

Thorakale Epiduralanalgesie – aktueller Stand

Zusammenfassung

Die thorakale Epiduralanalgesie (TEA) führt bei Patienten mit großen abdominalen und thorakalen Operationen zu einer suffizienten postoperativen Analgesie, wobei das Nutzen-Risiko-Verhältnis angesichts potenziell schwerwiegender Komplikationen anhaltend diskutiert wird. Es existieren jedoch zahlreiche Hinweise, dass die positiven Effekte der TEA auf das kardiovaskuläre, pulmonale, gastrointestinale und renale System die Mortalität im Vergleich mit einer systemischen Opioidanalgesie reduzieren. Die Datenlage hinsichtlich eines positiven Effekts auf die Tumorprogression ist dagegen uneinheitlich; hier müssen prospektive Erhebungen abgewartet werden. Die typischen Risiken der TEA (insbesondere epidurale Raumforderung und Infektion) erfordern die genaue postoperative Überwachung der Patienten. Ein im Vorfeld festgelegtes Ablaufschema zur frühen Erfassung von spezifischen Symptomen kann dazu beitragen, Verzögerungen in der Diagnostik und Therapie von Komplikationen zu vermeiden. Letztlich soll die Entscheidung für oder gegen eine TEA nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Summary

Thoracic epidural analgesia (TEA) provides sufficient analgesia for patients undergoing abdominal or thoracic surgery. Due to potentially severe complications, an ongoing debate concerning the risk-benefit profile of TEA can be

Update on thoracic epidural analgesia

D.M. Pöpping · H. Van Aken · M. Wenk

observed. Due to significant beneficial effects on cardiovascular, pulmonary, gastrointestinal and renal function, mortality is consecutively reduced in patients with TEA when compared with a systemic opioid-based therapy. Available data concerning the impact of TEA on cancer recurrence are inconsistent, and prospective trials on this specific topic should be awaited before drawing any definitive conclusions. Typical risks like spinal epidural haematoma or infection require a close supervision of patients with TEA. A clinical flowchart can be a useful tool to minimise the time delay of diagnostic and therapeutic interventions in case of a complication. Finally, the use of TEA should be based on an individual risk-benefit analysis.

Einleitung

Die thorakale Epiduralanalgesie (TEA) ist in der perioperativen anästhesiologischen Versorgung von Patienten mit großen thorakalen oder abdominalen Operationen fest etabliert [1], wozu insbesondere ihre hohe analgetische Potenz beigetragen hat [2,3]. Darüber hinaus wurde immer wieder diskutiert, ob sich durch die TEA – neben der Analgesie – weitere positive Effekte erzielen lassen, die das Behandlungsergebnis von Patienten nach großen operativen Eingriffen verbessern. In diesem Zusammenhang wird von einigen Autoren kritisch vorgebracht, dass aufgrund von potenziell schweren Komplikationen und der Sorge vor diesbezüglichen

Zertifizierte Fortbildung

CME online

BDA- und DGAI-Mitglieder müssen sich mit ihren Zugangsdaten aus dem geschlossenen Bereich der BDA- und DGAI-Webseite unter der Domain www.cme-anästhesiologie.de anmelden und auf das Kursangebot zugreifen.

Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Münster
(Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. H. Van Aken)

Schlüsselwörter

Thorakale Epiduralanalgesie – Morbidität – Mortalität – Komplikationen – Tumorprogression

Keywords

Thoracic Epidural Analgesia – Morbidity – Mortality – Complications – Cancer Recurrence

juristischen Auseinandersetzungen das Verfahren in den letzten Jahren mit rückläufiger Tendenz angewendet werden [4]. Es ist unbestritten, dass raumfordernde Prozesse wie epidurale Hämatome oder Abszesse sowie direkte traumatische Läsionen des Rückenmarks durch die Tuohy-Nadel für die betroffenen Patienten weitreichende Folgen haben können. Eine aktuelle Metaanalyse [5] zum Vergleich einer Kombination von Allgemeinanästhesie plus thorakaler oder lumbaler Epiduralanalgesie vs. Allgemeinanästhesie plus systemischer Opioidanalgesie hat jedoch gezeigt, dass durch die Epiduralanalgesie einer von 60 perioperativen Todesfällen vermieden werden kann. Vor diesem Hintergrund soll das Nutzen-Risiko-Verhältnis der TEA nachfolgend näher betrachtet werden.

Analgesie

Zahlreiche Untersuchungen konnten belegen, dass Patienten mit thorakaler oder lumbaler Epiduralanalgesie signifikant weniger Schmerzen hatten als Patienten mit systemischer Opioidanalgesie [2,3].

- Laut Block et al. [3] lag die mittlere Schmerzintensität bei Patienten mit thorakaler oder lumbaler Epiduralanalgesie auf einer visuellen Analgoscala (VAS) von 0-100 mm um 10 mm niedriger als bei Patienten mit systemischer Opioidanalgesie. In einer Subgruppenanalyse erwies sich insbesondere die TEA mit einem Lokalanästhetikum mit oder ohne Opioidzusatz als analgetisch effektiv. Die mittlere Schmerzintensität lag auf der VAS (0-100 mm) bei Patienten mit TEA um 11,2 mm (95%-Konfidenzintervall [KI] 9,9-12,5 mm) niedriger als bei Patienten mit systemischer Opioidanalgesie. Zudem war die TEA analgetisch effektiver als die lumbale Epiduralanalgesie (LEA). Diese Ergebnisse wurden auch in neueren Untersuchungen bestätigt [6].

- In diesem Zusammenhang wurde weiter gezeigt, dass der Opioidverbrauch der Patienten durch eine TEA signifikant gesenkt wird [7] – in den ersten 48 Stunden postoperativ benötigten die Patienten der Kontrollgruppe im Mittel 123 mg Morphin, während es in der TEA-Gruppe 59 mg Morphin waren.

Bedeutender als der reduzierte Verbrauch ist jedoch die Reduktion opioidbedingter Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen, Atemdepression, Darmatonie, Sedierung und Schwindel, was für die TEA nachgewiesen werden konnte [2,3,5].

Auch wenn die patientenkontrollierte Epiduralanalgesie mit Hintergrundinfusion eine effektive Methode der postoperativen Analgesie darstellt, darf nicht außer Acht gelassen werden, dass es zu Fehlanlagen des Epiduralkatheters kommen oder dieser im Verlauf disloziieren kann. Dies ist dann mit einer erhöhten Schmerzintensität verbunden und bedarf entweder einer Neuanlage des Katheters oder eines Verfahrenswechsels.

- Hermanides et al. [8] nehmen eine Versagerrate der TEA von bis zu 32% an. Diese Rate erscheint allerdings sehr hoch; so betrug die Versagerrate in der eigenen Klinik 7% [2], was auch den Daten von Metaanalysen randomisiert-kontrollierter Studien entspricht [5].

Klarheit wäre nur durch eine prospektive Erhebung zu schaffen. Unabhängig davon muss eine postoperative Malfunktion des Epiduralkatheters rechtzeitig erkannt werden, um geeignete Maßnahmen (z.B. alternatives Analgesieverfahren) zu ergreifen und eine Schmerzexazerbation zu vermeiden. Schon aus diesem Grund müssen Patienten mit einer Epiduralanalgesie postoperativ engmaschig durch geschultes Fachpersonal (Akutschmerzdienst) überwacht werden.

Die Inzidenz **chronischer Schmerzen** nach Operationen rückt zunehmend in das Blickfeld, so dass sich die Frage stellt,

ob die perioperative Epiduralanalgesie und insbesondere die TEA hier protektiv wirken können. Der Anteil chronischer Schmerzen nach großen chirurgischen Eingriffen liegt bei 20-50% [9], und auch die Inzidenz schwerer chronischer Schmerzen mit höhergradiger Beeinträchtigung der Patienten ist mit 2-10% hoch [10,11]. Die Regionalanästhesie inklusive der TEA scheint sich hier positiv auszuwirken, dies insbesondere, wenn die jeweilige Anästhesietechnik postoperativ fortgeführt wird. Wenn auch die Datenlage nicht abschließend beurteilt werden kann, zeigen einzelne Studien doch günstige Perspektiven, so beispielweise die Verwendung der TEA nach Thorakotomien oder Kolektomien [12,13].

