



Ondansetron zur Reduktion von spinalanästhesiebedingten Hypotensionen bei Sectio Caesarea

Diplomarbeit zum diplomierten
Experten Anästhesiepflege NDS HF

Nils Scherer
Weinberglistrasse 41, 6005 Luzern
Mai 2018

XUND, 16H AIN

Mentor: Sven von Niederhäusern

Abstract

Ziel

Die maternale Hypotension nach Spinalanästhesie bei der Sectio Caesarea (SC) ist mit einer Inzidenz bis zu 85% ein unerwünschter Effekt der geburtshilflichen Anästhesie. In dieser Arbeit wird der Frage nachgegangen, inwiefern Empfehlungen für eine Anwendung von Ondansetron zur Reduzierung von spinalanästhesiebedingten Hypotensionen gemacht werden können. In diesem Zusammenhang wird auch auf den Wirkmechanismus und die wirksame Dosierung eingegangen.

Methodik

Bei dieser Arbeit werden Studien und Metaanalysen mit dem Thema „Ondansetron als Prophylaxe und Therapie von spinalanästhesiebedingten Hypotensionen bei Sectio Caesarea“ untersucht, verglichen und zusammengefasst. Die Studien wurden zwischen 2012 und 2017 in diversen Fachzeitschriften publiziert.

Physiologische Prozesse sowie Informationen über Medikamente, die im Zusammenhang mit der Therapie oder Prophylaxe von Hypotensionen stehen, werden anhand von Fachliteratur erarbeitet.

Ergebnisse

Mehrheitlich werfen die Ergebnisse der einzelnen Studien einen reduzierenden Effekt auf die Inzidenz von Hypotonien bei einer Gabe von 4 mg Ondansetron circa fünf Minuten vor der Spinalanästhesie ab. Gleichzeitig wird jedoch eine fehlende Evidenz bemängelt. Die Studien sind eher von kleiner bis mittlerer Grösse und weisen eine hohe Heterogenität auf, was das Vergleichen der Ergebnisse erschwert. Diese Differenzen werden häufig in den Studien erwähnt und zum grössten Teil der Art und Weise der Durchführung von Spinalanästhesien zugeschrieben.

Schlussfolgerungen

Inwiefern Ondansetron die Inzidenz einer spinalanästhesiebedingten Hypotonie bei einer Sectio Caesarea reduzieren kann ist nicht eindeutig beantwortbar. Für die Praxis heben die Studien jedoch hilfreiche Ergebnisse hervor, die das überlegte Einsetzen von Ondansetron zur Hypotensionsprophylaxe erfordern. Sinnvollerweise müssten weitere Studien mit geringerer Heterogenität erfolgen, um einen vergleichenden Effekt erzielen zu können.

INHALTSVERZEICHNIS

1	Einleitung	4
1.1	Fragestellung	4
1.2	Zielsetzung	4
1.3	Eingrenzung	5
1.4	Methodik	5
2	Die Bedeutung von Sectio Caesarea für die Anästhesie	6
3	Physiologische Veränderungen während der Schwangerschaft	6
4	Spinalanästhesie bei Sectio Caesarea	7
4.1	Wirkung	8
4.2	Dosierung	8
4.3	Unerwünschte Wirkungen	9
4.4	Überwachung und Pflegemassnahmen	9
5	Hypotension – eine Gefahr für den Fetus	10
5.1	Bezold-Jarisch-Reflex	10
5.2	Prophylaxe und Therapieansätze	11
5.2.1	Volumensubstitution	11
5.2.2	Sympathomimetika / Parasympatholytika	11
6	Ondansetron als Hypotensionsprophylaxe?	12
6.1	Pharmakologie Ondansetron	12
6.1.1	„Off-Label“ - Wirkung	12
6.1.3	Risiken und Nebenwirkung	13
6.1.4	Dosierung und Anwendung im „Off-Label-Use“	13
6.2	Einfluss von Ondansetron auf die Inzidenz von Hypotensionen	14
7	Diskussion	17
8	Schlussfolgerung	19
9	Reflexion	19
10	Danksagung	20
11	Literaturverzeichnis	21
12	Abbildungs- / Tabellenverzeichnis	25
13	Anhang	26

1 Einleitung

Die Medikamente, die bei einer Spinalanästhesie appliziert werden, führen oftmals zu Hypotonien. Bei Patientinnen oder Patienten können solche Nebenwirkungen relativ einfach therapiert werden. Bei Schwangeren hingegen gestaltet sich die Therapie etwas komplexer und herausfordernder, denn die physiologischen Veränderungen wirken sich unter anderem auch auf die Wirkung und Verteilung der Medikamente aus. Ein suffizienter Blutdruck ist bei einer schwangeren Patientin besonders wichtig, um eine ausreichende fetale Perfusion sicherzustellen. In der Anästhesie ist deswegen eine besonders enge vitale Überwachung, kombiniert mit einer guten Prophylaxe und Therapie der Hypotension, von elementarer Bedeutung.

In dieser Arbeit werde ich mich mit dem Off-Label-Use von Ondansetron als Prophylaxe und Therapie von anästhesiebedingten Hypotonien bei Sectio Caesarea auseinandersetzen.

Während meiner Weiterbildung zum Experten Anästhesiepflege erlebte ich bei mehreren Sectiones Caesarea teilweise schwere Hypotensionen nach erfolgter spinaler Injektion von Bupivacain und Sufentanil. In der Praxis habe ich verschiedene Therapieansätze und Vorgehensweisen beobachtet: einerseits die intravenöse Gabe von Ephedrin oder Phenylephrin in Kombination mit Atropin, andererseits ein Preloading mit Kristalloiden oder Kolloiden. In Gesprächen mit Arbeitskolleginnen und Arbeitskollegen sind spannende Diskussionen entstanden, die meine Neugierde zu diesem Thema weckten.

An der wöchentlichen internen Weiterbildung für die Anästhesie des Luzerner Kantonsspitals in Sursee referierte eine Oberärztin im Mai 2017 über den Einsatz von Ondansetron, um spinalanästhesiebedingte Hypotensionen bei Sectio Caesarea vorzubeugen. Diese zwei Faktoren haben mich motiviert, mich mit der Wirkung von Ondansetron zur Reduzierung von Hypotensionen auseinanderzusetzen. In Gesprächen mit Pflegenden und dem ärztlichen Dienst habe ich zudem festgestellt, dass Ondansetron in der Hypotensionstherapie bei Spinalanästhesie nahezu unbekannt ist. Die umfangreiche aktuelle Studienlage hat mich in der Themenwahl für meine Diplomarbeit noch bekräftigt.

1.1 Fragestellung

Wie lauten die Empfehlungen für die Anwendung von Ondansetron zur Reduktion von spinalanästhesiebedingten Hypotensionen bei einer elektiven Sectio Caesarea?

1.2 Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Diplomarbeit ist es, mir ein solides Grundwissen bezüglich Anwendung und Wirkung von Ondansetron im prophylaktischen Gebrauch von anästhesiebedingten Hy-

potensionen bei Sectio Caesarea zu erarbeiten. Des Weiteren möchte ich in Erfahrung bringen, inwiefern der Einsatz von Ondansetron die Inzidenz einer maternalen Hypotension beeinflusst.

1.3 Eingrenzung

Diese Arbeit beschränkt sich darauf, die Wirksamkeit von Ondansetron in Bezug auf das Auftreten von spinalanästhesiebedingten Hypotensionen bei Patientinnen der ASA-Klassen 1 und 2 mit elektiver SC zu behandeln. Auf den Bezold-Jarisch-Reflex (BJR) wird nur am Rande eingegangen. Im Kapitel „Unerwünschte Wirkungen“ der Spinalanästhesie werden nur die für die Anästhesie relevantesten Wirkungen erwähnt.

1.4 Methodik

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine reine Literaturrecherche. Studienergebnisse und Veröffentlichungen werden analysiert, zusammengetragen und verglichen.

Für die Erläuterung von physiologischen Prozessen sowie anderen Fakten wird zusätzlich Fachliteratur beigezogen.

