

Happy Button, die Zukunft der Geburtshilfe?

Praxisrelevante Unterschiede zwischen der i. v. Remifentanyl-PCA und der i. m. Pethidin-Injektion in Bezug auf die Schmerzlinderung, die Notwendigkeit einer PDA und den Geburtsmodus.

Monika Marijanovic
S16545584

Vera Schäuble
S14940423

Departement Gesundheit
Institut für Hebammen

Studienjahr: HB16
Eingereicht am: 03.05.2019
Begleitende Lehrperson: Katja Hoffmann

**Bachelorarbeit
Hebamme**

Abstract

Hintergrund

Im deutschsprachigen Raum ist Pethidin das am häufigsten verwendete Opioid unter der Geburt. Dem gegenüber steht Remifentanyl, ein weiteres Opioid, welches in Form von patientengesteuerter Analgesie (PCA) verabreicht wird. Dieses gewinnt als «Happy Button» in der Schweizer Geburtshilfe zunehmend an Popularität.

Ziel

Das Ziel dieses Literaturreviews ist es, die Unterschiede zwischen der intravenösen Remifentanyl-PCA und der intramuskulären Pethidin-Injektion unter der Geburt aufzuzeigen, hinsichtlich der Schmerzlinderung, der Notwendigkeit einer PDA und des Geburtsmodus. Der Fokus liegt darauf, der Gebärenden eine ausreichende Schmerzlinderung zu bieten, welche möglichst wenige Folgeinterventionen hervorruft.

Methodik

Zur Beantwortung der Fragestellung wurde anhand festgelegter Keywords in verschiedenen Datenbanken nach themenrelevanter Literatur recherchiert. Zwei quantitative Studien sowie eine Metaanalyse erfüllten die vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien und wurden analysiert und kritisch diskutiert.

Ergebnisse

Die intravenöse Remifentanyl-PCA ist der intramuskulären Pethidin-Injektion bezüglich der Schmerzlinderung, der Notwendigkeit einer PDA und der Rate an vaginaloperativen Geburtsbeendigungen überlegen.

Schlussfolgerungen

Die Analgesie mit Pethidin ist, verglichen mit der Remifentanyl-PCA, für viele Frauen unzureichend. Deshalb greifen sie häufiger auf eine PDA zurück, welche mit Risiken und Folgeinterventionen für Mutter und Kind verbunden ist. Durch die Umgehung einer PDA kann der physiologische Geburtsprozess besser gefördert werden.

Keywords

Remifentanyl, Pethidin, PCA, Geburt, Schmerzlinderung, PDA, vaginaloperative Geburtsbeendigung

Hinweise der Autorinnen

In dieser Arbeit wurden für eine gendergerechte Sprache in Anlehnung an die Dissertation von Pehlke-Milde (2009) unterschiedliche sprachliche Möglichkeiten benutzt. Hierfür wurden Paarformen (z. B. Anästhesistinnen und Anästhesisten) sowie genderneutrale Ausdrücke verwendet (z. B. Forschende). Zudem wird der Begriff «Hebamme» sowohl für die weibliche als auch die männliche Form eingesetzt. Die Bezeichnung «Paar» schliesst hetero- sowie homosexuelle Paare gleichermassen mit ein.

Die Verfasserinnen dieser Bachelorarbeit werden als „die Autorinnen“ bezeichnet. Für die Autorenschaft der analysierten Studien wird der Begriff „die Forschenden“ verwendet.

Die vorliegende Arbeit richtet sich primär an Hebammen und Fachpersonen der Geburtshilfe. Es wird somit ein medizinisches Grundverständnis vorausgesetzt. Begriffe, die der näheren Beschreibung bedürfen oder in der Praxis nicht einheitlich verwendet werden sind bei der Erstnennung mit * gekennzeichnet und werden im Glossar erläutert. Abkürzungen und Akronyme werden zum besseren Verständnis im Abkürzungsverzeichnis ausgeschrieben.

Inhaltsverzeichnis

Abstract.....	I
Hinweise der Autorinnen.....	II
Inhaltsverzeichnis	III
1 Einleitung.....	1
1.1 Problemstellung	1
1.2 Relevanz für die Hebammenarbeit.....	3
1.3 Zielsetzung und Fragestellung	4
1.4 Abgrenzung.....	4
2 Methodik.....	5
2.1 Übergeordnetes methodisches Vorgehen.....	5
2.2 Umfassende Literaturrecherche	5
2.3 Ein- und Ausschlusskriterien.....	6
2.4 Selektierte Literatur	7
2.5 Evaluationsinstrumente.....	8
3 Theoretischer Hintergrund.....	9
3.1 Schmerz.....	9
3.1.1 Schmerzleitung und Verarbeitung.....	9
3.1.2 Ätiologie des Geburtsschmerzes	10
3.1.3 Schmerzerfassung.....	11
3.1.4 Geburtsschmerz	12
3.1.5 Schmerztoleranz.....	13
3.1.6 Funktion des Geburtsschmerzes	14
3.1.7 Behandlung des Geburtsschmerzes.....	14
3.2 Grundlagen zu den Opioiden	17
3.2.1 Opioidrezeptoren	17
3.2.2 Analgetische Wirkung von Opioiden	18
3.2.3 Atemdepression.....	19
3.2.4 Bedeutung für den Fetus und das Neugeborene	19
3.2.5 Besonderheiten von Remifentanil und Pethidin	20
3.2.6 Opioid-Antagonist: Naloxon	20
3.3 Remifentanil.....	21

3.3.1	Verabreichung von Remifentanyl.....	22
3.3.2	Besondere Eigenschaften von Remifentanyl	22
3.3.3	RemiPCA SAFE Network©.....	23
3.4	Pethidin.....	26
3.4.1	Verabreichung von Pethidin.....	27
3.4.2	Besonderheiten von Pethidin und Auswirkungen auf den Fetus.....	27
3.5	Patientengesteuerte Analgesie (PCA)	29
3.6	Geburtsmodus	30
3.6.1	Normale Geburt	30
3.6.2	Vaginaloperative Geburtsbeendigung.....	30
3.6.2.1	Häufigkeit	31
3.6.2.2	Voraussetzungen	32
3.6.2.3	Indikationen	32
3.6.2.4	Wahl des richtigen Instrumentes	32
3.6.3	Sectio caesarea	33
3.6.3.1	Häufigkeit	34
3.6.3.2	Indikationen.....	34
3.6.3.3	Risiken für die Mutter	35
3.6.3.4	Risiken für das Neugeborene.....	35
3.7	Periduralanästhesie (PDA).....	36
3.7.1	Anatomie	36
3.7.2	Vorgehen	37
3.7.3	Wirkung und Komplikationen	37
3.7.4	Indikationen und Kontraindikationen.....	38
3.7.5	Vor- und Nachteile einer PDA.....	39
4	Ergebnisse	41
4.1	Übersicht über die Studie von Wilson, MacArthur, Hewitt, Handley, Gao, Beeson und Daniels (2018).....	41
4.1.1	Beschreibung der Studie	43
4.1.2	Stärken	43
4.1.3	Schwächen	43
4.1.4	Relevanz der Ergebnisse.....	44
4.2	Übersicht über die Studie von Tveit, Halvorsen, Seiler und Rosland (2013).....	44

4.2.1	Beschreibung der Studie	45
4.2.2	Stärken	46
4.2.3	Schwächen	46
4.2.4	Relevanz der Ergebnisse.....	46
4.3	Übersicht über die Metaanalyse von Schnabel, Hahn, Broscheit, Muellenbach, Rieger, Roewer und Kranke (2012)	47
4.3.1	Beschreibung der Studie	48
4.3.2	Stärken	49
4.3.3	Schwächen	49
4.3.4	Relevanz der Ergebnisse.....	49
5	Diskussion	51
5.1	Gegenüberstellung der relevanten Ergebnisse	51
5.1.1	Schmerzlinderung.....	53
5.1.2	Notwendigkeit einer PDA.....	54
5.1.3	Geburtsmodus	55
5.2	Beantwortung der Fragestellung	57
6	Schlussfolgerungen	59
6.1	Theorie-Praxis-Transfer	59
6.2	Limitationen und Forschungsbedarf	61
6.3	Fazit	62
	Verzeichnisse	65
	Literaturverzeichnis	65
	Abbildungsverzeichnis.....	74
	Tabellenverzeichnis.....	75
	Abkürzungsverzeichnis.....	76
	Anhänge	77
	Anhang A: Glossar	77
	Anhang B: Literaturrecherche, Rechercheprotokoll.....	82
	Anhang C: Studienbewertungen.....	87
	Anhang D: Danksagung	114
	Anhang E: Eigenständigkeitserklärung.....	115
	Anhang F: Wortzahl.....	115

1 Einleitung

Die geburtshilfliche Analgesie beruht auf einer 150 Jahre alten Geschichte, welche im Jahr 1853 im englischen Königshaus ihren Ursprung hat. Anlässlich der Geburt des Sohnes von Königin Victoria von England, verabreichte ihr der Geburtshelfer Dr. J. Snow am 07. April 1853 Chloroform, um ihr Geburtsleiden zu mildern. Die Königin beschrieb die Schmerzerleichterung während ihrer Geburt als äusserst wirksam und verhalf durch ihre positive Stellungnahme der geburtshilflichen Analgesie zur Gesellschaftsfähigkeit. Die Weiterentwicklung der Geburtsanalgesie wurde im 20. Jahrhundert entscheidend durch die Einführung der Lokalanästhesie und der rückenmarknahen Anästhesie geprägt (Moertl & Lewald, 2016a). Heutzutage sind die unterschiedlichen Analgesieverfahren aus der Geburtsmedizin nicht mehr wegzudenken. Für die Autorinnen dieser Bachelorarbeit ist es in ihrer praktischen Tätigkeit im Gebärsaal ein grosses Anliegen, die Schmerzen von gebärenden Frauen auf ein für sie erträgliches Mass reduzieren zu können, um den werdenden Müttern ein positives Geburtserlebnis zu ermöglichen.

*„Keine Frau soll bei ihrer Niederkunft mehr leiden,
als sie zum Besten ihres Kindes freiwillig zu tragen bereit ist“.*

(Dick-Read 1890-1959, zit. nach Moertl & Lewald, 2016b: S.999)

1.1 Problemstellung

Die Geburt stellt eine Naturgewalt dar – und gewaltig sind auch die Schmerzen, die eine Frau während der Geburt erlebt. Einige Frauen ertragen sie heldenhaft, andere möchten davor möglichst verschont bleiben (Stallmach, 2018). Im deutschsprachigen Raum ist laut Schnabel et al. (2011, zitiert nach & Lewald, 2016b) Pethidin das in der Geburtshilfe am meisten verwendete Opioid. Es kann durch eine intramuskuläre oder intravenöse Injektion (Moertl & Lewald, 2016b) oder durch ein rektales Suppositorium verabreicht werden (Zimmermann, 2012). Aus Erfahrung der Autorinnen dieser Arbeit wird in der Schweizer Geburtshilfe die intramuskuläre Injektion bevorzugt. Bei dieser Verabreichungsform tritt die Wirkung nach ca. 30 min ein und hält in etwa 2–4 h an (Moertl & Lewald, 2016b). Ein grosser Nachteil des Medikamentes ist der langsame Abbau im Körper des Neugeborenen. Bis zu 23 h nach der Geburt ist es in seinem Blut nachweisbar und kann

negative Folgen auf die Atmung und den Saugreflex haben (Straumann, 2018). Falls die Geburt innerhalb von 2–4 h nach Applikation stattfindet, kann es beim Neugeborenen zu einer Atemdepression führen (Moertl & Lewald, 2016b). Als unerwünschte Reaktionen für die Frau werden Herzfrequenzanstieg, Mundtrockenheit, Nausea, Schwindel und Kopfschmerzen angegeben. Ein klarer Vorteil von Pethidin ist die einfache Verabreichungsform (Compendium.ch®, 2012a).