Chronische Schmerzen traten insbesondere dann seltener auf, wenn die TEA bereits intraoperativ begonnen wurde [14].

Pathophysiologie der nicht-analgetischen Effekte

Die nicht-analgetischen Effekte der TEA basieren auf der Annahme einer selektiven Sympathikusblockade durch das injizierte Lokalanästhetikum am sympathischen Grenzstrang (Truncus sympathicus).

Es handelt sich um eine paravertebrale Kette autonomer Ganglien, die ihre präganglionären Fasern aus den Rückenmarksegmenten Th 1 bis L 2/3 erhalten. Die Thoraxorgane werden aus den Rückenmarksegmenten C 1 bis Th 5, die oberen Extremitäten aus C 4 bis Th 2, die abdominellen Organe aus Th 5 bis L 2/3 und die unteren Extremitäten aus den Segmenten L 2 bis S 2 versorgt. Die Sympathikusblockade durch die TEA wird durch die epidurale Resorption des Lokalanästhetikums bzw. die Resorption in Höhe der Spinalnerven bewirkt. Auch wenn es keine klinisch breit etablierte direkte Methode zur Messung einer Sympathikusblockade gibt, lässt sich diese doch durch indirekte Verfahren

wie die Messung der Hauttemperatur bestimmen [15]. Die Ausdehnung der Sympathikusblockade entspricht etwa der Ausdehnung der sensorischen Blockade; teilweise wurde auch eine Ausdehnung über das sensorisch blockierte Areal hinaus gefunden [16].

Auswirkungen auf verschiedene Organe und Organsysteme

Herz und Kreislauf

Perioperative Schmerzen und Stress können zu Hypertension und Tachykardie mit negativen Effekten auf vorbestehende koronare Plaques führen. Plaquerupturen können wiederum schwere Komplikationen wie einen Myokardinfarkt mit den entsprechenden Folgen auslösen [17]. Positive Effekte einer Sympathikusblockade durch die TEA im Sinne einer Kardioprotektion liegen daher nahe.

- In diesem Zusammenhang konnte für die TEA eine deutliche Verbesserung der linksventrikulären Funktion bei Patienten mit koronarer Herzkrankung [18] gezeigt werden. Auch eine

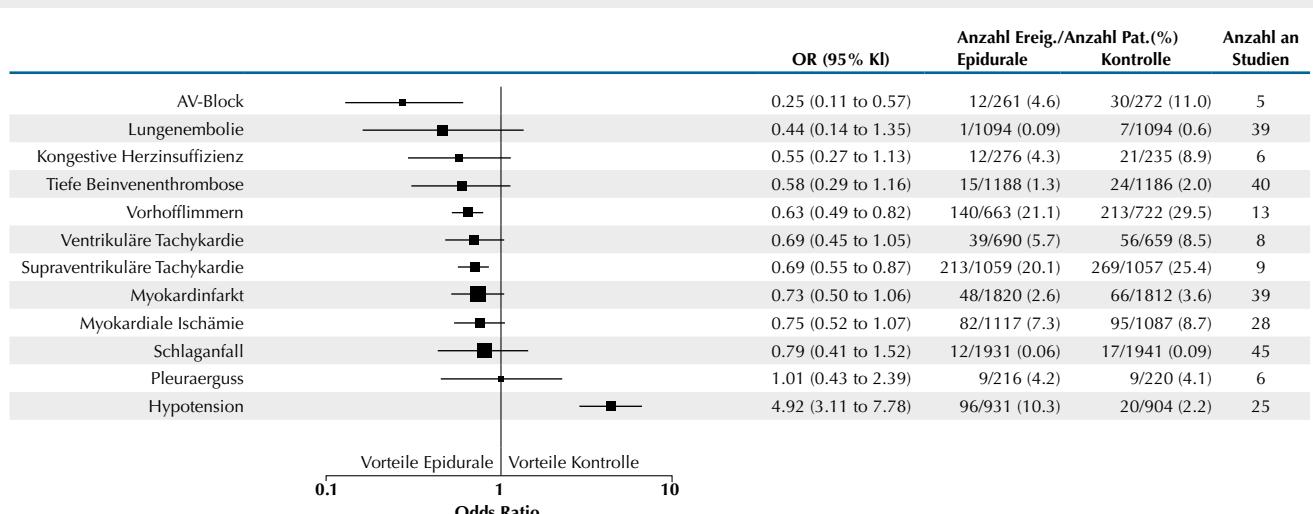
geringere Inzidenz perioperativer Myokardinfarkte wurde berichtet [19], während neuere Untersuchungen keine signifikante Verminderung der Infarktrate zeigen konnten (siehe unten).

- Insbesondere die LEA mit Verwendung von Lokalanästhetika wird eher mit einem gesteigerten Sympathikotonus und der potenziellen Gefahr kardialer Komplikationen in Verbindung gebracht [20]. Entsprechende Unterschiede zwischen LEA und TEA wurden von Beattie et al. 2001 gezeigt [19]. Während die Myokardinfarktrate bei Patienten mit TEA signifikant von 8,5% auf 3,6% sank (Odds Ratio [OR] 0,43; 95%-KI 0,19-0,97), war dies bei Patienten mit LEA nicht der Fall (nicht signifikante Senkung von 3,4 auf 2,5% (OR 0,77; 95%-KI 0,31-1,92). Berendes et al. [21] konnten in diesem Zusammenhang eine signifikante Reduzierung der Krankenhausmortalität durch die TEA nachweisen.
- Neuere Untersuchungen sind in Bezug auf eine Kardioprotektion jedoch nicht mehr eindeutig. Eine im Jahr 2011 publizierte randomisiert-kontrollierte Studie von Svircevic et al. [22] fokussierte auf Patienten mit kardiochirurgischen Eingriffen, die eine Hochrisikogruppe für periop-

rative kardiale Ereignisse darstellen. Es konnte kein Unterschied in Bezug auf perioperative kardiovaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt oder Schlaganfall) zwischen Patienten mit TEA oder systemischer Opioidanalgesie gezeigt werden. Diese Ergebnisse spiegelten sich auch in einer aus dieser Arbeitsgruppe stammenden Metaanalyse wieder [23], in der ebenfalls keine Reduktion der Rate an Myokardinfarkten oder Schlaganfällen bei Hochrisikopatienten gefunden wurde.

- Einige Autoren vermuten eine erhöhte Inzidenz kardiovaskulärer Komplikationen und Todesfälle bei Patienten mit neuraxialen Blockaden. Diese Annahmen basieren auf einer Subgruppenanalyse der sog. POISE-Studie [24], die ursprünglich zur Beurteilung der perioperativen Effekte einer Betablockade erfolgte. Hier muss berücksichtigt werden, dass es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt und die Ergebnisse mittels „Propensity Score Matching“ (durch Zuordnung eines ähnlichen Falls erzeugte Vergleichsgruppen) ermittelt worden sind. Inwieweit die neuraxialen Blockaden per se anzuschuldigen oder anderweitige Hypotensionen ursächlich sind, musste in dieser Studie offen bleiben.

Abbildung 1



Auswirkungen der Epiduralanalgesie auf perioperative kardiovaskuläre Komplikationen im Vergleich zur systemischen Opiodanalgesie (modifiziert nach [5]).

- Eine aktuelle Metaanalyse [5] belegt dagegen wiederum eine Reihe protektiver Effekte der TEA und LEA. Sie betreffen in erster Linie die Inzidenz von Herzrhythmusstörungen wie Vorhofflimmern und supraventrikulären Tachykardien, die in der Gruppe der Patienten mit Epiduralanalgesie geringer war als im Kollektiv mit systemischer Opioidanalgesie. Bezuglich der Myokardinfarktrate war lediglich ein Trend zur reduzierten Inzidenz aufzuzeigen [5]. Abbildung 1 gibt einen Überblick über die kardiovaskulären Endpunkte dieser Metaanalyse [5].

Diese Metaanalyse [5] zeigt aber auch, dass die Epiduralanalgesie (TEA wie LEA) das Risiko für **Hypotensionen** erhöht, was in Anbetracht der Sympathikusblockade pathophysiologisch ableitbar ist.