2 Die Bedeutung von Sectio Caesarea für die Anästhesie

Laut dem Bundesamt für Statistik (BfS) erfolgten im Jahr 2016 ein Drittel der 87'883 Entbindungen in der Schweiz per Sectio Caesarea. Dies bedeutet eine Verdopplung der Schnittentbindungen in der Schweiz in den letzten 30 Jahren bei einer weltweit steigenden Tendenz. Der stetige Anstieg ist unter anderem durch Fehllagen des Kindes, Mehrlingsgeburten, Adipositas, Diabetes und dem höheren Durchschnittsalter der Schwangeren bei der ersten Geburt erklärbar. Die Priorität bei der Geburtshilfe gilt der Sicherheit von Mutter und Kind mit dem Ziel, die Geburt ohne Komplikationen zu überstehen. Diese Haltung besteht schon seit geraumer Zeit, doch hat ein Umdenken in der Geburtshilfe bezüglich Risikofaktoren stattgefunden. Bei pränatal vorbestehenden Risiken wird eine natürliche Geburt kritisch betrachtet und in Frage gestellt. Der Trendverlauf zeigt, dass 70 bis 90% der Sectiones bei geringem Geburtsrisiko durchgeführt werden. Der Wunsch der Frau auf eine Sectio ist ebenfalls ein Grund für die steigende Sectorate (Hösli et al., 2015).

Es wird zwischen primärer und sekundärer SC unterschieden. Die primäre ist ein elektiver Eingriff, also ohne dringende medizinische Indikation und somit planbar. Sie wird hauptsächlich auf Wunsch der werdenden Mutter durchgeführt. Die Operation erfolgt in der Regel ab der 38. Schwangerschaftswoche (SSW), bevor die Fruchtblase platzt und die Wehen einsetzen. Kommt es in der Spätschwangerschaft oder unter der vaginalen Geburt zu Komplikationen, bei denen der Mutter oder dem Kind Gefahr drohen, wird eine sekundäre SC, eine Notfallsectio, eingeleitet (Glavind et al., 2013; Hösli et al., 2015).

3 Physiologische Veränderungen während der Schwangerschaft

Zu einer professionellen Anästhesieführung zählt eine gute Vorbereitung. Deswegen wird in diesem Kapitel auf die für diese Diplomarbeit wichtigsten passageren physiologischen Veränderungen während der Schwangerschaft hingewiesen. Denn es handelt sich um Veränderungen, die sich nicht nur auf die an der Schwangerschaft beteiligten Organsysteme auswirken, sondern auf den gesamten Organismus. Im Zusammenhang dieser Arbeit sind bei einer Sectio Caesarea vor allem die hämodynamischen Veränderungen von direkter Bedeutung für die Anästhesie (Larsen, 2013).

Hämodynamik

Ab der achten SSW nimmt die Herzfrequenz um 17% und das Schlagvolumen um 18% zu. Daraus resultiert eine Zunahme des Herzzeitvolumens bis zu 50%. Das um circa 40% gesteigerte Blutvolumen verteilt sich hauptsächlich auf die Blutgefässe des Uterus, der Mammae, der Muskulatur und der Haut und führt zu einem höheren Preload. Der Afterload hingegen ist

aufgrund des abnehmenden systemisch vaskulären Widerstands (SVR) und der reduzierten Blutviskosität tiefer. Der um circa 20% reduzierte SVR ist hauptsächlich durch die Vasodilatation zu erklären, die durch Prostazyklin und Progesteron zustande kommt. Der diastolische Druck ist von der Vasodilatation eher weniger betroffen und verändert sich ab dem ersten Trimenon nur gering. Im zweiten Trimenon zeigt sich der Blutdruckabfall ausgeprägter. Die daraus resultierende verminderte Uterusdurchblutung ist eine Gefahr für die suffiziente Versorgung des Fetus und erhöht das Risiko für eine fetale Asphyxie. Sie muss daher sofort und richtig therapiert werden. Hypertonien hingegen sind in der Schwangerschaft als pathologisch anzusehen, wenn diese den oberen Grenzwert von 140/90 mmHg übersteigen (Larsen, 2013). Hämodynamisch wird das kardiovaskuläre System der Schwangeren durch das aortokavale Kompressionssyndrom, zu dem das Vena-cava-Kompressionssyndrom und die Kompression der Aorta abdominalis zählen, beeinflusst. Dieses Syndrom wird bei circa 10% der Schwangeren in Rückenlage ausgelöst und zeigt folgende subjektiven Beschwerden (Girard & Schneider, 2016):

- ❖ Nausea
- ❖ Emesis
- ❖ Blässe
- ❖ Hypotonie
- ❖ Dyspnoe
- ❖ Schwitzen
- ❖ Tachykardie/ Bradykardie
- ❖ Bewusstseinsverlust

In Rückenlage kommt es ab der 20. SSW durch den vergrößerten Uterus zu einer Kompression der mütterlichen Vena cava inferior und der Aorta abdominalis (aortokavales Kompressionssyndrom). Das Vena-cava-Kompressionssyndrom vermindert den venösen Rückfluss zum Herzen und führt zu einer künstlichen arteriellen Hypotonie (Gogarten & Busley, 2012; Schneider & Husslein, 2011). Durch die Kompression der Aorta abdominalis hingegen kommt es zu einer Minderperfusion der fetoplazentaren Einheit mit einer Hypoxie und Bradykardie des Fetus. Der Blutdruck der Schwangeren bleibt jedoch in den oberen Extremitäten gleich, was dazu führt, dass der Schwangeren die oben genannten Symptome als Warnhinweis fehlen. Die Kompression der Aorta ist für den Fetus aus diesem Grund die gefährlichere Variante des aortokavalen Kompressionssyndroms (Larsen, 2013).

4 Spinalanästhesie bei Sectio Caesarea

Die Spinalanästhesie (SPA) ist neben der Peridural- und der kombinierten Spinal- und Epiduralanästhesie ein etabliertes Verfahren für die elektive SC (Jokinen et al., 2014). Mit über 80% ist die SPA das am häufigsten durchgeführte Anästhesieverfahren bei SC (Gogarten & Busley, 2012). Die einfache Technik der Punktion, der rasche Wirkungseintritt und vor allem

die zuverlässige und sichere Analgesie zählen zu den Hauptgründen der häufigen Anwendung. Die Wirkung der SPA muss sich auf der Höhe von Th 6-4 manifestieren, damit die Patientin keine Schmerzen empfindet (Kretz, Schäffer & Terboven, 2016). Bei einer vorliegenden Schwangerschaft ist beim Setzen einer SPA zu beachten, dass der Liquorraum komprimiert ist. Diese Kompression und möglicherweise auch die hormonellen Veränderungen wirken sich auf die Dosierung der Lokalanästhetika aus. Die Dosis muss deshalb verringert werden, was zu einer kürzeren Wirkungsdauer führt (Larsen, 2013).

4.1 Wirkung

Durch die Injektion eines Lokalanästhetikums, meist Bupivacain, in den lumbalen Subarachnoidalraum wird eine reversible sensorische, motorische und sympathische Nervenblockade erzielt. Dabei ist die Ausbreitung und Wirkung des Lokalanästhetikums jedoch hauptsächlich von der injizierten Gesamtdosis und der Barizität, die durch Opioide verringert wird, abhängig. Die Nervenblockade verläuft in einer bestimmten Reihenfolge ab (Tabelle 1). Bei der Auflösung der Blockade nehmen die Fasern ihre Funktionen in der umgekehrten Reihenfolge wieder wahr (Larsen, 2013).

Tabelle 1: Einteilung und Funktion von Nervenfasern (Larsen, 2013)

Fasertyp	A- α	A- β	A- γ	A- δ	B	C
Funktion	Motorik Proprio- zeption	Leichte Berüh- rung, Druck, Vibration	Muskeltonus	Temperatur Schmerz	Autonome Fasern präganglionär sympathisch (v.a. Vasomotorik)	Schmerz Druck
Myelin	+++	++	++	++	+	kein
Leitungsge- schwindigkeit (m/s)	70-120	30-70	15-30	12-30	3-15	0,7-1,3
Empfindlich- keit Blockade						

4.2 Dosierung

Die Applikation von 8-10 mg Bupivacain 0,5% hyper- oder isobar mit 5 μ g Sufentanil oder 5-10 μ g Fentanyl wird in den meisten Kliniken als Standard angewendet. Bupivacain gilt als das Lokalanästhetika der ersten Wahl in der Geburtshilfe, da nur ein relativ geringer transplazentarer Übertritt stattfindet (Chappell, Kranke & Jedlicka, 2017).