Dem gegenüber steht ein weiteres Opioid, welches als "Happy Button" durch Medienpräsenz zunehmend an Interesse in der Geburtshilfe gewinnt. Mit der Remifentanil-PCA (patient-controlled analgesia), unter dem Handelsnamen Ultiva® bekannt, kann die Gebärende mittels einer Medikamentenpumpe über eine periphere Venenverweilkanüle per Knopfdruck selbst die Verabreichung steuern (Melber, 2017). Hierbei kann es als kontinuierliche Infusion, als Bolusinfusion (Larsen, 2018b) oder auch als Kombination der beiden Formen appliziert werden (Larsen, 2016a). Die Vorteile von Remifentanil sind sehr vielfältig. Die starke analgetische Wirkung tritt bereits nach 30–60 s ein und erreicht ihr Maximum nach ca. 2.5 min (Moertl & Lewald, 2016b). Der Abbau erfolgt rasch und organunabhängig (siehe Kapitel 3.3) (Larsen, 2018b). Wie alle Opiode kann auch Remifentanil die Atmung der Gebärenden dämpfen. In den USA und in Grossbritannien mussten im Jahr 2013 Reanimationen durchgeführt werden, welche gemäss Untersuchungen auf eine falsche Anwendung von Remifentanil unter der Geburt zurückzuführen sind. Durch diese Ereignisse erhielt die Verwendung in der Geburtshilfe einen Rückschlag und wurde vielerorts abgelehnt (Straumann, 2018). Unter der Verwendung von Remifentanil kann es bei der Gebärenden zu Nebenwirkungen wie Hypotonie und Atemdepression kommen, (Moertl & Lewald, 2016b) weshalb die Frau engmaschig überwacht werden muss (Larsen, 2018b). In der Schweiz wird der Einsatz der Remifentanil-PCA unterschiedlich gehandhabt. Zimmermann (2018a) empfiehlt den Gebrauch von Remifentanil nur bei Gebärenden, bei welchen aus medizinischen Gründen eine Periduralanästhesie (PDA) umgangen werden muss oder keine gewünscht ist. In einigen Schweizer Kliniken kommt es häufiger zum Einsatz. Dort schätzen die Hebammen an Remifentanil, dass der Geburtsvorgang trotz Analgesie aktiv miterlebt werden kann. (Stallmach, 2018). Der Hersteller des Handelsprodukts Ultiva® stellt in den Fachinformationen klar, dass eine ausreichende Datenlage zu Remifentanil fehlt, welche die Sicherheit von Mutter und Kind während der Geburt beweisen würde. Deshalb stellt gemäss dem Hersteller, Remifentanil aktuell keinen Verwendungszweck für die Geburt dar

und befindet sich deswegen im off-label-use* (Compendium.ch®, 2017). In der Zwischenzeit publizierte die renommierte Fachzeitschrift The Lancet eine neue Studie, welche verschiedene Aspekte zwischen Remifentanyl und Pethidin unter der Geburt vergleicht (Wilson et al., 2018). Die neuen Erkenntnisse könnten für ein Umdenken in der Geburtshilfe sorgen. Ein Teil dieser Erkenntnisse wird in dieser Bachelorarbeit untersucht.

Aufgrund der genannten Tatsachen ist es interessant herauszufinden, welche Unterschiede sich anhand aktueller Evidenzen zwischen der Anwendung der intramuskulären Injektion von Pethidin und der intravenösen Remifentanyl-PCA in Bezug auf Folgeinterventionen im Geburtsverlauf aufzeigen lassen. Mit dieser Arbeit möchten die Autorinnen erreichen, dass die Schmerzbehandlung bezüglich des Opioid-Einsatzes während der Geburt neu diskutiert und zum Wohle von Mutter und Kind weiterentwickelt wird.

1.2 Relevanz für die Hebammenarbeit

Der Geburtsschmerz bietet die Chance, die eigenen Kräfte und Grenzen zu erfahren, sodass das Vertrauen in den eigenen Körper und in die weiblichen Fähigkeiten gesteigert werden kann. Dies macht es auch für Frauen nach einer schwierigen Geburt möglich, von einem "gesteigerten Selbstbewusstsein und dem persönlichen Triumph zu sprechen" (Steffen, 2013, S. 350). Hierfür können Hebammen einen entscheidenden Beitrag leisten, indem sie der Gebärenden eine intime und angenehme Umgebung während der Geburt anbieten (Steffen, 2013). Die Hebamme hat somit während der Geburt bezüglich des Schmerzmanagements eine Schlüsselrolle. Sie sorgt dafür, dass der Geburtsschmerz reduziert werden kann und das aktive Mitwirken der Gebärenden beim Geburtsvorgang möglichst erhalten bleibt. Eine positive Schmerzerfahrung kann so von einem teils unerwünschten zu einem fundamentalen Bestandteil einer Geburt werden, eine Erfahrung, die die Frau stärker und aktiver macht und den Grundstein für eine gesunde Mutter-Kind-Beziehung legt. Die Autorinnen dieser Bachelorarbeit möchten eine aufklärende und sensibilisierende Wirkung erzielen, so dass in der Geburtshilfe von morgen, Folgeinterventionen wie beispielsweise instrumentelle Geburtsbeendigungen und die damit verbundenen gesundheitlichen Folgen für Mutter und Kind reduziert werden können.

1.3 Zielsetzung und Fragestellung

Das Ziel dieser Bachelorarbeit besteht darin, einen Wissenszuwachs zu generieren bezüglich der Unterschiede, welche sich anhand aktueller Evidenzen zwischen der Anwendung der intramuskulären Pethidin-Injektion und der intravenösen Remifentanil-PCA im Geburtsverlauf aufzeigen lassen. Zusätzlich soll diese Arbeit geburtshilfliche Fachpersonen sensibilisieren, damit die Schmerzbehandlung bezüglich des Einsatzes von Opioiden während der Geburt neu diskutiert und zum Wohle von Mutter und Kind weiterentwickelt wird. Der Fokus wird daraufgelegt, der Gebärenden eine ausreichende Schmerzlinderung zu bieten, welche möglichst wenige Folgeinterventionen hervorruft, um die Physiologie einer Geburt bestmöglich unterstützen zu können.

Daraus ergibt sich folgende Fragestellung: Welche Unterschiede lassen sich in evidenzbasierter Literatur zwischen der intravenösen Remifentanil-PCA und der intramuskulären Pethidin-Injektion unter der Geburt am Termin, in Bezug auf die Schmerzlinderung, die Notwendigkeit einer PDA und den Geburtsmodus im weiteren Geburtsverlauf aufzeigen?

1.4 Abgrenzung

Diese Bachelorarbeit richtet sich primär an Hebammen und Fachpersonen der Geburtshilfe. Sie soll notwendiges Grundwissen über Opioide und Schmerzen unter der Geburt vermitteln sowie neue Evidenzen aufzeigen. Diese Arbeit untersucht Unterschiede zwischen den beiden Analgetika Pethidin und Remifentanil unter der Geburt anhand aktueller evidenzbasierter Literatur. Dabei beschränken sich die Unterschiede auf den Geburtsmodus, die Schmerzlinderung und die Notwendigkeit einer PDA (siehe Kapitel 1.3). Diese Arbeit wird weiter eingegrenzt anhand der in Kapitel 2.3 formulierten Ein- und Ausschlusskriterien.

2 Methodik

Die unter Kapitel 1.3 formulierte Fragestellung wird im Rahmen eines systematischen Literaturreviews beantwortet. Dabei werden aktuelle, qualitativ hochwertige Studien zusammengefasst, kritisch gewürdigt und anschliessend miteinander verglichen. Im folgenden Kapitel wird die Methodik erläutert.

2.1 Übergeordnetes methodisches Vorgehen

Um einen Überblick über das Thema zu erlangen, wurde anhand einer zuvor festgelegten Zielsetzung eine breit gefächerte Literaturrecherche in der Gesundheitsdatenbank Cinahl Complete durchgeführt. Mit Hilfe dieser Ergebnisse und dem Hinzuziehen von Fachliteratur wurde eine Nutzwertanalyse durchgeführt. Daraus konnte eine konkrete Fragestellung formuliert werden. Anschliessend wurde eine umfassende Literaturrecherche durchgeführt. Mittels definierter Ein- und Ausschlusskriterien wurden die geeignetsten Studien gefunden. Diese wurden anhand passender Beurteilungsraster auf ihre Qualität überprüft. Die wichtigsten Erkenntnisse wurden zusammengefasst und kritisch gewürdigt. In der anschliessenden Diskussion wurden die Studienresultate einander gegenübergestellt. Abschliessend wurden Schlussfolgerungen formuliert und daraus Empfehlungen für die Praxis abgeleitet.

2.2 Umfassende Literaturrecherche

Um geeignete Studien für die Beantwortung der Fragestellung zu finden, wurde im Zeitraum von September 2018 bis November 2018 eine vertiefte Literaturrecherche in den drei Datenbanken Cinahl Complete, Cochrane Library und MIDIRS durchgeführt. Als Hilfestellung diente eine zuvor verfasste Tabelle mit folgenden Suchbegriffen:

Tabelle 1: Für die Literaturrecherche verwendete Suchbegriffe (eigene Darstellung der Autorinnen)

Deutsche Suchbegriffe	Englische Suchbegriffe
Remifentanil	Remifentanil
PCA	Patient controlled analgesia
Pethidin	Pethidine, Meperidine
Intramuskulär	Intramuscular
Geburt	Birth, childbirth, delivery, parturition
Wehen, Kontraktionen	Labour (BE), labor (AE)
Vaginaloperative Geburtsbeendigung	Instrumental delivery, assisted delivery, ventouse

<i>Fortsetzung Tabelle 1</i>	
Deutsche Suchbegriffe	Englische Suchbegriffe
Schmerzlinderung	Pain relief, pain reduction, pain management
Periduralanästhesie (PDA), Epiduralanästhesie (EDA)	Epidural, epidural analgesia
Parenteral	Parenteral
Opioid(e)	Opioid(s)

Diese Suchbegriffe wurden mit Hilfe von Booleschen Operatoren* und Trunkierungen* sinnvoll miteinander verknüpft. Das ausführliche Rechercheprotokoll befindet sich im Anhang B. Gleiche Sucheingaben in unterschiedlichen Datenbanken, welche zu keinen neuen, potentiell interessanten Resultaten geführt haben, wurden nicht dokumentiert. Des Weiteren wurde über das Schneeballsystem nach passenden Studien gesucht.

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Für die Selektion der passendsten Studien wurden folgende Kriterien berücksichtigt:

- Die Studie untersucht die Remifentanil-PCA und/oder die intramuskuläre Pethidin-Injektion in Bezug auf den Geburtsmodus, das Schmerzempfinden und/oder die Notwendigkeit einer PDA.
- Die Studie schliesst Frauen mit Einlingsschwangerschaften in Schädellage ein, welche ihr Kind zwischen der 37 0/7 SSW und der 42 0/7 SSW geboren haben.
- Publikationsjahr der Studie ab 2008, um die Aktualität der Resultate zu gewährleisten.
- Die Studie wurde in einem Land durchgeführt, welches soziodemografisch mit der Schweiz vergleichbar ist.
- Die Methodik der Studie wird ausführlich und nachvollziehbar beschrieben.
- Aus Verständnisgründen soll die Studie in englischer oder deutscher Sprache verfasst oder übersetzt worden sein.

2.4 Selektierte Literatur

Die Datenbankrecherche lieferte sieben Studien, vier Reviews und eine Metaanalyse, deren Titel relevant bezüglich der Fragestellung sind. Bei diesen Studien wurden die Abstracts, Methodenteile, Ergebnisse sowie Schlussfolgerungen kritisch geprüft. Neun dieser Studien wurden aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien ausgeschlossen. Zwei Studien und eine Metaanalyse erfüllen alle Ein- und Ausschlusskriterien und werden für diese Bachelorarbeit verwendet. Über das Schneeballsystem wurden zwei weitere interessante Studien gefunden, welche denselben Selektionsprozess durchliefen, diesen jedoch nicht bestanden haben. Im Anhang B sind die Details des Suchprotokolls und die Gründe für den Ausschluss der jeweiligen Studien aufgeführt.