Eine Hypotension soll unverzüglich behandelt werden, da diese – unabhängig von der Ursache – das Risiko von Komplikationen erhöht [25,26].

Zur Aufrechterhaltung eines adäquaten Volumenstatus sind plasmaadaptierte Elektrolytlösungen und ggf. eine Behandlung mit Noradrenalin zu empfehlen. Darüber hinaus hat sich in der Klinik der Autoren ein sog. Co-Loading mit Hydroxyethylstärke (HES) bewährt.

In der Prävention und Behandlung einer Hypotonie unter TEA spielt der jeweilige Anästhesist die entscheidende Rolle [27] – schon in einer älteren Untersuchung [28] wurden deutliche Interaktionen zwischen dem jeweiligen Anästhesisten und der Inzidenz einer Hypotonie gefunden. Insgesamt ist der menschliche Faktor ein entscheidender Punkt für die Patientensicherheit.

Lunge

Die Funktion der Atemmuskulatur kann durch zahlreiche Faktoren beeinträchtigt werden. Ein wichtiger Faktor ist der postoperative Schmerz, der eine Schonatmung auslösen kann und – in Verbindung mit einer redu-

zierten Bronchialtoilette – zu respiratorischen Komplikationen prädisponiert [29]. Dies verlängert nicht nur die Dauer des Krankenhausaufenthalts, sondern kann auch die perioperative Mortalität erhöhen.

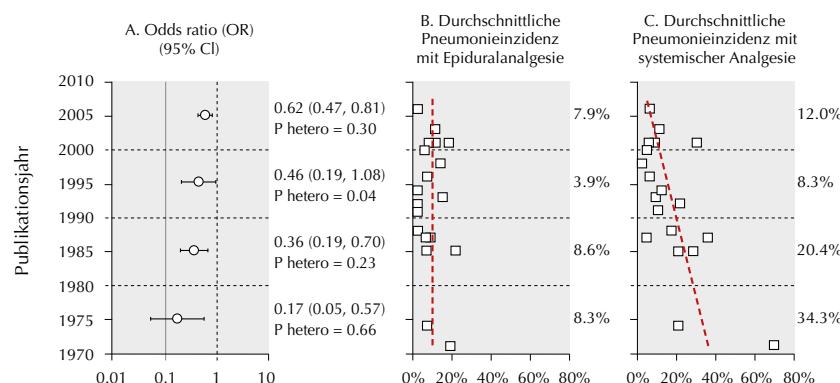
Insbesondere obere abdominalchirurgische sowie herz- und thoraxchirurgische Operationen zählen zu den Hochrisiko-eingriffen für postoperative respiratorische Komplikationen [30], so dass eine suffiziente Analgesie mit verbesserter pulmonaler Funktion hier besonders wichtig ist. Hier kommt der TEA ein hoher Stellenwert zu.

- Hinweise auf eine pulmonal protektive Wirkung der Epiduralanalgesie (TEA und LEA) lieferte bereits eine Metaanalyse von Ballantyne et al. [31] – Patienten mit Epiduralanalgesie wiesen im Vergleich zu Patienten mit systemischer Opioidanalgesie eine geringere Rate an pulmonalen Infektionen (Relatives Risiko [RR] 0,36; 95%-KI 0,21-0,65) und allgemeinen pulmonalen Komplikationen (RR 0,58; 95%-KI 0,42-0,80) auf. Es wird diskutiert, dass dieser Effekt nicht nur durch eine suffiziente Analgesie hervorgerufen wird, sondern die Blockade inhibitorischer Afferenzen des Zwerchfells auf spinaler Ebene sowie ein veränderter Tonus der abdominellen und thorakalen Mus-

kulatur diesen Effekt verstärken [32].

- Eine Metaanalyse konnte im Jahr 2008 [33] den pulmonal-protektiven Effekt der TEA bestätigen; weiter wurde jedoch gefunden, dass dieser Effekt über die Jahre nicht konstant geblieben war, sondern tendenziell abgenommen hat. Als eine mögliche Ursache für den rückläufigen pulmonal-protektiven Effekt wurde die verbesserte Analgesie in der Kontrollgruppe identifiziert. Während in den Studien der 1970-iger und 1980-iger Jahre häufig Morphin in festen Intervallen subkutan appliziert wurde, kamen in neueren Studien multimodale Verfahren (patientenkontrollierte intravenöse Analgesie in Kombination mit einem Nicht-opioid) zur Anwendung. Die Analgesiequalität könnte damit in der Kontrollgruppe über die Zeit gestiegen sein (Abb. 2), während sie in der Epiduralanalgesie-Gruppe unverändert geblieben war [33].
- Eine Studie von Van Lier et al. 2011 konnte bei 541 Patienten weiter zeigen, dass insbesondere Patienten mit schweren pulmonalen Vorerkrankungen wie einer COPD (chronic obstructive pulmonary disease; chronisch obstruktive Lungenerkrankung) hinsichtlich postoperativer pulmonaler Komplikationen von der TEA profitieren [34].

Abbildung 2



Pulmonale Effekte der Epiduralanalgesie. **A:** Abnahme des protektiven Effekts in Bezug auf eine perioperative Pneumonie über die Zeit. **B/C:** Pneumonierate der Patienten mit/ohne Epiduralanalgesie. Die roten Linien zeigen den Trend über die Zeit an (modifiziert nach [33]).

Magen-Darm-Trakt

Gastrointestinale Komplikationen wie Darmatonie und Ileus, Anastomoseninsuffizienz, Infektion oder Blutung können die Patienten vital bedrohen und sind darüber hinaus auch ökonomisch relevant [1].

Die Vorstellung, dass gastrointestinale Komplikationen durch die TEA vermindert werden basiert auf der Annahme, dass über die Blockade des N. splanchnicus die hemmenden Sympathikuseffekte auf den Darm im Sinne einer Stressreaktion reduziert werden. Steinbrook et al. [35] führten in einer Übersicht aus, dass dieser Effekt nur bei einer Punktion oberhalb Th 12 zu erzielen ist, so dass eine TEA die Inzidenz der postoperativen Darmatonie senkt, während Studien zur LEA diesen Effekt nicht eindeutig belegen konnten. Trotz der durch die TEA verminderten Inzidenz der postoperativen Darmatonie ist der Nachweis eines verkürzten Krankenhausaufenthalts bislang nicht gelungen – erst die Einbettung der TEA in ein multimodales Fast-Track-Programm hat die Liegedauer verkürzt [36]. Im Gegenzug stellt sich die Frage, ob eine TEA nicht auch Auslöser gastrointestinaler Komplikationen sein kann.

- Dieser Verdacht wurde zumindest in einer Studie der 1990er Jahre geäußert [37], in der die Autoren auf eine erhöhte Rate an Anastomoseninsuffizienzen nach abdominalchirurgischen Eingriffen hinwiesen, was auf die früher einsetzende Peristaltik und perioperative hypotensive Episoden durch die TEA zurückgeführt wurde.
- Nachfolgende Studien konnten keinen negativen Effekt der TEA auf die Stabilität von Darmanastomosen nachweisen [38,39]. Aktuelle Metaanalysen zeigen ebenfalls keine signifikant höhere Rate an Anastomoseninsuffizienzen durch TEA und LEA [40] – vielmehr zeichnet sich eher ein protektiver Effekt der TEA auf die Stabilität von Darmanastomosen ab. So fanden Michelet et al. [41] unter 207 untersuchten Patienten

23 mit Anastomoseninsuffizienzen, von denen 3 eine TEA und die übrigen 20 Patienten eine systemische Opioidanalgesie erhalten hatten (OR 0,13; 95%-KI 0,02-0,71).

Hypotensionen zählen jedoch unstrittig zu den Nebenwirkungen einer TEA oder LEA, und diese können das perioperative Ergebnis per se verschlechtern [42]. Für das zur Therapie häufig eingesetzte Noradrenalin konnte zumindest im Tierexperiment gezeigt werden, dass die Substanz in den gewählten Dosen keine wesentlichen negativen Einflüsse auf die intestinale Mikrozirkulation hat [43].

