Durchbruch in der postoperativen Schmerztherapie

Sufentanil in der Bundesrepublik Deutschland für die postoperative Epiduralanalgesie zugelassen

G. Brodner und H. Van Aken

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Westfälische Wilhelms-Universität Münster (Direktor: Prof. H. Van Aken, FANZCA, FRCA)

Schmerz, Streß und Abwehrreaktionen gegenüber wichtigen postoperativen Therapiemaßnahmen können den Operationserfolg und die Prognose von Patienten entscheidend gefährden. Physiologische Überlegungen und experimentelle Studien lassen ungünstige Effekte für nahezu alle Organsysteme erwarten (1). Epiduralanalgesie blockiert die sogenannte perioperative Streßreaktion. Als Baustein eines umfassenden Rehabilitationskonzepts optimiert eine konsequente intra- und postoperative Anwendung dieses Analgesieverfahrens die Erholung, fördert den Operationserfolg und reduziert die Komplikationswahrscheinlichkeit.

Zur Optimierung der intra- und postoperativen Analgesie und zur Reduktion der Nebenwirkungen wurde ein balanciertes epidurales Behandlungskonzept mit synergistisch wirkenden Medikamenten vorgeschlagen. Lokalanästhetika sind ein unverzichtbarer Bestandteil der Medikamentenkombination, da sie aufgrund der Blockade afferenter nociceptiver und efferenter sympathischer Impulse besonders wirkungsvoll zur Reduktion der perioperativen Streßreaktion beitragen (2). Als besonders effektiver Kombinationspartner gelten Opioide. Im dorsalen Horn des Rückenmarks reduzieren sie über eine spezifische Interaktion mit Opioidrezeptoren an den Synapsen zwischen peripheren Nociceptoren und spinalen Neuronen die Transmitterfreisetzung und die neuronale Erregbarkeit (3).

Als Kombinationspartner des Lokalanästhetikums sollte ein Opioid gewählt werden, bei dem das Risiko des rostralen Anstiegs im Liquor cerebrospinalis und einer gefährlichen cerebralen Anreicherung begrenzt ist. Dieses Risiko nimmt mit der Fettlöslichkeit ab (4, 5). Sowohl im Tierexperiment als auch in klinischen Studien mit Patienten konnte demonstriert werden, daß bei epiduraler Applikation von Sufentanil die Liquorkonzentration in entfernten spinalen Segmenten abnimmt (6, 7). Der Effekt scheint auch für die Langzeitanwendung zu gelten (6, 8).

Sufentanil wird im epiduralen Fett gespeichert und reichert sich besonders in der fettreichen weißen Substanz des Rückenmarks an (9). Nur ein geringer Anteil erreicht den Wirkort im Hinterhorn der grauen Substanz des Rückenmarks. Die für eine ausreichende Analgesie erforderliche epidurale Sufentanildosis kann daher im Vergleich zu einem hydrophilen Opioid weniger reduziert werden. Zudem penetrieren epidu-

rale Substanzen intravasal. Analysen der Kinetik von Sufentanil zeigen, daß bei kontinuierlicher an den Bedarf postoperativer Patienten angepaßter epiduraler Applikation die Plasmaspiegel über einen Zeitraum von bis zu drei Tagen ansteigen, anschließend werden stationäre Werte gemessen (6, 10).

Untersuchungen zur intraoperativen Anwendung des Sufentanils zeigen, daß bei Eingriffen an der unteren Extremität keine Verbesserungen der Analgesiequalität durch den Zusatz von Sufentanil zu einem Lokalanästhetikum zu erreichen waren.

Die Zeit bis zum Wirkungseintritt und die Dauer einer für eine Operation ausreichenden Analgesie konnten durch steigende Dosierungen von zusätzlichem Sufentanil nicht verbessert werden. Auch die Verlaufskurven der Analgesieausdehnung verbesserten sich nicht. Dafür zeigten sich nach 40 und 50 µg Sufentanil häufiger Zeichen einer Sedierung und einer Atemdepression (11). Bei abdominalchirurgischen Eingriffen optimiert der Zusatz von Sufentanil zu einem Lokalanästhetikum allerdings die Epiduralanalgesie. Vertommen et al. (12) konnten zeigen, daß sich eine deutliche Verbesserung der Analgesiequalität bei Sectio caesarea erreichen ließ, wenn die Patientinnen zusätzlich zu Bupivacain 0,5% einen epiduralen Bolus von 20 µg Sufentanil erhielten.

