

# Nachrichten aus der internationalen Fachliteratur

## Mehr Wohlbefinden und weniger Schmerzen nach Duloxetin

▼  
*Castro-Alves LJ, Oliveira de Medeiros AC, Neves SP et al. Perioperative Duloxetine to improve postoperative recovery after abdominal hysterectomy: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled study. Anesth Analg 2016; 122: 98–104*

**S** Duloxetin ist ein selektiver Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI), der erfolgreich zur Behandlung von Depressionen und Angststörungen sowie bei der Therapie chronischer Schmerzen angewendet wird. Inwiefern die Kombination aus analgetischer und stimmungsaufhellender Wirkung von Duloxetin bei der perioperativen Anwendung einen zusätzlichen Nutzen bringt, untersuchten die Autoren der hier vorgestellten Studie.

Patientinnen nach abdomineller Hysterektomie, die perioperativ Duloxetin erhalten hatten, zeigten innerhalb der ersten 24 h nach dem Eingriff eine bessere Erholung sowie weniger Schmerzen und einen damit einhergehenden reduzierten Opiatverbrauch. Dies belegten die Anästhesisten um Lucas Castro-Alves aus Salvador in Brasilien in einer prospektiven, randomisierten, placebokontrollierten und doppelblinden Studie. Sie verabreichten Frauen 2 h vor und 24 h nach abdomineller Hysterektomie in Spinalanästhesie 60 mg Duloxetin zusätzlich zur standardisierten Schmerztherapie (n = 35). Die Gruppe der anderen Frauen erhielt ein Placebopräparat zusätzlich zur standardisierten Schmerztherapie (n = 35). Die Forscher erfassten

- ▶ die Erholung der Patientinnen mithilfe des Quality-of-Recovery-40-Scores (QoR-40),
- ▶ die Schmerzstärke mittels einer numerischen Schmerzskala von 0 (keine Schmerzen) bis 10 (stärkster vorstellbarer Schmerz) und
- ▶ den gesamten Morphinverbrauch.

Der QoR-40-Score ist ein aus 40 Fragen bestehender Fragebogen, der 5 Dimensionen der Erholung erfasst:

1. emotionaler Zustand
2. körperliches Wohlbefinden
3. psychologische Unterstützung

4. körperliche Unabhängigkeit

5. Schmerz

Der QoR-40-Score kann einen Wert von 40 (niedriger Grad der Erholung) bis 200 Punkte (höchster Grad der Erholung) annehmen.

- ▶ 24 h postoperativ betrug der Median des QoR-40-Score in der Duloxetin-Gruppe 196 (95% CI 192–199) im Vergleich zur Placebogruppe mit 187 (95% CI 172–194). Dies ergibt eine Differenz von 9 (95% CI 4–20) ( $p < 0,001$ ). Nach 48 h konnten die Forscher keinen signifikanten Unterschied mehr feststellen.
- ▶ 24 h postoperativ wurde in Ruhe eine Schmerzstärke mit einem Median von 3 (Quartilsabstand 0–4) in der Duloxetin-Gruppe und 5 (Quartilsabstand 1,5–7) in der Placebogruppe gemessen ( $p = 0,003$ ). 48 h postoperativ konnte auch hier kein signifikanter Unterschied mehr gemessen werden.
- ▶ Bis 24 h postoperativ betrug der Morphinverbrauch in der Duloxetingruppe im Median 1 mg (Quartilsabstand 0–5) und in der Placebogruppe 5,5 mg (Quartilsabstand 0,5–9;  $p < 0,004$ ).
- ▶ Das Auftreten von postoperativer Übelkeit und Erbrechen war nicht signifikant reduziert. Die Zeit bis zur Entlassung aus dem Aufwachraum war ebenfalls nicht signifikant verkürzt.

**Fazit** Castro-Alves et al. zeigten, dass Duloxetin das Potenzial hat, die postoperative Erholungsphase und die perioperative Schmerztherapie zu verbessern. Inwieweit die Anwendung von Duloxetin auf andere operative und anästhesiologische Verfahren übertragbar ist, bleibt zu untersuchen. Ungeklärt seien laut Autoren auch mögliche Nebenwirkungen von Duloxetin und die klinische Relevanz einer QoR-Differenz von 9.

