruppe) berichteten das unerwünschte Ereignis Erbrechen [46, 48, 50, 53, 55, 58].

Die Random-Effects-Metaanalyse ergab, dass Remifentanil (PCA) mit einem höheren Risiko von Erbrechen im Vergleich zu EDA/CSE assoziiert war (RR 1.63, 95% KI 1.25 bis 2.13;  $I^2 = 0\%$ , Analyse 3.9, Tabelle 16).

Eine Studie zeigte ein hohes Verzerrungsrisiko hinsichtlich der Selektion [50] und vier Studien hatten ein hohes Risiko für *attrition bias* [46, 50, 53, 54]. Alle Studien hatten ein hohes Verzerrungspotenzial für die Verblindung (kein Effekt schätzbar, Tabelle 10). Der Effektschätzer war robust in Bezug auf die Sensitivitätsanalyse *selection bias* (RR 1.82, 95% KI 1.29 bis 2.57, Tabelle 9). Das erhöhte Risiko für das Auftreten in der Remifentanil (PCA)-Gruppe von Erbrechen war nach Ausschluss der Studien mit hohem Risiko für *attrition bias* nicht mehr vorhanden (RR 1.54, 95% KI 0.75 bis 3.14, Tabelle 11).

### *Pruritus*

Sieben Studien mit 1852 Frauen (777 in der Gruppe Remifentanil (PCA), 1075 in der Gruppe Epiduralanalgesie/CSE) lieferten Daten zu Pruritus [46, 48, 50, 53, 55, 58, 60].

Die Random-Effects-Metaanalyse zeigte keinen Hinweis darauf, dass Remifentanil (PCA) das Risiko von Pruritus gegenüber neuraxialen Verfahren reduzieren konnte (RR 0.75, 95% KI 0.48 bis 1.18;  $I^2 = 29\%$ , Analyse 3.10, Tabelle 16).

Eine Studie berichtete Null-Ereignisse in der Remifentanil (PCA)-Gruppe [53]. Der geschätzte Effekt war robust unter der Verwendung einer konstanten Kontinuitätskorrektur von 0.01 (RR 0.78, 95% KI 0.51 bis 1.18, Tabelle 17).

Die Bestimmung des Risikos für Bias führte zu einem hohen Risiko für *selection bias* in einer Studie [50] und in zwei Studien zu einem hohen Risiko für *attrition bias* [50, 53]. Die Sensitivitätsanalyse hatte keinen Einfluss auf die Robustheit des geschätzten Effekts (Tabelle 9, 11). Alle Studien hatten ein hohes Bias-Risiko für die Verblindung (kein Effekt schätzbar, Tabelle 10).

### *Sedierung*

Drei Studien mit 148 Frauen berichteten Sedierungs-Scores eine Stunde nach Beginn der Analgesie [46, 48, 55].

Remifentanil (PCA) führte im Random-effects-model zu einer Erhöhung der mittleren Sedierung im Vergleich zur Epiduralanalgesie (SMD 0.71, 95%, KI 0.03 bis 1.39;  $I^2 = 68\%$ , Analyse 3.11).

Wesentliche statistische Heterogenität konnte festgestellt werden ( $I^2 = 68\%$ ) und reduzierte sich ohne klinische Erklärung auf 0% beim Ausschluss einer Studie [46].

Alle Studien hatten ein geringes oder unklares Verzerrungspotenzial für Selektion und unvollständige Ergebnisdaten (Tabellen 9, 11); und alle Studien hatten ein hohes Risiko bezüglich der Verblindung (kein Effekt schätzbar, Tabelle 10).

### 3.7.3.1.3 Unerwünschte Ereignisse bei den Neugeborenen

Es konnten keine Studien identifiziert werden, die den Endpunkt „NACS“ berichteten.

#### *Apgar Score kleiner gleich sieben nach fünf Minuten*

Fünf Studien mit 1322 Neugeborenen (470 in der Remifentanil (PCA)-Gruppe, 852 in der Gruppe EDA/CSE) lieferten Daten zu Apgar Scores nach fünf Minuten. Vier der fünf Studien berichteten die Anzahl Neugeborener mit einem Apgar Score kleiner gleich sieben [46, 48, 55] oder kleiner als sieben [58] nach fünf Minuten. In der übrigen Studie wurden die Ergebnisse für diese Analyse dichotomisiert, da in diesem Fall der Apgar Score nach fünf Minuten als Median mit IQR zusammen mit der Information berichtet wurde, dass alle Neugeborenen nach fünf Minuten Apgar Scores über acht hatten [60].

In zwei Studien gab es Ereignisse entweder in der Remifentanil (PCA)-Gruppe [46] oder der epiduralen Gruppe [48] und in zwei weiteren Studien gab es in beiden Gruppen kein Neugeborenes mit einem Apgar Score kleiner gleich sieben [55, 60].

In der Analyse im Review Manager 5 gab es keine Beweise dafür, dass es unter der Anwendung von Remifentanil (PCA) ein erhöhtes Risiko für einen Apgar Score kleiner gleich sieben bei den Neugeborenen gab (RR 1.28, 95% KI 0.65 bis 2.51;  $I^2 = 0\%$ , Analyse 3.12). Der geschätzte Effekt war robust mit einer konstanten Kontinuitätskorrektur von 0.01 (RR 1.26, 95% KI 0.62 bis 2.57, Tabelle 17).

Zwei Studien hatten ein hohes Risiko für *attrition bias* [46, 48]. Die Sensitivitätsanalyse zeigte dabei keinen Einfluss auf die Robustheit des geschätzten Effekts (Tabelle 11). Alle Studien hatten ein geringes Risiko für *selection bias* (Tabelle 9) und ein hohes Risiko hinsichtlich der Verblindung (kein Effekt schätzbar, Tabelle 10).

Die Qualität der Evidenz für diesen Endpunkt wurde als niedrig eingestuft (*downgrade* für Qualität und *downgrade* für fehlende Präzision, siehe 3.7.3.3).

### *Apgar Score nach fünf Minuten*

Drei Studien mit 137 Neugeborenen berichteten durchschnittliche Apgar-Werte fünf Minuten nach der Geburt [46, 48, 51].

Nach der Zusammenfassung aller Ergebnisse zeigte sich kein Unterschied zwischen Remifentanil (PCA) und Epiduralanalgesie in Bezug auf die mittleren Apgar-Werte fünf Minuten nach der Geburt (MD 0.06, 95% KI 0.27 bis 0.39;  $I^2 = 0\%$ , Analyse 3.13).

Alle drei Studien zeigten ein hohes Verzerrungspotenzial für die Verblindung und unvollständige Ergebnisdaten (kein Effekt schätzbar, Tabellen 10, 11).

### *Notwendigkeit für Naloxon*

Zwei Studien mit 1170 Neugeborenen (395 in der Remifentanil (PCA)-Gruppe, 775 in der Gruppe EDA/CSE) analysierten die Notwendigkeit für Naloxon [55, 58].

Eine Studie stellte kein Ereignis im Remifentanil (PCA)-Arm fest [55], und in der zweiten Studie gab es keinen Naloxonbedarf in beiden Interventionsarmen [58]. Diese Ergebnisse waren im Review Manager 5 nicht schätzbar (RR 0.20, 95% KI 0.01 bis 3.85;  $I^2 = 0\%$ , Analyse 3.14). Ein gepoolter Effekt von beiden Studien konnten mithilfe einer konstanten Kontinuitätskorrektur von 0.01 ermittelt werden. Remifentanil (PCA) war hier nicht mit einem verringerten Risiko für die Notwendigkeit von Naloxon verbunden, allerdings mit einem unzuverlässig breiten KI (RR 0.02, 95% KI 0.00 bis  $1.6E^8$ , Tabelle 17).

Beide Studien erhielten die Einschätzung eines geringen oder unklaren Risikos für *selection* und *attrition bias* (Tabellen 9, 11) und ein hohes Bias-Risiko in Bezug auf die Verblindung (kein Effekt schätzbar, Tabelle 10).

### *FHR/CTG-Anomalien, kritische Verfassung des Feten*

Fünf Studien mit 1280 Neugeborenen (449 in der Remifentanil (PCA)-Gruppe, 831 in der Gruppe Epiduralanalgesie/CSE) lieferten Daten zu

FHR/CTG-Anomalien [51, 53-55] oder zur kritischen Verfassung des Feten [58].

In der Metaanalyse gab es keine Hinweise, dass Remifentanyl (PCA) das Risiko für FHR/CTG-Anomalien oder eine kritische Verfassung des Feten erhöhte (RR 1.55, 95% KI 0.49 bis 4.92;  $I^2 = 48\%$ , Analyse 3.15, Tabelle 16).

Eine Studie berichtete Null-Ereignisse in der Remifentanyl (PCA)-Gruppe [55]. Der geschätzte Effekt war robust mit einer konstanten Kontinuitätskorrektur von 0.01 (RR 1.88, 95% KI 0.63 bis 5.61, Tabelle 17). Die Beurteilung des Verzerrungsrisikos führte bei vier Studien zu einem hohen Risiko für Verblindung [51, 53, 55, 58] und bei drei Studien zu einem hohen Risiko für *attrition bias* [51, 53, 54]. Der geschätzte Effekt war nach Ausschluss dieser Studien nicht robust (*performance bias*: RR 11.38, 95% KI 1.62 bis 79.78, Tabelle 10; *attrition bias*: RR 0.87, 95% KI 0.41 bis 1.87, Tabelle 11).

### **3.7.3.2 Sekundäre Endpunkte**

Es konnten keine Studien identifiziert werden, die den Endpunkt „Stillbeginn“ berichteten.

#### **3.7.3.2.1 Schmerzintensität („früh“ nach einer Stunde)**

Sechs Studien mit 235 Frauen (115 im Arm Remifentanyl (PCA), 120 im Arm Epiduralanalgesie) lieferten Daten zur Schmerzintensität eine Stunde nach Beginn der Analgesie [46, 48, 51, 53, 55, 60].

Die Metaanalyse zeigte, dass die epidurale Analgesie besser geeignet war, um die standardisierten mittleren Schmerzwerte nach einer Stunde zu senken (SMD 0.57, 95% KI 0.31 bis 0.84;  $I^2 = 0\%$ , Analyse 3.16, Tabelle 16).

Die Bewertung des Bias-Risikos führte dazu, dass drei Studien ein hohes Risiko für *attrition bias* zugeordnet wurde [48, 51, 53]. Der Effektschätzer war in den Sensitivitätsanalysen robust (Tabelle 11). Alle Studien hatten ein hohes Bias-Risiko in Bezug auf die Verblindung (kein Effekt schätzbar, Tabelle 10).

Die Qualität der Evidenz wurde als niedrig bewertet (*downgrade* für die Qualität und *downgrade* für fehlende Präzision, siehe 3.7.3.3).

### 3.7.3.2.2 Schmerzintensität („spät“ nach zwei Stunden)

Vier Studien mit 143 Frauen berichteten die Schmerzintensität zwei Stunden nach Beginn der Analgesie [46, 48, 53, 60].

In der Random-Effects-Metaanalyse war eine epidurale Analgesie mit einer starken Schmerzlinderung im Vergleich zu Remifentanil (PCA) assoziiert (SMD 1.46, 95% KI 0.66 bis 2.26;  $I^2 = 71\%$ , Analyse 3.17).

Die erhebliche statistische Heterogenität in der Analyse ( $I^2 = 71\%$ ) verringerte sich nach Ausschluss einer Studie [48] auf 0%, allerdings ohne klinische Erklärung.

### 3.7.3.2.3 Zusätzliche Analgesie (Escape-Analgesie)

In sechs Studien mit insgesamt 1037 Frauen (Remifentanil (PCA)-Gruppe: 543, EDA: 494) wurde die Möglichkeit geboten, bei subjektiv insuffizienter Analgesie während der Studie zum anderen Behandlungsarm zu wechseln [46, 48, 50, 53, 56, 60].

Insgesamt war in allen Studien das Risiko für Frauen in der Remifentanil (PCA)-Gruppe höher, zur anderen Gruppe (EDA) zu wechseln (Random-effects-model: RR 8.10, 95% KI 3.50 bis 18.75;  $I^2 = 0\%$ , Analyse 3.18, Tabelle 16).

Eine Studie [56] berichtete Null-Ereignisse in beiden Armen und zwei Studien berichteten Null-Ereignisse in der epiduralen Gruppe [48, 53]. Der geschätzte Effekt war robust, wenn eine konstante Kontinuitätskorrektur von 0.01 angewandt wurde (RR 9.27, 95% KI 3.73 bis 23.03, Tabelle 17).

Eine Studie hatte ein hohes Risiko für *selection* und *attrition bias* [50], wobei der geschätzte Effekt in den entsprechenden Sensitivitätsanalysen robust war (jeweils RR 5.29, 95% KI 1.2 bis 23.3, Tabellen 9, 11). Alle Studien hatten ein hohes Bias-Risiko bezüglich der Verblindung (kein Effekt schätzbar, Tabelle 10). Die Qualität der Evidenz wurde als moderat eingeschätzt (*downgrade* für Qualität, siehe 3.7.3.3).

### 3.7.3.2.4 Kaiserschnitttrate

Neun Studien mit 1578 Frauen (570 in der Gruppe Remifentanil (PCA), 1008 in der Gruppe EDA/CSE) lieferten Daten zur Kaiserschnitttrate [46, 48, 51, 53-56, 58, 60].

Die Random-Effects-Metaanalyse zeigte keinen Unterschied hinsichtlich des Risikos für einen ungeplanten Kaiserschnitt (RR 0.99, 95% KI 0.81 bis 1.21;  $I^2 = 0\%$ , Analyse 3.19, Tabelle 16).

Eine Studie berichtete Null-Ereignisse in der Remifentanil (PCA)-Gruppe [60]. Der geschätzte Effekt war robust mit einer konstanten Kontinuitätskorrektur von 0.01 (RR 1.0, 95% KI 0.82 bis 1.22, Tabelle 17).

Die Risikobeurteilung ergab, dass acht Studien ein hohes Verzerrungsrisiko für Verblindung hatten [46, 48, 51, 53, 55, 56, 58, 60] und fünf Studien ein hohes Risiko für *attrition bias* [46, 48, 51, 53, 54]. Alle Studien hatten ein geringes Risiko für *selection bias*. Der geschätzte Effekt war in Bezug auf alle Sensitivitätsanalysen robust (Tabellen 10, 11).

Die Qualität der Evidenz wurde als moderat eingestuft (*downgrade* für Qualität, siehe 3.7.3.3).

#### **3.7.3.2.5 Rate der unterstützten Geburt**

Acht Studien mit 1550 Frauen (557 Remifentanil (PCA)-Gruppe, 993 EDA/CSE-Gruppe) berichteten die Rate der unterstützten Geburt. Eine Studie berichtete dabei die Zangengeburt [56], eine Saugglocken- und Zangengeburt [53], zwei Vakuumextraktion [54, 60] und vier eine nicht näher definierte instrumentelle Geburt [46, 48, 55, 58].

Die Random-Effects-Metaanalyse zeigte keine Auswirkung auf das Risiko einer assistierten Geburt unter der Verwendung von Remifentanil (PCA) (RR 0.92, 95% KI 0.66 bis 1.26;  $I^2 = 0\%$ , Analyse 3.20).

Eine Studie berichtete Null-Ereignisse in der Remifentanil (PCA)-Gruppe [55]. Der geschätzte Effekt war robust unter der Verwendung einer konstanten Kontinuitätskorrektur von 0.01 (RR 0.94, 95% KI 0.68 bis 1.30, Tabelle 17).

#### **3.7.3.2.6 Augmentierte Wehentätigkeit**

Sechs Studien mit 1379 Frauen analysierten die Wehenaugmentation mit Oxytocin [46, 48, 53, 54, 58, 60].

In der Metaanalyse zeigte sich keine Senkung des Risikos der Augmentation von Wehen durch Remifentanil (PCA) (RR 0.91, 95% KI 0.82 bis 1.02;  $I^2 = 0\%$ , Analyse 3.21). Das Konfidenzintervall und die Verteilung der Studien im Forest

Plot zeigten jedoch zumindest eine gute Chance für ein reduziertes Risiko der Wehenaugmentation bei Frauen mit Remifentanil (PCA).

#### **3.7.3.2.7 Basenabweichung im Nabelschnurblut (arteriell)**

Drei Studien mit insgesamt 75 Teilnehmerinnen berichteten die Basenabweichung (*base excess*, BE) im arteriellen Nabelschnurblut [48, 53, 60]. Der normale Bereich dieser BE ist mit -8.6 bis -2.6 mmol/L definiert (Basendefizit: 2.6 bis 8.6 mmol/L) [73]. Nur eine Studie berichtete ein mittleres Basendefizit außerhalb des Bereichs [48] (Remifentanil (PCA): 11.1 mmol/L, EDA: 8.8 mmol/L); alle anderen Daten lagen innerhalb der normalen Grenzen.

Die Metaanalyse zeigte ein größeres mittleres Basendefizit unter Remifentanil (PCA) im Vergleich zur Epiduralanalgesie (MD -0.97, 95% KI -2.65 bis 0.72;  $I^2 = 29\%$ , Analyse 3.22).

#### **3.7.3.2.8 Basenabweichung im Nabelschnurblut (venös)**

Zwei Studien mit 129 Frauen lieferten Daten zur Basenabweichung im venösen Nabelschnurblut [46, 53]. Der Normalbereich ist definiert als -6.9 bis -2.1 mmol/L (Basendefizit: 2.1 bis 6.9 mmol/L) [73]. Alle mittleren Basendefizite lagen im Normbereich.

Die Random-Effects-Metaanalyse ergab keinen Unterschied im mittleren Wert des Basendefizits unter Remifentanil (PCA) im Vergleich zur Epiduralanalgesie (MD -0.05, 95% KI -2.39 bis 2.30;  $I^2 = 74\%$ , Analyse 3.23).

#### **3.7.3.2.9 Nabelschnur-pH (arteriell)**

Fünf Studien mit 1245 Frauen berichteten den pH-Wert in der Nabelschnur (arteriell) [48, 53, 55, 58, 60]. Der normale pH-Bereich des arteriellen Nabelschnurbluts ist definiert als 7.17 bis 7.31 [73]. Nur eine Studie berichtete einen mittleren pH-Wert im arteriellen Nabelschnurblut außerhalb des Bereichs [48] (Remifentanil (PCA): 7.14); alle anderen Daten lagen innerhalb der Grenzen. In der Metaanalyse ergaben sich niedrigere mittlere pH-Werte unter Remifentanil (PCA) im Vergleich zur Epiduralanalgesie (MD -0.01, 95% KI -0.02 bis -0.00;  $I^2 = 0\%$ , Analyse 3.24). Das obere Konfidenzintervall erreichte jedoch die Linie des

Nulleffektes und der mittlere Unterschied von -0.01 wurde nicht als klinisch relevant angesehen.

#### **3.7.3.2.10 Nabelschnur-pH (venös)**

Vier Studien mit 1299 Frauen lieferten Daten zum pH-Wert in der Nabelschnur (venös) [46, 53, 55, 58]. Der normale Bereich des pH-Werts von venösem Nabelschnurblut ist als 7.27 bis 7.39 definiert [73]. Nur eine Studie berichtete mittlere pH-Werte außerhalb des Bereichs [48] (Remifentanil (PCA): 7.23, epidurale Gruppe: 7.21); alle anderen Daten lagen dazwischen.

Es gab keinen Hinweis darauf, dass die mittleren venösen pH-Werte unter Remifentanil (PCA) im Vergleich zur Epiduralanalgesie höher waren, allerdings bei erheblicher statistischer Heterogenität (MD 0.01, 95% KI -0.01 bis 0.02;  $I^2 = 57%$ , Analyse 3.25).

#### **3.7.3.2.11 Notwendigkeit einer Reanimation des Neugeborenen**

Zwei Studien mit 69 Neugeborenen berichteten eine Neugeborenen-Reanimation mit mechanischer [55] oder manueller Beatmung [60].

Die Random-Effects-Metaanalyse zeigte keinen Unterschied im Risiko für die Wiederbelebung von Neugeborenen zwischen Remifentanil (PCA) und der Epiduralanalgesie (RR 1.02, 95% KI 0.04 bis 25.09;  $I^2 = 57%$ , Analyse 3.26).

Es gab erhebliche statistische Heterogenität ( $I^2 = 57%$ ) in der Analyse.

Die Studien berichteten, dass es keine Ereignisse in der Remifentanil (PCA)-Gruppe [55] oder der epiduralen Gruppe [60] gab. Der geschätzte Effekt war robust unter der Anwendung einer konstanten Kontinuitätskorrektur von 0.01, wobei die Heterogenität auf 0% reduziert wurde (RR 1.03, 95% KI 0.00 bis  $3.4E^8$ ;  $I^2 = 0%$ , Tabelle 17).

### 3.7.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse 3

Tabelle 5: Zusammenfassung der Ergebnisse 3

<b>Patient oder Population:</b> Frauen in den Wehen mit geplanter vaginaler Geburt						
<b>Setting:</b> Kreißsäle von Krankenhäusern in Europa (sechs Studien) und im Mittleren Osten (vier Studien)						
<b>Intervention:</b> Remifentanil (PCA)						
<b>Komparator:</b> Epidurale Analgesie/CSE						
Endpunkte	Antizipierte absolute Effekte* (95% KI)		Relativer Effekt (95% KI)	Anzahl der Patienten (Studien)	Qualität der Evidenz (GRADE)	Kommentare
	Risiko Komparator	Risiko Remifentanil (PCA)				
Zufriedenheit mit der Schmerzlinderung (NRS 0 bis 4, 0 bis 10, 1 bis 10, VRS 1 bis 4)	Siehe Kommentar	Die mittlere Zufriedenheit in der Interventionsgruppe war 0.22 <b>niedriger</b> (0.40 bis 1.04 niedriger).**	-	2135 (7 RCTs)	⊕⊖⊖⊖ SEHR NIEDRIG <sup>1</sup> <sup>2</sup>	Eine SMD von 0.22 niedriger ist äquivalent zu einer Spanne von 0.15 cm (SD = 0.7) bis 0.61 cm niedriger (SD = 2.78) auf einer VAS-Skala von 0 bis 10 cm in der Interventionsgruppe. Die durchschnittlichen Bewertungen in der

						Kontrollgruppe reichten von 6.7 bis 9.1 cm (VAS 0 bis 10 cm).#**
Schmerzintensität „früh“ (30 min/1 h) (VAS 0 bis 10 cm, VAS 0 bis 100 mm, NRS 0 bis 10)	Siehe Kommentar	Der standardisierte mittlere Schmerzwert in der Interventionsgruppe war 0.57 <b>höher</b> (0.31 höher bis 0.84 höher).***	-	235 (6 RCTs)	⊕⊕⊖⊖ NIEDRIG <sup>3</sup> 4	Eine SMD von 0.57 höher ist äquivalent zu einer Spanne von 0.57 cm (SD = 1.0) bis 1.43 cm niedriger (SD = 2.5) auf einer VAS-Skala von 0 bis 10 cm in der Interventionsgruppe. Die durchschnittlichen Schmerzbewertungen in der Kontrollgruppe reichten von 1.6 bis 4.14 cm (VAS 0 bis 10 cm).#***
Zusätzliche Analgesie (Escape-Analgesie)	Studienpopulation	RR 9.27 (3.73 bis 23.03)	1037 (6 RCTs)	⊕⊕⊕⊖ MODERAT <sup>3</sup>	Eine Studie inkludiert Null-Ereignisse in einem Arm; zwei Studien inkludieren Null-Ereignisse in beiden Armen.	
	10 per 1.000	93 per 1.000 (34 bis 230)				

Kaiserschnitttrate	Studienpopulation		RR 1.0 (0.82 bis 1.22)	1578 (9 RCTs)	⊕⊕⊕⊖ MODERAT <sup>3</sup>	Eine Studie inkludiert Null-Ereignisse in einem Arm.
	215 per 1.000	215 per 1.000 (176 bis 262)				
Maternale Apnoe	Keine der 19 Frauen in der Kontrollgruppe und neun von 19 Frauen in der Remifentanyl-Gruppe hatten eine Apnoe.		Nicht schätzbar	38 (1 RCT)	⊕⊖⊖⊖ SEHR NIEDRIG <sup>5</sup> <sup>7</sup>	Eine Studie untersuchte diesen Endpunkt.
Maternale Atemdepression (< 9, < 8 Atemzüge/min)	Studienpopulation		RR 0.91 (0.51 bis 1.62)	687 (3 RCTs)	⊕⊕⊖⊖ NIEDRIG <sup>3</sup> <sup>6</sup>	Eine Studie inkludiert Null-Ereignisse in einem Arm; eine Studie inkludiert Null-Ereignisse in beiden Armen.
	38 per 1.000	35 per 1.000 (19 bis 62)				
Apgar Score ≤ 7 (< 7) nach 5 min	Studienpopulation		RR 1.26 (0.62 bis 2.57)	1322 (5 RCTs)	⊕⊕⊖⊖ NIEDRIG <sup>3</sup> <sup>6</sup>	Zwei Studien inkludieren Null-Ereignisse in einem Arm; zwei Studien inkludieren Null-Ereignisse in beiden Armen.
	23 per 1.000	30 per 1.000 (14 bis 59)				
*Das Risiko in der Interventionsgruppe (und das 95% KI) basiert auf dem angenommenen Risiko in der Vergleichsgruppe und dem relativen Effekt der Intervention (und dem dazugehörigen 95% KI).						
<b>KI:</b> Konfidenzintervall; <b>RR:</b> <i>risk ratio</i> , Risikoverhältnis; <b>SMD:</b> <i>standardized mean difference</i> , standardisierte						

Mittelwertsdifferenz; **SD**: *standard deviation*, Standardabweichung; **RoB**: *Risk of bias*; **RIS**: *required information size*, benötigte Informationsgröße; **OIS**: *optimal information size*, optimale Informationsgröße

#### Fußnoten

<sup>1</sup> RoB - double downgrade: Substanzielle Information wurde von Studien mit hohem bias-Risiko abgeleitet. Nach der Exklusion dieser Studien kreuzt das KI die Linie des Nulleffektes.

<sup>2</sup> Inkonsistenz - downgrade:  $I^2 > 50\%$ .

<sup>3</sup> RoB - downgrade: Substanzielle Information wurde von Studien mit hohem bias-Risiko abgeleitet. Die Exklusion dieser Studien hat keinen relevanten Effekt auf die Robustheit der Ergebnisse.

<sup>4</sup> Fehlende Präzision - downgrade: Die Anzahl der Studienteilnehmerinnen ist zu gering (OIS nicht erreicht).

<sup>5</sup> RoB - downgrade: Die Information ist abgeleitet von einer Studie mit hohem Risiko für bias.

<sup>6</sup> Fehlende Präzision - downgrade: Die Anzahl der Studienteilnehmerinnen ist zu gering (RIS/OIS nicht erreicht). Das Ergebnis ist unpräzise und inkludiert Schaden und Nutzen.

<sup>7</sup> Fehlende Präzision - double downgrade: Nur eine Studie mit kleiner Fallzahl (< 150 Teilnehmer) berichtet diesen Endpunkt.

# Der SMD wurde in eine VAS 0 bis 10 cm rücktransformiert, um die Interpretation zu erleichtern. Die kleinste und größte SD wurden genutzt, um die gesamte Spanne des Effektes zu reflektieren.

\*\* Größere Werte bedeuten mehr Zufriedenheit.

\*\*\* Kleinere Werte bedeuten weniger Schmerz.

### **3.7.4 Vergleich 4: Remifentanil (PCA) versus Remifentanil (IV)**

In zwei Studien wurde Remifentanil (PCA) mit Remifentanil (kontinuierlich IV) verglichen [59, 62].

#### **3.7.4.1 Primäre Endpunkte**

##### **3.7.4.1.1 Zufriedenheit mit der Schmerzlinderung**

Keine der Studien lieferte Ergebnisse zum Einschluss in diese Dissertation.

##### **3.7.4.1.2 Unerwünschte Ereignisse bei den teilnehmenden Frauen**

Wir konnten keine Studien identifizieren, die den Endpunkt „Apnoe“ berichteten.

#### *Atemdepression*

Zwei Studien mit 135 Teilnehmerinnen lieferten Daten zum Endpunkt Atemdepression, definiert als eine Atemfrequenz von weniger als acht Atemzügen/Minute [59, 62]. Beide Studien berichteten, dass während des Studienzeitraums in beiden Gruppen keine Atemdepression auftrat (Analyse 4.1). Der Effekt konnte mit Hilfe der konstanten Kontinuitätskorrektur von 0.01 bestimmt werden (RR 0.98, 95% KI 0.00 bis  $1.0E^{12}$ ,  $I^2 = 0\%$ , Tabelle 17).

Beide Studien hatten ein geringes oder unklares Risiko für Bias hinsichtlich der Selektion; eine Studie hatte zudem ein hohes Verzerrungspotenzial für Verblindung [59], während die andere ein hohes Risiko für *attrition bias* aufwies [62]. Der geschätzte Effekt war in Bezug auf alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen robust (Tabellen 10, 11).

Die Qualität der Evidenz wurde als niedrig eingestuft (*downgrade* für die Qualität, *downgrade* für fehlende Präzision, siehe 3.7.4.3).

#### *Sauerstoffentsättigung*

In einer Studie mit 53 Frauen wurde die Sauerstoffentsättigung als  $SpO_2 < 95\%$  beschrieben [62]. Drei von 27 Frauen in der Remifentanil (PCA)-Gruppe und fünf von 26 Frauen in der Remifentanil (kontinuierlich IV)-

Gruppe hatten eine Sauerstoffsättigung unter 95% ( $p = 0.659$ ) (Analyse 4.2).

### *Hypotonie*

Zwei Studien mit 135 Frauen berichteten das Auftreten von Hypotension, entweder definiert als systolischer Blutdruck von weniger als 90 mmHg [59] oder ohne genaue Definition [62].

Beide Studien berichteten, dass in beiden Gruppen keine der Frauen während des Untersuchungszeitraums hypoton war (Analyse 4.3).

Durch die Anwendung der konstanten Kontinuitätskorrektur von 0.01 ergab sich ein unzuverlässig breites KI (RR 0.98, 95% KI 0.00 bis  $1.0E^{12}$ ,  $I^2 = 0\%$ , Tabelle 17).

Beide Studien wurden hinsichtlich der Selektion mit niedrigem oder unklarem Risiko für Bias bewertet. Eine Studie hatte ein hohes Risiko für Verblindung [59] und die andere Studie ein hohes Risiko für *attrition bias* [62]. Der Effektschätzer war robust in Bezug auf alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen (Tabellen 10, 11).

### *Bradykardie*

Zwei Studien mit 135 Frauen berichteten den Endpunkt Bradykardie, definiert als Herzfrequenz von weniger als 50 Schlägen/Minute [59] oder ohne nähere Definition [62].

Beide Studien fanden heraus, dass keiner der Teilnehmerinnen beider Gruppen während des Beobachtungszeitraums bradykard war (Analyse 4.4). Die Analyse mittels einer konstanten Kontinuitätskorrektur ergab ein unzuverlässig breites KI (RR 0.98, 95% KI 0.00 bis  $1.0E^{12}$ ,  $I^2 = 0\%$ , Tabelle 17).

Beide Studien wurden hinsichtlich der Selektion mit niedrigem oder unklarem Risiko für Bias bewertet. Eine Studie hatte ein hohes Risiko für Verblindung [59] und die andere Studie ein hohes Risiko für *attrition bias* [62]. Der Effektschätzer war robust in Bezug auf alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen (Tabellen 10, 11).

### *Übelkeit (und Erbrechen)*

Zwei Studien mit 135 Frauen lieferten Daten zum Auftreten von Übelkeit [62] oder von Übelkeit und Erbrechen (kombiniert) [59].