Es wurden folgende Studien ausgewählt:

Tabelle 2: Selektierte Studien zur Beantwortung der Fragestellung (eigene Darstellung der Autorinnen)

Selektierte Studien
Wilson, M., MacArthur, C., Hewitt, C., Handley, K., Gao, F., Beeson, L. & Daniels, J. (2018). Intravenous remifentanil patient-controlled analgesia versus intramuscular pethidine for pain relief in labour (RESPITE): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. <i>The Lancet</i> , 392(10148), 662–672. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31613-1
Tveit, T., Halvorsen, A., Seiler, S., & Rosland, J. (2013). Efficacy and side effects of intravenous remifentanil patient-controlled analgesia used in a stepwise approach for labour: an observational study. <i>International Journal of Obstetric Anesthesia</i> , 22(1), 19–25. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2012.09.003
Schnabel, A., Hahn, N., Broscheit, J., Muellenbach, R., Rieger, L., Roewer, N. & Kranke, P. (2012). Remifentanil for labour analgesia: a meta-analysis of randomised controlled trials. <i>European Journal of Anaesthesiology</i> , 29(4), 177–185. DOI: 10.1097/EJA.0b013e32834fc260

Für das Verfassen des theoretischen Hintergrunds wurden verschiedene Fachwerke verwendet, welche über den NEBIS-Katalog oder direkt in der Hochschulbibliothek der Zürcher Hochschule für Angewandte Wissenschaften in Winterthur gefunden wurden. Die nachfolgend aufgeführten Standardwerke für Hebammen, Pflegefachpersonen und Anästhesiefachkräfte beziehen sich auf die aktuellsten Evidenzen und werden laufend überarbeitet: Die Geburtshilfe von Schneider, Husslein und Schneider (2016), Anästhesie von Larsen (2018b), Die Hebammenkunde von Stiefel, Geist und Harder (2013) und Pflege Heute von Menche (2011).

2.5 Evaluationsinstrumente

Das Arbeitsinstrument für ein Critical Appraisal (AICA) nach Ris und Preusse-Bleuler (2015) diente als Basis für die Zusammenfassung und kritische Würdigung der beiden quantitativen Studien. Die Metaanalyse wurde nach dem Critical Appraisal Skills Programme (CASP) für systematische Reviews (Public Health Ressource Unit, 2006) kritisch gewürdigt.

Im Anschluss wurde die Qualität der Studien und der Metaanalyse anhand der wissenschaftlichen Gütekriterien Objektivität, Reliabilität und Validität nach Bartholomeyczik, Linhart, Mayer und Mayer (2008) geprüft. Die jeweiligen Evidenzlevel wurden mit Hilfe der Klassifikation von Philips et al. (1998, modifiziert nach Jeremy Howick, 2009) den Studien und der Metaanalyse zugeteilt.

3 Theoretischer Hintergrund

Im nachfolgenden Kapitel werden die für die Fragestellung relevanten Themen Schmerz, Opioide, Geburtsmodus und PDA in einen umfassenden medizinischen Kontext gestellt.

3.1 Schmerz

Die Internationale Gesellschaft zum Studium des Schmerzes definiert Schmerz als ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, welches mit tatsächlicher oder potentieller Gewebeschädigung verknüpft ist oder in Zusammenhang mit einer solchen Schädigung beschrieben wird (Merskey & Bogduk, 1994).

3.1.1 Schmerzleitung und Verarbeitung

Bei Krankheit oder einer Gewebsverletzung durch mechanische, thermische oder chemische Reize, werden algetische* Hormone wie Histamin*, Serotonin*, Prostaglandin* und Kinin* freigesetzt. Auf diese Hormonausschüttung reagiert der Körper mit der Aktivierung der Schmerzrezeptoren, sogenannter Nozizeptoren, welche die Schmerzreize über die Haut und die Eingeweide aufnehmen. Nozizeptoren kommen beispielsweise in Blutgefäßen, Haut, Muskeln und inneren Organen vor. Die ausreichende Ausschüttung von Botenstoffen führt zu einer Weiterleitung des Schmerzreizes mit Hilfe von Neurotransmittern (Transportstoffe des Nervensystems), wie beispielsweise die Substanz P und Glutamat. So wird der Schmerzreiz von der Peripherie über das Hinterhorn des Rückenmarks und den Thalamus bis zum somatosensorischen Kortex* weitergeleitet (Fischer, 2011a). Auf diesem Weg entstehen laut Alon et al. (2008) eine Vielzahl von Verschaltungen, die im Körper folgende parallellaufende Reaktionen hervorrufen können:

- Ausdruck von verschiedenen Gefühlen
- motorische Reaktion: Muskeltonus, Mimik, Schutzreflexe
- vegetative Antwort: Tachykardie, Blutdruckveränderungen, Schwitzen, Nausea und Mydriasis*

3.1.2 Ätiologie des Geburtsschmerzes

Als Ursache für den Geburtsschmerz wird eine Ischämie* der Beckenweichteile sowie eine Dehnung bis zur Zerreißung von Gewebe beschrieben. Der Ursprungsort des Schmerzes entscheidet darüber, auf welcher Höhe die afferenten* Nervenbahnen auf das Rückenmark treffen. Die Nervenbahnen der Vulva, der Vagina sowie des Dammes führen in den Bereich der Wirbelsegmente S2–S4 zum Rückenmark. Nervenbahnen der Zervix sowie des inneren Muttermundes ziehen in Höhe der Brustwirbel Th10–Th12 und die Nervenbahnen des Corpus uteri, der Ovarien, des Fundus sowie der Tuben gelangen über die Wirbelsegmente Th10–L1 zum Rückenmark (siehe Abbildung 1) (Schäfers, 2013a).

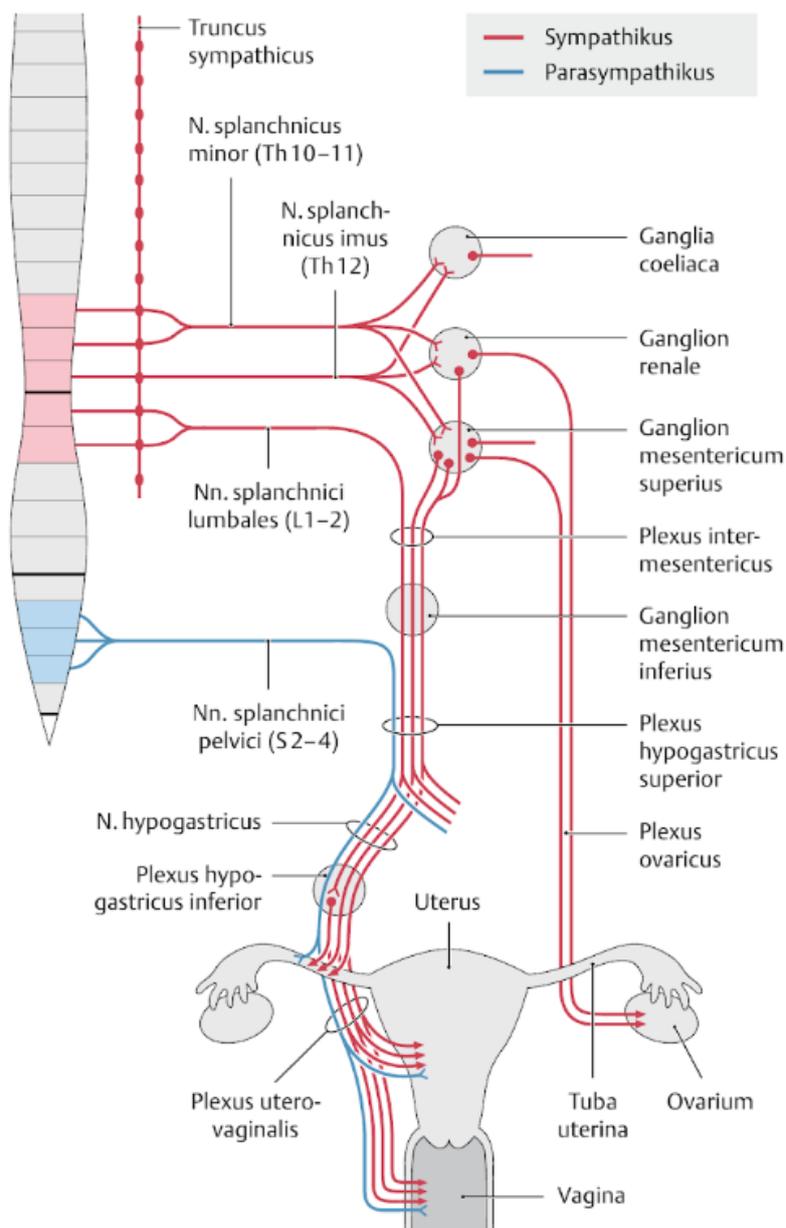


Abbildung 1: Schmerzleitungssystem (Schäfers, 2013a, S. 37)

3.1.3 Schmerz erfassung

Das Erleben von Schmerz stellt eine subjektive Wahrnehmung dar. Dadurch wird ein identischer Schmerzreiz von unterschiedlichen Personen individuell stark empfunden. Dafür verantwortlich sind eine unterschiedliche Aktivität des schmerzhemmenden Systems und eine individuelle emotionale Schmerzverarbeitung jeder Person. Deshalb ist es wichtig jede Schmerzäußerung ernst zu nehmen, auch dann, wenn objektiv keine Schmerzursache feststellbar ist (Alon et al., 2008). Um die Schmerzintensität erfassen und den Therapieerfolg überwachen zu können, wird die Schmerzstärke mittels eindimensionaler Skalen* erfasst. Die meistverwendeten Skalen zur Erhebung der Schmerzintensität sind die Numerische Rangskala (NRS), die Visuelle Analog Skala (VAS) und die Verbale Rangskala (Fischer, 2011b).

Visuelle Analogskala (VAS)

Die visuelle Analogskala stellt einen 10 cm langen Balken dar, wobei ein Ende mit „keine Schmerzen“ und das andere Ende mit „unerträgliche Schmerzen“ markiert ist. Auf diesem Balken kann die betroffene Person eine Markierung setzen, welche das subjektive Schmerzempfinden darstellt. Daraufhin wird die Distanz zwischen dem Ende, welches mit „kein Schmerz“ markiert ist und der Markierung der betroffenen Person ausgemessen und dokumentiert. Die resultierende Zentimeterangabe entspricht dem Ergebnis des subjektiven Schmerzempfindens (siehe Abbildung 2) (Fischer, 2011b).

Numerische Rangskala (NRS)

Die NRS ist die bekannteste aller Schmerzskalen. Die betroffene Person klassifiziert ihre Schmerzintensität mittels einer Zahl zwischen 0 und 10. Dabei steht 0 für „kein Schmerz“ und 10 für „stärksten vorstellbaren Schmerz“. Die Anwendung der NRS erweist sich im praktischen Alltag als patientenfreundlich und unkompliziert (siehe Abbildung 2) (Fischer, 2011b).

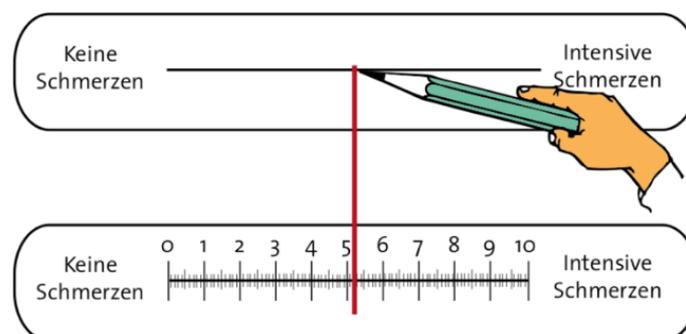


Abbildung 2: Schmerz erfassungsinstrumente VAS (oben) und NRS (unten) (Alon et al., 2008, S. 13)

Verbale Rangskala

Bei dieser Skala ordnet die betroffene Person ihre Schmerzintensität vordefinierten Begriffen zu. Dabei erhält sie folgende Auswahlmöglichkeiten:

- leichte Schmerzen
- mässige Schmerzen
- starke Schmerzen
- stärkste vorstellbare Schmerzen

Diese Einteilung erweist sich jedoch als unpräzise, da kleine Verbesserungen oder Verschlechterungen kaum erfasst werden können (Fischer, 2011b).

3.1.4 Geburtsschmerz

Der Geburtsschmerz stellt grundsätzlich einen physiologischen Bestandteil der Geburt dar. Die Schmerzfreiheit unter der Geburt wird von Professionsangehörigen der Geburtshilfe oftmals mit einem positiven Geburtserlebnis assoziiert. Es gibt jedoch Belege dafür, dass ein vollumfänglich erlebter Geburtsschmerz kein Hindernis für ein positives Geburtserlebnis darstellt und die Anwendung einer PDA keine Sicherheit für eine positiv erlebte Geburt mit sich bringt. Dies zeigt den Bedarf an interprofessioneller Auseinandersetzung bezüglich gelungener Geburtsbegleitung und dem Schmerzmanagement unter der Geburt (Schäfers, 2013b).

