

**Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
der Universität Würzburg**

Direktor: Professor Dr. med. Norbert Roewer

**Retrospektive Datenanalyse zum postoperativen Befinden von
minimal-invasiv chirurgisch behandelten Patienten nach
intraoperativer Gabe von Fentanyl oder Sufentanil**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Bayerischen Julius Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von

Sebastian Kreß

aus Neuhof

Würzburg, Oktober 2020



Referent: Univ.-Professor Dr. med. Thomas Wurmb

Koreferent: apl. Professor Dr. med. Clemens-Alexander Greim

Dekan: Professor Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 01.10.2020

Der Promovend ist Arzt.

Abkürzungen:

| | |
|---------|--|
| mg/kgKG | Miligramm pro Kilogramm Körpergewicht |
| ZAWR | Zentraler Aufwachraum |
| ZVK | Zentral-venöser Katheter |
| BGA | Blutgasanalyse |
| MIC-CHE | Minimal Invasive Chirurgie - Cholezystektomie |
| MIC-TEP | Minimal Invasive Chirurgie - Totale extraperitoneale Plastik |
| HWZ | Halbwertszeit |
| SD | Standardabweichung |
| BMI | Body-Mass-Index |
| PONV | Postoperative Übelkeit und Erbrechen |
| MAP | Mittlerer arterieller Blutdruck |
| OP | Operationssaal |
| Min. | Minuten |
| Amp. | Ampullen |
| NSAID | non-steroidal anti-inflammatory drug |
| VS. | versus |

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|---------------|
| 1. Einleitung | - 1 - |
| 1.1. Opioidgabe in der Anästhesiologie..... | - 1 - |
| 1.1.1. Fentanyl | - 2 - |
| 1.1.2. Sufentanil..... | - 3 - |
| 1.1.3. Alfentanil..... | - 4 - |
| 1.1.4. Remifentanil..... | - 4 - |
| 1.2. Fragestellung | - 4 - |
| 1.2.1. Primäre Ziele..... | - 5 - |
| 1.2.2. Sekundäre Ziele | - 5 - |
| 2. Material und Methoden | - 6 - |
| 2.1. Patientenauswahl, Operation, Inhalationsanästhetikum..... | - 6 - |
| 2.2. Arbeitsweise und Aufbau..... | - 7 - |
| 2.3. Studienprotokoll | - 7 - |
| 2.4. Datenerfassung und Parameterauswahl | - 8 - |
| 2.5. Statistik..... | - 10 - |
| 3. Ergebnisse | - 11 - |
| 3.1. Profil der Haupt- und Untergruppen | - 11 - |
| 3.2. Narkoseverlauf während der Operation..... | - 14 - |
| 3.2.1. Zeitmuster der Operationen | - 14 - |
| 3.2.2. Narkose und Verlauf..... | - 16 - |
| 3.2.2.1. Analgetika..... | - 16 - |
| 3.2.2.2. Kreislauf..... | - 17 - |
| 3.2.2.3. Antiemetika..... | - 17 - |

| | |
|--|---------------|
| 3.3. Beobachtungen im ZAWR..... | - 20 - |
| 3.3.1. Oxygenierung..... | - 20 - |
| 3.3.2. Kreislaufsituation..... | - 24 - |
| 3.3.3. Analgetika-Bedarf..... | - 27 - |
| 3.3.4. Unruhe, Shivering und nicht-schmerzbedingter Sympathikotonus | - 32 - |
| 3.3.5. PONV..... | - 33 - |
| 3.4. Wirtschaftliche Faktoren..... | - 36 - |
| 4. Diskussion | - 41 - |
| 4.1. Einleitung | - 41 - |
| 4.2. Auswertung der Ergebnisse und Einordnung in den wissenschaftlichen Kontext..... | - 44 - |
| 4.2.1. Intraoperativer Einsatz von Opioiden | - 44 - |
| 4.2.2. Intraoperatives Zeitmuster der Operation (Schnitt-Naht-Zeit)..... | - 46 - |
| 4.2.3. Postoperative Aufwachzeit nach Sevofluran oder Desfluran..... | - 46 - |
| 4.2.4. Intraoperative PONV-Prophylaxe | - 47 - |
| 4.2.5. Postoperative Oxygenierung..... | - 48 - |
| 4.2.6. Postoperative Kreislaufsituation..... | - 50 - |
| 4.2.7. Postoperative Gabe von Analgetika | - 51 - |
| 4.2.8. Postoperative Gabe von Clonidin..... | - 52 - |
| 4.3. Wirtschaftliche Aspekte der Medikamentenapplikation | - 52 - |
| 4.3.1. Kosten des Wechsels von Fentanyl zu Sufentanil..... | - 52 - |
| 4.3.2. Sonstige Medikamentenkosten | - 53 - |
| 5. Schlussfolgerungen | - 53 - |
| 6. Zusammenfassung..... | - 55 - |
| 7. Literatur..... | - 57 - |

1. Einleitung

1.1. Opioidgabe in der Anästhesiologie

Die Gabe von Opioidanalgetika bei operativen und interventionellen Eingriffen in den menschlichen Körper zählt zu den Analgesie-Standards in der Anästhesiologie. Bezogen auf die Säulen der balancierten Anästhesie stellt sie, neben der Gabe von Hypnotika und Muskelrelaxantien, einen wichtigen weiteren Bestandteil der Narkoseführung dar. Opioide mit rein agonistischer Wirkung, wie Fentanyl und Sufentanil, binden mit hoher Affinität an μ -Opioidrezeptoren, jedoch auch an κ -Rezeptoren, und führen so zu den typischen Opioidwirkungen wie Analgesie, Atemdepression, Euphorie und Miosis. Sie verhindern die Informationsweitergabe von Schmerzsignalen an das Zentrale Nervensystem (ZNS). Dadurch gelangen die chirurgisch hervorgerufenen Schmerzreize nicht oder nur sehr stark abgemindert in die Schmerzzentren des ZNS.

Wird das Opioid während der Operation unterdosiert, bahnen die Schmerzimpulse sich aus dem Operationsgebiet auch bei tiefer Narkose einen Weg in die schmerzregistrierenden Regionen des ZNS. Dieses lässt sich im intraoperativen Monitoring in vielen Fällen anhand vegetativ-symptomatischer Veränderungen in Form von Blutdruck- und Pulsanstiegen, aber auch an einer Stimulation des Atemzentrums erkennen. Letztere äußert sich beispielsweise in einem Pressen des intubierten Patienten gegen den Tubus oder in einem Laryngospasmus beim maskenbeatmeten Patienten. Bei den vegetativen Reaktionen handelt es sich jedoch um unspezifische Zeichen der Schmerzwahrnehmung, die zudem durch die Komedikation des Patienten, wie z.B. β -Blocker, kaschiert sein können.

Bei einer Überdosierung der Opioide kann es hingegen unter anderem zu einer Kreislaufdepression sowie einer verlängerten Aufwachzeit während der Narkoseausleitung kommen. Zudem senken Opioide die CO_2 -Empfindlichkeit des Atemzentrums und hemmen hierdurch den Atemantrieb auch beim bereits wachen Patienten. Eine an den Patienten und die Operation individuell adaptierte Schmerzmittelgabe ist somit erstrebenswert, um den Patienten im

Aufwachraum nicht durch eine Minderoxygenierung oder einen unverhältnismäßig hohen CO₂-Anstieg zu gefährden. Des Weiteren erhöht sich aufgrund der intraoperativen Opioidgabe die Gefahr der postoperativen Entstehung von Übelkeit und Erbrechen (PONV).

PONV stellt bei ca. 30% der operativen Patienten eines maximalversorgenden Krankenhauses ein multifaktorielles Problem dar. Neben zahlreichen Einflüssen seitens des operativen Eingriffs, der Narkosemittel und patientenseitiger Risikofaktoren wie z.B. Geschlecht, spielt auch die Opioidgabe eine wesentliche Rolle.

Durch Stimulation dopaminerger Rezeptoren in der chemorezeptiven Triggerzone der Area postrema am Boden des IV. Ventrikels wird durch die Opioidgabe das Auslösen von Brechreiz forciert. Dabei bahnt die chemorezeptive Triggerzone die Aktivität des Brechzentrums (Formatio reticularis). (1)

Die im klinischen Einsatz befindlichen Opioide für die perioperative Analgesie weisen Unterschiede in der Pharmakodynamik und Pharmakokinetik auf, die bezüglich der oben geschilderten Nebenwirkungen bei bestimmten Operationen von Vor- oder Nachteil sein könnten.

1.1.1. Fentanyl

Bei Fentanyl handelt es sich um ein synthetisch hergestelltes Derivat des Morphins. Es bindet wie Morphin direkt an die μ -Opioidrezeptoren des Körpers und entfaltet so seine klinische Wirkung. Neben der Analgesie kommt es unter anderem auch zu einer leichtgradigen Sedierung.

Die Potenz dieses Opioids liegt bei der etwa 120-fachen Morphinwirkung. Außerdem besitzt Fentanyl eine höhere Wirksamkeit und eine kürzere Wirkdauer als herkömmliches Morphin.

Die Halbwertszeit wird zwischen 3 und 12 Stunden angegeben, wobei zu beachten ist, dass die intravasale Konzentration bereits nach ca. 30 min. unter die effektive Konzentrationsgrenze absinkt.

Die effektive Dosis (ED_{50}) liegt dabei bei 0,01mg/kg Körpergewicht. Die letale Dosis (LD_{50}) bei 3,1 mg/kg Körpergewicht. Dabei kommt es beim Menschen durchaus schon bei niedrigeren Dosen zu Atemdepressionen bis hin zum Atemstillstand.

Fentanyl ist von seiner chemischen Struktur her sehr lipophil, verteilt sich also nach der Resorption verhältnismässig schnell im Fettgewebe des Körpers. Es wird überwiegend in der Leber durch das Cytochrom-P-450-Oxidase-System und anschließende Glukoronidierung verstoffwechselt und anschliessend über die Nieren ausgeschieden.

An Nebenwirkungen, beispielsweise bei einer Überdosierung, werden z.B. Somnolenzen, Atemdepressionen oder Apnoe beobachtet.

Fentanyl kann nicht nur intravenös, sondern auch transdermal (als Pflaster), oral-transmukosal (Lutschtablette, Lutscher) oder nasal (Nasenspray) verabreicht werden.

1.1.2. Sufentanil

Sufentanil ist ein ebenfalls synthetisch hergestelltes Opioid, welches eine strukturelle Ähnlichkeit mit Fentanyl besitzt. Wie Fentanyl bindet Sufentanil an die μ -, κ - und auch an δ -Opioidrezeptoren des zentralen Nervensystems und entwickelt dort sein Wirkprofil im Bereich der Analgesie.

Im Vergleich zu Fentanyl liegt die Potenz dieses Opioids bei etwa der 7-10 fachen Wirkungsstärke von Fentanyl und somit bei etwa der 700-1000-fachen Morphinwirkung. Genau wie Fentanyl ist auch Sufentanil sehr lipophil und verteilt sich nach Aufnahme/Gabe schnell im Fettgewebe des Körpers.

Die Wirkzeit des Sufentanils liegt bei etwa 30-45 min. Der überwiegende Teil des i.v. gegebenen Medikaments wird über die Leber verstoffwechselt und ausgeschieden. Ein kleiner Teil wird chemisch unverändert über die Nieren eliminiert. Sufentanil kann nicht nur fraktioniert oder per Perfusor kontinuierlich, sondern zudem auch transdermal verabreicht werden. Auch hier können Nebenwirkungen wie Euphorie, Miosis, Verstopfung, Atemdepression bis zur Apnoe, sowie Übelkeit und Erbrechen auftreten.

Beide synthetisch hergestellten Opiode sind verschreibungspflichtig und fallen unter das Betäubungsmittelgesetz.

1.1.3. Alfentanil

Alfentanil ist ein ebenfalls synthetisch hergestelltes Opioid, welches eine ca. 40-fach stärkere Wirkung als Morphin aufweist. Hervorzuheben sind der sehr rasche Wirkungseintritt und die kurze Wirkdauer von etwa 10 Minuten. Die atemdepressive Phase dauert bei Alfentanil nur kurz. Im Gegensatz zu Fentanyl besteht bei Alfentanil eine stärkere Neigung zu Bradykardie und Thoraxrigidität. (2)

1.1.4. Remifentanil

Die Besonderheit von Remifentanil liegt in der ebenfalls sehr kurzen Wirkdauer. Verabreicht wird Remifentanil als Dauerinfusion, da die konstante kontext-sensitive HWZ von 3-4 min. nur durch Dauergabe eine Schmerzfreiheit gewährleistet. Die analgetische Potenz liegt bei Remifentanil bei der 300-400-fachen Morphinwirkung, die Inaktivierung des Medikaments erfolgt durch nichtspezifische Esterasen unabhängig von der Plasmacholinesterase und der Leber- und Nierenfunktion. Eine Dosisanpassung ist bei Organinsuffizienz nicht notwendig. Durch die sehr kurze Wirkdauer erfolgt kein Überhang nach Narkoseausleitung, allerdings auch keine postoperative Analgesie. (3)

1.2. Fragestellung

Fentanyl und Sufentanil sind zwei synthetisch hergestellte Opiode, die in der Anästhesiologie für die intraoperative Analgesie eingesetzt werden. Sie weisen ein unterschiedliches pharmakodynamisches Profil auf.

Im Jahr 2014 wurde das Opioidregime für minimal-invasive Standardeingriffe im Klinikum Fulda von Fentanyl auf Sufentanil umgestellt. In der geplanten retrospektiven Datenerhebung sollten Daten von Patienten, die vor 2014 mit

Fentanyl analgisiert wurden, verglichen werden mit Daten von Patienten, bei denen nach 2014 Sufentanil in die Narkoseführung implementiert war.

Untersucht werden sollte, ob der Wechsel auf ein Opioid mit einem vermeintlich geeigneteren Profil für die Narkoseführung tatsächlich die kalkulierten Vorteile erbracht hat. Zu diesen zählen unter anderen ein besseres Outcome im Sinne einer kürzeren Aufwachdauer, einer höheren Vigilanz im Aufwachraum, sowie ein geringerer zusätzlicher Schmerzmittel- und Sauerstoffbedarf.

Obwohl beide Opioide seit vielen Jahren perioperativ genutzt werden, liegen einer Datenbank-Recherche in den Datenbanken PubMed und Cochrane Library zufolge bis dato keine validierten Aussagen zum Vergleich dieser beiden Opioide im Einsatz bei minimal-invasiven chirurgischen Eingriffen vor.

1.2.1. Primäre Ziele

Die retrospektive Datenerhebung sollte aufzeigen, ob Patienten während und nach MIC-CHE oder MIC-TEP von einer Sufentanil-Gabe gegenüber der Fentanyl-Gabe profitieren: Verkürzt sich die Ausleitungsphase, haben die Patienten bei Ankunft im Aufwachraum (AWR) eine bessere Oxygenierung und/oder eine stabilere Kreislaufsituation? Leiden die Patienten nach Sufentanil unter weniger postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV), benötigen sie weniger Schmerzmittel?

1.2.2. Sekundäre Ziele

Die Untersuchung sollte zudem klären,

1. ob biometrische Faktoren wie Geschlecht, Alter, Gewicht und BMI in Zusammenhang mit dem eingesetzten Opioid eine relevante Rolle für das postoperative Befinden der Patienten spielten, und
2. ob sich aus der Umstellung von Fentanyl auf Sufentanil ökonomische Vorteile ergaben.

2. Material und Methoden

2.1. Patientenauswahl, Operation, Inhalationsanästhetikum

Die Untersuchung mit Auswertung der Patientendaten erfolgte mit Zustimmung der Ethikkommission an der hessischen Landesärztekammer.