Die Analyse zeigte keinen Unterschied zwischen Remifentanil (PCA) und Remifentanil (kontinuierlich IV) (RR 0.85, 95% KI 0.28 bis 2.54;  $I^2 = 45\%$ , Analyse 4.5).

Beide Studien wiesen ein niedriges oder unklares Risiko für *selection bias* auf; eine Studie hatte ein hohes Risiko hinsichtlich der Verblindung [59]; und die andere Studie hatte ein hohes Risiko für *attrition bias* [62]. Die Effektschätzer war in den durchgeführten Sensitivitätsanalysen nicht robust (*performance bias*: RR 0.53, 95% KI 0.21 bis 1.39, Tabelle 10; *attrition bias*: RR 1.67, 95% KI 0.43 bis 6.52, Tabelle 11).

### *Pruritus*

Eine Studie mit 53 Frauen berichtete das Auftreten von Juckreiz [62]. Es gab keinen Unterschied zwischen Remifentanil (PCA) (eine von 27 Frauen) und Remifentanil (kontinuierlich IV) (zwei von 26 Frauen) ( $p = 0.973$ ) (Analyse 4.6).

### *Sedierung*

Eine Studie mit 53 Frauen berichtete die Stärke der Sedierung eine Stunde nach Beginn der Analgesie [62]. Der durchschnittliche Ramsay-Sedierungsscore (Median und IQR) in beiden Gruppen wurde mit 3 (3 - 3) angegeben ( $p = 0.573$ ) (Analyse 4.7).

#### **3.7.4.1.3 Unerwünschte Ereignisse bei den Neugeborenen**

Es konnte keine Studie identifiziert werden, die die Endpunkte „Apgar Score kleiner gleich sieben Minuten nach fünf Minuten“, „Apgar Score nach fünf Minuten“ oder „NACS“ berichtete.

### *Notwendigkeit für Naloxon*

Zwei Studien mit 135 Frauen berichteten die Rate der Notwendigkeit für Naloxon [59, 62].

In keiner der beiden Studien gab es den Fall einer Notwendigkeit von Naloxon (Analyse 4.8). Die Analyse mithilfe der konstanten Kontinuitätskorrektur von 0.01 ergab ein unzuverlässig breites KI (RR 0.98, 95% KI 0.00 bis 1,0E<sup>12</sup>, I<sup>2</sup> = 0%, Tabelle 17).

Beide Studien wurden hinsichtlich der Selektion mit niedrigem oder unklarem Risiko für Bias bewertet. Eine Studie hatte ein hohes Risiko in Bezug auf die Verblindung [59] und die andere Studie ein hohes Risiko für *attrition bias* [62]. Der Effektschätzer war robust in Bezug auf alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen (Tabellen 10, 11).

### *FHR/CTG-Anomalien, kritische Verfassung des Feten*

Eine Studie mit 53 Neugeborenen lieferte Daten zu diesem Endpunkt [62]. Es gab vier Fälle in der Remifentanil (PCA)-Gruppe und fünf in der Remifentanil (kontinuierlich IV)-Gruppe (transiente fetale Bradykardie) (p = 0.950) (Analyse 4.9).

## **3.7.4.2 Sekundäre Endpunkte**

Es konnten keine Studien identifiziert werden, die die Endpunkte „Kaiserschnitttrate“, „Rate der unterstützten Geburt“, „Stillbeginn“, „Basenabweichung/pH im Nabelschnurblut“ und „Augmentierte Wehentätigkeit“ berichteten.

### **3.7.4.2.1 Schmerzintensität („früh“ nach einer Stunde)**

Eine Studie berichtete durchschnittliche Schmerzwerte (Median mit IQR) eine Stunde nach Beginn der Analgesie [62].

Frauen in der Gruppe Remifentanil (kontinuierlich IV) hatten höhere Schmerzwerte (4 (3 - 5), VAS 0 bis 10 cm) im Vergleich zu Frauen in der Remifentanil (PCA)-Gruppe (3 (2 - 4)) (p < 0.01) (Analyse 4.10).

Weil nur eine kleine Studie (fehlende Präzision, *double downgrade*) mit hohem Risiko für *attrition bias* (*downgrade*) dieses Ergebnis berichtete und die Evidenz

somit stark begrenzt war, wurde die Qualität an dieser Stelle als sehr niedrig bewertet (siehe 3.7.4.3).

#### **3.7.4.2.2 Schmerzintensität („spät“ nach zwei Stunden)**

Eine Studie mit 53 Frauen lieferte Daten zu Schmerzwerten zwei Stunden nach Beginn der Analgesie [62].

Es gab keinen signifikanten Unterschied der Schmerzwerte (Median und IQR) zwischen der Remifentanil (PCA)-Gruppe (4 (3 - 5), VAS 0 bis 10 cm) und der Remifentanil (kontinuierlich IV)-Gruppe (5 (4 - 6),  $p > 0.01$ ) (Analyse 4.11).

#### **3.7.4.2.3 Zusätzliche Analgesie (Escape-Analgesie)**

Eine Studie mit 59 Frauen berichtete die Rate von Frauen, die zusätzliche Analgesie benötigten [62].

Zwei Frauen in der Remifentanil (PCA)-Gruppe und vier Frauen in der Remifentanil (kontinuierlich IV)-Gruppe benötigten wegen subjektiv unzureichender Schmerzlinderung eine zusätzliche Epiduralanalgesie (Analyse 4.12).

Weil nur eine kleine Studie (fehlende Präzision, *double downgrade*) mit hohem Risiko für *attrition bias* (*downgrade*) dieses Ergebnis berichtete, wurde die Qualität der Evidenz an dieser Stelle als sehr niedrig bewertet (siehe 3.7.4.3).

#### **3.7.4.2.4 Notwendigkeit der Reanimation des Neugeborenen**

Eine Studie mit 53 Neugeborenen berichtete diesen Endpunkt [62].

Es gab keinen Fall einer Reanimation eines Neugeborenen in beiden Gruppen (Analyse 4.13).

### 3.7.4.3 Zusammenfassung der Ergebnisse 4

Tabelle 6: Zusammenfassung der Ergebnisse 4

<b>Patient oder Population:</b> Frauen in den Wehen mit geplanter vaginaler Geburt						
<b>Setting:</b> Kreißsäle von Krankenhäusern in Asien (eine Studie) und im Mittleren Osten (eine Studie)						
<b>Intervention:</b> Remifentanil (PCA)						
<b>Komparator:</b> Remifentanil (kontinuierlich IV)						
Endpunkte	Antizipierte absolute Effekte* (95% KI)		Relativer Effekt (95% KI)	Anzahl der Patienten (Studien)	Qualität der Evidenz (GRADE)	Kommentare
	Risiko Komparator	Risiko Remifentanil (PCA)				
Zufriedenheit mit der Schmerzlinderung (VRS 1 bis 10)	Siehe Kommentar	Siehe Kommentar	-	(0 Studien)	-	Keine Studie berichtete diesen Endpunkt.
Schmerzintensität „früh“ (30 min/1 h) (VAS 0 bis 10 cm)	Der mittlere Schmerzwert war 4.0 cm auf einer VAS von 0 bis 10 cm.	Der mittlere Schmerzwert war 1.0 cm weniger (1.8 bis 0.2 weniger).***	Nicht schätzbar	53 (1 RCT)	⊕⊖⊖⊖ SEHR NIEDRIG <sup>1</sup> <sup>2</sup>	Eine Studie berichtete diesen Endpunkt.

Zusätzliche Analgesie (Escape-Analgesie)	Zwei von 29 Frauen in der Remifentanil (PCA)-Gruppe und vier von 30 Frauen in der IV-Gruppe benötigten zusätzliche Analgesie.		Nicht schätzbar	59 (1 RCT)	⊕⊖⊖⊖ SEHR NIEDRIG <sup>1</sup> <sup>2</sup>	Eine Studie berichtete diesen Endpunkt.
Kaiserschnitttrate	Siehe Kommentar	Siehe Kommentar	-	(0 Studien)	-	Keine Studie berichtete diesen Endpunkt.
Maternale Apnoe	Siehe Kommentar	Siehe Kommentar	-	(0 Studien)	-	Keine Studie berichtete diesen Endpunkt.
Maternale Atemdepression (< 8 Atemzüge/min)	Siehe Kommentar	Siehe Kommentar	RR 0.98 (0.00 bis 1.0E <sup>12</sup> )	135 (2 RCTs)	⊕⊕⊖⊖ NIEDRIG <sup>3</sup> <sup>4</sup>	Alle Studienarme inkludierten Null-Ereignisse.
Apgar Score < 7 nach 5 min	Siehe Kommentar	Siehe Kommentar	-	(0 Studien)	-	Keine Studie berichtete diesen Endpunkt.
*Das Risiko in der Interventionsgruppe (und das 95% KI) basiert auf dem angenommenen Risiko in der Vergleichsgruppe und dem relativen Effekt der Intervention (und dem dazugehörigen 95% KI).						

**KI:** Konfidenzintervall; **RoB:** *Risk of bias*; **RIS:** *required information size*, benötigte Informationsgröße; **OIS:** *optimal information size*, optimale Informationsgröße

Fußnoten

<sup>1</sup> RoB - downgrade: Die Information wurde von einer Studie mit hohem Bias-Risiko abgeleitet.

<sup>2</sup> Fehlende Präzision - double downgrade: Nur eine kleine Studie mit geringer Fallzahl (< 150 Teilnehmerinnen) berichtete diesen Endpunkt.

<sup>3</sup> RoB - downgrade: Substanzielle Information wurde von Studien mit hohem Bias-Risiko abgeleitet. Die Exklusion dieser Studien hatte keinen Effekt auf die Robustheit des Effektschätzers.

<sup>4</sup> Fehlende Präzision - downgrade: Die Anzahl der Studienteilnehmerinnen war nicht ausreichend (RIS/OIS nicht erreicht). Das Ergebnis ist unpräzise und inkludiert Schaden und Nutzen.

\*\*\* Kleinere Werte bedeuten weniger Schmerz.

### **3.7.5 Vergleich 5: Remifentanyl (PCA) versus Remifentanyl (PCA) (anderes Regime)**

In einer Studie wurde die patientenkontrollierte Anwendung von Remifentanyl (PCA, IB (*increased bolus*; zunehmende Bolusdosis, feste Infusionsdosis)) mit Remifentanyl in einem anderen patientenkontrollierten Regime untersucht (PCA, IF (*increased infusion*; zunehmende Infusionsdosis, feste Bolusdosis)) [63]. Der folgende Vergleich enthält nur die Daten dieser Studie und daher wird diese nicht mehr explizit zitiert.

#### **3.7.5.1 Primäre Endpunkte**

##### **3.7.5.1.1 Zufriedenheit mit der Schmerzlinderung**

Die Zufriedenheit mit der Schmerzlinderung war in beiden Gruppen ähnlich (verbale numerische Bewertungsskala (*verbal numeric rating scale*, VNRS) 0 bis 10, Mittelwert  $\pm$  SD; IB-Gruppe: 8.6  $\pm$  1.2, IF-Gruppe: 8.4  $\pm$  1.1;  $p = 0.77$ ) (Analyse 5.1).

Weil nur diese kleine Studie den Endpunkt berichtete (fehlende Präzision, *double downgrade*), wurde die Qualität der Evidenz als niedrig bewertet (siehe 3.7.5.3).

##### **3.7.5.1.2 Unerwünschte Ereignisse bei den teilnehmenden Frauen**

Die Studie berichtete keine Daten zu „Apnoe“, „Atemdepression“ oder „Sedierung“.

##### *Sauerstoffsättigung*

Sechs von zehn Frauen in der Gruppe Remifentanyl (PCA, IB) und vier von zehn Frauen in der Gruppe Remifentanyl (PCA, IF) wiesen eine Sauerstoffsättigung unterhalb von 95% auf ( $p = 0.42$ ) (Analyse 5.2).

##### *Hypotonie*

Keine der Frauen in beiden Gruppen war während des gesamten Beobachtungszeitraums hypoton (Analyse 5.3).

### *Bradykardie*

Keine der Frauen in beiden Gruppen war während des gesamten Beobachtungszeitraums bradykard (Analyse 5.4).

### *Übelkeit*

Sechs von 10 Frauen in der Remifentanil (PCA, IB)-Gruppe und zwei von 10 Frauen in der Remifentanil (PCA, IF)-Gruppe litten unter Übelkeit ( $p = 0.095$ ) (Analyse 5.5).

### *Erbrechen*

Vier von 10 Frauen in der Gruppe Remifentanil (PCA, IB) und eine von 10 Frauen in der Gruppe Remifentanil (PCA, IF) litt an Erbrechen ( $p = 0.17$ ) (Analyse 5.6).

### *Pruritus*

Nur eine Frau in der Remifentanil (PCA, IB) Gruppe litt an Pruritus ( $p = 0.5$ ) (Analyse 5.7).

### **3.7.5.1.3 Unerwünschte Ereignisse bei den Neugeborenen**

Die Studie berichtete keine Ergebnisse zu den Endpunkten „Apgar Score nach fünf Minuten“ oder „NACS“.

#### *Apgar Score kleiner gleich sieben nach fünf Minuten*

Die Studie berichtete, dass alle 20 Neugeborenen einen Apgar Score größer gleich sieben Minuten nach fünf Minuten zeigten (Analyse 5.8). Weil nur diese kleine Studie den Endpunkt berichtete (fehlende Präzision, *double downgrade*), wurde die Qualität der Evidenz als niedrig bewertet (siehe 3.7.5.3).

#### *Notwendigkeit für Naloxon*

Keines der Neugeborenen in den beiden Gruppen benötigte Naloxon (Analyse 5.9).

### *FHR/CTG-Anomalien, kritische Verfassung des Feten*

Zwei von zehn Neugeborenen in der Gruppe Remifentanil (PCA, IB) und eines von zehn Neugeborenen in der Gruppe Remifentanil (PCA, IF) zeigten eine kritische FHR ( $p = 0.61$ ) (Analyse 5.10).

#### **3.7.5.2 Sekundäre Endpunkte**

Die Studie berichtete keine Ergebnisse zu den Endpunkten „Schmerzintensität („früh“ nach einer Stunde)“, „Schmerzintensität („spät“ nach zwei Stunden)“, „Rate der unterstützten Geburt“ oder „Stillbeginn“.

##### **3.7.5.2.1 Zusätzliche Analgesie (Escape-Analgesie)**

Nur eine Frau in der Gruppe Remifentanil (PCA, IF) wechselte zu einer epiduralen Analgesie (Analyse 5.11).

Weil nur diese kleine Studie den Endpunkt berichtete (fehlende Präzision, *double downgrade*), wurde die Qualität der Evidenz als niedrig bewertet (siehe 3.7.5.3).

##### **3.7.5.2.2 Kaiserschnitttrate**

Vier Frauen in jeder Gruppe bekamen einen ungeplanten Kaiserschnitt (Analyse 5.12).

Weil nur diese kleine Studie den Endpunkt berichtete (fehlende Präzision, *double downgrade*), wurde die Qualität der Evidenz als niedrig bewertet (siehe 3.7.5.3).

##### **3.7.5.2.3 Augmentierte Wehentätigkeit**

Drei von zehn Frauen in der Remifentanil (PCA, IB)-Gruppe und sieben von zehn Frauen in der Remifentanil (PCA, IF)-Gruppe benötigten eine Wehenaugmentation ( $p = 0.14$ ) (Analyse 5.13).

##### **3.7.5.2.4 Basenabweichung im Nabelschnurblut (arteriell)**

Es gab keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der Basenabweichungen im arteriellen Nabelschnurblut (PCA, IB-Gruppe:  $-4.3 \pm 3.2$  mmol/L; PCA, IF-Gruppe:  $-4.6 \pm 2.0$  mmol/L) und alle Werte lagen im Normbereich [73] ( $p = 0.60$ ) (Analyse 5.14).

#### **3.7.5.2.5 Basenabweichung im Nabelschnurblut (venös)**

Es gab keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der Basenabweichungen im venösen Nabelschnurblut (PCA, IB-Gruppe:  $-4.7 \pm 3.5$  mmol/L; PCA, IF-Gruppe:  $-4.1 \pm 2.3$  mmol/L) und alle Werte lagen im Normbereich [73] ( $p = 0.91$ ) (Analyse 5.15).

#### **3.7.5.2.6 Nabelschnur-pH (arteriell)**

Es gab keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich des arteriellen Nabelschnur-pH-Wertes (PCA, IB-Gruppe:  $7.24 \pm 0.08$ ; PCA, IF-Gruppe:  $7.25 \pm 0.05$ ) und alle Werte lagen im Normbereich [73] ( $p = 0.70$ ) (Analyse 5.16).

#### **3.7.5.2.7 Nabelschnur-pH (venös)**

Es gab keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich des venösen Nabelschnur-pH-Wertes (PCA, IB-Gruppe:  $7.27 \pm 0.08$ ; PCA, IF-Gruppe:  $7.29 \pm 0.05$ ) und alle Werte lagen im Normbereich [73] ( $p = 0.70$ ) (Analyse 5.17).

#### **3.7.5.2.8 Notwendigkeit einer Reanimation des Neugeborenen**

Ein Neugeborenes in der Gruppe Remifentanil (PCA, IF) musste wiederbelebt werden ( $p = 0.50$ ) (Analyse 5.18).

### 3.7.5.3 Zusammenfassung der Ergebnisse 5

Tabelle 7: Zusammenfassung der Ergebnisse 5

<b>Patient oder Population:</b> Frauen in den Wehen mit geplanter vaginaler Geburt						
<b>Setting:</b> Kreißsäle von Krankenhäusern in Nordamerika (eine Studie)						
<b>Intervention:</b> Remifentanil (PCA, IB (steigende Bolusdosis, konstante Infusionsdosis))						
<b>Komparator:</b> Remifentanil (PCA, IF (steigende Infusionsdosis, konstante Bolusdosis))						
Endpunkte	Antizipierte absolute Effekte* (95% KI)		Relativer Effekt (95% KI)	Anzahl der Patienten (Studien)	Qualität der Evidenz (GRADE)	Kommentare
	Risiko Komparator	Risiko Remifentanil (PCA)				
Zufriedenheit mit der Schmerzlinderung (VNRS 0 bis 10)	Der mittlere Zufriedenheitswert war 8.4 auf einer VNRS 0 bis 10.	Die mittleren Zufriedenheitswerte waren 0.2 höher (0.81 weniger bis 1.21 höher). **	Nicht schätzbar	20 (1 RCT)	⊕⊕⊖⊖ NIEDRIG <sup>1</sup>	Eine Studie berichtete diesen Endpunkt.
Schmerzintensität „früh“ (30 min/1 h) (VAS 0 bis 10 cm)	Siehe Kommentar	Siehe Kommentar	-	(0 Studien)	-	Keine Studie berichtete diesen Endpunkt.

Zusätzliche Analgesie (Escape-Analgesie)	Eine von 10 Frauen in der Remifentanyl (PCA, IF)-Gruppe wechselte zur Epiduralanalgesie.		Nicht schätzbar	20 (1 RCT)	⊕⊕⊖⊖ NIEDRIG <sup>1</sup>	Eine Studie berichtete diesen Endpunkt.
Kaiserschnitttrate	Vier von 10 Frauen hatten einen Kaiserschnitt.		Nicht schätzbar	20 (1 RCT)	⊕⊕⊖⊖ NIEDRIG <sup>1</sup>	Eine Studie berichtete diesen Endpunkt.
Maternale Apnoe	Siehe Kommentar	Siehe Kommentar	-	(0 Studien)	-	Keine Studie berichtete diesen Endpunkt.
Maternale Atemdepression (< 8 Atemzüge/min)	Siehe Kommentar	Siehe Kommentar	-	(0 Studien)	-	Keine Studie berichtete diesen Endpunkt.
Apgar Score < 7 nach 5 min	Keines der Neugeborenen in beiden Gruppen hatte einen Apgar Score < 7 nach 5 Minuten.		Nicht schätzbar	20 (1 RCT)	⊕⊕⊖⊖ NIEDRIG <sup>1</sup>	Eine Studie berichtete

					diesen Endpunkt.
<p>*Das Risiko in der Interventionsgruppe (und das 95% KI) basiert auf dem angenommenen Risiko in der Vergleichsgruppe und dem relativen Effekt der Intervention (und dem dazugehörigen 95% KI).</p> <p><b>KI:</b> Konfidenzintervall; <b>IB:</b> <i>increasing bolus</i>, steigende Bolusdosis; <b>IF:</b> <i>increasing infusion</i>, steigende Infusionsdosis</p>					

Fußnoten

<sup>1</sup> Fehlende Präzision - double downgrade: Nur eine Studie mit kleiner Fallzahl (< 150 Teilnehmer) berichtet diesen Endpunkt.

\*\* Größere Werte bedeuten mehr Zufriedenheit.

### **3.7.6 Vergleich 6: Remifentanil (PCA) versus Lachgas (oder andere Formen der Inhalationsanalgesie)**

Es konnten keine Studien für diesen Vergleich identifiziert werden.

### **3.7.7 Vergleich 7: Remifentanil (PCA) versus Placebo oder keine Behandlung**

Es konnten keine Studien für diesen Vergleich identifiziert werden.

### 3.8 Tabellen

#### 3.8.1 Attrition bias für die einzelnen Endpunkte

Tabelle 8: Attrition bias für die einzelnen Endpunkte

Studie	Anzahl randomisiert (Remifentani/Kontrollgruppe (n))	Anzahl analysiert (Remifentani/Kontrollgruppe)	Risiko für <i>attrition bias</i> (insgesamt)	Risiko für <i>attrition bias</i> für die einzelnen Endpunkte					
				Zufriedenheit mit der Schmerzbehandlung	UE bei Frauen	UE bei den Neugeborenen	Schmerzintensität	Zusätzliche Analgesie	KS-Rate
Balki 2007	10/10	10/10	Niedrig	Niedrig	Niedrig	Niedrig	Niedrig	Niedrig	Niedrig
Blair 2005	20/20	20/19	Hoch	Hoch	Hoch	Hoch	Unklar	Unklar	NA
Calderon 2006	12/12	12/12	Niedrig	Niedrig	Niedrig	Niedrig	Niedrig	NA	Niedrig
Douma 2010	60/60/60	52/53/54	Hoch	Hoch	Hoch	Hoch	Niedrig	Niedrig	Hoch

Douma 2011	14/12	10/10	Hoch	Hoch	Niedrig	Hoch	Hoch	Niedrig	Niedrig
Douma 2015	57/59	49/49	Hoch	Hoch	Hoch	Hoch	Unklar	Unklar	Hoch
EI- Kerdawy 2010	15/15	15/15	Niedrig	Niedrig	Niedrig	Niedrig	Niedrig	NA	Niedrig
Evron 2005	43/45	43/45	Unklar	Niedrig	Hoch	Niedrig	Niedrig	Niedrig	Niedrig
Evron 2008	213 insgesamt (NA/NA/NA/NA)	192 insgesamt (44/50/49/49)	Niedrig	NA	NA	NA	Niedrig	Niedrig	Niedrig
Freeman 2015	709/705	687/671	Hoch						
Ismail 2012	380/380/380	380/380/380	Niedrig	Niedrig	Niedrig	Niedrig	Niedrig	NA	Niedrig
Khooshid eh 2015	41/41	41/41	Niedrig	Niedrig	Niedrig	Niedrig	Niedrig	NA	NA

Ng 2011	34/34	34/34	Niedrig						
Shen 2013	30/30	27/26	Hoch	Hoch	Hoch	Hoch	Hoch	Hoch	NA
Stocki 2014	20/20	19/20	Niedrig						
Stourac 2014	13/15	12/12	Hoch	Hoch	Hoch	Niedrig	Hoch	NA	Niedrig
ThurNiedrig 2002	18/18	18/18	Unklar	Niedrig	Niedrig		Niedrig	Hoch	Hoch
Tveit 2012	19/20	17/20	Hoch	Hoch	Hoch	Hoch	Hoch	Niedrig	Hoch
Volikas 2001	9/8	9/8	Niedrig	NA	Niedrig	Niedrig	Niedrig	Niedrig	Niedrig
Volmanen 2008	27/25	24/21	Hoch						

**Abkürzungen:** **UE:** unerwünschte Ereignisse, **KS:** Kaiserschnitt

### 3.8.2 Sensitivitätsanalyse: Selection bias

Tabelle 9: Sensitivitätsanalyse: Selection bias

Sensitivitätsanalyse: <i>Selection bias</i>	Statistische Methode	Alle Studien	<i>high risk of bias-</i> Studien exkludiert	Einfluss auf Robustheit (95% KI)
		n   Effektschätzer	n   Effektschätzer	
<b>1. Remifentanyl (PCA) versus ein anderes Opioid (IV/IM)</b>				
<b>1.1 Zufriedenheit mit der Schmerzlinderung</b>	SMD (IVR, Random), 95% KI	4, alle <i>low risk of bias</i>		
<b>1.3 Sauerstoffentsättigung (SpO<sub>2</sub> &lt; 95%)</b>	RR (MH, Random), 95% KI	2, alle <i>low risk of bias</i>		
<b>1.4 Übelkeit (und Erbrechen)</b>	RR (MH, Random), 95% KI	4, alle <i>low risk of bias</i>		
<b>1.6 Pruritus</b>	RR (IVR, Random), 95% KI, 0/0 cell counts	2, alle <i>low risk of bias</i>		
<b>1.10 FHR/CTG-Anomalien, kritische Verfassung des Feten</b>	RR (MH, Random), 95% KI	2, alle <i>low risk of bias</i>		

<b>1.11 Schmerzintensität („früh“ 30 min/1 h)</b>	SMD (IVR, Random), 95% KI	3, alle <i>low risk of bias</i>
<b>1.13 Zusätzliche Analgesie (Escape-Analgesie)</b>	RR (MH, Random), 95% KI	3, alle <i>low risk of bias</i>
<b>1.14 Kaiserschnitttrate</b>	RR (MH, Random), 95% KI	4, alle <i>low risk of bias</i>
<b>2. Remifentanyl (PCA) versus ein anderes Opioid (PCA)</b>		
<b>2.2 Sauerstoffentsättigung (SpO<sub>2</sub> &lt; 95%)</b>	RR (MH, Random), 95% KI	2, alle <i>low risk of bias</i>
<b>2.10 Notwendigkeit für Naloxon</b>	RR (IVR, Random), 95% KI, 0/0 cell counts	2, alle <i>low risk of bias</i>
<b>2.12 NACS nach 15/30 min</b>	MD (IVR, Random), 95% KI	2, alle <i>low risk of bias</i>
<b>2.13 Schmerzintensität („früh“ 30 min/1 h)</b>	SMD (IVR, Random), 95% KI	3, alle <i>low risk of bias</i>
<b>2.15 Zusätzliche Analgesie (Escape-Analgesie)</b>	RR (MH, Random), 95% KI	3, alle <i>low risk of bias</i>

<b>2.16 Kaiserschnitttrate</b>	RR (MH, Random), 95% KI	2, alle <i>low risk of bias</i>				
<b>3. Remifentanil (PCA) versus EDA/CSE</b>						
<b>3.1 Zufriedenheit mit der Schmerzlinderung</b>	SMD (IVR, Random), 95% KI	7	-0.22 [-0.40, -0.04]	6	-0.20 [-0.46, 0.07]	Ja (KI inkludiert 0)
<b>3.3 Atemdepression (&lt; 9, &lt; 8 Atemzüge/min)</b>	RR (IVR, Random), 95% KI, 0/0 cell counts	3	0.91 [0.51, 1.62]	2	0.91 [0.52, 1.61]	Nein
<b>3.4 Sauerstoffentsättigung (SpO<sub>2</sub> &lt; 92%)</b>	RR (MH, Random), 95% KI	3	3.24 [1.66, 6.32]	2	5.83 [0.40, 84.06]	Ja (KI inkludiert 1)
<b>3.5 Sauerstoffentsättigung (SpO<sub>2</sub> &lt; 95%)</b>	RR (MH, Random), 95% KI	3	3.27 [2.32, 4.61]	2	5.44 [2.11, 14.02]	Ja (Effekt und KI vergrößert)
<b>3.6 Hypotension</b>	RR (IVR, Random), 95% KI, 0/0 cell counts	4	0.59 [0.37, 0.94]	3	0.57 [0.00, 2.4E <sup>7</sup> ]	Ja (KI inkludiert 1)
<b>3.7 Bradykardie</b>	RR (IVR, Random), 95% KI, 0/0 cell counts	2, alle <i>low risk of bias</i>				

<b>3.8 Übelkeit</b>	RR (MH, Random), 95% KI	8	1.49 [1.19, 1.86]	7	1.41 [1.09, 1.83]	Nein
<b>3.9 Erbrechen</b>	RR (MH, Random), 95% KI	6	1.63 [1.25, 2.13]	5	1.82 [1.29, 2.57]	Nein
<b>3.10 Pruritus</b>	RR (MH, Random), 95% KI	7	0.75 [0.48, 1.18]	6	0.81 [0.45, 1.45]	Nein
<b>3.11 Sedierung (1 h)</b>	MD (IVR, Random), 95% KI	3, alle <i>low risk of bias</i>				
<b>3.12 Apgar Score <math>\leq 7</math> (&lt; 7) nach 5 min</b>	RR (IVR, Random), 95% KI, 0/0 cell counts	5, alle <i>low risk of bias</i>				
<b>3.13 Apgar Score nach 5 min</b>	MD (IVR,), 95% KI	3, alle <i>low risk of bias</i>				
<b>3.14 Notwendigkeit für Naloxon</b>	RR (IVR, Random), 95% KI, 0/0 cell counts	2, alle <i>low risk of bias</i>				
<b>3.15 FHR/CTG-Anomalien, kritische Verfassung des Feten</b>	RR (MH, Random), 95% KI	5, alle <i>low risk of bias</i>				

<b>3.16 Schmerzintensität „früh“ (1h)</b>	SMD (IVR, Random), 95% KI	6, alle <i>low risk of bias</i>				
<b>3.18 Zusätzliche Analgesie (Escape-Analgesie)</b>	RR (IVR, Random), 95% KI, 0/0 cell counts	6	9.27 [3.73, 23.03]	5	5.29 [1.2, 23.3]	Nein
<b>3.19 Kaiserschnitttrate</b>	RR (MH, Random), 95% KI	9, alle <i>low risk of bias</i>				
<b>4. Remifentanil (PCA) versus Remifentanil (kontinuierlich IV)</b>						
<b>4.1 Atemdepression (&lt; 8 Atemzüge/min)</b>	RR (IVR, Random), 95% KI, 0/0 cell counts	2, alle <i>low risk of bias</i>				
<b>4.3 Hypotension</b>	RR (IVR, Random), 95% KI, 0/0 cell counts	2, alle <i>low risk of bias</i>				
<b>4.4 Bradykardie</b>	RR (IVR, Random), 95% KI, 0/0 cell counts	2, alle <i>low risk of bias</i>				

<b>4.5 Übelkeit (und Erbrechen)</b>	RR (MH, Random), 95% KI	2, alle <i>low risk of bias</i>
<b>4.8 Notwendigkeit für Naloxon</b>	RR (IVR, Random), 95% KI, 0/0 cell counts	2, alle <i>low risk of bias</i>

**Abkürzungen:**

**KI:** Konfidenzintervall; **IVR:** Inverse Varianz; **MD:** mittlere Differenz; **MH:** Mantel-Haenszel; **n:** Anzahl der Studien; **RR:** *risk ratio*, Risikoverhältnis; **SMD:** *standardized mean difference*, standardisierte Mittelwertsdifferenz

