



# OPIOIDFREIE ANÄSTHESIE BEI ADIPÖSEN PATIENTEN

Berner Bildungszentrum Pflege  
Nachdiplomstudium HF Anästhesiepflege  
Studiengang S017

Lisa Schären & Ludwig Reber

Tutorin: Michele Giroud

Bern, 28. Februar 2020

In der folgenden Arbeit wird Einfachheitshalber die männliche Form verwendet, darin eingeschlossen sind jedoch alle Geschlechtsformen.

# Abstract: Opioidfreie Anästhesie bei adipösen Patienten

## **Ziel:**

Die Adipositas ist ein weltweit zunehmendes Gesundheitsproblem. Dementsprechend steigt auch die Prävalenz der Anästhesien bei adipösen Patienten. Begleitende Nebenerkrankungen im respiratorischen, hämodynamischen und endokrinologischen Bereich sind beim Anästhesiemanagement zu berücksichtigen, um Komplikationen entgegenzuwirken. Durch die intraoperative Verabreichung von Opioiden werden dabei die meisten der Nebenerkrankungen negativ beeinflusst. Mit dem Konzept der opioidfreien Anästhesie (Opioidfree Anesthesia-OFA) von Jan P. Mulier soll dieser negativen Beeinflussung entgegengewirkt werden.

## **Methodik:**

In dieser Arbeit werden die anästhesierelevanten Veränderungen der Adipositas und deren Auswirkungen auf die Anästhesieführung erläutert. Die Wirkungsweise, Indikationen, sowie die Nebenwirkungen der meist gebrauchten Opioiden und deren Einfluss auf den Körper werden beschrieben. Ausgewählte Studien zur OFA und die erarbeiteten Konzepte von Jan P. Mulier werden dargelegt. Anhand der aktuellen Studienlage zeigen wir die zukünftig denkbaren Einsatzgebiete und Möglichkeiten dieses Konzeptes auf.

## **Ergebnisse:**

In der aktuellen Fachliteratur wird die OFA noch eher spärlich erwähnt. Dennoch wurden bisher einige klinische Studien und retrospektive Analysen mit vielversprechenden Resultaten durchgeführt. Allerdings gibt es gegenwärtig keine grossen epidemiologischen Studien, welche die Wirkung und Vorteile dieser Anästhesiemethode belegen. Weiter wird die unterschiedliche Durchführung der OFA in den jeweiligen Studien und Analysen kritisiert, was wiederum zu einer berechtigten Skepsis gegenüber der Thematik und den erzielten Resultaten innerhalb der Anästhesie führt.

## **Schlussfolgerungen:**

Das Konzept der OFA scheint bei der Betreuung von adipösen Patienten erfolgsversprechende Ergebnisse hervorzubringen. Durch die Multimodalität der Analgesie innerhalb der OFA wird es heutzutage versuchsweise ausserhalb dieser Patientengruppe eingesetzt. Ob sich die Anästhesietechnik längerfristig durchsetzt, könnte durch zukünftige Studien belegt werden.

1. Einleitung.....	3
1.1. Motivation/ Themenwahl .....	3
1.2. Ausgangslage/ Problembeschreibung .....	4
1.3. Fragestellung .....	5
1.4. Zielsetzung.....	5
1.5. Schwerpunkte/ Abgrenzung .....	5
1.6. Methodisches Vorgehen.....	6
2. Hauptteil .....	7
2.1 Adipositas .....	7
2.1.1. Definition der Adipositas .....	7
2.1.2 Formen .....	7
2.1.3. Physiologische Veränderungen .....	8
2.1.3. Pharmakologie und die Veränderungen mit der Adipositas.....	9
2.2. Opioide.....	10
2.2.1 Begriffserklärung & Einteilung.....	10
2.2.2. Anwendung im anästhesiologischen Alltag .....	10
2.2.3. Pharmakokinetik & Pharmakodynamik.....	11
2.2.4. Wirkungen und Nebenwirkungen .....	12
2.3. Opioidfreie Anästhesie (OFA).....	14
2.3.1. Definition.....	15
2.3.2. Indikationen und Kontraindikationen für eine OFA laut Mulier .....	15
2.3.3. Komplikationen der OFA im Vergleich zur OA .....	16
2.3.4. OFA Vorgehensweise .....	17
2.3.5. Aktuelle Studienlage .....	18
2.4. Co-Analgetika.....	20
2.4.1. Clonidin .....	20
2.4.2. Dexmedetomidin.....	21
2.4.3. Magnesium .....	22
2.4.4. Lidocain .....	23
2.4.5. Ketamin .....	24

2.4.6. Dexamethason.....	25
3. Schlussteil .....	26
3.1. Diskussion Lisa Schären .....	26
3.2. Diskussion Ludwig Reber .....	29
3.3. Schlussfolgerung Lisa Schären .....	30
3.4. Schlussfolgerung Ludwig Reber .....	32
3.5 Überprüfung der Fragestellung und Zielsetzung.....	34
4. Quellen .....	36
5. Anhang.....	48
5.1. Glossar.....	48

# 1. Einleitung

## 1.1. Motivation/ Themenwahl

Opioide gehören zu den ältesten und bis heute potentesten Mittel zur Therapie akuter und chronischer Schmerzen. Ihr Einsatz in der Anästhesie ist alltäglich und für einen Anästhesisten kaum mehr wegzudenken. Mit einer entsprechend hohen Dosis kann beinahe jeder Schmerzreiz ausgeschaltet werden. Dabei können jedoch eine Vielzahl von Nebenwirkungen entstehen. So müssen im Vorfeld pharmakokinetische Wirkungen wie die Distribution und Metabolisierung der einzusetzenden Substanzen in Betracht gezogen werden. Opioide, besonders Fentanyl, welches das meist eingesetzte Opioid im intraoperativen Bereich ist, weisen eine hohe Lipidlöslichkeit auf, wodurch auch ihr Verteilungsvolumen mit dem Grad der Adipositas steigt (Kratzer, 2012, S. 182). Dadurch erhöht sich das Risiko für Nebenwirkungen bei adipösen Patienten. Weiter kommt es postoperativ zu einem verlängerten hohen Plasmaspiegel von Opioiden, was zu einer verzögerten Erholung führen kann (Mulier, 2017). Aus diesen Gründen ist es eine grosse Herausforderung eine optimale Analgesie zu konzipieren, um bei adipösen Patienten in der postoperativen Phase ein verzögertes Aufwachen sowie respiratorische Komplikationen zu vermeiden.

Die erschwerenden Faktoren der Adipositas in der Anästhesie sind uns bekannt, jedoch verfügen wir noch über wenig Erfahrung in der Indizierung und Ausführung der jeweiligen anästhesiologischen Massnahmen. Das adäquate Einschätzen, wie viel Opioide einem Patienten verabreicht werden soll, gestaltet sich immer wieder als schwierig, da die Komorbiditäten wie auch die physiologischen Veränderungen (respiratorisch, hämodynamisch, endokrinologisch) berücksichtigt werden müssen.

Eine Anästhesieärztin erzählte uns ein erstes Mal von dem noch eher jungen Ansatz der OFA. Sie selbst wende dieses Konzept vor allem bei adipösen Patienten in der bariatrischen Chirurgie an. In Gesprächen mit anderen in der Anästhesie arbeitenden Fachpersonen erfahren wir, dass diese einer opioidarmen Anästhesie (Low Opioid Anesthesia-LOA) zwar positiv gegenüber eingestellt sind, jedoch den Ansatz der kompletten OFA eher kritisch betrachten.

So stellte sich uns die Frage, ob es nun möglich ist, eine suffiziente Analgesie durch eine OFA zu erreichen. Wie sieht der postoperative Behandlungserfolg aus? Mit welchen Risiken, Nebenwirkungen und Komplikationen muss bei der Verabreichung der in der OFA eingesetzten Medikamente gerechnet werden?

Da es ein aktuelles Thema ist, generell noch nicht viel darübergeschrieben wurde und in der Praxis im Allgemeinen noch nicht etabliert ist, möchten wir mit dem Schreiben dieser Arbeit die Antworten zu diesen Fragen erhalten.

## 1.2. Ausgangslage/ Problembeschreibung

Die Adipositas ist ein weltweit zunehmendes Gesundheitsproblem in Industrienationen sowie in Schwellenländern. Die zunehmende Prävalenz führt dazu, dass immer mehr Anästhesien bei adipösen Patienten durchgeführt werden. Übergewicht und vor allem die Adipositas zählen zu den Risikofaktoren für das metabolische Syndrom mit Folgekrankheiten wie der arteriellen Hypertonie (AHT), koronaren Herzkrankheit (KHK), Diabetes mellitus Typ 2 (D.m. 2) sowie einigen respiratorischen Erkrankungen (z.B.: obstruktives Schlafapnoesyndrom - OSAS). Diese respiratorischen, hämodynamischen und endokrinologischen Veränderungen sind beim Anästhesiemanagement zu berücksichtigen. Die Pharmakokinetik bei adipösen Patienten ist aufgrund der unterschiedlichen Verteilungsvolumen sowie im Bereich der Metabolisierung verändert. Im Vergleich zu Normalgewichtigen haben Adipöse weniger Gesamtkörperflüssigkeit, ein erhöhtes Blutvolumen, mehr Fettgewebe und eine höhere fettfreie Körpermasse (Lean-body weight- LBW, siehe Glossar) (Kratzer, 2012, S. 182-186).

Demzufolge gilt es bei der Betreuung adipöser Patienten rasch diese verschiedensten Co-Faktoren und individuellen Patientenegebenheiten zu erkennen, um entsprechend darauf reagieren zu können. Daher stellt sich die Aufrechterhaltung einer stabilen Anästhesie sowie die Gewährleistung einer adäquaten postoperativen Schmerzlinderung als eine Herausforderung dar. Verschiedene Konzepte werden immer wieder erstellt, um ein möglichst komplikationsarmes perioperatives Management gewährleisten zu können. Ein noch junger Ansatz dazu stellt die OFA dar.

Bei der OFA wird intraoperativ auf Opioide verzichtet und mit Regionalanästhesieverfahren sowie Co-Analgetika gearbeitet. Das Ziel einer OFA ist es, die Nebenwirkungen, welche durch Opioide verursacht werden, zu vermeiden und trotzdem eine gleichwertige perioperative Analgesie sicherstellen zu können. (Mulier, 2015b)

In den letzten Jahren wurden vermehrt Studien, Fallberichte sowie kleine Zukunftsaussichten über die OFA publiziert. Die Studien weisen besonders auf die Vorteile bei der Betreuung von adipösen Patienten hin.

### 1.3. Fragestellung

Während unserer Diplomarbeit wollen wir uns bis im Februar 2020 folgende Fragen beantworten:

- Wie definiert sich eine OFA und welche Medikamente können dafür eingesetzt werden?
- Welche Vor- und Nachteile bringt eine OFA im Vergleich zu der einer opioidbasierten Anästhesie (OA) für den adipösen Patienten in der perioperativen Phase?

### 1.4. Zielsetzung

Folgende Ziele leiten wir für unsere Themenbearbeitung ab:

- Wir beschreiben die pathologischen Veränderungen der Adipositas und die daraus entstehenden Veränderungen für die Anästhesie.
- Wir fassen die Merkmale einer OFA zusammen und beschreiben mögliche Vorteile. Dabei gehen wir auf die Medikamente: Lidocain, Ketamin, Magnesium, Clonidin, Dexmedetomidin und Dexamethason sowie der jeweiligen Indikation, Kontraindikation, Wirkung und Nebenwirkung ein.
- Wir definieren die pflegerischen und medizinischen Vorteile, welche sich aus der OFA ergeben.

### 1.5. Schwerpunkte/ Abgrenzung

In dieser theoriegestützten Themenbearbeitung können nicht alle Adipositas bezogenen anästhesiologischen Komplikationen genannt und bearbeitet werden, da dies die Vorgaben der Diplomarbeit überschreiten würde. Zudem berücksichtigen wir die chirurgischen Komplikationen, welche sich auf die intraoperative und postoperative Phase auswirken können, nicht. Weiter schliessen wir Kinder und Jugendliche als Patienten von unserer Arbeit aus. Wir wollen uns nur auf die meist eingesetzten Medikamente in der OFA, welche auch bei uns in der Praxis gebraucht werden, konzentrieren. Dies betrifft: Ketamin, Magnesium, Lidocain, Clonidin, Dexmedetomidin und Dexamethason. Dabei wird nur auf die Anwendung bei adipösen Patienten eingegangen, welche regulär eingetreten sind und für einen elektiven Eingriff hospitalisiert werden. Auch nicht eingegangen wird auf die Wirkung bei Patienten mit chronischen Schmerzen oder Suchterkrankungen. Die Thematik der Hyperanalgesie wird prägnant erwähnt, in der Arbeit jedoch nicht weiterbearbeitet.

## 1.6. Methodisches Vorgehen

Zu Beginn unserer Arbeit suchen wir nach Literaturen, Studien, Berichten, Artikeln usw., welche die Auswirkungen der OFA, mit den einzelnen dazugehörigen Medikamenten, auf die perioperative Phase von adipösen Patienten beschreiben. Des Weiteren wollen wir den Vergleich zu einer OA herstellen. Dazu verwenden wir auf Pubmed, Springerlink, Bibnet Schlagwörter wie: Bariatric Surgery, Adipositas, Opioidfree anesthesia, Ketamin, Magnesium, Clonidin, Lidocain, Dexmedetomidin und Dexamethason. Aufgrund der Datenlage verwenden wir in unserer Arbeit auch Studien, die älter als 5 Jahre alt sind. Desweiteren suchen wir in der Praxis das Gespräch mit anderen Anästhesiepflegenden und Anästhesieärzten, um mehr über die praktische Anwendung der OFA zu erfahren.

## 2. Hauptteil

### 2.1 Adipositas

Die Adipositas ist ein weltweit zunehmendes Gesundheitsproblem. Durch die ansteigend motorisierende Mobilität, zunehmende sitzende Tätigkeiten sowie unausgewogene Ernährung steigen die Fälle der Adipositas zunehmend. Die Schweiz ist von dieser gesellschaftlichen Veränderung nicht verschont geblieben. Aus einer Erhebung des Bundesamtes für Gesundheit (BAG) aus dem Jahr 2017 sind in der Schweiz ca. 43% der Bevölkerung übergewichtig. Diese 43% können nochmals in zwei Gruppen unterteilt werden, 30% der gesamten Bevölkerung sind im Bereich der Präadipositas und 13% verfügen über einen Adipositas-Grad I bis III (siehe Glossar). Die Adipositas ist daher ein Krankheitsbild, das uns in unserem normalen Arbeitsalltag häufig begegnet und uns aufgrund der damit assoziierten Folge- und Begleiterkrankungen vor Herausforderungen stellt. Die erschwerte Sicherung der Atemwege, das obstruktive Schlafapnoesyndrom (OSAS), Herz-Kreislaufkrankungen sowie die metabolischen Veränderungen, sind nur einige der Erkrankungen, welche uns im Anästhesiealltag bei der Behandlung von adipösen Patienten begegnen. Daher wird ein Umdenken des Anästhesiekonzeptes und das Antizipieren von Massnahmen auf die individuellen Veränderungen und Bedürfnisse des Patienten notwendig (BAG, 2017).

#### 2.1.1. Definition der Adipositas

Die Adipositas wird bei der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als ein Übermass an Körperfett definiert, das zu unerwünschten Folgen für Wohlbefinden und Gesundheit führt. Die Ursache für Übergewicht ist ein Missverhältnis zwischen der Energiezufuhr und des Energieverbrauchs. Die durch Nahrung aufgenommene Energie wird infolge des Bewegungsmangels nicht oder nur teilweise verbraucht und somit als Fett im Körper gespeichert (WHO, 2006).

#### 2.1.2 Formen

Bei der Adipositas werden zwei Typen unterschieden. Die Frauen weisen meist den gynoiden Typ auf, welcher sich durch eine periphere Fettverteilung kennzeichnet (auch als Birnen-Typ bekannt). Bei den Männern ist der androide Typ häufiger, dieser zeichnet sich durch die überwiegend zentrale Fettverteilung aus (auch als Apfel-Typ bekannt). In Untersuchungen hat man herausgefunden, dass der Unterschied des Gesamtkörpergewichts im Vergleich zu normalgewichtigen Patienten, bei adipösen Patienten zu ca. 80% aus einer erhöhten

Körperfettmasse und zu ca. 20% aus einer Zunahme der fettfreien Masse resultiert (Fudickar & Bein, 2019, S. 242).

### 2.1.3. Physiologische Veränderungen

Je nach Ausmass der Adipositas stellen das Atemwegsmanagement, die kardiopulmonalen sowie pharmakologischen Veränderungen die grössten Herausforderungen für die Anästhesie dar.

**Respiratorische Veränderungen:** Die pulmonalen Veränderungen entstehen entweder direkt durch das Übergewicht oder durch eine der Begleiterkrankungen. Die Fettmassen am Thorax und Abdomen sowie das intraperitoneale Fett führen zu einer Kompression des Thorax. Dies reduziert die funktionelle Residualkapazität (FRC) sowie das expiratorische Reservevolumen (ERV). Weiter sinkt die Compliance und der Atemwegswiderstand nimmt zu. Mit der Abnahme der FRC kommt es zum Verschluss der Alveolen. Bei ausgeprägter Adipositas mit deutlich reduzierter FRC kann es schon bei normaler Spontanatmung dazukommen. Der Verschluss führt zu einer Verschlechterung des Ventilations-Perfusionsverhältnisses. Diese Eigenschaft hat vor allem bei der Ein- und Ausleitung einer Allgemeinanästhesie grosse Bedeutung, da die FRC in Rückenlage und durch die zusätzliche Muskelrelaxation bis zu 40% abnimmt. Es kommt zur Bildung von Atelektasen und so zu einem pulmonalen Rechts-Links-Shunt, bei dem sauerstoffarmes Blut zurück ins arterielle System gelangt. Die Oxygenation des Patienten verschlechtert sich (Lewandowski & Turinsky, 2008, S. 233-234).