Schmerzen während der Eröffnungsperiode (EP)

Die verschiedenen Geburtsphasen werden im Kapitel 3.6.1 beschrieben. Larsen (2016c) beschreibt folgende Vorgänge während der EP als Ursache für die auftretenden Schmerzen:

- Uteruskontraktionen
- Ischämie der Uterusmuskulatur während den Kontraktionen
- Zervixdilatation
- Dilatation des unteren Uterinsegmentes sowie Zug an uterinen Bändern

Die Gebärende spürt den Schmerz meist im Unterbauch und im Rücken. Oft wird vom Nabel bis zur Leiste sowie vom Beckenkamm bis zum Trochanter major ein Ziehen wahrgenommen (Larsen, 2016c). Moertl und Lewald (2016a) definieren diesen Schmerz als diffus, schlecht lokalisierbar, kolikartig, dumpf und in seiner Intensität variierend.

Schmerzen während der Austreibungsperiode (AP)

Nachdem der fetale Kopf die Beckenmitte passiert hat, wird ein reflektorischer Pressdrang ausgelöst (Larsen und Annecke, 2018b). Dieser entsteht durch den Druck des fetalen Schädels auf den Plexus lumbosacralis*. Folgende Mechanismen lösen Schmerzen in dieser Phase aus:

- langanhaltende Uteruskontraktionen
- Dehnung des Beckenbodens, des Perineums und der Vagina
- Druck auf die Wurzeln des Plexus lumbosacralis, durch den ins Becken eintretenden Fetus (Larsen & Annecke, 2018b)

Moertl und Lewald (2016a) beschreiben den Schmerz in dieser Geburtsphase als scharf, stechend und von starker Intensität sowie von der Gebärenden gut lokalisierbar.

3.1.5 Schmerztoleranz

Die Schmerzschwelle wird nach Fischer (2011c) definiert als: „Der Punkt, ab dem ein Reiz als schmerzhaft wahrgenommen wird“ (S. 525). Die Schmerztoleranz wird hingegen von ihm als: „Der Punkt, bis zu dem eine Person bereit ist, Schmerzen auszuhalten“ definiert (S. 525).

Die Schmerztoleranz hängt laut Steffen (2013) von zwei unterschiedlichen Einstellungen gegenüber dem Schmerz ab. Die erste Einstellung wird folgendermassen beschrieben: „Geburtsschmerz ist eine Barbarei für die Gebärende und zu nichts nütze. Er sollte systematisch beseitigt werden“ (Steffen, 2013, S. 349). In unserem Kulturkreis ist laut Steffen (2013) diese Einstellung weit verbreitet, was zur Folge hat, dass alles getan wird um die Schmerzen unter der Geburt zu vermeiden. Diese Einstellung scheint auch in Frankreich verbreitet. Dort bekommt jede Frau zu Beginn der Geburt routinemässig die PDA angeboten, wobei 70 % mit dieser gebären. Die PDA mit ihren Vor- und Nachteilen wird im Kapitel 3.7 genau beschrieben. Die zweite Einstellung gegenüber dem Schmerz beschreibt Steffen (2013) wie folgt: „Der Geburtsschmerz ist Teil des Lebens, ebenso wie andere Schmerzen und Leiden. Er bietet eine Chance zum inneren Wachstum“ (S.350). Mit dieser Einstellung ist es der Gebärenden möglich, durch das Erleben des Geburtsschmerzes die eigenen Grenzen und Kräfte zu erfahren. Durch das Vertrauen in den eigenen Körper kann eine Frau auch nach einer herausfordernden Geburt von einem gesteigerten Selbstbewusstsein und persönlichem Triumph sprechen (Steffen, 2013).

3.1.6 Funktion des Geburtsschmerzes

Der Geburtsschmerz erfüllt laut Schäfers (2013c) eine Signalfunktion, welche zunächst dazu führt, dass die Schwangere einen geschützten Raum aufsucht, in welchem sie ihr Kind gebären kann. Die Schmerzwahrnehmung veranlasst die Gebärende, eine geburtsförderliche Körperposition einzunehmen, welche für sie und den Fetus am angenehmsten ist. Die Wehentätigkeit unter der Geburt unterliegt einem individuellen Rhythmus und beeinflusst gemeinsam mit dem Geburtsschmerz die Ausschüttung von β -Endorphinen*. Diese sorgen dafür, dass die individuellen Grenzen der psychischen Belastbarkeit eingehalten werden. Nahezu alle Frauen nach einer physiologischen und interventionsfreien Geburt beschreiben ein überwältigendes Glücksgefühl. Dieses kann den physiologisch überschüssigen β -Endorphinen und dem ebenfalls unter Wehen ausgeschütteten Oxytocin* zugeschrieben werden. Durch die neuro-hormonellen Vorgänge während des Erlebens von Geburtsschmerzen wird die Mutter-Kind-Beziehung gefördert und ggf. eine langfristig bessere Verarbeitung der Schmerzen erreicht. Gemäss Schäfers (2013c) scheint der erlebte Geburtsschmerz dafür zu sorgen, dass die in der Schwangerschaft aufgebaute Bindung zum Kind während der Geburt gelöst wird, um nach der Geburt eine innigere jedoch andersartige Beziehung zum Neugeborenen aufzubauen.

3.1.7 Behandlung des Geburtsschmerzes

Es gibt eine Vielzahl von analgetischen Verfahren bei Geburtsschmerzen. Dabei werden vor allem pharmakologische und nicht pharmakologische Methoden unterschieden. Melber und Sia (2017) veranschaulichen die Unterschiede der analgetischen Wirkung in einer Pyramide (siehe Abbildung 3). Dabei schreiben sie den analgetischen Alternativmöglichkeiten wie beispielsweise: Akupunktur, TENS* (transkutane elektrische Nervenstimulation), Hydrotherapie*, Massagetechniken und Homöopathie eine leichte schmerzstillende Wirkung zu (siehe Abbildung 3, unterstes Feld). Den Einsatz dieser Alternativmöglichkeiten empfehlen sie vor allem in der frühen EP und loben zudem die geringe Rate an Nebenwirkungen und das minimale Komplikationsrisiko. Pharmakologische Analgetika kommen zum Einsatz, sobald eine effektivere Analgesie notwendig wird (siehe Abbildung 3, mittleres Feld). In dieser Kategorie befinden sich langwirksame Opioide wie Morphin, Tramadol und Pethidin sowie das ultrakurz wirksame Opioid Remifentanil und Lachgas. Der höchste analgetische Effekt wird der PDA (Synonym: EDA), der kombinierten Spinal- und Periduralanästhesie* (CSEA) und der Spinalanästhesie* (SA) zugeschrieben (Melber & Sia 2017).

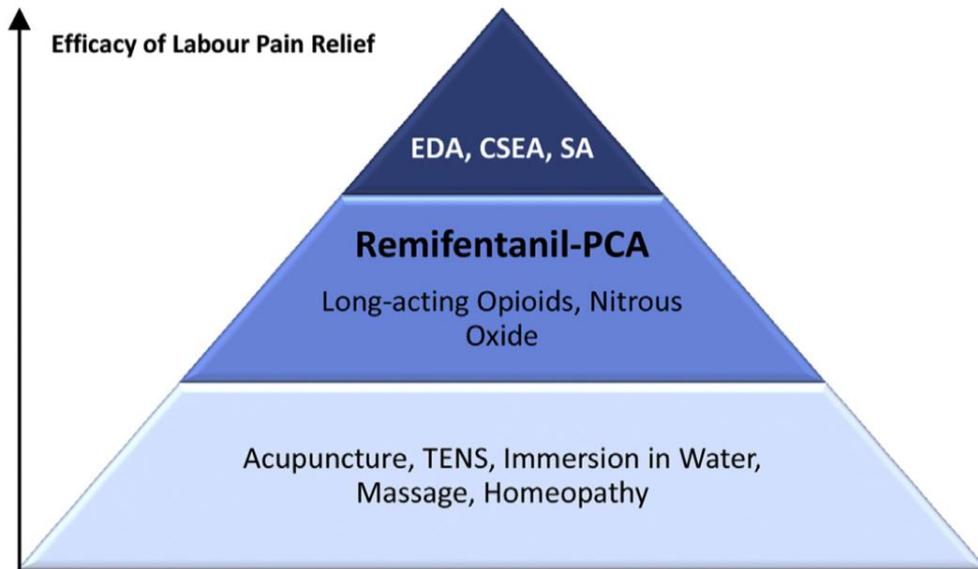


Abbildung 3: Effizienzpyramide der geburtshilflichen Analgesieverfahren (Melber & Sia, 2017, S. 2)

Neben den analgetischen Verfahren ist für ein optimales Schmerzmanagement eine möglichst kontinuierliche Betreuung durch die Hebamme bedeutsam, welche eine Schlüsselrolle bei dem Umgang mit Geburtsschmerzen einnimmt. Sie trägt wesentlich zu einem positiven Geburtserlebnis bei, indem sie das Paar laufend über das Geburtsgeschehen informiert, eine ruhige und vertrauensvolle Umgebung schafft, die Intimsphäre wahrt und auf eine positive Ausdrucksweise achtet. Der Gebärenden wird Geborgenheit und Sicherheit vermittelt, was die Ängste reduziert und den Bedarf an Analgetika senkt (Rosenberger, 2013).

Angst-Verspannung-Schmerz

Der Gynäkologe Grantly Dick-Read (1890–1950) stellte erstmals in den 1930er Jahren eine psychologische Geburtsvorbereitung vor, welche das Angst-Verspannung-Schmerz-Syndrom verhindern sollte. Die Gebärende empfindet laut Dick-Read den Geburtsschmerz als enorm stark, da sie aufgrund unzureichender Information und Vorbereitung Angst vor dem Geburtsgeschehen hat. Diese Angst führt zu Spasmen*, welche wiederum Schmerzen auslösen (siehe Abbildung 4). Um den Teufelskreis von Angst-Verspannung-Schmerz zu lösen, ist es nach Dick-Read notwendig, die Schwangere umfassend auf die Geburt vorzubereiten. Dazu zählen Aufklärung über den Geburtsvorgang, Atemanleitung, Entspannungstechniken sowie Gymnastikübungen (Rosenberger, 2013).

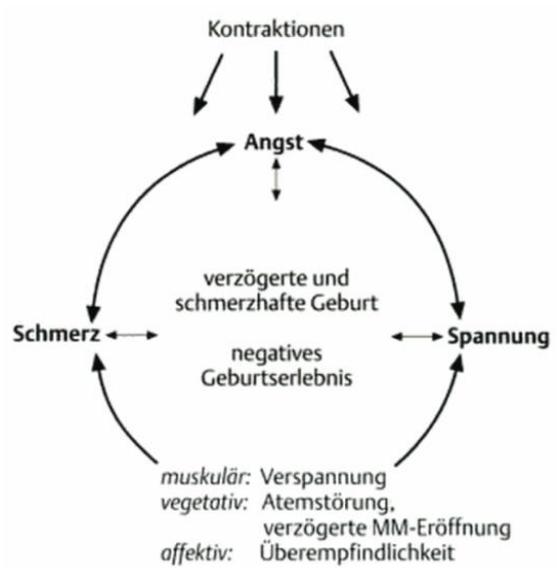


Abbildung 4: Angst-Spannung-Schmerz-Syndrom (nach Dick-Read, in Rosenberger 2013, S. 351)

3.2 Grundlagen zu den Opioiden

Larsen (2018b) definiert Opiode als alle Agonisten* und Antagonisten* mit morphinartiger Wirkung. Agonisten weisen eine aktivierende und Antagonisten eine hemmende Wirkung auf. Larsen (2018b) unterscheidet drei Arten von Opioiden:

- natürlich vorkommende Opiode (Opiate): Substanzen, welche aus dem Milchsaft der unreifen Fruchtkapsel des Schlafmohns (Opium) gewonnen werden, wie beispielsweise Morphin.
- synthetische Opiode: künstlich hergestellte Opiode, dazu gehören Opioid-Analgetika, wie Remifentanyl und Pethidin (Larsen, 2018b).
- endogene Opiode: vom Körper produzierte Opioidpeptide (Graefe, 2016), beispielsweise ist Endorphin* ein körpereigenes Hormon mit schmerzlindernder Wirkung (Larsen, 2018b).