(Aktenzeichen III/1/sja/sla FF 51/2016)

Zur Analyse der retrospektiv erhobenen Daten wurden die Narkoseprotokolle von Patienten ausgewählt, die im Zeitraum zwischen Anfang 2011 und Ende 2015 im Klinikum Fulda operiert wurden. Der Auswertungszeitraum wurde mithilfe der Controlling-Abteilung am Klinikum Fulda ermittelt, die DRG-basiert eine Sichtung der operativen Eingriffe vornahm.

Alle Narkoseprotokolle für die im Klinikum durchgeführten stationären Eingriffe sind in einer Datenbank archiviert. Aus dieser wurden die Daten der von der Controlling-Abteilung ermittelten Patienten mit Genehmigung der Geschäftsführung der Klinikum Fulda gAG für die Untersuchung bereitgestellt.

Erfasst wurden unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien die Daten von Patienten der Allgemein- und Viszeralchirurgie am Klinikum Fulda, bei denen zwischen Januar 2011 und Dezember 2015 minimal-invasive CHE- oder TEP-Operationen durchgeführt wurden, und die hierfür entweder mit Fentanyl oder mit Sufentanil analgesiert wurden.

Die aus den Narkoseprotokollen extrahierten Datensätze wurden in einem Excel- Tabellenblatt hinterlegt. Sie wurden in zwei Hauptgruppen dem jeweils verabreichten Inhalationsanästhetikum zugeordnet: Sevofluran-Patienten und Desfluran-Patienten. Jede Hauptgruppe wurde entsprechend des verabreichten Opioids anschließend in zwei Untergruppen geteilt.

Erhoben wurden so viele Datensätze, bis jede Untergruppe $n = 100$ Datensätze aufwies. Insgesamt wurden somit Datensätze von 400 Patienten erfasst:

Sevofluran-Hauptgruppe / Fentanyl-Untergruppe ($n = 100$)

Sevofluran-Hauptgruppe / Sufentanil-Untergruppe ($n = 100$)

Desfluran-Hauptgruppe / Fentanyl-Untergruppe ($n = 100$)

Desfluran-Hauptgruppe / Sufentanil-Untergruppe ($n = 100$)

In die Untersuchung aufgenommen wurden die Datensätze von Patienten beiderlei Geschlechts zwischen 25 und 70 Jahren, bei denen im Auswertungszeitraum entweder eine MIC-CHE oder eine MIC-TEP durchgeführt worden war, und deren Narkose mit den Inhalationsanästhetika Sevofluran oder Desfluran unter Verwendung von entweder Fentanyl oder Sufentanil aufrechterhalten wurde.

Zu den Ausschlusskriterien zählten ein intraoperativer chirurgischer Verfahrenswechsel, Multimorbidität (definiert als ≥ 3 Zusatzerkrankungen), primär eingeschränkte Vigilanz, vorbestehende Schmerzsyndrome mit Analgetikamedikation (z.B. Fibromyalgie) sowie Notfalloperationen.

Ebenfalls wurden Patienten mit Polyneuropathie oder einem bekannten Drogenabusus ausgeschlossen.

Aufgrund der Anonymisierung der Daten und dem retrograden Design der Studie konnte mit dem Votum der Ethikkommission auf eine schriftliche Aufklärung der Patienten verzichtet werden.

2.2. Arbeitsweise und Aufbau

Für die Auswertung der entsprechenden Daten wurden die Informationen der Anästhesieprotokolle der Operationen von 2013 bis 2015 entnommen. Dabei wurden die Daten, bestehend aus Allgemeininformationen wie Alter, Geschlecht, Körpergröße, sowie Vitalparametern vor, während und nach der Operation, Medikamentengabe, dem postoperativen Befinden in Form von Awareness, Schmerzmittelbedarf, Sauerstoffbedarf, sowie dem Bedarf an Antiemetika erfasst und tabellarisch nach Gruppen sortiert.

2.3. Studienprotokoll

In der Datensammlung wurden die Messwerte für Blutdruck, Herzfrequenz und arterielle Sauerstoffsättigung zu verschiedenen Zeitpunkten der Operation sowie anschließend im Zentralen Aufwachraum (ZAWR) erfasst. Zudem wurden die Ausleitungszeiten im OP-Saal, die Erweckbarkeit der Patienten, sowie der intra- und postoperative Schmerzmittelbedarf ermittelt.

Die Daten zu diesen Zielgrößen wurden auf Unterschiede zwischen den Gruppen untersucht. Der angestrebte Vergleich bezog sich auf die Effekte der verschiedenen Opiode sowie die Effekte der Narkosegase Sevofluran und Desfluran. Ebenfalls miteinbezogen wurden die biometrischen Faktoren der Patienten.

Die wirtschaftlichen Aspekte wie die Kosten der Fentanyl-Verabreichung gegenüber der Sufentanil-Gabe und die Kosten der gesamten weiteren Schmerzmedikation sowie die Menge und Kosten der antiemetischen Substanzen wurden ebenfalls betrachtet.

Für die gezielte Analyse des prä- und postoperativen Status der Patienten wurden die folgenden Parameter erfasst:

1. Blutdruck prä- und postoperativ (im zeitlichen Verlauf gestaffelt)
2. Herzfrequenz prä- und postoperativ (im zeitlichen Verlauf gestaffelt)
3. Dosis der intraoperativ verabreichten Analgetika Fentanyl und Sufentanil
4. Dosis der intra- und postoperativ verabreichten Co-Analgetika Metamizol und Catapressan
5. Dosis der intraoperativ verabreichten Vasopressoren und -dilatatoren
6. „Aufwachzeiten“ (Ende Naht bis Ende Narkose)
7. Postoperativer Verlauf der O₂-Sättigung
8. Kreislaufsituation im ZAWR
9. Postoperative Vigilanz und Schmerzniveau
10. PONV und im ZAWR verabreichte Antiemetika Dimenhydrinat und Ondansetron

Die Angabe „postoperativ“ bezieht sich ausschließlich auf die Versorgungszeit der Patienten im Zentralen Aufwachraum (ZAWR).

2.4. Datenerfassung und Parameterauswahl

Alle Daten wurden im Datenschutzbereich der Klinik für Anästhesiologie, Intensiv- und Notfallmedizin im Klinikum Fulda durch Sichtung der Narkoseprotokolle erhoben. Das Protokoll gliedert sich in drei Teilabschnitte. Auf der ersten Seite, der Prämedikationsseite, finden sich die präoperativen

Angaben wie Vorerkrankungen, aktuelle Medikation, Allergien, Konsum von Alkohol, Nikotin, der aktuelle Zahnstatus, die ASA- und Mallampati-Klassifikation des Patienten sowie sonstige Auffälligkeiten, die im Zusammenhang mit der Narkose von Bedeutung sind.

Auf der zweiten Seite wird der intraoperative anästhesiologische Verlauf protokolliert. Hierzu zählt neben dem durchgeführten Narkoseverfahren die Dokumentation des operativen Eingriffs, der Beatmungs- und Kreislaufdaten, die Lagerung des Patienten sowie die intraoperative Medikamentenverabreichung mit zeitgleicher lückenloser Erfassung der Vitalparameter während der gesamten Zeit im OP, von der Einleitung bis zur Ausschleusung des Patienten. Zudem wird zeitlich erfasst, wann die Narkose begann, wann der Patient von der Einleitung in den Saal kam sowie Schnitt- und Nahtzeiten der Operateure.

Auf der letzten Protokollseite werden die Daten des Patienten im ZAWR dokumentiert. Dabei wird erfasst, mit welchen Überwachungselementen der Patient aus dem OP ausgeschleust wird (EKG, Blutdruckmessung, ZVK, Pulsoxymetrie etc.) sowie die aktuellen Vitalparameter. Zusätzlich wird der Schmerzstatus des Patienten mittels VAS-Skala erfasst und adaptiert. Medikamentenapplikationen werden mit Uhrzeit und Dosierung dokumentiert.

In der Diskomforterfassung besteht die Möglichkeit, den Gesamtstatus des Patienten in Bezug auf sein aktuelles Befinden näher zu klassifizieren. Dazu zählen die aktuelle Schmerzsituation, Übelkeit und Erbrechen, eine vorherrschende Hypothermie oder Shivering des Patienten sowie die Örtlichkeit der weiteren Verlegung des Patienten nach dem Aufenthalt im ZAWR.

Die Kontrolle von Verbänden, Drainagen, harnableitenden Schläuchen etc. sowie die Beurteilung der postoperativen Vigilanz und Neurologie werden hier im regelmäßigen Turnus ebenfalls überprüft und dokumentiert. Zu den letztgenannten Maßnahmen zählen die Erfassung und Dokumentation des Pupillenstatus, ggf. der Sensibilität und Motorik im OP-Bereich und auch die rückläufige Ausbreitung einer Spinalanästhesie und weitere.

2.5. Statistik

Für den Vergleich zwischen den Hauptgruppen (Sevofluran vs. Desfluran) wurden jeweils 200 Datensätze herangezogen und bezüglich des eingesetzten Opioids gepaart; für die Untergruppen-Vergleiche (Sevofluran plus Fentanyl vs. Sevofluran plus Sufentanil sowie Desfluran plus Fentanyl vs. Desfluran plus Sufentanil) wurden jeweils 100 Datensätze herangezogen und bezüglich des eingesetzten Opioids gepaart.

Die generierten Datensätze wurden im Microsoft Office Tabellenkalkulationsprogramm *Excel*® erfasst und später mithilfe des Statistikprogramms *IBM SPSS Statistics*® ausgewertet und analysiert.

Zur Anwendung kamen Multivariationsanalysen sowie Chi-Quadrat- und t-Tests der Parameter im jeweiligen Verlauf. Als statistisch relevant wurde ein Signifikanzniveau von 5% angenommen; das Konfidenzintervall wurde auf 95% gesetzt.

Die statistische Analyse der vorliegenden Arbeit wurde durch das Institut für klinische Epidemiologie und Biometrie der Universität Würzburg begleitet und beaufsichtigt.

3. Ergebnisse

3.1 Profil der Haupt- und Untergruppen

Die Gesamtgröße der Datensätze belief sich auf $n = 403$. Das mittlere Alter in der Sevofluran-Gruppe betrug 50 ± 12 Jahre, in der Desfluran-Gruppe 49 ± 11 Jahre; die Geschlechterverteilungen innerhalb der Hauptgruppen lagen bei (m:125/w:74) bzw. bei (m:129/w:75). Die Hauptgruppen waren bzgl. Alter und Geschlechterverteilung normalverteilt. (Tab. 3.1.). Im weiteren Vergleich der Hauptgruppen zeigte sich zudem eine relativ homogene Verteilung der erhobenen Daten der Patienten in Bezug auf das durchschnittliche Gewicht.

| Tab. 3.1. Profil der Patienten in den Haupt- und Untergruppen (m \pm SD) | | | | | |
|--|---------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | | Sevofluran | | Desfluran | |
| | | Fentanyl | Sufentanil | Fentanyl | Sufentanil |
| Anzahl (n) | | 99 | 100 | 102 | 102 |
| Alter (Jahre) | | 49 ± 12 | 50 ± 12 | 50 ± 11 | 48 ± 12 |
| Geschlecht (m/w) | | 59/40 | 66/34 | 66/36 | 63/39 |
| Gewicht (kg) | MIC-CHE | $86,5 \pm 11,0$ | $87,4 \pm 13,2$ | $87,2 \pm 16,0$ | $83,6 \pm 12,6$ |
| | MIC-TEP | $80,8 \pm 15,9$ | $80,8 \pm 26,5$ | $78,8 \pm 22,0$ | $76,0 \pm 14,4$ |
| MIC-CHE (n) | | 50 | 50 | 50 | 51 |
| MIC-TEP (n) | | 49 | 50 | 52 | 51 |

Tab. 3.2. Profil der Patienten in den operationszugeordneten Untergruppen (m ± SD)

| MIC-CHE | | | | |
|------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | Sevofluran | | Desfluran | |
| | Fentanyl | Sufentanil | Fentanyl | Sufentanil |
| Anzahl (n) | 50 | 50 | 50 | 51 |
| Alter (Jahre) | 49,0 ± 11,9 | 51,7 ± 11,0 | 50,1 ± 11,4 | 47,8 ± 11,8 |
| Geschlecht (m/w) | M: 13 (26%) | M: 22 (44%) | M: 20 (40%) | M: 16 (31%) |
| | W: 37 (74%) | W: 28 (56%) | W: 30 (60%) | W: 35 (67%) |
| Gewicht (kg) | M: 90,2 ± 13,6 | M: 92,8 ± 15,7 | M: 91,7 ± 16,3 | M: 85,2 ± 12,3 |
| | W: 80,2 ± 21,5 | W: 84,7 ± 19,9 | W: 82,1 ± 17,6 | W: 81,3 ± 15,4 |
| BMI | M: 28,7 ± 4,4 | M: 29,3 ± 4,3 | M: 28,8 ± 4,2 | M: 26,7 ± 4,7 |
| | W: 29,2 ± 8,5 | W: 30,4 ± 6,3 | W: 30,2 ± 6,6 | W: 30,1 ± 5,3 |
| MIC-TEP | | | | |
| | Sevofluran | | Desfluran | |
| | Fentanyl | Sufentanil | Fentanyl | Sufentanil |
| Anzahl (n) | 49 | 50 | 52 | 51 |
| Alter (Jahre) | 51,7 ± 11,0 | 52,7 ± 12,1 | 49,6 ± 12,9 | 49,4 ± 13,4 |

| | | | | |
|---------------------|-------------------|-------------------|----------------------|-------------------|
| Geschlecht (m/w) | M: 46 (94 %) | M: 44 (88%) | M: 46 (89%) | M: 47 (92%) |
| | W: 3 (6,1%) | W: 6 (12%) | W: 6 (11,5%) | W: 4 (7,8%) |
| Gewicht (kg) | M: 83,0 ± 8,3 | M: 82,0 ± 10,8 | M: 82,7 ± 15,7 SD | M: 82,0 ± 12,9 |
| | W: 81,3 ± 10,2 | W: 77,0 ± 33,1 | W: 75,5 ± 26,4 | W: 70,8 ± 13,5 |
| BMI | M: 26,3 ± 2,7 | M: 26,1 ± 3,3 | M: 25,6 ± 4,1 | M: 26,1 ± 2,9 |
| | W: 30,2 ± 0,8 | W: 27,1 ± 9,6 | W: 26,9 ± 8,5 | W: 23,9 ± 4,6 |

Tabelle 3.2. zeigt die Verteilung der biometrischen Daten innerhalb der operationsbezogenen Untergruppen, definiert durch die Kriterien Opiode und Inhalationsanästhetikum. In der geschlechtsunspezifischen Altersverteilung der einzelnen Subgruppen konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Beim Gewicht der Patienten der einzelnen Gruppen zeigten sich deutliche Inkohärenzen in den Standardabweichungen zwischen den Gruppen. So streuten Männer mit einer Abweichung zwischen 13,6 kg und 16,6 kg um deren Mittelwerte, während bei den Frauen die Diskrepanz um den Mittelwert zwischen 19,9 kg und 21,5 kg deutlich höher variierte. Zwischen den BMI-Indices der einzelnen Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied.

Auch bei den hämodynamischen und respiratorischen Ausgangswerten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Subgruppen (Tab. 3.3.).