**Obstruktives Schlafapnoesyndrom (OSAS):** Bei einem OSAS kommt es trotz erhaltenem zentralen Atemstimulus durch den Tonusverlust der oropharyngealen Muskulatur zu einer Limitierung des Atemflusses, bis hin zum kompletten Verschluss der oberen Atemwege. Die zentrale Weckreaktion führt zu einem gesteigerten Muskeltonus und somit zur Wiedereröffnung der Atemwege. Adipöse Patienten sind durch Fettablagerungen im Bereich der oberen Atemwege stärker gefährdet an einem OSAS zu erkranken. Im Alltag der Anästhesie kann das OSAS in allen Phasen der Betreuung zur Herausforderung werden. Aufgrund einer zu starken Prämedikation, einer Sedation während der Regionalanästhesie oder der Restsedierung nach der Ausleitung einer Allgemeinanästhesie kann es in Kombination mit einem OSAS zu Apnoephasen und Sättigungsabfällen kommen (Fudickar & Bein, 2019, S. 247).

**Kardiovaskuläre Veränderungen:** Übermässiges Fettgewebe führt zu einem erhöhten Blutgesamtvolumen und dadurch zu einem gesteigerten Herzzeitvolumen (HZV). Das zusätzliche Blutvolumen dient der Perfusion des Fettgewebes, welches eine hohe metabolische Aktivität besitzt. Je nach Dauer und Ausprägung der Adipositas entstehen

hämodynamische und strukturelle Veränderungen am Herzen. So können sich Erkrankungen, wie die AHT, Herzinsuffizienz oder ischämische Herzerkrankungen entwickeln. Neben dem D.m. 2 sind diese für die erhöhte Morbidität und Mortalität der adipösen Patienten entscheidend (Fancis & Boemke, 2012, S. 28-34).

**Renale Veränderungen:** Speer et. al. (2019, S.4) stellen fest, «insbesondere bei Personen mit einem BMI >30kg/m<sup>2</sup> [besteht] ein erhöhtes Risiko der zunehmenden Nierenfunktionseinschränkung (das heisst eines GFR-Abfalls, siehe Glossar) und ein erhöhtes Mortalitätsrisiko ».

**Endokrine Veränderungen:** Der androide Adipositas-Typ wird als Risikofaktor für die D.m.2-Erkrankung definiert. Eine Kombination aus der Insulinresistenz von Muskulatur und Leber wie auch des Fettgewebes spielen bei der Entstehung der Erkrankung eine zentrale Rolle. Bei der Ausbildung des D.m.2 haben genetische wie auch Umweltfaktoren eine entscheidende Bedeutung. Die genauen pathologischen Mechanismen sind dabei noch unbekannt (Blüher, 2012, S. 44-48). Durch die Adipositasforschung der letzten Jahrzehnte wurde zudem festgestellt, dass das Fettgewebe ein sehr aktives endokrines Organ ist, welches eine Vielzahl von bioaktiven Peptiden produziert. Diese aus dem Fettgewebe sezernierten Peptide verfügen über eine auto- und parakrine sowie systemische Wirkung (Blüher, 2012, S. 44-48).

### 2.1.3. Pharmakologie und die Veränderungen mit der Adipositas

Das Verteilungsvolumen (siehe Glossar) eines Arzneistoffes ist abhängig von dessen physikochemischen Eigenschaften. Durch den erhöhten Körperfettanteil bei adipösen Patienten entstehen pharmakokinetisch (siehe Glossar) relevante Unterschiede bezüglich des Verteilungsvolumens. Beim Einsatz von lipophilen Arzneistoffen kommt es daher zu einer vergrösserten Aufnahme im Körperfett, was sich in einem ebenso vergrösserten Verteilungsvolumen zeigt. Lipophobe Arzneistoffe weisen durch die erhöhten Fettmassen ebenfalls ein vergrössertes Verteilungsvolumen auf, diese Erhöhung ist jedoch nur marginal. Auf Grund dieser Veränderungen sollte beim Gebrauch von lipophilen Arzneimitteln bei adipösen Patienten, nach gegenwärtigem Wissenstand, die Initialdosis nach dem angepassten Körpergewicht (Adjusted body weight- ABW, siehe Glossar) erfolgen, um hämodynamische Nebenwirkungen zu vermeiden (Fudickar & Bein, 2019, S. 246). Hingegen sollten die Dosen bei lipophoben Arzneimitteln nach der Berechnung der fettfreien Körpermasse erfolgen (Lean body weight- LBW, siehe Glossar) (Kratzer, 2012, S. 182-186).

Die Halbwertszeit bei adipösen Patienten wird durch die Veränderungen der Gesamtkörperclearance und dem Verteilungsvolumen verlängert. Gerade lipophile Arzneimittel akkumulieren sich im Fettgewebe und verlängern die Halbwertszeit durch ihr

langsames Übergehen ins zentrale Kompartiment nach dem Absetzen. Aufgrund der niedrigen Durchblutungsrate im Fettgewebe entsteht der verlangsamte Rückstrom (Kratzer, 2012, S. 182-186).

## 2.2. Opiode

### 2.2.1 Begriffserklärung & Einteilung

Opiode sind Substanzen mit morphinartiger Wirkung und werden für den Einsatz in der Medizin vollsynthetisch hergestellt (Larsen, 2018, S.67). Unterschieden werden sie in niedrigpotente und hochpotente Opiode, sowie in reine Rezeptor-Agonisten mit hoher intrinsischer Aktivität (hohe Wirkstärke), in partielle Rezeptor-Agonisten mit geringerer intrinsischer Aktivität und in Rezeptor-Antagonisten ohne intrinsische Aktivität. Des Weiteren gibt es auch gemischte Agonisten-Antagonisten. Durch die unterschiedliche Affinität sowie intrinsische Aktivität manifestieren sich die verschiedenen klinischen Wirkungen (Larsen, 2018, S. 68).

### 2.2.2. Anwendung im anästhesiologischen Alltag

Das Einsatzgebiet der Opiode in der Anästhesie betreffen die Prämedikation, die Allgemeinanästhesie-Einleitung und -Aufrechterhaltung. In der postoperativen Phase beeinflussen sie ausserdem das Aufwachverhalten sowie das Allgemeinbefinden der Patienten.

Für den intraoperativen Gebrauch kommen häufig die Opiode Fentanyl, Sufentanil, Alfentanil, Morphin, Pethidin und Remifentanil zum Einsatz, wobei deren Darreichungsform unter anderem intrathekal wie bei der Spinalanästhesie, epidural, intravenös wie auch subkutan erfolgen kann. Ihre pharmakologische Wirkung ist dabei abhängig von der applizierten Dosis sowie der jeweiligen Affinität zu den Opiodrezeptoren ( $\mu$ ,  $\delta$  und  $\kappa$ - Rezeptoren), jedoch auch von weiteren Faktoren, wie der Verteilung und Dichte dieser Rezeptoren im Gewebe (peripher, zentral), der Opioid-Konzentration am Rezeptor, der Metabolisierung und Exkretion, sowie der Lipophilie des Opioids mit dem dadurch entsprechenden Verteilungsvolumen. Durch die Lipophilie der Opiode induzieren sie nicht nur periphere, sondern auch zentrale Wirkungen, da sie die Blut-Hirn-Schranke besser penetrieren können. (Ippolito et al., 2016, S. 235-242).

Für die Anästhesie sind vor allem die Effekte auf das zentrale Nervensystem (ZNS) von Bedeutung. Ist die Affinität und die intrinsische Aktivität eines Opioids dort ausreichend hoch, wird am Opiodrezeptor ein analgetischer Effekt ausgelöst. Auf der anderen Seite können

Lisa Schären & Ludwig Reber

auch Nebenwirkungen des ZNS ausgelöst werden, wie die Atemdepression bis hin zur Apnoe, Bradykardie, Nausea, Emesis usw. Die Folgen weiterer Nebenwirkungen, wie beispielsweise verzögerte Magenentleerung, Obstipation, Harnverhalt usw., sollten zwar auch berücksichtigt werden, sind in der Anästhesie im Vergleich jedoch weniger von Bedeutung. All diese verschiedenen Nebenwirkungen treten häufig als Folge pharmakokinetischer und -dynamischer Wechselwirkungen auf. Ein weiterer Einflussfaktor ist die individuell erforderliche Opioid-Dosis, welche nötig ist, um einen Schmerzreiz zu dämpfen. So ist es wichtig diese Medikamente den unterschiedlichen klinischen Anforderungen, sowie der individuell nötigen Analgesie intraoperativ und dem Patienten mit seinen unterschiedlichen Komorbiditäten angepasst zu dosieren, wie auch die allenfalls entstehenden Nebenwirkungen zu kennen und entsprechend reagieren zu können. Dies gilt es besonders bei Risikopatienten zu beachten, welche mit einer erhöhten Inzidenz von Opioid verursachten Nebenwirkungen verbunden sind. Davon betroffen sind vor allem ältere und adipöse Patienten (Ippolito et al., 2016, S. 235-242).

### 2.2.3. Pharmakokinetik & Pharmakodynamik

**Pharmakokinetik:** Nach Applikation eines Opioids durchdringen die lipophilen Substanzen (wie Fentanyl) die Blut-Hirn-Schranke schneller als die hydrophilen. Jedoch sammeln sie sich so auch mehr in den peripheren Kompartimenten des Körpers (wie im Fettgewebe) an und entgehen so der Biotransformation durch die Leber. Dies führt zu einem vergrößerten Verteilvolumen sowie zu einer verlängerten Eliminationshalbwertszeit. Remifentanil ist das relevanteste Opioid, welches nicht lipophil und somit auch nicht davon betroffen ist. Nach der Verteilung in den Geweben des Körpers fällt die Plasmakonzentration ab, wodurch ein Konzentrationsgradient in die andere Richtung und so ein Abstrom unter anderem aus dem Gehirn entsteht. Fast alle Opioide werden durch die Leber metabolisiert und schlussendlich durch die Niere eliminiert. Der Abbau von Remifentanil allerdings findet durch die unspezifische Esterase im Plasma statt (Ippolito et al., 2016, S. 239).

**Pharmakodynamik:** Opioidrezeptoren sind nicht nur im ZNS, wie im Kortex, Thalamus, Hypothalamus sowie in Strukturen des limbischen Systems und der Medulla oblongata vorhanden, sondern auch in der Peripherie auf den terminalen Nervenendigungen, sowie auf spinaler Ebene im Bereich des Hinterhorns. Diese Opioidrezeptoren werden in  $\mu$ ,  $\kappa$  und  $\delta$ -Rezeptoren eingeteilt, wobei die  $\mu$ -Rezeptoren nochmals in  $\mu_1$  und  $\mu_2$ -Untergruppen unterschieden werden. Die  $\mu_1$ -Rezeptoren sind vor allem an der supraspinalen-subkortikalen Analgesie (Schmerzumschaltstellen im Stammhirn) beteiligt, wobei der Agonismus an die  $\mu_2$ -Rezeptoren eine Hypoventilation, Bradykardie, physische Abhängigkeit und Euphorie verursachen kann. Die Erregung der  $\kappa$ -Rezeptoren, wovon es 3 Subtypen gibt, vermitteln

ebenfalls Analgesie, jedoch auch Sedierung aufgrund der hohen Rezeptordichte im Kortex. Die  $\kappa$  1-Rezeptoren sind vor allem für eine Analgesie auf spinaler Ebene verantwortlich und die  $\kappa$  3-Rezeptoren für diejenige auf der supraspinalen Ebene. Die Wirkung der  $\kappa$  2-Rezeptoren ist unbekannt. Die  $\delta$ -Rezeptoren mit den  $\delta$ 1- und  $\delta$  2-Untertypen rufen eine Analgesie auf supraspinaler Ebene, jedoch vor allem auf spinaler Ebene hervor. Daneben kann es auch zu weiteren Wirkungen kommen, wie Hypotonie oder Toleranzentwicklung (Larsen, 2018, S. 68).

Peripher unterdrücken die Opiode die Erregungsweiterleitung nozizeptiver Reize und die Freisetzung exzitatorischer, proinflammatorischer Neuropeptide, wie die Substanz P. So entstehen unterschiedliche Wirkungsmechanismen, je nachdem, wo und an welche Rezeptoren die Opiode binden (Ippolito et al., 2016, S. 234) (Lewandowski & Bein, 2012, S. 188).

#### 2.2.4. Wirkungen und Nebenwirkungen

Bei der Verabreichung von Opioiden ist es wichtig sich deren Nebenwirkungen bewusst zu sein. Folgend werden diese im Allgemeinen sowie die Auswirkungen im Speziellen bei Patienten mit Adipositas beschrieben.

**Atemdepression:** In hohen Dosen führen Opiode durch eine direkt dämpfende Wirkung der Atemzentren in der Medulla oblongata zu einer Atemdepression, da die Reaktion dieser Zentren auf das ansteigende  $\text{paCO}_2$  (siehe Glossar) vermindert wird. Im schlimmsten Fall kann es dadurch zu apnoeischen Phasen kommen. Da sie zudem die Abduktoren der Kehlkopf- und Rachenmuskulatur inhibieren und somit den Durchmesser der oberen Atemwege reduzieren, gilt es besonders bei adipösen Patienten Acht zu geben, da dort eine erhöhte Inzidenz an schlafbezogener Atmungsstörungen (wie OSAS) vorliegt (Ippolito et al., 2016, S. 234).

**Muskelrigidität:** Opiode können vor allem bei älteren Patienten und nach schneller Bolusinjektion höherer Dosen (besonders von Remifentanyl) den Muskeltonus erhöhen. Betroffen sind dabei hauptsächlich die Muskeln von Thorax, Abdomen und Kehlkopf (Casserly et al., 2019). Durch die Thoraxrigidität kann es zu einer erschwerten Ventilation mit folgender Hypoxie und Hyperkapnie kommen (Ippolito et al., 2016, S. 237). Da bei adipösen Patienten aufgrund des breiteren Halsumfangs, Begleiterkrankungen wie OSAS usw., ohnehin bereits mit einer schwierigen Maskenbeatmung gerechnet werden muss, kann diese durch eine Thoraxrigidität noch verschlechtert werden. Dadurch könnte es aufgrund der verkleinerten FRC rasch zu einer Hypoxämie kommen.

**Miosis:** Ein weiterer Nebeneffekt, den alle Opiode verursachen, ist die Miosis (Pupillenkonstriktion). Dies geschieht aufgrund einer Stimulierung der  $\mu$ -Rezeptoren im

sogenannten Edinger-Westphal-Kern (Teil des Nervus oculomotorius). Bei ausgeprägter Hypoxie oder bei fehlender Opioidwirkung können sich die Pupillen allerdings wieder erweitern (Mydriasis) (Larsen, 2018, S. 71).

**Nausea und Emesis:** Dosisabhängig können Opiode Nausea und Emesis auslösen. Diese entsteht durch eine Aktivierung der Opioidrezeptoren in der Area postrema, welche Teil des Brechzentrums im Hirnstamm darstellt. Multiple Studien zeigen, dass die Gabe von Opioiden mit einer erhöhten Inzidenz von postoperativer Nausea und Vomitus (PONV) verbunden ist. In der bariatrischen Chirurgie könnte dies in der postoperativen Phase den Erfolg der Operation gefährden (Larsen, 2018, S. 71).

**Bradykardie:** Vor allem bei der intravenösen Verabreichung von Remifentanil und Alfentanil kann es durch die Bindung zentraler  $\mu$ -Rezeptoren zu einer Sympathikolyse kommen. Daneben bewirkt dieser Agonismus eine Aktivierung kardioinhibitorischer, vagaler Efferenzen, was zu einer negativ chronotropen Wirkung führen kann. Zudem wird durch die Reizung der Opioidrezeptoren auf den Endothelzellen des Herzens Stickstoffmonoxid (NO) freigesetzt, wodurch eine Vasodilatation ausgelöst wird (Ippolito et al., 2016, S. 236).

**Hypotonie:** Aufgrund einer Dämpfung des vasomotorischen Zentrums in der Medulla oblongata wird eine Dilatation der Arteriolen und so ein Abfall des systemischen Widerstandes bewirkt. Daneben hemmen Opiode die kardiovaskulären Kompensationsreaktionen (wie den Baroreflex) bei einem orthostatischen Blutdruckabfall. Dieser Effekt, wie auch die Verabreichung von Morphin, welches zusätzlich Histamin freisetzt, könnte bei einem Lagerungswechsel (Antitrendelenburglagerung, Beach-Chair-Lagerung, siehe Glossar) zu einer starken Hypotonie führen. Zudem wird eine Wirkung auf die Kapazitätsgefäße vermutet, wodurch ein Vorlastabfall verursacht wird. Dadurch könnte aufgrund des Frank-Starling-Mechanismus das Schlagvolumen abnehmen und dadurch nachfolgend auch das HZV, welches bei adipösen Patienten eigentlich höher sein sollte (Larsen, 2018, S. 72).

**Pruritus:** Vermutet wird eine zentrale Rezeptorstimulation und weniger eine Histamin Ausschüttung (Ippolito et al., 2016, S. 236).

**Hypnosedative Wirkung:** Durch eine opioidinduzierte Dämpfung des ZNS sowie durch eine Hemmung von Neuronen im aufsteigenden, aktivierenden Teil der Formatio reticularis (siehe Glossar) kann die Vigilanz vermindert werden (Forth et al., 2017, S. 232).

**Obstipation:** Aufgrund der Stimulation der zirkulären Muskulatur und Hemmung der longitudinalen Muskulatur des Magen-Darm-Traktes kann es zu Spasmen und Obstipation kommen (Ippolito et al., 2016, S. 236).

**Harnverhalt:** Die Tonuserhöhung des Harnblasensphinkters kann zu einem Harnverhalt führen. Weiter entsteht eine antidiuretische Wirkung, wahrscheinlich aufgrund einer Hemmung des antidiuretischen Hormons (ADH) (siehe Glossar) (Larsen, 2018, S. 73).