Des Weiteren gibt es Medikamentenkombinationen wie die „High-volume-low-concentration-Technik“, die aufgrund tiefer konzentriertem Bupivacain und Fentanyl zu einer suffizienten SPA und einer Reduktion der maternalen Hypotension führen soll. Hierzu wird eine Kombination aus 10 mg resp. 10 ml Bupivacain 0,1% isobar mit 0,5–1 µg/ml Sufentanil eingesetzt (Jokinen et al., 2014).

4.3 Unerwünschte Wirkungen

Auch wenn dieses rückenmarknahe Verfahren bevorzugt durchgeführt wird, birgt es Risiken und Nebenwirkungen. Durch die sympathische präganglionäre Nervenblockade kommt es zu einer Vasodilatation. Folglich senkt sich in dessen Rahmen sowie aufgrund des venösen Poolings der Blutdruck. Es tritt ein relativer Volumenmangel auf. In den nicht blockierten Gebieten kommt es deshalb zu einer kompensatorischen Vasokonstriktion. Sofern sich die Blockade über das vorgesehene Segment von Th4 ausbreitet, kann die sympathische Innervation des Herzens, welche von Th1-4 gesteuert wird, gestört sein, was zu einer reduzierten Inotropie und Bradykardien führen kann (Larsen, 2012). Dies kann zu einer zerebralen Minderperfusion mit Nausea, Erbrechen und letztendlich zu einer Vigilanzminderung mit Bewusstseinsverlust führen.

4.4 Überwachung und Pflegemaßnahmen

Wie bereits mehrmals erwähnt, ist nach einer Spinalinjektion mit einem Blutdruckabfall zu rechnen. Dementsprechend wird der Blutdruck initial minütlich bis maximal drei-minütlich gemessen, um einen Trend frühzeitig zu erkennen (Sahoo, SenDasgupta, Goswami & Hazra, 2012; Striebel, 2014; M. Wang et al., 2014).

Die Lautstärke der Herzfrequenzmessung ist am Monitor zudem so eingestellt, dass eine Veränderung der Frequenz sofort akustisch wahrgenommen werden kann. Die Klink der Patientin gibt in der Regel einen zuverlässigen Anhaltspunkt über die Hämodynamik. Bei einer unzureichenden SpO₂ unter 95% sollte Sauerstoff verabreicht werden. Bei Hypotonien empfiehlt sich das frühzeitige Verabreichen von Kristalloiden und/oder Vasopressoren. Für den intravenösen Volumenzugang sollte mindestens ein 18-Gauge-Katheter vorhanden sein. Die Kontrolle einer ausreichenden Nervenblockade erfolgt durch einen Sensibilitätstest mittels Eisbeutel und seitens des Operierenden durch das Setzen eines Schmerzreizes. Ist die Patientin unempfindlich, kann mit der SC begonnen werden. Nach der Abnabelung und bei einer guten Uteruskontraktion kann das Intervall der Vitalüberwachung auf drei- bis fünf minütlich reduziert werden (Larsen, 2012).

5 Hypotension – eine Gefahr für den Fetus

Die Inzidenz von Hypotensionen nach einer Spinalanästhesie bei SC beträgt mehr als 50% und gehört damit zu den am häufigsten auftretenden Komplikationen einer SPA. In der Definition einer maternalen Hypotension wird ein Abfall des arteriellen systolischen Blutdrucks unter 20% des Ausgangswertes oder ein systolischer Wert unter 100 mmHg beschrieben (Ilies et al., 2012). Da die uteroplazentaren Gefäße über keine Autoregulation verfügen, führt eine länger andauernde maternale Hypotension zur Minderversorgung des Fetus mit einer daraus resultierenden Hypoxie und Azidose (von Hundelshausen & Mörtl, 2011). Die Vasodilatation begünstigt zudem das Abfallen der Körpertemperatur, was sich ebenfalls auf das Kind übertragen kann (Larsen, 2012).

In einer veröffentlichten Studie von Brenck et al. (2009) wurden die Daten von 503 SC Patientinnen auf mögliche Risikofaktoren für anästhesieinduzierte Hypotonien untersucht. Die Studie zeigte, dass die folgenden Faktoren maternale Hypotensionen begünstigen (Brenck et al., 2009):

- ❖ neuraxiale Blockade über Th6
- ❖ Body Mass Index > 29 kg/m²
- ❖ Alter der Mutter > 35 Jahre
- ❖ Gewicht des Kindes > 2500 g
- ❖ erhöhte präoperative Herzfrequenz > 90/min

5.1 Bezold-Jarisch-Reflex

Als eine weitere Erklärung für das Auftreten der maternalen Hypotension wird der Bezold-Jarisch-Reflex (BJR) genannt, welcher die initiale Hypotension, die durch die sympathische Denervierung ausgelöst wird, verstärken kann. Die Sympathikusblockade führt zum Verlust des sympathischen Vasokonstriktortonus und folglich zu einer peripheren Vasodilatation mit gesenktem systemisch vaskulärem Widerstand (Wartier, Campagna & Carter, 2003).

Der BJR beschreibt einen Schonreflex des Herzens bei einem hypoxischen und/oder hypovolämen Zustand. Er wird einerseits durch Mechanorezeptoren, andererseits durch Chemorezeptoren im Myokard getriggert. Die Mechanorezeptoren werden durch den reduzierten venösen Rückfluss aufgrund der Vasodilatation und des aortokavalen Kompressionssyndroms aktiviert (Gao, Zheng, Han, Wang & Zheng, 2015). Die Chemorezeptoren werden unter anderem durch Serotonin aktiviert. Es handelt sich hierbei um selektive 5-HT₃-Rezeptoren. Sie werden als eine wichtige Erklärung für das Auftreten von Hypotensionen nach SPA genannt. Über afferente Bahnen des Nervus vagus kommt es zu einer Aktivierung der parasympathischen Aktivität mit Vasodilatation und Bradykardie (Owczuk et al., 2008; Wartier et al., 2003).

5.2 Prophylaxe und Therapieansätze

In den letzten Jahren wurden nicht nur zahlreiche Strategien zur Therapie, sondern auch zur Prophylaxe von maternalen Hypotensionen entwickelt. Im Folgenden wird nur auf die wichtigsten und klinisch am meisten angewandten Massnahmen eingegangen.

5.2.1 Volumensubstitution

Im Rahmen der Prävention kann durch eine intravenöse Volumentherapie, ein sogenanntes Preloading oder ein Coloadung, die Inzidenz und der Schweregrad der Hypotension verringert werden. Unter Preloading wird die Applikation von kristalloiden und/oder kolloidalen Infusionslösungen vor der Spinalinjektion bezeichnet. Beim Coloadung erfolgt die Volumensubstitution ab Beginn der Spinalanästhesie. Gemäss der aktuellen S3-Leitlinie wird aufgrund fehlender Sicherheitsdaten und den seltenen, aber höchst gefährlichen Nebenwirkungen wie Anaphylaxie und Gerinnungsstörungen vom Einsatz kolloidaler Lösungen bei Sectio Caesarea abgeraten (Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin [DGAI], 2014).

5.2.2 Sympathomimetika / Parasympatholytika

Eine maternale Hypotension bedingt eine sofortige medikamentöse Behandlung. Das Medikament der ersten Wahl ist Phenylephrin, da es das zuverlässigste und meist untersuchte Sympathomimetikum ist. Die selektive Stimulation der α_1 -Rezeptoren führt zu einer arteriellen Vasokonstriktion und einer Konstriktion der venösen Gefässe. Phenylephrin ist durch seine kurze Anschlagzeit und kurze Wirkdauer gut steuerbar. Die erzielte Vasokonstriktion verursacht jedoch bei circa 40% der Patientinnen eine Reflexbradykardie, die mit Atropin therapiert werden kann (Eberhart & Bein, 2017; Larsen, 2013).