### 3.8.3 Sensitivitätsanalyse: Blinding (performance and detection bias)

Tabelle 10: Sensitivitätsanalyse: Blinding (performance and detection bias)

Sensitivitätsanalyse: <i>Blinding (performance and detection bias)</i>	Statistische Methode	Alle Studien		<i>high risk of bias-</i> Studien exkludiert		Einfluss auf die Robustheit (95% KI)
		n	Effektschätzer	n	Effektschätzer	
<b>1. Remifentanil (PCA) versus ein anderes Opioid (IV/IM)</b>						
<b>1.1 Zufriedenheit mit der Schmerzlinderung</b>	SMD (IVR, Random), 95% KI	4	2.11 [0.72, 3.49]	2	2.46 [-0.34, 5.26]	Ja (KI inkludiert 0)
<b>1.3 Sauerstoffsättigung (SpO<sub>2</sub> &lt; 95%)</b>	RR (MH, Random), 95% KI	2	0.48 [0.00, 47.37]	1	0.05 [0.00, 0.82]	Ja (KI < 1: bevorzugt Remifentanil-PCA)
<b>1.4 Übelkeit (and Erbrechen)</b>	RR (MH, Random), 95% KI	4	0.54 [0.29, 0.99]	2	0.36 [0.06, 2.29]	Ja (KI inkludiert 1)
<b>1.6 Pruritus</b>	RR (IVR, Random), 95% KI, 0/0 cell counts	2, alle <i>low risk of bias</i>				
<b>1.10 FHR/CTG-Anomalien, kritische Verfassung des Feten</b>	RR (MH, Random), 95% KI	2, alle <i>low risk of bias</i>				

<b>1.11 Schmerzintensität („früh“ nach 30 min/1 h)</b>	SMD (IVR, Random), 95% KI	3	-1.58 [-2.69, -0.48]	2	-1.28 [-2.62, 0.07]	Ja (KI inkludiert 0)
<b>1.13 Zusätzliche Analgesie notwendig (Escape-Analgesie)</b>	RR (MH, Random), 95% KI	3	0.57 [0.40, 0.81]	2	0.48 [0.25, 0.91]	Nein
<b>1.14 Kaiserschnitttrate</b>	RR (MH, Random), 95% KI	4	0.70 [0.34, 1.41]	2	0.63 [0.30, 1.31]	Nein
<b>2. Remifentanil (PCA) versus ein anderes Opioid (PCA)</b>						
<b>2.2 Sauerstoffentsättigung (SpO<sub>2</sub> &lt; 95%)</b>	RR (MH, Random), 95% KI	2	1.28 [0.49, 3.30]	1	1.64 [1.25, 2.15]	Ja (KI > 1: bevorzugt Kontrolle)
<b>2.10 Notwendigkeit für Naloxon</b>	RR (IVR, Random), 95% KI, 0/0 cell counts	2	0.03 [0.00, 1.8E <sup>8</sup> ]	1	0.00 [0.00, 0.06]	Ja (KI < 1: bevorzugt Remifentanil-PCA)
<b>2.12 NACS nach 15/30 min</b>	MD (IVR, Random), 95% KI	2	1.11 [-0.65, 2.87]	1	0.20 [-0.93, 1.33]	Ja (Richtung des Efeektes verändert sich, KI verkleinert)
<b>2.13 Schmerzintensität („früh“ nach 30 min/1 h)</b>	SMD (IVR, Random), 95% KI	3	-0.51 [-1.01, -0.00]	2	-0.73 [-1.05, -0.40]	Ja (niedrigeres KI: klinisch relevanter moderater Effekt)

<b>2.15 Zusätzliche Analgesie (Escape-Analgesie)</b>	RR (MH, Random), 95% KI	3	0.76 [0.45, 1.28]	2	0.65 [0.39, 1.09]	Nein
<b>2.16 Kaiserschnitttrate</b>	RR (MH, Random), 95% KI	2, alle <i>low risk of bias</i>				
<b>3. Remifentanil (PCA) versus EDA/CSE</b>						
<b>3.1 Zufriedenheit mit der Schmerzlinderung</b>	SMD (IVR, Random), 95% KI	7	-0.22 [-0.40, -0.04]	1	0.27 [-0.31, 0.86]	Ja (KI inkludiert 0)
<b>3.3 Atemdepression (&lt; 9, &lt; 8 Atemzüge/min)</b>	RR (IVR, Random), 95% KI, 0/0 cell counts	3	0.91 [0.51, 1.62]	0	Nicht schätzbar	Alle Studien <i>high risk of bias</i>
<b>3.4 Sauerstoffentsättigung (SpO<sub>2</sub> &lt; 92%)</b>	RR (MH, Random), 95% KI	3	3.24 [1.66, 6.32]	0	Nicht schätzbar	Alle Studien <i>high risk of bias</i>
<b>3.5 Sauerstoffentsättigung (SpO<sub>2</sub> &lt; 95%)</b>	RR (MH, Random), 95% KI	3	3.27 [2.32, 4.61]	1	11.38 [1.62, 79.78]	Ja (Effekt und KI vergrößert)
<b>3.6 Hypotension</b>	RR (IVR, Random), 95% KI, 0/0 cell counts	4	0.59 [0.37, 0.94]	0	Nicht schätzbar	Alle Studien <i>high risk of bias</i>

<b>3.7 Bradykardie</b>	RR (IVR, Random), 95% KI, 0/0 cell counts	2	1.0 [0.00, 1.0E <sup>12</sup> ]	0	Nicht schätzbar	Alle Studien <i>high risk of bias</i>
<b>3.8 Übelkeit</b>	RR (MH, Random), 95% KI	8	1.49 [1.19, 1.86]	1	3.94 [0.96, 16.22]	Ja (KI inkludiert 1)
<b>3.9 Erbrechen</b>	RR (MH, Random), 95% KI	6	1.63 [1.25, 2.13]	0	Nicht schätzbar	Alle Studien <i>high risk of bias</i>
<b>3.10 Pruritus</b>	RR (MH, Random), 95% KI	7	0.75 [0.48, 1.18]	0	Nicht schätzbar	Alle Studien <i>high risk of bias</i>
<b>3.11 Sedierung (1 h)</b>	MD (IVR, Random), 95% KI	3	0.71 [0.03, 1.39]	0	Nicht schätzbar	Alle Studien <i>high risk of bias</i>
<b>3.12 Apgar Score ≤ 7 (&lt; 7) nach 5 min</b>	RR (IVR, Random), 95% KI, 0/0 cell counts	5	1.26 [0.62, 2.57]	0	Nicht schätzbar	Alle Studien <i>high risk of bias</i>
<b>3.13 Apgar Score nach 5 min</b>	MD (IVR,), 95% KI	3	0.06 [-0.27, 0.39]	0	Nicht schätzbar	Alle Studien <i>high risk of bias</i>

<b>3.14 Notwendigkeit für Naloxon</b>	RR (IVR, Random), 95% KI, 0/0 cell counts	2	0.02 [0.00, 1.6E <sup>8</sup> ]	0	Nicht schätzbar	Alle Studien <i>high risk of bias</i>
<b>3.15 FHR/CTG-Anomalien, kritische Verfassung des Feten</b>	RR (MH, Random), 95% KI	5	1.55 [0.49, 4.92]	1	11.38 [1.62, 79.78]	Ja (KI > 1: bevorzugt EDA)
<b>3.16 Schmerzintensität („früh“ nach 1 h)</b>	SMD (IVR, Random), 95% KI	6	0.57 [0.31, 0.84]	0	Nicht schätzbar	Alle Studien <i>high risk of bias</i>
<b>3.18 Zusätzliche Analgesie (Escape-Analgesie)</b>	RR (IVR, Random), 95% KI, 0/0 cell counts	6	9.27 [3.73, 23.07]	0	Nicht schätzbar	Alle Studien <i>high risk of bias</i>
<b>3.19 Kaiserschnitttrate</b>	RR (MH, Random), 95% KI	9	0.99 [0.81, 1.21]	1	0.88 [0.06, 13.14]	Ja (KI vergrößert)
<b>4. Remifentanil (PCA) versus Remifentanil (kontinuierlich IV)</b>						
<b>4.1 Atemdepression (&lt; 8 Atemzüge/min)</b>	RR (IVR, Random), 95% KI, 0/0 cell counts	2	0.98 [0.00, 1.0E <sup>12</sup> ]	1	0.98 [0.00, ∞]	Nein

<b>4.3 Hypotension</b>	RR (IVR, Random), 95% KI, 0/0 cell counts	2	0.98 [0.00, 1.0E <sup>12</sup> ]	1	0.98 [0.00, ∞]	Nein
<b>4.4 Bradykardie</b>	RR (IVR, Random), 95% KI, 0/0 cell counts	2	0.98 [0.00, 1.0E <sup>12</sup> ]	1	0.98 [0.00, ∞]	Nein
<b>4.5 Übelkeit (und Erbrechen)</b>	RR (MH, Random), 95% KI	2	0.85 [0.28, 2.54]	1	0.53 [0.21, 1.39]	Nein
<b>4.8 Notwendigkeit für Naloxon</b>	RR (IVR, Random), 95% KI, 0/0 cell counts	2	0.98 [0.00, 1.0E <sup>12</sup> ]	1	0.98 [0.00, ∞]	Nein

**Abkürzungen:**

**KI:** Konfidenzintervall; **IVR:** Inverse Varianz; **MD:** mittlere Differenz; **MH:** Mantel-Haenszel; **n:** Anzahl der Studien; **RR:** *risk ratio*, Risikoverhältnis; **SMD:** *standardized mean difference*, standardisierte Mittelwertsdifferenz

### 3.8.4 Sensitivitätsanalyse: Attrition bias

Tabelle 11: Sensitivitätsanalyse: Attrition bias

Sensitivitätsanalyse: <i>Attrition bias</i>	Statistische Methode	Alle Studien		<i>high risk of bias-</i> Studien exkludiert	Einfluss auf die Robustheit (95% KI)
		n	Effektschätzer		
<b>1. Remifentanyl (PCA) versus ein anderes Opioid (IV/IM)</b>					
<b>1.1 Zufriedenheit mit der Schmerzlinderung</b>	SMD (IVR, Random), 95% KI	4, alle <i>low risk of bias</i>			
<b>1.3 Sauerstoffentsättigung (SpO<sub>2</sub> &lt; 95%)</b>	RR (MH, Random), 95% KI	2	0.48 [0.00, 47.37]	1	3.50 [0.84, 14.61]  Ja (KI + Effekt verschiebt sich zugunsten der Kontrolle)
<b>1.4 Übelkeit (und Erbrechen)</b>	RR (MH, Random), 95% KI	4, alle <i>low risk of bias</i>			
<b>1.6 Pruritus</b>	RR (IVR, Random), 95% KI, 0/0 cell counts	2, alle <i>low risk of bias</i>			
<b>1.10 FHR/CTG-Anomalien, kritische Verfassung des Feten</b>	RR (MH, Random), 95% KI	2, alle <i>low risk of bias</i>			

<b>1.11 Schmerzintensität („früh“ nach 30 min/1 h)</b>	SMD (IVR, Random), 95% KI	3, alle <i>low risk of bias</i>			
<b>1.13 Zusätzliche Analgesie (Escape-Analgesie)</b>	RR (MH, Random), 95% KI	3	0.57 [0.40, 0.81]	2	0.48 [0.25, 0.91] Nein
<b>1.14 Kaiserschnitttrate</b>	RR (MH, Random), 95% KI	4	0.70 [0.34, 1.41]	3	0.60 [0.29, 1.24] Nein
<b>2. Remifentanil (PCA) versus ein anderes Opioid (PCA)</b>					
<b>2.2 Sauerstoffentsättigung (SpO<sub>2</sub> &lt; 95%)</b>	RR (MH, Random), 95% KI	2	1.28 [0.49, 3.30]	0	Nicht schätzbar Alle Studien <i>high risk of bias</i>
<b>2.10 Notwendigkeit für Naloxon</b>	RR (IVR, Random), 95% KI, 0/0 cell counts	2	0.03 [0.00, 1.8E <sup>8</sup> ]	1	0.00 [0.00, 0.06] Ja (KI verschoben zugunsten Remifentanil-PCA)
<b>2.12 NACS nach 15/30 min</b>	MD (IVR, Random), 95% KI	2	1.11 [-0.65, 2.87]	0	Nicht schätzbar Alle Studien <i>high risk of bias</i>
<b>2.13 Schmerzintensität („früh“ nach 30 min/1 h)</b>	SMD (IVR, Random), 95% KI	3, alle <i>low risk of bias</i>			
<b>2.15 Zusätzliche Analgesie (Escape-Analgesie)</b>	RR (MH, Random), 95% KI	3, alle <i>low risk of bias</i>			

<b>2.16 Kaiserschnitttrate</b>	RR (MH, Random), 95% KI	2	2.78 [0.99, 7.82]	1	1.78 [0.20, 16.10]	Ja (KI vergrößert)
<b>3. Remifentanil (PCA) versus EDA/CSE</b>						
<b>3.1 Zufriedenheit mit der Schmerzlinde- rung</b>	SMD (IVR, Random), 95% KI	7	-0.22 [-0.40, -0.04]	3	-0.27 [-0.64, 0.10]	Ja (KI inkludiert 0)
<b>3.3 Atemdepression (&lt; 9, &lt; 8 Atemzüge/min)</b>	RR (IVR, Random), 95% KI, 0/0 cell counts	3	0.91 [0.51, 1.62]	1	0.91 [0.39, 2.10]	Nein
<b>3.4 Sauerstoffentsättigung (SpO<sub>2</sub> &lt; 92%)</b>	RR (MH, Random), 95% KI	3	3.24 [1.66, 6.32]	0	Nicht schätzbar	Alle Studien <i>high risk of bias</i>
<b>3.5 Sauerstoffentsättigung (SpO<sub>2</sub> &lt; 95%)</b>	RR (MH, Random), 95% KI	3	3.27 [2.32, 4.61]	1	4.33 [1.47, 12.79]	Ja (Effektschätzer und KI vergrößert)
<b>3.6 Hypotension</b>	RR (IVR, Random), 95% KI, 0/0 cell counts	4	0.59 [0.37, 0.94]	2	0.01 [0.00, 7.8E <sup>7</sup> ]	Ja (KI inkludiert 1)
<b>3.7 Bradykardie</b>	RR (IVR, Random), 95% KI, 0/0 cell counts	2	1.0 [0.00, 1.0E <sup>12</sup> ]	1	1.0 [0.00, ∞]	Nein

<b>3.8 Übelkeit</b>	RR (MH, Random), 95% KI	8	1.49 [1.19, 1.86]	4	1.27 [0.82, 1.98]	Ja (KI inkludiert 1)
<b>3.9 Erbrechen</b>	RR (MH, Random), 95% KI	6	1.63 [1.25, 2.13]	3	1.54 [0.75, 3.14]	Ja (KI inkludiert 1)
<b>3.10 Pruritus</b>	RR (MH, Random), 95% KI	7	0.75 [0.48, 1.18]	5	0.86 [0.48, 1.56]	Nein
<b>3.11 Sedierung (1 h)</b>	MD (IVR, Random), 95% KI	3, alle <i>low risk of bias</i>				
<b>3.12 Apgar Score ≤ 7 (&lt; 7) nach 5 min</b>	RR (IVR, Random), 95% KI, 0/0 cell counts	5	1.26 [0.62, 2.57]	3	1.26 [0.62, 2.57]	Nein
<b>3.13 Apgar Score nach 5 min</b>	MD (IVR,), 95% KI	3	0.06 [-0.27, 0.39]	0	Nicht schätzbar	Alle Studien <i>high risk of bias</i>
<b>3.14 Notwendigkeit für Naloxon</b>	RR (IVR, Random), 95% KI, 0/0 cell counts	2, alle <i>low risk of bias</i>				
<b>3.15 FHR/CTG-Anomalien, kritische Verfassung des Feten</b>	RR (MH, Random), 95% KI	5	1.55 [0.49, 4.92]	2	0.87 [0.41, 1.87]	Ja (KI verkleinert, Effekt verändert)

<b>3.16 Schmerzintensität („früh“ nach 1 h)</b>	SMD (IVR, Random), 95% KI	6	0.57 [0.31, 0.84]	3	0.57 [0.25, 0.89]	Nein
<b>3.18 Zusätzliche Analgesie (Escape-Analgesie)</b>	RR (IVR, Random), 95% KI, 0/0 cell counts	6	9.27 [3.73, 23.03]	5	5.29 [1.2, 23.3]	Nein
<b>3.19 Kaiserschnitttrate</b>	RR (MH, Random), 95% KI	9	0.99 [0.81, 1.21]	6	1.02 [0.83, 1.25]	Nein
<b>4. Remifentanil (PCA) versus Remifentanil (kontinuierlich IV)</b>						
<b>4.1 Atemdepression (&lt; 8 Atemzüge/min)</b>	RR (IVR, Random), 95% KI, 0/0 cell counts	2	0.98 [0.00, 1.0E <sup>12</sup> ]	1	0.98 [0.00, ∞]	Nein
<b>4.3 Hypotension</b>	RR (IVR, Random), 95% KI, 0/0 cell counts	2	0.98 [0.00, 1.0E <sup>12</sup> ]	1	0.98 [0.00, ∞]	Nein
<b>4.4 Bradykardie</b>	RR (IVR, Random), 95% KI, 0/0 cell counts	2	0.98 [0.00, 1.0E <sup>12</sup> ]	1	0.98 [0.00, ∞]	Nein

<b>4.5 Übelkeit (und Erbrechen)</b>	RR (MH, Random), 95% KI	2	0.85 [0.28, 2.54]	1	1.67 [0.43, 6.52]	Nein
<b>4.8 Notwendigkeit für Naloxon</b>	RR (IVR, Random), 95% KI, 0/0 cell counts	2	0.98 [0.00, 1.0E <sup>12</sup> ]	1	0.98 [0.00, ∞]	Nein

**Abkürzungen:**

**KI:** Konfidenzintervall; **IVR:** Inverse Varianz; **MD:** mittlere Differenz; **MH:** Mantel-Haenszel; **n:** Anzahl der Studien; **RR:** *risk ratio*, Risikoverhältnis; **SMD:** *standardized mean difference*, standardisierte Mittelwertsdifferenz

### 3.8.5 TSA (low risk of bias) für dichotome GRADE-relevante Endpunkte

Tabelle 12: TSA (low risk of bias) für dichotome GRADE-relevante Endpunkte

	Geschätzter Effekt [95% KI], p-Wert, I <sup>2</sup> , n	TSA: <i>low risk of bias</i> -basiert (alle <i>low</i> )				
		RRR (%)	CER (%)	H (%)	RIS	Evidenz
<b>1.13 Zusätzliche Analgesie (Escape-Analgesie)</b>	0.58 [0.42, 0.79], 0.0005, 15%, <b>190</b>	51.21	58	25	<b>156</b>	Evidenz eines Effektes (Intervention)
<i>low risk of bias</i> -Studien: Evron 2005 + Ng 2011 (beste Studie)						
<b>1.14 Kaiserschnitttrate</b>	0.63 [0.30, 1.32], 0.22, 0%, <b>215</b>	37.47	19	25	<b>1444</b>	Keine Evidenz
<i>low risk of bias</i> -Studien: Evron 2005 + Ng 2011 (beste Studie)						
<b>2.15 Zusätzliche Analgesie (Escape-Analgesie)</b>	0.87 [0.74, 1.03], 0.11, 0%, <b>215</b>	35.21	28	25	<b>1024</b>	Keine Evidenz
<i>low risk of bias</i> -Studien: Douma 2010 (beste Studie) + Volikas 2001						
<b>2.16 Kaiserschnitttrate</b>	2.78 [0.99, 7.82], 0.05, 0%, <b>143</b>	-77.76	12.5	25	<b>852</b>	Keine Evidenz
Eine <i>low risk of bias</i> -Studie: Volikas 2001						

<b>3.3 Atemdepression</b>	0.91 [0.51, 1.62], 0.75, 0%, <b>687</b>	9.09	58	25	<b>4986</b>	Keine Evidenz
	beste Studie ( <i>high risk</i> ): Stocki 2014					
<b>3.12 Apgar Score &lt; 7 nach 5 min</b>	1.26 [0.62, 2.57], 0.52, 0%, <b>1322</b>	-26.33	3	25	<b>2.9E<sup>4</sup></b>	Keine Evidenz
	Keine beste Studie verfügbar (0/0 Events), stattdessen die größte ( <i>high risk</i> ): Ismail 2012					
<b>3.18 Zusätzliche Analgesie (Escape-Analgesie)</b>	9.27 [3.73, 23.03], < 0.0001, 0%, <b>1037</b>	-218.8	5	25	<b>449</b>	Evidenz eines Effektes (Kontrolle)
	Keine beste Studie verfügbar (0/0 Events), stattdessen die zweitbeste ( <i>high risk</i> ): Stocki 2014					
<b>3.19 Kaiserschnitttrate</b>	1.0 [0.82, 1.22], 0.9857, 0%, <b>1578</b>	-12.5	8	25	<b>4.4E<sup>4</sup></b>	Keine Evidenz
	Beste Studie ( <i>high risk</i> ): Evron 2008 <u>Klinisch relevante Annahme</u> : RRR = - 50%, CER (empirisch) = 22%, H (empirisch) = 0% → <b>IS = 924 (Mangelnder Effekt)</b>					

4.1 Atemdepression	0.98 [0.06, 15.37], 0.9896, 0%, <b>135</b>	4	1	25	<b>3.4E<sup>6</sup></b>	Keine Evidenz
		Beste Studie ( <i>high risk</i> ): Shen 2013				

**Abkürzungen:**

**CER:** Kontroll-Event-Rate, *control event rate*; **KI:** Konfidenzintervall; **EER:** Experimentelle Event-Rate, *experimental event rate*; **H:** *heterogeneity adjustment factor*; **n:** Anzahl der Studienteilnehmer; **NA:** nicht verfügbar/nicht zutreffend; **RIS:** benötigte Informationsgröße, *required information size*; **RRR:** relative Risikoreduktion, *relative risk reduction* = (EER-CER)/CER; **TSMB:** *trial sequential monitoring boundary*

### 3.8.6 TSA (empirisch) für dichotome GRADE-relevante Endpunkte

Tabelle 13: TSA (empirisch) für dichotome GRADE-relevante Endpunkte

	Geschätzter Effekt [95% KI], p-Wert, I <sup>2</sup> , n	TSA empirisch (mit allen Studien)				
		RRR (%)	CER (%)	H (%)	RIS	Evidenz
<b>1.13 Zusätzliche Analgesie (Escape-Analgesie)</b>	0.58 [0.42, 0.79], 0.0005, 15%, <b>190</b>	42.39	62	21.39	<b>194</b>	Evidenz eines Effektes, TSMB (Intervention)
<b>1.14 Kaiserschnitttrate</b>	0.63 [0.30, 1.32], 0.22, 0%, <b>215</b>	30.4	15	0	<b>2245</b>	Keine Evidenz
<b>2.15 Zusätzliche Analgesie (Escape-Analgesie)</b>	0.87 [0.74, 1.03], 0.11, 0%, <b>215</b>	12.58	38	0	<b>4218</b>	Keine Evidenz
<b>2.16 Kaiserschnitttrate</b>	2.78 [0.99, 7.82], 0.05, 0%, <b>143</b>	- 177.7	6	0	<b>372</b>	Keine Evidenz
<b>3.3 Atemdepression</b>	0.91 [0.51, 1.62], 0.75, 0%, <b>687</b>	2	4	0	<b>2.5E<sup>6</sup></b>	Keine Evidenz
<b>3.12 Apgar Score &lt; 7 nach 5 min</b>	1.26 [0.62, 2.57], 0.52, 0%, <b>1322</b>	-26	2	0	<b>3.4E<sup>4</sup></b>	Keine Evidenz

<b>3.18 Zusätzliche Analgesie (Escape-Analgesie)</b>	9.27 [3.73, 23.03], < 0.0001, 0%, <b>1037</b>	-665	1	0	<b>394</b>	Evidenz eines Effektes (Kontrolle)
<b>3.19 Kaiserschnitttrate</b>	1.0 [0.82, 1.22], 0.9857, 0%, <b>1578</b>	1.18	22	0	<b>1.1E<sup>6</sup></b>	Keine Evidenz
<b>4.1 Atemdepression</b>	0.98 [0.06, 15.37], 0.9896, 0%, <b>135</b>	2	1	0	<b>1.0E<sup>7</sup></b>	Keine Evidenz

**Abkürzungen:**

**CER:** Kontroll-Event-Rate, *control event rate*; **KI:** Konfidenzintervall; **EER:** Experimentelle Event-Rate, *experimental event rate*; **H:** *heterogeneity adjustment factor*; **n:** Anzahl der Studienteilnehmer; **NA:** nicht verfügbar/nicht zutreffend; **RIS:** benötigte Informationsgröße, *required information size*; **RRR:** relative Risikoreduktion, *relative risk reduction* = (EER-CER)/CER; **TSMB:** *trial sequential monitoring boundary*

### 3.8.7 OIS (minimale klinisch relevante Differenz) für kontinuierliche GRADE-relevante Endpunkte

Tabelle 14: OIS (minimale klinisch relevante Differenz) für kontinuierliche GRADE-relevante Endpunkte

	Geschätzter Effekt [95% KI], p-Wert, I <sup>2</sup> , n	OIS minimale klinisch relevante Differenz <sup>1</sup>				
		mean <sub>1</sub>	mean <sub>2</sub>	SD <sub>largest</sub>	OIS	Evidenz
<b>1.1 Zufriedenheit mit der Schmerzlinderung</b>	2.11 [0.72, 3.49], 0.003, 93%, <b>216</b>	7	6	2.22	<b>208</b>	Evidenz eines Effektes (Intervention)
	beste <i>low risk of bias</i> -Studie: Ng 2011					
<b>1.11 Schmerzintensität („früh“)</b>	-1.58 [-2.69, -0.48], 0.005, 89%, <b>180</b>	25.6	35.6	26.6	<b>298</b>	Keine Evidenz
	beste <i>low risk of bias</i> -Studie: Ng 2011					
<b>2.13 Schmerzintensität („früh“)</b>	-0.51 [-1.01, -0.00], 0.05, 52%, <b>215</b>	5.282	6.282	2.414	<b>246</b>	Keine Evidenz
	beste <i>low risk of bias</i> -Studie: Douma 2010					
<b>3.1 Zufriedenheit mit der Schmerzlinderung</b>	-0.22 [-0.40, -0.04], 0.02, 52%, <b>2135</b>	8.1	9.1	1.5	<b>96</b>	Evidenz eines Effektes (Kontrolle)
	Beste Studie ( <i>high risk</i> ): Stocki 2014					
<b>3.16 Schmerzintensität („früh“)</b>	0.57 [0.31, 0.84], < 0.0001,	3.3	2.3	3.3	<b>458</b>	Keine Evidenz

	0%, <b>235</b>					
	Beste Studie ( <i>high risk</i> ): Stocki 2014					

<sup>1</sup> Die angenommene minimale klinisch relevante Differenz war 1.0 cm (10 mm) auf einer VAS 0 bis 10 cm (0 bis 100 mm).