**Hyperalgesie:** Wird als ein Phänomen beschrieben, bei welchem es durch die Gabe von Opioiden (vor allem durch hochdosiertes Remifentanyl, jedoch auch durch hohe Dosen an Fentanyl) zu einer nachfolgenden, paradoxen Zunahme der Schmerzempfindlichkeit kommt. Die Folge ist ein erhöhter Verbrauch an Analgetika. Als Ursache wird eine zentrale Sensibilisierung beschrieben. Die Metaanalyse von C. Santonocito et al. (2018), in welcher 27 Studien miteinbezogen wurden, zeigt auf, dass die intraoperative Gabe von Remifentanyl mit einer signifikanten Erhöhung der akuten Schmerzen postoperativ und einem erhöhten Bedarf an Morphin verbunden war. Diese wird auch in anderen Studien und Reviews beschrieben und meistens ab einer Applikationsdosis von über 0,2mcg/kg Körpergewicht pro Minute. Aufgrund all diesen postoperativen Nebenwirkungen wird das Schmerzmanagement mit Opioiden schwierig. Besonders die Atemdepression stellt bei adipösen Patienten ein grosses Risiko dar und kann schwerwiegende Folgen nach sich tragen.

### 2.3. Opioidfreie Anästhesie (OFA)

In den letzten 50 Jahren seitdem das Opioid Fentanyl synthetisiert wurde, wurden diverse Forschungen und Untersuchungen mit nicht-opioiden Medikamenten zur Analgesie durchgeführt. So zeigte beispielsweise De Kock et al. (1992), dass die Zugabe von Alpha-2-Agonisten (siehe Glossar) postoperativ zu einer Reduzierung an Opioiden führen kann. In den folgenden Jahren wurden immer mehr Co-Analgetika hinzugefügt, um an Opioiden sparen zu können. Jan Paul Mulier, ein belgischer Anästhesist, fügte dann 2011 Lidocain, Ketamin, Magnesium, Dexamethason und Dexmedetomidin hinzu und baute so ein neues Behandlungskonzept auf. Durch die Kombination dieser Medikamente wurde es möglich eine opioidsparende oder sogar opioidfreie Anästhesie zu entwickeln und so schliesslich die negativen Wirkungen der Opioide zu reduzieren. Über dessen Auswirkungen führte Mulier seither mehrere Untersuchungen und Studien durch. Besonders in der bariatrischen Chirurgie wendet er dieses neue Konzept seit Jahren an und stellte in mehreren Berichten und Vorträgen seine positiven Resultate dar. So gewann die OFA in den letzten Jahren als Anästhesiekonzept immer mehr an Popularität, vor allem auch, weil sich das Patientenkollektiv (Zunahme der adipösen Patienten) veränderte. Das Hauptziel der OFA sei eine sympathische Blockade zu erreichen, jedoch sollen auch die drei Säulen der Anästhesie (Hypnose, Analgesie, Relaxation) sowie eine hämodynamische Stabilität ohne Opioide abgedeckt werden können (Mulier, 2017).

### 2.3.1. Definition

Die OFA ist eine multimodale Anästhesietechnik, die Hypnotika, Co-Analgetika wie N-Methyl-D-Aspartat-Antagonisten (NMDA-Antagonisten, siehe Glossar), Antiphlogistika, Alpha-2-Agonisten, Lokalanästhetika sowie periphere Nervenblockaden einsetzt. Die Verabreichung von Opioiden soll hier prä- und intraoperativ bis zum Aufwachen des Patienten vermieden werden. Bei Regionalanästhesien dürfen ebenfalls keine Opiode hinzugefügt werden. Die Begründung der OFA basiert auf dem Ziel, die durch Opiode verursachten Nebenwirkungen vermeiden zu können. Gegenwärtig ist die Adipositas die beste Indikation für eine OFA. Besonders die Atemdepression wird hier als die Hauptkomplikation angesehen. Weitere Nebenwirkungen wie Nausea und Emesis könnten mit dieser Technik ebenfalls reduziert werden (Mulier, 2015b).

In Jan P. Muliers Berichten schreibt er, dass Analgesie besonders postoperativ im wachen Zustand wichtig sei. Perioperativ sei jedoch eine stabile Anästhesie von Bedeutung. Der Patient erhalte Hypnotika und könne so nur postoperativ bewusst Schmerzen verspüren. Ziel ist es mit Hilfe der Kombination verschiedener nichtopioiden Medikamenten den Sympathikus zu unterdrücken, um so eine ausreichende Perfusion der Organsysteme gewährleisten zu können (Mulier et al., 2018).

### 2.3.2. Indikationen und Kontraindikationen für eine OFA laut Mulier

#### Indikationen:

Mulier fasste 2015 die Hauptindikationen für eine OFA zusammen und stellte diese in einem Vortrag vor. Daraus wird ersichtlich, dass wie bereits erwähnt, Patienten mit Adipositas sowie OSAS, an oberster Stelle liegen.

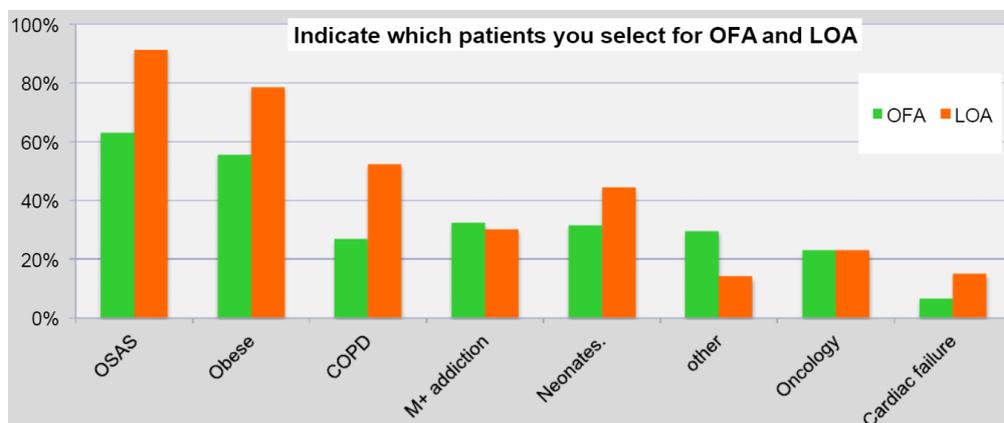


Abb. Nr. 1: Who, when, why Opioid free anesthesia. Overview of actual use of OFA worldwide (Mulier, 2015).

2017 fügten Mulier und Dekock in ihrer Arbeit den Risikofaktor PONV als weitere Indikation für die Durchführung einer OFA hinzu (Mulier & Dekock, 2017).

### Kontraindikationen:

Bei Patienten mit akuter Koronarischämie, Koronarstenose, allgemeiner KHK oder cerebrovaskulärer Erkrankung, extremer Bradykardie, AV-Blöcke, hypovolämem Schock oder Polytrauma, sollte die OFA nicht angewendet werden. Der vasodilatatorische Effekt von Clonidin oder Dexmedetomidin könnte die hämodynamische Stabilität negativ beeinflussen. Weiter würde sich die Steuerung einer unkontrollierten Hypotension bei akuten Blutungen als schwierig gestalten und sollte beispielsweise besser mit Remifentanyl aufgrund dessen kurzen Halbwertszeit, durchgeführt werden. Angesichts der fehlenden epidemiologischen Studien, die den Einsatz der OFA bestätigen, können aktuell die Kontraindikationen für die OFA an den Kontraindikationen der verwendeten Medikamente abgeleitet werden (Javier, 2017).

### 2.3.3. Komplikationen der OFA im Vergleich zur OA

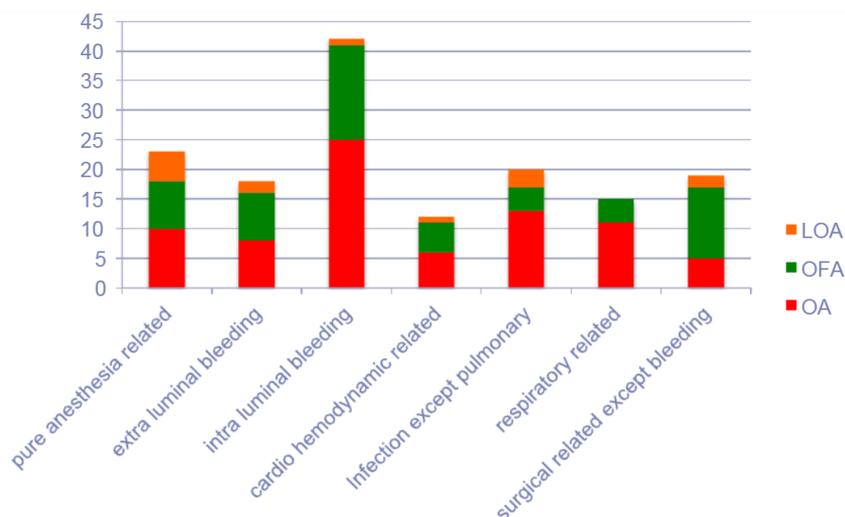


Abb. Nr. 2: Indicate which patients you select for OFA and LOA (Mulier, 2015).

Die OFA habe im Vergleich mehr chirurgisch bezogene Komplikationen, währenddessen die OA mehr postoperative respiratorische Komplikationen aufweise (Mulier, 2015a).

Mulier & Dillemans (2019) weisen bei ihrer retrospektiven Analyse darauf hin, dass die Erfahrung des Anästhesieteams mit der OFA sowie die Erfahrung des Operationsteams mit dem jeweiligen Eingriff einen Einfluss auf das Outcome der OFA hat. Auch sei besonders auf eine ausreichende Relaxation (Post Tetanic Count- PTC zwischen null bis vier, siehe Glossar) intraoperativ zu achten.

### 2.3.4. OFA Vorgehensweise

Zurzeit gibt es noch keine einheitliche Definition oder Übereinstimmung darüber, in welcher Dosierung und Kombination welche Medikamente am besten für eine OFA geeignet sind. Es geht allgemein darum, Medikamente zu verwenden, welche synergetisch analgetisch wirken, wie beispielsweise die Kombination aus NMDA-Antagonisten und Alpha-2-Agonisten und dabei keine Nebenwirkungen, wie die Opiode zu verursachen. Mulier liefert in mehreren Berichten seine möglichen Herangehensweisen zur Durchführung der OFA. So beschreibt er, dass man möglichst auf regionale Verfahren ausweichen sollte. Ist dies nicht möglich, sollten Medikamente verwendet werden, welche die sympathische Reaktion des Körpers auf eine Schmerzreaktion reduzieren. So führt er seit 2010 die meisten seiner Allgemeinanästhesien (besonders bei bariatrischen Eingriffen) opioidfrei durch. 2017 wurde von Mulier und Igor Zadonsky eine Vorgehensweise vorgestellt:

#### **Prämedikation:**

- Clonidin 150mcg oder Lyrica, Gabapentine 150-300mg per os

#### **Einleitung:**

Direkt nach gelegter Infusion, spätestens 10 Minuten vor Induktion, sollte ein Dexmedetomidin Bolus von 0.25mcg/kg Körpergewicht, jedoch max. 20mcg verabreicht werden.

- 1 mg/kg Körpergewicht Lidocain Bolus
- Propofol-Bolus
- Evtl. Rocuronium
- 0.1 mg/kg Körpergewicht Ketamin
- Dexamethason bis zu 10mg
- Magnesium 40mg/kg Körpergewicht

#### **Anästhesie-Unterhalt:**

- Dexmedetomidin 0.1mcg/kg Körpergewicht pro Stunde
- Lidocain 1 mg/kg Körpergewicht pro Stunde
- Ketamin 0.1mg/kg Körpergewicht pro Stunde
- Sevofluran oder Propofol

#### **Postoperativ:**

- Dexmedetomidine 0,05 mcg/kg Körpergewicht pro Stunde

- Lidocain 0,5mg/kg Körpergewicht pro Stunde
- Ketamine 0,05mg/kg Körpergewicht pro Stunde
- Paracetamol (siehe Glossar)
- Nicht steroidale Antirheumatikum (NSAR)
- Morphin nur als Rescuemedikament

Dabei soll bei adipösen Patienten vom idealen Körpergewicht ausgegangen werden. Notfallmedikamente wie Beta-Blocker, Ephedrin, Phenylephrin usw. sollen bereitgehalten werden (Mulier & Zadonsky, 2017).

### 2.3.5. Aktuelle Studienlage

Zurzeit wird die OFA in Fachzeitschriften noch rege diskutiert. Die meisten Studien weisen auf positive Effekte für den Patienten hin oder lassen die OFA im Vergleich zur konventionellen OA gleichwertig abschneiden. Durch die geringe Teilnehmerzahl in den Studien sowie die nicht einheitlich durchgeführte OFA kann gegenwärtig noch kein endgültiges Urteil über Sinn und Unsinn der OFA gefällt werden. Viele Studien wurden zudem von Mulier selbst geführt. So wurde beispielsweise 2018 im Journal of Clinical Anesthesia and Pain Medicine eine Studie von Mulier et al. (2018, S. 1-6) veröffentlicht. Verglichen wurden hier eine Patientengruppe, welche die OFA erhielt mit einer Gruppe, welche intraoperativ Opioide verabreicht bekam. Die Ergebnisse zeigten, dass intraoperativ keine Unterschiede bezüglich der Hämodynamik festzustellen waren. Die Patientengruppe, welche die OFA erhielt, litt jedoch postoperativ weniger unter PONV, sowie weniger unter Shivering und Atemdepressionen. Zudem konnten diese Patienten schneller extubiert werden. Aufgrund der Sympathikusblockade durch die verabreichten Medikamente, wie Clonidin, seien jedoch orthostatische Hypotonien bei der Gruppe mit OFA häufiger vorgekommen mit einer dadurch verzögerten selbständigen Mobilisation (Mulier et al., 2018).

2019 veröffentlichten Mulier & Dillemans eine retrospektive Analyse in einem Zeitraum von 2009-2017 bei 9246 Patienten mit einer laparoskopischen bariatrischen Operation. Dabei untersuchten sie unter anderem das Outcome der OFA im Vergleich zur OA. Sie entdeckten, dass sich das Risiko bei den postoperativen pulmonalen Komplikationen in der OFA-Gruppe um ca. 2/3 verringerte im Vergleich zur Patientengruppe mit einer OA. Zudem litten die Patienten in der OFA- Gruppe unter weniger PONV. Weiter fanden sie heraus, dass die Hospitalisationsdauer der Patienten mit einer OFA sich um beinahe ein Tag verkürzte im Vergleich zur anderen Patientengruppe. Teilweise wurde hier allerdings Lidocain, Ketamin

oder Dexmedetomidin am Perfusor postoperativ weiter verabreicht (Mulier & Dillemans, 2019).

Frauenknecht legte in ihrem Review ähnliche Ergebnisse dar (Frauenknecht et al., 2019). Analgetisch ergaben sich innert der ersten 24 Stunden postoperativ zwar keine Unterschiede, jedoch trat eine geringere Anzahl der PONV-Fälle bei der OFA-Gruppe auf. Die gleichen Resultate konnten durch die Studie von Ziemann-Gimmel et al. (2014) aufgezeigt werden. Bei identischen PONV-Prophylaxen wurde in der OFA eine Reduktion des PONV-Auftretens um 17.3% erzielt im Vergleich zur herkömmlichen OA.

2018 wurde in Kopenhagen am Euroanaesthesia Congress die Pros und Contras der OFA diskutiert. Man debattierte, dass Schmerzen intraoperativ nicht richtig gemessen werden können. Da durch die OFA der Sympathikus unterdrückt werde, würde damit die Gefahr einer zu knappen Dosierung der Analgetika sowie ein dadurch verursachtes erhöhtes Risiko einer Hyperalgesie oder Chronifizierung einhergehen. Gewisse Medikamente, wie z.B. Ketamin, welche auch in der OFA benutzt werden, hätten nebenbei ebenso Suchtpotenzial wie die Opiode. Des Weiteren sei die opioid-induzierte Hyperalgesie stark dosisabhängig. Bevor eine OFA also wirklich "richtig" durchgeführt werden könne, müsse zuerst die Nozizeption aussagekräftig gemessen werden können, sowie noch weitere randomisierte Studien vorhanden sein, um die Kurz- und Langzeitfolgen evaluieren zu können. (Lirk & Rathmell 2019)

Auch ausserhalb der bariatrischen Chirurgie wurde in den letzten Jahren versucht das Konzept der OFA umzusetzen. In Istanbul setzten Bakan et al. (2014, S.191-199) das Prinzip der OFA bei laparoskopischen Cholezystektomien mit positiven Resultaten um. Den Patienten in der OFA-Gruppe verabreichten sie vor der Intubation Dexmedetomidin mit einer Initialdosis von 0.6 mcg/kg Körpergewicht mit anschliessender kontinuierlicher Infusion von 0.3 mcg/kg Körpergewicht pro Stunde. Weiter verabreichten sie Lidocain mit einer Initialdosis von 1.5mg/kg Körpergewicht und einer kontinuierlichen Infusion von 2 mg/kg Körpergewicht pro Stunde. Dazukommend wurde den Patienten nach der Intubation 8 mg Dexamethason, 50mg Dexketoprophen (siehe Glossar) sowie 1 g Paracetamol nach der Entfernung der Gallenblase verabreicht. Als Hypnotika wurde Propofol eingesetzt. Postoperativ wiesen die Patienten der OFA-Gruppe eine niedrigere Schmerzintensität sowie einen niedrigeren Verbrauch an Notfall Analgetika (Fentanyl) sowie Antiemetika auf.

Toleska & Dimitrovski (2019, S.81-87) führten in Skopje einen ähnlichen Versuch bei laparoskopischen Cholezystektomien durch. Sie verabreichten den Patienten der OFA-Gruppe Dexamethason, Paracetamol, Lidocain, Ketamin sowie Magnesium und verwendeten Propofol als Hypnotikum. Dabei kamen sie zu vergleichbaren Ergebnissen wie Bakan et al. (2014). Die Patienten der OFA-Gruppe äusserten eine geringere Schmerzintensität und

benötigten im Vergleich weniger Analgetika und Antiemetika als die Patienten, welche intraoperativ Opiode erhielten.