Niere

Ob die Inzidenz des akuten Nierenversagens (ANV) durch die TEA beeinflusst wird, ist insgesamt noch unzureichend untersucht.

- Guay [44] konnte in einer Metaanalyse zeigen, dass Patienten mit TEA im Vergleich mit einer systemischen Opioidanalgesie ein geringeres Risiko für die Entwicklung eines ANV hatten (OR=0,34; 95%-KI 0,14-0,81), während das Ergebnis unter Einschluss der LEA nicht mehr signifikant war – wobei die Definition des ANV in den eingeschlossenen Studien jedoch erheblich variierte.
- Eine weitere Metaanalyse bei kardiochirurgischen Patienten [45] konnte ebenfalls eine Reduktion der Inzidenz des ANV durch die TEA nachweisen; ein ANV trat bei den Patienten mit TEA in 35 von 590 Fällen auf (5,9%), während die Inzidenz in der Kontrollgruppe 54 von 618 (8,7%) betrug – entsprechend einer OR von 0,56 (95%-KI 0,34-0,93). Auch hier limitiert das häufige Fehlen der genauen Definition des ANV die Aussagekraft der Analyse. Eine aktuelle Kohortenstudie an über 1.600 kardiochirurgischen Patienten [46], in der die Rate an Nierenersatzverfahren bei Patienten mit hochthorakaler Epiduralanalgesie signifikant geringer war als in der Kontrollgruppe mit systemischer Opioidanalgesie, unterliegt derselben Limitierung.

Auswirkungen auf die Mortalität

Yeager et al. [47] lösten bereits im Jahr 1987 Diskussionen über die Auswirkungen der Epiduralanalgesie (TEA und LEA) auf die perioperative Mortalität nach abdominalchirurgischen Eingriffen aus. Sie berichteten, dass in der Gruppe mit systemischer Opioidanalgesie 4 von 25 Patienten verstarben, während in der Gruppe mit Epiduralanalgesie kein Todesfall zu beklagen war. Auch wenn die Aussagekraft der Studie durch die geringe Gruppengröße limitiert war, hat sie doch eine ganze Reihe weiterer Untersuchungen ausgelöst.

- Im Jahr 2000 erschien eine erste große Metaanalyse, die sog. „Rodgers Metaanalyse“ [48], die 141 Studien mit 9.559 Patienten einbezog. Es konnte gezeigt werden, dass zentrale Nervenblockaden schwerwiegende perioperative Komplikationen und die perioperative Mortalität verminderten. Die Analyse geriet wegen methodischer Schwächen jedoch schnell in die Kritik – Kritikpunkte waren die nicht klar definierten Ein- und Ausschlusskriterien der analysierten Studien, sehr unterschiedliche Studienbedingungen, die unkritische Kombination verschiedener neuraxialer Verfahren (LEA und TEA, intrathekale Analgesie), unterschiedliche Operationsarten, verschiedene epidural verabreichte Analgetika sowie unterschiedliche Analgesieverfahren in den Kontrollgruppen. Weiter wurde kritisiert, dass, obwohl die Mortalität der primäre Endpunkt der Analyse war, dieser nur in einem Teil der eingeschlossenen Studien auch untersucht worden war. Zudem lag die postoperative Verlaufsbeobachtung vieler Studien unter sieben Tagen, so dass operationsbedingte Todesfälle vielleicht gar nicht erfasst wurden. Nicht zuletzt wurde völlig außer Acht gelassen, dass zahlreiche ältere Studien aus den siebziger und achtziger Jahren eingeschlossen worden waren, die nicht mehr dem aktuellen Stand der klinischen Praxis entsprachen und bei denen die Mortalität in der Kontrollgruppe teils sehr hoch war – damit hatten wenige

Studien mit hoher Mortalität große Auswirkung auf das Gesamtergebnis der Metaanalyse.

- Das nachfolgende randomisierte MASTER-Trial von Rigg et al. 2001 [49] – eine große australische Multicenterstudie an mehr als 900 Patienten – konnte keinen signifikanten Überlebensvorteil von Patienten mit Epiduralanalgesie zeigen. In dieser Studie wurde jedoch kein Unterschied zwischen LEA und TEA gemacht; darüber hinaus wurde kritisiert, dass aufgrund von Protokollverletzungen ein hoher Anteil an Patienten in der Epiduralgruppe gar keine effektive Epiduralanalgesie erhalten hatte [50].
- Die Auswertung großer Datenbanken von öffentlichen Krankenversicherungen wie Medicare in den USA konnte dagegen wiederum eine geringe, jedoch signifikante Mortalitätsreduktion durch die Epiduralanalgesie nachweisen [51,52]. In diese Studien floss zwar eine erhebliche Zahl an Patienten ein, es muss jedoch berücksichtigt werden, dass aufgrund des retrospektiven Designs die Vergleichbarkeit der Patienten in den Gruppen nur bedingt gegeben ist.
- Nach Publikation einer großen Anzahl weiterer randomisierter Studien erschien aktuell eine neue Metaanalyse zur Kombination aus Allgemeinanästhesie und Epiduralanalgesie (TEA und LEA) vs. Allgemeinanästhesie mit systemischer Opioidanalgesie [5]. Im Gegensatz zur Metaanalyse von Rodgers et al. [48] wurden nur Studien eingeschlossen, in denen die Epiduralanalgesie postoperativ für mindestens 24 Stunden aufrechterhalten wurde und die epidurale Medikation zumindest aus einem Lokalanästhetikum bestand, um eine suffiziente Analgesie zu gewährleisten. Es wurden 125 randomisierte Studien mit mehr als 9.000 Patienten bewertet. In 83 Studien mit Aussagen zur perioperativen Mortalität wurde insgesamt ein Überlebensvorteil für die Patienten mit Epiduralanalgesie (unabhängig von der Zugangshöhe) gefunden. Während

in der Kontrollgruppe 122 von 3.855 Patienten in einem Zeitraum bis zu 10 Jahren postoperativ verstarben, waren dies in der Epiduralanalgesie-Gruppe mit 80 von 3.911 Patienten signifikant weniger (OR 0,69; 95%-KI 0,14-0,81). Eine nachfolgende Sensitivitätsanalyse zeigte, dass der günstige Effekt der Epiduralanalgesie auf die perioperative Mortalität unabhängig von der Insertionshöhe des Katheters, der Art des chirurgischen Eingriffs sowie der Qualität der Datenauswertung war; auch die unterschiedliche Dauer der Nachbeobachtung und der Einschluss nichtpublizierter Todesfälle hatte keinen relevanten Einfluss auf das Gesamtergebnis [5].

Zusammenfassend wurde gezeigt [5], dass die Epiduralanalgesie (TEA und LEA) mit einem Überlebensvorteil verbunden ist. Ausgedrückt in einer „Number needed to treat“ (NNT) von 60 bedeutet dies, dass von 60 perioperativen Todesfällen einer vermieden werden kann, wenn die Patienten eine Kombination aus Allgemeinanästhesie und Epiduralanalgesie erhalten. Es wird jedoch auch eindringlich auf die möglichen Komplikationen dieser Methode hingewiesen, so dass letztlich immer eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung für den jeweiligen Patienten erfolgen soll [5].

Auswirkungen auf die Tumorprogression

Maligne Tumoren sind in den Industrieländern eine der führenden Todesursachen. Während der Primärtumor chirurgisch oft vollständig entfernt werden kann, sterben 90% der Patienten in der Folge durch die Entwicklung von Metastasen [53]. Dem Immunsystem kommt hier eine wichtige Rolle nicht nur in der Entwicklung der Tumoren, sondern auch bei der Metastasierung zu.

Eine perioperative Schwächung der Immunabwehr begünstigt potenziell nicht nur die Entstehung von Mikrometastasen durch unter der Operation ggf. vermehrt freigesetzte maligne Zellen, sondern auch das Wachstum vorbestehender Mikrometastasen [54]. Eine entsprechende Beeinträchtigung des Immunsystems ist vermutlich immer multifaktoriell bedingt – dazu zählen auch die Effekte von Anästhetika und Analgetika auf das Immunsystem [55], wobei die Interaktionen im Einzelfall schwer abzuschätzen sind. Durch regionalanästhetische Verfahren wie die TEA kann hier nicht nur die Dosis bestimmter potenziell schädlicher Substanzen vermindert werden; darüber hinaus wird postuliert, dass die TEA die perioperative Stressreaktion vermindert und so die Immunkompetenz der Patienten erhält [56]. Die Datenlage ist jedoch nicht so eindeutig, wie es diese pathophysiologische Vorstellung vermuten ließe.