3.2.1 Opioidrezeptoren

Opioidrezeptoren befinden sich hauptsächlich im Rückenmark und im Hirnstamm des zentralen Nervensystems, wo die Weiterleitung von Schmerzinformationen durch Opiode gehemmt wird. Ohne äussere Einflüsse werden diese Opioidrezeptoren von körpereigenen Endorphinen aktiviert, indem sie andocken (Moertl & Lewald, 2016b). Im menschlichen Körper sind laut Larsen (2018b) drei Arten von Opioidrezeptoren bekannt: Die μ -, κ - und δ -Rezeptoren. Die μ -Rezeptoren können wiederum in zwei Kategorien eingeteilt werden, die μ_1 - und μ_2 -Rezeptoren. Moertl und Lewald (2016b) beschreiben noch den ϵ - und den Orphan-Rezeptor. Sie ordnen den Opioidrezeptoren folgende Wirkungseigenschaften zu:

Tabelle 3: Wirkungen von Opioidrezeptoren (eigene Darstellung der Autorinnen nach Moertl und Lewald, 2016b)

Rezeptor	Wirkung
μ_1 -Rezeptor	Supraspinale und spinale Analgesie (vorwiegend), Euphorie, Hypothermie, Entstehung von Toleranz und Entzugssymptomen, Bradykardie, Miosis* und Harnverhalt
μ_2 -Rezeptor	Atemdepression, Verminderung der gastrointestinalen Motilität
κ -Rezeptor	Supraspinale und spinale Analgesie (schwach), Sedierung, Dysphorie*, Diurese*, Miosis
δ -Rezeptor	Spinale Analgesie (schwach), Atemdepression, Toleranz, Entzugssymptome, hypotone Kreislaufreaktion
ϵ - und Orphan-Rezeptor	Noch nicht gänzlich erforscht

Jedes Opioid hat eine bestimmte Affinität* gegenüber einer Rezeptorart. Je nachdem an welchen Rezeptor ein Opioid vorwiegend bindet und dadurch aktiviert, werden unterschiedliche Wirkungen hervorgerufen. Die Affinität bestimmt die Ausprägung der jeweils hervorgerufenen Wirkungen (Moertl & Lewald, 2016b). Pethidin und Remifentanyl sind synthetische Opioide der Gruppe der μ -Agonisten. Dies bedeutet, dass diese beiden Opioide hauptsächlich an die μ -Rezeptoren binden und kaum an die κ - und δ -Rezeptoren (Larsen, 2018b).

3.2.2 Analgetische Wirkung von Opioiden

Als Hauptwirkungen von Opioiden werden von Graefe (2016) die Schwächung der Schmerzintensität sowie die Unterdrückung der emotionalen Bewertung des Schmerzempfindens genannt. Dies führt dazu, dass der Schmerz wahrgenommen, aber nicht mehr als bedrohlich interpretiert wird. Weitere Wirkungen der unterschiedlichen Opioidrezeptoren sind in der Tabelle 3 aufgelistet. Das Ausmass der schmerzlindernden Wirkung wird häufig in Form der analgetischen Potenz* angegeben. Dies ist eine Zahl, welche sich jeweils an der Wirkungsstärke von Morphin orientiert. Morphin besitzt daher eine analgetische Potenz von 1. Pethidin weist mit 0.1 eine niedrigere analgetische Potenz auf, gilt dennoch als stark wirksames Opioid-Analgetikum (Graefe, 2016). Remifentanyl besitzt eine sehr hohe analgetische Potenz, welche in der Literatur mit unterschiedlichen Werten von 125 (Larsen, 2018b) bis 300 (Graefe, 2016) angegeben werden. Die analgetische Potenz bezieht sich jeweils auf die intravenöse Verabreichung. Allgemein gilt, dass je höher die analgetische Potenz ist, desto geringer ist die verabreichte Dosis für denselben definierten analgetischen Effekt (Graefe, 2016).

Die analgetische Wirkung von Opioiden ist weitgehend selektiv. Dies bedeutet, dass die übrigen Empfindungen, wie Berührung, Sehen und Hören nicht beeinträchtigt werden. Die analgetische Wirkung ist bei kontinuierlichen dumpfen Schmerzen höher als bei scharfen intermittierenden Schmerzen. Wenn das Opioid ausreichend hoch dosiert wird, können jedoch fast alle Schmerzen ausgeschaltet werden. Damit verstärken sich hingegen auch die Nebenwirkungen (Larsen, 2018b). Die Wirkungsstärke der Opioide ist im Allgemeinen von der Dosis abhängig. Niedrige Dosen können neben der Analgesie zu Schläfrigkeit und Mundtrockenheit führen. Mit höheren Dosen kommt es bei Opioiden im Allgemeinen zunehmend zu Schläfrigkeit, Apathie, Übelkeit, Erbrechen, Konzentrations- und Denkstörungen (Larsen, 2018b).

3.2.3 Atemdepression

Die Atemdepression ist nach Moertl und Lewald (2016b) in der Geburtshilfe die gefürchtetste Nebenwirkung von Opioiden, sowohl bei den Gebärenden, als auch bei den Neugeborenen. Larsen (2018b) beschreibt folgende klinische Symptome für eine Atemdepression bei Erwachsenen: Zunächst sinkt das Atemzugvolumen, anschliessend sinkt die Atemfrequenz bis hin zum Atemstillstand. Laut Graefe (2016) beruht diese Wirkung auf der Aktivierung der μ -Rezeptoren im Atemzentrum der Medulla oblongata* im Hirnstamm. Dieses reagiert dadurch weniger empfindlich auf die stimulierende Wirkung von Kohlenstoffdioxid (CO_2). So kann der Kohlenstoffdioxidgehalt im Blut steigen, ohne dass der Körper zu erhöhter Sauerstoffaufnahme und Kohlendioxidabgabe animiert wird (Graefe, 2016).

Betroffene Neugeborene zeigen typischerweise direkt nach der Geburt eine zunächst physiologische Adaptation und normale Reaktion auf initiale Stimulation. Erst nach einigen Minuten entwickeln sich respiratorische Probleme (Hansmann, 2016).

3.2.4 Bedeutung für den Fetus und das Neugeborene

Opioide, welche intravenös verabreicht werden, passieren die Plazentaschranke rasch und in grösseren Mengen. Bei intramuskulärer Verabreichung wird der maximale fetale Plasmaspiegel erst nach 2–3 h erreicht. Deshalb ist in dieser Zeitspanne die neonatale Atemdepression am stärksten ausgeprägt. Falls die Geburt innerhalb der ersten Stunde oder erst nach 4 h erfolgt, tritt keine Atemdepression auf. Die Unreife der ausscheidenden Organe und die geringe Enzymaktivität beim Fetus können dazu führen, dass die Elimination und Ausscheidung verzögert und die Wirkung dadurch verlängert sein kann. Inwiefern eine Substanz den Fetus und das Neugeborene genau beeinträchtigt, kann zum aktuellen Forschungsstand nur grob abgeschätzt werden. Grund dafür ist die Vielzahl an Einflussfaktoren unter der Geburt (Larsen & Anneck, 2018a).

3.2.5 Besonderheiten von Remifentanil und Pethidin

Remifentanil und Pethidin weisen Eigenschaften auf, die sich von anderen Opioiden unterscheiden. Beide weisen eine geringe Fettlöslichkeit auf im Vergleich zu anderen Opioiden, wodurch sie rasch ins Gehirn vordringen können. So treten die Wirkungen von Remifentanil und Pethidin vergleichsweise schnell ein. Der Wirkungseintritt von Pethidin ist aufgrund der intramuskulären Verabreichungsform gegenüber einer intravenösen Injektion verzögert. Eine weitere Besonderheit von Remifentanil und Pethidin ist die vergleichbar geringe Proteinbindung. Opiode binden aufgrund ihrer chemischen Struktur unterschiedlich stark an die Proteine im Blutplasma. Der Anteil der Substanz, welche nicht an Proteine bindet steht im Zusammenhang mit der Wirkung dieser Substanz. Remifentanil und Pethidin weisen aufgrund der geringeren Proteinbindung einen schnelleren Wirkungseintritt und kürzere Wirkungsdauer auf als Opiode mit höherer Proteinbindung (Larsen, 2018b)

3.2.6 Opioid-Antagonist: Naloxon

Naloxon ist der am häufigsten eingesetzte Opioidantagonist. Er wirkt an allen Opioidrezeptoren, weist jedoch die höchste Affinität gegenüber den μ -Rezeptoren auf. Die Verabreichung eines Opioid-Antagonisten führt zu einer Aufhebung der agonistischen Wirkung von Opioiden, eine sogenannte Antagonisierung. In Folge dessen werden auch die dadurch hervorgerufenen Nebenwirkungen ausser Kraft gesetzt. Unter alleiniger Verabreichung von Naloxon zeigen sich erst bei hohen Dosen klinische Nebenwirkungen, wie steigende Herzfrequenz und steigender Blutdruck. Naloxon verbreitet sich rasch im Körper und hat damit einen raschen Wirkungseintritt. Indiziert ist es bei Atemdepression und Bewusstseinsbeschränkung. Ausserdem kann der Juckreiz und der Harnverhalt, welcher bei der Anwendung der PDA vorkommen kann, antagonisiert werden (Larsen, 2018b).

3.3 Remifentanyl

Im Arzneimittel-Kompendium der Schweiz sind zwei Hersteller des Analgetikums Remifentanyl verzeichnet, Ultiva® und Remifentanyl Fresenius. Beide Hersteller verwenden denselben Wirkstoff und dieselben Hilfsstoffe. Zudem beschreiben beide dieselben Wirkungen und geben dieselben Empfehlungen ab. Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die wichtigsten Eigenschaften von Remifentanyl.

Tabelle 4: Übersicht über die relevanten Eigenschaften von Remifentanyl (eigene Darstellung der Autorinnen)

Eigenschaften von Remifentanyl	
Pharmakologie	Hauptsächlich μ -Agonist (Larsen, 2018b)
Verabreichungsformen	Intravenöse Bolusgabe, kontinuierliche Infusion (Larsen, 2018b) oder Kombination aus beiden Formen (Larsen, 2016a)
Kontraindikationen	Überempfindlichkeit gegenüber einem Bestandteil des Präparats (Compendium.ch®, 2015b, 2017).
Wirkungen (Liste unvollständig)	<ul style="list-style-type: none"> • Analgesie • Bradykardie, Hypotonie • Atemdepression, Apnoe • Hypoxie • Nausea, Emesis, Obstipation • Pruritus • Schwindel, Kopfschmerzen, Schwitzen • Rigidität (Muskelstarre) der Skelettmuskulatur (Compendium.ch®, 2015b, 2017)
Wirkungsdauer	<ul style="list-style-type: none"> • Wirkungseintritt nach 30–60 s • maximale Wirkung nach 2.5 min (Moertl & Lewald, 2016b)
Antagonist	Naloxon: hat eine längere Halbwertszeit als Remifentanyl. Nach Antagonisierung kehrt die Atemdepression nicht mehr zurück (Larsen, 2018b).
Vorteile	<ul style="list-style-type: none"> • schneller Wirkungseintritt • ultrakurze Wirkdauer (Halbwertszeit ca. 6 min) (Larsen, 2018b) • organunabhängiger kontinuierlicher Abbau • keine Kumulation von Wirkstoff oder Abbauprodukten • Dosierung ist steuerbar (z. B: mit PCA-Pumpe) • Abbau durch Mutter und Fetus (Moertl & Lewald, 2016b) • hohe analgetische Potenz (Graefe, 2016, siehe Kapitel 3.2.2)
Nachteile	<ul style="list-style-type: none"> • Nebenwirkungen, wie Atemdepression, Bradykardie und Hypotonie (Moertl & Lewald, 2016b) • Überwachungsaufwand (siehe Kapitel 3.5) (Larsen, 2018b)

3.3.1 Verabreichung von Remifentanyl

Remifentanyl wird in der Geburtshilfe mit einer PCA-Pumpe intravenös verabreicht. Hierzu ist im Kapitel 3.5 genaueres beschrieben. Nach Zimmermann (2018a) wird eine Remifentanyl-PCA nur angewendet, falls eine Kontraindikation für eine PDA besteht oder die PDA nicht gelegt werden kann bzw. unzureichend wirkt. Er empfiehlt Bolusdosen von 20 µg mit einer Sperrzeit von 2–3 min. Es soll eine kontinuierliche Betreuung gewährleistet und die Sauerstoffsättigung mittels Pulsoxymetrie kontinuierlich überwacht werden. So kann bei einer etwaigen Überdosierung sofort reagiert und entsprechende Massnahmen eingeleitet werden (Zimmermann, 2018a).