Ähnlich positive Ergebnisse erzielten Saxena et al. (2016) mit dem Einsatz der OFA bei Patienten mit Mammakarzinom während einer Mastektomie, Lumpektomie (siehe Glossar) und Operationen mit axillärer Lymphknotendissektion. Sie führten die OFA mit Clonidin, Ketamin, Lidocain, Paracetamol und Diclofenac (siehe Glossar) durch. Auch ihre Resultate wiesen auf einen verminderten Analgesiebedarf in den ersten 24 Stunden nach den Eingriffen hin. Mulier (2019) beschrieb die OFA in seinem Review als sehr geeignet für diese Patientengruppe. Denn gerade die Vorteile des geringeren PONV-Risikos bei der OFA komme diesen Patienten und den oft damit verbundenen Nebenwirkungen zugute.

Guinot et al. (2019) führten eine retrospektive Studie über die OFA in der Herzchirurgie durch. Seit dem Jahr 2017 wurde die OFA am Universitätsspital Dijon vermehrt in der Herzchirurgie eingesetzt. Es wurden unter anderem Bypass-, Herzklappen- (Mitral- und Aortenklappen) sowie Aorten-Aneurysma-Operationen mit extrakorporalem Kreislauf durchgeführt. Die OFA wurde mit Ketamin, Lidocain und Dexamethason durchgeführt. Als Hypnotika kam Propofol zum Einsatz. Postoperativ zeigte sich, dass die Patienten der OFA-Gruppe um zwei Drittel weniger Morphin benötigten bei ähnlichen Angaben über die Schmerzintensität. Es konnte aufgezeigt werden, dass die Zeit bis zur Extubation sowie der gesamte Aufenthalt auf der Intensivstation signifikant kürzer war in der OFA-Gruppe. Die Dauer der Hospitalisation war wiederum in beiden Gruppen ähnlich.

## 2.4. Co-Analgetika

Folgend wird auf die wichtigsten Co-Analgetika eingegangen, welche zum Einsatz in der OFA kommen können und auch laut Muliers Übersicht über die weltweite Anwendung der OFA, als die meist angewendeten beschrieben sind.

### 2.4.1. Clonidin

**Wirkung:** Clonidin wirkt im ZNS durch die Stimulation der  $\alpha$ -adrenergen-Rezeptoren. Das Arzneimittel bindet an die  $\alpha$ 1- und  $\alpha$ 2-Rezeptoren mit überwiegender Wirkung an den  $\alpha$ 2-Rezeptoren. Clonidin bewirkt durch die Stimulation der  $\alpha$ 2-Rezeptoren eine hypotensive, sedierende und anxiolytische Wirkung. Je nach kardiovaskulärer Situation können 75mcg bis 150mcg Clonidin als Bolus oder fraktioniert verabreicht werden (Larsen et al., 2018, S. 155-156).

Bei rascher Verabreichung von hohen Dosen an Clonidin kann es initial durch die  $\alpha_1$ -Rezeptor Stimulation zu einem systolischen Blutdruckanstieg kommen, der jedoch nach 5-10 Minuten wieder abfällt. In der Anästhesie wird es als Co-Analgetikum zur Verlängerung von Regionalanästhesien und zur intravenösen Verabreichung genutzt. Beim Einsatz von Clonidin mit opioiden Analgetika kann an Opioiden gespart werden. Unter gegebenen Umständen kann Clonidin als Prämedikation und Therapeutikum bei Entzugssymptomen eingesetzt werden (Larsen et al., 2018, S. 155-156). In der Schweiz ist Clonidin als Antihypertonika zugelassen.

**Nebenwirkungen:** Clonidin wird unverändert zu ca. 70% renal und fäkal ausgeschieden. Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion kann es zu einer Verlängerung der Halbwertszeit kommen (Beubler, 2016).

**Kontraindikationen:** Clonidin sollte bei Patienten mit Bradyarrhythmie, ausgelöst durch ein Sick-Sinus-Syndrom oder einen AV-Block II. oder III. Grades sowie einer Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder anderen Bestandteilen nicht eingesetzt werden (Compendium, 2012).

#### 2.4.2. Dexmedetomidin

**Wirkung:** Dexmedetomidin ist ein selektiver  $\alpha_2$ -Rezeptor-Agonist. Das Arzneimittel ist in seiner chemischen Struktur und Wirkung mit dem Clonidin verwandt, weist im Vergleich zum Clonidin jedoch eine 8-fach höhere  $\alpha_2$ -Rezeptor-Selektivität auf. Durch die Aktivierung im Hirnstamm und Rückenmark entsteht ein sedierender, analgetischer, anxiolytischer, hypotensiver und bradykarder Effekt. Die Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System sind abhängig von der Dosierung. Bei niedriger Dosierung werden vorwiegend die zentralen  $\alpha_2A$ -Rezeptoren stimuliert. Weiter entsteht eine verminderte Darmmotilität, Speichelsekretion und Hemmung der Insulin- und Reninfreisetzung. Auf das respiratorische System hat das Arzneimittel kaum Auswirkungen. Mit der Verabreichung von Dexmedetomidin kann postoperativ eine verlängerte Analgesie sowie ein reduzierter Analgetikabedarf erzielt werden. Hinsichtlich des minimalen atemdepressiven Effekts bei adäquater Analgesie gewinnt Dexmedetomidin in der bariatrischen Chirurgie an Bedeutung. Wie Clonidin besitzt auch Dexmedetomidin einen opioidsparenden Effekt. Dexmedetomidin wird grösstenteils in der Leber metabolisiert und über die Nieren ausgeschieden. Eine Dosisanpassung bei niereninsuffizienten Patienten ist aufgrund der Elimination nicht erforderlich jedoch ist die Anwendung bei Leberinsuffizienten kritisch zu überdenken (Gerrheim & Schwemmer, 2015, S.11-22). In der Schweiz ist Dexmedetomidin zur Sedierung von erwachsenen, beatmeten und intensivmedizinisch betreuten Patienten zugelassen. Der Gebrauch in der Anästhesie ist aktuell noch «Off-Label» (Compendium, 2019a).

Mulier & Dekock (2017, S. 441) beschreiben die Dosierung bei der opioidfreien Anästhesie wie folgt:

- 0,25mcg bis 1mcg/kg Körpergewicht soll 15 Minuten vor der Intubation als Bolus verabreicht werden.
- Dauert der Eingriff länger als 2 Stunden, kann Dexmedetomidin kontinuierlich mit der Dosierung von 0.5mcg bis 1mcg/kg Körpergewicht pro Stunde verabreicht werden.
- Bei kurzen Eingriffen kann eine Initialdosis von 0.5mcg/kg Körpergewicht oder weniger verabreicht werden. Eine Erhaltungsdosis ist meist nicht nötig.

**Nebenwirkungen:** Hauptsächlich sind diese auf die sympathikolytische Wirkung zurückzuführen. Die Anwendung des Arzneimittels ist bei Patienten mit einer Linksherzinsuffizienz, Aortenklappendefekt und AV-Blockaden II. und III. Grades kritisch zu überdenken (Compendium, 2019a).

**Kontraindikationen:** Dexmedetomidin soll bei Patienten mit AV-Block II. oder III. Grades, ausgeprägter Bradykardie, unkontrollierter AHT, akuten zerebrovaskulären Ereignissen, und Unverträglichkeiten gegenüber dem Wirkstoff sowie anderen Bestandteilen nicht eingesetzt werden. Durch die Metabolisierung von Dexmedetomidin in der Leber sollte bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen eine Dosisanpassung erfolgen (Compendium, 2019a).

### 2.4.3. Magnesium

**Wirkung:** Magnesium ist ein Mineralstoff, der im menschlichen Organismus eine bedeutende Rolle einnimmt. Es ist unter anderem an Vorgängen wie der Muskelkontraktion, Neurotransmitterfreisetzung, kardialen Erregbarkeit sowie an Aktivitäten der Ionenkanäle beteiligt. Die Ionenkanäle beeinflusst Magnesium in dem es die Kalium-, Calcium- und NMDA-Kanäle hemmt. Durch eine nicht kompetitive Blockierung der NMDA-Rezeptoren entsteht das analgetische Potential von Magnesium. Kommt es zu einer übermässigen Reizung der Nozizeptoren, wird die Magnesiumblockade aufgehoben (Schmidt et al., 2010). Parenteral verabreichtes Magnesium wird ausschliesslich renal ausgeschieden. Bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkungen kann die Elimination von Magnesium verlängert sein. Der Gebrauch von Magnesium als Co-Analgetika ist in der Schweiz gegenwärtig noch «Off-Label».

Nach Mulier & Dekock (2017, S. 441) kann Magnesium wie folgt dosiert werden:

- Initialbolus mit 40mg/kg Körpergewicht und eine Erhaltungsdosis von 5-15mg/kg Körpergewicht pro Stunde zur Verbesserung der multimodalen Wirkung.

**Nebenwirkungen:** Bei der Anwendung entstehen vorwiegend Nebenwirkungen, wenn Magnesium überdosiert wird oder es zu einer Interaktion mit anderen Substanzen kommt. Bei einer Überdosierung kann es zu Verlängerungen des QRS-Komplexes und Bewusstseinsstörungen kommen. Durch die gleichzeitige Verabreichung von Hypnotika kann eine Atemdepression auftreten. Ebenfalls verstärkt Magnesium die Wirkung von nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien (Compendium, 2014).

**Kontraindikationen:** Bei Patienten, die unter einem AV-Block I.-III. Grad leiden oder anderen kardialen Überleitungsstörungen und Myasthenia gravis sollte Magnesium nicht eingesetzt werden (Compendium, 2014).

#### 2.4.4. Lidocain

**Wirkung:** Lidocain ist ein Lokalanästhetikum des Amidtypes, dessen Einsatz und Wirkung im multimodalen Schmerzmanagement viel untersucht wurde. Durch die Blockierung spannungsabhängiger Natriumkanäle bewirkt dieses Medikament eine Inhibition der neuronalen und myokardialen Erregungsweiterleitung. In höheren Konzentrationen kann es zudem die Membranpermeabilität für Kaliumionen reduzieren. Dadurch hat Lidocain nicht nur analgetische, sondern auch antiarrhythmische Eigenschaften. Zudem soll Lidocain inhibitorische Eigenschaften am NMDA-Rezeptor haben und damit auch einen antihyperalgetischen Effekt (Picardi, 2015, S. 322-327). Weiter wird die Reduktion bronchialer Hyperreagibilität in verschiedenen Literaturen beschrieben, dies jedoch nur bei reflexinduzierter Bronchokonstriktion (Stieglitz et al., 2001, S. 599-607). Viele Studien unter anderem das Review von Paterson (2019), welches 23 von 68 Studien einbezog sowie die Metaanalyse von Vigneault (2011), konnten belegen, dass intravenöses Lidocain nicht nur einen opioidsparenden Effekt, sondern auch einen positiven Einfluss auf die gastrointestinale Genesung (beschleunigte gastrointestinale Motilität) und auch auf die Verweildauer im Spital hat. Dabei wurde unter anderem darauf geachtet, dass die Lidocain-Infusion bereits vor dem Schnitt gestartet und mindestens bis 2 Stunden postoperativ weitergeführt wurde. Anfangs wurde jeweils einen Bolus von 1,5mg/kg Körpergewicht verabreicht und anschliessend mit einer kontinuierlichen intravenösen Applikation von 1,5-2mg/kg Körpergewicht pro Stunde fortgefahren. Bei älteren Patienten leber- oder niereninsuffizienten Patienten sollte die Dosis auf 1mg/kg Körpergewicht pro Stunde reduziert werden, da Lidocain über die Leber metabolisiert und über die Niere ausgeschieden wird. Eine weitere positive Wirkung von

Lidocain ist die antiinflammatorische Eigenschaft. Es konnte ein erniedrigter Plasmaspiegel von Interleukin 6 (IL-6), ein proinflammatorisches Zytokin, postoperativ gemessen werden (Herminghus et al., 2011, S. 152-160).

**Nebenwirkungen:** Nebst einer allergischen Reaktion kann es durch eine Überdosierung von Lidocain zu einer Lokalanästhetikum-Intoxikation kommen, die sich in kardiovaskulären Symptomen äussern kann, wie Bradykardie, Hypotonie, oder durch Symptome des ZNS, wie Parästhesien, Tinnitus, Sehstörungen, Schläfrigkeit, Benommenheit, bis hin zu generalisierten Krampfanfällen, Koma und Apnoe (Compendium, 2010).

**Kontraindikationen:** Bei Patienten mit bekannter Allergie, Myasthenia gravis, AV-Block II und III sowie mit schwerer Nieren- oder Leberinsuffizienz sollte Lidocain nicht eingesetzt werden. Das gleiche gilt für Frauen während der Schwangerschaft, da es die Plazenta durchdringen kann. (Compendium, 2010)

#### 2.4.5. Ketamin

**Wirkung:** Ketamin entfaltet seine Wirkung hauptsächlich durch einen nicht kompetitiven Antagonismus am NMDA-Rezeptor auf spinaler und supraspinaler Ebene und wird häufig als Analgetikum und Anästhetikum in der Notfallmedizin und als perioperatives Analgetikum-Adjuvans genutzt. Ausserdem hat Ketamin auch eine schwach agonistische Wirkung an den opioidähnlichen  $\sigma$ - Rezeptoren, jedoch auch an den  $\mu$ -Rezeptoren sowie  $\kappa$ -Rezeptoren. Zudem sind durch inhibitorische Effekte auf Natrium-Kanäle lokalanästhetisch-ähnliche Wirkungen vorhanden. So kann bereits durch die Applikation von subanästhetischen Dosen (bis zu 0.5mg/kg Körpergewicht-Low-Dose-Ketamin intravenös) eine analgetische Wirkung ohne Bewusstseinsbeeinträchtigung erreicht werden (Rosenbaum & Palacios, 2019). Zusätzlich werden auch opioidsparende sowie antihyperalgetische Effekte postoperativ beschrieben (Brink et al., 2018).

Aufgrund einer zentralen Sympathikussteigerung durch eine präsynaptische Hemmung der Wiederaufnahme von freigesetzten Katecholaminen, kommt es zu weniger hämodynamischen Nebenwirkungen intraoperativ. Des Weiteren verfügt Ketamin über einen bronchodilatatorischen Effekt und hält in der Regel die Rachen und Kehlkopfflexe aufrecht (Rosenbaum & Palacios, 2019). Im Review von Dale et al. (2012), konnte herausgefunden werden, dass die intraoperative Verabreichung von Ketamin die postoperative IL-6-Entzündungsreaktion signifikant hemmt. Auch Ketamin wird über die Leber metabolisiert und über die Nieren ausgeschieden. (Compendium, 2016)

**Nebenwirkung:** Die häufigsten Nebenwirkungen von Ketamin entstehen dosisabhängig (bei Applikation einer zu hohen Dosis) und aufgrund einer zu schnellen intravenösen Injektion

(<60Sekunden). Ketamin führt zwar zu einer Relaxation der Bronchialmuskulatur, jedoch auch zu Hypersalivation im tracheobronchialen Bereich und damit zu einer erhöhten Neigung von Laryngospasmen, sowie bei gleichzeitiger Verminderung des Hustenreflexes zur erhöhten Aspirationsgefahr. Je nach Dosis und Injektionsgeschwindigkeit kann Ketamin zu einer Apnoe führen. Ab einer Dosis von 1-1.5mg/kg Körpergewicht intravenös kann es zu psychotropen Effekten mit Pseudohalluzinationen, Alpträumen, kataleptischen, dissoziativen Zuständen wie auch Desorientierung kommen. Ketaminabhängigkeit und -verträglichkeit sind nach längerer Verabreichung möglich. In Kombination mit Opioiden bei kurzen Eingriffen kann es zu einem verzögerten Erwachen führen. Ketamin-S kann im Vergleich zu Ketamin-R schneller abgebaut werden, die Eliminationszeit ist also kürzer. Dadurch wird die Aufwachzeit auch entsprechend kürzer (Heck, 2018, S. 218-220).

**Kontraindikationen:** Bei Patienten mit chronischem Alkoholabusus oder Alkoholintoxikation, wie auch bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen (wie Schizophrenie) sollte Ketamin nicht verabreicht werden. Auch bei bekannter Präeklampsie oder Eklampsie sowie bei vorhandener Allergie oder Überempfindlichkeit sollte darauf verzichtet werden. Dosisabhängig bewirkt Ketamin eine zerebrale Vasodilatation und damit einen Anstieg des Hirndruckes. So sollte Ketamin bei Patienten mit einem Schädelhirntrauma, intrakraniellen Tumoren, Hämatomen, Ödemen usw. nicht angewendet werden. Des Weiteren sollte bei bekannter schwerer koronarer Erkrankung Ketamin nicht appliziert werden. Es könnte durch eine zentrale Steigerung der Sympathikusaktivität zu einer Erhöhung der Herzfrequenz mit einem damit einhergehenden gesteigerten, myokardialen Sauerstoffverbrauch kommen. Ketamin ist zudem bei Patienten kontraindiziert, bei welchen ein erhöhtes Risiko für Komplikationen wie Aortendissektion, unkontrollierter AHT, Myokardinfarkt oder Aneurysma besteht. Weitere Kontraindikationen sind Myasthenia gravis, fortgeschrittene Leber- oder Niereninsuffizienz, oder ein erhöhter intraokulärer Druck, wie bei Patienten mit einem Glaukom (Compendium, 2016).