Ephedrin zählt unter den Allgemein- oder Regionalanästhesien mit zu den Standardmedikamenten. In der Geburtshilfe wird es aber dem Phenylephrin nachgestellt, weil es durch die Stimulation der β_1 -Rezeptoren zu einer Steigerung des Herz-Minuten-Volumens (HMV) und des arteriellen Blutdrucks kommt. Des Weiteren kommt es zu einer Freisetzung endogener Katecholamine aus synaptischen Nervenendigungen, was zu einer Vasokonstriktion führt. Im Vergleich zu Phenylephrin findet bei Ephedrin ein grösserer transplazentarer Übertritt statt, was beim Fetus zu einer Sympathikusstimulation mit erhöhtem Sauerstoffverbrauch und fetaler Azidose führt. Das zeigen die Metaanalysen von Lin, Qiu, Ding, Fu & Li (2012) und Veerer et al. (2012) deutlich. Der pH-Wert der Nabelschnur wird dabei als Richtwert genommen. Bei Neugeborenen von Müttern, denen vor oder während der SC Ephedrin appliziert wurde, fiel der pH-Wert tiefer aus als bei Neugeborenen, deren Müttern Phenylephrin verabreicht wurde (Eberhart & Bein, 2017).

6 Ondansetron als Hypotensionsprophylaxe?

In den letzten Jahren ist in diversen Studien die prophylaktische Applikation von 5-HT₃-Antagonisten zur Reduktion von anästhesiebedingten Hypotensionen untersucht worden. Aber wie genau wirkt Ondansetron?

In den fünfziger Jahren startete die Entwicklung von 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten woraus 1961 das Arzneimittel Metoclopramid entstand. Dabei stellte sich heraus, dass es neben der Blockierung der 5-HT₃-Rezeptoren zusätzlich zu einer Blockade der Dopamin-D₂-Rezeptoren kam. Diese Dopamin-D₂-Rezeptoren-Blockade führte jedoch häufig zu schweren extrapyramidalen Störungen, weshalb die Forschung an selektiven 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten begann. Erst 1987 wurde von Butler et al. die Substanz GR 38032F, das heutige Ondansetron, entwickelt. Als Medikament zur Behandlung von Migräne, Magen-Darm-Störungen und Erbrechen war es das erste aus der Gruppe der 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten, das 1991 zugelassen wurde (Rex, Bert & Fink, 2007).

6.1 Pharmakologie Ondansetron

Ondansetron ist in der Schweiz von Swissmedic lediglich zur Therapie von postoperativer Übelkeit und Erbrechen zugelassen (Swissmedic, 2015). Jedoch wird es in der Praxis auch für andere Indikationen verwendet, wie zum Beispiel zur Hypotensionsprophylaxe bei Spinalanästhesie.

Die Verwendung von Medikamenten im „Off-Label-Use“ gehört zum klinischen Alltag und stellt keine Ausnahme mehr dar. Als „Off-Label-Use“ wird der Einsatz von Medikamenten für nicht beschriebene Indikationen von Swissmedic bezeichnet. Ondansetron wird in der Geburtshilfe unter anderem zur Reduktion von Hypotensionen verwendet, was keiner offiziellen Indikation entspricht. Bei der Verwendung von Medikamenten im „Off-Label-Use“ liegt die Verantwortung für die Verabreichung bei der behandelnden Ärztin oder dem behandelnden Arzt (Surbek, Heinzl, Holzgreve, Seydoux & Pletscher, 2008).

6.1.1 „Off-Label“ - Wirkung

Der Effekt von Ondansetron zur Reduktion von anästhesiebedingten Hypotensionen wurde in den letzten Jahren in diversen Studien erforscht (Tabelle 4). Der genaue Wirkungsmechanismus ist jedoch nicht bekannt. Es wird davon ausgegangen, dass es durch die spinalanästhesiebedingte Hypotonie zu einer vermehrten Freisetzung von Serotonin (5-HT) kommt. Serotonin bewirkt über den Kationenkanal der 5-HT₃-Rezeptoren im Ventrikelmyokard eine Depolarisierung der Nervenendigungen. Wie bereits erwähnt, kommt es danach zur Aktivierung des Parasympathikus. Durch seine selektive und kompetitive Bindung an den 5-HT₃-Rezeptor ist Ondansetron ein spezifischer Antagonist des Serotonins. Die Blockierung des Kationenkanals

inhibiert den Bezold-Jarisch-Reflex und reduziert somit das Auftreten einer Bradykardie und das Verstärken der Vasodilatation sowie Hypotension (Terkawi et al., 2015; Wartier et al., 2003).

6.1.2 Pharmakokinetik

Bei der Applikation von 4 mg Ondansetron intravenös über fünf Minuten ist die maximale Plasmakonzentration von etwa 65 ng/ml nach circa 20 Minuten erreicht. Die Proteinbindung von Ondansetron bewegt sich zwischen 70-76%. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt circa drei Stunden. Vorwiegend wird Ondansetron über den Urin und die Fäzes ausgeschieden (Swissmedic, 2015).

6.1.3 Risiken und Nebenwirkung

Ondansetron ist plazentagängig und tritt in die Muttermilch über. Diverse Studien, wie die von Fejzo, MacGibbon und Mullin (2016), haben festgestellt, dass bei einer Aufnahme von Ondansetron keine Gefahr einer Fehlentwicklung bei einem Neugeborenen besteht (Fejzo, MacGibbon & Mullin, 2016).

Je nach Dosis von Ondansetron kann es zu einer QT-Verlängerung oder Torsade de Pointes kommen. Desweiteren verursacht Ondansetron häufig Störungen des Nervensystems, die sich durch Kopfschmerzen äussern. Funktionsstörungen der Gefässe mit einem Wärme- oder Hitzegefühl werden ebenfalls beschrieben. Im Bereich der Injektionsstelle kommt es zudem häufig zu Überempfindlichkeitsreaktionen mit Rötung, Juckreiz und Urtikaria. Gastrointestinale Störungen infolge einer verlängerten Dickdarm-Transitzeit treten seltener auf (Swissmedic, 2015).

6.1.4 Dosierung und Anwendung im „Off-Label-Use“

In den meisten Studien wurde nur 4 mg Ondansetron vor der SPA injiziert (El Khouly & Meligy, 2016; Sahoo et al., 2012; Trabelsi et al., 2015; Q. Wang et al., 2014).

In der Studie von M. Wang et al. (2014) wurden mehrere Dosierungen verabreicht und schliesslich ausgewertet. 150 Patientinnen wurden involviert und in fünf Gruppen unterteilt. Jede Gruppe bestand aus 29 bis 30 Teilnehmerinnen. In allen Gruppen wurde fünf Minuten vor der Spinalinjektion entweder eine physiologische Kochsalzlösung oder verschiedene Dosierungen von Ondansetron verabreicht.

Tabelle 2: Einteilung der Probandinnengruppe (M. Wang et al., 2014)

Probandinnengruppe	Injektat
S	5 ml NaCl 0.9% iv.
02	2 mg Ondansetron iv.
04	4 mg Ondansetron iv.
06	6 mg Ondansetron iv.
08	8 mg Ondansetron iv.

Bei den Gruppen 02 und 08 waren im Vergleich zur Gruppe S keine Veränderungen bezüglich Inzidenz der maternalen Hypotonie und Nausea beobachtbar. In der Publikation von Owczuk et al. (2008) zeigte sich, dass 8 mg Ondansetron zwar einen schwächenden Effekt auf den Abfall des systolischen und mittleren Blutdruckes hatte, jedoch keinen Effekt auf den diastolischen Blutdruck sowie auf die Herzfrequenz. In den Gruppen 04 und 06 zeigte sich, dass die Injektion von 4-6 mg Ondansetron das Auftreten der maternalen Hypotension reduzieren konnte und im Vergleich zur Gruppe S die beste hämodynamische Stabilität aufwies. Zudem wurden bei den Gruppen 04 und 06 ein reduziertes pCo₂ in der Umbilikalvene und ein erhöhter PH-Wert nachgewiesen. Die Frauen empfanden ebenfalls weniger Nausea. Schliesslich haben auch M. Wang et al. (2014) die Ergebnisse der vorgängigen Studien von Sahoo et al. (2012) und Q. Wang et al. (2014) bestärkt. Sie empfehlen eine Verabreichung von 4 mg Ondansetron intravenös (M. Wang et al., 2014).