- Biki et al. [57] wiesen bei der retrospektiven Untersuchung von Patienten mit Prostatakarzinom einen Rückgang der Tumorrezipidivrate um 57% nach, wenn die Patienten perioperativ eine Epiduralanalgesie (TEA oder LEA) in Kombination mit einer Allgemeinanästhesie statt einer systemischen Opioidanalgesie erhalten hatten.
- Neuere Untersuchungen zu diesem Patientenkollektiv konnten diese Ergebnisse nicht bestätigen. So konnten Wuethrich et al. [58] beim Vergleich von Epiduralanalgesie und systemischer Opioidanalgesie weder einen Unterschied in der Tumorrezipidivrate noch einen Überlebensvorteil zeigen. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen die Autoren einer weiteren Studie an Patienten mit Prostatakarzinom [59].
- Eine eher protektive Wirkung durch die Epiduralanalgesie wurde dagegen für bestimmte Patienten mit Kolonkarzinom gezeigt [60] – hier wiesen Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Operation keine Metastasen nachweisbar waren, im Kollektiv mit Epiduralanalgesie im Vergleich zu Patienten mit systemischer Opioidanalgesie in den ersten 1,5 Jahren

nach der Operation ein Überlebensvorteil auf, der in der Folgeperiode verschwand. In einer weiteren Studie [61] zur postoperativen Überlebensrate von Patienten mit Kolonkarzinom konnte ein Überlebensvorteil für ältere Patienten (>65 Jahre) gezeigt werden.

- In einer aktuellen Metaanalyse [62] fanden die Autoren bei Patienten mit verschiedenen Tumorerkrankungen eine verbesserte postoperative Überlebensrate, wenn die Patienten eine Epiduralanalgesie statt einer systemischen Opioidanalgesie erhalten hatten – jedoch keinen Unterschied in der Metastasierungsrate.

Um die Effekte der Epiduralanalgesie auf die Tumorprogression zu bewerten, müssen die Ergebnisse prospektiv-randomisierter Studien abgewartet werden.

Risiken und Komplikationen

Neben einer ganzen Reihe an positiven Effekten sind TEA und LEA mit potenziellen Risiken verbunden.

Typische allgemeine Nebenwirkungen sind Hypotension, Harnretention und Pruritus [5]. Während die Hypotension auf der Sympathikolyse durch die verwendeten Lokalanästhetika beruht, wird der Pruritus durch die epiduralen Opioide ausgelöst; die Harnretention ist gleichermaßen durch Lokalanästhetika und Opioide bedingt. Durch die Kombination von Lokalanästhetikum und Opioid kann die erforderliche Dosis des Lokalanästhetikums reduziert werden, wodurch die Inzidenz der Hypotension sinkt [63].

Vor allem gefürchtet sind jedoch schwere neurologische Komplikationen, die bei den betroffenen Patienten nicht selten zu bleibenden Schäden oder sogar zum Tod führen können. Zu diesen Komplikationen zählen das spinale epidurale Hämatom, der epidurale Abszess, eine Meningitis, direkte traumatische Ver-

letzungen des Rückenmarks durch den Punktionsvorgang sowie intrakranielle Hämatome und Hygrome [64].

Führende Symptome – und damit Alarmzeichen – sind Rückenschmerzen in Verbindung mit sensomotorischen Paresen sowie Harnverhalt, die auch nach Pausieren der epiduralen Medikation persistieren.

Wie häufig derartige Komplikationen auftreten, ist unklar; es wird jedoch angenommen, dass sie häufiger sind als bisher angenommen [2,65,66,67]. Die Inzidenz des spinalen epiduralen Hämatoms im Zusammenhang mit einer Epiduralanalgesie wird auf 1:200.000 bis 1:2.700 geschätzt [64], wobei ein Teil der Daten aus der Zeit vor den einschlägigen Empfehlungen bzw. Leitlinien zum Umgang mit Antikoagulanzen bei rückenmarksnaher Regionalanästhesie stammt [68].

Als Risikofaktoren werden insbesondere

- das Alter des Patienten
- die begleitende Applikation von Antikoagulanzen,
- die Insertionshöhe des Katheters sowie
- mehrfache Punktionsversuche

diskutiert [68].

Bei Patienten mit unfallchirurgischen oder orthopädischen Operationen und LEA trat ein **spinales epidurales Hämatom** deutlich häufiger auf als bei Patienten nach thoraxchirurgischen Eingriffen mit TEA, die in dieser Untersuchung überhaupt kein raumforderndes epidurales Hämatom entwickelten [2]. Auch bei Patientinnen mit geburtshilflicher LEA sind epidurale Hämatome sehr selten [68,69]. Mögliche Gründe für das vermehrte Auftreten von spinalen epiduralen Hämatomen bei unfallchirurgischen und orthopädischen Eingriffen könnten das häufig höhere Lebensalter mit entsprechenden osteoporotischen und degenerativen Wirbelsäulenveränderungen sein, die den Punktionsvorgang erschweren. Auch Medikamente mit Einfluss auf die Hämostase (vor allem nichtsteroidale Antirheumatika) können das Auftreten eines spinalen epiduralen

Hämatoms begünstigen, dies insbesondere dann, wenn eine eingeschränkte Nierenfunktion die Elimination dieser Medikamente verzögert [64].

Die aktuellen Empfehlungen zur Pausierung der gerinnungshemmenden Medikation vor Anlage eines Epiduralkatheters sind zwingend zu beachten. Da auch bei Entfernung des Epiduralkatheters ein spinale epidurales Hämatom auftreten kann, gelten die Empfehlungen gleichermaßen auch für diesen Fall [70].

Die S1-Leitlinie [70] gibt detaillierte Angaben zu den zahlreichen neuen, klinisch zunehmend verwendeten Antikoagulanzen. Die Angaben beziehen sich jedoch auf Patienten mit normaler Nierenfunktion. Eine eingeschränkte renale Clearance kann mit der MDRD-Formel (Modifikation of Diet in Renal Disease; Formel zur Berechnung der glomerulären Filtrationsrate) abgeschätzt werden [71]. Die Pausierung der gerinnungshemmenden Medikation ist dann entsprechend anzupassen [72]. Für die klinische Praxis empfiehlt es sich, insbesondere bei älteren Patienten über 70 Jahren die medikamentöse Thromboseprophylaxe erst am Abend nach der Operation zu beginnen.

Spinales epidurale Hämatome können allerdings auch spontan und ohne Assoziation zur Epiduralanalgesie auftreten. Eine große Untersuchung an knapp 100.000 Patienten hat gezeigt, dass eine Laminektomie wegen eines komprimierenden epiduralen Hämatoms etwa gleichhäufig bei Patienten mit und ohne vorangehender Epiduralanalgesie vorgenommen werden musste [51].

Die Inzidenz **spinaler epiduraler Abszesse** wird auf <0,1% der Patienten mit TEA und LEA geschätzt [64]. Die Patienten entwickeln häufig Fieber und eine allgemeine Abgeschlagenheit; darüber hinaus können Symptome einer Myelonkompression (Rückenschmerzen und Paresen) wie bei einem spinalen epiduralem Hämatom auftreten. Mikrobiologisch sind am häufigsten Staphylokokken wie *S. aureus* oder *S. epider-*

midis nachzuweisen; daneben kommen auch *E. coli* und Pseudomonaden sowie selten (bei immungeschwächten Patienten) *S. pneumonia* in Betracht [64]. Etwa 10% der Patienten mit dieser Komplikation versterben [73]. Als prädisponierend gelten geschwächte Immunabwehr, höheres Patientenalter sowie eine Katheterliegedauer von mehr als vier Tagen [64]. Es muss unverzüglich eine kalkulierte Antibiotikatherapie (Vancomycin plus Cephalosporin der 3. Generation) begonnen werden, die nach dem Keimnachweis ggf. anzupassen ist. Nicht selten ist eine operative Entlastung erforderlich.