In eigenen Arbeiten konnte gezeigt werden, daß sich die postoperative Analgesie signifikant verbessern und die Dosis des Lokalanästhetikums reduzieren läßt, wenn Sufentanil mit niedrig konzentriertem Bupivacain kombiniert wird (13). Die epidurale Applikation von Opioiden auf operativen Regelpflegestationen wird häufig als riskant bewertet. Aufgrund der besonderen Analgesiequalität wird Epiduralanalgesie zwar durchgeführt, die Patienten werden in vielen Kliniken jedoch nur unter den besonderen Überwachungsmöglichkeiten einer Intensivstation betreut. Die epidurale Kombination aus Lokalanästhetikum und Opioid kann mit einem derartig aufwendigen Konzept natürlich nur wenigen ausgewählten Patienten angeboten werden. Eine wesentlich größere Patientenzahl läßt sich auf operativen Regelpflegestationen versorgen, wenn nach adäquater Ausbildung eine Überwachung durch Stationspersonal gewährleistet ist. Die ärztliche Durchführung und Überwachung der postoperativen Epiduralanalgesie sollte durch lokale Absprachen zwischen Chirurgen und Anästhesisten geregelt werden (14).

Schmerztherapie

Zur Reduktion der Nebenwirkungswahrscheinlichkeit und Optimierung der Sicherheit ist es daher ein besonders wichtiges Anliegen, die minimal erforderliche epidurale Sufentanildosis in Kombination mit einem Lokalanästhetikum zu ermitteln. Nach den klinischen Resultaten eigener Untersuchungen sollte eine Sufentanilkonzentration von 0,75 µg/ml gewählt werden. Die Analgesiequalität ist deutlich besser als bei niedriger konzentriertem Sufentanil (0,5 µg/ml) und kann durch Konzentrationssteigerung (1 µg/ml) nicht verbessert werden. Die Analysen der Plasmaspiegel dieser Sufentanildosierungen zeigen, daß es zu Anreicherungen innerhalb der Grenzwerte der sogenannten minimal effektiven Konzentration kommt (0,01-0,56 ng/ml; Median: 0,024 ng/ml) (15). Ein systemischer analgetischer Effekt ist anzunehmen. Dennoch ist die Analgesiequalität bei epiduraler Infusion besser als bei intravenöser Applikation. Die Nebenwirkungsrate ist geringer (16, 17). Mit einer Atemdepression ist ab 0,6 ng/ml zu rechnen; derartig hohe Werte wurden bei keiner der untersuchten Dosierungen erreicht (10).

Auch in einer Analyse der Daten von mehr als 5000 Patienten, die in der täglichen Routine einer Klinik unter Supervision eines Akutschmerztherapiedienstes auf operativen Regelpflegestationen eine Kombination aus Lokalanästhetikum und Sufentanil erhalten hatten, wurde keine lebensbedrohliche Atemdepression beobachtet. Statt dessen traten Opioidnebenwirkungen signifikant häufiger bei der patientenkontrollierten intravenösen Applikation von Opioiden auf (18).

Opiode werden seit Jahren weltweit zur postoperativen Analgesie epidural appliziert. Bisher existierte in der Bundesrepublik allerdings mit Ausnahme von Morphin keine Zulassung für diese Indikation. Die epidurale Anwendung von Sufentanil war nur nach differenzierter Aufklärung von Patienten möglich (19). Durch die Zulassung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) am 17.08.2000 haben sich die Verhältnisse grundlegend verändert. Die Risiko-/Nutzen-Bilanz der epiduralen Applikation von Sufentanil ist aufgrund der in Zusammenarbeit mit dem Wissenschaftlichen Arbeitskreis Regionalanästhesie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin geführten Nachweise des Herstellers und der Prüfung durch die Behörde positiv zu bewerten. Jetzt kann der Arzt die moderne Methode der Epiduralanalgesie mit einer Kombination aus niedrig konzentriertem Lokalanästhetikum und Sufentanil in der täglichen Praxis anwenden. Selbstverständlich muß hierbei nach wie vor eine adäquate Überwachung des Verfahrens gewährleistet sein.