Tab. 3.3. Hämodynamische und pulmonale Ausgangswerte der Patienten in den operationszugeordneten Untergruppen (m ± SD)

| | MIC-CHE | | | |
|------------|----------------|------------|-----------|------------|
| | Sevofluran | | Desfluran | |
| | Fentanyl | Sufentanil | Fentanyl | Sufentanil |
| HF (1/min) | 76 ± 16 | 78 ± 14 | 75 ± 10 | 76 ± 12 |
| MAP (mmHg) | 96 ± 12 | 97 ± 14 | 95 ± 12 | 98 ± 14 |
| SpO2 (%) | 97 ± 2 | 96 ± 2 | 97 ± 2 | 97 ± 2 |
| | MIC-TEP | | | |
| | Sevofluran | | Desfluran | |
| | Fentanyl | Sufentanil | Fentanyl | Sufentanil |
| HF (1/min) | 72 ± 10 | 71 ± 14 | 69 ± 11 | 71 ± 12 |
| MAP (mmHg) | 101 ± 13 | 95 ± 14 | 95 ± 12 | 92 ± 11 |
| SpO2 (%) | 97 ± 2 | 97 ± 2 | 97 ± 2 | 97 ± 2 |

3.2. Narkoseverlauf während der Operation

3.2.1. Zeitmuster der Operationen

In den Hauptgruppen fanden sich bzgl. der Schnitt-Naht-Zeiten und der Aufwachzeiten keine signifikanten Unterschiede (Tab. 3.4.) Auch hatte die Wahl des Opioids über alle Hauptgruppen keinen Einfluss auf die Aufwachzeit.

Tab. 3.4. Profil der Operationstypen in den Haupt- und Untergruppen (m ± SD); SNZ = Schnitt-Naht-Zeit; AWZ = Aufwachzeit

| | Sevofluran | | Desfluran | |
|-------------|------------|------------|-----------|------------|
| min. | Fentanyl | Sufentanil | Fentanyl | Sufentanil |
| SNZ MIC-TEP | 105 ± 21 | 107 ± 27 | 97 ± 23 | 102 ± 25 |
| SNZ MIC-CHE | 100 ± 25 | 106 ± 23 | 100 ± 30 | 96 ± 24 |
| AWZ MIC-TEP | 10 ± 4 | 9 ± 3 | 7 ± 3 | 10 ± 4 |
| AWZ MIC-CHE | 11 ± 5 | 11 ± 5 | 11 ± 6 | 10 ± 6 |

Im direkten Vergleich der Hauptgruppen zeigte sich, dass die Aufwachzeit in der Desfluran-Gruppe unter Fentanyl fast signifikant und unter Sufentanil zumindest tendenziell kürzer war als in der Sevofluran-Gruppe (Tab. 3.5.).

Tab. 3.5. Aufwachzeit in Minuten in den Haupt- und Untergruppen [m ± SD; *p < 0,05 vs. Sevofluran]

| | Fentanyl | Sufentanil | p |
|------------|----------|------------|------|
| Sevofluran | 10 ± 4 | 10 ± 8 | 0,66 |
| Desfluran | 9 ± 5* | 10 ± 5 | 0,07 |

Fazit zur postoperativen Aufwachzeit nach Sevo,- oder Desfluran

Generell hatten Patienten, deren Narkoseaufrechterhaltung mit Desfluran durchgeführt wurde, eine durchschnittlich kürzere Aufwachphase als diejenigen, die mit Sevofluran narkotisiert worden waren.

3.2.2. Narkose und Verlauf

3.2.2.1. Analgetika

Im Folgenden wurden die Dosen intraoperativ verabreichter Analgetika aufgeführt und in den Subgruppen miteinander verglichen. Dabei stellte sich heraus, dass bei den MIC-CHE-Patienten keine signifikanten Unterschiede innerhalb der Gruppen zwischen den verabreichten Opioiden und Schmerzmitteln bestand. In den MIC-TEP-Gruppen zeigten sich signifikante Unterschiede im Bezug auf die Analgesie der Patienten. So verbrauchten die Patienten mit einer MIC-TEP und Desfluran intraoperativ deutlich weniger Schmerzmittel (Sufentanil) als die Patienten derselben Operation, die Sevofluran erhielten ($p=0,04$). Ähnlich verhielt es sich mit dem intraoperativ benötigten Metamizol. Hier benötigten die Patienten mit Desfluran ebenfalls weniger schmerzstillende Medikation als bei der Anwendung mit Sevofluran ($p=0,02$).

Tab. 3.6. Durchschnittliche Dosis der intraoperativ verabreichten Analgetika bei den operationszugeordneten Untergruppen [$m \pm SD$; * $p < 0,05$ vs. Sevofluran]

| | MIC-CHE | | |
|-----------------------|-----------------|------------------|------|
| | Sevofluran | Desfluran | p |
| Fentanyl (mg) | 0,64 \pm 0,25 | 0,62 \pm 0,21 | 0,58 |
| Sufentanil (μ g) | 61 \pm 20,5 | 57,5 \pm 18 | 0,64 |
| Metamizol (g) | 1,6 \pm 0,47 | 1,35 \pm 0,45 | 0,15 |
| | MIC-TEP | | |
| | Sevofluran | Desfluran | p |
| Fentanyl (mg) | 0,70 \pm 0,24 | 0,62 \pm 0,21 | 0,09 |
| Sufentanil (μ g) | 59 \pm 19,5 | 53 \pm 11,5* | 0,04 |
| Metamizol (g) | 1,53 \pm 0,49 | 1,45 \pm 0,48* | 0,02 |

3.2.2.2. Kreislauf

Bei der Ermittlung der präoperativen Herzfrequenzen der Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede bei den MIC-CHE-Patienten.

Im Vergleich der hämodynamischen Ausgangswerte und der pulmonalen Ausgangssituation zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Subgruppen.

| Tab. 3.7. Hämodynamische und pulmonale Ausgangswerte der Patienten in den operationszugeordneten Untergruppen (m ± SD) | | | | |
|---|----------------|------------|-----------|------------|
| | MIC-CHE | | | |
| | Sevofluran | | Desfluran | |
| | Fentanyl | Sufentanil | Fentanyl | Sufentanil |
| HF (1/min) | 76 ± 16 | 78 ± 14 | 75 ± 10 | 76 ± 12 |
| MAP (mmHg) | 96 ± 12 | 97 ± 14 | 95 ± 12 | 98 ± 14 |
| SpO2 (%) | 97 ± 2 | 96 ± 2 | 97 ± 2 | 97 ± 2 |
| | MIC-TEP | | | |
| | Sevofluran | | Desfluran | |
| | Fentanyl | Sufentanil | Fentanyl | Sufentanil |
| HF (1/min) | 72 ± 10 | 71 ± 14 | 69 ± 11 | 70 ± 12 |
| MAP (mmHg) | 101 ± 13 | 95 ± 14 | 95 ± 12 | 92 ± 11 |
| SpO2 (%) | 97 ± 2 | 97 ± 2 | 97 ± 2 | 97 ± 2 |

3.2.2.3. Antiemetika

Die intraoperative PONV-Prophylaxe mit Dexamethason und die antiemetische Behandlung der Patienten im ZAWR mit Ondansetron sind in Tab. 3.8. und 3.9. visualisiert. In Bezug auf die Hauptgruppen stellten sich hinsichtlich der PONV-

Prophylaxe bei Sevofluran keine signifikanten Unterschiede ein. Bei den Patienten, die mit Desfluran behandelt wurden, wurde statistisch häufiger Dexamethason verabreicht.

Tab. 3.8. Mittlere Ampullenanzahl der intraoperativ verabreichten Antiemetika in den Haupt- und Untergruppen [m; *p < 0,05 vs. Fentanyl]

| | Sevofluran | | |
|-------------------|-------------------|------------|------|
| | Fentanyl | Sufentanil | p |
| Dexamethason 4 mg | 21 | 28 | 0,09 |
| Ondansetron 4 mg | 11 | 9 | 0,32 |
| | | | |
| | Desfluran | | |
| | Fentanyl | Sufentanil | p |
| Dexamethason 4 mg | 21 | 37* | 0,03 |
| Ondansetron 4 mg | 6 | 4 | 0,12 |

In den Subgruppen bekamen deutlich mehr Patienten, die intraoperativ Sufentanil erhielten, vor OP-Beginn Dexamethason als die Patienten, die mit Fentanyl behandelt wurden. Auffallend war zudem der höhere Verbrauch an Dexamethason bei den MIC-TEP-Patienten, die Desfluran erhielten.

Tab. 3.9. Mittlere Ampullenanzahl der intraoperativ verabreichten Antiemetika in den operationszugeordneten Untergruppen (m)

| | MIC-CHE | | | |
|-------------------|----------------|------------|-----------|------------|
| | Sevofluran | | Desfluran | |
| | Fentanyl | Sufentanil | Fentanyl | Sufentanil |
| Dexamethason 4 mg | 17 | 21 | 13 | 21 |
| Ondansetron 4 mg | 9 | 6 | 6 | 3 |
| | MIC-TEP | | | |
| | Sevofluran | | Desfluran | |
| | Fentanyl | Sufentanil | Fentanyl | Sufentanil |
| Dexamethason 4 mg | 4 | 7 | 8 | 16 |
| Ondansetron 4 mg | 2 | 3 | 0 | 1 |

Zwischen den MIC-CHE und den MIC-TEP-Gruppen bestand ein auffallend großer Unterschied in der präoperativ verabreichten Anzahl an Dexamethason-ampullen. In den Sufentanil-Gruppen wurden bei der MIC-CHE insgesamt 42 Ampullen verbraucht, während in der MIC-TEP-Gruppe nur 23 Ampullen verbraucht wurden.

Die prophylaktische Gabe an Ondansetron war in beiden Gruppen und deren Subgruppen deutlich vermindert. So wurde bei den MIC-CHE-Gruppen insgesamt eine Ampullenanzahl von 24 präoperativ eingesetzt, während in den MIC-TEP-Gruppen 6 Ampullen benötigt wurden.

Fazit zur Vermeidung von PONV

Die PONV-Prophylaxe erfolgte nicht einheitlich und wies teils signifikant voneinander abweichende Ampullenmengen der einzelnen Medikamente innerhalb der Gruppen auf.

3.3. Beobachtungen im ZAWR

Für die Datenanalyse wurde ein Beobachtungszeitraum vom Moment der Aufnahme in den ZAWR plus 45 min. zugrunde gelegt.

3.3.1. Oxygenierung

Die erste Fragestellung bezog sich auf die Oxygenierung der Patienten im ZAWR. Hier wurde analysiert, ob die Atemdepression unter Sufentanil bei den Patienten im ZAWR geringer war als unter Fentanyl. Erfasst wurden die O₂-Sättigungswerte im Viertelstundenabstand bis zu 45 min. nach Eintreffen im ZAWR.

Tab. 3.10. O₂-Sättigungswerte in % in den Sevofluran-Gruppen im zeitlichen Verlauf [m ± SD; *p < 0,05 vs. Fentanyl]

| | Fentanyl | Sufentanil | p |
|---------------|----------|------------|------|
| Aufnahme ZAWR | 95 ± 4 | 94 ± 4 | 0,62 |
| + 15 min | 98 ± 3 | 96 ± 8* | 0,05 |
| + 30 min | 97 ± 2 | 97 ± 2 | 0,74 |
| + 45 min | 98 ± 2 | 96 ± 3* | 0,03 |

Alle Patienten in den Sevoflurangruppen wiesen bei Aufnahme in den ZAWR ausreichend hohe O₂-Sättigungswerte auf (Tab. 3.10.). Nach 15 min. zeigte sich ein klarer signifikanter Unterschied zugunsten des Fentanyls, ebenso nach 45 Minuten. Rein statistisch betrachtet profitierten die Patienten hinsichtlich der Oxygenierung auch nach 45 Minuten noch von der Fentanyl-Gabe (Tab. 3.10.). Die Patienten unter Sufentanil hatten zudem 15 min. nach Aufnahme eine deutlich höhere Standardabweichung, was auf nicht wenige Patienten hinweist, die zu diesem Zeitpunkt klinisch relevant niedrige O₂-Sättigungswerte < 88% hatten.

Tab. 3.11. O₂-Sättigungswerte in % in den Desfluran-Gruppen im zeitlichen Verlauf [m ± SD; *p < 0,05 vs. Fentanyl]

| | Fentanyl | Sufentanil | p |
|---------------|----------|------------|------|
| Aufnahme ZAWR | 94 ± 3 | 94 ± 3 | 0,50 |
| + 15 min | 96 ± 3 | 98 ± 4* | 0,04 |
| + 30 min | 96 ± 9 | 97 ± 2 | 0,32 |
| + 45 min | 97 ± 2 | 97 ± 2 | 0,45 |

In der Gruppe der Patienten, die während der Operation mit Desfluran narkotisiert wurden, hatten die Patienten im Gegensatz zu den Sevofluran-Patienten nicht unter Fentanyl, sondern unter Sufentanil-Analgesie die besseren postoperativen Ergebnisse nach 15 Minuten. Dieser Unterschied war 15 min. nach Aufnahme im ZAWR hochsignifikant.

Fazit zu den postoperativen Sättigungswerten:

Wurde bei den Patienten die Narkose intraoperativ mit Sevofluran aufrechterhalten, so zeigten die Patienten, die zeitgleich Fentanyl bekamen, die besseren postoperativen Oxygenierungswerte. Wurde die Narkose mit Desfluran geführt, profitierten die Patienten nach der Operation im Bezug auf die Sauerstoffsättigung im Blut, wenn sie intraoperativ Sufentanil erhielten. Bei beiden Komponenten ließen sich signifikante Werte evaluieren.

Tab. 3.12. Durchschnittliche O₂-Sättigungswerte in % in den operationszugeordneten Untergruppen (m ± SD)

| | MIC-CHE | | | |
|---------------|----------------|------------|-----------|------------|
| | Sevofluran | | Desfluran | |
| | Fentanyl | Sufentanil | Fentanyl | Sufentanil |
| Aufnahme ZAWR | 94 ± 4 | 94 ± 3 | 94 ± 3 | 95 ± 3 |
| + 15 min | 97 ± 3 | 96 ± 2 | 97 ± 3 | 97 ± 2 |
| + 30 min | 98 ± 2 | 97 ± 3 | 95 ± 13 | 97 ± 2 |
| + 45 min | 98 ± 2 | 97 ± 3 | 97 ± 2 | 98 ± 2 |
| | MIC-TEP | | | |
| | Sevofluran | | Desfluran | |
| | Fentanyl | Sufentanil | Fentanyl | Sufentanil |
| Aufnahme ZAWR | 96 ± 3 | 94 ± 4 | 95 ± 3 | 94 ± 4 |
| + 15 min | 96 ± 3 | 95 ± 13 | 96 ± 2 | 97 ± 2 |
| + 30 min | 96 ± 2,6 | 96 ± 2 | 97 ± 2 | 97 ± 2 |
| + 45 min | 97 ± 2 | 96 ± 2 | 97 ± 2 | 93 ± 2 |

In der Operationszuordnung der Hauptgruppen zeigte sich, dass Patienten nach einer MIC-CHE häufiger eine O₂-Insufflation benötigten als nach einer MIC-TEP.

Tab. 3.13. Anzahl der Patienten mit O₂-Insufflation in den operationszugeordneten Untergruppen

| | MIC-CHE | | | |
|--------------------|----------------|------------|-----------|------------|
| | Sevofluran | | Desfluran | |
| | Fentanyl | Sufentanil | Fentanyl | Sufentanil |
| Keine Insufflation | 8 | 9 | 13 | 20 |
| Insufflation | 42 | 41 | 37 | 30 |
| | MIC-TEP | | | |
| | Sevofluran | | Desfluran | |
| | Fentanyl | Sufentanil | Fentanyl | Sufentanil |
| Keine Insufflation | 26 | 18 | 26 | 16 |
| Insufflation | 24 | 32 | 24 | 34 |

Innerhalb der MIC-CHE-Gruppe benötigten die mit Sevofluran versorgten Patienten häufiger eine O₂-Insufflation als die mit Desfluran versorgten Patienten (83 vs. 67). Den geringsten Bedarf an zusätzlich zugeführtem O₂ hatten die Desfluran-Patienten, die eine intraoperative Sufentanil-Analgesie erhalten hatten.