Laut den Herstellern von Remifentanyl (Compendium.ch®, 2015b, 2017) fehlen ausreichende Daten, welche die Sicherheit von Mutter und Fetus unter der Verwendung von Remifentanyl während der Geburt beweisen. Daher sprechen sie keine Empfehlung für eine solche Verwendung aus. Es wird somit im off-label-use angewendet.

3.3.2 Besondere Eigenschaften von Remifentanyl

Remifentanyl verfügt nach Larsen (2018b) über einige besondere Eigenschaften. Im Kapitel 3.2.5 werden diejenigen beschrieben, welche auch Pethidin betreffen. Die folgenden zwei Besonderheiten betreffen ausschliesslich Remifentanyl:

Remifentanyl verfügt über eine besondere chemische Teilstruktur, eine Estergruppe* (in Abbildung 5 blau dargestellt). Der Abbau von Remifentanyl erfolgt organunabhängig über sogenannte Esterasen*, welche diese Estergruppe umwandeln und dadurch inaktivieren. Esterasen sind Enzyme, welche im Blut und im Gewebe vorliegen. So wird Remifentanyl direkt und kontinuierlich abgebaut, unabhängig von der Leber und den Nieren. Dies führt dazu, dass Remifentanyl sehr schnell vom Körper abgebaut wird und daher eine sehr kurze Wirkungsdauer aufweist. Die Halbwertszeit nach einer Bolusinjektion, also die Zeit, welche der Körper braucht, um die Hälfte des Remifentanils aus dem Körper zu schaffen, beträgt 6 min oder weniger. Dies ist deutlich schneller als bei vergleichbaren intravenösen Opioiden. Diese strukturelle Eigenschaft ist einzigartig unter den Opioiden (Larsen, 2018b).

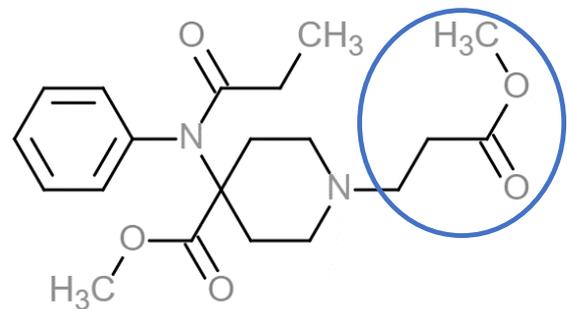


Abbildung 5: Chemische Struktur von Remifentanyl. Die Estergruppe ist blau umkreist (eigene Darstellung der Autorinnen nach Zöllner & Schäfer, 2008, S. 735)

Die zweite Besonderheit von Remifentanyl ist, dass die Elimination unabhängig davon verläuft, wie lange die Infusion bereits verabreicht wird. Die Zeit, in welcher der Körper 50 % der Substanz abgebaut hat, nachdem die kontinuierliche Infusion gestoppt wurde, wird kontextsensitive Halbwertszeit* genannt. Remifentanyl hat mit 3–4 min die kürzeste kontextsensitive Halbwertszeit aller Opiode (siehe Abbildung 6). Alle Wirkungen, welche auf dem μ -Rezeptor basieren, einschliesslich die Atemdepression, lassen demzufolge immer gleich schnell nach, unabhängig von der Infusionsdauer. Das Opioid Remifentanyl wird somit im Körper nicht kumuliert. Dadurch kann die Dosierung jeweils sehr rasch angepasst werden (Larsen, 2018b).

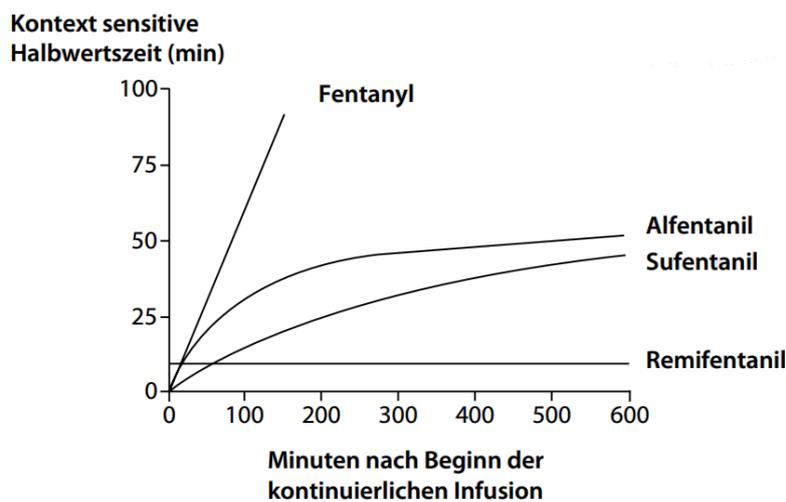


Abbildung 6: Kontextsensitive Halbwertszeit von Remifentanyl, Alfentanil, Fentanyl und Sufentanyl (Zöllner & Schäfer, 2008, S. 736)

3.3.3 RemiPCA SAFE Network©

Das RemiPCA SAFE Network© ist ein Qualitätssicherungsnetzwerk der Schweiz, welches für die Sicherheit in der Anwendung der Remifentanyl-PCA unter der Geburt agiert. Das Schweizer Netzwerk wurde 2009 gegründet, als die Remifentanyl-PCA in der Schweiz zur Schmerzlinderung während der Geburt eingeführt wurde. Das Netzwerk hat zum Ziel, die Remifentanyl-PCA als neues Verfahren in der Geburtshilfe von Beginn an mit einer Qualitätssicherung zu versehen. Maternale und neonatale Outcome-Daten werden systematisch erfasst, kontinuierlich evaluiert und dadurch die Qualität der klinischen Anwendungen verbessert (Melber et al., 2018). Zehn Jahre nach der Gründung (Stand 26.03.2019) sind schweizweit 29 Kliniken, 7 weitere aus Europa und je 1 aus Singapur und Australien Teil dieses Netzwerks. Diese speichern ihre Outcome-Daten im dazugehörigen RemiPCA Register© (RemiPCA SAFE Network©, 2019).

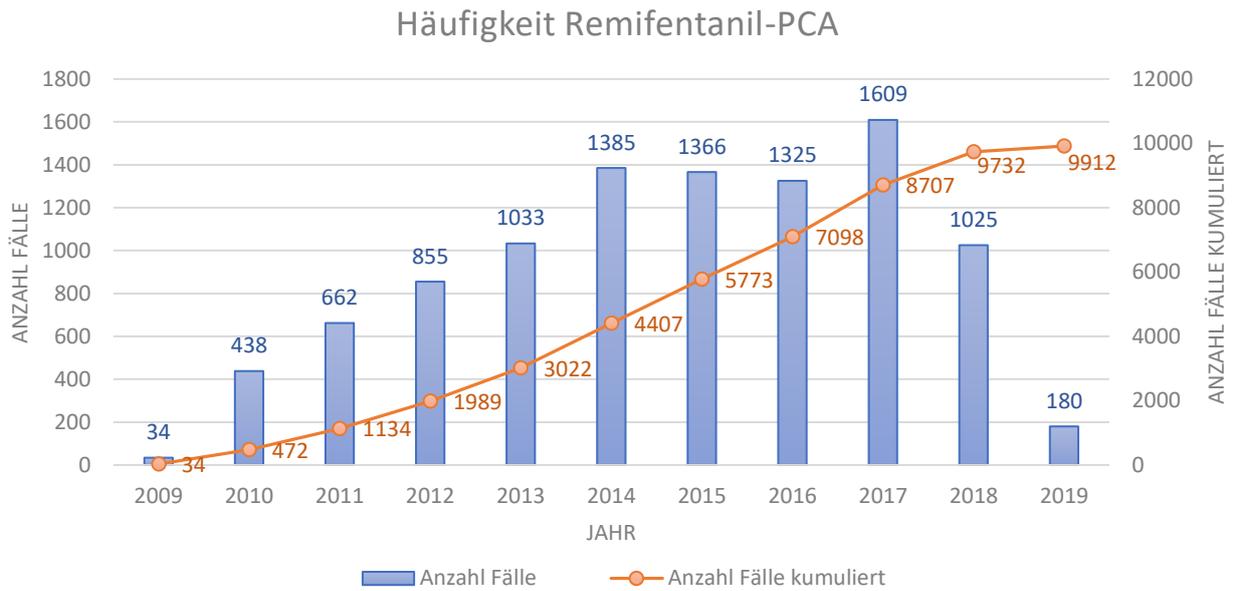


Abbildung 7: Kumulierte Anwendungen der Remifentanyl-PCA des RemiPCA SAFE Network© (Stand 26.03.2019, eigene Darstellung der Autorinnen nach RemiPCA SAFE Network©, 2019)

Die Abbildung 7 zeigt die Anzahl Frauen mit einer Remifentanyl-PCA unter der Geburt, welche im RemiPCA SAFE Network© registriert wurden. Bis zum Jahr 2014 stieg die Anzahl registrierter Fälle stetig an. Im Jahr 2018 kam es zu einem Rückgang von 584 Fällen im Vergleich zum Vorjahr. Der Grund hierfür ist den Autorinnen nicht bekannt.

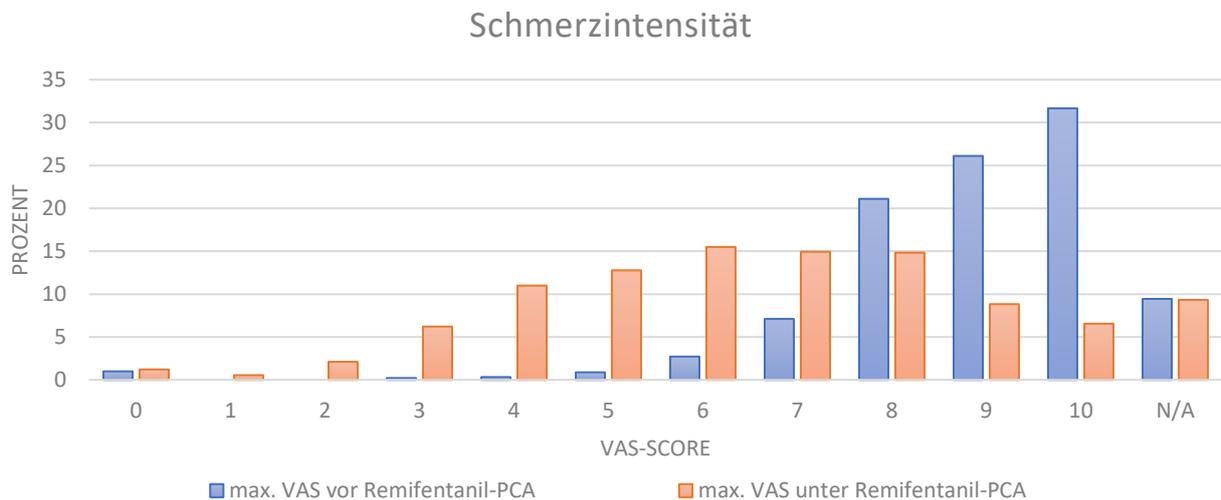


Abbildung 8: Schmerzreduktion vor und unter Remifentanyl-PCA (Stand 26.03.2019, eigene Darstellung der Autorinnen nach RemiPCA SAFE Network©, 2019)

In der Abbildung 8 ist ersichtlich, wie viel Prozent der Gebärenden welchen Schmerzscore (VAS) angaben. Die Schmerzintensität wurde vor sowie während der Anwendung der Remifentanyl-PCA erfasst. Diese Grafik umfasst alle bisher registrierten Fälle aus dem RemiPCA SAFE Network©. Daraus lässt sich ableiten, dass vor der Remifentanyl-Therapie

ca. 32 % der Frauen und während der Therapie nur noch ca. 7 % einen VAS von 10 angaben.