Literatur

1. *Kehlet H*: Acute pain control and accelerated postoperative surgical recovery. *Surg Clin North Amer* 1999; 79: 431-43
2. *Kehlet H*: Effect of pain relief on the surgical stress response. *Reg Anesth* 1996; 21: 35-7
3. *Dickenson AH*: Spinal cord pharmacology of pain. *Br J Anaesth* 1995; 75: 193-200

4. *Ferrante FM, VadeBoncoeur TR*: Postoperative pain management, 0 Edition. New York Edinburgh London Melbourne Tokyo, Churchill Livingstone, 1993
5. *Sjoström S, Hartvig P, Persson P, Tamsen A*: Pharmacokinetics of epidural morphine and meperidine in humans. *Anesthesiology* 1987; 67: 877-88
6. *Hansdottir V, Woestenborghs R, Nordberg G*: The cerebrospinal fluid and plasma pharmacokinetics of sufentanil after thoracic or lumbar epidural administration. *Anesth Analg* 1995; 80: 724-9
7. *Stevens RA, Petty RH, Hill HF, Kao TC, Schaffer R, Hahn MB, Harris P*: Redistribution of sufentanil to cerebrospinal fluid and systemic circulation after epidural administration in dogs. *Anesth Analg* 1993; 76: 323-7
8. *Hansdottir V, Woestenborghs R, Nordberg G*: The pharmacokinetics of continuous epidural sufentanil and bupivacaine infusion after thoracotomy. *Anesth Analg* 1996; 83: 401-6
9. *Boersma FP, Heykants J, Tenkate A, Meert TF, Pieters W, Woestenborghs R*: Sufentanil concentrations in the human spinal cord after long-term epidural infusion. *Pain Clin* 1991; 4: 199-203
10. *Brodner G, Mertes N, Van Aken H, Mollhoff T, Zahl M, Wirtz S, Marcus MA, Buerkle H*: What concentration of sufentanil should be combined with ropivacaine 0.2% wt/vol for postoperative patient-controlled epidural analgesia? *Anesth Analg* 2000; 90: 649-57
11. *Reynvoet M, Dionys J, Vermaut G, Van Aken H*: Surgical analgesia for knee arthroscopy with epidural lignocaine and sufentanil - effect of varying sufentanil doses. *Acta Anaesthesiol Belg* 1990; 41: 319-25
12. *Vertommen JD, Van Aken H, Vandermeulen E, Vangerven M, Devlieger H, Van Assche AF, Shnider SM*: Maternal and neonatal effects of adding epidural sufentanil to 0.5% bupivacaine for cesarean delivery. *J Clin Anesth* 1991; 3: 371-6
13. *Wiebalck A, Brodner G, Van Aken H*: The effects of adding sufentanil to bupivacaine for postoperative patient-controlled epidural analgesia. *Anesth Analg* 1997; 85: 124-9
14. *Zinganell K, Hempel K*: Vereinbarung zur Organisation der postoperativen Schmerztherapie. *Anästh Intensivmed* 1993; 34: 28-32
15. *Lehmann KA, Gerhard A, Horrichs Haermeyer G, Grond S, Zech D*: Postoperative patient-controlled analgesia with sufentanil: analgesic efficacy and minimum effective concentrations. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991; 35: 221-6
16. *Geller E, Chrubasik J, Graf R, Chrubasik S, Schulte Monting J*: A randomized double-blind comparison of epidural sufentanil versus intravenous sufentanil or epidural fentanyl analgesia after major abdominal surgery. *Anesth Analg* 1993; 76: 1243-50
17. *Miguel R, Barlow I, Morrell M, Scharf J, Sanusi D, Fu E*: A prospective, randomized, double-blind comparison of epidural and intravenous sufentanil infusions. *Anesthesiology* 1994; 81: 346-52
18. *Brodner G, Mertes N, Buerkle H, Marcus MAE, Van Aken H*: Acute pain management: Analysis, implications and consequences after prospective experience with 6349 surgical patients. *Eur J Anaesthesiol* 2000; 17: 566-75
19. *Van Aken H, Kick O, Weissauer W*: Geburtshilfliche Periduralanästhesie mit Sufentanil - eine Kontraindikation? *Anaesthesist* 1994; 43: 667-70.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. *Hugo Van Aken*, FANZCA, FRCA
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
Westfälische Wilhelms-Universität Münster
Albert-Schweitzer-Straße 33
D-48129 Münster.