In der MIC-TEP-Gruppe stellte sich das Bild anders dar. Hier zeigten sich keine auffälligen Unterschiede zwischen den Inhalationsanästhetika-Hauptgruppen. In den Opioid-zugeordneten Untergruppen benötigten dagegen die Sufentanil-Patienten häufiger eine O₂-Insufflation als die Fentanyl-Patienten (66 vs. 48). Im direkten Vergleich der Insufflationsflussraten zeigte sich, dass die Patienten mit intraoperativer Sufentanil-Analgesie tendenziell mit einer höheren Flussrate der O₂-Insufflation versorgt wurden als die Fentanyl-Patienten (Tab 3.14.).

Tab. 3.14. O₂-Insufflation in L/min in den Hauptgruppen [m ± SD; *p < 0,05 vs. Fentanyl]

| | Fentanyl | Sufentanil | p |
|------------|-----------|------------|------|
| Sevofluran | 1,1 ± 1,0 | 1,25 ± 1,0 | 0,90 |
| Desfluran | 1,1 ± 1,1 | 1,2 ± 1,1 | 0,32 |

Fazit zur postoperativen Oxygenierung:

Tendenziell und teils signifikant wurden bei Patienten, deren Narkose-aufrechterhaltung mit Desfluran erfolgte, seltener O₂-Insufflationen installiert als unter Sevofluran. Der Unterschied war deutlicher, wenn intraoperativ Sufentanil verabreicht worden war. Wenn jedoch mit O₂-Insufflation behandelt wurde, wurden bei den Sufentanil-Patienten geringfügig höhere Flussraten eingestellt als bei den Fentanyl-Patienten.

3.3.2. Kreislaufsituation

Die folgende Datenanalyse zeigt die postoperative Kreislaufsituation der Patienten in Bezug auf Puls und mittleren arteriellen Druck im ZAWR. Auch hier wurden die Patienten nach Inhalationsanästhetikum und Opioid eingeteilt.

Herzfrequenz

Die folgenden Tabellen zeigen die mittlere Herzfrequenz der Patienten im ZAWR nach Sevofluran- oder Desfluran-Narkose, geordnet nach Fentanyl- und Sufentanil-Gabe.

In beiden Hauptgruppen hatten die Patienten unter Sufentanil gegenüber Fentanyl entweder tendenziell oder sogar statistisch signifikant eine gering höhere Herzfrequenz im ZAWR.

In der Initialphase nach Aufnahme in den ZAWR war dies bei den Sevofluran-Patienten (Tab. 3.15.) der Fall.

Tab. 3.15. Herzfrequenz in 1/min (m ± SD) in den Sevofluran-Gruppen im zeitlichen Verlauf [*p < 0,05 vs. Fentanyl]

| | Fentanyl | Sufentanil | p |
|---------------|----------|------------|------|
| Aufnahme ZAWR | 81 ± 12 | 84 ± 13 | 0,14 |
| + 15 min | 80 ± 11 | 84 ± 12* | 0,04 |
| + 30 min | 80 ± 12 | 81 ± 12 | 0,36 |
| + 45 min | 80 ± 11 | 81 ± 11 | 0,50 |

Tab. 3.16. Herzfrequenz in 1/min in den Desfluran-Gruppen im zeitlichen Verlauf [m ± SD ; *p < 0,05 vs. Fentanyl]

| | Fentanyl | Sufentanil | p |
|---------------|----------|------------|------|
| Aufnahme ZAWR | 82 ± 13 | 83 ± 14 | 0,36 |
| + 15 min | 81 ± 12 | 82 ± 14 | 0,44 |
| + 30 min | 79 ± 13 | 82 ± 14 | 0,08 |
| + 45 min | 78 ± 12 | 82 ± 14 | 0,09 |

Blutdruck

Die folgenden Tabellen zeigen den mittleren arteriellen Druck der Patienten im ZAWR nach Sevofluran- beziehungsweise Desfluran-Narkose, geordnet nach Fentanyl- und Sufentanil-Gabe.

Tendenziell und statistisch signifikant hatten die Sufentanil-Patienten in der Sevofluran-Hauptgruppe in den ersten 30 min. nach Aufnahme in den ZAWR einen niedrigeren MAP-Wert als die Fentanyl-Patienten, nach 45 min. jedoch einen höheren Wert (Tab. 3.17.).

Tab. 3.17. Mittlerer arterieller Druck in mmHg in den Sevofluran-Gruppen im zeitlichen Verlauf [m ± SD; *p < 0,05 vs. Fentanyl]

| | Fentanyl | Sufentanil | p |
|---------------|----------|------------|------|
| Aufnahme ZAWR | 97 ± 12 | 94 ± 12* | 0,04 |
| + 15 min | 94 ± 11 | 91 ± 10* | 0,04 |
| + 30 min | 92 ± 11 | 90 ± 10 | 0,21 |
| + 45 min | 91 ± 10 | 98 ± 9* | 0,02 |

Bei den Patienten der Desfluran-Hauptgruppe zeigte sich ein ähnliches Bild. Auch hier lagen die MAP-Werte bei den Sufentanil-Patienten initial niedriger, zum Ende des Beobachtungszeitraumes aber gleich hoch wie bei den Fentanyl-Patienten.

Tab. 3.18. Mittlerer arterieller Druck in mmHg in den Desfluran-Gruppen im zeitlichen Verlauf [m ± SD; *p < 0,05 vs. Fentanyl]

| | Fentanyl | Sufentanil | p |
|---------------|----------|------------|------|
| Aufnahme ZAWR | 96 ± 13 | 93 ± 10 | 0,14 |
| + 15 min | 93 ± 11 | 91 ± 10 | 0,20 |
| + 30 min | 90 ± 10 | 89 ± 9 | 0,49 |
| + 45 min | 89 ± 10 | 90 ± 11 | 0,66 |

Fazit zur postoperativen Kreislaufsituation

Zusammenfassend bestanden bei den Patienten beider Hauptgruppen, die mit Sufentanil analgesiert wurden, im ZAWR tendenziell bis signifikant höhere Herzfrequenzen im zeitlichen Verlauf im Vergleich zu den Fentanylpatienten

und ein gering niedrigerer mittlerer arterieller Blutdruck als bei den Fentanyl-Patienten (ohne statistische Signifikanz).

3.3.3. Analgetika-Bedarf

Der Analgetikabedarf im ZAWR wurde für alle Patienten im Viertelstundenabstand bis zu 45 min. nach Eintreffen im ZAWR erfasst und nach den verschiedenen Substanzen differenziert. In der intervallbezogenen Analyse zeigten sich keine nennenswerten signifikanten Unterschiede, sodass die Daten in den folgenden Tabellen für den gesamten definierten Beobachtungszeitraum im ZAWR dargestellt sind, das heißt vom Moment der Aufnahme bis 45 min. nach Aufnahme.

Piritramid

In der postoperativen Phase bestand die analgetische Versorgung der Patienten in der Gabe des schwach wirksamen Opioids Piritramid und einem Nicht-Opioid oder auch NSAIDs wie Metamizol.

| Tab. 3.19. Mittlere im ZAWR verabreichte Piritramid-Dosis in mg in den Haupt- und Untergruppen [m ± SD; *p < 0,05 vs. Fentanyl] | | | |
|---|-----------|------------|------|
| Alle Patienten | | | |
| | Fentanyl | Sufentanil | p |
| Sevofluran | 5,0 ± 0,3 | 4,9 ± 0,6 | 0,22 |
| Desfluran | 5,0 ± 0,3 | 4,8 ± 0,5 | 0,31 |
| MIC-CHE | | | |
| | Fentanyl | Sufentanil | p |
| Sevofluran | 5,0 ± 0,2 | 4,7 ± 0,7 | 0,45 |
| Desfluran | 4,9 ± 0,3 | 4,7 ± 0,7 | 0,48 |

| MIC-TEP | | | |
|----------------|-----------|------------|------|
| | Fentanyl | Sufentanil | p |
| Sevofluran | 5,0 ± 0,3 | 5,0 ± 0,5 | 0,21 |
| Desfluran | 5,0 ± 0,3 | 5,0 ± 0,3 | 0,18 |

In der Sevofluran-Hauptgruppe gab es statistisch gesehen keinen signifikanten Unterschied bei der Piritramidgabe für die Fentanyl- und Sufentanil-Patienten (Tab. 3.19.).

| Tab. 3.20. Anzahl der Patienten mit unterschiedlich hoher Piritramid-Dosis in den operationszugeordneten Untergruppen | | | | |
|--|----------------|------------|-----------|------------|
| | MIC-CHE | | | |
| | Sevofluran | | Desfluran | |
| | Fentanyl | Sufentanil | Fentanyl | Sufentanil |
| < 5 mg | 10 | 11 | 10 | 12 |
| 5 - 7,5 mg | 52 | 52 | 58 | 62 |
| > 7,5 mg | / | 1 | / | 1 |
| | MIC-TEP | | | |
| | Sevofluran | | Desfluran | |
| | Fentanyl | Sufentanil | Fentanyl | Sufentanil |
| < 5 mg | 7 | 4 | 2 | 6 |
| 5 - 7,5 mg | 53 | 54 | 51 | 51 |
| > 7,5 mg | 1 | / | / | / |

Tab. 3.21. Zeitliches Profil der mittleren im ZAWR verabreichten Piritramid-Dosen in den Haupt- und Untergruppen (mg; m ± SD)

| | MIC-CHE | | | |
|----------|----------------|------------|-----------|------------|
| | Sevofluran | | Desfluran | |
| | Fentanyl | Sufentanil | Fentanyl | Sufentanil |
| + 15 min | 4,9 ± 0,2 | 4,7 ± 0,7 | 4,9 ± 0,3 | 4,7 ± 0,7 |
| + 30 min | 4,8 ± 0,5 | 5,0 ± 1,4 | 4,8 ± 0,5 | 4,9 ± 0,9 |
| + 45 min | 4,5 ± 0,9 | 4,8 ± 0,9 | 4,9 ± 0,7 | 4,7 ± 0,9 |
| | MIC-TEP | | | |
| | Sevofluran | | Desfluran | |
| | Fentanyl | Sufentanil | Fentanyl | Sufentanil |
| + 15 min | 5,0 ± 0,3 | 4,9 ± 0,5 | 5,0 ± 0,3 | 5,0 ± 0,4 |
| + 30 min | 5,1 ± 1,2 | 4,9 ± 0,9 | 4,9 ± 0,3 | 4,9 ± 0,2 |
| + 45 min | 4,7 ± 0,8 | 5,0 ± 0,5 | 5,0 ± 0 | 4,7 ± 0,6 |

Tabelle 3.21. zeigt die Piritramiddosen, die den Patienten im zeitlichen Verlauf im ZAWR aufgrund ihrer Schmerzen appliziert wurden. Die Verteilung gestaltete sich auch hier homogen durch alle Gruppen. Im Vergleich der MIC-CHE-Sevo-Gruppen mit Fentanyl und Sufentanil fiel jedoch auf, dass sich die Spitzen- und Tiefstwerte in der Medikamentengabe hier befanden. Allerdings nicht im gleichen Zeitfenster, sondern etwas versetzt. Die höchste durchschnittliche Dosis bekamen die Patienten nach 30 min. im ZWAR nach MIC-CHE und dem intraoperativen Erhalt von Sufentanil sowie nach der MIC-CHE und Fentanyl. Nach der MIC-TEP-Operation bekamen die Patienten im ZAWR insgesamt deutlich mehr Opioide im Durchschnitt als nach der MIC-CHE. Vergleicht man die beiden Gruppen MIC-TEP-Sevo-Fentanyl und MIC-TEP-Sevo-Sufentanil, so erkennt man deutlich, dass die Sufentanilgruppen insgesamt weniger Schmerzmittel benötigten. Waren es in Gruppe MIC-TEP-Sevo-Fentanyl im

Schnitt zwischen 4,70 mg und 5,10 mg, benötigten die Patienten aus der Sufentanilgruppe der MIC-Tep nur zwischen 4,85 mg und 5,00 mg im Schnitt. Ähnliches zeigte sich auch im Vergleich der Gruppen mit Desfluran. Hier benötigte die Sufentanilgruppe insgesamt ebenfalls weniger Schmerzmittel als die Fentanylgruppe. Auffällig war allerdings, das hier bei drei von vier Gruppen ein Rückgang des Bedarfs nach 30 min. im ZAWR zu verzeichnen war. Die Schmerzmittel, die nach 15 Minuten gegeben wurden, schienen die Patienten über den Zeitraum von ca. einer halben Stunde gut abgedeckt zu haben. Anschließend, nach 45 min. ließ sich in den Gruppen MIC-TEP-Sevofluran-Sufentanil und MIC-TEP-Desfluran-Fentanyl ein erneuter Anstieg des Bedarfs eruieren. Hier stieg der Schmerzmittelbedarf noch einmal an, während in den Gruppen MIC-TEP-Sevofluran-Fentanyl und MIC-TEP-Desfluran-Sufentanil die Gaben noch einmal zurückgingen.

Tab. 3.22. Absolute und prozentuale Verteilung der postoperativ benötigten Piritramidampullen in den Subgruppen. (n = verabreichte Ampullen, % = prozentualer Anteil an Gesamtkollektiv der Subgruppe.)

| Piritramid Amp. | | | (n) | (%) |
|-----------------|---------|------------|-----|-------|
| Fentanyl | MIC-CHE | Sevofluran | 33 | 66,0% |
| | MIC-CHE | Desfluran | 38 | 76,0% |
| | MIC-TEP | Sevofluran | 32 | 65,3% |
| | MIC-TEP | Desfluran | 28 | 53,8% |
| Sufentanil | MIC-CHE | Sevofluran | 34 | 68,0% |
| | MIC-CHE | Desfluran | 38 | 74,5% |
| | MIC-TEP | Sevofluran | 34 | 68,0% |
| | MIC-TEP | Desfluran | 36 | 70,6% |

Bezogen auf die Gabe von Piritramid in allen Gruppen erhielten die cholecystektomierten Patienten der Desfluran-Fentanyl-Gruppe mit 38 Ampullen Piritramid die meisten Opiode. Im Vergleich der Gruppen MIC-CHE-Sevofluran-Fentanyl und MIC-CHE-Sevofluran-Sufentanil zeigte sich mit 33 und 34 Ampullen in der jeweiligen Gruppe kein signifikanter Unterschied (Tab. 3.22.).

Metamizol

Neben Piritramid wurde einigen Patienten postoperativ auch Metamizol verabreicht. In der Sevofluran-Hauptgruppe erhielten 16 Fentanyl- vs. 10 Sufentanil-Patienten dieses Präparat ($p < 0,05$). In der Desfluran-Hauptgruppe waren es 7 vs. 6; tendenziell benötigten in der Desfluran-Gruppe somit weniger Patienten eine supplementäre Analgesie als in der Sevofluran-Gruppe.