6.2 Einfluss von Ondansetron auf die Inzidenz von Hypotensionen

Für die Beantwortung der Frage, inwiefern Ondansetron die Inzidenz von spinalanästhesiebedingten Hypotonien bei SC beeinflusst, wurden die Ergebnisse von zwei Metaanalysen (Heesen, Klimek, Hoeks & Rossaint, 2016; Terkawi et al., 2016) zusammengetragen. Sie umfassen jeweils acht und neun Studien (Tabelle 4). Zudem wurden die Resultate der letztjährigen Studie von Ortiz-Gómez et al. (2017) verwendet.

In der neueren Studie von Ortiz-Gómez et al. (2017) wurde der Effekt von Ondansetron (mit und ohne Phenylephrin) im Vergleich zur Placebo- und Phenylephrin-Infusion erfasst (Tabelle 3). Die Hypothese lautet, dass die Gabe von Ondansetron eine bessere maternale hämodynamische Stabilität hervorruft und das Auftreten von Hypotensionen reduziert. Es haben 265 Frauen mit Sectio Caesarea teilgenommen. Die Frauen wurden in eine Kontrollgruppe und drei Ondansetron-Gruppen unterteilt.

Tabelle 3: Inzidenz von Hypotension und Gebrauch von Medikamenten (Ortiz-Gómez et al., 2017)

	Placebo (n=65)	Ondansetron 8 mg (n=65)	Phenylephrin (n=67)	Ondansetron und Phenylephrin (n=68)
Hypotension	33	29	14	17
Gebrauch Ephedrin	21	11	12	5
Gebrauch Phenylephrin	5	2	0	0

Schliesslich sind Ortiz-Gómez et al. (2017) zum Ergebnis gekommen, dass die Infusion mit Phenylephrin 50 µg /min die effektivste Methode ist, um eine maternale Hypotension vorzubeugen, jedoch im klinischen Alltag nicht routinemässig angewendet wird. Die Inzidenz einer Hypotension wird durch Ondansetron nicht beeinflusst. Doch mindert Ondansetron die Ausprägtheit der Hypotension (Ortiz-Gómez et al., 2017).

In der Metaanalyse von Heesen, Klimek, Hoeks und Rossaint (2016) wurden 17 Studien mit 1604 Patientinnen und Patienten analysiert und zusammengefasst. Bei acht Studien handelt es sich um Gruppen mit Sectio Caesarea. Die restlichen neun Studien beinhalten Patientinnen und Patienten mit allgemein chirurgischen Eingriffen. Von den acht Studien mit Sectio Caesarea wurden in sieben Ondansetron verabreicht. Die Dosierung von Ondansetron variierte dabei von 2-12 mg. Es hat sich herausgestellt, dass die Applikation von Ondansetron das Risiko zu Hypotensionen signifikant senkte sowie den Gebrauch von Vasopressoren reduzierte. Zusammengefasst konnte ein positiver Effekt zur Prävention von Hypotensionen festgestellt werden. Die Dosierung von 4 mg Ondansetron zeigte sich dabei am wirksamsten. Heesen et al. (2016) empfehlen jedoch eine sorgfältige Auseinandersetzung vor dem Gebrauch von Ondansetron als Hypotensionsprophylaxe. Sie machen darauf aufmerksam, dass die Resultate der verschiedenen Studien schwierig miteinander zu vergleichen sind, weil die Rahmenbedingungen (SPA, Vasopressor- und Opiateinsatz, Volumenmanagement etc.) unterschiedlich waren (Heesen et al., 2016).

Tabelle 4: Details der Studien bei Sectio Caesarea (Heesen et al., 2016; Terkawi et al., 2016)

Study	Number of Patients		SPA	Fluid Management	Vasopressor/ Indication for Use	Definition of Hypotension/ Brady- cardia
	Ondansetron (O) Granisetron (G)	Saline (Placebo)				
Eldaba & Amr (2015)	G 1 mg: 100	100	10 mg of 0.5% hyperbaric bupivacaine	Lactated Ringer 10 ml/kg/h, while episode of Hypotension 100 ml lactated Ringer extra	MAP <70 mmHg iv ephedrine 5 mg if HR <90 bpm or phenylephrine 0,1 mg if HR >90 bpm. Treatment was repeated every 1min if hypotension persisted or recurred	Mean blood pressure (MAP) <70 mmHg Heart rate (HR) <60 bpm
Khalifa (2015)	O 4 mg: 20 G 1 mg: 20	20	10 mg of 0.5% hyperbaric bupivacaine	Prehydration with lactated Ringer's solution 5 ml/kg given over 15 min.	Iv 50 µg phenylephrine	Decrease in MAP >20%
Marciniak et al. (2015)	O 4 mg: 36	36	Bupivacaine 0.5%, (from 152 to 160 cm, 9 mg, from 161 to 170 cm, 10 mg and above 170 cm, 11 mg), supplemented with 15 µg fentanyl	Prehydration with 6% HES 10 ml/kg (Voluven®)	Iv 10 mg ephedrine	Decrease of ≥20% in systolic blood pressure (SBP) or SBP < 90 mmHg; HR <60 bpm
Ortiz-Gómez et al. (2014)	Ondansetron 2 mg: 32 4 mg: 32 8 mg: 32	32	0.5% hyperbaric bupivacaine, to the formula: bupivacaine (mg) = height (cm) x 0.06, with fentanyl 20 µg	Coloaded with Voluven® 8 ml/kg	Iv ephedrine 10 mg or phenylephrine 50 µg if maternal heart rate >95 bpm	SBP <75% of baseline HR <45 bpm
Rashad & Farmawy (2013)	O 4mg: 20 G 1mg: 20	20	10 mg of 0.5% hyperbaric bupivacaine	Preload with lactated Ringer 20 ml/kg/h over 30min	Iv 6mg ephedrine	Decrease in MAP >20% HR <50 bpm
Sahoo et al. (2012)	O 4mg: 26	26	10 mg of 0.5% hyperbaric bupivacaine	Prehydration with lactated Ringer's solution 20 ml/kg/h given over 30 min.	Iv phenylephrine	SBP <90 mmHg or diastolic blood pressure (DBP) <60 mmHg HR <50 bpm
Terkawi et al. (2015)	O 4mg: 44	42	15 mg 0.75% bupivacaine, 20 µg fentanyl, 100 µg morphine	500 ml Voluven® within 20-30 min of transfer to the operating room, multiple electrolyte injection as maintenance fluid	Iv 100 µg phenylephrine	SBP <90 mmHg HR <60 bpm
Trabelsi et al. (2015)	O 4mg: 40	40	10 mg of 0.5% hyperbaric bupivacaine and 2,5 µg sufentanil	10 ml/kg of saline solution approx. 5 min before SPA	Iv 6 mg ephedrine	Decrease of ≥20% in SBP or SBP < 80 mmHg 30% drop in HR or ≤ 45 bpm
Wang, M. et al. (2014)	Ondansetron 2 mg: 30 4 mg: 30 6 mg: 29 8 mg: 30	30	10 mg of 0.5% hyperbaric bupivacaine	After SPA lactated Ringer's solution infused with max. Speed till max. dose of 10 ml/kg reached	Iv 100 µg phenylephrine	SBP <80% of baseline HR <50 bpm
Wang, Q. et al. (2014)	O 4mg: 33	33	10 mg 0.5% hyperbaric bupivacaine	After SPA lactated Ringer's solution was rapidly infused using a pressurized infusion device within 10 min. till dose reached 10 ml/kg	Iv 100 µg phenylephrine	SBP <80% of baseline HR <50 bpm

In der Metaanalyse von Terkawi et al. (2016) wurden 14 Studien mit einer Gesamtzahl von 1045 Patientinnen und Patienten zusammengetragen. Auch hier wurde die Unterscheidung zwischen Sectio Caesarea (neun Studien) und allgemein chirurgischen Eingriffen (fünf Studien) gemacht. Terkawi et al. (2016) wendeten herkömmliche Metaanalysen wie Heesen et al.