Zu den infektiologischen Komplikationen der Epiduralanalgesie zählt auch die **Meningitis**. Typische Symptome sind Kopfschmerzen in Verbindung mit Fieber und Nackensteife. Als Erreger sind häufig Keime der Mundflora des Personals nachzuweisen. So wurden bei Patienten mit Meningitis nach Epiduralanalgesie in 49% Streptokokken der Viridans-Gruppe nachgewiesen, in seltenen Fällen auch *S. aureus* und *P. aeruginosa* [74]. Zur Inzidenz können keine Angaben gemacht werden (es existieren nur Fallberichte); die Mortalität soll >20% betragen [75,76]. Zur Vermeidung dieser schwerwiegenden Komplikation sind die einschlägigen Hygienestandards dringend zu beachten. Auch hier ist unverzüglich mit einer kalkulierten antibiotischen Therapie (Vancomycin plus Cephalosporin der 3. Generation) zu beginnen, die in der Folge ggf. gemäß Antibiotogramm angepasst wird [74].

Traumatische **Myelonverletzungen** durch den Punktionsvorgang werden in der Literatur mit einer Inzidenz von 1:5.800 bis 1:12.200 angegeben [67]. Als schwerwiegende Folgen sind bleibende neurologische Beeinträchtigungen sowie das Auftreten chronischer Brennschmerzen zu nennen. Da Patienten mit einer derartigen Komplikation bereits beim Punktionsvorgang über einschließende brennende Schmerzen klagen, soll die Katheteranlage möglichst bei wachen Patienten erfolgen, damit eine Myelonverletzung frühzeitig erkannt werden kann [64]. Konkrete Therapieempfehlungen existieren derzeit nicht.

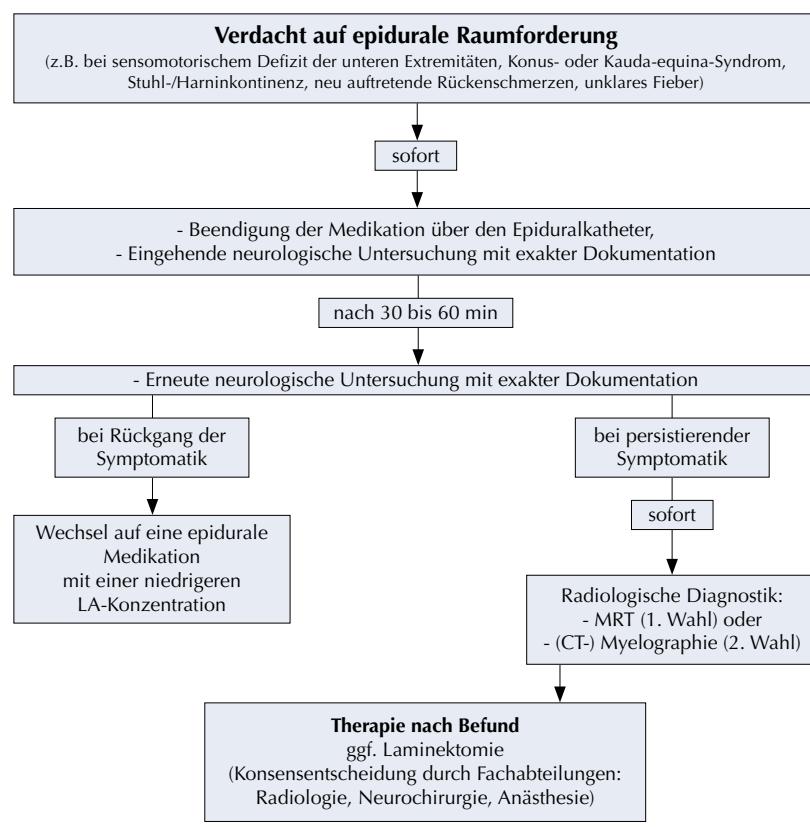
Bei ödematöser Schwellung des Myelons kann eine systemische Kortisontherapie erwogen werden, ggf. ist die entlastende Laminektomie erforderlich [64].

Besonders seltene neurologische Komplikationen der Epiduralanalgesie sind **intrakranielle Hämatome und Hygrome**. Als Ursache gilt ein nach akzidenteller Duraperforation entstandenes Liquorleck, das durch Sinken des intrakraniellen Drucks zum Einriss von Brückenvenen mit subduralem Hämatom oder Hygrom führt [77]. Es gibt einige Fallberichte über Todesfälle [77,78,79]. Therapie der Wahl ist die neurochirurgische Entlastung sowie der Verschluss des Liquorlecks. Da eine Verbindung dieser Komplikation mit der Epiduralanalgesie nachgewiesen ist, sollen alle Patienten im Vorfeld über dieses Risiko aufgeklärt werden [80].

Die potenziell schwerwiegenden Komplikationen der Epiduralanalgesie machen eine engmaschige Überwachung der entsprechenden Patienten erforderlich. Es sind regelmäßige Visiten (ein- bis zweimal pro Tag) durch geschultes Personal (Akutschmerzdienst) angeraten. Zudem sollen die Patienten und das Pflegepersonal der Stationen für derartige Komplikationen sensibilisiert werden.

Zeitverzögerungen vom Symptombeginn bis zur Intervention erhöhen die Gefahr bleibender Schäden [81] – ein vorgegebenes **Ablaufschema** kann hier helfen, solch fatale Verzögerungen zu vermeiden (Abb. 3). Falls vor Ort keine neurochirurgische Intervention möglich

Abbildung 3



Empfohlene Vorgehensweise bei Verdacht auf spinale epidurale Raumforderung (modifiziert nach [64,82]). **MRT** = Magnet-Resonanz-Tomogramm; **CT** = Computertomographie.

ist, sollen Orthopäden oder Unfallchirurgen eine dringend indizierte Entlastung vornehmen, da eine zeitintensive Verlegung des Patienten in ein Zentrum mit Neurochirurgie vermieden werden muss.

Das diagnostische Verfahren der Wahl bei Verdacht auf Myelonkompression ist das Magnet-Resonanz-Tomogramm (MRT), alternativ die Computer-Tomographie (CT)-Myelographie [82]. Ein natives CT ist wegen zu geringer Sensitivität nicht sinnvoll.

Fazit

Für Patienten mit großen abdominalchirurgischen und thorakalen Operationen bietet die perioperative TEA neben einer suffizienten Analgesie eine Reihe weiterer Vorteile. Kardiovaskuläre, pulmonale und gastrointestinale Komplikationen treten gegenüber einer systemischen Opioïdanalgesie seltener auf, womit sich auch die perioperative Mortalität zu reduzieren scheint. Zu den Nebenwirkungen der TEA zählen neben Hypotension, Pruritus und Harnverhalt auch schwerwiegende Komplikationen wie spinale epidurale Hämatome, Abszesse, Meningitiden, traumatische Myelonverletzungen sowie subdurale Hämatome und Hygrome; hier sind die engmaschige Überwachung des Patienten durch geschultes Personal und im Vorfeld getroffene Vereinbarungen mit den an der Diagnostik und Therapie beteiligten Disziplinen (Anästhesie, Neurologie, Radiologie, Neurochirurgie/Orthopädie) für das Vorgehen im Fall einer Komplikation erforderlich. Letztlich soll die Entscheidung für eine TEA immer nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Literatur