Die Autorinnen dieser Arbeit kontaktierten Dr. med. Andrea A. Melber, Betreiberin des RemiPCA SAFE Network®, für den Einbezug der aktuellen Datenlage in der Schweiz. Folgende bisher unveröffentlichte Daten stammen aus dem Jahr 2018 von allen Kliniken, die beim RemiPCA SAFE Network® teilnahmen. Die Kliniken verwendeten meist eine Bolusdosis von 20– max. 30 µg (RemiPCA SAFE Network®, 2019):

Tabelle 5: Geburtsmodus von Frauen, die unter Remifentanil-PCA geboren haben und Frauen, die zur PDA wechselten (eigene Darstellung der Autorinnen nach RemiPCA SAFE Network®, 2019)

Geburtsmodus	Remifentanil-PCA		Wechsel zur PDA	
	Anzahl ♀	Prozent	Anzahl ♀	Prozent
Total 1024 Frauen (100 %)	822	80.3 %	202	19.7 %
Spontangeburt	640	77.9 %	80	39.6 %
davon Wassergeburt	26	3.2 %	0	0 %
Vaginaloperative Geburtsbeendigungen	101	12.3 %	47	23.3 %
davon Vakuumextraktionen	86	10.5 %	42	20.8 %
davon Forzepsextraktionen	15	1.8 %	5	2.5 %
Sectiones	77	9.4 %	75	37.1 %
Keine Angaben	4	0.5 %	0	0 %

Aus der Tabelle 5 lässt sich ableiten, dass von 1024 Frauen, welche eine Remifentanil-PCA unter der Geburt erhielten, 19.7 % zu einer PDA wechselten. Von den Frauen, welche Remifentanil bis zur Kindsgeburt anwendeten (80.3 %) konnten 77.9 % spontan gebären. 12.3 % benötigten eine vaginaloperative Geburtsbeendigung und 9.4 % eine Sectio. Von denjenigen Frauen, welche eine PDA erhielten, konnten mit 39.6 % weitaus weniger Frauen spontan gebären als mit Remifentanil-PCA. Die Rate an vaginaloperativen Geburtsbeendigungen und Sectiones ist mit 23.3 % bzw. 37.1 % deutlich erhöht gegenüber den Gebärenden, welche keine PDA benötigten und dadurch weiterhin Remifentanil bekamen.

3.4 Pethidin

Das Arzneimittel-Kompendium der Schweiz führt vier Hersteller des Analgetikums Pethidin auf: Pethidin Streuli®, Pethidin HCl Sintetica, Pethidin HCl «Bichsel» und Pethidin HCl Amino. Alle Präparate beinhalten denselben Wirkstoff, jedoch teilweise unterschiedliche Hilfsstoffe, auf die im Rahmen dieser Arbeit nicht näher eingegangen wird. Alle Hersteller nennen ähnliche Wirkungen und Empfehlungen bezüglich der Anwendung von Pethidin. Aufgrund dessen kann davon ausgegangen werden, dass die unterschiedlichen Präparate nur sehr geringe Unterschiede aufweisen, welche in Bezug auf die Fragestellung irrelevant sind. Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die wichtigsten Eigenschaften von Pethidin:

Tabelle 6: Übersicht über die relevanten Eigenschaften von Pethidin (eigene Darstellung der Autorinnen)

Eigenschaften von Pethidin	
Pharmakologie	Vorwiegend μ -Agonist (Larsen, 2018b)
Verabreichungsformen	Intramuskulär, intravenös (Moertl & Lewald, 2016b) oder als Suppositorium rektal (Zimmermann, 2012)
Kontraindikationen	<ul style="list-style-type: none"> • absehbare Geburt in kurzer Zeit (Zimmermann, 2012) • Überempfindlichkeit gegenüber Pethidin • diverse Vorerkrankungen (Compendium.ch®, 2012a, 2015a, 2012b, 2015c)
Wirkungen (Liste unvollständig)	<ul style="list-style-type: none"> • Analgesie • Bradykardie, Hypotonie, Hyperthermie • Atemdepression, Apnoe, Sedierung • Nausea, Emesis, Obstipation • Schwindel, Verwirrtheit, Kopfschmerzen • Euphorie oder Dysphorie • Überempfindlichkeitsreaktionen: Hauterscheinungen, Mundtrockenheit, Schwitzen, Erröten • Miosis, Mydriasis* • Tremor, Muskelschmerzen, Muskelsteifigkeit nach hohen Dosen (Compendium.ch®, 2012a, 2015a, 2012b, 2015c)
Wirkungsdauer	<ul style="list-style-type: none"> • maximale Wirkung i. m. nach 30–40 min (Moertl & Lewald, 2016b), laut Herstellerangaben 20–40 min (Compendium.ch®, 2012a) bzw. 30–60 min (Compendium.ch®, 2015a) • Wirkung hält laut Moertl und Lewald (2016b) 2–4 h an, laut Weiss und Weninger (2006) 3–6 h • Wirkung von Norpethidin hält bis zu 10 h an (Weiss und Weninger, 2006)

Fortsetzung Tabelle 6	
Antagonist	Naloxon: hat kürzere Halbwertszeit als Pethidin. Nach Abklingen der Wirkung von Naloxon kann die Atemdepression wieder eintreten. In diesem Fall muss Naloxon erneut verabreicht werden (Larsen, 2018b).
Vorteile	<ul style="list-style-type: none"> • kein Einfluss auf die Uterusaktivität (Larsen & Fink, 2018c) • geringerer emetischer Effekt als Morphin (Moertl & Lewald, 2016b)
Nachteile	<ul style="list-style-type: none"> • tiefe analgetische Potenz (Graefe, 2016) (siehe Kapitel 3.2.2) • bei einer Leberinsuffizienz muss die Dosis reduziert werden, da die Konzentration von Pethidin dadurch im Blut erhöht ist. • Bei einer Nierenfunktionsstörungen müssen die Dosierungsintervalle verlängert werden, um einer Kumulation der wirksamen Stoffwechselprodukte vorzubeugen. (Compendium.ch®, 2012a, 2015a, 2012b, 2015c)

3.4.1 Verabreichung von Pethidin

Zimmermann (2012) verwendet das Präparat Pethidin Streuli® und empfiehlt dazu eine Dosierung von 25–50 mg bei intramuskulärer Injektion.

Drei der genannten Hersteller von Pethidin beschreiben, dass unter der Geburt eine möglichst niedrige Dosis intramuskulär appliziert werden soll. Aufgrund der Nebenwirkungen bei Neugeborenen, sollten sie solange überwacht werden, bis keine Beeinträchtigung der Atmung mehr zu erwarten ist, jedoch für mindestens 6 h. Bei insuffizienter Atmung nach der Geburt kann dem Neugeborenen ein Opioidantagonist, wie Naloxon, verabreicht werden (Compendium.ch®, 2012a, 2015a, 2012b). Der Hersteller von Pethidin Streuli® (Compendium.ch®, 2012a) gibt als einzige Empfehlungen zur Dosierung für die Anwendung bei Geburtsschmerzen ab. Er empfiehlt bei Geburtsschmerzen eine Applikation von 50–100 mg Pethidin intramuskulär oder subkutan, alle 1–3 h bei Bedarf.

Laut Zimmermann (2012) sind keine zusätzlichen Massnahmen bezüglich der Betreuung und dem Monitoring der Gebärenden nötig.

3.4.2 Besonderheiten von Pethidin und Auswirkungen auf den Fetus

Laut Schnabel et al. (2011, zitiert nach Moertl & Lewald, 2016b) wird Pethidin in der Geburtshilfe im deutschsprachigen Raum gegenüber allen anderen Opioiden am häufigsten verwendet.

Die Metabolisierung* von Pethidin findet hauptsächlich in der Lunge und in der Leber statt. Bei der Passage der Lungengefäße, wird ein Teil des Pethidins im Lungengewebe aufgenommen. In der Leber wird Pethidin zu Norpethidin umgewandelt, indem die CH₃*-Bindung abgespalten wird, eine sogenannte Demethylierung* (in Abbildung 9 blau dargestellt). Dies ist ein aktiver Metabolit* und kann zu einer Atemdepression beim Neugeborenen kurz nach der Geburt führen (Weiss & Weninger, 2006).

Das grösste Risiko für eine Atemdepression im Zusammenhang mit Pethidin besteht, wenn die Geburt innerhalb von 2–4 h nach der Applikation stattfindet.

Norpethidin weist beim Neugeborenen eine Eliminationshalbwertszeit von über 60 h auf. Als Folge können beim Neugeborenen Bradykardie und Hypoventilation auftreten und dadurch Sauerstoffsättigungsabfälle und niedrige APGAR*-Werte hervorrufen. Das Ausmass hängt von der Gesamtdosis, dem Gestationsalter und dem Vorliegen einer Asphyxie ab (Moertl & Lewald, 2016b).

Laut Weiss und Weninger (2006) kumuliert sich Pethidin beim Fetus vor allem bei einer fetalen Azidose*. Laut Lübke und Harder (2013a) wird die fetale Azidose durch Pethidin zusätzlich begünstigt. Larsen (2018b) beschreibt als weitere Nebenwirkungen beim Kind eine Schwächung der Atmung und Aktivität des Neugeborenen. Weiss und Weninger (2006) nennen neben der beeinträchtigten Atmung eine Reduktion des Saugreflexes und der Aufmerksamkeit sowie Krampfanfälle. Der Hersteller von Pethidin Streuli® (Compendium.ch®, 2012a) weist auf ein beeinträchtigtes Verhalten der Neugeborenen und EEG*-Veränderungen bis zu sechs Tage nach der Geburt hin. Zudem können die Überlebenschancen bei Risikokindern zusätzlich herabgesetzt sein.

Zwei weitere Eigenschaften, die auch Remifentanyl betreffen, sind im Kapitel 3.2.5 beschrieben.

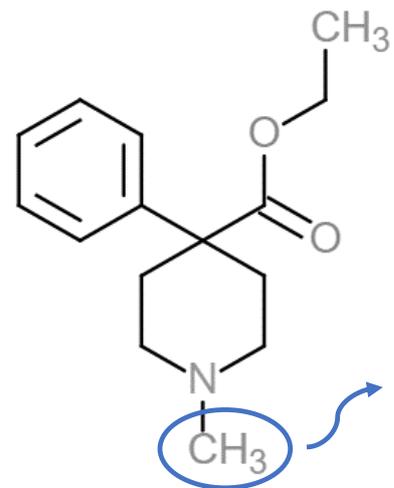


Abbildung 9: Chemische Struktur von Pethidin. Die Demethylierung ist blau dargestellt (eigene Darstellung der Autorinnen nach Zöllner & Schäfer, 2008, S. 735)

3.5 Patientengesteuerte Analgesie (PCA)

Die PCA ist eine Verabreichungsform von Opioiden. Diese werden parenteral über eine Infusionspumpe durch den Patienten selbst appliziert (Larsen & Fink, 2018a).

Eine Fachperson der Anästhesie programmiert die Infusionspumpe auf eine bestimmte Bolusdosis sowie eine spezifische Sperrzeit. Bei stärker werdenden Schmerzen unter der Geburt kann die Gebärende per Knopfdruck die Pumpe betätigen. So wird das System aktiviert und der Bolus in den angeschlossenen Katheter infundiert. Anschliessend wird die Pumpe für ein bestimmtes Zeitintervall gesperrt. Während dieser Zeit ist keine erneute Bolusaktivierung möglich, was die Gefahr einer Überdosierung mindert. Die PCA-Pumpe verfügt über verschiedene Optionen. So besteht beispielsweise die Möglichkeit, dass parallel zu den Boli auf Knopfdruck eine kontinuierliche Begleitinfusion verabreicht wird. In der Geburtshilfe wird die PCA-Pumpe in zwei Formen verwendet, als peridurale PCA* und als intravenöse PCA* (Larsen, 2016b).

Die Verwendung einer PCA-Pumpe hat laut Larsen (2016d) folgende Vorteile:

- Prävention von ungenügender Schmerztherapie, da nur der Patient die Schmerzintensität und Qualität der Therapie beurteilen kann
- mit der PCA-Pumpe kann eine bessere Schmerzkontrolle erreicht werden, was wiederum die Zufriedenheit der Patientinnen und Patienten erhöht

Ein Nachteil bei der Verwendung der PCA liegt im allgemein grösseren Überwachungsaufwand (Larsen & Fink, 2018b).

3.6 Geburtsmodus

Dieses Kapitel verschafft einen Überblick über die verschiedenen Geburtsmodi. Es werden die vaginale Geburt, die unterschiedlichen Geburtsphasen sowie vaginaloperative Geburtsbeendigungen und Sectiones behandelt.

3.6.1 Normale Geburt

Die WHO (1996, zit. nach Krahl, 2013) definiert eine normale Geburt als „spontanen Geburtsbeginn bei niedrigem Ausgangsrisiko und gleichbleibend wenig Auffälligkeiten während des Geburtsverlaufs. Das Neugeborene wird aus Schädellage spontan mit einem Gestationsalter von 37 bis 42 vollendeten Wochen geboren. Post partum befinden sich Mutter und Kind in gutem Allgemeinzustand“ (S. 2).