**Abkürzungen:**

**95% KI:** 95%-Konfidenzintervall; **mean<sub>1</sub>:** Mittelwert Interventionsgruppe; **mean<sub>2</sub>:** Mittelwert Kontrollgruppe (beste (*low risk*)-Studie); **n:** Anzahl der Studienteilnehmer; **OIS:** Optimale Informationsgröße, *optimal information size*; **SD<sub>largest</sub>:** die größte Standardabweichung der gepoolten Studien

### 3.8.8 OIS (low risk of bias/beste Studie) für kontinuierliche GRADE-relevante Endpunkte

Tabelle 15: OIS (low risk of bias/beste Studie) für kontinuierliche GRADE-relevante Endpunkte

	Geschätzter Effekt [95% KI], p-Wert, I <sup>2</sup> , n	OIS low risk of bias-basiert (beste Studie)				
		mean <sub>1</sub>	mean <sub>2</sub>	SD <sub>largest</sub>	OIS	Evidenz
<b>1.1 Zufriedenheit mit der Schmerzlinderung</b>	2.11 [0.72, 3.49], 0.003, 93%, <b>216</b>	8	6	2.22	<b>52</b>	Evidenz eines Effektes (Intervention)
	beste <i>low risk of bias</i> -Studie: Ng 2011					
<b>1.11 Schmerzintensität („früh“)</b>	-1.58 [-2.69, -0.48], 0.005, 89%, <b>180</b>	22.1	35.6	26.6	<b>164</b>	Evidenz eines Effektes (Intervention)
	beste <i>low risk of bias</i> -Studie: Ng 2011					
<b>2.13 Schmerzintensität („früh“)</b>	-0.51 [-1.01, -0.00], 0.05, 52%, <b>215</b>	4.56	6.282	2.414	<b>82</b>	Kein Effekt
	beste <i>low risk of bias</i> -Studie: Douma 2010					
<b>3.1 Zufriedenheit mit der Schmerzlinderung</b>	-0.22 [-0.40, -0.04], 0.02, 52%, <b>2135</b>	8.6	9.1	1.5	<b>380</b>	Evidenz eines Effektes (Kontrolle)

	Beste Studie ( <i>high risk</i> ): Stocki 2014					
<b>3.16 Schmerzintensität („früh“)</b>	0.57 [0.31, 0.84], < 0.0001, 0%, <b>235</b>	4	2.3	3.3	<b>160</b>	Evidenz eines Effektes (Kontrolle)
	Beste Studie ( <i>high risk</i> ): Stocki 2014					

**Abkürzungen:**

**95% KI:** 95%-Konfidenzintervall; **mean<sub>1</sub>:** Mittelwert Interventionsgruppe; **mean<sub>2</sub>:** Mittelwert Kontrollgruppe (beste (*low risk*)-Studie); **n:** Anzahl der Studienteilnehmer; **OIS:** Optimale Informationsgröße, *optimal information size*; **SD<sub>largest</sub>:** die größte Standardabweichung der gepoolten Studien

### 3.8.9 Sensitivitätsanalyse: Random-effects- versus Fixed-effects-model

Tabelle 16: Sensitivitätsanalyse: Random-effects- versus Fixed-effects-model

Sensitivitätsanalyse: <i>Random-effects- versus Fixed-effects-model</i>	Statistische Methode	Random-effects-model		Fixed-effects-model		Einfluss auf Robustheit (95% KI) (Fixed-effects-model)
		n	Effektschätzer	n	Effektschätzer	
<b>1. Remifentanyl (PCA) versus ein anderes Opioid (IV/IM)</b>						
<b>1.1 Zufriedenheit mit der Schmerzlinderung</b>	SMD (IVR), 95% KI	4	2.11 [0.72, 3.49]	4	1.85 [1.51, 2.19]	Ja (KI verkleinert, großer Effekt)
<b>1.3 Sauerstoffsättigung (SpO<sub>2</sub> &lt; 95%)</b>	RR (MH), 95% KI	2	0.48 [0.00, 47.37]	2	0.66 [0.28, 1.57]	Ja (KI verkleinert)
<b>1.4 Übelkeit (und Erbrechen)</b>	RR (MH), 95% KI	4	0.54 [0.29, 0.99]	4	0.51 [0.28, 0.95]	Nein
<b>1.6 Pruritus</b>	RR (IVR), 95% KI, 0/0 cell counts	2	1.02 [0.00, 1.1E <sup>12</sup> ]	2	1.02 [0.00, 1.1E <sup>12</sup> ]	Nein
<b>1.10 FHR/CTG-Anomalien, kritische Verfassung des Feten</b>	RR (MH), 95% KI	2	0.30 [0.10, 0.90]	2	0.30 [0.10, 0.85]	Nein

<b>1.11 Schmerzintensität („früh“ nach 30 min/1 h)</b>	SMD (IVR), 95% KI	3	-1.58 [-2.69, -0.48]	3	-1.35 [-1.68, -1.01]	Ja (KI verkleinert, großer Effekt)
<b>1.13 Zusätzliche Analgesie (Escape-Analgesie)</b>	RR (MH), 95% KI	3	0.57 [0.40, 0.81]	3	0.53 [0.39, 0.71]	Nein
<b>1.14 Kaiserschnitttrate</b>	RR (MH), 95% KI	4	0.70 [0.34, 1.41]	4	0.77 [0.39, 1.49]	Nein
<b>2. Remifentanyl (PCA) versus ein anderes Opioid (PCA)</b>						
<b>2.2 Sauerstoffentsättigung (SpO<sub>2</sub> &lt; 95%)</b>	RR (MH), 95% KI	2	1.28 [0.49, 3.30]	2	1.39 [1.16, 1.67]	Ja (KI > 1: bevorzugt Kontrolle)
<b>2.10 Notwendigkeit für Naloxon</b>	RR (IVR), 95% KI, 0/0 cell counts	2	0.03 [0.00, 1.8E <sup>8</sup> ]	2	0.01 [0.00, 2.4E <sup>6</sup> ]	Nein
<b>2.12 NACS nach 15/30 min</b>	MD (IVR), 95% KI	2	1.11 [-0.65, 2.87]	2	1.15 [0.38, 1.93]	Ja (KI > 0: bevorzugt Remifentanyl-PCA)
<b>2.13 Schmerzintensität („früh“ nach 30 min/1 h)</b>	SMD (IVR), 95% KI	3	-0.51 [-1.01, -0.00]	3	-0.57 [-0.86, -0.29]	Ja (KI < 0: bevorzugt Remifentanyl-PCA)
<b>2.15 Zusätzliche Analgesie (Escape-Analgesie)</b>	RR (MH), 95% KI	3	0.76 [0.45, 1.28]	3	0.74 [0.55, 1.00]	Nein

<b>2.16 Kaiserschnitttrate</b>	RR (MH), 95% KI	2	2.78 [0.99, 7.82]	2	2.78 [0.99, 7.77]	Nein
<b>3. Remifentanil (PCA) versus EDA/CSE</b>						
<b>3.1 Zufriedenheit mit der Schmerzlinderung</b>	SMD (IVR), 95% KI	7	-0.22 [-0.40, -0.04]	7	-0.29 [-0.38, -0.20]	Nein
<b>3.3 Atemdepression (&lt; 9, &lt; 8 Atemzüge/min)</b>	RR (IVR), 95% KI, 0/0 cell counts	3	0.91 [0.51, 1.62]	3	1.2 [0.67, 2.17]	Nein
<b>3.4 Sauerstoffentsättigung (SpO<sub>2</sub> &lt; 92%)</b>	RR (MH), 95% KI	3	3.24 [1.66, 6.32]	3	3.46 [2.32, 5.16]	Nein
<b>3.5 Sauerstoffentsättigung (SpO<sub>2</sub> &lt; 95%)</b>	RR (MH), 95% KI	3	3.27 [2.32, 4.61]	3	3.30 [2.43, 4.49]	Nein
<b>3.6 Hypotension</b>	RR (IVR,), 95% KI, 0/0 cell counts	4	0.59 [0.37, 0.94]	4	0.57 [0.36, 0.89]	Nein
<b>3.7 Bradykardie</b>	RR (IVR,), 95% KI, 0/0 cell counts	2	1.0 [0.00, 1.0E <sup>12</sup> ]	2	1.0 [0.00, 1.0E <sup>12</sup> ]	Nein

<b>3.8 Übelkeit</b>	RR (MH), 95% KI	8	1.49 [1.19, 1.86]	8	1.53 [1.22, 1.91]	Nein
<b>3.9 Erbrechen</b>	RR (MH), 95% KI	6	1.63 [1.25, 2.13]	6	1.62 [1.24, 2.10]	Nein
<b>3.10 Pruritus</b>	RR (MH), 95% KI	7	0.75 [0.48, 1.18]	7	0.76 [0.54, 1.07]	Nein
<b>3.11 Sedierung (1 h)</b>	MD (IVR), 95% KI	3	0.71 [0.03, 1.39]	3	0.91 [0.57, 1.25]	Nein
<b>3.12 Apgar Score <math>\leq 7</math> (&lt; 7) nach 5 min</b>	RR (IVR,), 95% KI, 0/0 cell counts	5	1.26 [0.62, 2.57]	5	1.22 [0.67, 2.62]	Nein
<b>3.13 Apgar Score nach 5 min</b>	MD (IVR,), 95% KI	3	0.06 [-0.27, 0.39]	3	0.06 [-0.27, 0.39]	Nein
<b>3.14 Notwendigkeit für Naloxon</b>	RR (IVR,), 95% KI, 0/0 cell counts	2	0.02 [0.00, 1.6E <sup>8</sup> ]	2	0.01 [0.00, 4.6E <sup>5</sup> ]	Nein
<b>3.15 1.10 FHR/CTG-Anomalien, kritische Verfassung des Feten</b>	RR (MH), 95% KI	5	1.55 [0.49, 4.92]	5	1.38 [0.84, 2.25]	Nein

<b>3.16 Schmerzintensität („früh“ nach 1 h)</b>	SMD (IVR), 95% KI	6	0.57 [0.31, 0.84]	6	0.57 [0.31, 0.84]	Nein
<b>3.18 Zusätzliche Analgesie (Escape-Analgesie)</b>	RR (IVR,), 95% KI, 0/0 cell counts	6	8.10 [3.50, 18.75]	6	10.86 [4.37, 26.95]	Nein
<b>3.19 Kaiserschnitttrate</b>	RR (MH), 95% KI	9	0.99 [0.81, 1.21]	9	0.96 [0.79, 1.18]	Nein
<b>4. Remifentanil (PCA) versus Remifentanil (kontinuierlich IV)</b>						
<b>4.1 Atemdepression (&lt; 8 Atemzüge/min)</b>	RR (IVR,), 95% KI, 0/0 cell counts	2	0.98 [0.00, 1.0E <sup>12</sup> ]	2	0.98 [0.00, 1.0E <sup>12</sup> ]	Nein
<b>4.3 Hypotension</b>	RR (IVR,), 95% KI, 0/0 cell counts	2	0.98 [0.00, 1.0E <sup>12</sup> ]	2	0.98 [0.00, 1.0E <sup>12</sup> ]	Nein
<b>4.4 Bradykardie</b>	RR (IVR,), 95% KI, 0/0 cell counts	2	0.98 [0.00, 1.0E <sup>12</sup> ]	2	0.98 [0.00, 1.0E <sup>12</sup> ]	Nein

<b>4.5 Übelkeit (und Erbrechen)</b>	RR (MH), 95% KI	2	0.85 [0.28, 2.54]	2	0.81 [0.38, 1.73]	Nein
<b>4.8 Notwendigkeit für Naloxon</b>	RR (IVR,), 95% KI, 0/0 cell counts	2	0.98 [0.00, 1.0E <sup>12</sup> ]	2	0.98 [0.00, 1.0E <sup>12</sup> ]	Nein

**Abkürzungen:**

**KI:** Konfidenzintervall; **IVR:** Inverse Varianz; **MD:** Mittelwertsdifferenz; **MH:** Mantel-Haenszel; **n:** Anzahl der Studien; **PCA:** Patienten-kontrollierte Analgesie; **RR:** Risikoverhältnis, *risk ratio*; **SMD:** standardisierte Mittelwertsdifferenz, *standardized mean difference*

### 3.8.10 Null-Ereignisse: Kontinuitätskorrektur

Tabelle 17: Null-Ereignisse: Kontinuitätskorrektur

Daten		0- und 0/0-Event-Studien inkludiert (TSA)							0-Event-Studien inkludiert, 0/0-Event-Studien exkludiert <sup>1</sup>
Endpunkt (n Studien)	0-Events, 0/0-Events, Imbalance (Ja/Nein)	Statistik	Reziprok (1.0)	Reziprok (0.01)	Empirisch (1.0)	Empirisch (0.01)	Konstant (1.0)	Konstant (0.01)	Konstant (1.0)
<b>1.3 Sauerstoff-entsättigung (2)</b>	1, 0 (Ja)	RR [95% KI], p-Wert, I <sup>2</sup>	0.51 [0.01, 30.22], 0.7471, 86%	3.41 [0.82, 14.22], 0.0918, 0%	0.57 [0.01, 24.87], 0.7699, 87%	3.39 [0.81, 14.10], 0.0938, 0%	0.5 [0.01, 31.95], 0.7421, 86%	<b>3.42 [0.82, 14.25], 0.0914, 0%</b>	0.5 [0.01, 31.95], 0.7421, 86%

<b>1.4 Übelkeit (und Erbrechen) (4)</b>	1, 0 (Nein)	RR [95% KI], p-Wert, I <sup>2</sup>	0.54 [0.29, 0.99], 0.0460, 0%	0.56 [0.30, 1.04], 0.0665, 0%	0.54 [0.29, 0.99], 0.0463, 0%	0.56 [0.30, 1.04], 0.0667, 0%	0.54 [0.29, 0.99], 0.0461, 0%	<b>0.56</b> <b>[0.30,</b> <b>1.04],</b> <b>0.0664,</b> <b>0%</b>	0.54 [0.29, 0.99], 0.0461, 0%
<b>1.6 Pruritus (2)</b>	0, 2 (Nein)	RR [95% KI], p-Wert, I <sup>2</sup>	1.0 [0.06, 15.71], 1.0, 0%	1.0 [0.00, 1.0E <sup>12</sup> ], 1.0, 0%	NA    	NA    	1.02 [0.07, 16.06], 0.9874, 0%	<b>1.02</b> <b>[0.00,</b> <b>1.1E<sup>12</sup>],</b> <b>0.9987,</b> <b>0%</b>	NA    
<b>1.14 Kaiserschnitttrate (4)</b>	2, 0 (Nein)	RR [95% KI], p-Wert, I <sup>2</sup>	0.69 [0.34, 1.40], 0.3084, 0%	0.63 [0.30, 1.32], 0.2164, 0%	0.7 [0.34, 1.43], 0.3268, 1%	0.63 [0.30, 1.32], 0.2182, 0%	0.70 [0.35, 1.40], 0.3103, 0%	<b>0.63</b> <b>[0.30,</b> <b>1.32],</b> <b>0.2165,</b> <b>0%</b>	0.70 [0.35, 1.40], 0.3103, 0%
<b>2.10 Notwendigkeit für Naloxon (2)</b>	1, 1 (Nein)	RR [95% KI], p-Wert,	0.49 [0.05, 5.29], 0.5580,	0.03 [0.00, 1.1E <sup>8</sup> ], 0.7484,	NA   	NA   	0.48 [0.04, 5.30], 0.5473,	<b>0.03</b> <b>[0.00,</b> <b>1.8E<sup>8</sup>],</b> <b>0.7549,</b>	0.3 [0.03, 2.72], 0.2847, 0%

		I <sup>2</sup>	0%,	0%			0%	<b>0%</b>	
<b>3.3 Sauerstoff- entsättigung (3)</b>	1, 1 (Ja)	RR [95% KI], p-Wert, I <sup>2</sup>	0.97 [0.56, 1.70] 0.9206, 0%	0.91 [0.51, 1.62] 0.7506, 0%	0.98 [0.57, 1.71] 0.9550, 0%	0.91 [0.51, 1.62] 0.7532, 0%	0.98 [0.56, 1.71] 0.9424, 0%	<b>0.91</b> <b>[0.51,</b> <b>1.62]</b> <b>0.7518,</b> <b>0%</b>	1.35 [0.30, 6.18], 0.6967, 37%
<b>3.4 Sauerstoff- entsättigung (3)</b>	1, 0 (Ja)	RR [95% KI], p-Wert, I <sup>2</sup>	3.2 [1.72, 5.94], 0.0002, 46%	2.88 [1.94, 4.27], < 0.0001, 0%	3.04 [1.70, 5.43], 0.0002, 38%	2.88 [1.94, 4.27], < 0.0001, 0%	3.19 [1.72, 5.91], 0.0002, 46%	<b>2.88</b> <b>[1.94,</b> <b>4.27],</b> <b>&lt; 0.0001,</b> <b>0%</b>	3.19 [1.72, 5.91], 0.0002, 46%
<b>3.6 Hypotension (4)</b>	2, 1 (Nein)	RR [95% KI], p-Wert, I <sup>2</sup>	0.59 [0.38, 0.93], 0.0225, 0%	0.59 [0.37, 0.94], 0.0271, 0%	0.59 [0.38, 0.93], 0.0219, 0%	0.59 [0.38, 0.94], 0.0273, 0%	0.59 [0.38, 0.93], 0.0225, 0%	<b>0.59</b> <b>[0.37,</b> <b>0.94],</b> <b>0.0271,</b> <b>0%</b>	0.58 [0.23, 1.48], 0.2517, 16%
<b>3.7 Bradykardie (2)</b>	0, 2 (Nein)	RR [95% KI],	1.0 [0.07, 15.07],	1.0 [0.00, 1.0E <sup>12</sup> ],	NA	NA	1.0 [0.07, 15.07],	<b>1.0</b> <b>[0.00,</b> <b>1.0E<sup>12</sup>],</b>	NA

		p-Wert, I <sup>2</sup>	1.0, 0%	1.0, 0%			1.0, 0%	<b>1.0, 0%</b>	
<b>3.10 Pruritus (7)</b>	1, 0 (Ja)	RR [95% KI], p-Wert, I <sup>2</sup>	0.75 [0.48, 1.18], 0.2182, 29%	0.78 [0.51, 1.18], 0.2366, 21%	0.75 [0.48, 1.18], 0.2170, 29%	0.78 [0.51, 1.18], 0.2368, 21%	0.75 [0.48, 1.18], 0.2154, 29%	<b>0.78 [0.51, 1.18], 0.2370, 21%</b>	0.75 [0.48, 1.18], 0.2154, 29%
<b>3.12 Apgar Score &lt; 7 nach 5 min (5)</b>	2, 2 (Nein)	RR [95% KI], p-Wert, I <sup>2</sup>	1.26 [0.65, 2.43], 0.4944, 0%	1.26 [0.62, 2.57], 0.5193, 0%	1.28 [0.66, 2.47], 0.4596, 0%	1.26 [0.62, 2.57], 0.5209, 0%	1.26 [0.65, 2.43], 0.4904, 0%	<b>1.26 [0.62, 2.57], 0.5197, 0%</b>	1.28 [0.65, 2.51], 0.4801, 0%
<b>3.14 Notwendigkeit für Naloxon (2)</b>	1, 1 (Ja)	RR [95% KI], p-Wert, I <sup>2</sup>	0.34 [0.03, 3.82], 0.3846, 0%	0.02 [0.00, 1.6E <sup>8</sup> ], 0.7247, 0%	NA	NA	0.46 [0.04, 4.88], 0.5200, 0%	<b>0.02 [0.00, 1.6E<sup>8</sup>], 0.7447, 0%</b>	0.2 [0.03, 1.15], 0.0720, 0%
<b>3.15 FHR/CTG Anomalien</b>	1, 0 (Nein)	RR	1.54	1.88	1.53	1.88	1.54	<b>1.88</b>	1.54 [0.50, 4.75],

(5)		[95% KI], p-Wert, I <sup>2</sup>	[0.50, 4.75], 0.4499, 46%	[0.63, 5.61], 0.2578, 35%	[0.52, 4.54], 0.4410, 44%	[0.63, 5.64], 0.2600, 35%	[0.50, 4.75], 0.4499, 46%	<b>[0.63, 5.61], 0.2578, 35%</b>	0.4499, 46%
<b>3.18 Zusätzliche Analgesie (Escape- Analgesie) (6)</b>	2, 1 (Nein)	RR [95% KI], p-Wert, I <sup>2</sup>	7.47 [3.28, 16.99] < 0.0001, 0%	9.26 [3.73, 23.03] < 0.0001, 0%	9.66 [3.97, 23.52] < 0.0001, 0%	9.23 [3.71, 22.95] < 0.0001, 0%	7.65 [3.37, 17.38] < 0.0001, 0%	<b>9.27 [3.73, 23.03] &lt; 0.0001, 0%</b>	8.1 [3.5, 18.75], < 0.0001, 0%
<b>3.19 Kaiserschnitt (9)</b>	1, 0 (Nein)	RR [95% KI], p-Wert, I <sup>2</sup>	0.99 [0.81, 1.21], 0.9076, 0%	1.0 [0.82, 1.22], 0.9858, 0%	0.99 [0.81, 1.21], 0.9058, 0%	1.0 [0.82, 1.22], 0.9857, 0%	0.99 [0.81, 1.21], 0.9067, 0%	<b>1.0 [0.82, 1.22], 0.9857, 0%</b>	0.99 [0.81, 1.21], 0.9067, 0%
<b>3.20 Rate der unterstützten Geburt (8)</b>	1, 0 (Nein)	RR [95% KI], p-Wert, I <sup>2</sup>	0.92 [0.66, 1.26], 0.5914, 0%	0.94 [0.68, 1.30], 0.6917, 0%	0.92 [0.66, 1.26], 0.5926, 0%	0.94 [0.68, 1.30], 0.6918, 0%	0.92 [0.66, 1.26], 0.5914, 0%	<b>0.94 [0.68, 1.30], 0.6917, 0%</b>	0.92 [0.66, 1.26], 0.5914, 0%

<b>3.26 Reanimation des Neugeborenen (2)</b>	2, 0 (Nein)	RR [95% KI], p-Wert, I <sup>2</sup>	1.01 [0.04, 24.25], 0.9933, 57%	1.09 [0.00, 3.1E <sup>8</sup> ], 0.9929, 0%	NA	NA	1.02 [0.04, 25.09], 0.9901, 57%	<b>1.03</b> <b>[0.00,</b> <b>3.4E<sup>8</sup>],</b> <b>0.9980,</b> <b>0%</b>	1.02 [0.04, 25.09], 0.9901, 57%
<b>4.1 Sauerstoffsättigung (2)</b>	0, 2 (Nein)	RR [95% KI], p-Wert, I <sup>2</sup>	1.0 [0.06, 15.66], 1.0, 0%	1.0 [0.00, 1.0E <sup>12</sup> ], 1.0, 0%	NA	NA	0.98 [0.06, 15.37], 0.9896, 0%	<b>0.98</b> <b>[0.00,</b> <b>1.0E<sup>12</sup>],</b> <b>0.9989,</b> <b>0%</b>	NA
<b>4.3 Hypotension (2)</b>	0, 2 (Nein)	RR [95% KI], p-Wert, I <sup>2</sup>	1.0 [0.06, 15.66], 1.0, 0%	1.0 [0.00, 1.0E <sup>12</sup> ], 1.0, 0%	NA	NA	0.98 [0.06, 15.37], 0.9896, 0%	<b>0.98</b> <b>[0.00,</b> <b>1.0E<sup>12</sup>],</b> <b>0.9989,</b> <b>0%</b>	NA
<b>4.4 Bradykardie (2)</b>	0, 2 (Nein)	RR [95% KI], p-Wert,	1.0 [0.06, 15.66], 1.0,	1.0 [0.00, 1.0E <sup>12</sup> ], 1.0,	NA	NA	0.98 [0.06, 15.37], 0.9896,	<b>0.98</b> <b>[0.00,</b> <b>1.0E<sup>12</sup>],</b> <b>0.9989,</b>	NA

		I <sup>2</sup>	0%	0%			0%	<b>0%</b>	
<b>4.8 Notwendigkeit für Naloxon (2)</b>	0, 2 (Nein)	RR [95% KI], p-Wert, I <sup>2</sup>	1.0 [0.06, 15.66], 1.0, 0%	1.0 [0.00, 1.0E <sup>12</sup> ], 1.0, 0%	NA	NA	0.98 [0.06, 15.37], 0.9896, 0%	<b>0.98</b> <b>[0.00,</b> <b>1.0E<sup>12</sup>,</b> <b>0.9989,</b> <b>0%</b>	NA

### Fußnoten

<sup>1</sup> Review Manager 5 ignoriert 0/0-Ereignisse und verwendet eine konstante Kontinuitätskorrektur von 0.5 für Studien ohne Ereignisse in einem Arm. Für den reziproken, den empirischen und den konstanten Ansatz einschließlich 0/0-Ereignis-Studien wurde die TSA-Software verwendet. Durch die Verwendung von TSA besteht keine Möglichkeit, die Mantel-Haenszel-Methode zu wählen (nur eine inverse Varianz möglich), die zu kleinen Abweichungen innerhalb der Ergebnisse führen kann.

Es wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, indem unterschiedliche Ansätze für die Behandlung von Null-Ereignis-Studien (reziproke, empirische und konstante Methode) in Metaanalysen mit zwei oder mehr Studien verwendet wurden.

### Abkürzungen:

**KI:** Konfidenzintervall; **NA:** nicht verfügbar/ nicht anwendbar; **RR:** Risikoverhältnis, *risk ratio*

### 3.8.11 Interventionen

Tabelle 18: Interventionen

Studie	Vergleich	Dauer der Analgesie <sup>1</sup>	Hintergrundinfusion [ $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ ]	Bolusdosis	Geschwindigkeit der Bolusgabe (berechnet)	Eskalation der Bolusgabe auf Anfrage	Sperrzeit [min]	Maximaldosis	Gesamte verabreichte Dosis <sup>2</sup>
<b>Balki 2007</b>	Remifentanyl variable Infusion, konstanter Bolus	463	0.025	0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}$	NA	0.5 - 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ , alle 15 min	2	3000 $\mu\text{g}$ in 4 h	474 (188 - 925) $\mu\text{g}/\text{h}$
<b>Blair 2005</b>	Pethidin PCA	147.5 $\pm$ 79	Nein	40 $\mu\text{g}$	133.33 $\mu\text{g}/\text{min}$	Nein	2	NA	NA
<b>Calderon 2006</b>	Meperidin IM	280 $\pm$ 55	0.025	50 $\mu\text{g}$	2 $\mu\text{g}/\text{min}$	Nein	30	NA	NA
<b>Douma 2010</b>	(1) Meperidin PCA	234 $\pm$ 136	Nein	40 $\mu\text{g}$	NA	Nein	2	1200 $\mu\text{g}/\text{h}$	1840 $\pm$ 1090 $\mu\text{g}$

	(2) Fentanyl PCA								
<b>Douma 2011</b>	EDA	286 ± 145	Nein	40µg	66.67 µg/min	Nein	2	1200 µg/h	2817 ± 1564 µg
<b>Douma 2015</b>	EDA	192 ± 116	Nein	40µg	66.67 µg/min	Nein	2	1200 µg/h	1417 µg
<b>EI- Kerdawy 2010</b>	EDA	NA	0.0	0.25 µg/kg	1.5 µg/(kg*min)	Nein	5	3000 µg in 4 h	NA
<b>Evron 2005</b>	Meperidin IV	NA	Nein	20 µg	NA	5 µg Schritte, alle 15 - 20 min	3	1500 µg/h	1034.5 (133 - 4021) µg
<b>Evron 2008</b>	EDA	NA	0.025	20 µg	NA	25% Steigerung alle 15 - 20 min	3	NA	8.5 ± 2.2 µg/(kg*h)
<b>Freeman 2015</b>	EDA	236 (128 - 376)	Nein	30 µg	NA	Steigerung auf 40 µg oder Senkung auf 20 µg	3	40 µg pro Bolus	NA

<b>Ismail 2012</b>	EDA/CSE	NA	Nein	25 µg	25 µg/min	Eskalationsschema (0.1 – 0.2 – 0.3 – 0.5 – 0.7 – 0.9 µg/kg) bis zur Maximaldosis von 0.9 µg/kg	1	25 µg/mL + 0.9 µg/kg pro Bolus	NA
<b>Khooshideh 2015</b>	Remifentanyl IV	NA	Nein	0.25 µg/kg	NA	Erhöht auf 0.4 µg/kg (wenn VNRS ≥ 7)	4	0.4 µg/kg pro Bolus	942.6 ± 86.4 µg
<b>Ng 2011</b>	Pethidin IM	NA	Nein	25 µg (< 60 kg) oder 30 µg (≥ 60 kg)	6.67 µg/min	Nein	3.75-4.50	500 µg/h (berechnet)	NA
<b>Shen 2013</b>	Remifentanyl IV	151 <sup>3</sup>	Nein	0.1 µg/kg	0.2 µg/(kg*min)	0.1 µg/kg Schritte bis 0.4 µg/kg	2	0.4 µg/kg pro Bolus	1340 (1220 - 1480 [890 - 1680]) µg

<b>Stocki 2014</b>	EDA	NA	Nein	20 µg	NA	Bis zu 60 µg	2 min, 1 min auf Nachfrage	60 µg pro Bolus	1725 ± 1392 µg
<b>Stourac 2014</b>	EDA	162.75 ± 77.15	Nein	20 µg	NA	10 µg Schritte (wenn VAS Senkung < 2)	3	NA	NA
<b>Thurlow 2002</b>	Meperidin IM	NA	Nein	20 µg	60 µg/min	NA	3	NA	NA
<b>Tveit 2012</b>	EDA	225 ± 117.2	Nein	0.15 µg/kg	100 µg/min	0.15 µg/kg Schritte alle 15 min	2	Kein Limit	NA
<b>Volikas 2001</b>	Pethidin PCA	334 ± 260	Nein	0.5 µg/kg	NA	Nein	2	Kein Limit	3670 (120 - 4880) µg (Mittelwert (Spanne))
<b>Volmanen 2008</b>	EDA	Max. 60	Nein	25 µg	25 µg/min	Eskalationsschema (0.1 – 0.2 – 0.33 – 0.5 – 0.7 –	1	25 µg/mL + 0.9	0.14 (0.08 - 0.18 [0.03 -

						0.9 µg/kg) bis zur Maximaldosis von 0.9 µg/kg		µg/kg pro Bolus	0.32]) µg/(kg*min)
--	--	--	--	--	--	---	--	--------------------	-----------------------

<sup>1</sup>Mittelwert ± SD, Median (Spanne) [min]

<sup>2</sup>Mittelwert ± SD, Median (Spanne [IQR])

<sup>3</sup>Zeit vom Beginn der Remifentanil-Analgesie bis zur letzten Dosiserhöhung (50% survival, Kaplan-Meier cumulative event curve)

**Abkürzungen:**

**CSE:** kombinierte Spinal-/Epiduralanalgesie; **EDA:** epidurale Analgesie; **IM:** intramuskulär; **IV:** intravenös; **NA:** nicht verfügbar/  
nicht zutreffend; **PCA:** Patienten-kontrollierte Analgesie; **SD:** Standardabweichung

## **4 Diskussion**

In der vorliegenden Dissertation wurde die Effektivität und Sicherheit von Remifentanil gegenüber verschiedenen Kontrollinterventionen im geburtshilflichen Setting untersucht. Aufgrund mangelnder Datenlage ist die Evidenz zu dieser Fragestellung eingeschränkt, dennoch legen die Ergebnisse nahe, dass Remifentanil (PCA) im Hinblick auf die Effektivität und Sicherheit verglichen mit der Gabe anderer Opiode (IV/IM) oder anderer Opiode (PCA) überlegen ist. Im Gegensatz dazu scheint Remifentanil (PCA) im Vergleich zur epiduralen oder kombinierten spinal-epiduralen Analgesie unterlegen zu sein. Dabei gibt es jedoch endpunktspezifische Unterschiede in der Qualität des Evidenzgrades (GRADE) von „sehr niedrig“ bis „moderat“, wodurch das Vertrauen in die geschätzten Effekte variiert.

Hinsichtlich der anderen Komparatoren Remifentanil (kontinuierlich IV) und Remifentanil (unterschiedlicher Administrationsmodus) steht derzeit nur eine begrenzte Anzahl von Studien zur Verfügung, daher war es im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich, die Richtung des Effektes zuverlässig abzuschätzen. Dies begrenzt die Qualität der Evidenz.

Es konnte keine randomisierte kontrollierte Studie für den Vergleich von Remifentanil (PCA) mit einer Inhalationsanalgesie oder Placebo-/ keine Behandlung identifiziert werden, daher kann die vorliegende Dissertation diesbezüglich keine Aussage treffen.

### **4.1 Vollständigkeit und Anwendbarkeit der Ergebnisse**

Die untersuchten Teilnehmergruppen waren relativ homogen. Hochrisiko-Schwangerschaften wurden in allen Studien außer einer [55] (Frauen mit Präeklampsie) ausgeschlossen. Die Studienteilnehmerinnen mussten gesund sein (ohne systemische oder schwere Erkrankungen) und der Fetus sollte sich in Schädellage befinden. Zwei Studien schlossen Frauen ab der 32. Schwangerschaftswoche ein [50, 55], alle übrigen Schwangerschaften waren termingerecht. Daher können die Ergebnisse auf risikoarme, aber nicht gleichermaßen auf risikoreiche Schwangerschaften angewendet werden.

Die meisten Studien wurden in Europa (11 Studien) oder dem Mittleren Osten durchgeführt (sechs Studien), alle anderen geographischen Regionen waren hingegen unterrepräsentiert. Die Ergebnisse können sich somit auf der ganzen Welt je nach klinischen Standards und Rahmenbedingungen unterscheiden. Um Unterschiede oder Ähnlichkeiten hinsichtlich der Verwendung von Remifentanil im PCA-Modus zu detektieren, müssen weitere Studien in anderen Teilen der Welt durchgeführt werden.

In der Hälfte aller Studien wurde Remifentanil (PCA) mit epiduraler Analgesie verglichen, so dass hinsichtlich dieser Vergleichsgruppe für einige Endpunkte zuverlässige Ergebnisse im Bezug auf die Fallzahl vorliegen. Für die anderen Interventionen müssen die Ergebnisse mit Vorsicht betrachtet werden, weil nur wenige Studien Alternativen zur Schmerzlinderung während der Geburt untersuchten.

Ferner zeigten die inkludierten Studien viele Unterschiede in Bezug auf die Durchführung. In mehreren vorherigen Dosisfindungsstudien wurden verschiedene Anwendungsregime für Remifentanil untersucht, die als Grundlage für die aktuellen Studien dienten. Dosierungsschemata, Bolus-Anwendungen, Sperrzeiten der Pumpen und auch begleitende Medikamente (z. B. Entonox) waren in den Studien dennoch sehr unterschiedlich, wenngleich die Diskrepanzen klein erscheinen mögen. Trotzdem gab es Heterogenität bei der Durchführung der Studien, welche nicht vernachlässigt werden kann. Es kann demnach keine allgemeine Schlussfolgerung gezogen werden und weitere Studien mit vergleichbaren Designs müssen durchgeführt werden.

## **4.2 Qualität der Evidenz**

Die in dieser Übersichtsarbeit identifizierte Evidenz basiert auf 20 Studien mit Ergebnissen von 3569 teilnehmenden Frauen. Fünfzig Prozent (10 Studien: 2983 Teilnehmer) der Studien verglichen Remifentanil (PCA) mit Epiduralanalgesie/CSE, 20% (vier Studien: 216 Teilnehmer) mit einem anderen Opioid (IV/IM), 15% (drei Studien: 215 Teilnehmer) mit einem anderen Opioid (PCA), 10% (zwei Studien: 135 Teilnehmer) mit Remifentanil (IV) und 5% (eine Studie: 20 Teilnehmer) mit Remifentanil (unterschiedliches Regime). Es konnten keine

Studien identifiziert werden, die Remifentanil (PCA) mit inhalativer Analgesie oder Placebo/keiner Behandlung verglichen.