Dr. med. Philipp Theurer, Jena

## Aortenaneurysma und -dissektion durch Fluorchinolone?

▼  
*Lee CC, Lee MT, Chen YS et al. Risk of aortic dissection and aortic aneurysm in patients taking oral fluoroquinolone. JAMA Intern Med 2015; 175: 1839–2184*

**I** Eine Forschergruppe aus Taiwan untersuchte, ob Fluorchinolone auch zu Aortenaneurysma und Aortendissektion führen können, und fand ein 2-fach erhöhtes Risiko für diese Erkrankungen.

Chen-Chiang Lee und Kollegen von der nationalen Universitätsklinik in Taiwan führten von 2000 bis Ende 2011 eine longitudinale Beobachtungsstudie durch. In diesem Zeitraum beobachteten sie Patienten aus der Datenbank „National Health Insurance Research Database (NHIRD)“, die 1 Mio. zufällig ausgewählte Patienten aller Versicherten der „National Health Insurance“ umfasst und dabei alle Arzt- und Apothekenrechnungen speichert, ohne allerdings vollständige medizinische Unterlagen zu beinhalten. Die Ärzte definierten als primären Endpunkt ihrer Beobachtung einen Klinikaufenthalt wegen eines neu aufgetretenen Aortenaneurysmas oder einer Aortendissektion und untersuchten diese Patienten auf die Merkmale

- ▶ aktuelle Einnahme von Fluorchinolonen (wenn ein Rezept für Fluorchinolone innerhalb von 60 Tagen vor Auftreten des Ereignisses verschrieben worden war),
- ▶ vorausgegangene Einnahme von Fluorchinolonen (wenn ein Rezept für Fluorchinolone zwischen 61 Tagen und 1 Jahr vor Auftreten des Ereignisses verschrieben worden war) oder
- ▶ eine irgendwann stattgefundenen Einnahme im vergangenen Jahr vor Aortenaneurysma oder -dissektion.

Mithilfe dieser Daten führten die Mediziner eine sog. „nested“-Fall-Kontrollstudie durch, indem sie jedem Fall (Aortenaneurysma oder -dissektion) 100 Kontrollen zuwies, die nach Alter, Geschlecht und Datum der Krankenhausaufnahme passend waren. Demografische Daten, Begleiterkrankungen und kardiovaskuläre Risikofaktoren identifizier-

ten die Ärzte als Kovariaten und wandten ein sog. „Propensity Score Matching“ an. Schließlich testeten sie die Abhängigkeit von der Behandlungsdauer mit Fluorchinolonen auf das Ereignis Aortenaneurysma und -dissektion und führten Subgruppenanalysen durch.

So ermittelten Lee und Kollegen 1477 Patienten mit Aortenaneurysma oder -dissektion (850 Aneurysmen, 662 Dissektionen und 35 Patienten mit beidem), denen sie 147700 Kontrollpatienten zuwies.

Für alle 3 Zeiträume der Einnahme von Fluorchinolonen (in den letzten 60 Tagen, zwischen 61 Tagen und 1 Jahr, im gesamten letzten Jahr) fanden sie ein erhöhtes Risiko für Aortenaneurysma oder -dissektion (Rate Ratio 2,93 bzw. 1,82 bzw. 2,11) nach der ersten Analyse.

Nach „Propensity Score Matching“ der Kovariaten war weiterhin eine Risikoerhöpfung abzulesen, allerdings weniger stark (Rate Ratio 1,75 bzw. 1,19 bzw. 1,37).

Auch in einer Sensitivitätsanalyse mit leicht veränderten Endpunkten blieb eine Risikoerhöpfung durch Fluorchinolone bestehen.

Hinsichtlich der Behandlungsdauer mit Fluorchinolonen erhielten die Forscher eine höhere Assoziation mit dem Endpunkt, wenn das Medikament > 14 Tage eingenommen worden war (Rate Ratio 2,92) verglichen mit 3–14 Tage (Rate Ratio 2,60).