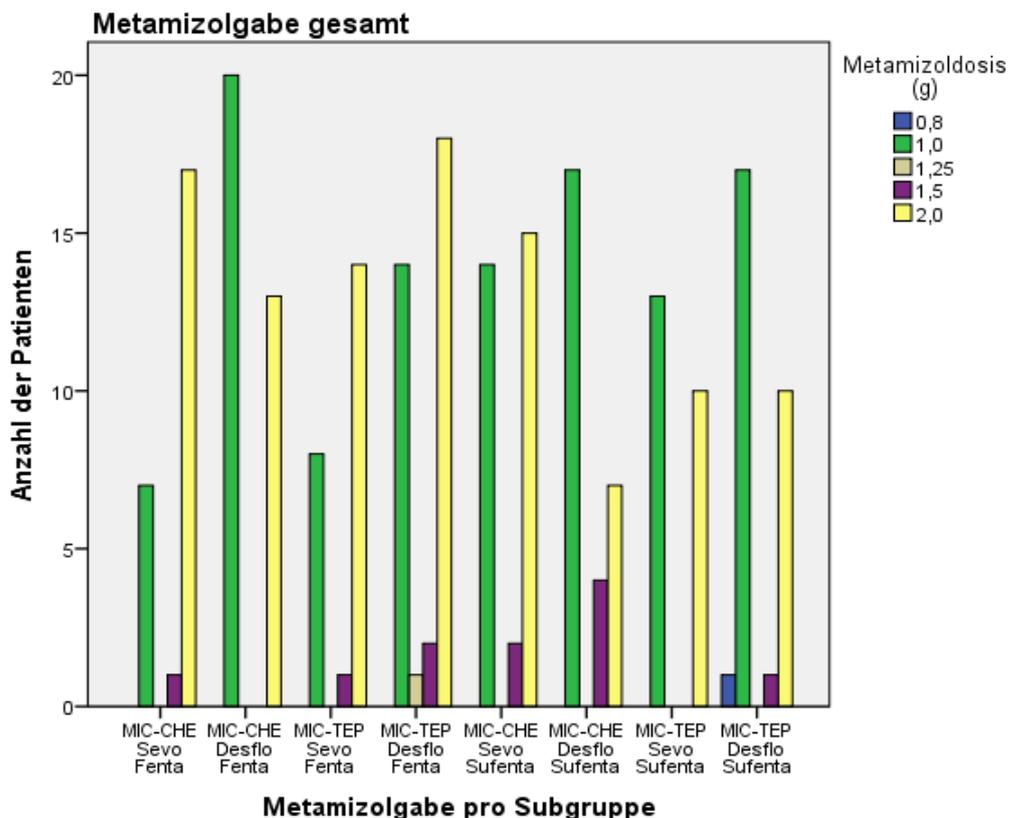


Abb. 3.1. Durchschnittliche Verabreichung von Metamizol in g in den Subgruppen bezogen auf die Anzahl der Patienten. (Metamizoldosis siehe Farblegende)

Fazit zur postoperativen Gabe von Analgetika

Zusammenfassend bestand bei den Patienten, die mit Sevofluran anästhesiert wurden, unabhängig vom verwendeten Opioid ein ebenso hoher Bedarf an postoperativer Schmerzmedikation wie unter Desfluran. In der Sevofluran-Hauptgruppe bestand der Analgetika-Bedarf jedoch zu einem früheren Zeitpunkt als in der Desfluran-Hauptgruppe.

3.3.4. Unruhe, Shivering und nicht-schmerzbedingter Sympathikotonus

Im ZAWR erhalten Patienten oftmals Clonidin, wenn sie einen hohen Sympathikotonus und/oder Anzeichen von Unruhe oder Delir aufweisen. Als zentraler α -2-Agonist wirkt Clonidin auch gegen das postoperative Shivering. Die beiden folgenden Tabellen zeigen den postoperativen Einsatz von Clonidin im ZAWR.

Tab. 3.23. Mittlere im ZAWR verabreichte Clonidin-Dosis in μ g in den Haupt- und Untergruppen [m \pm SD; *p < 0,05 vs. Fentanyl; n=Ampullenanzahl]

| Alle Patienten | | | | | |
|-----------------------|-----------------|-----|-----------------|-----|------|
| | Fentanyl | (n) | Sufentanil | (n) | p |
| Sevofluran | 90,4 \pm 36,0 | 11 | 87,5 \pm 31,0 | 12 | 0,75 |
| Desfluran | 88,0 \pm 28,5 | 6 | 85,0 \pm 33,5 | 4 | 0,70 |
| MIC-CHE | | | | | |
| | Fentanyl | | Sufentanil | | p |
| Sevofluran | 87,5 \pm 30,6 | | 78,5 \pm 31,0 | | 0,48 |
| Desfluran | 93,7 \pm 37,5 | | 76,0 \pm 32,5 | | 0,70 |

| MIC-TEP | | | |
|----------------|--------------|-------------|------|
| | Fentanyl | Sufentanil | p |
| Sevofluran | 105,0 ± 41,0 | 88,5 ± 31,0 | 0,42 |
| Desfluran | 112,5 ± 37,5 | 93,5 ± 79,9 | 0,80 |

Innerhalb der Sevofluran-Hauptgruppe benötigten nahezu gleich viele Patienten Clonidin. Ähnlich verhielt es sich in der Desfluran-Hauptgruppe.

Im direkten Vergleich der Hauptgruppen war der Bedarf dagegen unterschiedlich: In der Sevofluran-Hauptgruppe wurde Clonidin bei 11 Fentanyl-Patienten und 12 Sufentanil-Patienten verabreicht, in der Desfluran-Hauptgruppe nur bei 6 bzw. 4 Patienten.

Fazit zur postoperativen Gabe von Clonidin

Zusammenfassend bestand bei den Patienten, die mit Sevofluran anästhesiert wurden, unabhängig vom verwendeten Opioid ein fast doppelt so hoher Bedarf an vegetativer Sedierung wie unter Desfluran. Betrachtete man die Dosierung, wenn Clonidin gegeben wurde, so konnte kein signifikanter Unterschied in den Subgruppen festgestellt werden.

3.3.5. PONV

Im Vergleich des postoperativen Antiemetikum-Bedarfs wurden die zu untersuchenden Hauptgruppen im Hinblick auf den Bedarf diverser Antiemetika analysiert.

Dimenhydrinat

Die folgenden Tabellen zeigen den Dimenhydrinat-Verbrauch der Patienten im ZAWR nach Sevofluran- oder Desfluran-Narkose, geordnet nach Fentanyl- und Sufentanil-Gabe. Dimenhydrinat zählt zur Gruppe der Antihistaminika der ersten

Generation und entfaltet seine Wirkung über die Blockierung von Histamin-1-Rezeptoren. Als Mitglied der ersten Generation wirkt Dimenhydrinat zudem stark sedierend.

| Tab. 3.24. Mittlere im ZAWR verabreichte Dimenhydrinat-Dosis in mg in den Haupt- und Untergruppen [m ± SD; *p < 0,05 vs. Fentanyl] | | | |
|--|--------------|--------------|------|
| Alle Patienten | | | |
| | Fentanyl | Sufentanil | p |
| Sevofluran | 86,7 ± 33,5 | 81,6 ± 34,3 | 0,63 |
| Desfluran | 92,9 ± 33,4 | 89,1 ± 34,5 | 0,32 |
| MIC-CHE | | | |
| | Fentanyl | Sufentanil | p |
| Sevofluran | 90,9 ± 32,0 | 67,6 ± 34,4* | 0,04 |
| Desfluran | 103,3 ± 31,0 | 96,0 ± 33,7 | 0,82 |
| MIC-TEP | | | |
| | Fentanyl | Sufentanil | p |
| Sevofluran | 82,7 ± 35,8 | / | - |
| Desfluran | 82,7 ± 35,8 | 85,3 ± 37,0 | 0,75 |

Die Patienten, die intraoperativ Sufentanil erhielten, benötigten postoperativ signifikant weniger Dimenhydrinat als Patienten mit Fentanyl-Analgesie (Tab. 3.24.). Signifikant auffällig wurde die MIC-CHE-Gruppe unter Sevofluran und Sufentanil. Die Patienten dieser Gruppe benötigten im Vergleich zur Fentanylgruppe deutlich weniger postoperativ-antiemetische Medikation. So lag die Sufenta-Gruppe mit einem Drittel des im Durchschnitt benötigten Bedarfs deutlich unter dem Verbrauchskontingent der Fentanylgruppen.

In den Desfluran-Gruppen zeigte sich in der Untersuchung kein Unterschied im Dimenhydrinat-Bedarf zwischen den einzelnen Patientensubgruppen. Auch die Höhe des Bedarfs war in weiten Teilen übereinstimmend.

Ondansetron

Die folgende Abbildung 3.2. zeigt den Ondansetron-Verbrauch der Patienten im ZAWR nach Sevofluran- oder Desfluran-Narkose, geordnet nach Operationstyp und nach Fentanyl- und Sufentanil-Gabe. Insgesamt erhielten nur 40 Patienten (10%) einen Serotonin-Antagonisten zur Behandlung von PONV.

Es zeigte sich ein höherer Ondansetron-Bedarf bei denjenigen Patienten, die sich einer MIC-CHE versus MIC-TEP unterzogen, zudem Sevofluran vs. Desfluran erhielten (Abb.3.2.). Ein statistischer Unterschied in der Emetogenität von Fentanyl vs. Sufentanil ließ sich nicht feststellen.

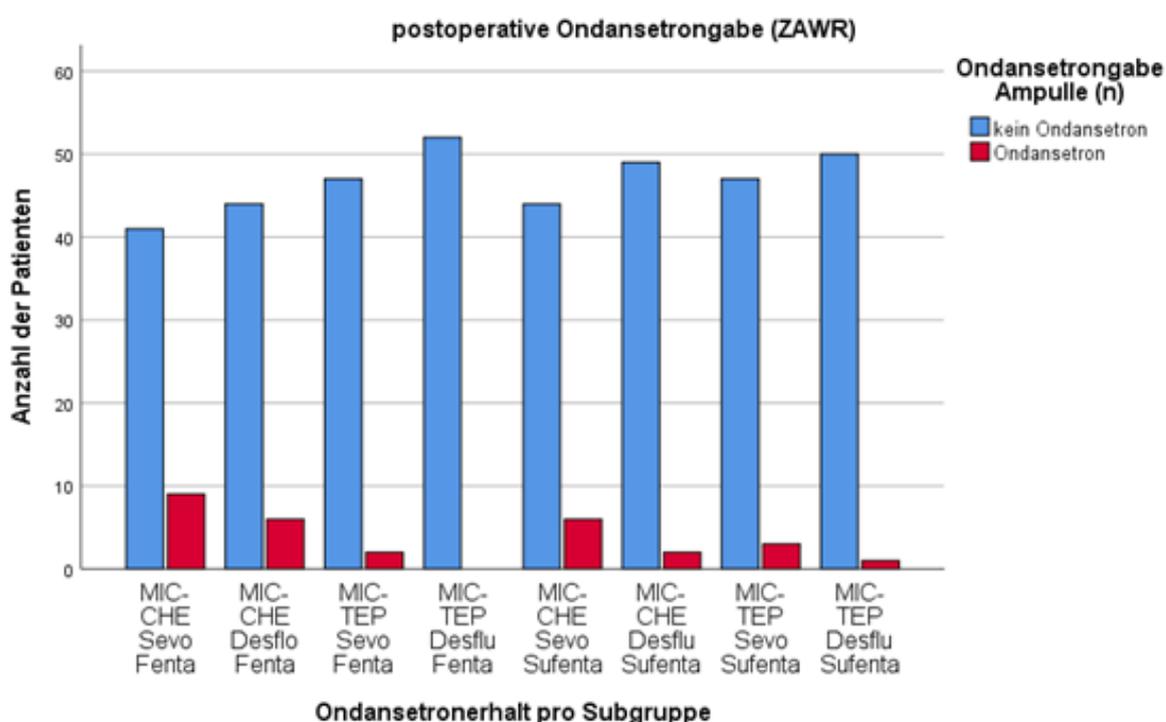


Abb. 3.2. Durchschnittliche Verabreichung von Ondansetron (4mg) in den Subgruppen bezogen auf die Anzahl der Patienten. (n=Ampullengabe mit 4 mg; blau=keine Ondansetrongabe, rot=1 Ampulle erhalten)

Fazit zu PONV

Zusammenfassend wurden im ZAWR häufiger Patienten mit Ondansetron behandelt, wenn sie sich einer MIC-CHE unterzogen hatten und dafür mit Sevofluran narkotisiert worden waren. Kausale Unterschiede bzgl. der eingesetzten Opiode waren nicht erkennbar.

3.4. Wirtschaftliche Faktoren

Zur Betrachtung der Wirtschaftlichkeit der verabreichten Substanzen zeigt die Tabelle 3.25. die verabreichten Opioidampullen pro Untergruppe mit den aus dem Verbrauch resultierenden aufgelisteten Kosten.

| Tab. 3.25. Entstandene Medikamentenkosten durch Verabreichung von Fentanyl und Sufentanil pro Subgruppe | | | | | |
|--|-------------------|------------|---------------------|---------------------|-------------------|
| | | | Anzahl Ampullen (n) | Kosten pro Amp. (€) | Kosten gesamt (€) |
| MIC-CHE | Fentanyl | Sevofluran | 63 | 0,51 € | 32,13 € |
| | Fentanyl | Desfluran | 62 | 0,51 € | 31,62 € |
| MIC-TEP | Fentanyl | Sevofluran | 68 | 0,51 € | 34,68 € |
| | Fentanyl | Desfluran | 65 | 0,51 € | 33,15 € |
| | | | 258 | Summe: | 131,58 € |
| MC-CHE | Sufentanil | Sevofluran | 61 | 0,84 € | 51,24 € |
| | Sufentanil | Desfluran | 59 | 0,84 € | 49,56 € |
| MIC-TEP | Sufentanil | Sevofluran | 57 | 0,84 € | 47,88 € |
| | Sufentanil | Desfluran | 53 | 0,84 € | 44,52 € |
| | | | 230 | Summe: | 193,20 € |

Die Preise für die einzelnen Medikamente stammen aus der Apotheke des Klinikums Fulda (Stand November 2018). Betrachtet wurden die Einzelkosten der an der Studie teilnehmenden Patienten. So wurde in der MIC-CHE-Fentanyl-Sevofluran-Gruppe ein Kontingent von 63 Ampullen von den 50 Patienten der Gruppe intraoperativ verbraucht. Genauso beziehen sich die restlichen Ampullenangaben auf das Patientenkontingent der Subgruppen. (s. Tab. 3.1.) Die nachfolgenden Tabellen basieren auf demselben Prinzip. Hier wurde die Ampullenanzahl auf die gesamte Anzahl der Subgruppenpatienten aufgelistet.

Fazit zum wirtschaftlichen Verwendung von Opioiden

Trotz geringeren Ampullenverbrauchs bei den Sufentanil-Patienten lagen die Gesamtkosten hier mit 193,20 € versus 131,58 € deutlich über den Kosten der Fentanyl-Patienten. Pro Patient betragen die höheren Kosten für Sufentanil versus Fentanyl somit ca. 0,30€.

Metamizol

Angesichts der verhältnismässig geringen Zahl an Patienten, die im ZAWR Metamizol erhielten (siehe Abschnitt 3.3.3.), wurde eine Kostenbetrachtung ausgeklammert.

Clonidin

Die Gesamtkosten bei Clonidin betragen insgesamt 10,54 €. Dabei ergaben sich Kosten für die Fentanylgruppe von insgesamt 3,72 €. Für Sufentanil wurden 6,82 € berechnet. Somit brauchten die Fentanylgruppenteilnehmer in diesem Fall weniger an Clonidin und verursachten dadurch weniger Kosten.

Angesichts der verhältnismässig geringen Zahl an Patienten, die im ZAWR Clonidin erhielten, wurde wie für Metamizol auch hier eine Kostenbetrachtung ausgeklammert.