Hinsichtlich der 14 analysierbaren GRADE-Endpunkte konnte durch die sequentielle Studienanalyse (TSA) und die Überlegungen zur optimalen Informationsgröße (OIS) gezeigt werden, dass für fünf Endpunkte ausreichende Informationen vorlagen (Vergleich 1 (Remifentanil (PCA) versus ein anderes Opioid (IV/IM)): „Zufriedenheit mit der Schmerzlinderung“, „zusätzliche Analgesie (Escape-Analgesie)“, Vergleich 3 (Remifentanil (PCA) versus epidurale Analgesie/CSE): „Zufriedenheit mit der Schmerzlinderung“, „zusätzliche Analgesie (Escape-Analgesie)“, „Kaiserschnitttrate“). Für die übrigen neun GRADE-Endpunkte fehlen noch 13% bis zu 95% der Informationen, um eine suffiziente Aussage zu einer positiven Wirkung von Remifentanil oder einem Mangel an Wirkung treffen zu können.

Aus rein methodischer Sicht muss die Qualität der meisten inkludierten Studien als eher schlecht gewertet werden. Mit Blick auf die Herausforderungen im geburtshilflichen Setting muss allerdings festgestellt werden, dass in vielen Studien Versuche unternommen wurden, die vorgeschlagenen Qualitätskriterien umzusetzen, um das Risiko von Bias zu reduzieren. Insbesondere die Verblindung und die unvollständige Berichterstattung von Ergebnissen sind problematische Aspekte, die in 65% bzw. 45% der eingeschlossenen Studien für ein hohes Risiko für Verzerrung sorgten. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass die Verblindung aufgrund der Unterschiedlichkeit der Interventionen (z. B. intravenöse PCA-Anwendung im Vergleich zu neuraxialen Verfahren) in vielen Fällen nicht möglich war und dies daher kein direktes Zeichen für schlechte Studienqualität darstellt, obwohl es Ansätze zur Verbesserung gibt (siehe 4.6). Nichtsdestotrotz ist das Risiko von Bias in diesen Studien vorhanden und Studienergebnisse konnten daher beeinflusst worden sein. In der größten inkludierten Studie dieser Dissertation [50] spielt zudem die Verzerrung durch Selektion eine Rolle, da die Zuteilung der Probanden zur jeweiligen Gruppe vor dem Start der Behandlung für Teilnehmer und Personal aufgedeckt wurde. Um diese genannten Einschränkungen in der Studienqualität zu berücksichtigen, wurden Sensitivitätsanalysen hinsichtlich Selektionsbias, Performance- und

Detektionsbias sowie für inkomplette Ergebnisse durchgeführt. Die Qualität der Evidenz für GRADE-relevante Ergebnisse wurde um ein Level herabgestuft, wenn wesentliche Informationen aus den Studien mit hohem Risiko für Bias stammten, und um zwei Level, wenn es auch einen Einfluss auf die Robustheit des Effektschätzers gab.

Substanzielle statistische Heterogenität ( $I^2 > 50\%$ ) zwischen Studien wurde in 11 von 36 (30%) primären und GRADE-relevanten Endpunkten mit mindestens zwei Studien erkannt. Da nur einer dieser Endpunkte von sieben Studien und alle anderen Endpunkte von weniger als vier Studien berichtet wurden, wurden an dieser Stelle keine Subgruppenanalysen zur Erklärung der Heterogenität durchgeführt. In allen Fällen von erheblicher statistischer Heterogenität wurde die Qualität der Evidenz um ein Level herabgestuft (*downgrade* für Inkonsistenz).

Die vorher definierte Mindestanzahl zur Analyse eines Publikationsbias wurde auf 10 Studien für einen Endpunkt festgelegt. Da die größte Anzahl an Studien, die in einem einzelnen Endpunkt eines Vergleichs untersucht wurden, sich auf neun belief (Kaiserschnittrate), konnte der Publikationsbias in der aktuellen Dissertation nicht untersucht werden.

### **4.3 Mögliche Fehler- und Verzerrungsquellen im Reviewprozess**

Diese systematische Übersichtsarbeit wurde nach den Vorgaben des Cochrane-Handbuchs für systematische Interventions-Reviews erstellt [32]. Neben der Suche im *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group's Trials Register* wurden ClinicalTrials.gov, die *WHO International Clinical Trials Registry Plattform* (ICTRP) und Kongressbücher für unveröffentlichte, geplante und laufende Studienberichte sowie Abstracts als Quellen herangezogen. Es wurden Autoren mit veröffentlichten Studienprotokollen kontaktiert und um den tatsächlichen Status der jeweiligen Studie sowie Daten und Ergebnisse zur Einbeziehung gebeten. So konnte sichergestellt werden, dass alle potentiellen Studien in diesen Review eingeschlossen wurden.

Alle Schritte in dieser Arbeit wurden jeweils von zwei unabhängigen Personen überprüft. Im Falle von Meinungsverschiedenheiten wurde eine dritte oder auch vierte Person hinzugezogen. Die beiden Personen, die für die unabhängige Datenextraktion und kritische Bewertung verantwortlich waren, kommen aus

verschiedenen Forschungsbereichen, die nicht in direktem Bezug zu den untersuchten Interventionen stehen (wissenschaftliche Mitarbeiterin, Prüfärztin), wodurch potenzielle Befangenheiten minimiert wurden.

Wenn ohne Begründung Ergebnisse in den Studien fehlten, wurden die jeweiligen Autoren nicht für weitere Informationen kontaktiert (z. B. für die Gründe des Fehlens), da eine Verzerrung hinsichtlich der Berichterstattung verhindert werden sollte. Es wurden an dieser Stelle nur bereits publizierte Daten verwendet. Im Falle unbekannter Stichprobengrößen wurde allerdings Kontakt mit den Autoren aufgenommen (z. B. wenn die Größe der Studiengruppen für verschiedene Zeitpunkte nicht einzeln berichtet wurde).

Mehrere Studien berichteten die Daten als Median mit IQR und nicht als Mittelwert mit Standardabweichung. Diese Daten wurden eingeschlossen, wenn sie symmetrisch waren und wurden unter Verwendung des Cochrane-Handbuchs [32] umgerechnet. Einige Daten mussten grafisch extrahiert werden (Zufriedenheit, Schmerzwerte) und wurden unabhängig von zwei Personen auf Korrektheit überprüft, um Abweichungen zu minimieren.

Die Anwendungen der TSA- und OIS-Ansätze können helfen, die Qualität der Evidenz hinsichtlich der Power (Fallzahl) zuverlässiger zu beurteilen. Deshalb wurden die TSA- und OIS-Ansätze in die Bewertung der fehlenden Präzision einbezogen (GRADE). Da die Annahmen für TSA- und OIS-Berechnungen nachträglich (*post hoc*) durchgeführt wurden, wurden die Annahmen aus den gepoolten Schätzungen adaptiert, entweder aus Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial (*low bias* basiert) oder allen metaanalysierten Studien (empirisch). Die Annahmen mögen der klinischen Praxis nicht in jedem Fall völlig gerecht werden, und gelegentlich können sie einen Unterschied zwischen den Gruppen berücksichtigen, der nicht mit der klinischen Erfahrung übereinstimmt. Allerdings ist es ein objektiver Ansatz, um die grundlegenden Bedingungen festzulegen.

Darüber hinaus können TSA- oder OIS-Überlegungen Risiken von Verzerrung nicht berücksichtigen, weshalb Studien mit hohem Verzerrungspotenzial idealerweise nicht in den Analysen enthalten sind. Aufgrund der begrenzten Anzahl von Studien in dieser Dissertation wurden alle verfügbaren Studien

unabhängig von ihren Bias-Risiken einbezogen. Wie bereits erwähnt, stützt sich die TSA in diesem Review auf Annahmen, die sich entweder aus allen *low risk of bias*-Studien oder aus der besten Studie (Gesamtrisiko für Verzerrungen) zusammensetzen, und aus allen Studien, die für den jeweiligen Endpunkt verfügbar waren (empirisch). Daher können Annahmen selbst von Bias betroffen sein. Dies sind zweifellos Einschränkungen dieser Übersichtsarbeit.

In dieser Dissertation wurden alle Studien in die Metaanalysen aufgenommen, selbst wenn sie Null-Ereignisse in beiden Armen aufwiesen. Durch Einbeziehung dieser Studien sollte das Risiko der Überschätzung der Größe des gepoolten Effektes minimiert werden. Die Einbeziehung dieser Studien ermöglichte die Abschätzung eines gepoolten Effekts unter Verwendung der TSA-Software für sechs Endpunkte (Vergleich 1: Pruritus, Vergleich 3: Bradykardie, Vergleich 4: Atemdepression, Hypotonie, Bradykardie, Notwendigkeit von Naloxon), die mit dem Review Manager 5 nicht berechnet werden konnten.

#### **4.4 Übereinstimmungen und Unterschiede zu anderen aktuellen Übersichtsarbeiten**

Es gibt fünf andere systematische Übersichtsarbeiten mit oder ohne Metaanalysen, die das Thema „Remifentanil in der Geburtshilfe“ behandeln und bis März 2016 veröffentlicht worden sind [5, 29, 30, 74, 75].

Leong [30] durchsuchte fünf Datenbanken (MEDLINE, CINAHL, Embase, CENTRAL und *Maternity and Infant Care* Datenbanken) von 1998 bis 2010 nach randomisierten, kontrollierten Studien, in denen Remifentanil (Patientenkontrolliert oder durch den behandelnden Arzt gesteuert) mit Meperidin (IM, IV oder PCA) unter der Geburt verglichen wurde. Im Gegensatz zur vorliegenden Dissertation wurde keine Unterscheidung zwischen den Verabreichungsformen von Remifentanil oder Meperidin gemacht. Die Verringerung der Schmerzen wurde als primäres Ergebnis ausgewählt (VAS 0 bis 100 mm). Weitere Endpunkte waren mütterliche Nebenwirkungen (Sedierung, Sauerstoffentsättigung, Bradyпноe) und Auswirkungen auf das Neugeborene (Apgar Scores, Nabelschnur-pH, neurologische und adaptive Kapazität). Sieben Studien mit 349 Frauen erfüllten die Einschlusskriterien und drei Studien mit 233

Teilnehmern wurden in die Metaanalyse eingeschlossen. Alle Studien außer einer [72], die sich mit Remifentanil in einem Arzt-gesteuerten Modus beschäftigte, wurden ebenfalls in diese Arbeit aufgenommen. Als Ergebnis berichteten Leong und Kollegen, dass Remifentanil die VAS-Punktzahl nach einer Stunde um 25 mm im Vergleich zu Meperidin verringerte. Dies entspricht auch dem Ergebnis in der vorliegenden Arbeit, welche eine Schmerzreduktion von 1.26 cm bis 2.8 cm auf einer VAS von 0 bis 10 cm nach 30 Minuten/einer Stunde zeigte. Sowohl Leongs als auch der vorliegende Review konnten keine definitive Schlussfolgerung in Bezug auf mütterliche und neonatale Nebenwirkungen aufgrund einer unzureichenden Datenlage zeigen. Leong und Kollegen führten eine qualitative Analyse durch, während in der vorliegenden Dissertation eine quantitative durchgeführt wurde. Die Autoren bewerteten ebenfalls das Risiko für Bias nach dem Cochrane-Handbuch, allerdings enthält diese Dissertation ein kritischeres Urteil hinsichtlich des Verzerrungsrisikos.

Liu [29] führte eine Suche in drei Datenbanken (PubMed, Embase, *Cochrane Library*) sowie eine händische Suche bis November 2012 nach RCTs durch, die Remifentanil (PCA) mit Epiduralanalgesie während der Geburt verglichen. Die primären Endpunkte waren Schmerzen nach ein und zwei Stunden. Übelkeit, Erbrechen, Pruritus und pH-Werte des arteriellen Nabelschnurblutes wurden als sekundäre Endpunkte definiert. Fünf Studien mit 886 Teilnehmern wurden in qualitativen und quantitativen Analysen eingeschlossen, die auch alle Gegenstand der vorliegenden Dissertation waren. Die Autoren schlussfolgerten, dass epidurale Analgesie zu größerer Schmerzlinderung als Remifentanil (mittlerer Unterschied nach einer Stunde: 1.9 cm auf einem VAS 0 bis 10 cm) führte, allerdings konnten für sekundäre Endpunkte keine definitiven Ergebnisse vorgelegt werden. Die Ergebnisse zur Schmerzlinderung sind optimistischer als die Ergebnisse in der vorliegenden Dissertation mit einer Verschlechterung von 0.57 cm auf 1.43 cm auf einer VAS von 0 bis 10 cm hinsichtlich Remifentanil (PCA). Das Risiko für Bias nach Cochrane sowie die GRADE-Bewertung wurden ebenfalls durchgeführt. Auch hier war die Bewertung in der vorliegenden Arbeit kritischer.

Schnabel [5] durchsuchte systemisch zwei Datenbanken (*Cochrane Library* und MEDLINE) bis August 2011 nach RCTs, in denen Remifentanil (PCA) mit beliebigen anderen Ansätzen zur Schmerzlinderung während der Geburt verglichen wurde. Der primäre Endpunkt war die Konversion zur epiduralen Analgesie. Als sekundäre Endpunkte wurden Schmerzscores nach einer Stunde definiert, zusätzlich wurde die Art der Entbindung, die mütterliche Zufriedenheit sowie maternale und neonatale Nebenwirkungen untersucht. Zwölf RCTs mit insgesamt 593 Patientinnen wurden inkludiert, von denen 11 Studien Gegenstand der Metaanalyse waren. Zwei der zwölf Studien wurden in der vorliegenden Dissertation aufgrund des Cross-over-Designs [65] und der nicht Patienten-kontrollierten Analgesie [72] nicht eingeschlossen. Die Autoren schlussfolgerten, dass die Administration von Remifentanil im Vergleich zu Pethidin mit niedrigeren Konversionsraten zur Epiduralanalgesie, niedrigeren Schmerzraten nach einer Stunde (Mittelwertsdifferenz -2.17 cm) und höherer Zufriedenheit assoziiert war. Diese Ergebnisse wurden in der vorliegenden Arbeit bestätigt. Im Vergleich zu epiduraler Analgesie war Remifentanil (PCA) mit höheren Schmerzwerten nach einer Stunde (Mittelwertsdifferenz 1.89 cm) vergesellschaftet. Dieses Ergebnis ist optimistischer als das Resultat in der vorliegenden Dissertation. Für alle anderen oben genannten Endpunkte konnte bei Schnabel et al. kein definitives Ergebnis genannt werden. Die Risikobewertung wurde mittels der Oxford-Skala durchgeführt, die einige Nachteile im Gegensatz zum „*risk of bias*“ aufweist.

Stourac [74] durchsuchte vier Datenbanken (*US National Library of Medicine*, PubMed, SCOPUS und *Web of Science database*) bis Dezember 2014 nach RCTs, die über die Administration von Remifentanil berichteten (PCA oder kontinuierlich IV). Es waren 44 Artikel geeignet und wurden in den Review aufgenommen. Fünfzehn RCTs, die Schmerzen zum Zeitpunkt 0 und eine Stunde nach Beginn der Analgesie berichteten, wurden analysiert. Zwei der 15 randomisierten Studien wurden nicht in die vorliegende Dissertation aufgenommen, da entweder eine falsche Intervention (PCA versus PCA [71]) untersucht wurde oder ein Cross-over-Design [65] verwendet wurde. Stouracs Metaanalyse zeigte eine signifikante Abnahme der VAS-Werte von 0 auf eine

Stunde in der Remifentanil-Gruppe (Fixed-effects-model -2.8). Es wurde kein Vergleich zwischen Remifentanil und anderen Interventionen gezogen und keine anderen Endpunkte wurden analysiert. Daher ist es nicht möglich, einen Bezug zur vorliegenden Arbeit herzustellen.

Van de Velde [75] fand im Januar 2015 36 Studien, die Remifentanil (PCA) im geburtshilflichen Setting untersuchten. Es wurde keine Metaanalyse durchgeführt, aber Ergebnisse in Bezug auf schmerzlindernde Wirksamkeit, Modalitäten der PCA und mütterliche Sicherheit wurden qualitativ beschrieben. Drei der bereits erwähnten Reviews [5, 29, 30] wurden inkludiert, zusätzlich zu zwei RCTs [60, 62], die auch in der vorliegenden Dissertation eingeschlossen wurden. Es wurde festgestellt, dass Remifentanil (PCA) eine bessere Schmerzlinderung lieferte als andere Opioide, der Epiduralanalgesie allerdings unterlegen war. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den Ergebnissen, die in der vorliegenden Arbeit mit einer quantitativen Analyse herausgestellt wurde.

Zusammenfassend zeigten die vorangegangenen Übersichtsarbeiten ähnliche Effekte (Richtung der geschätzten Effekte). Allerdings ist die vorliegende Dissertation kritischer hinsichtlich der Qualität der verfügbaren Evidenz als jede andere vorherige Arbeit.

Die Inklusion von neueren und aktuellen Studien zum Thema Remifentanil in der Geburtshilfe verbesserte die Präzision und die externe Validität der vorliegenden Arbeit. Zusätzlich wurden Studien mit Null-Ereignissen in die Metaanalyse integriert, die Präzision bzw. fehlende Präzision der jeweiligen Effektschätzer für jeden GRADE-relevanten Endpunkt durch TSA oder OIS bestimmt, die Robustheit der Effektschätzer durch Sensitivitätsanalysen getestet und Hintergrundinformationen zu den jeweiligen Studien bereitgestellt.

#### **4.5 Implikationen für die Praxis**

Basierend auf der vorliegenden Dissertation gibt es zumeist Evidenz von geringer Qualität für die Praxis und die folgenden Schlussfolgerungen können nur auf gesunde Frauen mit einer unkomplizierten und termingerechten Schwangerschaft angewendet werden.

Remifentanil liefert im Rahmen einer Patienten-kontrollierten Analgesie eine stärkere Schmerzlinderung zu frühen Zeitpunkten der Geburt und Frauen sind im

Vergleich zu anderen Opioiden, die entweder IV/IM oder mittels PCA verabreicht werden, zufriedener. Diese Ergebnisse gelten unabhängig von allen Dosierungen und Regimes in den Remifentanil (PCA) und IV/IM Opioid-Gruppen. Im Gegensatz dazu ist Remifentanil (PCA) gegenüber epiduraler Analgesie oder CSE in Bezug auf die Schmerzreduktion („früh“) und Zufriedenheit mit der Schmerzlinderung unterlegen. Die Datenlage zu anderen Komparatoren hinsichtlich der Wirksamkeit ist unzureichend (Remifentanil (verschiedene PCA-Regimes)) oder fehlt (Remifentanil (IV), inhalative Analgesie oder Placebo).

Es liegen keine ausreichenden Informationen hinsichtlich der Sicherheitsaspekte für Mütter und Neugeborene vor, vor allem für die relevanten Sicherheitsendpunkte „mütterliche Apnoe“, „mütterliche Atemdepression“ und „Apgar Score weniger als sieben nach fünf Minuten“. Basierend auf den vorhandenen Daten kann geschlussfolgert werden, dass Remifentanil (PCA) in Bezug auf mütterliche Apnoe, Sauerstoffentsättigung und opioidinduzierten Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Sedierung einer epiduralen Analgesie unterlegen ist. In Bezug auf die Neugeborenen gibt es keine Evidenz dafür, dass das Risiko für niedrige Apgar Scores nach fünf Minuten unter Remifentanil (PCA) im Vergleich zur Epiduralanalgesie erhöht ist. Informationen zur Bewertung anderer Komparatoren in Bezug auf die Sicherheit sind unzureichend (anderes Opioid (IV/IM), anderes Opioid (PCA), Remifentanil (kontinuierlich IV), Remifentanil (verschiedene PCA-Regimen)) oder fehlen noch (inhalative Analgesie und Placebo).

Evidenz von moderater Qualität zeigt, dass Remifentanil (PCA) mit geringerem Risiko für die Anforderung von zusätzlicher Analgesie im Vergleich zu anderen Opioiden (IV/IM) assoziiert ist, allerdings ein höheres Risiko im Vergleich zur Epiduralanalgesie aufweist. Andere Opiode außer Remifentanil, die über PCA verabreicht wurden, waren mit ähnlichen Risiken für die Anforderung der zusätzlichen Analgesie verbunden, allerdings ist die Qualität der Evidenz für diese Aussage gering.

Es gibt keinen Unterschied hinsichtlich des Risikos einer Kaiserschnittentbindung zwischen Remifentanil (PCA) und anderen Opioiden, die IV/IM verabreicht wurden. Allerdings könnte Remifentanil (PCA) mit einem erhöhten Risiko im

Vergleich zu anderen Opioiden (PCA) verbunden sein. Letztendlich gibt es Evidenz von moderater Qualität dafür, dass kein Unterschied zwischen Remifentanil (PCA) und Epiduralanalgesie/CSE hinsichtlich der Kaiserschnitttrate existiert.

Insbesondere in Bezug auf mütterliche und neonatale Sicherheit sind weitere Forschungsergebnisse notwendig, welche die aktuelle Datenlage verändern könnten.

#### **4.6 Implikationen für die Forschung**

Um Frauen bei der Verwendung von Remifentanil (PCA) hinsichtlich der schmerzlindernden Wirkung und des Risikos von unerwünschten Ereignissen zuverlässig informieren zu können, werden zusätzliche Informationen zu den bereits vorliegenden benötigt. Im folgenden Abschnitt wird auf die verbleibenden Wissenslücken, Möglichkeiten und Wege zum Erlangen höherwertiger Evidenz hingewiesen.

Im Allgemeinen werden mehr Teilnehmer inklusive Hochrisikogruppen in prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studien aller Vergleiche für die meisten relevanten Endpunkte benötigt. Vor allem sind Studien erforderlich, die Remifentanil (PCA) mit Remifentanil (IV) oder Remifentanil in anderen Regimen vergleichen, um den optimalen Modus der Remifentanil-Verabreichung in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit zu finden. In dieser Hinsicht wären auch Dosis-Wirkungs-Studien informativ. Studien, die das gleiche Regime untersuchen, sollten standardisierter und vergleichbarer sein. Relevante unerwünschte Ereignisse wie „Apnoe“ und „Atemdepression“ werden zu wenig berichtet. Systematischere interventionelle Studien sind erforderlich, um die Sicherheit für Mütter zuverlässig beurteilen zu können. Das gleiche gilt für alle Endpunkte, die als unerwünschte Ereignisse bei Neugeborenen zusammengefasst werden können.

Darüber hinaus sind einige patientenrelevante Endpunkte wie „Gefühl der Kontrolle während des Geburtsvorgangs“, „Zufriedenheit mit der Geburtserfahrung“ und „Wirkung auf Mutter-Baby-Interaktion“ nicht durch die inkludierten Studien untersucht worden. Allerdings können diese Ergebnisse für

Frauen von Interesse sein, die zwischen verschiedenen Optionen für die geburtshilfliche Analgesie wählen müssen.

In Bezug auf methodische Aspekte und Studienqualität sollten einige relevante Punkte bei der Planung und Durchführung künftiger qualitativ hochwertiger Studien berücksichtigt werden. Zur Vermeidung von Selektions-Bias sollte die Randomisierung erst nach der Anfrage für Analgesie erfolgen. In Szenarien, in denen die Verblindung von Teilnehmern und des Personals schwierig oder naturgemäß beinahe unmöglich ist (z. B. IV-PCA-Gerät im Vergleich zur epiduralen Analgesie oder unterschiedliche pharmakokinetische Profile der untersuchten Interventionen), sollten zumindest Versuche unternommen werden, die Ergebnisbewertung (*outcome assessment*) zu verblinden, wann immer dies möglich ist. Für einige Endpunkte wie „Gesamtzufriedenheit mit der Schmerzlinderung“, die erhoben werden können, nachdem die Intervention beendet ist, kann die Bewertung des Ergebnisses durch Personal erfolgen, das nicht an der Studie beteiligt gewesen ist. Andere theoretische Optionen sind der Versuch der Verblindung durch Dummies für epidurale und intravenöse PCA-Geräte in Kombination mit auswertendem Personen, die nicht anderweitig in die Studie involviert sind. Allerdings können solche Interventionen am Ende unter Berücksichtigung der pharmakokinetischen und dynamischen Profile der konkurrierenden Interventionen nicht zuverlässig sein. Wenn eine Verblindung machbar und sinnvoll erscheint, kann die Wirksamkeit der Verblindung durch die Befragung der Studienteilnehmer beurteilt werden, indem diese ein paar Tage später schätzen sollen, welcher Intervention sie zugeteilt worden sind. Nach dem Abgleich kann man beurteilen, ob die Verblindung für die Teilnehmer funktioniert hat.

Die vorliegende Dissertation identifizierte das Risiko für Attrition Bias als eine weitere Problematik in der Hälfte aller eingeschlossenen Studien. In zahlreichen Studien fehlten für einige Endpunkte ohne Angabe von Gründen mehr als 15% der Daten. So konnte nicht beurteilt werden, ob der Mangel in der Berichterstattung in Verbindung mit dem Endpunkt steht. Wenn fehlende Daten nicht vermeidbar sind, sollten die Gründe dafür berichtet werden. Da gelegentlich auch wissenschaftliche Zeitschriften das Verkürzen von Artikeln fordern, die zu

unvollständigen Ergebnissen führen können, sollte die Veröffentlichung einer verkürzten Version mit zusätzlichen Materialien (komplette Tabellen) im Internet im Sinne eines Online-Appendix gefördert werden.

Außerdem sollte in jedem Fall eine prospektive Studienregistrierung erfolgen [76].

In den eingeschlossenen Studien wurde häufig eine Datenanalyse auf einer per-Protokoll-Basis durchgeführt. Allerdings ist für interventionelle Studien mit dem Ziel, die Überlegenheit einer Gruppe zu zeigen, eine ITT-Analyse oft vorzuziehen. Die Zuteilung und Vergleichbarkeit der Interventionsgruppen wird beibehalten und zeigt damit mögliche Unzulänglichkeiten der untersuchten Interventionen. Eine per-Protokoll-Analyse kann als zusätzliche Analyse verwendet werden, da der wahre Effekt durch eine ITT-Analyse unterschätzt sein kann. Bei hohen Cross-over-Raten kann die Datenanalyse von unerwünschten Ereignissen zusätzlich als eine *as-treated*-Analyse durchgeführt werden, um die Häufigkeit und Schwere von unerwünschten Ereignissen aufzudecken.

Zudem wurde eine wesentliche Heterogenität in der Definition, Messung und Berichterstattung von Endpunkten identifiziert. Standardisierte Definitionen wären hilfreich, zum Beispiel für Apnoe (Atemfrequenz von Null für mindestens 20 s), Atemdepression (weniger als acht Atemzüge/Minute) und Sauerstoffentsättigung ( $\leq 95\%$  und  $\leq 92\%$  SpO<sub>2</sub> nach einer, zwei und fünf Minuten). Die Einschätzung der „Zufriedenheit mit der Schmerzlinderung“ und „Schmerzintensität“ sollte mittels der Verwendung der gleichen Skalen (z. B. VAS 0 bis 10 cm) zu gleichen Zeitpunkten (innerhalb von 24 Stunden nach der Entbindung für „Zufriedenheit“ und stündlich für „Schmerz“) standardisiert werden. Der Endpunkt „Schmerz“ sollte im idealen Fall zu einem frühen (z. B. einer Stunde nach Beginn der Analgesie) und einem späten Zeitpunkt (z. B. drei bis vier Stunden nach Beginn der Therapie) erfasst werden. Bewertungen zur „Zufriedenheit“ sollten mehrere Tage nach der Geburt wiederholt werden, um den unmittelbaren Einfluss der Geburtserfahrung zu vermeiden.

Begleitende Interventionen, die einen wahrscheinlichen Einfluss auf die Schmerzintensität oder das Auftreten von unerwünschten Ereignissen haben, müssen berichtet sein und gegebenenfalls auf ein Minimum reduziert werden. Dies

gilt sowohl für systemische als auch inhalative Analgesie sowie für Eingriffe mit Einfluss auf das Auftreten von Nebenwirkungen (z. B. ergänzender Sauerstoff).

#### **4.7 Zusammenfassung**

Es stehen mehrere analgetische Strategien zur Schmerzlinderung während der Geburt zur Verfügung. Zunehmend wird Remifentanil, ein kurz wirksames Opioid, aufgrund seiner besonderen pharmakologischen Eigenschaften als alternatives Analgetikum verwendet.

Ziel dieser Dissertation war die systematische Beurteilung der Wirksamkeit von Remifentanil, appliziert im Rahmen einer intravenösen patientenkontrollierten Analgesie (PCA) für Wehenschmerzen, zusammen mit der Analyse potentieller unerwünschter Ereignisse für die Mutter und das Neugeborene. Durch eine systematische Literatursuche verschiedener Datenbanken im Dezember 2015 wurden randomisierte kontrollierte Studien identifiziert, die Remifentanil (PCA) mit einem anderen Opioid (IV/IM), einem anderen Opioid (PCA), mit epiduraler Analgesie, mit Remifentanil (kontinuierlich IV) oder mit Remifentanil (PCA, anderes Schema) bei geplanter vaginaler Entbindung verglichen haben.

Zwanzig Studien mit 3569 Frauen konnten eingeschlossen werden. Die methodologische Qualität der analysierten Studien war mäßig bis schlecht. Das Risiko für Bias hinsichtlich Verblindung und unvollständiger Berichterstattung von Daten wurde in 65% bzw. 45% der inkludierten Studien als hoch eingestuft. Insgesamt ergaben sich Hinweise darauf, dass Frauen in der Gruppe Remifentanil (PCA) zufriedener waren als Frauen in der Gruppe mit einem anderen Opioid (IV/IM), allerdings weniger zufrieden mit der Schmerzlinderung als Frauen, die eine epidurale Analgesie erhielten.

Für den frühen Endpunkt führte die Anwendung einer Remifentanil (PCA) zu einer größeren Schmerzlinderung als die Administration eines anderen Opioids (IV/IM), wohingegen eine geringere Schmerzlinderung im Vergleich zur epiduralen Analgesie erzielt wurde.

Die Datenlage in Bezug auf maternale und neonatale unerwünschte Ereignisse und Sicherheitsaspekte war limitiert. Es gab keinen Hinweis darauf, dass Remifentanil (PCA) im Vergleich zur epiduralen Analgesie mit niedrigeren Apgar Scores einherging.

Bei der Verwendung von Remifentanil (PCA) forderten weniger Frauen eine zusätzliche Analgesie verglichen mit der Verwendung von anderen Opioiden (IV/IM). Demgegenüber forderten mehr Frauen mit Remifentanil (PCA) eine zusätzliche Analgesie verglichen mit der epiduralen Analgesie.

Die Evidenzlage zeigte keinen Unterschied hinsichtlich des Risikos einer Kaiserschnittentbindung zwischen Remifentanil (PCA) und anderen Opioiden (IV/IM) sowie Remifentanil (PCA) und epiduraler Analgesie.

Basierend auf den Ergebnissen dieser Dissertation lässt sich zusammenfassend sagen, dass es überwiegend wenig aussagekräftige Evidenz für die Praxis gibt und die zukünftige Forschung die aktuelle Datenlage ändern kann. Die Qualität der Evidenz ist hauptsächlich limitiert durch die schlechte Qualität der Studien, Inkonsistenz und fehlende Präzision.