In der Subgruppenanalyse zeigte sich die größte Risikoerhöpfung bei Patienten > 70 Jahre (Rate Ratio 1,72 bei Einnahme von Fluorchinolonen im Vorjahr vs. Rate Ratio 1,46 bei jüngeren) und bei Frauen (Rate Ratio 1,83 vs. 1,61 bei Männern).

**Fazit** Zusammenfassend zeigt die Untersuchung von Lee und Kollegen eine mehr als 2-fache Risikoerhöpfung für Aortenaneurysma oder -dissektion bei Einnahme von Fluorchinolonen in den letzten 60 Tagen. Auch eine bis zu 1 Jahr vorausgegangene Einnahme dieses Medikaments war mit einer erhöhten Rate an Aortenaneurysmen und -dissektionen assoziiert. Längere Einnahmedauer, Alter und weibliches Geschlecht scheinen das Risiko weiter zu erhöhen. Die Autoren fordern weitere Studien zu dieser Fragestellung, v. a. bei Hochrisikopatienten, und weisen darauf hin, bei der Verschreibung von Fluorchinolonen an diese seltene, aber bedrohliche Nebenwirkung zu denken.

Dr. med. Sina Pulz, Köln

## Effekte von Nadeltrauma und intraneuraler Injektion

▼ *Kirchmair L, Ströhle M, Löscher WN et al. Neurophysiological effects of needle trauma and intraneural injection in a porcine model: a pilot study. Acta Anaesthesiol Scand 2016; 60: 393–399*

**A** Nadelverletzungen und intraneurale Injektionen führen zu definierten neurophysiologischen Veränderungen im betroffenen Nerv. Dies zeigte eine Untersuchung der Ärzte um den Anästhesisten Lukas Kirchmair von der Universitätsklinik in Salzburg.

An 11 Hausschweinen wurden 22 Ischiadikusnerven für die Untersuchung vorbereitet. Es sollte der Effekt einer Nervenverletzung und einer volumenabhängigen Kochsalzinjektion in den Nerven untersucht werden.

- ▶ In der 1. Gruppe (n=5) wurde eine Nervenverletzung durch eine Stimulationsnadel (20 G) unter gleichzeitiger Ultraschallkontrolle und Nervenstimulation (Stromstärke 0,3 mA) herbeigeführt.
- ▶ Die 2. Gruppe (n=6) erhielt 2,5 ml Kochsalz intraneural,
- ▶ die 3. Gruppe (n=6) 5 ml Kochsalz intraneural und
- ▶ die Kontrollgruppe (n=5) 5 ml Kochsalz perineural injiziert.

Sowohl die Amplitude des Summenmuskelaktionspotenzials (SMAP) als auch die Zeit zwischen Reiz und Reizantwort (Latenz) als Indikator für die Integrität von Myelinscheide und Axon wurden eingangs und über 180 min überwacht. Gleichzeitig erfolgte eine kontinuierliche sonografische Beurteilung des Nerven.

Salzburger Anästhesisten untersuchten die Effekte von Nadeltrauma und intraneuraler Injektion: Beides führt zu neurophysiologischen Veränderungen im betroffenen Nerv.



Bildnachweis: KH Krauskopf

Das SAMP verringerte sich nach Nadeltrauma und intraneuraler Kochsalzinjektion signifikant über die Zeit von 180 min. Nach 60 min trat eine signifikante Reduktion durch Nadeltrauma und intraneurale Injektion von 2,5 ml Kochsalz auf. Die intraneurale Injektion von 5 ml Kochsalz zeigte eine hochsignifikante Reduktion des SAMP. In der Kontrollgruppe veränderte sich das SAMP nicht. Des Weiteren kam es nach intraneuraler Kochsalzinjektion zu einer persistierenden Nervenschwellung. In der Kontrollgruppe und der Gruppe mit Nadeltrauma trat keine Nervenschwellung auf.