(2016) sowie neu entwickelte Statistiktechniken an. Von den neun Studien mit Sectio Caesarea (711 Patientinnen) erhielten 435 Ondansetron und 276 ein Placebo. Bei den herkömmlichen Metaanalysen zeigte sich ebenfalls ein herabgesetztes Auftreten von Hypotensionen bei der Gruppe mit Ondansetron im Vergleich zu der Gruppe mit Placebo. Zudem wurde bei den Patientinnen mit Ondansetron auch ein reduzierter Gebrauch von Phenylephrin registriert. Die Gültigkeit der Resultate der Studien, bei denen die neueren Statistiktechniken verwendet wurden, werden jedoch in Frage gestellt. Einerseits wird die Grösse der einzelnen Studien bemängelt, andererseits die hohe Heterogenität, weswegen es an Aussagekraft und Evidenz fehle. Die Resultate erreichten somit die Kriterien einer statistischen Signifikanz nicht.

7 Diskussion

Die maternale Hypotension ist eine der am häufigsten auftretenden Komplikationen während einer Spinalanästhesie. Wegen der sympathischen Blockade kann es zu einer relativen Hypovolämie kommen. Ondansetron ist ein spezifischer 5-HT₃-Rezeptorantagonist und kann dazu führen, dass der BJR inhibiert wird und somit keine weitere Vasodilatation stattfindet (M. Wang et al., 2014).

Ortiz-Gómez et al. (2014) haben mehrere Dosierungen von Ondansetron verabreicht und schliesslich festgestellt, dass bei 8 mg der Bedarf an Ephedrin und Phenylephrin am geringsten war, auch wenn die Differenz zu 4 mg sehr gering ausfiel. Die Inzidenz einer maternalen Hypotonie hat sich durch die Gabe von Ondansetron nicht verändert. Aufgrund dieser Resultate und den widersprüchlichen Ergebnissen aus vorausgegangenen Studien, die bestätigen, dass Ondansetron die Inzidenz einer Hypotonie senkt, haben Ortiz-Gómez et al. (2017) erneute Versuche veröffentlicht. Die Resultate daraus bestätigten die Ergebnisse aus der ersten Studie. Es ist jedoch zusätzlich hervorgegangen, dass durch die prophylaktische Gabe von 8 mg Ondansetron intravenös die Stärke der Hypotonie weniger ausgeprägt ist (Ortiz-Gómez et al., 2017; Ortiz-Gómez et al., 2014; Trabelsi et al., 2015).

In der Metaanalyse von Heesen et al. (2016) zeigt sich zwar eine klare Tendenz, dass Ondansetron das Auftreten von Hypotensionen reduziert, doch wird keine überzeugende Empfehlung für die Verabreichung gegeben. Erstens, weil die Heterogenität in den verschiedenen Studien sehr hoch ist, zum Beispiel bezogen auf die SPA, das Infusionsmanagement, den Opiateinsatz und den Gebrauch von Vasopressoren. Zweitens, weil die Definition von Hypotension variierte, was die Inzidenz der Hypotonie beeinflusste. Das Ergebnis der verschiedenen Studien hängt sehr davon ab, welche Rahmenbedingungen herrschten. In einigen Studien wurde beispielsweise ein Preloading mit Ringerlactat gemacht (Amr & Eldaba,

2015; Rashad & Farmawy, 2013), in anderen wiederum mit Voluven oder HES (Marciniak, Owczuk, Wujtewicz, Preis & Majdyło, 2015; Ortiz-Gómez et al., 2014; Terkawi et al., 2015). Auch wurde nicht in allen Studien gleich viel Bupivacain verabreicht, was das Auftreten einer Hypotension ebenfalls beeinflusste. Den Probandinnen wurden unterschiedliche Dosierungen von Ondansetron verabreicht, was das Vergleichen der Ergebnisse zusätzlich erschwerte (Heesen et al., 2016).

Der Hauptunterschied zwischen der Metaanalyse von Terkawi et al. (2016) und Heesen et al. (2016) ist die Art der Analyse. Wie bereits erwähnt, verwendeten Terkawi et al. (2016) neuere Analysetechniken, die zeigten, dass die Ergebnisse zu wenig aussagekräftig sind. Dementsprechend sind auch die Ergebnisse der beiden Metaanalysen unterschiedlich. Terkawi et al. (2016) legen offen, dass die Evidenz für ein reduziertes Auftreten von Hypotension aufgrund der Verabreichung von Ondansetron nicht gegeben ist. Heesen et al. (2016) sagen klar aus, dass 5-HT₃-Antagonisten die Inzidenz der Hypotonie reduzieren (Heesen et al., 2016; Terkawi et al., 2016).

In den beiden Metaanalysen wurden bis auf drei Studien dieselben ausgewertet. Terkawi et al. (2016) haben Eldaba et al. (2015) und Khalifa (2015) im Gegensatz zu Heesen et al. (2016) nicht inkludiert, da der Versuchsgruppe Granisetron verabreicht wurde anstelle von Ondansetron. Heesen et al. (2016) haben hingegen Rashad & Farmawy (2013) ausgeschlossen, da es sich um keine Blindstudie handelt. Schliesslich sind sich beide Metaanalysen in einem Punkt einig: Die Wirkung von Ondansetron auf die Reduktion von spinalanästhesiebedingten Hypotensionen wurde zwar überprüft und es zeigte sich bis anhin mehrheitlich ein positiver Effekt. Die Ergebnisse der Studien sind jedoch schwierig miteinander vergleichbar und nicht einwandfrei verwertbar.

Die Dosierung von 4 mg Ondansetron circa fünf Minuten vor einer Spinalinjektion scheint laut Khalifa (2015), Marciniak et al. (2015), Rashad & Farmawy (2013), Sahoo et al. (2012), Terkawi et al. (2015), Trabelsi et al. (2015) und Wang Q. et al. (2014) eine geeignete Dosierung zu einem passenden Zeitpunkt zu sein (Heesen et al., 2016; Terkawi et al., 2016).

Trabelsi et al. (2015) und Ortiz-Gómez et al. (2014) sehen die unterschiedlichen Anästhesietechniken als den wichtigsten Faktor an, der die Differenzen in den Studien von Owczuk et al. (2008), Sahoo et al. (2012) und Ortiz-Gómez et al. (2014) ausmachen könnte. Beispielsweise verabreichen Trabelsi et al. (2015) und Ortiz-Gómez et al. (2014) Fentanyl und Sufentanil intrathekal zum Aufrechterhalten der Spinalanästhesie. Sahoo et al. (2012) applizieren bei Schmerzen Tramadol sowie Fentanyl intravenös. Die verschiedenen Anästhesieführungen machen es schwierig, die Outcomes miteinander zu vergleichen, weil die SPA und das Ergebnis im Kontext stehen (Ortiz-Gómez et al., 2014; Trabelsi et al., 2015).

8 Schlussfolgerung

Die Ergebnisse aus der Studie von Ortiz-Gómez et al. (2017) scheinen logisch und nachvollziehbar. Die initiale Hypotonie, die durch die sympathische Blockade ausgelöst wird, kann mit Ondansetron nicht verhindert werden. Doch kann der BJR mittels Ondansetron verhindert oder gemildert werden, was eine weitere und/oder verstärkte Hypotension verhindert. Der Bedarf von Ephedrin und Phenylephrin fällt zudem geringer aus.

Da die Ergebnisse der beiden Metaanalysen wegen hoher Heterogenität einige Fragen bezüglich Aussagekraft und Evidenz aufwerfen, kann keine klare Empfehlung zum Umgang mit Ondansetron als Hypotensionsprophylaxe bei SC gemacht werden, obwohl die Verfasser der einzelnen Studien meist anderer Überzeugung sind. Somit kann die Fragestellung leider nicht beantwortet werden. Aufgrund der hohen Heterogenität scheint es sinnvoll, mehrere Experimente mit denselben Rahmenbedingungen zu unternehmen, damit die Resultate miteinander verglichen werden können und eine bessere Aussagekraft aufweisen. Da Terkawi et al. (2016) die Grösse der Studien kritisiert, wäre es für künftige Experimente naheliegend mehr Probandinnen zu inkludieren. Im Endeffekt sollte eine klare Empfehlung für den Umgang mit Ondansetron als Hypotensionsprophylaxe resultieren.

Während des Schreibprozesses stellte ich mir zudem die Frage: Welche Medikamente können zur Therapie von Nausea und Emesis verabreicht werden, sofern Ondansetron als Hypotensionsprophylaxe bereits eingesetzt wurde? Da diese Frage nicht Thema meiner Arbeit ist, habe ich mich auch nicht weiter damit beschäftigt. Trotzdem erachte ich es als wichtig, sich vor dem Gebrauch von Ondansetron darüber Gedanken zu machen.