#### 2.4.6. Dexamethason

**Wirkung:** Dexamethason ist ein synthetisches Glukokortikoid, welches seine Wirkung durch Bindung an die Glukokortikoidrezeptoren (GR $\alpha$ -Rezeptoren) zentral und peripher auslöst. Nebst der antiemetischen Eigenschaft (wobei nach einer Gabe von 4-5mg während der Allgemeinanästhesie-Einleitung, der Wirkungsbeginn nach 1-2 Stunden erfolgt), besitzt Dexamethason zudem eine antiallergische, eine immunsuppressive und eine antiinflammatorische Wirkung (durch Reduzierung proinflammatorischer und Aktivierung antiinflammatorischer Zytokine). Zudem konnte nach einer intraoperativen Gabe von 4-8mg Dexamethason auch ein positiver Einfluss auf die postoperativen Schmerzen in zahlreichen

Untersuchungen und Studien aufgezeigt werden (Sinner, 2019, S. 676-678). Dabei ist der Einsatz dieses Medikamentes als Analgetikum ein «Off-Label-Use». Die Wirkung soll aufgrund einer NMDA-Rezeptoren-Bindung auf spinaler Ebene beruhen. In der Metaanalyse von De Oliveira et al. (2011) schien sogar die präoperative Gabe von Dexamethason eine bessere analgetische sowie opioideinsparende Wirkung zu haben als die intraoperative. Der Analgetikabedarf in verschiedenen Operationen konnte im Durchschnitt um 30-50% vermindert werden (Larsen, 2018, S. 711). Die Patienten äusserten postoperativ weniger Schmerzen und hatten auch einen reduzierteren Opioidbedarf. Bei einer Gabe von 8-10mg Dexamethason soll der antiinflammatorische und antiödematöse Effekt noch stärker sein (Sinner, 2019, S. 676-678). In der Doppelblind Studie von Bataille et al. (2016), wird eine Dosis von 8mg Dexamethason bei adipösen Patienten (ohne D.m.2) empfohlen, um postoperativ dessen positive Wirkung zu erreichen. Dexamethason wird in der Leber an Säuren gebunden und erscheint in dieser Form im Urin. (Compendium, 2017a)

**Nebenwirkungen:** Das Risiko von Nebenwirkungen bei einer einmaligen Dosis Dexamethason intraoperativ ist sehr gering. So soll laut Poldermann et al. (2018), eine einmalig applizierte Dosis Dexamethason keine negativen Auswirkungen auf die postoperative Wundheilung haben. Auch die Blutzuckerwerte steigen meist nur leicht an (bei Diabetiker wurden etwas höhere Blutzuckerwerte festgestellt). Es könnte lediglich bei einer Applikation im wachen Zustand besonders bei Frauen zu einem perinealen Pruritus kommen.

**Kontraindikationen:** Bei bekannter Allergie oder Überempfindlichkeit sowie während der Schwangerschaft oder Stillzeit sollte auf Dexamethason verzichtet werden (Compendium, 2017a).

### 3. Schlussteil

#### 3.1. Diskussion Lisa Schären

Seit der Entwicklung synthetischer Opiode wie Fentanyl wurde eine hämodynamisch stabilere Anästhesie sowie intraoperativ und postoperativ effizientere Analgesie möglich. Ihre starke Potenz bieten intraoperativ eine gute Kontrolle von zum Beispiel Blutdruckspitzen oder anderen schmerzbezogenen Symptomen wie Tachykardie, Mydriasis usw. Durch die kurze Halbwertszeit von Remifentanyl ist zudem eine noch gezieltere und effektivere Steuerung der durch starke Schmerzstimuli verursachten hämodynamischen Auswirkungen möglich. Aus diesen Gründen sind Opiode derzeit nicht mehr aus dem anästhesiologischen Alltag wegzudenken. Auch in meiner Praxis erlebe ich hauptsächlich opioidbasierte Anästhesien und verfüge dadurch auch über die meiste Erfahrung und Sicherheit damit. Der Zusatz weiterer Co-Analgetika ist dabei sehr vom Anästhesisten abhängig. Zudem variieren daneben nicht nur

Lisa Schären & Ludwig Reber

die angewendeten Medikamente, sondern auch die jeweiligen Dosierungen. Vergleiche ich diese mit dem Bericht von Jan P. Mulier, in dem er seine Herangehensweise vorstellt, fällt mir auf, dass wir zwar dieselben Medikamente verwenden, allerdings teilweise kleinere Dosierungen im Allgemeinen verabreichen. Beispielsweise könne man laut Mulier (2017) zur Einleitung 40mg/kg Körpergewicht Magnesium applizieren. Wir geben jedoch lediglich maximal 2g. Auch Dexamethason verabreichen wir jeweils nur 4-8mg anstatt der vorgeschlagenen 10mg. Auf der anderen Seite applizieren wir dafür einen grösseren Ketaminbolus (20-30mg) anstatt der empfohlenen 0.1mg/kg Körpergewicht. Intraoperativ während der Anästhesieaufrechterhaltung wird dann laut Muliers Herangehensweise mit 0.1mg/kg Körpergewicht pro Stunde fortgefahren, was wir ebenfalls nicht so handhaben. Dexmedetomidin wird bei uns nur zur Einleitung als Bolus von maximal 20mcg verabreicht, was jedoch wiederum mit der Vorgehensweise von Mulier (2017) übereinstimmen würde. Kontinuierlich am Perfusor geben wir dieses Medikament allerdings nicht. Dies liegt zum einen an der meistens kurzen Operationszeit und zum anderen auch daran, dass weitgehend opioidarme und keine opioidfreien Anästhesien durchgeführt werden. Wahrscheinlich wären diese Dosierungen und Applikationsformen (am Perfusor) bei uns auch übertragbar, wenn wirklich eine reine OFA (unter Berücksichtigung der Kontraindikationen einer OFA) umgesetzt werden würden. Des Weiteren fällt auf, dass Mulier Morphin als Rescuemedikament in der postoperativen Phase vorschlägt, wobei Fentanyl, wie bereits oben erwähnt, besser steuerbar wäre, sowie auch keine Histaminausschüttung verursacht.

Opioidarme Anästhesien werden bei uns vor allem in der bariatrischen Chirurgie eingesetzt, um dort die Nebenwirkungen der Opiode, wie Atemdepression, verzögerte Erholung, PONV, usw. in der postoperativen Phase möglichst vermeiden zu können. Wie bereits erwähnt, werden Opiode also nicht komplett weggelassen, sondern durch den Zusatz der Co-Analgetika nur reduziert. Mir fällt allerdings auf, dass wenn ein adipöser Patient eine Allgemeinanästhesie in einer anderen chirurgischen Disziplin erhält, die analgetischen Konzepte hier sehr divergieren. Teilweise wird eine OA durchgeführt, oder als Adjuvans ein Nicht-Opioid-Analgetikum hinzugefügt, um an Opioiden sparen zu können. Andere führen eine multimodale Analgesie durch. Eine reine OFA wird jedoch höchst selten umgesetzt. Dadurch waren mir bis anhin die genauen Indikationen sowie Kontraindikationen einer OFA oder opioidarmen Anästhesie mit den dabei angewendeten Medikamenten (Wirkungsweise, Nebenwirkungen usw.) nicht ganz klar. Nach dem Befassen mit diesem Thema und den bereits zahlreich vorhandenen Studien und Berichten über den Ansatz der OFA, wurde mir dies nun, durch den gewonnen Wissenszuwachs, aufgezeigt. Auf der anderen Seite wird allerdings auch deutlich, dass sich die OFA im Allgemeinen noch nicht richtig etablieren konnte und daher auch in anderen Spitälern nicht routinemässig eingesetzt wird. So wird aktuell viel über dessen Vor- und Nachteile diskutiert, grösstenteils den Erfolg aber noch angezweifelt. Gründe dafür könnten zum Beispiel sein, dass diese Methodik in der Praxis

Lisa Schären & Ludwig Reber

noch nicht so verbreitet und ausgereift ist und daher die Erfahrung und das Vertrauen vielfach noch fehlt. Zudem ist keine einheitliche Definition oder Übereinstimmung über die Vorgehensweise vorhanden. Auch in den erwähnten Studien werden jeweils unterschiedliche Co-Analgetika, Dosierungen sowie Applikationsformen (Bolus oder Perfusor) eingesetzt, was den Vergleich und das Beurteilen der Ergebnisse erschwert. Zudem werden die Untersuchungen und Studien zur OFA bei uneinheitlichem Patientenkollektiv (unterschiedliches Alter, Nebenerkrankungen, Vorgeschichte usw.) durchgeführt. Auch dies könnte evtl. Resultate suggerieren, die sich nicht klar vergleichen lassen. Weiter sind Studien zu den einzelnen Medikamenten, welche in der OFA gebraucht werden, zwar leicht zu finden, jedoch weniger über den synergetischen Effekt der verschiedenen Medikamente. Grosse randomisierte Studien sind kaum vorhanden. Nur im Journal of Clinical Anesthesia and Pain Medicine wurde beispielsweise 2018 eine randomisierte Doppelblind-Studie von Mulier et al. veröffentlicht, in welcher die Unterschiede zwischen einer opioidfreien und einer opioidbasierten Anästhesie bei bariatrischen Eingriffen intraoperativ untersucht wurden, sowie die jeweiligen Auswirkungen in Bezug auf die postoperativen Schmerzen und auf die PONV. Die Ergebnisse zeigten, dass bei beiden Patientengruppen intraoperativ eine hämodynamische Stabilität vorhanden war. Bei der Gruppe, welche die OFA erhielt, konnten postoperativ nebst einer reduzierten PONV-Inzidenz, auch geringere Shivering- und Atemdepression-Fallzahlen festgestellt werden. Des Weiteren sei ein schnelleres Erwachen sowie Extubieren möglich gewesen. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Frauenknecht et al. (2019). Die Patienten erwachten nach der Operation ebenfalls schneller und nicht nur die Analgesie sei postoperativ gleichwertig gewesen, sondern auch eine Reduktion von PONV konnte beobachtet werden. Somit sind bereits vielversprechende Ergebnisse über das Outcome einer OFA vorhanden. Auch in meiner Praxis erlebe ich jeweils ein schnelleres Erwachen, wenn Co-Analgetika bei adipösen Patienten eingesetzt wurden und dadurch an Opioiden gespart werden konnte. Eine postoperativ gleichwertige Analgesie sowie eine Reduktion von PONV lässt sich schwierig zu beurteilen, da ich die Patienten nach der Operation weiter in den Aufwachraum verlege.

Andererseits könnte der Ansatz der OFA jedoch auch ethisch hinterfragt werden. J. P. Mulier vertritt die Meinung: «Analgesia is not needed during anesthesia sleep, but we need sympathetic stability to protect organ» (J. Mulier, 2014). Er behauptet, dass der Patient während der Allgemeinanästhesie Schmerzen nicht bewusst wahrnehme. So schlägt er deswegen auch vor, Beta Blocker beispielsweise bereitzuhalten, wie auch eine tiefe Relaxation (PTC<4) aufrechtzuerhalten. Genau darüber wurde auch in Kopenhagen 2018 debattiert. Da Schmerzen intraoperativ nicht zu 100% gemessen werden können und durch die Verabreichung all dieser Co-Analgetika eine Sympathikusblockade verursacht werde, besteht die Gefahr einer zu geringen Dosierung an Analgetika. Dadurch würde sich das Risiko einer Hyperalgesie sowie einer Chronifizierung postoperativ erhöhen.

Ein weiterer negativer Punkt könnten die erhöhten Kosten durch die eingesetzten Medikamente und der Mehraufwand bei der Durchführung einer OFA darstellen. Es stellt sich die Frage, ob sich eine OFA trotzdem lohnt. Die Antworten dazu werden sich in Zukunft zeigen.

### 3.2. Diskussion Ludwig Reber

Vor dem Verfassen der Diplomarbeit hatte ich bis auf einige wenige Praxiserfahrungen kaum Kenntnisse über die OFA. Durch die Auseinandersetzung mit der Thematik und dem Lesen von aktuellen Studien konnte ich mir einige Zusammenhänge erklären und neues Wissen aneignen. Auch während dem Recherchieren über die Adipositas und dessen Auswirkungen in der Anästhesie sind mir neue Aspekte in der Betreuung und Behandlung dieser Patienten bewusst geworden.

Beim Lesen der Studien und Erfahrungsberichte von Mulier zur OFA konnte ich einige Zusammenhänge mit meinen bisherigen Praxiserfahrungen verknüpfen. Es ist mir aufgefallen, dass in meinem Praxisalltag die OFA eher zaghaft durchgeführt wird. Die vereinzelt OFA die ich bisher in der Praxis teils miterlebte unterscheiden sich retrospektiv gerade bei der Dosierung der Medikamente von den Resultaten und dem Vorgehen von Mulier. Nach meiner Erfahrung aus der Praxis verabreichen wir dem Patienten kleinere Dosen der für die OFA benötigten Medikamente im Vergleich zu der Analyse von Mulier & Dillemans (2019, S. 1841-1850). In der Analyse wird beispielsweise Dexmedetomidin mit einer Initialdosis von 0.6 mcg/kg Körpergewicht (IBW) verabreicht, in der Praxis verabreichen wir initial jedoch kaum mehr als 20 mcg unabhängig vom Körpergewicht des Patienten. Aus Diskussion mit Anästhesie Ärzten aus meiner Praxis entnehme ich, dass gerade bei elektiven bariatrischen Operationen die Dauer des Eingriffes oft zu kurz sei, um die Medikamente nach den Dosierungen der Studien zu verabreichen. Um einer verzögerten Aufwachphase entgegen zu wirken verabreichen sie daher die Medikamente in einer niedrigeren Dosis. Zudem wiesen mich Anästhesisten auch schon auf die unterschiedlichen Dosierungen in den Studien hin, was wiederum zu Missverständnissen führen kann. Dabei erlebte ich jedoch, dass vor Operationsbeginn trotzdem noch niedrig dosiert Opioide verabreicht werden, um auf Nummer sicher zu gehen. Ich interpretiere ebenfalls, dass die Akzeptanz und das Vertrauen gegenüber der OFA, sowie der multimodalen Analgesie bei den jüngeren Anästhesisten grösser ist als bei den älteren. Nichts desto trotz Erlebte ich auch mit tieferen Dosierungen und wenig Opioiden positive Outcomes bezüglich der postoperativen Analgesie bei den behandelten Patienten. Mulier & Dillemans (2019, S. 1841-1850) verabreichten den Patienten in der post operativen Phase weiterhin Dexmedetomidin (0.05 mcg pro Kg (IBW)/ Stunde) und Ketamin (0.05mg pro Kg (IBW)/ Stunde) sowie Morphin als Analgesie Reserve. Auch in diesem Punkt unterscheidet sich meine Praxiserfahrung stark von den Studien. In der Regel setzten wir aufgrund der guten Steuerbarkeit Fentanyl als Opioide Analgesie Reserve in der

Lisa Schären & Ludwig Reber

postoperativen Phase ein. Dexmedetomidin und Ketamin postoperativ weiter zu verabreichen wäre in unserer Institution meiner Einschätzung nach schon aus Kompetenz und organisatorischen Gründen nicht durchführbar. Der Ansatz der intraoperativen multimodalen Schmerztherapie wird in unserem Spital oft in Kombination mit Opioiden eingesetzt. Ähnlich wie in den Studien von Mulier & Dekock (2017, S. 441) nutzen wir dabei Dexmedetomidin oder Clonidin, Ketamin, Lidocain, Magnesium und Ketorolac mit individueller Dosierung. Meiner Einschätzung nach mit guten Ergebnissen für die Patienten.

Während der Recherche bin ich auch auf Kritiker der OFA gestossen. Oft wird der Analgetische Effekt der OFA angezweifelt. Intraoperativ wird die Analgesie meist anhand von Ersatzparametern gemessen (Pupillenweite, Herzfrequenz, Blutdruck usw.). Laut der Kritiker der OFA müsse jedoch beim schlafenden Patienten die Nozizeption gemessen werden können, um den analgetischen Effekt einzuschätzen. Gegenwärtig ist eine verlässliche Messung der Nozizeption jedoch noch nicht möglich. Obwohl es fundierte wissenschaftliche Daten zu den Medikamenten, die bei der OFA eingesetzt werden, gibt, ist die Datenlage bei der Kombination der Medikamente gering. Weiter wird auch kritisiert, dass heutzutage viele Anästhesisten die OFA zwar durchführen, allerdings die meisten ihre eigenen Dosierungen und Vorgehensweisen umsetzen und somit kaum vergleichbare Ergebnisse erzielt werden. Meiner Meinung nach hat die OFA zukünftig eine Daseinsberechtigung, wenn belegt werden kann, dass eine gleichwertige oder bessere Analgesie erzielt wird und wie bisher in einigen Studien angedeutet die Hospitalisationsdauer der Patienten signifikant verkürzt wird. Gerade durch die aktuelle Diskussion über die stetig steigenden Gesundheitskosten könnte letzterer Punkt ein grosser Vorteil der OFA sein. Es bleibt auch die Frage offen, ob sich eine OFA aufgrund der höheren Medikamenten Kosten im Vergleich zur konventionellen Anästhesie mit Opioiden durchsetzen kann. So wenig Opioide wie möglich zu verabreichen und das Schmerzkonzept in Richtung der Multimodalität zu bewegen sollte gegenwärtig das Ziel sein. Sobald grössere epidemiologische Studien mit der OFA durchgeführt wurden und dessen Nutzen und Berechtigung wissenschaftlich belegt ist, kann abschliessend darüber geurteilt werden. Zukünftig können möglicherweise Opioide weggelassen werden oder auch bei grösseren schmerzhaften Eingriffen durch die Multimodale Analgesie auf ein Minimum reduziert werden.

### 3.3. Schlussfolgerung Lisa Schären

Mit dieser Arbeit konnte ich meine anfänglichen Kenntnisse über die verschiedenen Medikamente, welche bei der OFA angewendet werden, erweitern. Besonders über den Einsatz und die Kontraindikationen einer OFA konnte ich mir einen grossen Wissenszuwachs aneignen.