**Fazit** Intraneurale Injektionen und direkte Nadelverletzungen – einzeln oder in Kombination – führen zur Ruptur der Myelinscheide oder gar zur Zerstörung des Axons. Eine Aussage zu Langzeiteffekten kann jedoch nicht getroffen werden.

Dr. med. Michael Kugler, Löwenstein

## Kardiogener Schock: Score zur Indikation der Rescue-ECMO

▼ *Muller G, Flecher E, Lebreton G et al. The ENCOURAGE mortality risk score and analysis of long-term outcomes after VA-ECMO for acute myocardial infarction with cardiogenic shock. Intensive Care Med 2016; 42: 370–378*

**N** Die prospektive Studie von Muller et al. zeigt, dass die Erfolgsaussichten der venös-arteriellen extrakorporalen Membran-



Bildnachweis: KH Krauskopf

Ein neu entwickelter Score soll die Indikation der venös-arteriellen extrakorporalen Membranoxygenierung (VA-ECMO) abschätzen und so die Überlebenswahrscheinlichkeit nach kardiogenem Schock erhöhen.

oxygenierung (vaECMO) im Rahmen eines kardiogenen Schocks durch einen Score abgeschätzt werden können.

Die Autoren erfassten den Langzeitverlauf (32 Monate) von 138 ECMO-Patienten. Diese mussten die Kriterien eines therapierefraktären, kardiogenen Schocks im Rahmen eines akuten Myokardinfarkts erfüllen (z.B. Ejektionsfraktion <25%, Cardiac Index <2,2 l/min/m<sup>2</sup>).

Primäres Ziel der Studie war die Erfassung der mortalitätsassoziierten Risikofaktoren. Diese wurden dann in einem Score kombiniert (ENCOURAGE=prEdiction of Cardiogenic shock OUtcome foR AMI patients salvaGed by vaECMO). Dessen Validität prüften die Autoren retrospektiv anhand des Datenschatzes der Studie.

Die sekundären Studienziele umfassten neben dem Mortalitätsverlauf auch psychologische Parameter zur Quantifizierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, zur Belastung durch depressive Symptome und zu den Zeichen einer posttraumatischen Stressbelastung.

Insgesamt 47% der Patienten überlebten und konnten von der Intensivstation entlassen werden. Nach 6 Monaten lag die Überlebensrate bei 41%. Das kardiale Ereignis und die anschließende Intervention hinterließen erhebliche psychische Belastungen. So klagten 34% im weiteren Verlauf über Angststörungen, 20% über Depressionen,

und bei 5% zeigten sich die Symptome eines posttraumatischen Stresssyndroms (PTSD). Für den präinterventionellen Prognosescore (ENCOURAGE) waren 7 initiale Parameter signifikant:

- ▶ Alter >60 Jahre
- ▶ weibliches Geschlecht
- ▶ ein BMI >25 kg/m<sup>2</sup>
- ▶ ein reduzierter Glasgow-Coma-Scale (<6)
- ▶ ein Kreatininanstieg (>150 µmol/l)
- ▶ ein erhöhter Laktatwert
- ▶ eine um mind. 50% verminderte Prothrombinaktivität

Bei optimalen ENCOURAGE-Score-Werten lag die Überlebenswahrscheinlichkeit (6 Monate) bei 80%. Ein max. ungünstiger Score war mit einer Überlebenswahrscheinlichkeit von 7% verbunden.

**Fazit** Trotz Einsatz der venös-arteriellen ECMO beim kardiogenen Schock im Rahmen eines Myokardinfarkts bleibt dessen Mortalität hoch. Der neu entwickelte ENCOURAGE-Score bietet die Option, die Indikationsstellung zur ECMO an der Prognose zu orientieren. Dabei muss beachtet werden, dass der Score noch einer prospektiven, klinischen Validierung bedarf. Die Betreuung der Überlebenden muss, wie sich ebenfalls zeigte, die ausgeprägte psychische Folgemorbidität mit berücksichtigen.