Ondasetron

Die Substanz Ondasetron wurde in allen Fällen als Präparat Zofran® verabreicht. Bezüglich der dabei entstehenden Kosten hob die MIC-CHE-Gruppe sich deutlich gegenüber der MIC-TEP-Gruppe ab. Mit einem Ampullenpreis von 0,95 € lagen die Gesamtkosten der MIC-CHE-Gruppe bei einem Gesamtverbrauch von 24 Ampullen höher als in der MIC-TEP-Gruppe mit einem Gesamtverbrauch von lediglich 6 Ampullen.

| Tab. 3.26. Entstandene Medikamentenkosten durch Verabreichung von Ondansetron pro Subgruppe | | | | | |
|--|------------|------------|-----------|----------------------|------------|
| Medikament | | | Summe (n) | Kosten/Amp. (€) | Kosten (€) |
| Ondansetron 4 mg/Amp. | | | | | |
| MIC-CHE | Fentanyl | Sevofluran | 9 | 0,95 € | 8,55 € |
| | Fentanyl | Desfluran | 6 | 0,95 € | 5,70 € |
| MIC-TEP | Fentanyl | Sevofluran | 2 | 0,95 € | 1,90 € |
| | Fentanyl | Desfluran | 0 | 0,95 € | 0,00 € |
| MIC-CHE | Sufentanil | Sevofluran | 6 | 0,95 € | 5,70 € |
| | Sufentanil | Desfluran | 3 | 0,95 € | 2,85 € |
| MIC-TEP | Sufentanil | Sevofluran | 3 | 0,95 € | 2,85 € |
| | Sufentanil | Desfluran | 1 | 0,95 € | 0,95 € |
| | | | 40 | SUMME 28,50 € | |

Fazit zur wirtschaftlichen Verwendung von Ondansetron

In der Gesamtbetrachtung belief der Preis für Ondansetron pro Patient sich auf 0,07 € und war für die ökonomischen Betrachtungen vernachlässigbar (Tab. 3.26.). Die meisten Kosten durch Ondansetron verursachten die MIC-CHE-Patienten, die intraoperativ mit Fentanyl analgesiert und mit Sevofluran

narkotisiert wurden. Die 50 Patienten dieser Gruppe verbrauchten insgesamt 9 Ampullen mit Gesamtkosten von 8,55 €.

Dexamethason

Bei der Gabe von Dexamethason zeigte sich in der Verteilung der Gruppen eine große Bandbreite. Während die Gruppen MIC-TEP-Sevofluran-Fentanyl mit 4 Ampullen und die Gruppe MIC-TEP-Sevofluran-Sufentanil mit 7 Ampullen auskamen, bekamen die Gruppen MIC-CHE-Sevofluran-Sufentanil und MIC-CHE-Desfluran-Sufentanil beispielsweise jeweils 21 Ampullen für 21 Patienten.

Tab. 3.27. Entstandene Medikamentenkosten durch Verabreichung von Dexamethason pro Subgruppe

| Medikament | | | Summe (n) | Kosten/Amp. (€) | Kosten (€) |
|----------------------|------------|------------|-----------|-----------------|-----------------|
| Fortecortin 4mg/Amp. | | | | | |
| MIC-CHE | Fentanyl | Sevofluran | 17 | 0,18 € | 3,06 € |
| | Fentanyl | Desfluran | 13 | 0,18 € | 2,34 € |
| MIC-TEP | Fentanyl | Sevofluran | 4 | 0,18 € | 0,72 € |
| | Fentanyl | Desfluran | 8 | 0,18 € | 1,44 € |
| MC-CHE | Sufentanil | Sevofluran | 21 | 0,18 € | 3,78 € |
| | Sufentanil | Desfluran | 21 | 0,18 € | 3,78 € |
| MIC-TEP | Sufentanil | Sevofluran | 7 | 0,18 € | 1,26 € |
| | Sufentanil | Desfluran | 16 | 0,18 € | 2,88 € |
| | | | | | Gesamt: 19,26 € |

Fazit zur wirtschaftlichen Verwendung von Dexamethason

In der Gesamtbetrachtung belief sich der Preis für Dexamethason pro Patient auf 0,05 € und war für die ökonomischen Betrachtungen vernachlässigbar.

Es zeigte sich allerdings, dass die MIC-CHE-Patienten, die mit Sufentanil versorgt wurden, unabhängig vom verwendeten Inhalationsanästhetikum, die meisten Kosten durch Dexamethason verursachten, auch wenn sich diese auf lediglich 3,78 € beliefen.

Dimenhydrinat

Im ZAWR bekamen die Patienten Dimenhydrinat gegen Übelkeit und Erbrechen. Am meisten verursachte hier die Gruppe MIC-CHE-Sevofluran-Fentanyl Kosten, indem 15 Patienten Dimenhydrinat erhielten. Somit lag der Gesamtpreis in dieser Gruppe bei 11,40 €. Am zweithöchsten lag die Gruppe MIC-CHE-Desfluran-Sufentanil mit 10 Gaben und einem Preis von 7,60 €. Die Fentanylgruppen brauchten hier insgesamt deutlich mehr Dimenhydrinat postoperativ und lagen somit hinsichtlich der Kostenfrage über den Kosten der Sufentanilgruppen (22,40 € im Gegensatz zu 15,60 €).

| Tab.3.28. Entstandene Medikamentenkosten durch Verabreichung von Dimenhydrinat pro Subgruppe | | | | | |
|---|------------|------------|--------------|--------------------|-------------------|
| Medikament | | | Summe | Kosten/Amp. | Kosten (€) |
| Dimenhydrinat 124mg/10ml | | | (n) | (€) | |
| MIC- | Fentanyl | Sevofluran | 15 | 0,76 € | 11,40 € |
| CHE | Fentanyl | Desfluran | 9 | 0,76 € | 6,84 € |
| MIC- | Fentanyl | Sevofluran | 3 | 0,76 € | 2,28 € |
| TEP | Fentanyl | Desfluran | 3 | 0,76 € | 2,28 € |
| MC- | Sufentanil | Sevofluran | 5 | 0,76 € | 3,80 € |
| CHE | Sufentanil | Desfluran | 10 | 0,76 € | 7,60 € |
| MIC- | Sufentanil | Sevofluran | 1 | 0,76 € | 0,76 € |
| TEP | Sufentanil | Desfluran | 3 | 0,76 € | 2,28 € |
| | | | | | Gesamt: 38,00 € |

Fazit zur wirtschaftlichen Verwendung von Dimenhydrinat

In der Gesamtbetrachtung belief sich der Preis für Dimenhydrinat pro Patient auf 0,10 € und war für die ökonomischen Betrachtungen vernachlässigbar. Die MIC-CHE-Sevofluran-Fentanylgruppe verursachte in dieser Untersuchung allerdings mit Abstand die meisten Kosten mit 11,40 €, auch wenn diese Summen wirtschaftlich zu vernachlässigen sind.

Gesamtfazit für die Kosten von Analgetika und Antiemetika

Trotz der geringeren Zahl an Sufentanil-Ampullen, die in den Gruppen verabreicht wurden, lagen die Kosten bei gleicher Patientenzahl höher als bei den Patienten, die intraoperativ mit Fentanyl analgesiert wurden. Die klinisch äquivalente Dosierung von Sufentanil hatte einen um ca. 50% höheren pekunären Preis, der mit durchschnittlich 0,30 € pro Patient aber geringfügig war.

Clonidin war bei den Sufentanil-Patienten häufiger indiziert als bei den Fentanyl-Patienten, verursachte im Durchschnitt aber keine nennenswerten Mehrkosten. Der Einsatz von Antiemetika war ökonomisch ebenfalls vernachlässigbar.

4. Diskussion

4.1. Einleitung

Die hier vorliegende retrospektive Datenanalyse beschäftigte sich mit dem unmittelbaren postoperativen Outcome von chirurgisch behandelten MIC-CHE- und MIC-TEP-Patienten, die mit Sevofluran oder Desfluran narkotisiert wurden und für die intraoperative Analgesie entweder Fentanyl oder Sufentanil erhalten hatten. Mit Bezug auf die Opioide sollten mögliche Unterschiede in der postoperativen Vigilanz, der Oxygenierung, der Kreislaufstabilität, dem postoperativen Schmerzmittelbedarf, dem Auftreten von PONV und eventuelle damit einhergehende wirtschaftliche Aspekte berücksichtigt werden.

Hintergrund der Datenerhebung war die Umstellung des intraoperativen Opiodregimes Ende 2013 von vormals Fentanyl auf Sufentanil wegen vermeintlicher Vorteile von Sufentanil für die Patientenversorgung im Aufwachraum. Für die vorliegende retrospektive Betrachtung wurden deshalb Patienten ausgewählt, die im Zeitraum von zwei Jahren vor der Umstellung, und zwei Jahren nach der Umstellung im Klinikum Fulda eine der beiden oben genannten Operationen unterzogen hatten und zum Zeitpunkt der Operation zwischen 25 und 70 Jahre alt waren.

Bei den Operationen handelte es sich um minimal-invasive Eingriffe, bei denen die Bauchhöhle (MIC-CHE) oder der präperitoneale Raum (MIC-TEP) mit gasförmigem Kohlenstoffdioxid bis zu einem Druck von ca. 15 bis 18 mmHg insuffliert wurde. In der Regel wurden die Patienten einen Tag vor der Operation stationär aufgenommen und hatten eine mittlere Verweildauer von 2-3 Tagen.

Eine am Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie der Universität Würzburg durchgeführte Poweranalyse ergab bei einer zu untersuchenden Patientenanzahl von 400 Patienten eine Power von über 99%, um statistisch signifikante Unterschiede auf einem Signifikanzniveau von 5% aufzudecken. Das Patientenkollektiv wurde nach Operationsart, Wahl des intraoperativen Inhalationsanästhetikums und Erhalt des Opioids Fentanyl oder Sufentanil in vier Haupt- und acht Subgruppen unterteilt.

Bei den beiden verwendeten Inhalationsanästhetika handelte es sich um Sevofluran und Desfluran, zwei halogenierte standardmäßig eingesetzte Inhalationsanästhetika mit leicht unterschiedlichen Eigenschaften. Sevofluran weist deutliche kreislauf-stabilisierende Elemente auf und eignet sich aufgrund des angenehmeren Geruchs und der geringeren Atemwegsreizung sehr gut zur Narkoseeinleitung per inhalationem bei Kindern und Erwachsenen. Des Weiteren verursacht Sevofluran keine hepatischen Schädigung, bildet jedoch in Reaktion mit dem Atemkalk des Beatmungssystems das potentiell nephrotoxische Compound A, insbesondere bei niedrigem Frischgasfluss (< 2L/min.). Bei Desfluran hingegen handelt es sich um ein Inhalationsanästhetikum mit sehr niedrigem Blut-Gas-Verteilungskoeffizienten und somit

einer sehr geringen Blutlöslichkeit, was eine verbesserte Steuerbarkeit mit kürzeren Ein- und Ausleitzeiten zur Folge hat. Allerdings sind für dieses Gas spezielle Verdampfer notwendig, wobei der stechende Geruch eine Reizung der oberen Atemwege zur Folge hat. Für eine Maskeneinleitung per inhalationem eignet sich Desfluran nicht. Es stabilisiert den Kreislauf ebenfalls, führt aber bei höheren Konzentrationen zu sympathoadrenergen Reaktionen mit Blutdruckanstieg und Tachykardien.

Eine weitere wichtige Eigenschaft der beiden Inhalationsanästhetika ist die nahezu fehlende analgetische Wirkung. Durch eine sehr ausgeprägte Narkosetiefe lässt sich allerdings der Schmerzmittelbedarf senken. Die unterschiedlichen Eigenschaften der Narkosegase werden in der Diskussion der Ergebnisse berücksichtigt.

Die Untersuchung der biometrischen Daten der Gruppen zeigte, dass das Patientenkollektiv in den Bezugsgrößen Geschlecht und Alter in den Hauptgruppen normalverteilt war. Die Subgruppen zeigten allerdings in diesen beiden Kategorien und zusätzlich in den Kategorien Gewicht und Aufwachzeit geringe Abweichungen von der Normalverteilung. Mit Bezug auf das Geschlecht war dies bei der MIC-TEP zu erwarten, da aufgrund anatomischer Divergenzen im Situs deutlich mehr Männer als Frauen zur Ausbildung von Leistenhernien neigen. In einer Studie von 1996 zeigte sich, dass die Inzidenz einer Leistenhernie bei Männern bei 27%, bei Frauen jedoch nur bei 3% lag. (5)(6) Wie erwartet spiegelte sich dieser Sachverhalt in der Geschlechtsverteilung aller Subgruppen wider.

Ein weiterer interessanter Aspekt zeigte sich in der Betrachtung des Durchschnittsgewichts der einzelnen Gruppen. So ließ sich feststellen, dass im Schnitt alle Patientengruppen, die eine MIC-CHE erhielten, gemäß BMI-Klassifizierung mindestens übergewichtig bis adipös waren, während die Patienten der MIC-TEP-Gruppen entweder normalgewichtig oder nur leicht übergewichtig waren. Auch diese ungleiche Verteilung war zu Beginn der Studie zu erwarten, da in der Fachliteratur ein eindeutiger Zusammenhang zwischen diversen Gallenleiden (und der damit oftmals verbundenen Cholezystektomie) und Übergewicht bis hin zur Adipositas beschrieben wurde. (7)

Weitere Untersuchungsparameter bildeten die präoperativen hämodynamischen und pulmonalen Ausgangswerte der Patienten, welche zu Beginn des Eingriffs noch vor Narkoseeinleitung in der Einleitung des Operationssaals bestimmt wurden. Bei den ermittelten durchschnittlichen Werten für Herzfrequenz, mittlerem arteriellen Druck und der Sauerstoffsättigung unter Raumluft zeigten sich weder in den Haupt- noch in den Subgruppen signifikante Unterschiede.

Als Hauptergebnis der vorliegenden Untersuchung kann angesehen werden, dass die Kombination von Desfluran mit Sufentanil für die Patienten sowohl in der MIC-CHE-Gruppe, als auch in der MIC-TEP-Gruppe von Vorteil war. Der Vorteil war nicht in allen Parametern statistisch signifikant, als Trend aber dahingehend interpretierbar. Die Patienten, die diese Narkose-Kombination erhielten, benötigten postoperativ weniger Schmerzmittel sowie weniger vegetative Sedierung und wiesen zusätzlich eine bessere postoperative Oxygenierung auf. Zudem erwies sich die Narkose-Kombination als ökonomisch gleichwertig, wenn nicht überlegen, da postoperativ die Versorgungskosten pro Kopf, hinsichtlich antiemetischer Medikation und Schmerzmittelbedarf, niedriger lagen als unter den anderen medikamentösen Kombinationen.

4.2. Auswertung der Ergebnisse und Einordnung in den wissenschaftlichen Kontext

4.2.1. Intraoperativer Einsatz von Opioiden

Tendenziell und teils signifikant wurden bei männlichen wie weiblichen Patienten, deren Narkoseaufrechterhaltung mit Desfluran erfolgte, weniger Opiode gegeben als unter Sevofluran. Tatsächlich bekamen die Patienten beider OP-Eingriffe, bei denen Desfluran als inhalatives Narkotikum verwendet wurde, insgesamt deutlich geringere intraoperative Schmerzmitteldosen als jene, die Sevofluran erhielten. Statistisch signifikant war dieser Unterschied aber nur in der MIC-TEP-Gruppe.

Mit diesem Ergebnis verbunden stellte sich die Frage, ob eine MIC-TEP eine insgesamt weniger schmerzhaftere Operation darstellt, als die MIC-CHE. Dies zu unterscheiden gelingt auf wissenschaftlicher Ebene nur schlecht, da es sich bei Schmerz um ein subjektives Empfinden handelt und die Qualität und das Ausmaß intraoperativer chirurgischer Schmerzreize unter Narkose schwer messbar sind. Wegweisende Parameter, die zur intraoperativen Detektion und Erfassung möglicher Schmerzreize oder eines aktuell steigenden Schmerzniveaus herangezogen werden können, wären der mittlere Blutdruck (MAP), die Pulsfrequenz und die benötigten Beatmungsdrücke am Narkosegerät.