9 Reflexion

Mit der Wahl meines Themas wollte ich etwas aufgreifen, das einen direkten Praxisbezug hat und mir und den Lesenden neue Erkenntnisse bringt.

Die erste Literatursuche zu Ondansetron im Zusammenhang mit Hypotensionen nach Spinalanästhesie ergab sehr viele Treffer, vor allem im Fachbereich der Orthopädie. Die weitere Eingrenzung auf Sectio Caesarea lieferte mir Studien mehrheitlich von den letzten fünf Jahren, was aufzeigt, dass der Einsatz von Ondansetron im Off-Label-Use im Gegensatz zur Erstzulassung eher noch unbekannt zu sein scheint.

Der grösste Teil meiner Literatur wurde in englischer Sprache verfasst. Die Übersetzung und Auswertung der Studien erwies sich daher als zeitintensiv und herausfordernd.

Die Metaanalysen empfand ich sehr hilfreich, um mir einen Überblick über die Studien zu verschaffen. Zu Beginn fand ich es herausfordernd, mich auf die wesentlichen und aussagekräftigen Studien zu begrenzen, wofür ich auch die meiste Zeit investierte. Bei den Metaanalysen

beschränkte ich mich auf die von Heesen et al. (2016) und Terkawi et al. (2016), da diese meiner Meinung nach die aussagekräftigsten Studien enthalten.

Anfangs war ich der Überzeugung, dass Ondansetron das Auftreten von Hypotonien so massiv reduziert, dass keine weitere Therapie notwendig sein würde. Im Verlauf der Recherche und dem Analysieren der Ergebnisse realisierte ich Abweichungen, die mir inzwischen sehr logisch und nachvollziehbar erscheinen. Als schwierig empfinde ich, dass aus der ganzen Recherche keine Empfehlung hervorgeht, zumal ich mit der Vorstellung an die Arbeit gegangen bin, am Ende eine solche liefern zu können, mit der ich in der Praxis argumentieren kann.

Der genaue Wirkmechanismus von Ondansetron auf den BJR sowie der BJR selbst wurden teilweise in den Studien nur kurz, oberflächlich und unvollständig erwähnt, weshalb ich meine Recherche ausdehnen musste und auch auf fachlichen Rat angewiesen war. Ich habe mich für eine einfache Erläuterung entschieden, um den Lesenden den komplexen Mechanismus verständlich zu erklären.

Dadurch, dass einige Kolleginnen und Kollegen des ärztlichen Dienstes Ondansetron seit unserer Weiterbildung im Mai 2017 regelmässig vor der SPA bei SC einsetzen, konnte ich neben der Theorie selbst Erfahrungen in der Praxis sammeln. Leider waren die Datenmengen für eine Analyse zu gering. Es war jedoch zu erkennen, dass nach 4 mg Ondansetron kurz vor der SPA die Hypotensionen weniger ausgeprägt ausfielen und der Gebrauch von Vasopressoren geringer war als bei Patientinnen die kein Ondansetron erhielten. Um zurück auf mein Ziel zu kommen: Ich bin der Überzeugung, dass ich mir ein solides Grundwissen bezüglich Anwendung und Wirkung von Ondansetron im prophylaktischen Gebrauch von anästhesiebedingten Hypotensionen bei Sectio Caesarea erwerben konnte. Der zweite Teil des Ziels ist meiner Meinung nach ebenfalls erfüllt. Obwohl kein klares Ergebnis hervorging, kann ich mich mit der Schlussfolgerung von Ortiz-Gómez et al. (2017) sehr gut identifizieren.

10 Danksagung

Einen herzlichen Dank an meinem kompetenten Mentor Sven von Niederhäusern für die fachliche und methodische Unterstützung. Ich habe seine Flexibilität sehr geschätzt.

Ebenfalls danke ich all meinen Arbeitskolleginnen und Arbeitskollegen für ihre motivierenden Inputs und für das Einsetzen von Ondansetron bei SC. Dank dem konnte ich meine eigenen Erfahrungen sammeln.

11 Literaturverzeichnis

- Amr, Y. M. & Eldaba, A. A. (2015). Intravenous granisetron attenuates hypotension during spinal anesthesia in cesarean delivery: A double-blind, prospective randomized controlled study. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*, 31(3), S. 329-332
- Brenck, F., Hartmann, B., Katzer, C., Obaid, R., Brüggmann, D., Benson, M., ... Junger, A. (2009). Hypotension after spinal anesthesia for cesarean section: identification of risk factors using an anesthesia information management system. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 23(2), S. 85-92
- Chappell, D., Kranke, P. & Jedlicka, J. (2017). Anästhesie zur Kaiserschnittentbindung. In *Die geburtshilfliche Anästhesie (9. Auflage)*. (S. 299-339). Berlin, Heidelberg: Springer
- Deutsche Gesellschaft für Anesthesiologie und Intensivmedizin [DGAI]. (2014). *S3-Leitlinie Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen*. Nürnberg: DGAI
- Eberhart, L. H. J. & Bein, B. (2017). Intraoperative Hypotonie: Therapie. *Anesthesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie*, 52(1), S. 45-54
- El Khouly, N. I. & Meligy, A. M. (2016). Randomized controlled trial comparing ondansetron and placebo for the reduction of spinal anesthesia-induced hypotension during elective cesarean delivery in Egypt. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 135(2), S. 205-209
- Fejzo, M. S., MacGibbon, K. W. & Mullin, P. M. (2016). Ondansetron in pregnancy and risk of adverse fetal outcomes in the United States. *Reproductive Toxicology*, 62, S. 87-91
- Gao, L., Zheng, G., Han, J., Wang, Y. & Zheng, J. (2015). Effects of prophylactic ondansetron on spinal anesthesia-induced hypotension: a meta-analysis. *International Journal of Obstetric Anesthesia*, 24(4), S. 335-343
- Girard, T. & Schneider, M. C. (2016). Anästhesie in der Geburtsmedizin. In Kainer, F. *Facharztwissen Geburtsmedizin (3. Auflage)*. (S. 775-798). Nürnberg: Elsevier.
- Glavind, J., Kindberg, S., Ulbjerg, N., Khalil, M., Møller, A., Mortensen, B., ... Henriksen, T. (2013). Elective caesarean section at 38 weeks versus 39 weeks: neonatal and maternal outcomes in a randomised controlled trial. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 120(9), S. 1123-1132
- Gogarten, W. & Busley, R. (2012). Anästhesie in der Geburtshilfe. In Rossaint, R., Werner, C. & Zwißler, B. *Die Anesthesiologie* (S. 1052-1072). Berlin, Heidelberg: Springer
- Heesen, M., Klimek, M., Hoeks, S. E. & Rossaint, R. (2016). Prevention of Spinal Anesthesia-Induced Hypotension during Cesarean Delivery by 5-Hydroxytryptamine-3 Receptor Antagonists: A Systematic Review and Meta-analysis and Meta-regression. *Anesthesia and Analgesia*, 123(4), S. 977-988