Dr. med. Horst Gross, Berlin

### Ischämische Präkonditionierung schützt vor Nierenversagen

▼ Zarbock A, Schmidt C, Meersch M et al. Effect of remote ischemic preconditioning on kidney injury among high-risk patients undergoing cardiac surgery. *JAMA* 2016; 313: 2133–2141

**I**n der doppelblinden randomisierten Studie der RenalRPC-Gruppe um Alexander Zarbock reduzierte die ischämische Präkonditionierung die Häufigkeit eines postoperativen Nierenversagens.

30% der Patienten bekommen nach kardiochirurgischen Eingriffen ein akutes Nierenversagen. Das Besondere der ischämischen Präkonditionierung ist die vorweggenommene Gefahrensituation. Nach Einleitung der Narkose wird dem Patienten eine Blutdruckmanschette am Oberarm angelegt (Remote Ischemic Preconditioning) und für 5 min auf einen systolischen Druck >200 mmHg insuffliert, gefolgt von einer ebenso langen Reperfusionphase. Nach 3 Zyklen beginnt mit dem Hautschnitt der operative Eingriff.

Insgesamt 240 Hochrisikopatienten, die einen Herzbypass erhielten, nahmen an der Studie teil. In 120 Fällen ging der Operation eine ischämische Präkonditionierung und in 120 weiteren eine Scheininsufflation mit einem Manschettendruck von 20 mmHg voraus. Hauptendpunkt war die Rate akuter Nierenversagen (ANV) 72 h postoperativ. Die ischämische Präkonditionierung reduzierte signifikant postoperative Nierenkomplikationen:

- ▶ ANV: 37,5 vs. 52,5% (95% CI 54–95); p=0,02
- ▶ ANV-Stadium 2/3: 12,5 vs. 25,8% (95% CI 75–97); p=0,02
- ▶ Dialyse: 5,8 vs. 15,8% (95% CI 2,25–17,75); p=0,01

▶ Intensivbehandlung: 3 vs. 4 Tage; p=0,04  
Leichtere Niereninsuffizienzen, Myokardinfarkte und Schlaganfälle kamen in den Gruppen nicht unterschiedlich häufig vor. Die stationäre Aufenthaltsdauer und die Mortalitätsraten waren vergleichbar.

Der Reiz „ischämische Präkonditionierung“ provoziert die Ausschüttung verschiedener Moleküle, die in der Niere gefiltert werden. Dies setzt über Toll-like-Rezeptoren eine Signalkaskade in Gang, die natürliche Abwehrvorgänge stimulieren soll (z. B. bioenergetische Downregulation, temporärer Zellzyklusarrest). Die Anästhesisten bestimmten die Biomarker des akuten Nierenversagens TIMP-2 (Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-2), IGFBP7 (Insulinlike Growth Factor-Binding Protein 7) und NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin) sowie HMGB-1 (High-Mobility Group Box 1) im Urin. Die Basiswerte unterschieden sich nicht. Vier und 12 h postoperativ lagen die Werte der Kontrollgruppe für TIMP-2 und IGFBP7 signifikant über denen der Konditionierungsgruppe (jeweils p<0,001). NGAL war 4 h postoperativ höher (p=0,04). Ein Produkt TIMP-2×IGFBP7 ≥0,5 ng/ml<sup>2</sup>/1000 nach 4 h steigerte die Wahrscheinlichkeit für ein ANV um 299% (p<0,001). Im Unterschied dazu stiegen TIMP-2 und IGFBP7 nach der ischämischen Präkonditionierung sofort an. NGAL blieb unverändert. Bei einem Produkt TIMP-2×IGFBP7 ≥0,5 ng/ml<sup>2</sup>/1000 trat ein ANV signifikant seltener auf (RR 67%; 95% CI 53–83; p<0,001).

**Fazit** Die ischämische Präkonditionierung am Oberarm reduzierte akute Nierenversagen und Dialysen nach koronaren Bypassoperationen. Bei einem präoperativen Biomarkeranstieg traten Niereninsuffizienzen seltener auf.

Dr. med. Susanne Krome, Melle