Weitere Studien, die insbesondere maternale und neonatale Sicherheit (mütterliche Apnoe und Atemdepression, Apgar Score) untersuchen, sind erforderlich, um die optimale Art und Weise der Applikation von Remifentanil bei höchster Wirksamkeit und vertretbaren unerwünschten Ereignissen für die Mutter und ihr Neugeborenes herauszufinden.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Goetzl, L.M. and A.C.o.P. Bulletins-Obstetrics, *ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists Number 36, July 2002. Obstetric analgesia and anesthesia*. Obstet Gynecol, 2002. **100**(1): p. 177-91.
2. Moghbeli, N., E. Pare, and G. Webb, *Practical assessment of maternal cardiovascular risk in pregnancy*. Congenit Heart Dis, 2008. **3**(5): p. 308-16.
3. Saravanakumar, K., J.S. Garstang, and K. Hasan, *Intravenous patient-controlled analgesia for labour: a survey of UK practice*. Int J Obstet Anesth, 2007. **16**(3): p. 221-5.
4. Tuckey, J.P., R.E. Prout, and M.Y. Wee, *Prescribing intramuscular opioids for labour analgesia in consultant-led maternity units: a survey of UK practice*. Int J Obstet Anesth, 2008. **17**(1): p. 3-8.
5. Schnabel, A., et al., *[Obstetric analgesia in German clinics. Remifentanyl as alternative to regional analgesia]*. Anaesthetist, 2011. **60**(11): p. 995-1001.
6. Irestedt, L., *Current status of nitrous oxide for obstetric pain relief*. Acta Anaesthesiol Scand, 1994. **38**(8): p. 771-2.
7. Kranke, P., et al., *Must we press on until a young mother dies? Remifentanyl patient controlled analgesia in labour may not be suited as a "poor man's epidural"*. BMC Pregnancy Childbirth, 2013. **13**: p. 139.
8. Rosen, M.A., *Nitrous oxide for relief of labor pain: a systematic review*. Am J Obstet Gynecol, 2002. **186**(5 Suppl Nature): p. S110-26.
9. Klomp, T., et al., *Inhaled analgesia for pain management in labour*. Cochrane Database Syst Rev, 2012(9): p. CD009351.
10. Egan, T.D., et al., *The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanyl (GI87084B) in healthy adult male volunteers*. Anesthesiology, 1993. **79**(5): p. 881-92.
11. Lavand'homme, P. and F. Roelants, *Patient-controlled intravenous analgesia as an alternative to epidural analgesia during labor: questioning*

- the use of the short-acting opioid remifentanil. Survey in the French part of Belgium (Wallonia and Brussels). Acta Anaesthesiol Belg, 2009. 60(2): p. 75-82.*
12. Hill, D., *Remifentanil patient-controlled analgesia should be routinely available for use in labour.* Int J Obstet Anesth, 2008. **17(4)**: p. 336-9.
  13. Van de Velde, M., *Controversy. Remifentanil patient-controlled analgesia should be routinely available for use in labour.* Int J Obstet Anesth, 2008. **17(4)**: p. 339-42.
  14. Melzack, R., *The myth of painless childbirth (the John J. Bonica lecture).* Pain, 1984. **19(4)**: p. 321-37.
  15. Jones, L., et al., *Pain management for women in labour: an overview of systematic reviews.* Cochrane Database Syst Rev, 2012. **3**: p. CD009234.
  16. Callister, L.C., S.T. Holt, and M.W. Kuhre, *Giving birth: the voices of Australian women.* J Perinat Neonatal Nurs, 2010. **24(2)**: p. 128-36.
  17. Callister, L.C., et al., *The pain of childbirth: perceptions of culturally diverse women.* Pain Manag Nurs, 2003. **4(4)**: p. 145-54.
  18. Kartchner, R. and L. Callister, *Giving birth. Voices of Chinese women.* J Holist Nurs, 2003. **21(2)**: p. 100-16.
  19. Semenic, S.E., L.C. Callister, and P. Feldman, *Giving birth: the voices of Orthodox Jewish women living in Canada.* J Obstet Gynecol Neonatal Nurs, 2004. **33(1)**: p. 80-7.
  20. Weber, S.E., *Cultural aspects of pain in childbearing women.* J Obstet Gynecol Neonatal Nurs, 1996. **25(1)**: p. 67-72.
  21. Wilkinson, S.E. and L.C. Callister, *Giving birth: the voices of Ghanaian women.* Health Care Women Int, 2010. **31(3)**: p. 201-20.
  22. Reynolds, F., *Labour analgesia and the baby: good news is no news.* Int J Obstet Anesth, 2011. **20(1)**: p. 38-50.
  23. James, M.K., et al., *Opioid receptor activity of GI 87084B, a novel ultra-short acting analgesic, in isolated tissues.* J Pharmacol Exp Ther, 1991. **259(2)**: p. 712-8.

24. Westmoreland, C.L., et al., *Pharmacokinetics of remifentanil (GI87084B) and its major metabolite (GI90291) in patients undergoing elective inpatient surgery*. *Anesthesiology*, 1993. **79**(5): p. 893-903.
25. Bosilkovska, M., et al., *Analgesics in patients with hepatic impairment: pharmacology and clinical implications*. *Drugs*, 2012. **72**(12): p. 1645-69.
26. Hohne, C., B. Donaubaue, and U. Kaisers, *[Opioids during anesthesia in liver and renal failure]*. *Anaesthesist*, 2004. **53**(3): p. 291-303.
27. Bonner, J.C. and W. McClymont, *Respiratory arrest in an obstetric patient using remifentanil patient-controlled analgesia*. *Anaesthesia*, 2012. **67**(5): p. 538-40.
28. Pruefer, C. and A. Bewlay, *Respiratory arrest with remifentanil patient-controlled analgesia--another case*. *Anaesthesia*, 2012. **67**(9): p. 1044-5.
29. Liu, Z.Q., et al., *A comparison of remifentanil parturient-controlled intravenous analgesia with epidural analgesia: a meta-analysis of randomized controlled trials*. *Anesth Analg*, 2014. **118**(3): p. 598-603.
30. Leong, W.L., B.L. Sng, and A.T. Sia, *A comparison between remifentanil and meperidine for labor analgesia: a systematic review*. *Anesth Analg*, 2011. **113**(4): p. 818-25.
31. Moher, D., et al., *Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement*. *Int J Surg*, 2010. **8**(5): p. 336-41.
32. Higgins, J.P., et al., *The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials*. *BMJ*, 2011. **343**: p. d5928.
33. Sweeting, M.J., A.J. Sutton, and P.C. Lambert, *What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data*. *Stat Med*, 2004. **23**(9): p. 1351-75.
34. Brok, J., et al., *Trial sequential analysis reveals insufficient information size and potentially false positive results in many meta-analyses*. *J Clin Epidemiol*, 2008. **61**(8): p. 763-9.
35. Thorlund, K., et al., *Can trial sequential monitoring boundaries reduce spurious inferences from meta-analyses?* *Int J Epidemiol*, 2009. **38**(1): p. 276-86.

36. Wetterslev, J., et al., *Trial sequential analysis may establish when firm evidence is reached in cumulative meta-analysis*. J Clin Epidemiol, 2008. **61**(1): p. 64-75.
37. Wetterslev, J., et al., *Estimating required information size by quantifying diversity in random-effects model meta-analyses*. BMC Med Res Methodol, 2009. **9**: p. 86.
38. Balshem, H., et al., *GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence*. J Clin Epidemiol, 2011. **64**(4): p. 401-6.
39. Guyatt, G.H., et al., *GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias)*. J Clin Epidemiol, 2011. **64**(4): p. 407-15.
40. Guyatt, G.H., et al., *GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence--inconsistency*. J Clin Epidemiol, 2011. **64**(12): p. 1294-302.
41. Guyatt, G.H., et al., *GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence--indirectness*. J Clin Epidemiol, 2011. **64**(12): p. 1303-10.
42. Guyatt, G.H., et al., *GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision*. J Clin Epidemiol, 2011. **64**(12): p. 1283-93.
43. Guyatt, G.H., et al., *GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence--publication bias*. J Clin Epidemiol, 2011. **64**(12): p. 1277-82.
44. Calderón, E., et al., *Remifentalino intravenoso mediante infusor elastomérico frente a meperidina intramuscular: Estudio comparativo en analgesia obstétrica*. Revista de la Sociedad Española del Dolor, 2006. **13**: p. 462-467.
45. Volikas, I. and D. Male, *A comparison of pethidine and remifentanil patient-controlled analgesia in labour*. Int J Obstet Anesth, 2001. **10**(2): p. 86-90.
46. Douma, M.R., et al., *Differences in maternal temperature during labour with remifentanil patient-controlled analgesia or epidural analgesia: a randomised controlled trial*. Int J Obstet Anesth, 2015. **24**(4): p. 313-22.
47. Blair, J.M., et al., *Patient controlled analgesia for labour: a comparison of remifentanil with pethidine*. Anaesthesia, 2005. **60**(1): p. 22-7.
48. Douma, M.R., et al., *A randomised comparison of intravenous remifentanil patient-controlled analgesia with epidural ropivacaine/sufentanil during labour*. Int J Obstet Anesth, 2011. **20**(2): p. 118-23.

49. Douma, M.R., et al., *Obstetric analgesia: a comparison of patient-controlled meperidine, remifentanil, and fentanyl in labour*. Br J Anaesth, 2010. **104**(2): p. 209-15.
50. Freeman, L.M., et al., *Patient controlled analgesia with remifentanil versus epidural analgesia in labour: randomised multicentre equivalence trial*. BMJ, 2015. **350**: p. h846.
51. Stourac, P., et al., *Comparison of parturient - controlled remifentanil with epidural bupivacain and sufentanil for labour analgesia: randomised controlled trial*. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2014. **158**(2): p. 227-32.
52. Thurlow, J.A., et al., *Remifentanil by patient-controlled analgesia compared with intramuscular meperidine for pain relief in labour*. Br J Anaesth, 2002. **88**(3): p. 374-8.
53. Tveit, T.O., et al., *Labour analgesia: a randomised, controlled trial comparing intravenous remifentanil and epidural analgesia with ropivacaine and fentanyl*. Eur J Anaesthesiol, 2012. **29**(3): p. 129-36.
54. Volmanen, P., et al., *Intravenous remifentanil vs. epidural levobupivacaine with fentanyl for pain relief in early labour: a randomised, controlled, double-blinded study*. Acta Anaesthesiol Scand, 2008. **52**(2): p. 249-55.
55. El-Kerdawy, H. and A. Farouk, *Labor analgesia in preeclampsia: remifentanil patient controlled intravenous analgesia versus epidural analgesia*. Middle East J Anaesthesiol, 2010. **20**(4): p. 539-45.
56. Evron, S., et al., *The effects of remifentanil or acetaminophen with epidural ropivacaine on body temperature during labor*. J Anesth, 2008. **22**(2): p. 105-11.
57. Evron, S., et al., *Remifentanil: a novel systemic analgesic for labor pain*. Anesth Analg, 2005. **100**(1): p. 233-8.
58. Ismail, M.T. and M.Z. Hassanin, *Neuraxial analgesia versus intravenous remifentanil for pain relief in early labor in nulliparous women*. Arch Gynecol Obstet, 2012. **286**(6): p. 1375-81.

59. Khooshideh, M., A. Shahriari, and M. Sheikh, *Comparison of the Effect of Incremental Bolus and Incremental Infusion Regimens of Remifentanil on Labour Pain*. Shiraz E-Med J, 2015. **16**(5): p. e25626.
60. Stocki, D., et al., *A randomized controlled trial of the efficacy and respiratory effects of patient-controlled intravenous remifentanil analgesia and patient-controlled epidural analgesia in laboring women*. Anesth Analg, 2014. **118**(3): p. 589-97.
61. Ng, T.K., et al., *A double-blind randomised comparison of intravenous patient-controlled remifentanil with intramuscular pethidine for labour analgesia*. Anaesthesia, 2011. **66**(9): p. 796-801.
62. Shen, M.K., et al., *Remifentanil for labour analgesia: a double-blinded, randomised controlled trial of maternal and neonatal effects of patient-controlled analgesia versus continuous infusion*. Anaesthesia, 2013. **68**(3): p. 236-44.
63. Balki, M., et al., *Remifentanil patient-controlled analgesia for labour: optimizing drug delivery regimens*. Can J Anaesth, 2007. **54**(8): p. 626-33.
64. Jost, A., B. Ban, and M. Kamenik, *Modified patient-controlled remifentanil bolus delivery regimen for labour pain\**. Anaesthesia, 2013. **68**(3): p. 245-52.
65. Volmanen, P., et al., *Comparison of remifentanil and nitrous oxide in labour analgesia*. Acta Anaesthesiol Scand, 2005. **49**(4): p. 453-8.
66. Volmanen, P.V., et al., *Timing of intravenous patient-controlled remifentanil bolus during early labour*. Acta Anaesthesiol Scand, 2011. **55**(4): p. 486-94.
67. Varposhti, M.R., et al., *Comparison of remifentanil: Entonox with Entonox alone in labor analgesia*. Adv Biomed Res, 2013. **2**: p. 87.
68. Volmanen, P., E. Akural, and S. Alahuhta, *In early labour IVPCA remifentanil bolus during the contraction pause does not improve the analgesic effect but reduces sedation compared with bolus given during the uterine contraction*. Eur J Anaesthesiol, 2009. **26**(Suppl 45): p. 148.

69. Volmanen, P., et al., *Comparison of maternal haemodynamic effects and respiratory indices during remifentanil and nitrous oxide labour analgesia*. Int J Obstet Anesth, 2004. **13**(3): p. S19.
70. Solek-Pastuszka, J., et al., *[Patient-controlled continuous epidural analgesia vs intravenous remifentanil infusion for labour anaesthesia]*. Anestezjol Intens Ter, 2009. **41**(2): p. 84-8.
71. Balcioglu, O., et al., *Patient-controlled intravenous analgesia with remifentanil in nulliparous subjects in labor*. Expert Opin Pharmacother, 2007. **8**(18): p. 3089-96.
72. Shahriari, A. and M. Khooshideh, *A randomized controlled trial of intravenous remifentanil compared with intramuscular meperidine for pain relief in labor*. Journal of medical sciences, 2007. **7**(4): p. 635-9.
73. Victory, R., et al., *Umbilical cord pH and base excess values in relation to adverse outcome events for infants delivering at term*. Am J Obstet Gynecol, 2004. **191**(6): p. 2021-8.
74. Stourac, P., et al., *The analgesic efficacy of remifentanil for labour. Systematic review of the recent literature*. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2016. **160**(1): p. 30-8.
75. Van de Velde, M., *Patient-controlled intravenous analgesia remifentanil for labor analgesia: time to stop, think and reconsider*. Curr Opin Anaesthesiol, 2015. **28**(3): p. 237-9.
76. Weibel, S., N. Elia, and P. Kranke, *The transparent clinical trial: Why we need complete and informative prospective trial registration*. Eur J Anaesthesiol, 2016. **33**(2): p. 72-4.

## 6 Abkürzungsverzeichnis

95% KI	95%-Konfidenzintervall
ACOG	<i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i>
ASA	<i>American Society of Anesthesiologists</i>
BE	<i>base excess</i> , Basenabweichung
CCC	<i>constant continuity correction</i> , konstante Kontinuitätskorrektur
CER	<i>control event rate</i> , Kontroll-Event-Rate
CPAP	<i>continuous positive airway pressure</i> , kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck
CSE	kombinierte Spinal-Epiduralanästhesie
CTG	Kardiotokogramm
EDA	Epiduralanalgesie
EER	Experimentelle Event-Rate
ESA	<i>European Society of Anaesthesiology</i>
FHR	<i>fetal heart rate</i> , fetale Herzfrequenz
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
h	<i>hour(s)</i> , Stunden
H	<i>heterogeneity adjustment factor</i> , Heterogenitätsfaktor
I <sup>2</sup>	statistische Heterogenität
IARS	<i>International Anesthesia Research Society</i>
ICTRP	<i>International Clinical Trial Registry Platform</i>
IM	intramuskulär
IQR	<i>interquartile range</i> , Interquartilsabstand
ITT	<i>Intention-to-treat</i>
IV	intravenös
IVR	Inverse Varianz
KI	Konfidenzintervall
mean <sub>1</sub>	Mittelwert Interventionsgruppe
mean <sub>2</sub>	Mittelwert Kontrollgruppe
MD	<i>mean difference</i> , Mittelwertsdifferenz
MH	Mantel-Haenszel

min	Minuten
ml	Milliliter
n	Anzahl der Studienteilnehmer;
NA	<i>not applicable</i> , nicht verfügbar/nicht zutreffend
NACS	<i>Neonatal neurologic and adaptive capacity score</i> , neonatale neurologische und adaptive Kapazitätsbewertung
NRS	numerische Rating-Skala
OIS	<i>optimal information size</i> , optimale Informationsgröße
PCA	<i>patient-controlled analgesia</i> , Patienten-kontrollierte Analgesie
PCG	<i>Cochrane Pregnancy and Childbirth Group</i>
RCT	<i>randomized controlled trial</i> , randomisierte kontrollierte Studie
RoB	Risk of Bias
RIS:	<i>required information size</i> , benötigte Informationsgröße
RR	<i>risk ratio</i> , Risikoverhältnis
RRR	<i>relative risk reduction</i> , relative Risikoreduktion
s	Sekunden
SC	subkutan
SD	<i>standard deviation</i> , Standardabweichung
SD <sub>largest</sub>	die größte Standardabweichung der gepoolten Studien
SMD	<i>standardized mean difference</i> , standardisierte Mittelwertsdifferenz
SNOSE	<i>sequentially numbered opaque sealed envelopes</i> , sequentiell nummerierte undurchsichtige verschlossene Umschläge
SpO <sub>2</sub>	periphere Sauerstoffsättigung
TSA	<i>trial sequential analysis</i> , sequenzielle Studienanalyse
TSMB	<i>trial sequential monitoring boundary</i>
UE	unerwünschte Ereignisse
VAS	visuelle Analog-Skala
VNRS	verbale numerische Rating-Skala
VRS	verbale Rating-Skala
WHO	<i>World Health Organization</i>

## **7 Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Ergebnisse der Suche .....	22
Abbildung 2: Das Risiko für Bias der inkludierten Studien nach Domänen .....	31
Abbildung 3: Risiko für Bias der inkludierten Studien .....	32

## 8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Domänen des risk of bias der Cochrane Collaboration.....	15
Tabelle 2: Übersicht und Charakteristika inkludierter Studien .....	25
Tabelle 3: Zusammenfassung der Ergebnisse 1 .....	45
Tabelle 4: Zusammenfassung der Ergebnisse 2 .....	56
Tabelle 5: Zusammenfassung der Ergebnisse 3 .....	74
Tabelle 6: Zusammenfassung der Ergebnisse 4 .....	83
Tabelle 7: Zusammenfassung der Ergebnisse 5 .....	90
Tabelle 8: Attrition bias für die einzelnen Endpunkte.....	94
Tabelle 9: Sensitivitätsanalyse: Selection bias .....	97
Tabelle 10: Sensitivitätsanalyse: Blinding (performance and detection bias) .	103
Tabelle 11: Sensitivitätsanalyse: Attrition bias.....	109
Tabelle 12: TSA (low risk of bias) für dichotome GRADE-relevante Endpunkte.....	115
Tabelle 13: TSA (empirisch) für dichotome GRADE-relevante Endpunkte.....	118
Tabelle 14: OIS (minimale klinisch relevante Differenz) für kontinuierliche GRADE-relevante Endpunkte .....	120
Tabelle 15: OIS (low risk of bias/beste Studie) für kontinuierliche GRADE- relevante Endpunkte .....	122
Tabelle 16: Sensitivitätsanalyse: Random-effects- versus Fixed-effects- model.....	124
Tabelle 17: Null-Ereignisse: Kontinuitätskorrektur.....	130

Tabelle 18: Interventionen ..... 137

## 9 Publikationen

Folgende Publikationen sind im Rahmen dieser Dissertation entstanden:

Weibel S, **Jelting Y**, Afshari A, Pace NL, Eberhart LH, Jokinen J, Artmann T, Kranke P. Patient-controlled analgesia with remifentanil versus alternative parenteral methods for pain management in labour. The Cochrane database of systematic reviews 2017; 4: CD011989.

**Jelting Y**, Weibel S, Afshari A, Pace NL, Eberhart LH, Jokinen J, Artmann T, Kranke P. Patient-controlled analgesia with remifentanil vs. Alternative parenteral methods for pain management in labour: A cochrane systematic review. Anaesthesia. 2017 Aug; 72 (8): 1016-1028.

Weibel S, **Jelting Y**, Afshari A, Pace NL, Eberhart LHJ, Roewer N, Kranke P. Patientenkontrollierte Analgesie (PCA) mit Remifentanil versus alternative parenterale Methoden zur geburtshilflichen Analgesie: Ein systematischer Cochrane-Review mit Metaanalyse. Anästh Intensivmed 2017; 58: 372-413.

## 10 Anhang

### 10.1 Suchterm

Suchstrategie für ClinicalTrials.gov und ICTRP:

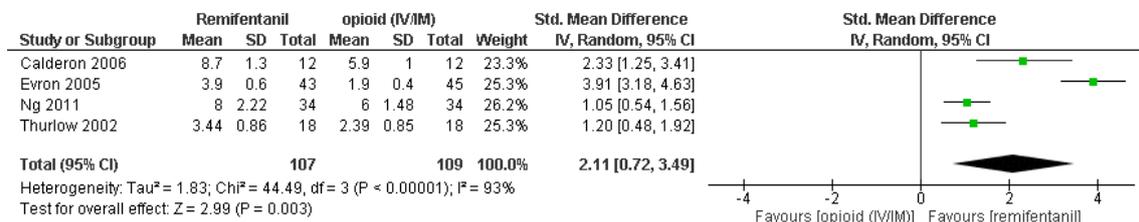
„remifentanyl AND labor“ und

„remifentanyl AND labour“

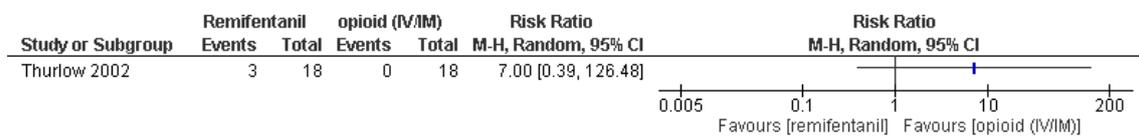
### 10.2 Forest plots

#### 10.2.1 Vergleich 1

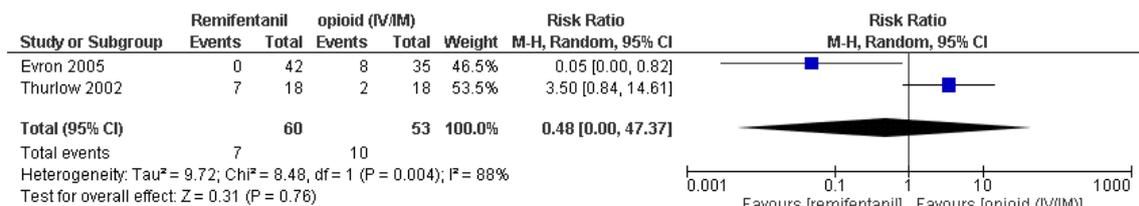
Analyse 1.1: Zufriedenheit mit der Schmerzlinderung



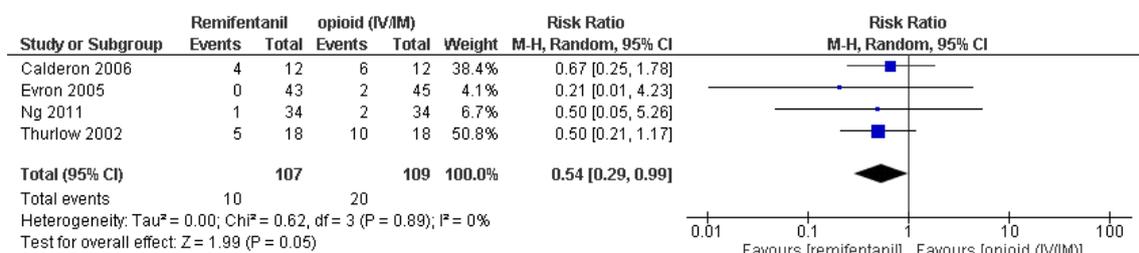
Analyse 1.2: Atemdepression



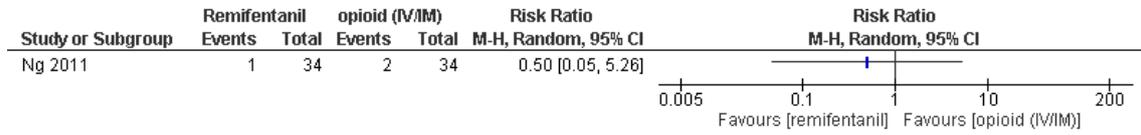
Analyse 1.3: Sauerstoffentsättigung



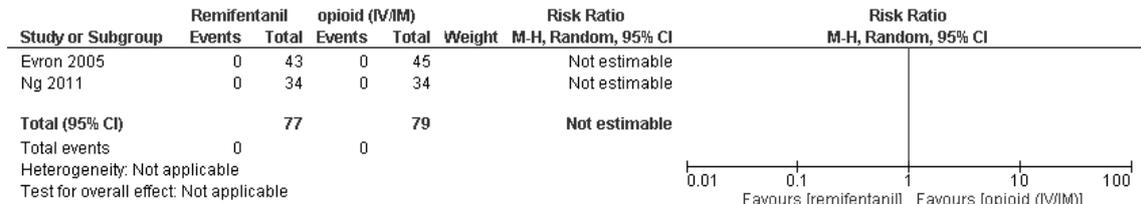
Analyse 1.4: Übelkeit (und Erbrechen)



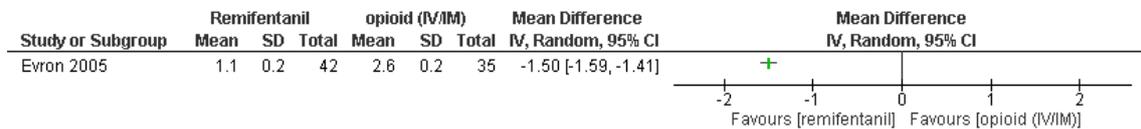
### Analyse 1.5: Erbrechen



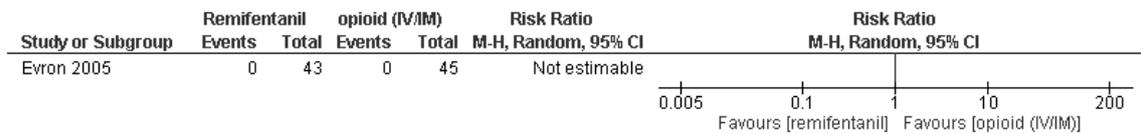
### Analyse 1.6: Pruritus



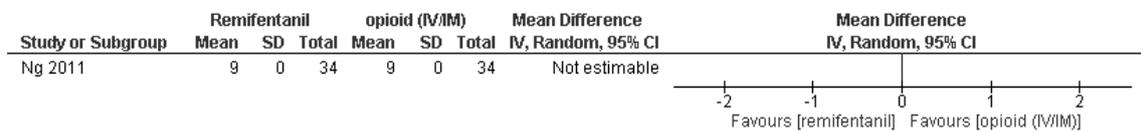
### Analyse 1.7: Sedierung



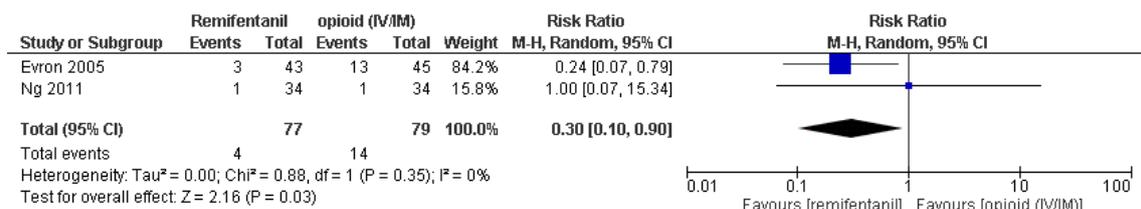
### Analyse 1.8: Apgar Score unter sieben nach fünf Minuten



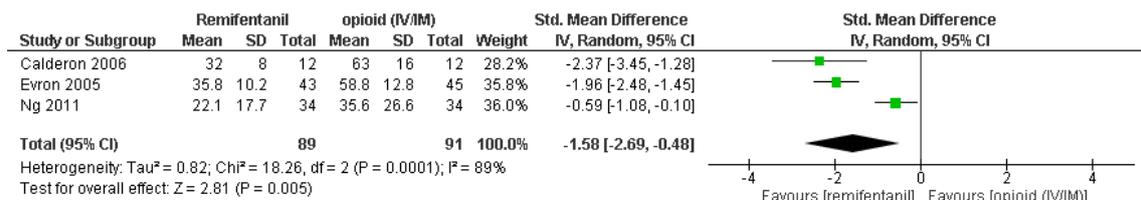
### Analyse 1.9: Apgar Score nach fünf Minuten



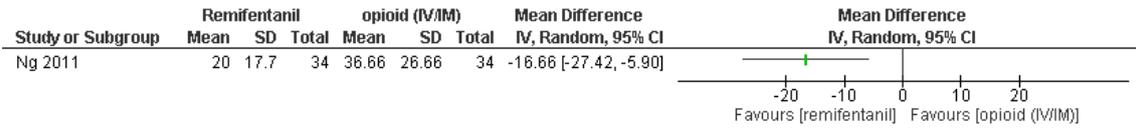
### Analyse 1.10: FHR/CTG-Anomalien, kritische Verfassung des Feten



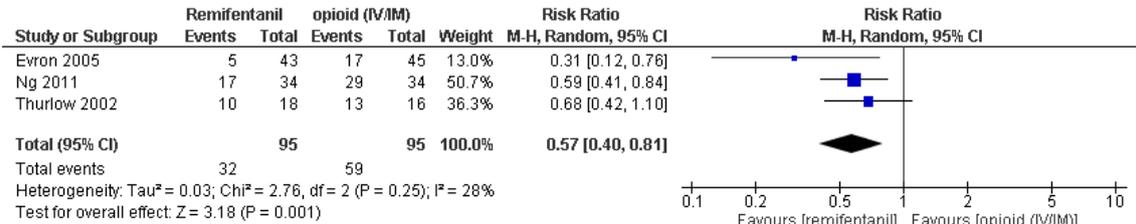
### Analyse 1.11: Schmerzintensität („früh“ nach einer Stunde)



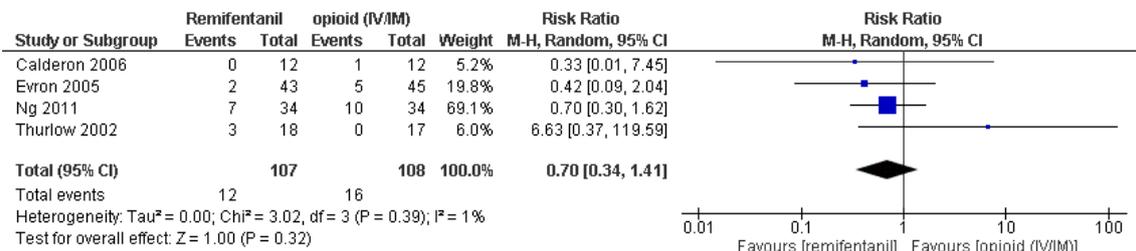
### Analyse 1.12: Schmerzintensität („spät“ nach zwei Stunden)



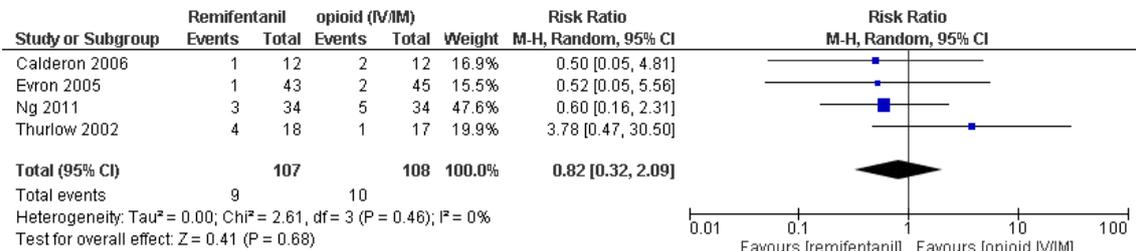
### Analyse 1.13: Zusätzliche Analgesie (Escape-Analgesie)