- Hösli et al., I. (2015). Guideline Sectio Caesarea. *Schweizer Zeitschrift für Gynäkologie*, 20(3), S. 26-35
- Ilies, C., Kiskalt, H., Siedenhans, D., Meybohm, P., Steinfath, M., Bein, B. & Hanss, R. (2012). Detection of hypotension during Caesarean section with continuous non-invasive arterial pressure device or intermittent oscillometric arterial pressure measurement. *British Journal of Anaesthesia*, 109(3), S. 413-419
- Jokinen, J., Adametz, V., Kredel, M., Muellenbach, R. M., Hönig, A., Wöckel, A., ... Kranke, P. (2014). Spinalanästhesie zur Sectio caesarea in „High-volume-low-concentration“-Technik: Retrospektive Analyse. *Anaesthesist*, 64(2), S. 108-114
- Khalifa, O. S. (2015). A comparative study of prophylactic intravenous granisetron, ondansetron, and ephedrine in attenuating hypotension and its effect on motor and sensory block in elective cesarean section under spinal anesthesia. *Ain-Shams Journal of Anaesthesiology*, 8(2), S. 166-172
- Kretz, F., Schäffer, J. & Terboven, T. (2016). Spinalanästhesie. In *Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie (6. Auflage)*. (S. 131-135). Berlin, Heidelberg: Springer.
- Larsen, R. (2012). *Anästhesie und Intensivmedizin für die Fachpflege (8. Auflage)*. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Larsen, R. (2013). *Anästhesie (10. Auflage)*. München: Urban & Fischer.
- Lin, F. Q., Qiu, M. T., Ding, X. X., Fu, S. K. & Li, Q. (2012). Ephedrine Versus Phenylephrine for the Management of Hypotension During Spinal Anesthesia for Cesarean Section: An Updated Meta-Analysis. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 18(7), S. 591-597
- Marciniak, A., Owczuk, R., Wujtewicz, M., Preis, K. & Majdyło, K. (2015). The influence of intravenous ondansetron on maternal blood haemodynamics after spinal anaesthesia for caesarean section: A double-blind, placebo-controlled study. *Ginekologia Polska*, 86(6), S. 461-467
- Ortiz-Gómez, J., Palacio-Abizanda, F., Morillas-Ramirez, F., Fornet-Ruiz, I., Lorenzo-Jiménez, A. & Bermejo-Albares, M. (2017). Reducing by 50% the incidence of maternal hypotension during elective caesarean delivery under spinal anesthesia: Effect of prophylactic ondansetron and/or continuous infusion of phenylephrine - a double-blind, randomized, placebo controlled trial. *Saudi Journal of Anaesthesia*, 11(4), S. 408-414
- Ortiz-Gómez, J. R., Palacio-Abizanda, F. J., Morillas-Ramirez, F., Fornet-Ruiz, I., Lorenzo-Jiménez, A. & Bermejo-Albares, M. L. (2014). The effect of intravenous ondansetron on maternal haemodynamics during elective caesarean delivery under spinal anaesthesia: A double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *International Journal of Obstetric Anesthesia*, 23(2), S. 138-143
- Owczuk, R., Wenski, W., Polak-Krzeminska, A., Twardowski, P., Arszułowicz, R., Dylczyk-

- Sommer, A., ... Wujtewicz, M. (2008). Ondansetron Given Intravenously Attenuates Arterial Blood Pressure Drop Due to Spinal Anesthesia: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 33(4), S. 332-339
- Rashad, M. M. & Farmawy, M. S. (2013). Effects of intravenous ondansetron and granisetron on hemodynamic changes and motor and sensory blockade induced by spinal anesthesia in parturients undergoing cesarean section. *Egyptian Journal of Anaesthesia*, 29(4), S. 369-374
- Rex, A., Bert, B. & Fink, H. (2007). Pharmakologie der 5-HT₃-Antagonisten. Historie und neue Entwicklungen. *Pharmazie in Unserer Zeit*, 36(5), S. 342-353
- Sahoo, T., SenDasgupta, C., Goswami, A. & Hazra, A. (2012). Reduction in spinal-induced hypotension with ondansetron in parturients undergoing caesarean section: A double-blind randomised, placebo-controlled study. *International Journal of Obstetric Anesthesia*, 21(1), S. 24-28
- Schneider, H. & Husslein, P. (2011). Sectio caesarea. In *Die Geburtshilfe* (S. 909-922). Berlin, Heidelberg: Springer
- Striebel, H. W. (2014). *Die Anästhesie I + II (3. Auflage)*. Stuttgart: Schattauer
- Surbek, D., Heinzl, S., Holzgreve, W., Seydoux, J. & Pletscher, W. (2008). „Off label use“ von Arzneimitteln in Gynäkologie und Geburtshilfe - Expertenbrief No 23. *Gynäkologisch-Geburtshilfliche Rundschau*, 48(2), S. 103-104
- Swissmedic. (2015). Arzneimittelinformation Ondansetron-Teva [Zugriff 12. Januar 2018 auf <http://www.swissmedicinfo.ch>].
- Terkawi, A. S., Mavridis, D., Flood, P., Wetterslev, J., Terkawi, R. S., Bin Abdulhak, A. A., ... Tiouririne, M. (2016). Does Ondansetron Modify Sympathectomy Due to Subarachnoid Anesthesia? *Anesthesiology*, 124(4), S. 846-869
- Terkawi, A. S., Tiouririne, M., Mehta, S. H., Hackworth, J. M., Tsang, S. & Durieux, M. E. (2015). Ondansetron Does Not Attenuate Hemodynamic Changes in Patients Undergoing Elective Cesarean Delivery Using Subarachnoid Anesthesia: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Trial. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 40(4), S. 344-348
- Trabelsi, W., Romdhani, C., Elaskri, H., Sammoud, W., Bensalah, M., Labbene, I., ... Howard, S. K. (2015). Clinical Study Effect of Ondansetron on the Occurrence of Hypotension and on Neonatal Parameters during Spinal Anesthesia for Elective Caesarean Section: A Prospective, Randomized, Controlled, Double-Blind Study. *Anesthesiology Research and Practice*, 15, S. 1-7
- Veese, M., Hofmann, T., Roth, R., Klöhr, S., Rossaint, R. & Heesen, M. (2012). Vasopressors for the management of hypotension after spinal anesthesia for elective caesarean section. Systematic review and cumulative meta-analysis. *Acta*

Anaesthesiologica Scandinavica, 56(7), S. 810-816

von Hundelshausen, B. & Mörtl, M. G. (2011). Geburtshilfliche Anästhesie und Analgesie. In *Die Geburtshilfe* (S. 1025-1057). Berlin, Heidelberg: Springer

Wang, M., Zhuo, L., Wang, Q., Shen, M. K., Yu, Y. Y., Yu, J. J. & Wang, Z. P. (2014). Efficacy of prophylactic intravenous ondansetron on the prevention of hypotension during cesarean delivery: A dose-dependent study. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 7(12), S. 5210-5216

Wang, Q., Zhuo, L., Shen, M. K., Yu, Y. Y., Yu, J. J. & Wang, M. (2014). Ondansetron Preloading with Crystalloid Infusion Reduces Maternal Hypotension during Cesarean Delivery. *American Journal of Perinatology*, 31(10), S. 913-921

Wartier, D. C., Campagna, J. A. & Carter, C. (2003). Clinical Relevance of the Bezold–Jarisch-Reflex. *Anesthesiology*, 98(5), S. 1250-1260

12 Abbildungs- / Tabellenverzeichnis

Titelbild: Graphical abstract R-/ S-Ondansetron (Kannappan, V. & Kanthiah, S. (2017).
Enantiopurity Assessment of Chiral Switch of Ondansetron by Direct Chiral HPLC.
Chromatographia, 80, S. 229-236)

Tabelle 1: Einteilung und Funktion von Nervenfasern (Larsen, 2013, S. 160).....8

Tabelle 2: Einteilung der Probandinnengruppe (M. Wang et al., 2014, S. 5211) 14

Tabelle 3: Inzidenz von Hypotension und Gebrauch von Medikamenten (Ortiz-Gómez et al.,
2017, S. 412)..... 15

Tabelle 4: Details der Studien bei Sectio Caesarea (Heesen et al., 2016, S. 982-985; Terkawi
et al., 2016, S. 852-854)..... 16

13 Anhang

Anhang I



Erklärung zur Diplomarbeit

Ich bestätige,

dass ich die vorliegende Diplomarbeit selbstständig verfasst habe und dass fremde Quellen, welche in der Arbeit enthalten sind, deutlich gekennzeichnet sind.

dass alle wörtlichen Zitate als solche gekennzeichnet sind.

dass ich das Prorektorat vorgängig informiere, wenn die Arbeit als Ganzes oder Teile davon veröffentlicht werden.

Ich nehme zur Kenntnis, dass das Bildungszentrum Xund über die Aufnahme der Diplomarbeit in der Bibliothek, einer Aufschaltung auf der Homepage des Bildungszentrums Xund oder auf Homepages von Fachgesellschaften entscheidet. Sie kann ebenso zu Schulungszwecken für den Unterricht in den NDS Studien AIN verwendet werden.

Ort und Datum:
Luzern, 30.04.2018

Vorname, Name:
Nils Scherer

Unterschrift:

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'N. Scherer', written over a horizontal line.

1.8.2017