Aufgrund der Co-Morbiditäten bei Patienten mit morbidem Adipositas und des durch einen Opioidüberhang verursachten Risiko postoperativ pulmonale Komplikationen herbeizuführen, weisen viele Literaturen, Studien und Zeitschriftenartikel auf die positiven Effekte einer OFA hin. Auch ich fühle mich nach dem Befassen mit dem Thema der Adipositas und der durch Opioide verursachten Nebenwirkungen wieder sensibilisierter bezüglich der möglichen Komplikationen in der Anästhesie sowie auch in der postoperativen Phase. Durch entsprechende Massnahmen will ich diese zukünftig möglichst vermeiden. Mir ist beispielsweise nun bewusster, welche Medikamente bei adipösen Patienten sich diesbezüglich als vorteilhafter erweisen. Da die Resultate in den erwähnten Studien über die OFA eine gleichwertige postoperative Analgesie im Vergleich zur OA aufzeigen, würde ich den Einsatz all dieser Co-Analgetika, um so viel wie möglich an Opioiden sparen (oder auch komplett darauf verzichten) zu können, bei allen adipösen Patienten ohne Kontraindikationen vertreten. Nicht nur die aufgeführten Nebeneffekte, welche durch Opioide entstehen, würden sich besser kontrollieren lassen, sondern z.B. auch die gefürchtete opioidinduzierte Hyperalgesie durch Zugabe von Ketamin vermeiden. Weitere Nebenwirkungen wie Nausea und Emesis würden zudem laut der erwähnten Studien reduziert auftreten. Neben dem Einsatz der Co-Analgetika der OFA, werde ich zudem in Zukunft nach der Induktion mit Propofol vermehrt den Vorschlag zum Wechsel auf Desfluran oder Sevofluran (solange keine Kontraindikationen vorhanden) stellen. So könnte ein schnelleres Erwachen mit weniger respiratorischen Komplikationen erreicht werden, da sich nicht nur die Co-Analgetika, sondern auch die Inhalationsanästhetika im Vergleich zum lipophilen Propofol und den Opioiden weniger im Fettgewebe anreichern. All dies würde sich auch auf wichtige Aspekte in der postoperativen Phase positiv auswirken. Beispielsweise könnte dadurch eine schnellere postoperative Mobilität erreicht werden, wodurch respiratorische Komplikationen (wie Pneumonie) sich wiederum reduzieren liessen. Das Thrombose- und Dekubitusrisiko würde ebenfalls abnehmen, sowie eine bessere Darmmotilität herbeigeführt werden. Dadurch könnte schliesslich eine verkürzte Hospitalisationszeit erzielt werden.

Aufgrund all diesen positiven Effekten der Co-Analgetika befürworte ich dessen Einsatz bei adipösen Patienten und möchte in Zukunft dem zuständigen Anästhesisten z.B. den Einsatz von Ketamin und Dexmedetomidin als Bolus während der Einleitung vorschlagen, sowie auf die positiven Effekte von höher dosiertem Dexamethason (8-10mg) hinweisen. Auch die Applikation von Magnesium und Lidocain (1.5mg/kg als Bolus vor der Intubation und anschliessend pro Stunde am Perfusor) werde ich anbringen. Bei der Verabreichung von Magnesium, Ketamin, Dexmedetomidin und Clonidin achte ich besonders auf eine langsame Injektion, um Nebenwirkungen, wie z.B. Bradykardie durch die Alpha2-Agonisten, zu vermeiden. Einer Hypotonie, welche durch gewisse Co-Analgetika verursacht werden kann (wie durch Clonidin), könnte gegebenenfalls unter anderem durch das Anlegen von

Kompressionsmanchetten entgegengewirkt werden. Überdies halte ich Notfallmedikamente wie Atropin oder Ephedrin zugleich bereit.

Auf der anderen Seite ist mir auch bewusst, dass auch an die Punkte gedacht werden müssen, welche den Erfolg einer OFA beeinflussen können. Nebst den patientenbezogenen Faktoren und der Dosierung der verschiedenen Medikamente, welche angewendet werden, kann auch die Operationszeit, die Erfahrung des Chirurgen sowie des Anästhesisten mit der Durchführung einer OFA miteinwirken. Diese Einflussfaktoren wurden in den vorhandenen Studien nicht immer berücksichtigt. Um der eher allgemein vorhandenen Skepsis der OFA gegenüber entgegenwirken und den Einsatz der OFA erweitern zu können, müssten grössere randomisiert kontrollierte Studien durchgeführt werden, in denen die positiven Aspekte über das postoperative Outcome dargelegt werden. Die Medikamentendosierung müsste darin vereinheitlicht werden, um eine bessere Vergleichbarkeit und die Aussagekraft der Ergebnisse steigern zu können. Auch wäre es von Vorteil, wenn die Datenerhebung wie Mulier es teils schon gemacht hat, über einen grösseren Zeitraum erfolgen würde.

Es gibt zwar keine umfassenden evidenzbasierten Richtlinien zum anästhesiologischen Vorgehen bei einer OFA, jedoch erachte ich Jan P. Muliers Herangehensweise, die er 2017 vorstellte, als sinnvoll, solange eine reine OFA durchgeführt wird. Wird jedoch eine opioidarme Anästhesie wie bei uns durchgeführt, so müssten die Dosierungen angepasst werden. Um ausserdem das Risiko einer zu geringen Analgesie durch die Sympathikusblockade dieser Medikamente zu reduzieren, werde ich hier zukünftig besonders die Klinik des Patienten während der Operation miteinbeziehen, wie beispielsweise die Pupillenweite, Schwitzen usw., um so der wie in Kopenhagen diskutierten Angst bezüglich der postoperativen Hyperalgesie und Chronifizierung möglichst entgegen wirken zu können.

Ich denke, wenn weiterhin eine gleichwertige Analgesie sowie weitere positive Aspekte mit Hilfe der OFA bei der Betreuung von Patienten mit morbider Adipositas aufgezeigt werden können und sich dadurch zum Beispiel auch die Hospitalisationsdauer verkürzt, wird sich die OFA in Zukunft mehr durchsetzen können. Dazu gehört jedoch auch eine gewisse Erfahrung, welche durch eine regelmässige Durchführung erreicht werden kann, wie es in Belgien J. P. Mulier seit Jahren standardisiert bei allen adipösen Patienten realisiert.

### 3.4. Schlussfolgerung Ludwig Reber

Durch das Erarbeiten der Diplomarbeit sind mir nun die Anwendungsbereiche und mögliche Grenzen der OFA aufgezeigt worden. Anhand der vertieften Auseinandersetzung mit den Medikamenten für die OFA sind mir nun die Wirkungsweisen und mögliche Indikationen dieser Medikamente bekannt. Durch das gewonnene Wissen möchte ich zukünftig bei der Planung

der Analgesie in Absprache mit den Anästhesisten ein multimodales Analgesiekonzept vorschlagen und umsetzen. Bei nächster Gelegenheit werde ich auch versuchen in der Praxis eine OFA durchführen zu können.

Bis vor einiger Zeit waren mir die rudimentären Behandlungsstrategien im Umgang mit adipösen Patienten in der Anästhesie bekannt. Diese Strategien setzte ich bis anhin häufig jedoch nur bei der Betreuung bariatrischer Patienten um. Nun mit dem Wissenszuwachs und der Erkenntnis welche Hindernisse und Komplikationen mit der Adipositas einhergehen, bin ich sensibilisiert diese Massnahmen konsequent bei allen Adipositas Patienten unabhängig von ihrem geplanten Eingriff umzusetzen.

Im Bereich der Atemwegssicherung und Präoxygenierung hinsichtlich der verkleinerten Apnoetoleranz will ich in meinem zukünftigen Handeln in der Praxis mehr achtgeben. Um diesen Aspekt umzusetzen verwende ich ein Keilkissen, um eine Rampingposition zu erzielen und die FRC und damit verbundene Apnoetoleranz zu optimieren. Zur weiteren Verbesserung der Präoxygenierung fordere ich den Patienten nach dem Umlagern auf sich selbstständig mit der Atemmaske zu Präoxygenieren oder verwende eine Sauerstoffbrille oder ein High-Flow-Sauerstoffgerät zur passiven Oxygenierung. Bei der Beatmung von Adipösen Patienten achte ich zukünftig noch mehr auf die Einstellung eines adäquaten PEEP (positiver endexpiratorischer Druck) und führe vermehrt Rekrutierungsmanöver durch zur Verbesserung der Oxygenierung und der Atelektasenbildung entgegen zu wirken. Bei Patienten, die unter einem OSAS leiden möchte ich darauf achten, dass die eigenen CPAP/ BIPAP-Geräte (falls vorhanden und ins Spital mitgebracht wurden) mit in den OP gebracht werden oder spätestens bei der Verlegung in den Aufwachraum vorhanden sind um möglichen Respiratorischen Komplikationen entgegen zu wirken. Alternativ kann zum Offenhalten des Atemwegs auch ein Wendeltubus eingelegt werden. Die möglichen Veränderungen der Herz-Kreislauf-Situation (Bsp.: 50-60% leiden unter einer Hypertonie) bei adipösen Patienten wurden mir erneut aufgezeigt. Bei der Planung und Führung meiner zukünftigen Anästhesien will ich diese Faktoren gezielter miteinbinden und entsprechend Massnahmen ergreifen. Beispielsweise werde ich Hypotonien aggressiver mit Sympathomimetika behandeln und die Alarmgrenzen der Blutdruckmessung eng einstellen.

Die Unterschiede in der Pharmakokinetik bei adipösen Patienten im Vergleich zu den «normalgewichtigen» Patienten waren mir nur teilweise bekannt. Im Umgang mit lipophilen sowie lipophoben Medikamenten möchte ich das Wissen nun einsetzen, um Dosierungen und Verabreichungszeitpunkte gezielter zu wählen. Für die Einleitung würde ich jetzt unter Absprache mit dem Anästhesisten und Berücksichtigung der Kontraindikationen Propofol dosiert nach dem ABW und Rocuronium dosiert nach dem LBW wählen. Propofol dosiert nach ABW, um einer möglichen Awareness durch die rasche Umverteilung ins Fettgewebe und der dadurch oberflächlichen Anästhesietiefe vorzubeugen. Rocuronium wähle ich aufgrund der

Lisa Schären & Ludwig Reber

Hydrophilie und der damit verminderten Akkumulation im Fettgewebe sowie der Möglichkeit die Neuromuskuläre Blockade gegebenenfalls mit Sugammadex aufheben zu können. Zur Aufrechterhaltung der Anästhesie setze ich Inhalationsanästhetika ein da sich diese kaum im Körper akkumulieren und sich so eine verlängerte Aufwachphase verhindern lässt. Als Analgetika setze ich Lidocain ein und verabreiche den Initialbolus (1.5 mg/kg Körpergewicht) während der Einleitung, mit einer kontinuierlichen Dosis (1.5 mg/kg Körpergewicht in der Stunde) verabreiche ich dies anschliessend weiter bis ca. 2. Stunden nach Operationsende. Als weitere Co-Analgetika setzte ich Ketamin in subanästhetischen Dosen (0.5 mg/kg Körpergewicht) und Dexmedetomidin (20-30 mcg wie in unserer Institution üblich) ein und verabreiche diese dem Patienten ebenfalls noch in der Einleitung. Ketorolac und/oder Metamizol (siehe Glossar) können dem Patienten während oder gegen Ende der Operation injiziert werden. Wenn Opiode durch den Anästhesisten gewünscht sind verabreiche ich diese möglichst zu Beginn des Eingriffs und versuche repetitive Dosen zu vermeiden, um postoperative respiratorische Komplikationen durch einen möglichen Opioidüberhang zu vermeiden.

Durch das Recherchieren der Fachliteratur und den Studien gewann ich wieder Übung dabei rasch zu evidenzbasierten Informationen zu kommen. Ebenfalls weckte es mein Interesse eigenständig neue Studien und Publikationen ausserhalb des Themenbereichs der Diplomarbeit zu verfolgen. Für meine zukünftige Tätigkeit als Experte Anästhesiepflege nehme ich mir vor, mich selbstständig mit Neuerungen vertraut zu machen und mein Persönliches Handeln auf evidenzbasierte Informationen zu stützen. Zukünftige Unklarheiten in meinem Praxisfeld möchte ich anhand von Recherchen eigenständig lösen. Zuversichtlich werde ich auch die weitere Entwicklung der OFA verfolgen und mich in der Thematik auf dem Laufenden zu halten.

### 3.5 Überprüfung der Fragestellung und Zielsetzung

Beim Schreiben der Diplomarbeit haben wir uns intensiv mit der Thematik der OFA sowie der Adipositas als Krankheitsbild und dessen Auswirkungen auf die Anästhesieführung auseinandergesetzt. Wir versuchten aufzuzeigen, wie sich eine OFA definiert, welche Medikamente dabei verwendet werden und welche Vor- und Nachteile sich gegenüber der opioidbasierten Anästhesie bei adipösen Patienten in der perioperativen Phase ergeben.

Dafür wurden im ersten Teil der Arbeit die physiologischen und pharmakologischen Veränderungen bei Patienten mit morbider Adipositas erarbeitet. In einem weiteren Schritt die Wirkung und Nebenwirkungen der Opiode erläutert, um später einen Vergleich zur OFA darlegen zu können. Auch die in der OFA verwendeten Medikamente wurden einzeln beschrieben sowie deren Nebenwirkungen und Kontraindikationen aufgeführt. Eine Definition

Lisa Schären & Ludwig Reber

der OFA konnte erarbeitet werden, jedoch keine einheitliche Methodik. In den beschriebenen Studien und Berichten wurden aktuelle Ergebnisse der OFA untersucht und aufgezeigt. Da sich die verwendeten Medikamente sowie auch die jeweiligen Dosierungen unterschieden, liess sich keine deutliche Vergleichbarkeit ausarbeiten. Allerdings zeigten die meisten Resultate positive Effekte bei Patienten mit Adipositas, da mit dem Konzept der OFA die opioidbedingten Nebenwirkungen vermieden werden und trotzdem eine gleichwertige Analgesie erreicht wurde. Zudem weisen einige Arbeiten auf eine verkürzte Hospitalisationsdauer hin. Die Ergebnisse aus unseren Recherchen wurden nachfolgend mit den Praxiserfahrungen verglichen und Unterschiede dargestellt.

## 4. Quellen

- Bakan, M., Umutoglu, T., Topuz, U., Uysal, H., Bayram, M., Kadioglu, H., Salihoglu, Z., (2014). Opioid-free total intravenous anesthesia with propofol, dexmedetomidine and lidocaine infusion for laparoscopic cholecystectomy: a prospective, randomized, double-blinded study. *Brazilian Journal of Anesthesiology*, 65 (3). S. 191-199. Abgerufen am 8. Dez. 2019 von <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0104001414000840>
- Bataille, A., Letourneux, J. P., Charneau, A., Lemedioni, P., Léger, P., Chazot, T., Le Guen, M., Diemunsch, P., Fischler, M., Liu, N. (2016). *Impact of a prophylactic combination of dexamethasone–ondansetron on postoperative nausea and vomiting in obese adult patients undergoing laparoscopic sleeve gastrectomy during closed-loop propofol–remifentanyl anaesthesia*. Abgerufen am 1. Nov. 2019 von [https://journals.lww.com/ejanaesthesiology/fulltext/2016/12000/Impact\\_of\\_a\\_prophylactic\\_combination\\_of.4.aspx](https://journals.lww.com/ejanaesthesiology/fulltext/2016/12000/Impact_of_a_prophylactic_combination_of.4.aspx)
- Bäuml, M., & Kratzer, A. (2012). Pharmaka aus Anästhesie und Intensivmedizin. In K., Lewandowski & T. Bein, (Hrsg.). *Adipositas-Management in Anästhesie, Chirurgie, Intensivmedizin und Notfallmedizin*. (1. Auflage), S. 186-202. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Bell, R. F., Kalso, E. A. (2019). Ketamin in der Schmerztherapie. *Der Schmerz*, 33. S. 156-164. Abgerufen am 13. Nov. 2019 von <https://link-springer-com.bzpflege.netbib.ch/article/10.1007/s00482-019-0364-4>
- Beubler, E. (2016). Schmerztherapie mit Nicht-Analgetika. Clonidin. *Kompodium der medikamentösen Schmerztherapie*. (6. Auflage). Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
- Blüher, M. (2012). Adipositas und Endokrinum. In Lewandowski, K., Bein, T. (Hrsg.). *Adipositas Management in Anästhesie, Chirurgie, Intensivmedizin und Notfallmedizin*. (1. Auflage), S. 44-47. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.