Intensiviert sich die Schmerzempfindung, so wird das sympathische Nervensystem aktiviert. Somit steigen, als Ausdruck der vegetativen Schmerzsymptomatik, der Blutdruck (MAP) und die Pulsfrequenz intraoperativ deutlich an. Zudem verändern sich bei nicht vollständig muskelrelaxierten Patienten die Beatmungsdrücke und Kurven am Narkosegerät. Beatmungsplateaus werden später erreicht, halten weniger lange an und der Patient „presst“ gegebenenfalls gegen die verabreichten Beatmungsdrücke. Diese klinischen Zeichen können aber nicht bei allen Patienten zur routinemäßigen Identifikation von Schmerzen herangezogen werden, z.B. nicht bei Patienten, die mit einem β -Blocker behandelt werden und aus diesem Grund beim Auftreten von Schmerzen möglicherweise keine Tachykardie ausbilden.

Eine typische Eigenschaft der Inhalationsanästhetika Sevofluran und Desfluran ist die dosisabhängige Senkung des peripheren Widerstandes und somit des MAP. Eine Ausnahme von dieser Regel besteht, wenn Desfluran sehr schnell angeflutet und überdosiert wird. In diesem Fall kommt es zu einer vergleichsweise hohen intrapulmonalen und intravasalen Konzentration von Desfluran und konsekutiv zu einer sympathoadrenergen Reaktion mit Blutdruckanstieg und Tachykardie. (8) Bei normalem Anfluten von Desfluran entspricht die Pharmakodynamik von Desfluran dagegen weitgehend derjenigen von Sevofluran. Die von beiden induzierte Blutdrucksenkung könnte intraoperativ das Erkennen von Schmerzen verschleiern, wenn der Anästhesist

sich an der vegetativen Schmerzsymptomatik orientiert, und somit einen niedrigeren Bedarf an Analgetika suggerieren. (4)

Denkbar wäre nun, dass bei den Operationen die Desfluran-Narkosen tendenziell mit einer höheren MAC-Dosis durchgeführt wurden, z.B. zwischen 0,6 und 0,8 MAC bei Desfluran, dagegen nur mit 0,5 und 0,7 MAC bei Sevofluran. Wegen des niedrigeren Blut-Gas-Verteilungskoeffizienten von Desfluran gegenüber Sevofluran flutet Desfluran in der Ausleitungsphase der Narkose theoretisch schneller ab als Sevofluran. (9)(10) Damit werden die Patienten vermeintlich schneller wieder wach. Möglicherweise befürchteten die Anästhesisten vor diesem Hintergrund keine verlängerten Ausleitungszeiten, wenn sie mit Desfluran eine tiefere Narkose durchführten als mit Sevofluran. Somit wären die vegetativen Schmerzzeichen unter Desfluran weniger sichtbar gewesen als unter Sevofluran. Das würde erklären, warum die Narkoseärzte sich beim Einsatz von Desfluran seltener veranlasst sahen, ein Opioid zu verabreichen, als beim Einsatz von Sevofluran.

4.2.2. Intraoperatives Zeitmuster der Operation (Schnitt-Naht-Zeit)

In den Hauptgruppen fanden sich bezüglich der Schnitt-Naht-Zeiten beziehungsweise der Aufwachzeiten keine signifikanten Unterschiede. Somit ließ sich kein Zusammenhang zwischen der Wahl des Opioids und der Narkosedauer nachweisen. Bei vergleichbar langen Operationen führte der Wechsel von Fentanyl zu Sufentanil also zu keinem Zeitvorteil.

4.2.3. Postoperative Aufwachzeit nach Sevofluran oder Desfluran

Generell hatten Patienten, deren Narkoseaufrechterhaltung mit Desfluran durchgeführt wurde, eine durchschnittlich kürzere Aufwachphase als diejenigen, die mit Sevofluran narkotisiert worden waren. Diese Aussage deckt sich mit den Kenntnissen aus der Literatur und lässt sich durch den niedrigen Blut-Gas-Verteilungskoeffizienten von Desfluran erklären, der eine bessere Steuerbarkeit der Narkose und kürzere Ein- und Ausleitungszeiten ermöglicht. (9)(10) Für den Anästhesisten ist die Arbeit mit Desfluran daher theoretisch besser kalkulierbar

als unter Sevofluran, und die Patienten sind nach Narkoseausleitung schneller deutlich wacher als unter Sevofluran. (9)(10)

Nicht auszuschließen waren hier jedoch einige nicht beeinflussbare Faktoren, beispielsweise ausgehend von den unterschiedlichen betreuenden Anästhesisten in Bezug auf die klinische Erfahrung und die individuelle fachliche Kompetenz. So können zwischen einem Assistenzarzt und einem erfahrenen Oberarzt durchaus mehr als zwanzig Jahre Berufserfahrung liegen. Somit divergiert auch deutlich die klinische Erfahrung in Bezug auf die Narkoseführung. Einen weiteren wichtigen Punkt stellt die Kommunikation mit dem Operateur dar. Hier sind ein reger Austausch über die aktuelle Operations- und Narkosesituation vorteilig für beide Parteien. Denn so können kritische Punkte vorbereitet und intraoperativ sicher überwunden werden. Sicherlich gelingt ein solcher optimaler Austausch zwischen den Berufsgruppen nicht immer in vollem Umfang bei jeder einzelnen Operation, sollte jedoch erstrebenswertes Ziel aller Beteiligten sein. Auch hier können eben diese Faktoren Einfluss auf das Endergebnis nehmen, ohne tatsächlich erfassbar zu sein. Zusätzlich gilt zu bedenken, dass Anästhesisten individuell über den Zeitpunkt der Beendigung der Gaszufuhr bestimmen und weniger erfahrene Anästhesisten die Narkoseausleitung möglicherweise später induzieren als langjährig tätige Fachärzte. Auch wenn die Erfahrung und Kompetenz der Narkoseärzte nicht in die Analyse einfluss, ist es jedoch angesichts der hohen Gruppengröße unwahrscheinlich, dass hierin bestehende Unterschiede einen relevanten Einfluss auf die Ergebnisse hatten.

Somit ließen sich diese „Störfaktoren“ über den unterschiedlichen Beginn der Narkosebeendigung nicht herausfiltern, da dies in den Anästhesieprotokollen regelhaft nicht dokumentiert wird. Eine gewisse Ungenauigkeit des Ergebnisses durch die Streuung dieser Einflussfaktoren lässt sich somit nicht vermeiden.

4.2.4. Intraoperative PONV-Prophylaxe

Bei der Erfassung der Daten zur PONV-Prophylaxe standen mögliche Unterschiede in der Emetogenität von Fentanyl und Sufentanyl im Zentrum des Interesses. Ein wesentlicher Risikofaktor für die Emetogenität ist der intra- und

postoperative Einsatz von Opioiden. In der aktuellen Fachliteratur wird beschrieben, dass mehr als 10% aller Patienten, die intraoperativ mit Fentanyl behandelt wurden, postoperativ unter PONV-Beschwerden litten. (15) Für Sufentanil sind hingegen keine vergleichbaren Daten auffindbar.

Die Ergebnisse zur PONV-Prophylaxe bei den hier untersuchten Patienten lassen kaum Schlussfolgerungen zu möglichen Vorteilen des Wechsels von Fentanyl auf Sufentanil zu, denn die PONV-Prophylaxe erfolgte nicht einheitlich und wies teils signifikant voneinander abweichende Dosierungen der einzelnen Medikamente innerhalb der Gruppen auf.

Zu bedenken ist bei diesem Punkt, dass die Gabe einer PONV-Prophylaxe zwar durch einen Score, der auf dem Narkoseprotokoll erhoben wird, geregelt ist, der Anästhesist aber einen gewissen Spielraum bezüglich der Wahl seiner antiemetischen Medikation besitzt. Dies hatte zur Folge, dass manche Anästhesisten die Gabe von Dexamethason in niedriger Dosierung präferierten, andere aber zusätzlich ein weiteres Medikament zur Prophylaxe von PONV wie Ondansetron, oder Haloperidol in niedriger Dosierung gaben. Somit erweiterte sich die Bandbreite der Kombinationsmöglichkeiten der gegebenen Medikamente und ließ in diesem Punkt eine Divergenz entstehen.

Nicht außer Acht gelassen werden darf die emetogene Wirkung der verabreichten Inhalationsanästhetika, die in einer Studie aus dem Jahre 2005 eindeutig belegt ist. (11) Dabei wurden allerdings keine signifikanten Unterschiede bezüglich der volatilen Anästhetika gefunden, also auch keine Unterschiede zwischen Sevofluran und Desfluran bezüglich der Inzidenz von PONV. (11)(12)

4.2.5. Postoperative Oxygenierung

Eine charakteristische Eigenschaft von Opioiden einschließlich Sufentanil und Fentanyl ist, dass sie in Kombination mit diversen Inhalationsanästhetika postoperativ durch die Blockierung der Morphinrezeptoren und eine Steigerung der CO₂-Toleranz eine signifikante Atemdepression hervorrufen können. (13) In der vorliegenden Studie war die Erwartung und sollte deshalb unter anderem

untersucht werden, ob dieser Effekt bei Sufentanil im klinischen Kontext weniger stark ausgeprägt ist als bei Fentanyl.

Wurde bei den Patienten die Narkose intraoperativ mit Sevofluran aufrechterhalten, so zeigten die Patienten, die zeitgleich Fentanyl bekamen, überraschenderweise die besseren postoperativen Oxygenierungswerte. Dieses Resultat erscheint aufgrund des Hauptergebnisses der Studie zunächst paradox, lässt sich vielleicht aber dadurch erklären, dass die kürzere Wirkdauer von Sufentanil die Anästhesisten dazu verleitete, relativ kurz vor der Ausleitung noch einmal einen Bolus zu verabreichen, während sie mit einer Fentanylgabe unmittelbar vor der Ausleitung möglicherweise restriktiver waren. So könnte eine späte intraoperative Sufentanilgabe in der unmittelbaren postoperativen Phase eine vergleichsweise stärkere Atemdepression bewirkt haben.

Wurde die Narkose mit Desfluran geführt, profitierten die Patienten nach der Operation im Bezug auf die Sauerstoffsättigung im Blut, wenn sie intraoperativ Sufentanil erhielten. Hier könnte der niedrige Blut-Gas-Verteilungskoeffizient des Desflurans eine Rolle gespielt haben. Die Patienten wurden nach Narkosebeendigung schneller wach und konnten einen suffizienteren Gasaustausch betreiben als die Patienten mit den anderen Narkosekomponenten. Die Patienten, die intraoperativ Sevofluran erhielten, hatten möglicherweise eine etwas geringere Narkosetiefe, und mit Fentanyl ein etwas weniger starkes Opioid als Sufentanil zur Schmerzbekämpfung. Diese „mildere“ Kombination könnte postoperativ zu einer stärker sympathisch stimulierten Atmung mit tieferen Atemzügen geführt haben.

Im Gesamtbild zeigte sich in der postoperativen Oxygenierung der Patienten eine eindeutige, wenn auch statistisch nicht signifikante Überlegenheit der Kombination von Desfluran mit Sufentanil. Die Patienten mit dieser Kombination benötigten postoperativ weniger oft O₂-Insufflationen als die Patienten der anderen untersuchten Gruppen. Hieraus lässt sich indirekt eine Überlegenheit von Sufentanil gegenüber Fentanyl herleiten, auch wenn diese unter Sevofluran nicht zum Ausdruck kam.

4.2.6. Postoperative Kreislaufsituation

Fentanyl und Sufentanil unterscheiden sich kaum in ihren Herz-Kreislauf modifizierenden Eigenschaften. Fentanyl bewirkt zum einen in 1-10% der Fälle eine ausgeprägte Hypotonie sowie in der gleichen prozentualen Höhe eine Bradykardie. Sufentanil weist die gleichen Eigenschaften auf. Die Ausprägung der herzfrequenz- und blutdrucksenkenden Wirkung beider Medikamente ist laut Literatur ähnlich bzw. nur marginal unterschiedlich. (14) Beide, Fentanyl wie Sufentanil, verlangsamten die Herzfrequenz und senken den Blutdruck.

In der vorliegenden Untersuchung etablierten sich postoperativ bei den Patienten der Hauptgruppen, die mit Sufentanil analgisiert wurden, tendenziell bis signifikant höhere Herzfrequenzen im Vergleich zu den Fentanylpatienten im zeitlichen Verlauf. Zudem ließ sich ein gering niedrigerer MAP im ZAWR bei dieser Patientengruppe detektieren, wobei sich hier keine statistische Signifikanz ergab.

Ein plausibler Grund für diese Beobachtung stellt die analgetische Potenz von Sufentanil dar. Diese liegt etwa 700-1000-fach höher als Morphin und damit etwa fünf- bis siebenmal höher als die Potenz von Fentanyl mit etwa der 120 bis 200-fachen Morphinwirkung. Aufgrund dieses Wirkunterschiedes kann es nach intraoperativem Erhalt des Sufentanils eher als unter Fentanyl zu arterieller Hypotension kommen. (16)

Die Tachykardie ließe sich durch die kürzere HWZ des Sufentanils gegenüber des Fentanyls erklären. Somit wären die Patienten im ZAWR etwas früher von Schmerzen betroffen, was zu einem vegetativen Anstieg der Herzfrequenz führte.

Es kann bezüglich der Hypotension auch spekuliert werden, dass die Patienten, die intraoperativ Sufentanil bekamen, aufgrund des Wirkpotentials entspannter und schmerzfreier aus der Narkose erwachten und einen INITIAL geringeren sympathischen Tonus aufwiesen. Dieses ließ sich retrospektiv jedoch nicht analysieren.

4.2.7. Postoperative Gabe von Analgetika

Insgesamt bestand bei den Patienten, die mit Sevofluran anästhesiert wurden, unabhängig vom verwendeten Opioid, ein ebenso hoher Bedarf an postoperativer Schmerzmedikation wie unter Desfluran. In der Sevofluran-Hauptgruppe bestand der Analgetika-Bedarf jedoch zu einem früheren Zeitpunkt als in der Desfluran-Hauptgruppe.

Wie bei 4.2.5. lässt diese Beobachtung sich möglicherweise dadurch erklären, dass die kürzere Wirkdauer von Sufentanil die Anästhesisten dazu verleitete, relativ kurz vor der Ausleitung noch einmal einen Bolus zu verabreichen, während sie mit einer Fentanylgabe unmittelbar vor der Ausleitung möglicherweise restriktiver waren. Die durch die intraoperative Opioidgabe induzierte Analgesie hielt deshalb bei den Fentanyl-Patienten im ZAWR weniger lange an.

Angesichts der bis hierhin diskutierten Ergebnisse lässt sich zusammenfassen, dass die mit Desfluran narkotisierten Patienten zum einen intraoperativ mit weniger Opioiden versorgt wurden als die mit Sevofluran versorgten Patienten (s. 4.2.1.), zum anderen aber auch im ZAWR erst zu einem späteren Zeitpunkt Analgetika benötigten als die Patienten der Vergleichsgruppen. Das lässt einen analgetischen Effekt von Desfluran vermuten, steht aber im klaren Widerspruch zu den bekannten pharmakologischen Daten zu Inhalationsanästhetika. Diese schließen ein analgetisches Potential von Substanzen wie Desfluran und Sevofluran nahezu aus. Eine Studie aus dem Jahr 1996 belegte zudem, dass es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den unterschiedlichen Narkosegasen und dem postoperativen Bedarf an Schmerzmitteln gab. (17) Nichtsdestotrotz und vor dem Hintergrund der hier vorgestellten Ergebnisse stellt sich die Frage, ob eine mit Desfluran erzeugte ausgeprägte Narkosetiefe gegenüber einer weniger ausgeprägten Narkosetiefe mit Sevofluran nicht eventuell Vorteile bzgl. der postoperativen Analgesie bietet.