1. Freise H, Van Aken HK: Risks and benefits of thoracic epidural anaesthesia. *Br J Anaesth* 2011;107:859-868
2. Popping DM, Zahn PK, Van Aken HK, Dasch B, Boche R, Pogatzki-Zahn EM: Effectiveness and safety of postoperative pain management: A survey of 18 925 consecutive patients between 1998 and 2006: A database analysis of prospectively raised data. *Br J Anaesth* 2008; 101:832-840
3. Block BM, Liu SS, Rowlingson AJ, Cowan AR, Cowan JA jr, Wu CL: Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis. *JAMA* 2003;290:2455-2463
4. Rawal N: Epidural technique for postoperative pain: Gold standard no more? *Reg Anesth Pain Med* 2012;37:310-317
5. Popping DM, Elia N, Van Aken HK, Marret E, Schug SA, Kranke P, et al: Impact of epidural analgesia on mortality and morbidity after surgery: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Surg* 2014;259: 1056-1067
6. Hughes MJ, Ventham NT, McNally S, Harrison E, Wigmore S: Analgesia after open abdominal surgery in the setting of enhanced recovery surgery: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Surg* 2014;149:1224-1230
7. Mondor ME, Massicotte L, Beaulieu D, Roy JD, Lapointe R, Dagenais M, et al: Long-lasting analgesic effects of intraoperative thoracic epidural with bupivacaine for liver resection. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:51-56
8. Hermanides J, Hollmann MW, Stevens MF, Lirk P: Failed epidural: causes and management. *Br J Anaesth* 2012;109:144-154
9. Schnabel A, Pogatzki-Zahn E: Prädiktoren für chronische Schmerzen nach Operationen. *Schmerz* 2010;24:517-531
10. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ: Persistent postsurgical pain: Risk factors and prevention. *Lancet* 2006;367:1618-1625
11. Macrae WA: Chronic post-surgical pain: 10 years on. *Br J Anaesth* 2008;101:77-86
12. Senturk M, Ozcan PE, Talu GK, Kiyan E, Camci E, Ozyalcin S, et al: The effects of three different analgesia techniques on long-term postthoracotomy pain. *Anesth Analg* 2002;94:11-15
13. Lavand'homme P, De Kock M, Waterloos H: Intraoperative epidural analgesia combined with ketamine provides effective preventive analgesia in patients undergoing major digestive surgery. *Anesthesiology* 2005;103:813-820
14. Salengros JC, Huybrechts I, Ducart A, Faraoni D, Marsala C, Barvais L, et al: Different anesthetic techniques associated with different incidences of chronic post-thoracotomy pain: Low-dose remifentanil plus presurgical epidural analgesia is preferable to high-dose remifentanil with postsurgical epidural analgesia. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2010;24:608-616
15. Freise H, Meissner A, Lauer S, Ellger B, Radke R, Bruewer M, et al: Thoracic epidural analgesia with low concentration of bupivacaine induces thoracic and lumbar sympathetic block: A randomized, double-blind clinical trial. *Anesthesiology* 2008;109:1107-1112
16. Stevens RA, Beardsley D, White JL, Kao TC, Gantt R, Holman S: Does spinal anesthesia result in a more complete sympathetic block than that from epidural anesthesia? *Anesthesiology* 1995;82:877-883
17. Landesberg G, Beattie WS, Mosseri M, Jaffe AS, Alpert JS: Perioperative myocardial infarction. *Circulation* 2009; 119:2936-2944
18. Schmidt C, Hinder F, Van Aken H, Theilmeier G, Bruch C, Wirtz SP, et al: The effect of high thoracic epidural anesthesia on systolic and diastolic left ventricular function in patients with coronary artery disease. *Anesth Analg* 2005;100:1561-1569
19. Beattie WS, Badner NH, Choi P: Epidural analgesia reduces postoperative myocardial infarction: A meta-analysis. *Anesth Analg* 2001;93:853-858
20. Meissner A, Rolf N, Van Aken H: Thoracic epidural anesthesia and the patient with heart disease: Benefits, risks, and controversies. *Anesth Analg* 1997; 85:517-528
21. Berendes E, Schmidt C, Van Aken H, Hartlage MG, Wirtz S, Reinecke H, et al: Reversible cardiac sympathectomy by high thoracic epidural anesthesia improves regional left ventricular function in patients undergoing coronary artery bypass grafting: A randomized trial. *Arch Surg* 2003;138:1283-1290
22. Svircevic V, Nierich AP, Moons KG, Diephuis JC, Ennema JJ, Brandon Bravo Bruinsma GJ, et al: Thoracic epidural anesthesia for cardiac surgery: A randomized trial. *Anesthesiology* 2011; 114:262-270
23. Svircevic V, van Dijk D, Nierich AP, Passier MP, Kalkman CJ, van der Heijden GJ, et al: Meta-analysis of thoracic epidural anesthesia versus general anesthesia for cardiac surgery. *Anesthesiology* 2011; 114:271-282
24. Leslie K, Myles P, Devereaux P, Williamson E, Rao-Melancini P, Forbes A, et al: Neuraxial block, death and serious cardiovascular morbidity in the POISE trial. *Br J Anaesth* 2013;111:382-390

25. Alcock RF, Kouzios D, Naoum C, Hillis GS, Brieger DB: Perioperative myocardial necrosis in patients at high cardiovascular risk undergoing elective non-cardiac surgery. *Heart* 2012;98:792-798
26. Sabate S, Mases A, Guilera N, Canet J, Castillo J, Orrego C, et al, ANESCARDIOCAT Group: Incidence and predictors of major perioperative adverse cardiac and cerebrovascular events in non-cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2011; 107:879-890
27. Popping DM, Van Aken HK, Brodner G, Wenk M: It is not the epidural that is dangerous, but the person who gives it. *Br J Anaesth* 2014;112:392-393
28. Slogoff S, Keats AS: Does perioperative myocardial ischemia lead to postoperative myocardial infarction? *Anesthesiology* 1985;62:107-114
29. Warner DO: Preventing postoperative pulmonary complications: The role of the anesthesiologist. *Anesthesiology* 2000; 92:1467-1472
30. Xue FS, Li BW, Zhang GS, Liao X, Zhang YM, Liu JH, et al: The influence of surgical sites on early postoperative hypoxemia in adults undergoing elective surgery. *Anesth Analg* 1999;88:213-219
31. Ballantyne JC, Carr DB, deFerranti S, Suarez T, Lau J, Chalmers TC, et al: The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: Cumulative meta-analyses of randomized, controlled trials. *Anesth Analg* 1998;86:598-612
32. Beaussier M, Genty T, Lescot T, Aissou M: Influence of pain on postoperative ventilatory disturbances. Management and expected benefits. *Ann Fr Anesth Reanim* 2014;33:484-486
33. Popping DM, Elia N, Marret E, Remy C, Tramer MR: Protective effects of epidural analgesia on pulmonary complications after abdominal and thoracic surgery: A meta-analysis. *Arch Surg* 2008;143: 990-999
34. van Lier F, van der Geest PJ, Hoeks SE, van Gestel YR, Hol JW, Sin DD, et al: Epidural analgesia is associated with improved health outcomes of surgical patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Anesthesiology* 2011;115: 315-321
35. Steinbrook RA: Epidural anesthesia and gastrointestinal motility. *Anesth Analg* 1998;86:837-844
36. Kehlet H: Postoperative ileus – an update on preventive techniques. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008;5:552-558
37. Bredtmann RD, Herden HN, Teichmann W, Moecke HP, Kniesel B, Baetgen R, et al: Epidural analgesia in colonic surgery: Results of a randomized prospective study. *Br J Surg* 1990;77:638-642
38. Gendall KA, Kennedy RR, Watson AJ, Frizelle FA: The effect of epidural analgesia on postoperative outcome after colorectal surgery. *Colorectal Dis* 2007;9: 584-598 (discussion 598-600)
39. Jestin P, Pahlman L, Gunnarsson U: Risk factors for anastomotic leakage after rectal cancer surgery: A case-control study. *Colorectal Dis* 2008;10:715-721
40. Shi WZ, Miao YL, Yakoob MY, Cao JB, Zhang H, Jiang YG, et al: Recovery of gastrointestinal function with thoracic epidural vs. systemic analgesia following gastrointestinal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014;58:923-932
41. Michelet P, D'Journo XB, Roch A, Papazian L, Ragni J, Thomas P, et al: Perioperative risk factors for anastomotic leakage after esophagectomy: Influence of thoracic epidural analgesia. *Chest* 2005;128:3461-3466
42. Brady K, Hogue CW: Intraoperative hypotension and patient outcome: Does „one size fit all?“. *Anesthesiology* 2013; 119:495-497
43. Hildebrand LB, Koepfli E, Kimberger O, Sigurdsson GH, Brandt S: Hypotension during fluid-restricted abdominal surgery: Effects of norepinephrine treatment on regional and microcirculatory blood flow in the intestinal tract. *Anesthesiology* 2011;114:557-564
44. Guay J: The benefits of adding epidural analgesia to general anesthesia: A meta-analysis. *J Anesth* 2006;20:335-340
45. Bignami E, Landoni G, Biondi-Zoccali GG, Boroli F, Messina M, Dedola E, et al: Epidural analgesia improves outcome in cardiac surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2010;24:586-597
46. Stenger M, Fabrin A, Schmidt H, Greisen J, Erik Mortensen P, Jakobsen CJ: High thoracic epidural analgesia as an adjunct to general anesthesia is associated with better outcome in low-to-moderate risk cardiac surgery patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013;27:1301-1309
47. Yeager MP, Glass DD, Neff RK, Brinck-Johnsen T: Epidural anesthesia and analgesia in high-risk surgical patients. *Anesthesiology* 1987;66:729-736
48. Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Kehlet H, van Zundert A, et al: Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: Results from overview of randomised trials. *BMJ* 2000;321:1493 (1-12)
49. Rigg JR, Jamrozik K, Myles PS, Silbert BS, Peyton PJ, Parsons RW, et al, MASTER Anaesthesia Trial Study Group: Epidural anaesthesia and analgesia and outcome of major surgery: A randomised trial. *Lancet* 2002;359:1276-1282
50. Van Aken H, Gogarten W, Brussel T, Brodner G: Epidural anaesthesia and analgesia in major surgery. *Lancet* 2002; 360:568 (author reply)
51. Wijeysundera DN, Beattie WS, Austin PC, Hux JE, Laupacis A: Epidural anaesthesia and survival after intermediate-to-high risk non-cardiac surgery: A population-based cohort study. *Lancet* 2008;372: 562-569
52. Wu CL, Rowlingson AJ, Herbert R, Richman JM, Andrews RA, Fleisher LA: Correlation of postoperative epidural analgesia on morbidity and mortality after colectomy in Medicare patients. *J Clin Anesth* 2006;18:594-599
53. Gupta GP, Massague J: Cancer metastasis: Building a framework. *Cell* 2006; 127:679-695
54. Ben-Eliyahu S: The promotion of tumor metastasis by surgery and stress: Immunological basis and implications for psychoneuroimmunology. *Brain Behav Immun* 2003;17:27-36
55. Tavare AN, Perry NJ, Benzonana LL, Takata M, Ma D: Cancer recurrence after surgery: Direct and indirect effects of anesthetic agents. *Int J Cancer* 2012; 130:1237-1250
56. de Oliveira GS Jr, Ahmad S, Schink JC, Singh DK, Fitzgerald PC, McCarthy RJ: Intraoperative neuraxial anesthesia but not postoperative neuraxial analgesia is associated with increased relapse-free survival in ovarian cancer patients after primary cytoreductive surgery. *Reg Anesth Pain Med* 2011;36:271-277
57. Biki B, Mascha E, Moriarty DC, Fitzpatrick JM, Sessler DI, Buggy DJ: Anesthetic technique for radical prostatectomy surgery affects cancer recurrence: a retrospective analysis. *Anesthesiology* 2008;109:180-187
58. Wuethrich PY, Thalmann GN, Studer UE, Burkhardt FC: Epidural analgesia during open radical prostatectomy does not improve long-term cancer-related outcome: a retrospective study in patients with advanced prostate cancer. *PLoS One* 2013;8:e72873
59. Tsui BC, Rashiq S, Schopflocher D, Murtha A, Broemling S, Pillay J, et al: Epidural anesthesia and cancer recurrence rates after radical prostatectomy. *Can J Anaesth* 2010;57:107-112