### Analyse 1.14: Kaiserschnitttrate



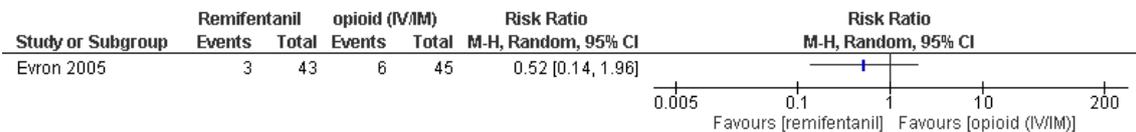
### Analyse 1.15: Rate der unterstützten Geburt



### Analyse 1.16: Augmentierte Wehentätigkeit

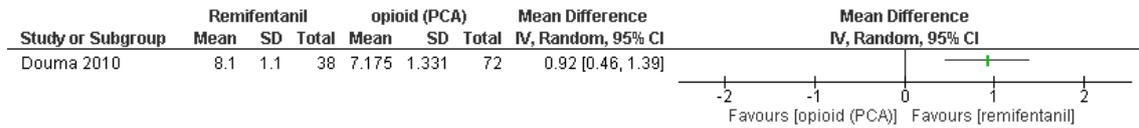


### Analyse 1.17: Stillbeginn

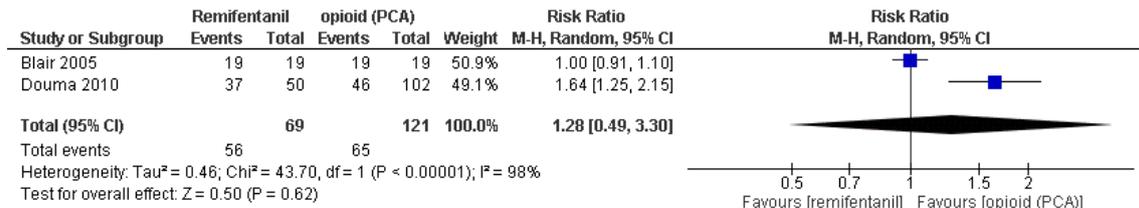


## 10.2.2 Vergleich 2

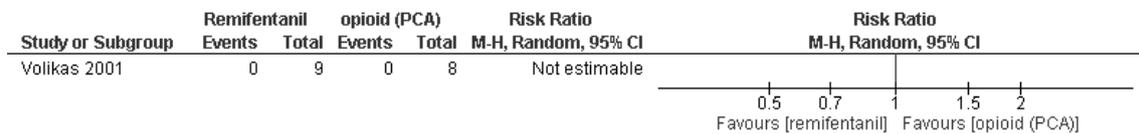
### Analyse 2.1: Zufriedenheit mit der Schmerzlinderung



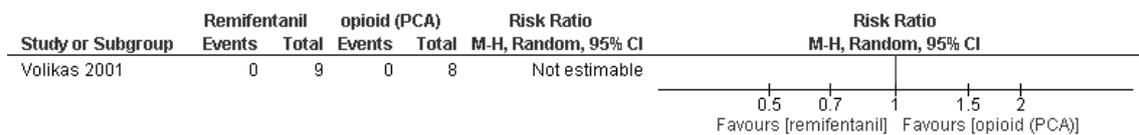
### Analyse 2.2: Sauerstoffsättigung



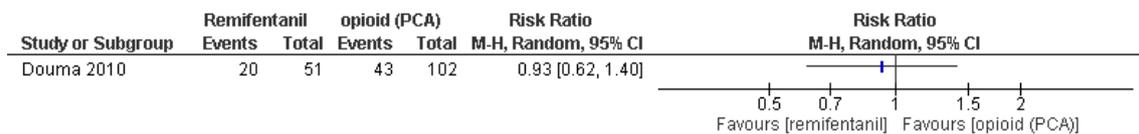
### Analyse 2.3: Hypotonie



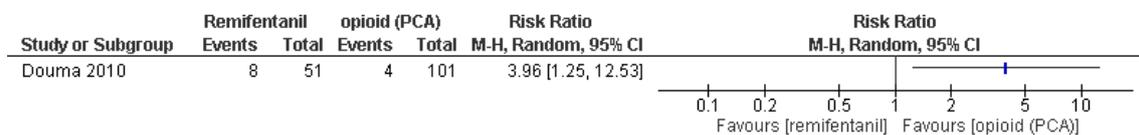
### Analyse 2.4: Bradykardie



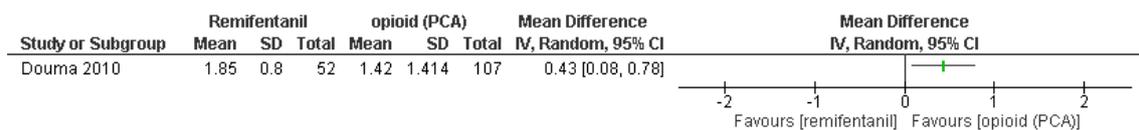
### Analyse 2.5: Übelkeit (und Erbrechen)



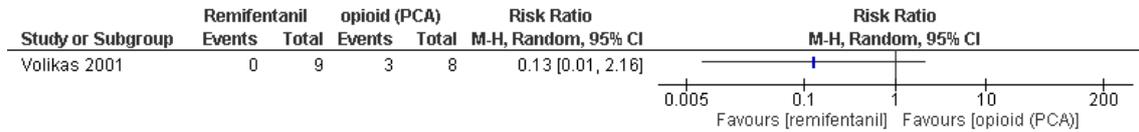
### Analyse 2.6: Pruritus



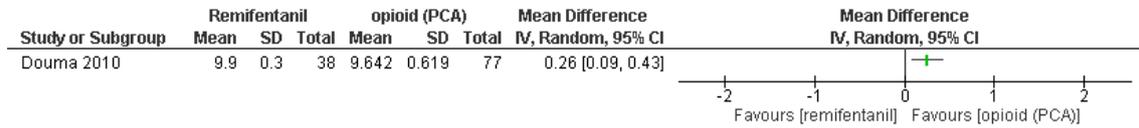
### Analyse 2.7: Sedierung



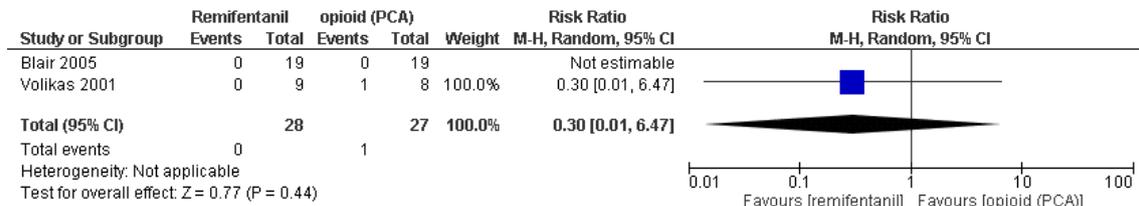
### Analyse 2.8: Apgar Score weniger als sieben nach fünf Minuten



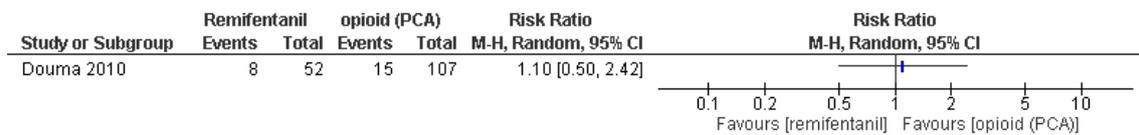
### Analyse 2.9: Apgar Score nach fünf Minuten



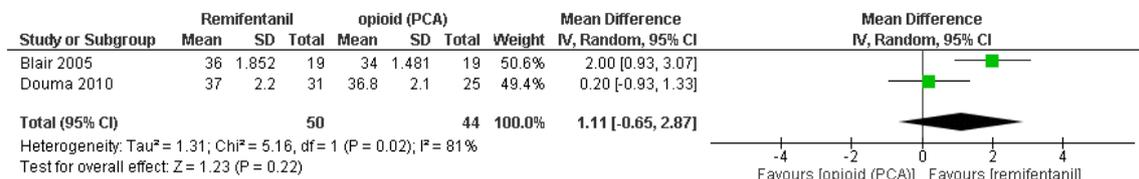
### Analyse 2.10: Notwendigkeit für Naloxon



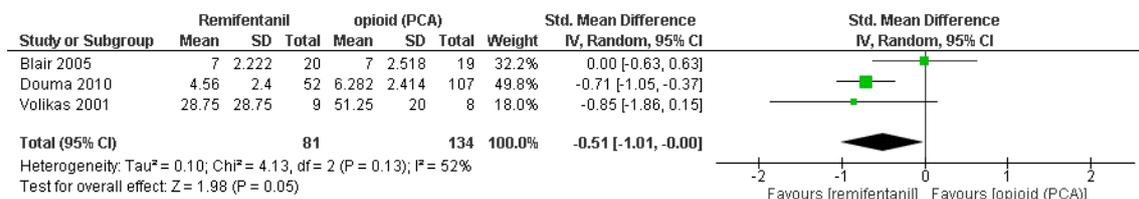
### Analyse 2.11: FHR/CTG-Anomalien, kritische Verfassung des Feten



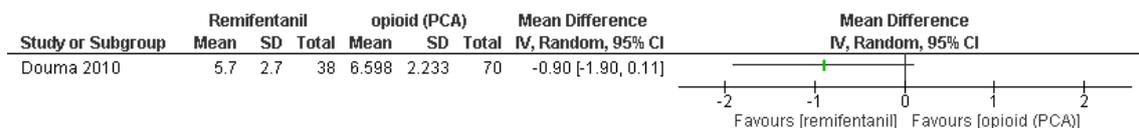
### Analyse 2.12: NACS nach 15/30 Minuten



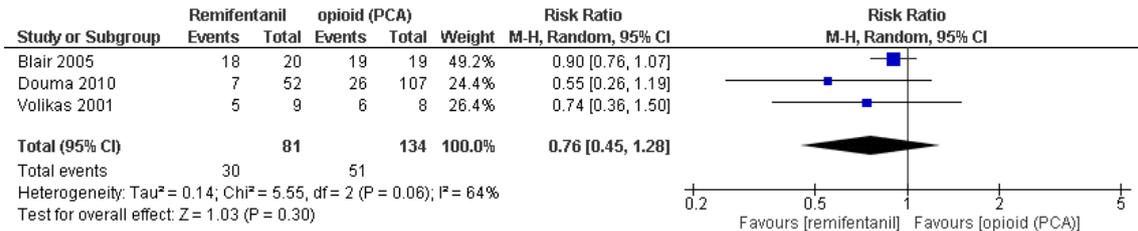
### Analyse 2.13: Schmerzintensität („früh“ nach 30 Minuten/einer Stunde)



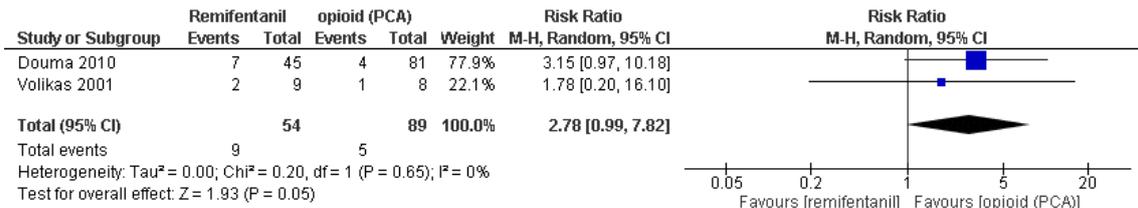
### Analyse 2.14: Schmerzintensität („spät“ nach zwei Stunden)



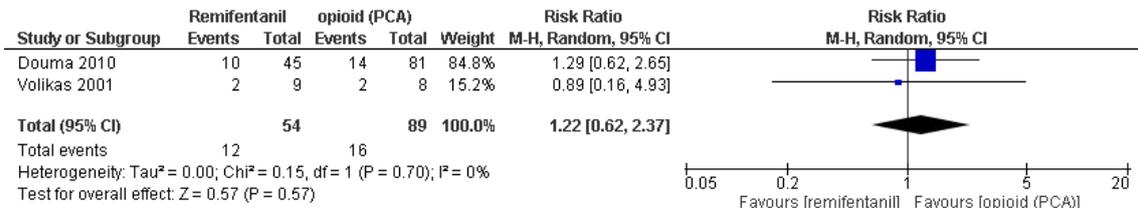
### Analyse 2.15: Zusätzliche Analgesie (Escape-Analgesie)



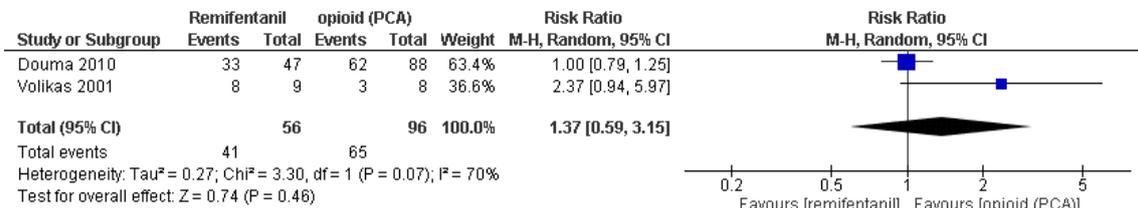
### Analyse 2.16: Kaiserschnitttrate



### Analyse 2.17: Rate der unterstützten Geburt

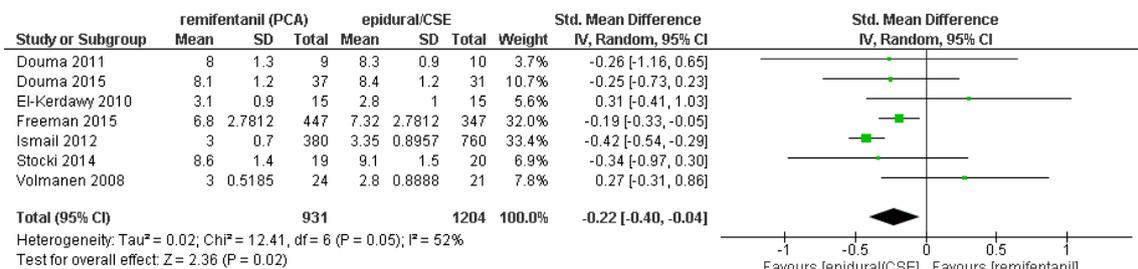


### Analyse 2.18: Augmentierte Wehentätigkeit

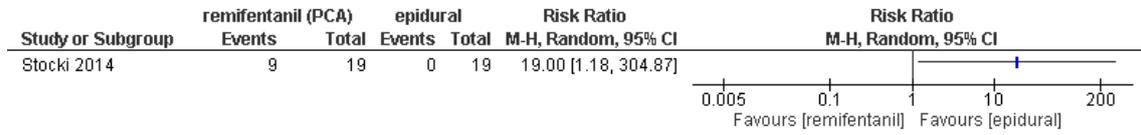


## 10.2.3 Vergleich 3

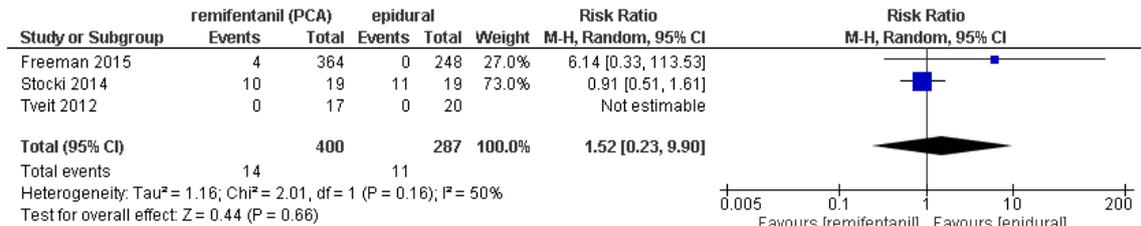
### Analyse 3.1: Zufriedenheit mit der Schmerzlinderung



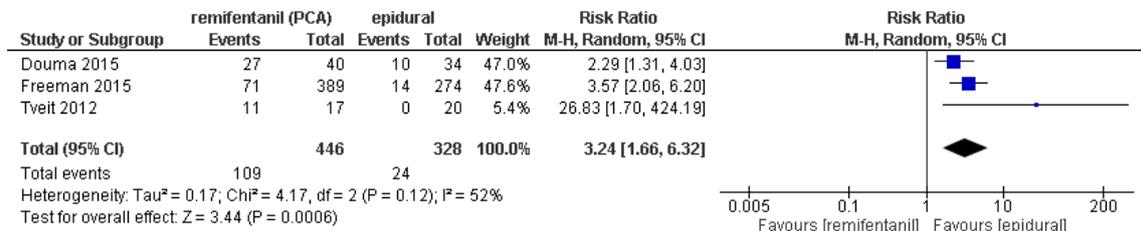
### Analyse 3.2: Apnoe



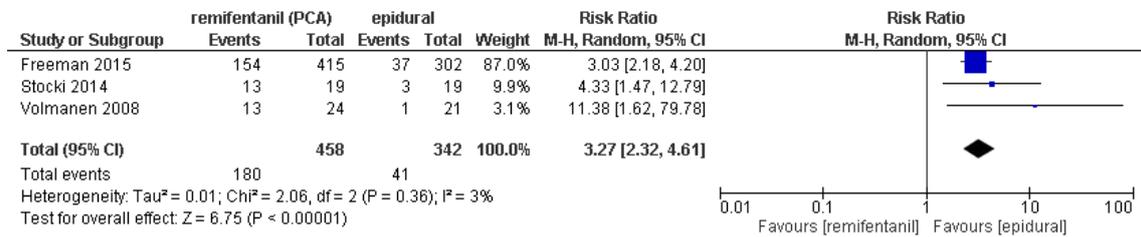
### Analyse 3.3: Atemdepression



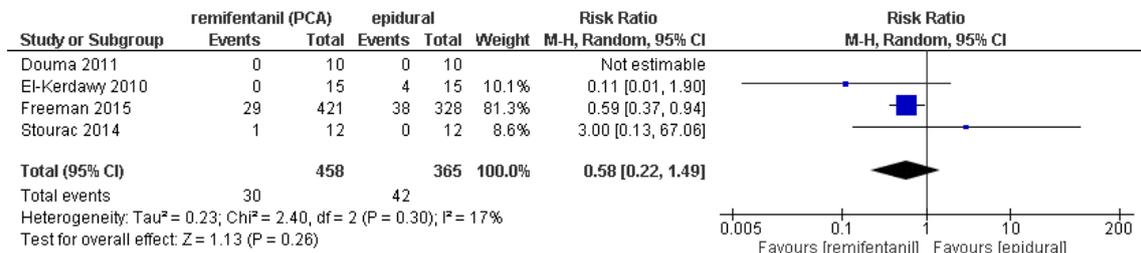
### Analyse 3.4: Sauerstoffsättigung (SpO<sub>2</sub> < 92%)



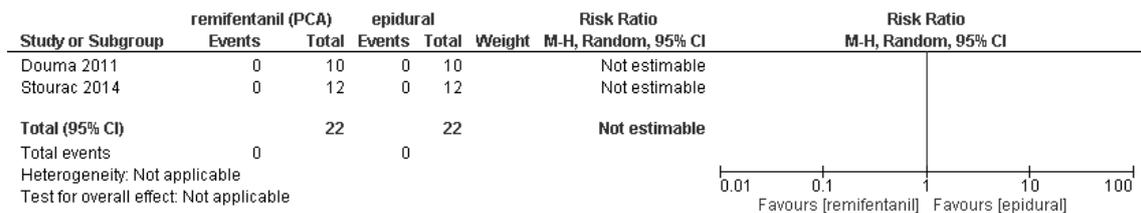
### Analyse 3.5: Sauerstoffsättigung (SpO<sub>2</sub> < 95%, < 94%)



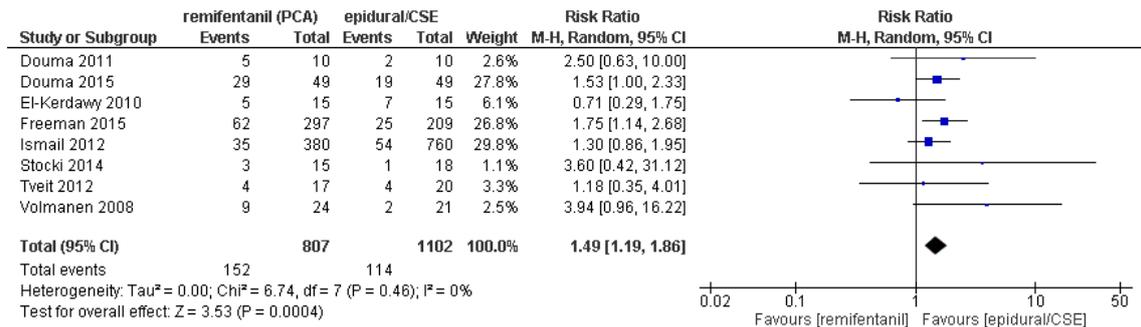
### Analyse 3.6: Hypotonie



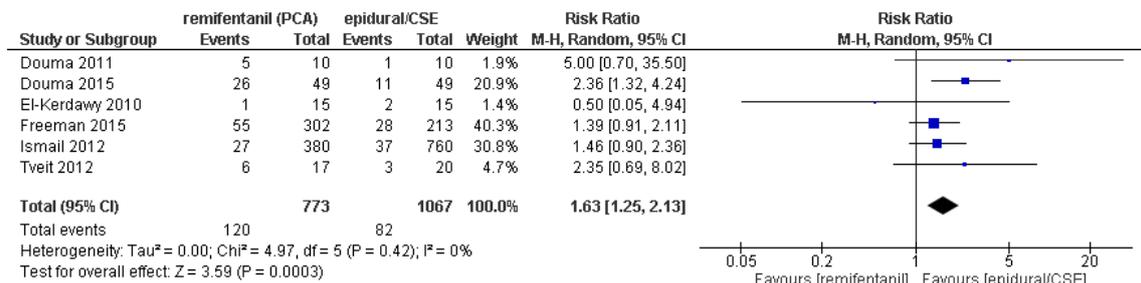
### Analyse 3.7: Bradykardie



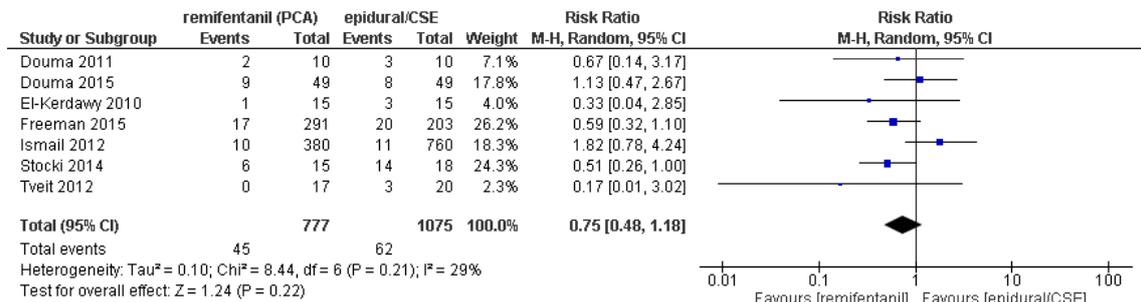
### Analyse 3.8: Übelkeit



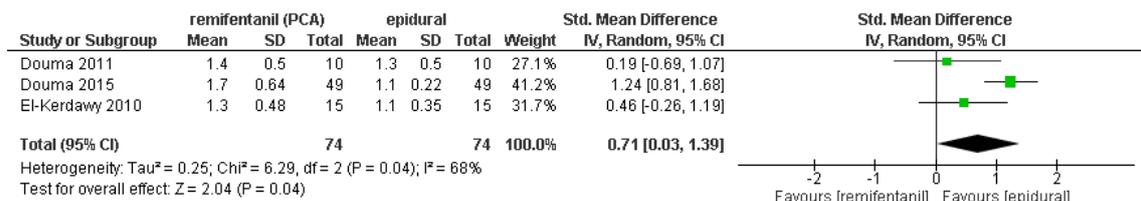
### Analyse 3.9: Erbrechen



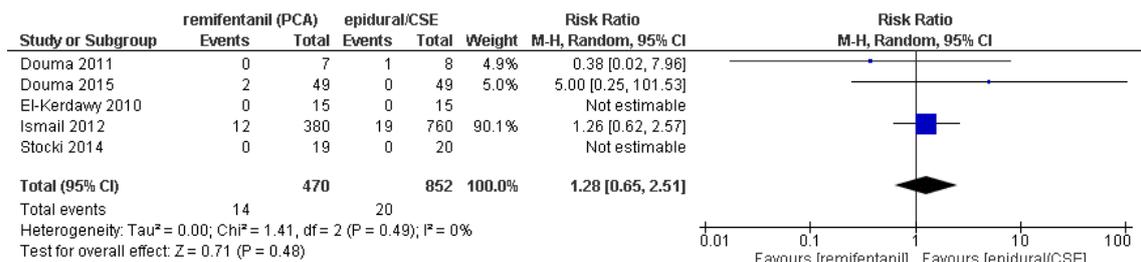
### Analyse 3.10: Pruritus



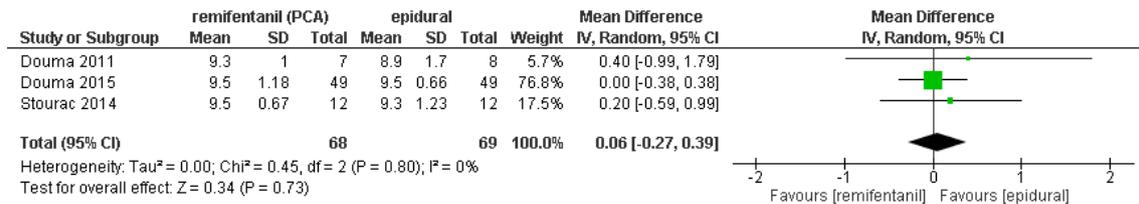
### Analyse 3.11: Sedierung



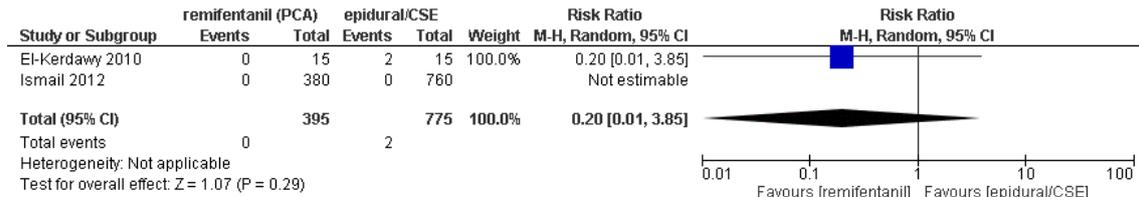
### Analyse 3.12: Apgar Score kleiner gleich sieben nach fünf Minuten



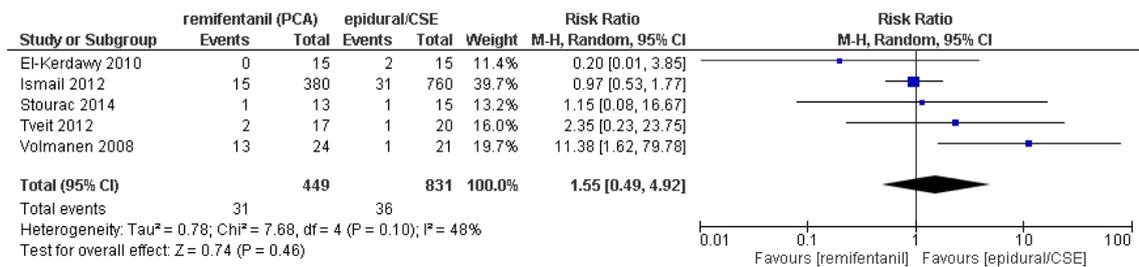
### Analyse 3.13: Apgar Score nach fünf Minuten



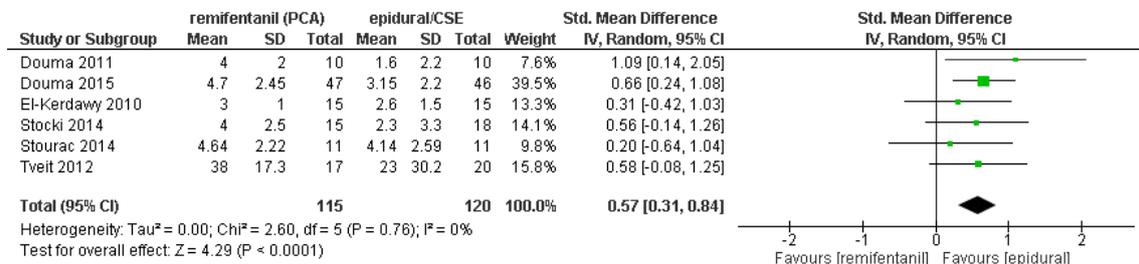
### Analyse 3.14: Notwendigkeit für Naloxon



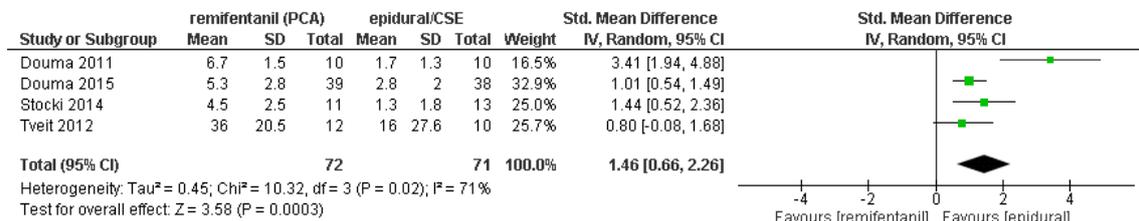
### Analyse 3.15: FHR/CTG-Anomalien, kritische Verfassung des Feten



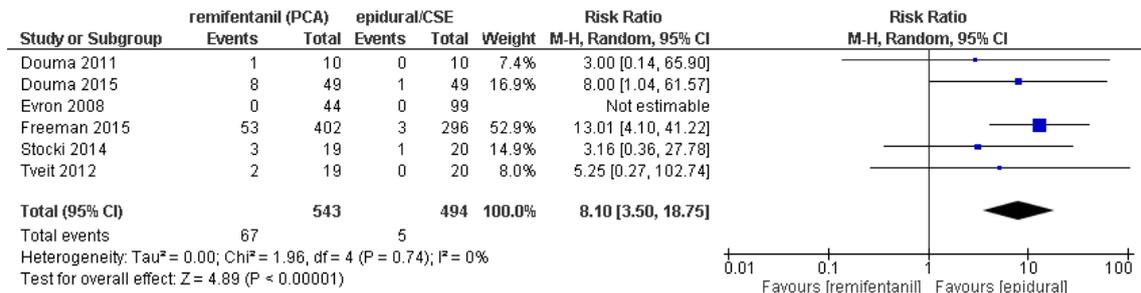
### Analyse 3.16: Schmerzintensität („früh“ nach einer Stunde)