4.2.8. Postoperative Gabe von Clonidin

In dem unter 4.2.7. zuletzt aufgeführten Kontext ist bemerkenswert, dass bei den Patienten, die mit Sevofluran anästhesiert wurden, unabhängig vom verwendeten Opioid ein fast doppelt so hoher Bedarf an vegetativer Sedierung wie unter Desfluran bestand. Auch diese Beobachtung könnte auf eine vergleichsweise niedrigere Narkosetiefe unter Sevofluran und eine ausgeprägtere postoperative vegetative Stresssituation zurückzuführen sein.

4.3. Wirtschaftliche Aspekte der Medikamentenapplikation

Krankenhäuser werden heutzutage zunehmend als Wirtschaftsunternehmen angesehen, die sich in einem kompetitiven Umfeld auf einem Gesundheitsmarkt behaupten müssen. Auch deshalb müssen sich Entscheidungen zum Einsatz oder zum Verzicht von Medikamenten in der Anästhesiologie und Intensivmedizin am Kosten-Nutzen-Verhältnis orientieren. Aus diesem Grund sollen abschließend die Kosten des Wechsels von Fentanyl auf Sufentanil diskutiert werden.

4.3.1. Kosten des Wechsels von Fentanyl zu Sufentanil

Trotz des geringeren Ampullenverbrauchs lagen die Gesamtkosten für Sufentanil bei den insgesamt 403 untersuchten Patienten mit 193,20 € deutlich über den Kosten der Patienten, die mit Fentanyl versorgt worden waren. Hier schlugen die verbrauchten Fentanyl-Ampullen mit nur 131,58 € zu Buche.

Pro Patient betragen die höheren Kosten für Sufentanil vs. Fentanyl allerdings lediglich ca. 0,30 €. Zudem benötigten die Patienten, die intraoperativ Sufentanil erhielten, in der postoperativen Phase im ZAWR weniger Schmerzmittel und Sedierungsmedikamente, sodass sich die Mehrkosten hier sicherlich amortisierten. Der Einsatz von Sufentanil stellte sich somit wirtschaftlich als mindestens so effizient heraus wie der Gebrauch von Fentanyl.

4.3.2. Sonstige Medikamentenkosten

Die Kosten für Ondansetron, bezogen auf alle 403 untersuchten Patienten, lagen mit durchschnittlich 0,07 € Kosten pro Patient in einem ökonomisch vernachlässigbaren Bereich (siehe Tab. 3.26.). Den höchsten Kostenanteil an Ondansetron hatten die MIC-CHE-Patienten, die intraoperativ mit Fentanyl analgesiert und mit Sevofluran narkotisiert wurden. Die 50 Patienten dieser Gruppe verbrauchten insgesamt 9 Ampullen mit Gesamtkosten von 8,55 €. Auch hier bot die Kombination von Desfluran und Sufentanil also Vorteile gegenüber den anderen Narkose-Analgesie-Kombinationen.

Die durchschnittlichen Kosten für Dexamethason pro Patient betragen 0,05 € und waren für die ökonomischen Betrachtungen ebenfalls vernachlässigbar. Es wurde allerdings deutlich, dass die Gruppe der MIC-CHE-Patienten, die mit Sufentanil versorgt wurden, unabhängig vom verwendeten Inhalationsanästhetikum, den höchsten Kostenanteil an Dexamethason verursachten.

Der Preis für Dimenhydrinat betrug durchschnittlich 0,10 € pro Patient und war für die ökonomischen Betrachtungen ebenfalls nebensächlich. Die MIC-CHE-Fentanyl-Sevoflurangruppe verursachte in dieser Untersuchung allerdings mit Abstand die meisten Kosten mit insgesamt 11,40 €, auch wenn diese Summe betriebswirtschaftlich ebenfalls nicht relevant war.

Auffallend waren bei der Analyse der antiemetischen Medikation (Ondansetron, Dexamethason und Dimenhydrinat) nicht die Einzelkosten, sondern der überwiegende Kostenanteil bei den Patienten, die intraoperativ mit Fentanyl und Sevofluran narkotisiert wurden. Diese Narkosekombination scheint ein höheres emetogenes Potential zu haben als die anderen Kombinationen.

5. Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung lassen vermuten, dass die Kombination von Desfluran mit Sufentanil für die Patienten aller Untersuchungsgruppen klinisch von Vorteil war und zukünftig bevorzugt bei MIC-Eingriffen in der Allgemein- und Viszeralchirurgie eingesetzt werden sollte.

Die augenscheinlichsten Vorteile, die sich aus dieser Kombination ergaben, waren der geringere postoperative Schmerzmittelbedarf sowie die weniger ausgeprägte vegetative Sedierung, sowie zusätzlich eine bessere postoperative Oxygenierung. Zudem erwies sich die Narkose-Kombination als ökonomisch mindestens gleichwertig, da postoperativ die Versorgungskosten pro Kopf hinsichtlich antiemetischer Medikation und Schmerzmittelbedarf eher niedriger lagen als unter den anderen medikamentösen Kombinationen.

Auch intraoperativ schien die Kombination von Desfluran mit Sufentanil einige Vorteile zu haben. Womöglich aufgrund der mit Desfluran ausgeprägteren Narkosetiefe lag der intraoperative Opioidbedarf bei der MIC-TEP im Vergleich zu Sevofluran signifikant niedriger.

Entgegen den Erwartungen setzte der postoperative Analgetikabedarf dennoch in der Sevofluran-Hauptgruppe früher ein als in den Desflurangruppen. Dieses Phänomen lässt sich möglicherweise damit erklären, dass die gute Steuerbarkeit von Desfluran und die im Vergleich zu Fentanyl kürzere Halbwertszeit des Sufentanils die Anästhesisten am Ende der Operation im Querschnitt eher zu einer Bolusgabe von Sufentanil verleitete als zu einer erneuten Verabreichung von Fentanyl.

Daneben war die postoperative Aufwachzeit unter Desfluran deutlich kürzer als unter Sevofluran, mit potentiellen Auswirkungen auf die Verweildauer postoperativ im OP, die jedoch nicht analysiert werden konnten.

Im Hinblick auf die Vermeidung von PONV fand sich kein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Opioiden. Intraoperativ verabreichtes Sufentanil ging dagegen im ZAWR gegenüber Fentanyl mit durchschnittlich leicht höheren Herzfrequenzen der Patienten einher. Zudem zeigte sich ein tendenziell niedrigerer Blutdruck in den Sufentanilgruppen.

Auf den postoperativen vegetativen Zustand der Patienten schien die Wahl des Inhalationsanästhetikums, nicht aber der eingesetzten Opioiden einen Einfluß zu haben. So wurde bei den Patienten der Sevofluran-Gruppen fast doppelt so viel Clonidin verabreicht wie in den Desfluran-Gruppen. Auch hier könnte die Narkosetiefe eine bedeutsame Rolle gespielt haben.

Schließlich stellten die wirtschaftlichen Aspekte der Umstellung des Opioidregimes einen interessanten Teil der Studie dar. Es zeigte sich, dass die Medikamenten-umstellung, wie oben beschrieben, deutliche klinische Vorteile brachte, die mit nur gering höheren Medikamentenkosten einhergingen.

6. Zusammenfassung

Die vorliegende Dissertation wurde als Promotionsthema vor dem Hintergrund gewählt, dass im Jahr 2014 das Opioidregime für minimal-invasive Standardeingriffe im Klinikum Fulda von Fentanyl auf Sufentanil umgestellt worden war. In der retrospektiven Datenerhebung sollten Daten von Patienten, die vor 2014 mit Fentanyl analgesiert wurden, verglichen werden mit Daten von Patienten, bei denen nach 2014 Sufentanil in die Narkoseführung implementiert war.

Untersucht werden sollte, ob der Wechsel auf ein Opioid mit einem vermeintlich geeigneteren Profil für die Narkoseführung tatsächlich die kalkulierten Vorteile erbracht hat. Zu diesen zählen unter anderem ein besseres Outcome im Sinne einer kürzeren Aufwachdauer, einer höheren Vigilanz im Aufwachraum, geringerer zusätzlicher Schmerzmittel- und Sauerstoffbedarf.

Erfasst wurden unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien die Daten von Patienten der Allgemein- und Viszeralchirurgie am Klinikum Fulda, bei denen zwischen Januar 2011 und Dezember 2015 minimal-invasive CHE- oder TEP-Operationen durchgeführt wurden, und die hierfür entweder mit Fentanyl oder mit Sufentanil analgesiert wurden.

Zur Anwendung kamen Multivariationsanalysen sowie Chi-Quadrat- und t-Tests der Parameter im jeweiligen Verlauf. Als statistisch relevant wurde ein Signifikanzniveau von 5% angenommen; das Konfidenzintervall war auf 95% gesetzt.

Es zeigte sich, dass Sufentanil in mehreren Belangen dem Einsatz von Fentanyl überlegen war. Ebenso kristallisierte sich ein Vorteil der Kombination von Sufentanil mit dem Inhalationsanästhetikum Desfluran heraus. Die

Kombination dieser beiden Medikamente ließ die meisten Vorteile erkennen. Auch unter wirtschaftlichen Aspekten zeigte sich ein vergleichsweise guter Nutzen-Kosten-Effekt beim Einsatz von Sufentanil gegenüber Fentanyl.

Bei der Interpretation der Ergebnisse müssen einige Schwächen der Studie berücksichtigt werden. So lag die Einschätzung des intraoperativen Schmerzmittelbedarfs in der Hand des individuellen Anästhesisten. Die intraoperativen Kreislaufverhältnisse wurden diesbezüglich nicht näher analysiert, weil sie als Surrogatparameter für die intraoperative Schmerzwahrnehmung nicht geeignet erschienen.

Grundsätzlich ließen sich Faktoren wie die individuelle Berufserfahrung der einzelnen Anästhesisten oder die intraoperative Kommunikation mit dem Chirurgen und daraus abgeleitete Medikamentengaben oder eine Veränderung der Narkosetiefe nicht einheitlich erfassen und herausfiltern.

Zusammenfassend begründet die Studie nichtsdestotrotz die Aussage, dass Sufentanil bei MIC-Eingriffen in der Allgemein- und Viszeralchirurgie im Vergleich zu Fentanyl das überlegene Opioid ist. Diese Überlegenheit lässt sich mit der Verwendung des Inhalationsanästhetikums Desfluran noch steigern und erbringt dann mit hoher Wahrscheinlichkeit bessere klinische Resultate als die Kombination mit Sevofluran.

7. Literatur

- (1) Thomas Karow, Ruth Lang-Roth: Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie; 2016; S. 584
- (2) Thomas Karow, Ruth Lang-Roth: Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie; 2016; S.596
- (3) Thomas Karow, Ruth Lang-Roth: Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie; 2016; S.596
- (4) AWMF-Register Nr. 041/001 S3-Leitlinie: Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen; Stand: 21.05.2007 inkl. Änderungen vom 20. 04. 2009
- (5) Öberg, Andresen, Rosenberg: Etiology of Inguinal Hernias: A Comprehensive Review. Front Surg. September 2017; 4:52.
- (6) Primates P., Goldacre MJ.: Inguinal hernia repair: incidence of elective and emergency surgery, readmission and mortality. Int. J. Epidemiology 1996; 25:835–839
- (7) Lee H.K., Han H.S., Min S.K.: The association between body mass index and the severity of cholecystitis. American Journal of Surgery; April 2009 197(4):455-8
- (8) Thomas Karow, Ruth Lang-Roth: Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie; 2016; S. 494
- (9) RM Ibrakhim, DA Averyanov, AV Schegolev: Does desflurane have advantages in comparison with sevoflurane at the planned intracranial interventions. Voenno-Meditsinskii Zhurnal; Juli 2017, 337(7):11-17
- (10) Andrew J. Fox, David J. Rowbotham: Desflurane: A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties and its Efficacy in General Anaesthesia. Drugs; Oktober 1995; 50(4):742-767
- (11) Christian C. Apfel, K. Stoecklein, P. Lipfert: PONV: a problem of inhalational anaesthesia? Best Practice & Research. Clinical Anaesthesiology. September 2005 19(3):485-500.

- (12) S. Ghatge, J. Lee, I. Smith: Sevoflurane: An ideal agent for adult day-case anesthesia? *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. September 2003 47(8):917-931
- (13) Cheng, D. C.H., Chapman, K. R., Chung, F., Ong, D., Romanelli, J.: Hemodynamic effects and postoperative respiratory depression of fentanyl, Sufentanil, alfentanil and nalbuphine in outpatient surgery. *Anesthesiology*, September 1991; A24; AN: 00000542-199109001-00024.
- (14) Thomas Karow, Ruth Lang-Roth: Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie; 2016; S.584; 594
- (15) Thomas Karow, Ruth Lang-Roth: Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie; 2016; S. 594
- (16) Thomas Karow, Ruth Lang-Roth: Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie; 2016; S. 585
- (17) M. Loscar, T. Allhoff, E. Ott, P. Conzen, K. Peter: Aufwachverhalten und kognitive Funktion nach Desfluran oder Isofluran. *Anaesthesist*; Februar 1996: 45(2):140-5

Danksagung/Widmung

Ich möchte mich sehr herzlich bei allen bedanken, die mich auf unterschiedlichste Art und Weise bei der Erstellung und Fertigstellung meiner Dissertation unterstützt haben.

Besonders hervorheben möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Clemens-Alexander Greim. Ihm gebührt sowohl der Dank für die Überlassung des Themas als auch für die Übernahme des Koreferats. Desweiteren bedanke ich mich herzlich für die in allen Dissertationsbelangen stets zeitnahe, tatkräftige und mehr als kompetente Unterstützung seinerseits.

Weiterer Dank geht an den Vorstand des Klinikums Fulda für die freundliche Bereitstellung der benötigten Anästhesieprotokolle, die die Datenerhebung möglich machte.

Besonderen Dank gebührt Frau Viktoria Rücker aus dem Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie Würzburg, die mich bei der Erfassung und Auswertung der Daten stets kompetent und freundlich beraten hat.

Ebenso bedanke ich mich bei Frau Dipl.-Bibl. Dagmar Nentwig, der Leiterin der Bibliothek des Klinikums Fulda, die durch Ihre Expertise und Erklärungen im Umgang mit medizinischen Datenbanken eine große Hilfe war.

Herrn Prof. Dr. med. Thomas Wurmb danke ich für die Übernahme des Referats.

Bedanken möchte ich mich auch bei meiner Familie, meinem Bruder Daniel, vor allem aber bei meinen Eltern, Christian und Sabrina Kreß, für die Ermöglichung meiner Ausbildung und meines Studiums und ihre permanente Unterstützung auf unzählige Arten und Weisen, die niemals mit Bedingungen verbunden waren und die ich in diesem Leben nicht mehr zurückgeben kann.

Ihnen möchte ich diese Arbeit widmen.

Dorina danke ich für die Begleitung und Unterstützung durch alle Höhen und Tiefen meines Studiums und die Gewissheit Sie an meiner Seite zu wissen.

Ebenfalls gebührt ein Dankeschön den vielen Freunden und Angehörigen, die oft Verständnis aufbrachten, wenn die Situation dies erforderte.