60. Christopherson R, James KE, Tableman M, Marshall P, Johnson FE: Long-term survival after colon cancer surgery: a variation associated with choice of anesthesia. *Anesth Analg* 2008;107: 325-332
61. Gottschalk A, Ford JG, Regelin CC, You J, Mascha EJ, Sessler DI, et al: Association between epidural analgesia and cancer recurrence after colorectal cancer surgery. *Anesthesiology* 2010;113:27-34
62. Chen WK, Miao CH: The effect of anesthetic technique on survival in human cancers: A meta-analysis of retrospective and prospective studies. *PLoS One* 2013; 8:e56540
63. Popping DM, Elia N, Marret E, Wenk M, Tramer MR: Opioids added to local anesthetics for single-shot intrathecal anesthesia in patients undergoing minor surgery: A meta-analysis of randomized trials. *Pain* 2012;153:784-793
64. Popping DM, Wenk M, Van Aken HK: Neurologic complications after epidural analgesia. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2012;47: 336-343
65. Cameron CM, Scott DA, McDonald WM, Davies MJ: A review of neuraxial epidural morbidity: Experience of more than 8,000 cases at a single teaching hospital. *Anesthesiology* 2007;106:997-1002
66. Christie IW, McCabe S: Major complications of epidural analgesia after surgery: Results of a six-year survey. *Anesthesia* 2007;62:335-341
67. Cook TM, Counsell D, Wildsmith JA, Royal College of Anaesthetists Third National Audit Project: Major complications of central neuraxial block: Report on the third national audit project of the Royal College of Anaesthetists. *Br J Anaesth* 2009;102:179-190
68. Moen V, Dahlgren N, Irestedt L: Severe neurological complications after central neuraxial blockades in Sweden 1990-1999. *Anesthesiology* 2004;101: 950-959
69. Ruppen W, Derry S, McQuay H, Moore RA: Incidence of epidural hematoma, infection, and neurologic injury in obstetric patients with epidural analgesia/anesthesia. *Anesthesiology* 2006;105:394-399
70. Waurick K, Riess H, Van Aken H, Kessler P, Gogarten W, Volk T: S1-Leitlinie Rückenmarksnahe Regionalanästhesien und Thrombembolieprophylaxe/antithrombotische Medikation. *Anästh Intensivmed* 2014;55:464-492
71. Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW, et al: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration: Expressing the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem* 2007;53: 766-772
72. Gogarten W, Vandermeulen E, Van Aken H, Kozek S, Llau JV, Samama CM, European Society of Anaesthesiology: Regional anaesthesia and antithrombotic agents: Recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27:999-1015
73. American Society of Anesthesiologists Task Force on infectious complications associated with neuraxial techniques: Practice advisory for the prevention, diagnosis, and management of infectious complications associated with neuraxial techniques: A report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on infectious complications associated with neuraxial techniques. *Anesthesiology* 2010;112:530-545
74. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, et al, Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee: Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Am J Infect Control* 2011;39:S1-34
75. van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M: Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2004;351:1849-1859
76. Allison CE, Aronson DC, Geukers VG, van den Berg R, Schlack WS, Hollmann MW: Paraplegia after thoracotomy under combined general and epidural anesthesia in a child. *Paediatr Anaesth* 2008;18:539-542
77. Abbinante C, Lauta E, Di Venosa N, Ribezzi M, Colamaria A, Ciappetta P: Acute subdural intracranial hematoma after combined spinal-epidural analgesia in labor. *Minerva Anestesiol* 2010;76: 1091-1094
78. Kayacan N, Arici G, Karsli B, Erman M: Acute subdural haematoma after accidental dural puncture during epidural anaesthesia. *Int J Obstet Anesth* 2004; 13:47-49
79. Zeidan A, Farhat O, Maaliki H, Baraka A: Does postdural puncture headache left untreated lead to subdural hematoma? Case report and review of the literature. *Int J Obstet Anesth* 2006;15:50-58
80. Biermann E: Spinalanästhesie und subdurale Hygrome – aufklärungspflichtig! *Anästh Intensivmed* 2011;52:727-730
81. Baer ET: Post-dural puncture bacterial meningitis. *Anesthesiology* 2006;105: 381-393
82. Pogatzki-Zahn EM, Wenk M, Wassmann H, Heindel WL, Van Aken H: Complications of regional anesthesia: Diagnostic and management. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2007;42:42-52.

Korrespondenz- adresse

**Priv.-Doz. Dr. med.
Daniel M. Pöpping**



Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Campus 1, Geb. A1
48149 Münster, Deutschland
Tel.: 0251 834 7255
Fax: 0251 834 8667
E-Mail: poppind@uni-muenster.de