- Brinck, E. CV., Tiippana, E., Heesen, M., Bell, R. F., Straube, S., Moore, R. A., Kontinen, V. (2018). *Perioperative intravenous ketamine for acute postoperative pain in adults*. Abgerufen am 30. Sept. 2019 von <http://cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012033.pub4/abstract>
- Bundesamt für Gesundheit (BAG). (2017). *Body Mass Index (BMI) in der Schweiz 2014/15*. Abgerufen am 6. Jun. 2019 von [https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:AwVIUGIALFkJ:https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/npp/ernaehrung-bewegung/koerpergewicht/fachinformation-menuuch-bmi.pdf.download.pdf/DE\\_Fachinformation\\_menuCH\\_BMI.pdf+&cd=1&hl=de&ct=clnk&gl=ch](https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:AwVIUGIALFkJ:https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/npp/ernaehrung-bewegung/koerpergewicht/fachinformation-menuuch-bmi.pdf.download.pdf/DE_Fachinformation_menuCH_BMI.pdf+&cd=1&hl=de&ct=clnk&gl=ch)
- Casserly, E. et al. (2019). *Perioperative uses of intravenous opioids in adults*. Abgerufen am 24. Okt. 2019 von [https://www.uptodate.com/contents/perioperative-uses-of-intravenous-opioids-in-adults?search=Perioperative%20uses%20of%20intravenous%20opioids%20in%20adults&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/perioperative-uses-of-intravenous-opioids-in-adults?search=Perioperative%20uses%20of%20intravenous%20opioids%20in%20adults&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
- Compendium.ch (2012). *CATAPRESAN®*. Abgerufen am 10. Nov. 2019 von <https://compendium.ch/product/27846-catapresan-inj-los-150-mcg-ml/MProhttps://compendium.ch/product/27846-catapresan-inj-los-150-mcg-ml/MPro>
- Compendium.ch (2017a). *DEXAMETHASON*. Abgerufen am 30. Sept. 2019 von <https://compendium.ch/product/18526-dexamethason-galepharm-tabl-4-mg/MPro>
- Compendium.ch (2019a). *DEXTOR®*. Abgerufen am 17. Nov. 2019 von <https://compendium.ch/product/1220704-dexdor-inf-konz-200-mcg-2ml/MPro#MPro7550>
- Compendium.ch (2018). *DICLOFENAC Mepha*. Abgerufen am 19. Feb. 2020 von <https://compendium.ch/product/1141411-diclofenac-mepha-inj-los-75-mg-2ml/MPro#MPro8000>

- Compendium.ch (2017b). *GABAPENTIN Mepha*. Abgerufen am 18. Feb. 2020 von <https://compendium.ch/product/1239134-gabapentin-mepha-kaps-100-mg/MPro>
- Compendium.ch (2016). *KETAMIN Sintetica*. Abgerufen am 30. Sep. 2019 von <https://compendium.ch/product/1277835-ketamin-sintetica-inj-los-10-mg-ml-10ml-amp/MPro>
- Compendium.ch (2011). *KETESSE*. Abgerufen am 10. Feb. 2020 von <https://compendium.ch/product/1010904-ketesse-inj-los-50-mg-2ml/MPro>
- Compendium.ch (2010). *LIDOCAIN Streuli®*. Abgerufen am 23. Dez. 2019 von <https://compendium.ch/product/6058-lidocain-streuli-1-500-mg-50ml/MPro>
- Compendium.ch. (2014). *MAGNESIUMSULFAT Bichsel*. Abgerufen am 10. Nov. 2019 von <https://compendium.ch/product/1272572-magnesiumsulfat-bichsel-50-2ml/MPro#MPro8000>
- Compendium.ch (2019b). *PERFALGAN*. Abgerufen am 19. Feb. 2020 von <https://compendium.ch/product/118827-perfalgan-inf-los-1-g-100ml/MPro>
- Compendium.ch. (2009). *TORA-DOL*. Abgerufen am 10. Nov. 2019 von <https://compendium.ch/product/30303-tora-dol-inj-los-30-mg-ml/MPro>
- Dale, O., Somogyi, A. A., Li, Y., Sullivan, T., Shavit, Y. (2012). *Does intraoperative ketamine attenuate inflammatory reactivity following surgery? A systematic review and meta-analysis*. Abgerufen am 1. Nov. 2019 von [https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/fulltext/2012/10000/Does\\_Intraoperative\\_Ketamine\\_Attenuate.32.aspx](https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/fulltext/2012/10000/Does_Intraoperative_Ketamine_Attenuate.32.aspx)
- De Kock, M. F., Pichon, G., Scholtes, J.L. (1992). *Intraoperative clonidine enhances postoperative morphine patient-controlled analgesia*. Abgerufen am 30. Dez. 2019 von [https://link.springer.com/article/10.1007%2F978-3-319-03008-3\\_14](https://link.springer.com/article/10.1007%2F978-3-319-03008-3_14)

- De Oliveira, G. S., Almeida, M. D., Benzon, H. T., McCarthy, R. J. (2011). Perioperative Single Dose Systemic Dexamethasone for Postoperative Pain: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesthesiology*, 115. S. 575-587.
- Forth, W., Henschler, D., Rummel, W. (2017). Nozizeptives System. Analgetika. *Pharmakologie und Toxikologie*. (12. Auflage), S. 202. München: Elsevier.
- Francis, R.C.E., Boemke, W. (2012). Kardiozirkulatorisches System. In Lewandowski, K., Bein, T. (Hrsg). *Adipositas Management in Anästhesie, Chirurgie, Intensivmedizin und Notfallmedizin*. (1. Auflage), S. 28-35. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Frauenknecht, J., Kirkham, K.R., [Jacot-Guillarmod, A.](#), [Albrecht, E.](#) (2019). *Analgesic impact of intra-operative opioids vs. opioid-free anaesthesia: a systematic review and meta-analysis*. Abgerufen am 30. Nov. 2019 von <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30802933>
- Fretschner, R. (2010). Anästhesie bei Patienten mit extremer Adipositas. *Trauma und Berufskrankheit*, 12. S. 113-117. Abgerufen am 27. Okt. 2019 von <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10039-010-1618-7>
- Fuchs-Buder, T. (2008) *Neuromuskuläres Monitoring in Klinik und Forschung*. S. 54-56. Heidelberg: Springer Medizin Verlag
- Fudickar, A., Bein, B. (2019). Anästhesie bei Erwachsenen mit Adipositas. *Anästhesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie (AINS)*, 54 (04). S. 242-254. Abgerufen am 27.Okt. 2019 von <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/a-0636-2782>

- Gerrsheim, G., Schwemmer, U. (2015). Dexmedetomidin. Weiterbildung Anästhesiologie, CME-Beiträge aus: *Der Anästhesist*, 2013-2014. S. 11-22. Abgerufen am 30. Okt. 2019 von [https://health-springer-com.bzpflege.netbib.ch/chapter/10.1007/978-3-662-46515-8\\_2](https://health-springer-com.bzpflege.netbib.ch/chapter/10.1007/978-3-662-46515-8_2)
- Guinot, P.-G., Spitz, A., Berthoud, V., Ellouze, O., Missaoui, A., Constandache, T., Grosjean, S., Radhouani, M., Anciaux, J.-B., Parthiot, J.P., Merle, J.P., Nowobliski, N., Nguyen, M. & Bouhemad, B. (2019). *Effect of opioid-free anaesthesia on postoperative period in cardiac surgery: a retrospective matched case-control study*. *BMC Anesthesiology*, 19 (Artikel 136). Abgerufen am 8. Dez. 2019 von <https://bmcanesthesiol-biomedcentral-com.bzpflege.netbib.ch/articles/10.1186/s12871-019-0802-y>
- Hering, W., & Ihmsen, H. (2018). Opiode. In Wolfram, W. (Hrsg). *Praxis der Anästhesiologie*. (1. Auflage), S. 102-110. Berlin: Springer-Verlag GmbH.
- Herminghus, A., Wachowiak, M., Wilhelm, W., Gottschalk, A., Eggert, A. & Gottschalk, A. (2011). Intravenös verabreichtes Lidocain zu perioperativen Schmerztherapie. *Der Anaesthetist*, 60(2), S. 152-160. Abgerufen am 4. Jan. 2020 von <https://link-springer-com.bzpflege.netbib.ch/article/10.1007/s00101-010-1829-0>
- Holger, P. (2014). Therapie mit Opioiden: Was es zu beachten gilt. *Deutsches Ärzteblatt*, 111 (41), S. 12-14. Abgerufen am 24. Okt. 2019 von <https://www.aerzteblatt.de/archiv/162722/Therapie-mit-Opioiden-Was-es-zu-beachten-gilt>
- Ippolito, A., Raimann, F., Warszawska, J., Zacharowski, K., Pape, A. (2016). Opiode in der Anästhesie. *Arzneimitteltherapie*, 34. S. 235-242.
- Javier, M. E. (2017). *Opioid-Free Anesthesia (OFA) for Thought*. Abgerufen am 30. Okt. 2019 von [https://cdn.ymaws.com/www.pana.org/resource/resmgr/2017\\_Spring/Opioid-Free\\_Anesthesia\\_-\\_Ja.pdf](https://cdn.ymaws.com/www.pana.org/resource/resmgr/2017_Spring/Opioid-Free_Anesthesia_-_Ja.pdf)

- Konrad, F.M., Kramer, F.M., Schroeder T.H., Stubbig K. (2011). Anästhesie bei bariatrischer Chirurgie. *Der Anästhesist*, 60. S. 607-616. Abgerufen am 27. Okt. 2019 von <https://link.springer.com/article/10.1007/s00101-011-1922-z>
- Kratzer, A. (2012). Pharmakologische Besonderheiten beim adipösen Patienten. In Lewandowski, K., Bein, T. (Hrsg). *Adipositas Management in Anästhesie, Chirurgie, Intensivmedizin und Notfallmedizin. (1. Auflage)*, S. 182-191. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Kratzer, A. (2012). Zentrale Begriffe der Pharmakokinetik. In Lewandowski, K., Bein, T. (Hrsg). *Adipositas Management in Anästhesie, Chirurgie, Intensivmedizin und Notfallmedizin. (1. Auflage)*, S. 179-181. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Larsen, R., Annecke, T., Fink, T. (2018). *Anästhesie. (11. Überarbeitete Auflage)*. München: Elsevier.
- Larsen, R., Annecke, T., Fink, T. (2018). Opiode. Klassifizierung der Opiode nach der Rezeptorwirkung. *Anästhesie. (11. Überarbeitete Auflage)*. S. 67-68. München: Elsevier.
- Larsen, R., Annecke, T., Fink, T. (2018). Opiode. Pharmakologische Eigenschaften. *Anästhesie. (11. Überarbeitete Auflage)*, S. 71-73. München: Elsevier.
- Larsen, R., Annecke, T., Fink, T. (2018). Orthopädie. Lagerung des Patienten. *Anästhesie. (11. Überarbeitete Auflage)*, S. 624. München: Elsevier.
- Larsen, R., Annecke, T., Fink, T. (2018). Perioperative Flüssigkeits- und Elektrolyttherapie. Regulation von extrazellulärem Volumen und Osmolarität. *Anästhesie. (11. Überarbeitete Auflage)*, S. . München: Elsevier.

- Larsen, R., Annecke, T., Fink, T. (2018). Schmerztherapie. Adjuvanzen und Koanalgetika. *Anästhesie. (11. Überarbeitete Auflage)*, S. 711. München: Elsevier.
- Lewandowski, K., Bein, T. (2012). *Adipositas Management in Anästhesie, Chirurgie, Intensivmedizin und Notfallmedizin. (1. Auflage)*. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Lewandowski, K., Turinsky, S. (2008). Beatmung von Patienten mit Adipositas per magna in Anästhesie und Intensivmedizin. *Der Anästhesist*, 57. S. 1015-1034. Abgerufen am 27. Okt. 2019 von <https://link.springer.com/article/10.1007/s00101-008-1442-7>
- Lirk, P., Rathmell, J.P. (2019) Opioid-free anaesthesia: Con: it is too early to adopt opioid-free anaesthesia today. *European Journal of Anaesthesiology (EJA)*. 36. (4), S. 250-254. Abgerufen am 10. Aug. 2019 von [https://journals-lww-com.bzpflege.netbib.ch/ejanaesthesiology/Fulltext/2019/04000/Opioid\\_free\\_anaesthesia\\_Con\\_it\\_is\\_too\\_early\\_to.3.aspx](https://journals-lww-com.bzpflege.netbib.ch/ejanaesthesiology/Fulltext/2019/04000/Opioid_free_anaesthesia_Con_it_is_too_early_to.3.aspx)
- Mulier, J.P. (2019) Is opioid-free general anesthesia for breast and gynecological surgery a viable option?. Current Opinion. *Anesthesiology*, 32 (3). S. 257-262. Abgerufen am 29. Dez. 2019 von [https://www.researchgate.net/publication/331261888\\_Is\\_opioid-free\\_general\\_anesthesia\\_for\\_breast\\_and\\_gynecological\\_surgery\\_a\\_viable\\_option](https://www.researchgate.net/publication/331261888_Is_opioid-free_general_anesthesia_for_breast_and_gynecological_surgery_a_viable_option)
- Mulier, J. P. (2017). *Opioid free general anesthesia: A paradigm shift?*. Abgerufen am 15. Nov. 2019 von [https://www.researchgate.net/publication/320010504\\_2017\\_Mulier\\_Opioid\\_free\\_general\\_anesthesia- A\\_paradigm\\_shift\\_English\\_version](https://www.researchgate.net/publication/320010504_2017_Mulier_Opioid_free_general_anesthesia- A_paradigm_shift_English_version)
- Mulier, J.P. (2015a). *Who, when, why Opioid free anesthesia*. Overview of actual use of OFA worldwide. Abgerufen am 18. Dez. 2019 von [https://www.researchgate.net/publication/293639908\\_Who\\_when\\_why\\_Opioid\\_free\\_anesthesia\\_Overview\\_of\\_actual\\_use\\_of\\_OFA\\_worldwide](https://www.researchgate.net/publication/293639908_Who_when_why_Opioid_free_anesthesia_Overview_of_actual_use_of_OFA_worldwide)

- Mulier, J.P. (2015b). *Opioid Free Anesthesia, Is it necessary for OSAS*. Abgerufen am 15. Nov. 2019 von [https://www.researchgate.net/publication/283151059\\_Opioid\\_free\\_anesthesia\\_for\\_OSAS\\_patients](https://www.researchgate.net/publication/283151059_Opioid_free_anesthesia_for_OSAS_patients)
- Mulier, J.P., Dekock, M. (2017). Opioid free anaesthesia (OFA) a Paradigm shift. Best practice & research. *Clinical anaesthesiology*, 31. S. 441. Abgerufen am 5. Jun. 2019 von <https://pdfs-semanticsscholar-org.bzpflege.netbib.ch/8b9f/fd3a0854e897a36e72bad0969d5cb6476cfb.pdf>
- Mulier, J.P., Dillemans, B. (2019). *Anaesthetic Factors Affecting Outcome After Bariatric Surgery, a Retrospective Levelled Regression Analysis*. Abgerufen am 9. Jun. 2019 von <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11695-019-03763-1>
- Mulier, J.P., Wouters, R., Dillemans, B., Dekock, M. (2018). *A Randomized Controlled, Double-Blind Trial Evaluating the Effect of Opioid-Free Versus Opioid General Anesthesia on Postoperative Pain and Discomfort Measured by the QoR-40*. Abgerufen am 30. Nov. 2019 von [https://www.researchgate.net/publication/323425051\\_A\\_Randomized\\_Controlled\\_Double-Blind\\_Trial\\_Evaluating\\_the\\_Effect\\_of\\_Opioid-Free\\_Versus\\_Opioid\\_General\\_Anaesthesia\\_on\\_Postoperative\\_Pain\\_and\\_Discomfort\\_Measured\\_by\\_the\\_QoR-40](https://www.researchgate.net/publication/323425051_A_Randomized_Controlled_Double-Blind_Trial_Evaluating_the_Effect_of_Opioid-Free_Versus_Opioid_General_Anaesthesia_on_Postoperative_Pain_and_Discomfort_Measured_by_the_QoR-40)
- Mulier, J.P., Zadonsky, I. (2017). *OFAM (opioid free anesthesia mixture)- keep it simple*. Abgerufen am 1. Nov. 2019 von [https://www.researchgate.net/publication/320271760\\_2017\\_OFAM\\_opioid\\_free\\_anesthesia\\_mixture-keep\\_it\\_simple](https://www.researchgate.net/publication/320271760_2017_OFAM_opioid_free_anesthesia_mixture-keep_it_simple)
- Niebergall, H. (2009). Perioperative Schmerztherapie. In Benzing A. & Pannen B. (Hrsg.) *Praxishandbuch Anästhesie, Leitfaden für die klinische Arbeit. (2. überarbeitete Auflage)*, S. 787. Deutscher Ärzte-Verlag GmbH.

- Paterson, H. M. (2019) *Continuous intravenous lidocaine infusion for postoperative pain and recovery in adults*. Abgerufen am 27. Okt. 2019 von <https://link.springer.com/article/10.1007/s10151-018-1890-2>
- [Polderman](#), J. AW., [Farhang-Razi](#), V., [Van Dieren](#), S., [Kranke](#), P., [DeVries](#), J. H., [Hollmann](#), W. H., [Preckel](#), B., [Hermandes](#), J. (2018). *Adverse side effects of dexamethasone in surgical patient*. Abgerufen am 1. Nov. 2019 von <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011940.pub3/abstract>
- Picardi, S. et al. (2015). *Adjuvanzien in der modernen Anästhesie-Lidocain*. Abgerufen am 24. Okt. 2019 von <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0041-102213>
- Pschyrembel. (2017). *Anti-Trendelenburg-Lagerung*. Abgerufen am 19. Feb. 2020 von <https://www.pschyrembel.de/Anti-Trendelenburg-Lagerung/K02M2>
- Pschyrembel. (2016). *Lumpektomie*. Abgerufen am 18. Feb. 2020 von <https://www.pschyrembel.de/Lumpektomie/K0DBT>
- Reuber, P. (2017). Injektionsanästhetika. In Heck, M., Fresenius, M., Busch, M. (Hrsg.). *Repetitorium Anästhesiologie. (8. Auflage)*, S. 218-220. Berlin: Springer-Verlag.
- Roewer, N., & Thiel, H. (2017). *Taschenatlas Anästhesie. (6. Auflage)*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Roewer, N., & Thiel, H. (2017). Monitoring und perioperative Homöostase. Kardiopulmonale Funktion. *Taschenatlas Anästhesie. (6. Auflage)* S. 174. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Roewer, N., & Thiel, H. (2017). Pharmakologie der Allgemeinanästhesie. Opiode. *Taschenatlas Anästhesie. (6. Auflage)* S. 85. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

- Roewer, N., & Thiel, H. (2017). Pharmakologie der Allgemeinanästhesie. Hypnotika und Sedativa. *Taschenatlas Anästhesie. (6. Auflage)* S. 74. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Rosenbaum, S. B., Palacios, J. L. (2019). *Ketamine*. Abgerufen am 30. Sept. 2019 von <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470357/>
- Santonocito, C., Noto, A., Crimi, C., Sanfilippo, F. (2018). *Remifentanil-induced postoperative hyperalgesia: current perspectives on mechanisms and therapeutic strategies*. Abgerufen am 30. Sept. 2019 von <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5898588/>
- Saxena, S., Hontoir, S., Gatto, P. & Sosnovski, M. (2016). *Comparing analgesic requirements after a non-opiate anesthesia and an opiate anesthesia in breast cancer patients: a prospective randomized, double-blinded, controlled trial*. Abgerufen am 16. Dez. 2019 von <https://www.morressier.com/article/comparing-analgesic-requirements-nonopiate-anesthesia-opiate-anesthesia-breast-cancer-patients-prospective-randomized-doubleblinded-controlled-trial/57108e2cd462b80290b49cc9?>
- Schmidt, R.F., Lang, F., Heckmann, M. (2010). Nozizeption und Schmerz. *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie. (31. Auflage)*, S. 298-312. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Silbernagel, S., Despopoulos, A., Draguhn, A. (2018). Aufgaben und Bau der Nieren. *Taschenatlas Physiologie. (9. Auflage)*, S 170. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Silbernagel, S., Despopoulos, A., Draguhn, A. (2018). Vegetatives Nervensystem. *Taschenatlas Physiologie. (9. Auflage)*, S 102-103. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Sinner, B. (2019). Perioperatives Dexamethason. *Der Anaesthetist*, 68. S. 676-682. Abgerufen am 18. Dez. 2019 von <https://link.springer.com/bzpflege.netbib.ch/content/pdf/10.1007/s00101-019-00672-x.pdf>