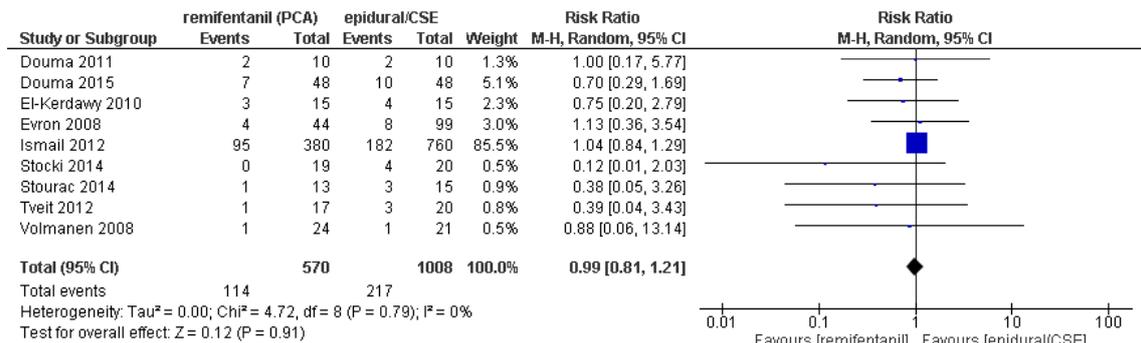
### Analyse 3.17: Schmerzintensität („spät“ nach zwei Stunden)



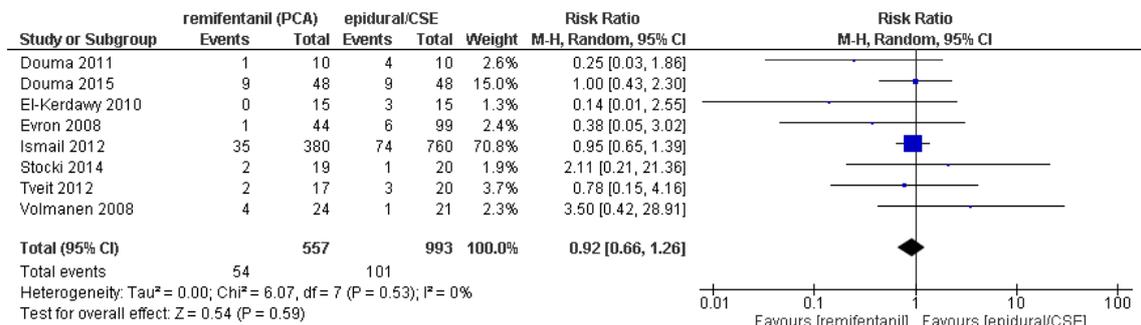
### Analyse 3.18: Zusätzliche Analgesie (Escape-Analgesie)



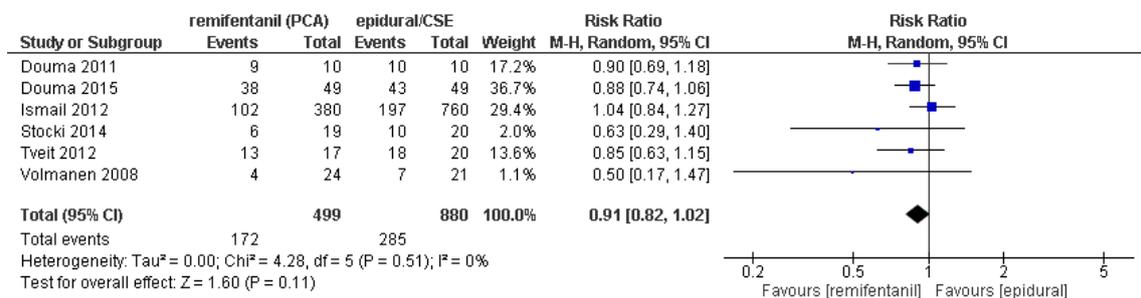
### Analyse 3.19: Kaiserschnitttrate



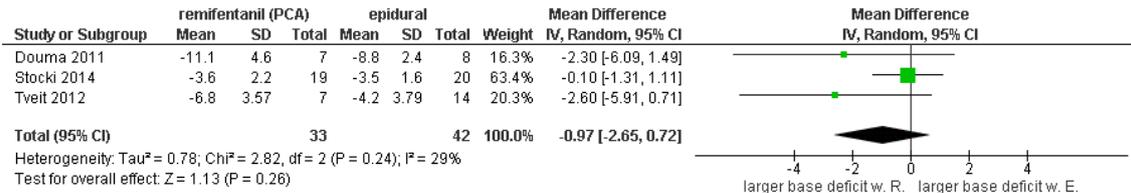
### Analyse 3.20: Rate der unterstützten Geburt



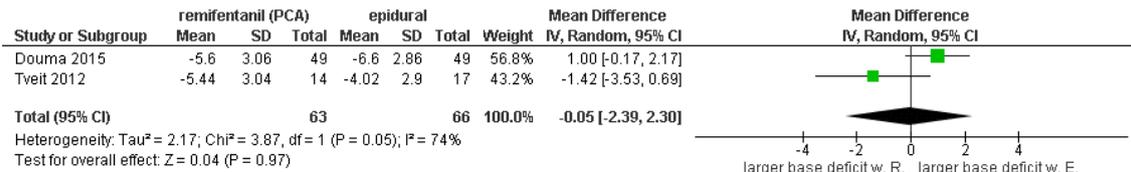
### Analyse 3.21: Augmentierte Wehentätigkeit



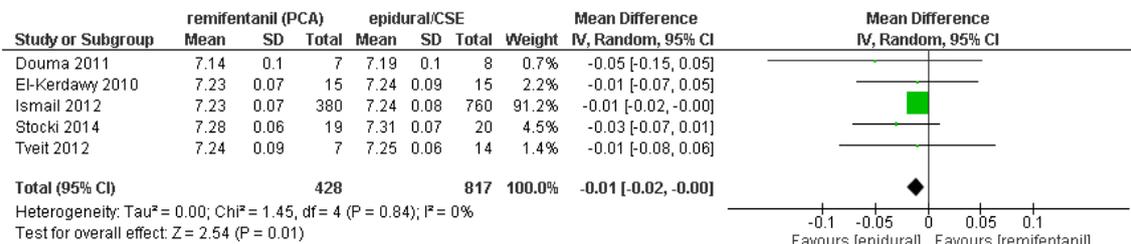
### Analyse 3.22: Basenabweichung im Nabelschnurblut (arteriell)



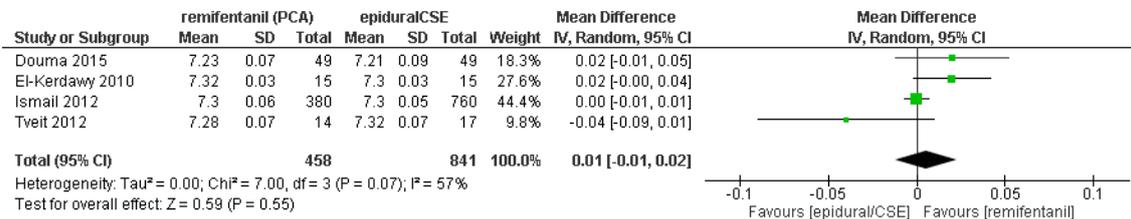
### Analyse 3.23: Basenabweichung im Nabelschnurblut (venös)



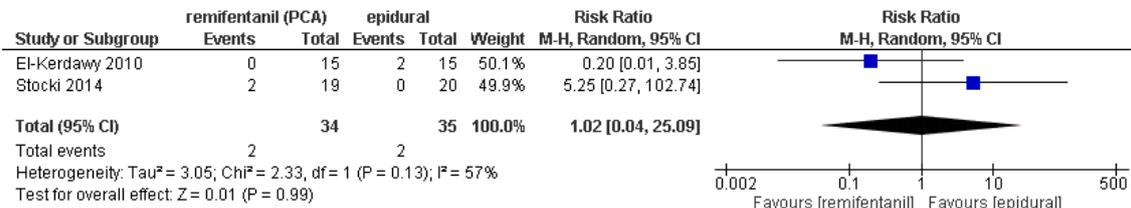
### Analyse 3.24: Nabelschnur-pH (arteriell)



### Analyse 3.25: Nabelschnur-pH (venös)

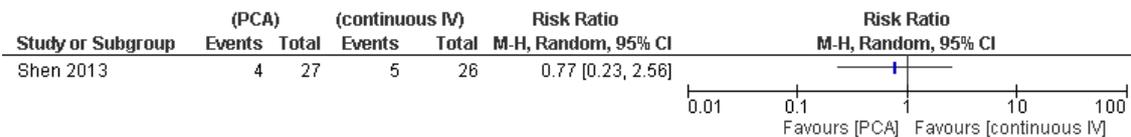


### Analyse 3.26: Notwendigkeit einer Reanimation des Neugeborenen

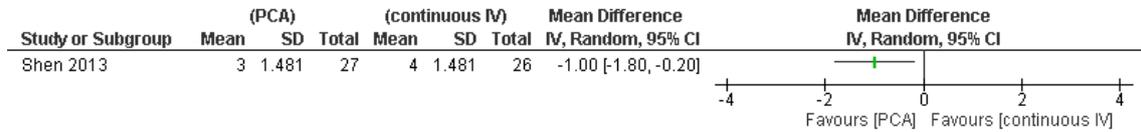


## 10.2.4 Vergleich 4

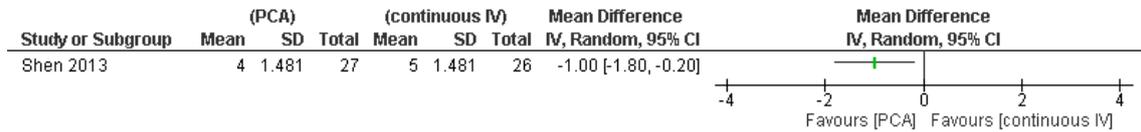
### Analyse 4.1: Atemdepression



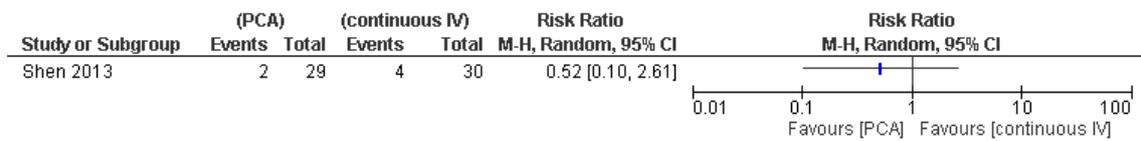
### Analyse 4.2: Sauerstoffentsättigung



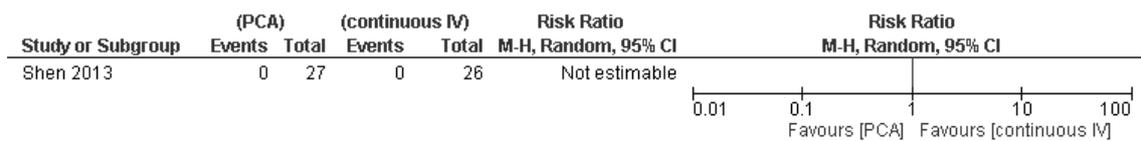
### Analyse 4.3: Hypotonie



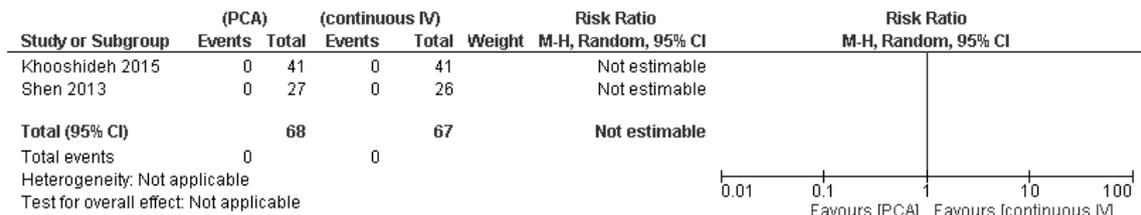
### Analyse 4.4: Bradykardie



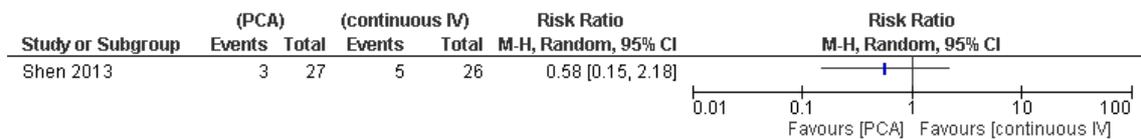
### Analyse 4.5: Übelkeit (und Erbrechen)



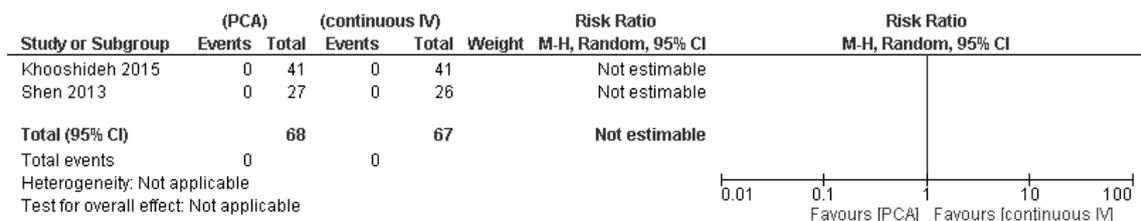
### Analyse 4.6: Pruritus



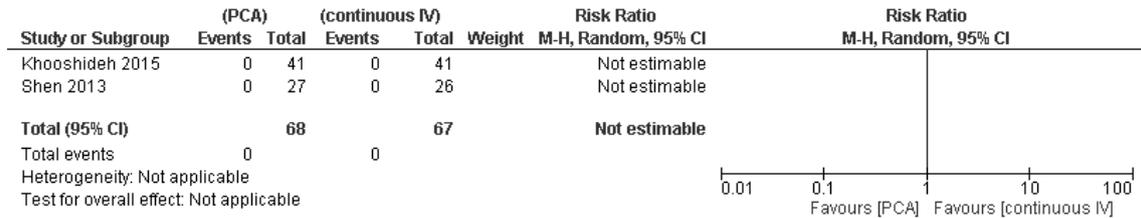
### Analyse 4.7: Sedierung



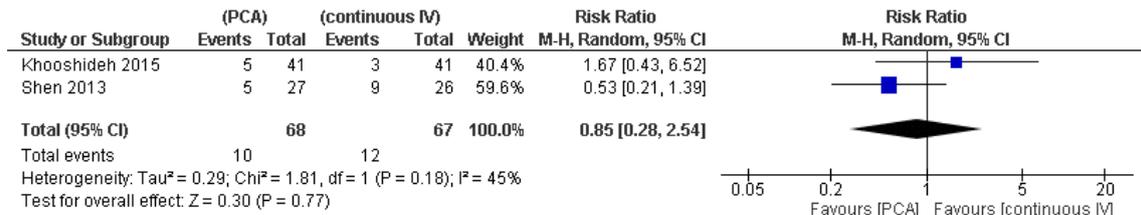
### Analyse 4.8: Notwendigkeit für Naloxon



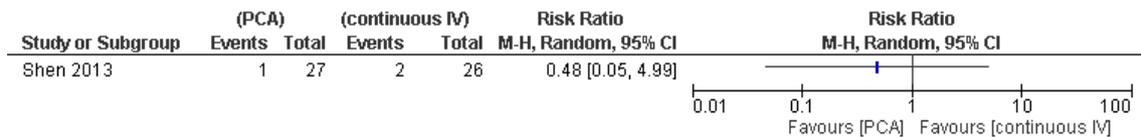
### Analyse 4.9: FHR/CTG-Anomalien, *kritische Verfassung des Feten*



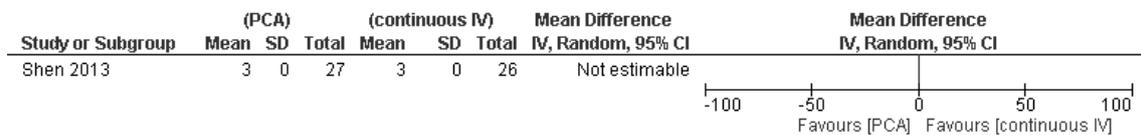
### Analyse 4.10: Schmerzintensität („früh“ nach einer Stunde)



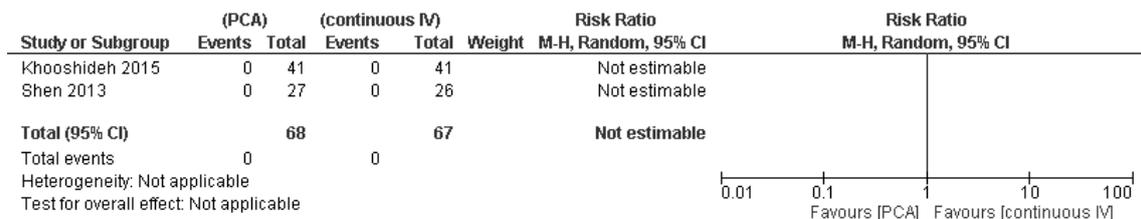
### Analyse 4.11: Schmerzintensität („spät“ nach zwei Stunden)



### Analyse 4.12: Zusätzliche Analgesie (Escape-Analgesie)

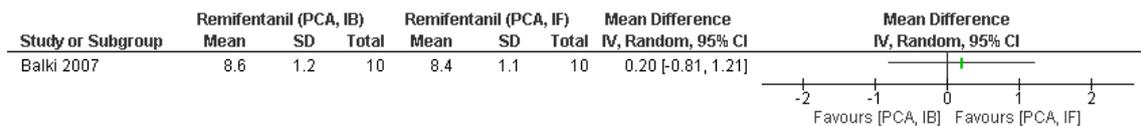


### Analyse 4.13: Notwendigkeit der Reanimation des Neugeborenen

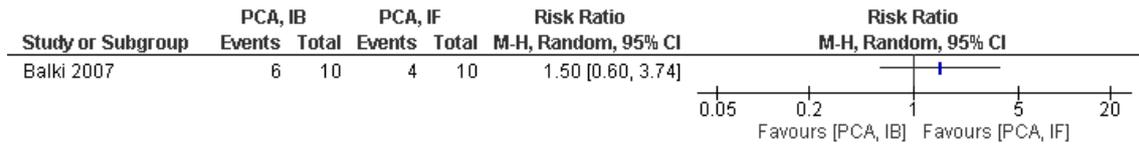


## 10.2.5 Vergleich 5

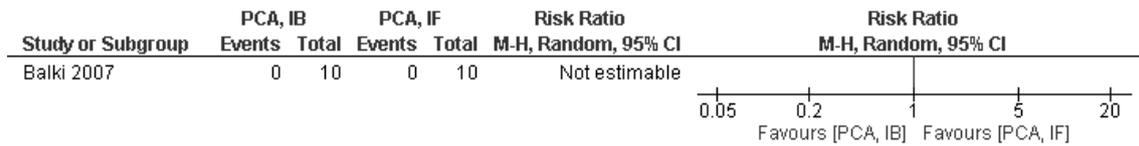
### Analyse 5.1: Zufriedenheit mit der Schmerzlinderung



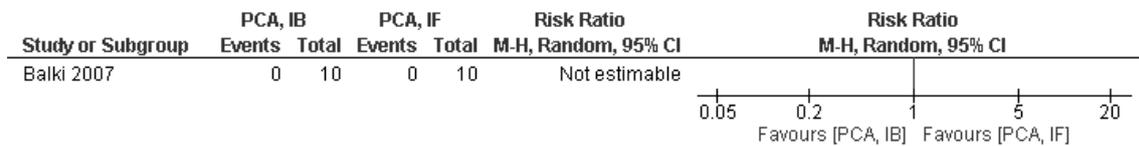
### Analyse 5.2: Sauerstoffentsättigung



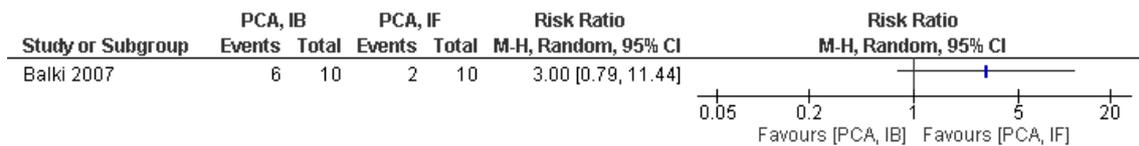
### Analyse 5.3: Hypotonie



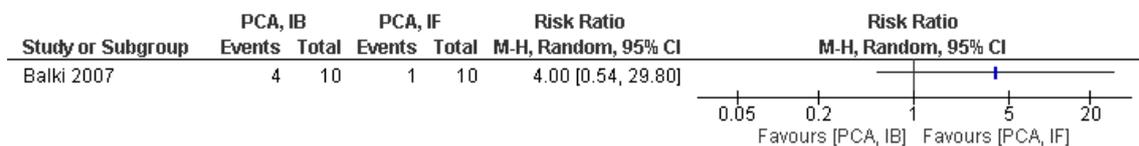
### Analyse 5.4: Bradykardie



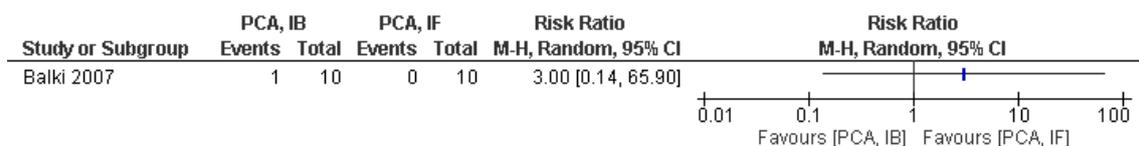
### Analyse 5.5: Übelkeit



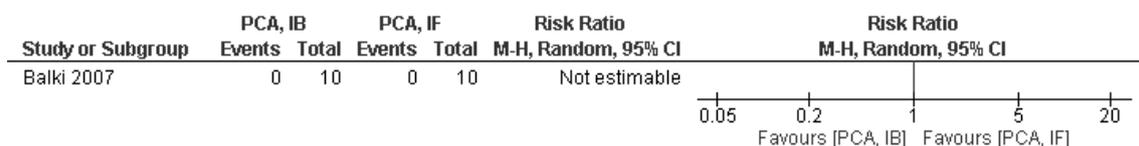
### Analyse 5.6: Erbrechen



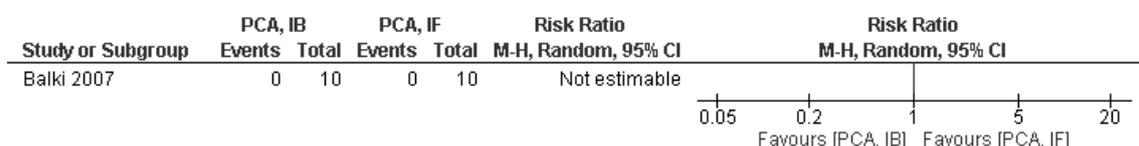
### Analyse 5.7: Pruritus



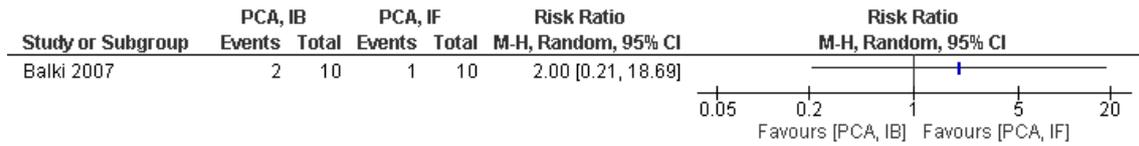
### Analyse 5.8: Apgar Score kleiner gleich sieben nach fünf Minuten



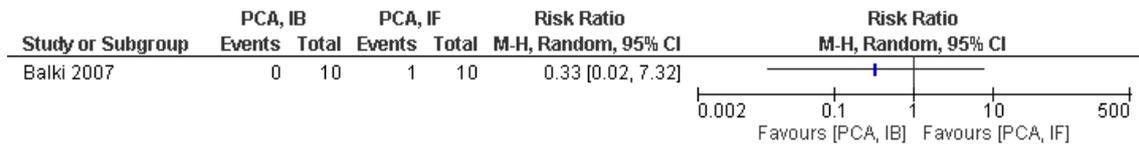
### Analyse 5.9: Notwendigkeit für Naloxon



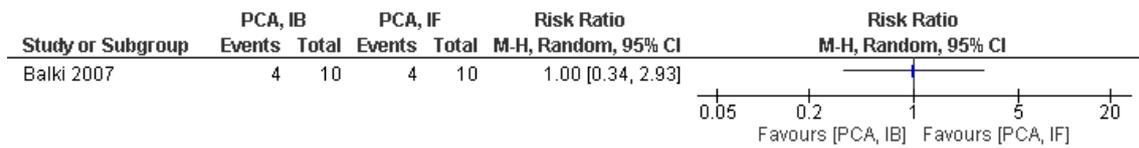
### Analyse 5.10: FHR/CTG-Anomalien, kritische Verfassung des Feten



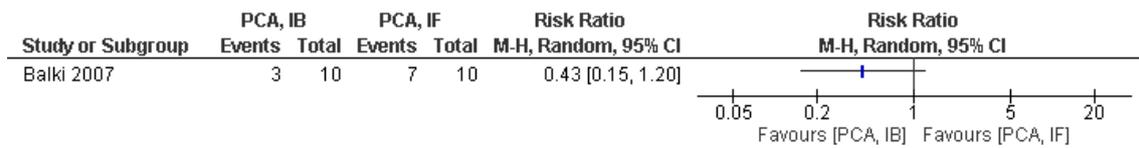
### Analyse 5.11: Zusätzliche Analgesie (Escape-Analgesie)



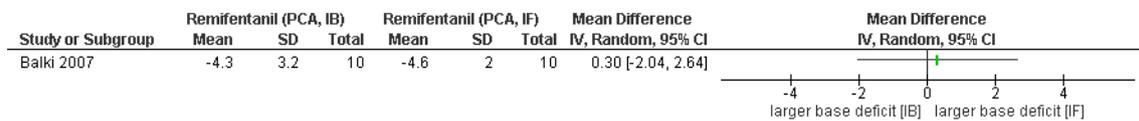
### Analyse 5.12: Kaiserschnitttrate



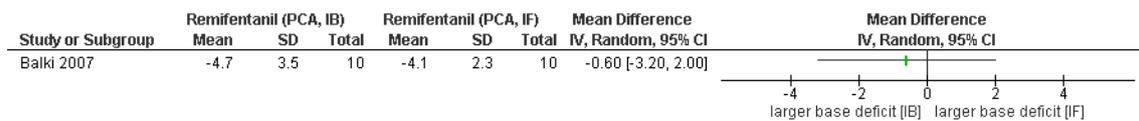
### Analyse 5.13: Augmentierte Wehentätigkeit



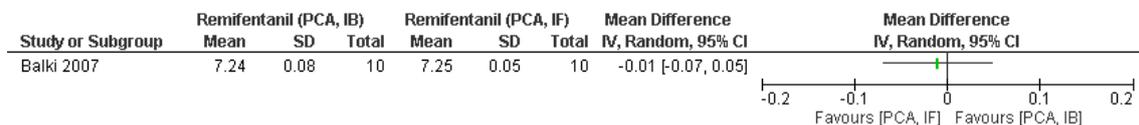
### Analyse 5.14: Basenabweichung im Nabelschnurblut (arteriell)



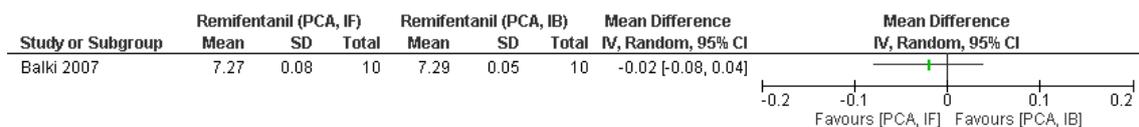
### Analyse 5.15: Basenabweichung im Nabelschnurblut (venös)



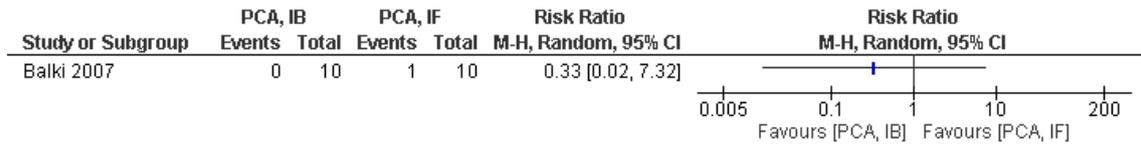
### Analyse 5.16: Nabelschnur-pH (arteriell)



### Analyse 5.17: Nabelschnur-pH (venös)



### Analyse 5.18: Notwendigkeit der Reanimation des Neugeborenen



### 10.3 Bewertungskriterien für das Risk of bias

<b>Risk of bias-Bewertung:</b>	Risiko der Verzerrung:
<b><i>Random sequence generation (selection bias)</i></b>	Hoch/Unklar/Niedrig
<b><i>Allocation concealment (selection bias)</i></b>	Hoch/Unklar/Niedrig
<b><i>Blinding of participants and personnel (performance bias)</i></b>	
<i>Studienpersonal</i>	Hoch/Unklar/Niedrig
<i>Teilnehmer</i>	Hoch/Unklar/Niedrig
<b><i>Blinding of outcome assessment (detection bias)</i></b>	Hoch/Unklar/Niedrig
<b><i>Incomplete outcome data (attrition bias)</i></b>	
<i>Drop out-Rate &gt; 15%</i>	Ja/Nein/Unklar
<i>Fehlende Daten und Gründe hierfür sind berichtet, ausgewogen zwischen den Gruppen, und ohne Bezug zum wahren Ergebnis</i>	Ja/Nein/Unklar
<i>Escape-Rate &gt; 15%</i>	Ja/Nein/Unklar
<i>Cross over-Rate &gt; 15%</i>	Ja/Nein/Unklar
<i>Art der Datenanalyse beschrieben</i>	Ja/Nein/Unklar
<i>Imputationsmethoden korrekt</i>	Ja/Nein/Unklar
<b><i>Selective reporting (reporting bias)</i></b>	Hoch/Unklar/Niedrig
<b><i>Other bias</i></b>	Hoch/Unklar/Niedrig

## Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei folgenden Personen bedanken, die maßgeblich zur Entstehung dieser Dissertation beigetragen haben:

Zuerst möchte ich mich besonders bei meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. Peter Kranke bedanken, der mir nicht nur das Dissertationsthema zur Verfügung gestellt und mir viele Möglichkeiten gegeben hat, sondern auch stets ein offenes Ohr hatte und mir zur Seite stand.

Mein Dank gilt natürlich auch Herrn Professor Dr. Dr. med. h. c. Norbert Roewer als Direktor der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie für die Möglichkeit, an seiner Klinik promovieren zu dürfen.

Dem Team der klinischen Forschung der Anästhesiologie am Universitätsklinikum Würzburg möchte ich ebenfalls danken, besonders Frau Dr. rer. nat. Stephanie Weibel, für die vielen Denkanstöße, stets fundiertes Feedback und die tolle Zusammenarbeit.

Einen weiteren Dank möchte ich an Frau Friedrich-Würstlein von der medizinischen Bibliothek des Universitätsklinikums Würzburg für ihre stetigen Bemühungen hinsichtlich der Suche und Beschaffung von Literatur richten.

Ich danke natürlich auch allen Mitwirkenden der im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen für offene Diskussionen, wissenschaftliche Anregungen und kompetentes Fachwissen.

Zuletzt möchte ich meine Familie und meine Freunde sowie meinen Partner erwähnen, ohne die ich dieses Ziel sicherlich nicht erreicht hätte.