- Song, J.W., Lee, Y-W., Yoon, K.B., Park, S.J., Shim, Y.H. (2011). Magnesium Sulfate Prevents Remifentanil-Induced Postoperative Hyperalgesia in Patients Undergoing Thyroidectomy. *Anesthesia & Analgesia*, 113. S. 390-397. Abgerufen am 18. Nov. 2019 von [https://journals-lww-com.bzpflege.netbib.ch/anesthesia-analgesia/Fulltext/2011/08000/Magnesium\\_Sulfate\\_Prevents\\_Remifentanil\\_Induced.30.aspx](https://journals-lww-com.bzpflege.netbib.ch/anesthesia-analgesia/Fulltext/2011/08000/Magnesium_Sulfate_Prevents_Remifentanil_Induced.30.aspx)
- Speer, T., Schunk, S. J., Fliser, D. (2019). Chronische Nierenerkrankung eine kardiovaskuläre Höchstisikokonstellation. *Der Internist*, 24. S 1-7. Abgerufen am 5. Nov. 2019 von <https://doi.org/10.1007/s00108-019-00686-y>
- Spektrum. (2000). *LEXIKON DER NEUROWISSENSCHAFT: Formatio reticularis*. Abgerufen am 18. Febr. 2020 von <https://www.spektrum.de/lexikon/neurowissenschaft/formatio-reticularis/4295>
- Stieglitz, S., Groeben, H., Peters, J. (2001). Lokalanästhetika und bronchiale Hyperreagibilität. *Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie* 36. S. 599-607. Abgerufen am 6. Juli. 2019 von <https://www-thieme--connect-com.bzpflege.netbib.ch/products/ejournals/html/10.1055/s-2001-17672>
- Toleska, M. & Dimitrovski, A. (2019). IS OPIOID-FREE GENERAL ANESTHESIA MORE SUPERIOR FOR POSTOPERATIVE PAIN VERSUS OPIOID GENERAL ANESTHESIA IN LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY?. *Prilozi*, 40. (2), S 81-87. Abgerufen am 7. Dez. 2019 von <https://content-sciendo-com.bzpflege.netbib.ch/view/journals/prilozi/40/2/article-p81.xml?intcmp=trendmd>
- Vigneault, L., Turgeon, A. F., Côté, D., Lauzier, F., Zarychanski R., Moore, L., McIntyre, L. A., Nicole, P. C., Fergusson. D. A. (2011). Perioperative intravenous lidocaine infusion for postoperative pain control: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Canadian Journal of Anesthesia*. 58. S. 22-37. Abgerufen am 25. Okt. 2019 von <https://link-springer-com.bzpflege.netbib.ch/article/10.1007/s12630-010-9407-0>

- Weltgesundheitsorganisation (WHO), Europa. (2006). *Die Herausforderung Adipositas und Strategien zu ihrer Bekämpfung in der Europäischen Region der WHO*. Abgerufen am 20. Mai. 2019 von [http://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0003/98247/E89858G.pdf?ua=1](http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0003/98247/E89858G.pdf?ua=1)
- Yu, E. H. Y. et al. (2016). Remifentanyl tolerance and hyperalgesia: short-term gain, long-term pain?. *Anesthesia*, 71 (11). S. 1348-1359. Abgerufen am 22. Nov. 2019 von <https://onlinelibrary-wiley-com.bzpflege.netbib.ch/doi/full/10.1111/anae.13602>
- Ziemann-Gimmel, P., Goldfarb, A.A., Koppman, J., Marema, T. (2014). Opioid free total intravenous anaesthesia reduces postoperative nausea and vomiting in bariatric surgery beyond triple prophylaxis. *British Journal of Anaesthesia*, 112. S. 906-911. Abgerufen am 21. Jan. 2020 von [https://bjanaesthesia.org/article/S0007-0912\(17\)30842-5/fulltext](https://bjanaesthesia.org/article/S0007-0912(17)30842-5/fulltext)

#### Abbildungen:

- Abb. 1: Mulier, J. P. (2015). *Who, when, why Opioid free anaesthesia. Overview of actual use of OFA worldwide*. Abgerufen am 10. Sept. 2019 von [https://www.researchgate.net/publication/293639908\\_Who\\_when\\_why\\_Opioid\\_free\\_anaesthesia\\_Overview\\_of\\_actual\\_use\\_of\\_OFA\\_worldwide](https://www.researchgate.net/publication/293639908_Who_when_why_Opioid_free_anaesthesia_Overview_of_actual_use_of_OFA_worldwide)
- Abb. 2: Mulier, J. P. (2015). *Who, when, why Opioid free anaesthesia. Overview of actual use of OFA worldwide*. Abgerufen am 10. Sept. 2019 von [https://www.researchgate.net/publication/293639908\\_Who\\_when\\_why\\_Opioid\\_free\\_anaesthesia\\_Overview\\_of\\_actual\\_use\\_of\\_OFA\\_worldwide](https://www.researchgate.net/publication/293639908_Who_when_why_Opioid_free_anaesthesia_Overview_of_actual_use_of_OFA_worldwide)

## 5. Anhang

### 5.1. Glossar

#### A

- **Adjusted-body-weight (ABW)** (Angepasstes Körpergewicht):

$$IBW + 0,4 \times (\text{Körpergewicht} - IBW) = ABW$$

(Fudickar & Bein, 2019, S. 246)

- **Alpha 2-Rezeptoren:**

Diese Rezeptoren gehören nebst den  $\alpha$ 1-,  $\beta$ 1- und  $\beta$ 2-Rezeptoren zu den Adrenorezeptoren, an welche Katecholamine binden und dadurch unterschiedliche Wirkungen auslösen. Die  $\alpha$ -Rezeptoren befinden sich im ZNS wie auch peripher in Organen und Blutgefäße (besonders Arterien). Von den  $\alpha$ 2-Rezeptoren gibt es die Untergruppen  $\alpha$ 2A-,  $\alpha$ 2B- und  $\alpha$ 2C-Rezeptoren, welche ebenfalls im ZNS und peripher vorhanden sind. So vermittelt beispielsweise der Agonismus am zentralen  $\alpha$ 2A-Subtyp Sedation, Analgesie sowie Vasodilatation. Die Aktivierung des peripheren  $\alpha$ 2B führt zu einer initialen Vasokonstriktion. Der  $\alpha$ 2C-Typ soll wiederum einen Einfluss auf die psychologischen Verhaltensmuster haben. So kann beispielsweise ein selektiver  $\alpha$ 2A-Agonist durch die Rezeptorstimulation einen blutdrucksenkenden Effekt bewirken (Silbernagel et al., 2018, S. 102-103).

- **Antidiuretisches Hormon (ADH):**

Das antidiuretische Hormon bewirkt eine vermehrte Wasserrückresorption in der Niere. Es wird vom Hypothalamus zur Regulation des Wasserhaushalts gebildet und ausgeschüttet (Larsen et al., 2018, S. 624).

- **Antitrendelenburglagerung:**

Beschreibt eine Lagerungsform des Patienten, bei der, durch Schrägstellung der Patientenunterlage, der Kopf die höchste Position des Körpers einnimmt (Pschyrembel, 2017).

## B

- **Beach-Chair-Lagerung:**

Beschreibt eine Lagerungsform, bei welcher der Patient in eine halbsitzende Position gebracht wird. Die Beine werden dabei nicht zu stark gesenkt jedoch leicht gebeugt und parallel nebeneinander gelagert. Diese Lagerung wird oft bei Eingriffen am Oberkörper, der Schultern oder oberen Extremitäten eingesetzt (Larsen et al., 2018, S. 1125).

- **Body -Mass-index (BMI):** (Körpergewicht : (Körpergröße m<sup>2</sup>) = BMI)

- Untergewicht (BMI < 18.5 kg/m<sup>2</sup>)
- Normalgewicht (BMI 18.5 - 24.9 kg/m<sup>2</sup>)
- Präadipositas (BMI 25.0 - 29.9 kg/m<sup>2</sup>)
- Adipositas Grad I (BMI 30.0 - 34.9 kg/m<sup>2</sup>)
- Adipositas Grad II (BMI 35.0 - 39.9 kg/m<sup>2</sup>)
- Adipositas Grad III (BMI > 40.0 kg/m<sup>2</sup>) (Adipositas permagna oder morbide Adipositas)

(Fudickar & Bein, 2019, S. 246)

## C

- **Clearance:**

Beschreibt das Volumen an Blutplasma, das in einer gewissen Zeitspanne komplett von einem Arzneistoff befreit wird. An der Ausscheidung eines Arzneistoffes sind meist mehrere Organe beteiligt. Häufig sind jedoch die Leber und die Nieren ausschlaggebend für die Clearance eines Arzneistoffes. Deswegen wird die Gesamtkörper-Clearance meist durch die renale und hepatische Clearance definiert. Demzufolge muss ein Arzneistoff in der gleichen Menge verabreicht werden, wie dieser auch ausgeschieden wird, um einen konstanten Plasmaspiegel zu erhalten (Fudickar & Bein, 2019, S. 246).

- **Co-Analgetika:**

Sind Medikamente, die nicht den Analgetika zugerechnet werden, aber in Kombination mit WHO-Stufe 1-3-Analgetika die Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung günstig beeinflussen (Nibergall, 2009, S. 787).

## D

- **Dexketoprofen:**

- **Wirkung:** Dieses Medikament gehört zu den nichtsteroidalen Entzündungshemmer und besitzt eine analgetische und antipyretische Wirkung. Dexketoprofen kann zur Behandlung von Schmerzen an der Skelettmuskulatur, bei Zahnschmerzen oder Dysmenorrhö eingesetzt werden.
- **Nebenwirkung:** Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Angst, Schwindel, Nausea, Emesis, Bauchschmerzen und -beschwerden, Diarrhoe, Dyspepsie und Exanthem.
- **Kontraindikationen:** Bei Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe, sowie bei mittelschwerer Niereninsuffizienz, schwerer Leberfunktionsstörung und schwerer Herzinsuffizienz. Zudem sollte von der Verabreichung abgesehen werden, wenn Überempfindlichkeitsreaktionen wie Asthma, Bronchospasmen, Urtikaria oder Angioödem nach der Einnahme von Substanzen mit ähnlicher Wirkung bekannt sind.
- **Dosierung:** Intravenös können bis zu 50mg Boli verabreicht werden. Eine Tageshöchstdosis von 150mg sollte jedoch nicht überschritten werden (Compendium, 2011).

- **Diclofenac:**

- **Wirkung:** Diclofenac ist eine nichtsteroidale Wirksubstanz mit ausgeprägten antirheumatischen, entzündungshemmenden, analgetischen und antipyretischen Eigenschaften.
- **Nebenwirkung:** Bei der Anwendung kann es zu Kopfschmerzen, Benommenheit, Schwindel, Nausea & Emesis, Diarrhoe, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Blähungen, Inappetenz, Ödemen und Hautreaktionen an der Injektionsstelle kommen.

- **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff, Inhaltsstoffen sowie bekannte allergische Reaktionen nach der Einnahme von Acetylsalicylsäure oder ähnlichen nicht-steroidalen Antirheumatika. Weiter sollte von der Verabreichung bei eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion, schwerer Herzinsuffizienz und entzündlichen Darmerkrankungen abgesehen werden.
- **Dosierung:** Intravenös können Boli bis zu 75mg verabreicht werden. Die Tageshöchstdosis von 150mg sollte nicht überschritten werden (Compendium, 2018).

## F

- **Formatio reticularis:**

Die Formatio reticularis ist ein funktionelles System, welches sich diffus verteilt über den gesamten Hirnstamm zieht und aus grauer Substanz besteht. Ihre Kerngebiete beinhalten wichtige funktionelle Zentren wie das Kreislauf- und Atemzentrum (Spektrum, 2000).

## G

- **Glomeruläre Filtrationsrate (GFR):**

Volumen welches von den Nierenkörperchen beider Nieren in einer definierten Zeit erzeugt wird (Silbernagel et al., 2018, S. 170).

## I

- **Ideal body weight (IBW) (Ideales Körpergewicht):**

- Männer: Körpergröße (cm) -100 = IBW
- Frauen: Körpergröße (cm) -105 = IBW

(Fudickar & Bein, 2019, S. 246)

## K

- **Ketorolac (TORA-DOL):**
  - **Wirkung:** Ketorolac gehört zu den nichtsteroidalen Entzündungshemmer und besitzt eine analgetische Wirkung. Es kann als Alternative zu Opioiden für die Behandlung von akuten Schmerzen eingesetzt werden.
  - **Nebenwirkung:** Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Schwindel, Hypertonie, Nausea, Emesis, Bauchschmerzen und -beschwerden, Pruritus, Exantheme und Schmerzen an der Injektionsstelle.
  - **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff, Inhaltsstoffen sowie bekannte allergische Reaktionen nach der Einnahme von Acetylsalicylsäure oder ähnlichen nicht-steroidalen Antirheumatika. Weiter sollte von der Verabreichung bei eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion sowie schwerer Herzinsuffizienz abgesehen werden.
  - **Dosierung:** Intravenös als Einzeldosis bis zu 30mg mit einer maximalen Tagesdosis von 90mg (Compendium, 2009).

## L

- **Lean-body-weight (LBW) (Fettfreies Körpergewicht):**
  - Frauen:  $(9270 \times \text{Total body weight (kg)}) : (8780 + (244 \times \text{BMI})) = \text{LBW}$
  - Männer:  $(9270 \times \text{Total body weight (kg)}) : (6680 + (216 \times \text{BMI})) = \text{LBW}$

(Fudickar & Bein, 2019, S. 246)

- **Lumpektomie:**

Dies ist eine Form der brusterhaltenden Operation bei Mammakarzinom. Dabei wird der suspekte Knoten in der Mamma entfernt und im Anschluss die axillären Lymphknoten ausgeräumt (Pschyrembel, 2016).

## N

- **NMDA-Rezeptorantagonisten:**

NMDA-Rezeptoren (N-Methyl-D-Aspartat) sind Glutamatrezeptoren, die sich in der Zellmembran der Neuronen befinden. Diese Rezeptoren spielen unter anderem bei der

Schmerzverarbeitung eine zentrale Rolle. Kommt es zu einer Gewebeverletzung im Körper, werden Transmitter (Glutamat, Aspartat) freigesetzt und die NMDA-Rezeptoren an den nozizeptiven Neuronen im Rückenmark aktiviert. Die Aktivierung dieser Rezeptoren führt zu einer Schmerzverstärkung und erhöhten Schmerzwahrnehmung im Bereich der Gewebeverletzung. Weiter nehmen die NMDA-Rezeptoren in der Schmerzverarbeitung eine wichtige Rolle ein. Aktuell wird vermutet, dass NMDA-Rezeptoren bei der Entstehung der Hyperanalgesie einen entscheidenden Einfluss haben (Song et al., 2011).

## P

- **paCO<sub>2</sub>:**

Kohlendioxidpartialdruck. Der paCO<sub>2</sub> stellt die Menge des im arteriellen Blut gelösten Kohlendioxids dar (Roewer & Thiel, 2017, S 174).

- **Paracetamol:**

- **Wirkung:** Vielseitig einsetzbares Analgetikum mit antipyretischer Wirkung zur Behandlung von leichten bis mittelstarken Schmerzen. Der Wirkungsmechanismus ist nicht eindeutig geklärt. Beteiligt ist eine zentrale Hemmung der Prostaglandinsynthese.
- **Nebenwirkung:** Bei der Verabreichung kann es zu Diarrhoe, Bauchschmerzen, Emesis, Pankreatitis sowie allergisch bedingter Thrombozytopenie, Leukopenie, Agranulozytose, Panzytopenie, Neutropenie, hämolytische Anämie kommen.
- **Kontraindikationen:** Bei Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff und verwandten Substanzen oder einem der Hilfsstoffe und bei schweren Leberfunktionsstörungen, sollte Paracetamol nicht eingesetzt werden.
- **Dosierung:** Die Paracetamol-Dosis sollte anhand des Körpergewichts bestimmt werden und eine Tageshöchstdosis von 4g nicht überschreiten (Compendium, 2019b).

- **Pharmakokinetik:**

Umfasst ein Teilgebiet der Pharmakologie und setzt sich im Speziellen mit der Verteilung, Biotransformation, Exkretion und Absorption von Pharmaka im Organismus auseinander. Diese Vorgänge beeinflussen, zusammen mit der verabreichten Dosis, die Wirkung eines Arzneimittels am Wirkort. Die Wirkung der Arzneimittel ist infolge dessen abhängig von den individuellen physiologischen Voraussetzungen des Patienten (Kratzer, 2012, S. 179-181).

- **Post Tetanic Count (PTC):**

Ein Konzept bei dem hochfrequente, tetanische Reize eingesetzt werden um eine unvollständige Erholung der neuromuskulären Blockade zu entdecken. Der PTC ist ein Stimulationsmuster, bei welchem hochfrequente, tetanische Reize ausgelöst werden, um eine tiefe neuromuskuläre Blockade messen zu können (Fuchs-Buder, 2008, S. 54-56).

## S

- **Steady State:**

Durch die konstante oder wiederholte Verabreichung eines Arzneimittels wird die Aufrechterhaltung der Arzneimittelkonzentration am Wirkort sichergestellt. Der dabei erreichte Gleichgewichtszustand des Arzneimittels wird als Steady-State bezeichnet (Roewer & Thiel, 2017, S 174).

## V

- **Verteilungsvolumen:**

Ist ein Proportionalitätsfaktor, der sich aus der im Blutplasma gemessenen Konzentration und der verabreichten Menge des Arzneimittels zusammensetzt. Das Verteilungsvolumen wird von den physikochemischen Eigenschaften eines Arzneimittels wesentlich beeinflusst. So kann es sein, dass die Konzentration eines Arzneistoffes ausserhalb des Blutplasmas um ein Vielfaches höher ist, da sich dieser in den sogenannten peripheren Kompartimenten ausbreitet und anreichert. Gerade lipophile Arzneistoffe, welche sich im Fettgewebe anreichern, weisen ein hohes Verteilungsvolumen auf. Hydrophile Arzneistoffe hingegen neigen zur Bindung an

Plasmaproteine und verlassen daher den Plasmaraum in keinem nennenswerten Ausmass (Kratzer, 2012, S. 179-181).