Eröffnungsperiode (EP)

Harder (2013a) definiert den Geburtsbeginn folgendermassen: „die Geburt beginnt mit dem Einsetzen regelmässiger zervixwirksamer Wehen oder mit einem vorzeitigen Blasensprung“ (S. 300), wobei letzteres nicht gleichzeitig den Beginn der EP darstellt.

Die EP umfasst nach Chalubinski (2016) die Zeit von den ersten regelmässigen, muttermundwirksamen Kontraktionen bis zur vollständigen Dilatation des Muttermundes. Bei einer Erstgebärenden dauert diese Phase durchschnittlich 7,7 h und bei einer Mehrgebärenden 5,6 h. Der EP geht die Latenzphase* voraus, worauf die aktive EP* folgt.

Austreibungsperiode (AP)

Die AP beschreibt den Zeitraum zwischen der vollständigen Muttermundsdilatation auf 10 cm und der Geburt des Kindes. Die Durchschnittsdauer der AP beträgt bei Erstgebärenden 54 min und bei Mehrgebärenden 18 min, wobei die AP in eine Übergangsphase* und in eine Pressphase* unterteilt wird (Chalubinski, 2016).

Nachgeburtsphase

Die Nachgeburtsphase beginnt mit der Geburt des Kindes und endet 2 h nach der Plazentageburt. Sie setzt sich zusammen aus der Plazentarperiode* und der nachfolgenden Postplazentarperiode* (Steininger, 2013).

3.6.2 Vaginaloperative Geburtsbeendigung

Hopp und Kalache (2016) verstehen unter einer vaginaloperativen Geburtsbeendigung „eine Extraktion des Kindes durch Zug am kindlichen Kopf, ggf. mit Korrektur der Haltung und Einstellung“ (S.816).

Es gibt zwei Arten von vaginaloperativen Geburtsbeendigungen: Die Forzeps- bzw. Zangenextraktion und die Vakuumextraktion bzw. Saugglockengeburt. Harder (2013b) definiert die Zangenextraktion als „Herausziehen des kindlichen Kopfes mit einer am Kopf angelegten Geburtszange“ (siehe Abbildung 11) (S. 424). Unter einer Vakuumextraktion versteht Harder (2013c): „ein Herausziehen des kindlichen Kopfes mit einer durch Unterdruck an der Kopfschwarte festhaftenden Saugglocke“ (S. 424) (siehe Abbildung 12). In den Entbindungsstationen wird zunehmend der KIWI OmniCup® verwendet, welcher das Einwegsystem unter den Vakuumgeräten darstellt. Das Vakuum wird mittels Handpumpe und ohne Strom erzeugt, zudem ist es leise, handlich und klein (Schilling & Stiefel, 2013).

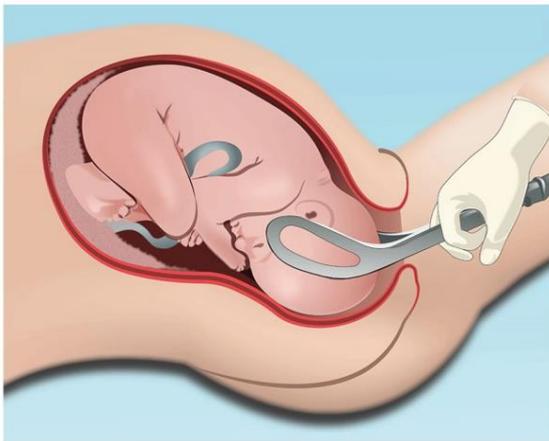


Abbildung 11: Forzepsextraktion (Zangengeburt, 2017a)

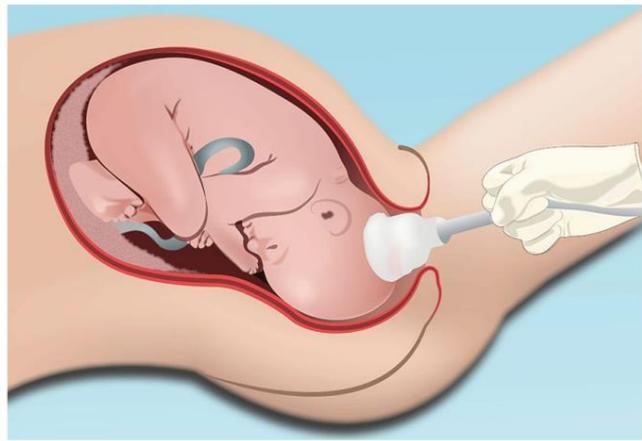


Abbildung 10: Vakuumextraktion (Saugglockengeburt, 2017b)

3.6.2.1 Häufigkeit

Das Bundesamt für Statistik (BFS) erfasste im Jahr 2011 von allen vaginalen Geburten 16.7 % vaginaloperative Geburtsbeendigungen. Von allen Lebendgeburten betrug die Rate an vaginaloperativen Geburtsbeendigungen 5.6 % (Bundesamt für Statistik, 2012). In den letzten Jahren wurde die Wahl des Operationsinstrumentes durch die höhere Rate an maternalen Verletzungen und Langzeitfolgen der Forzepsextraktion beeinflusst (Bonfill et al. 1996; Johanson et al. 1993; Williams et al. 1991, zit. nach Hopp & Kalache, 2016). In Ländern mit bevorzugter Zangenanwendung ist der Einsatz der Vakuumglocke signifikant angestiegen, wobei die Zangenentbindung einen deutlichen Abfall der Durchführungsfrequenz aufweist (Hopp & Kalache, 2016).

3.6.2.2 Voraussetzungen

Folgende Befunde müssen laut Hopp und Kalache (2016) vor einer vaginaloperativen Geburtsbeendigung erhoben werden:

- Haltung und Einstellung des fetalen Kopfes
- Bestimmung des Höhenstandes des fetalen Kopfes in Beckenmitte oder auf Beckenboden
- vollständig eröffneter Muttermund
- offene Fruchtblase
- Ausschluss eines Kopf-Becken-Missverhältnisses
- leere Harnblase
- ausreichende Analgesie der Mutter

3.6.2.3 Indikationen

Hopp und Kalache (2016) erachten für eine vaginaloperative Geburtsbeendigung sowohl die Vakuumpumpe als auch den Forzeps-Extraktor als sichere und geeignete Instrumente, für welche dieselben Indikationsstellungen gelten. In folgender Tabelle sind diese Indikationen aufgeführt:

Tabelle 7: Indikationen für eine vaginaloperative Geburtsbeendigung (eigene Darstellung der Autorinnen nach Hopp & Kalache, 2016)

Fetale Indikationen	Pathologisches CTG*, Fetale Hypoxämie*, Fetale Azidose, drohende Asphyxie*
Maternale Indikationen	Kardiopulmonale-, zerebrovaskuläre Erkrankungen, Erschöpfung
Kombinierte Indikationen	Schwere Präeklampsie, protrahierte EP mit/ohne Haltungs- und Einstellungsanomalien

3.6.2.4 Wahl des richtigen Instrumentes

Nach Empfehlung von Zimmermann (2018b) sollte bei nicht ausrotiertem Kopf, engen Platzverhältnissen im Becken der Frau und bei ausreichender Zeit das Vakuum verwendet werden. Die Forzeps-Extraktion wird bei Frühgeburtlichkeit < 36 0/7 SSW sowie bei Gesichtslagen und HIV*-positiven Frauen mit erhöhter Viruslast empfohlen, bei denen eine Sectio nicht mehr durchführbar ist.

Vor- und Nachteile der Vakuumentraktion

Die reduzierten maternalen Verletzungen sowie die leichte Platzierbarkeit der Vakuumentraktor werden von Harder (2013c) als positiv beschrieben. Als mögliche Nachteile werden beim Neugeborenen die intrakraniellen Druckschwankungen, Netzhautblutungen, intrakranielle Blutungen, Schädelknochenfrakturen sowie Kephalehämatome* genannt. Hopp und Kalache (2016) erwähnen, dass sich bei der Durchführung der Vakuumentraktion mittels Metalltraktor weniger Geburtsverletzungen aufzeigen lassen als bei der Zangenentbindung, wobei sich zeitgleich das Risiko für Kephalehämatome und Skalpverletzungen erhöht.

Vor- und Nachteile der Forzepsentraktion

Harder (2013c) beschreibt die schnelle Durchführung einer Forzepsentraktion als vorteilhaft, was eine zügigere Geburtsbeendigung zur Folge hat. Hopp und Kalache (2016) erläutern, dass sich die Zangenentbindung am besten für die Geburtsbeendigung zu eignen scheint. Die Anwendung geht jedoch mit dem Risiko häufigerer Geburtsverletzungen einher, wie beispielsweise faciale Verletzungen beim Neugeborenen oder Flatusinkontinenz bei der Mutter. Harder (2013c) führt die schwierige Anwendungstechnik sowie die häufigen maternalen Weichteilverletzungen als Nachteile auf. Bezüglich der neonatalen Nachteile werden Nervenläsionen, intrakranielle Blutungen, Zangenmarken und Schädelknochenfrakturen genannt.

3.6.3 Sectio caesarea

Die Sectio caesarea wird nach Schneider, Marschalek und Husslein (2016a) definiert als „die Entwicklung des Babys durch eine Öffnung im maternalen Abdomen, die durch die chirurgische Durchtrennung der verschiedenen Schichten der Bauchdecke und des Uterus angelegt wird“ (S. 865). Hierbei werden folgende Arten unterschieden:

- Primäre Sectio: geplante Sectio vor Geburtsbeginn, d. h. ohne das Vorhandensein von Wehen oder vorzeitigem Blasensprung (Harder, 2013d)
- Sekundäre Sectio: während dem Geburtsgeschehen notwendig werdende Sectio, d. h. nach Beginn der Wehen oder vorzeitigem Blasensprung (Harder, 2013d)
- Notsectio: Situation, in welcher das Kind und/oder die Mutter in lebensbedrohlicher Gefahr sind und die Sectio schnellstmöglich erfolgen muss, um schwerwiegende Folgen zu verhindern (Zimmermann, 2018c).

3.6.3.1 Häufigkeit

Im Jahr 2016 sind in der Schweiz 33,2 % der Neugeborenen per Sectio auf die Welt gekommen (Reproduktive Gesundheit, n. d.). Hoesli et al. (2015) beschreiben eine Verdopplung der Anzahl von Sectiones in den letzten 30 Jahren in der Schweiz. Als Hauptursache wird eine veränderte gesellschaftliche Grundhaltung genannt, bei welcher als oberstes Ziel die Vermeidung von gesundheitlichen Schäden von Mutter und Kind gilt. Des Weiteren wird die Sectiorate durch eine Zunahme von Risikofaktoren, wie beispielsweise Mehrlinge, Adipositas, erhöhtes Alter der Erstgebärenden und reproduktionsmedizinische Therapien beeinflusst. Es ist ungewiss, welche Auswirkungen die steigende Sectiorate auf die maternale und fetale Morbidität und Mortalität haben und welche Konsequenzen sich daraus ergeben. Kritisch hinterfragt wird die häufige Indikationsstellung einer Sectio. Bereits 2010 wurde in der Schweiz jedes dritte Neugeborene per Sectio geboren. Dadurch zeigte sich ein Anstieg von 10 % zwischen den Jahren 1998 und 2010 (Hoesli et al., 2015).

3.6.3.2 Indikationen

Harder (2013d) beschreibt die nachfolgend aufgeführten Indikationen für eine Sectio:

Tabelle 8: Indikationen für eine primäre und sekundäre Sectio (eigene Darstellung der Autorinnen nach Harder, 2013)

Primäre Sectio	Sekundäre Sectio
<ul style="list-style-type: none"> • vorzeitige Plazentalösung • Plazenta praevia totalis • Beckenendlage mit Zusatzkriterien • absolutes Kopf-Becken-Missverhältnis • Querlage • Gemini, wobei erster Fetus nicht in Schädellage ist • höhergradige Mehrlinge • schwere Präeklampsie oder HELLP-Syndrom* • fetale Gefährdung z. B. durch HIV oder Genitalherpes der Mutter • starke Geburtsängste der Mutter 	<ul style="list-style-type: none"> • Geburtsstillstand • Blutung bei tiefem Plazentasitz • Frühgeburtlichkeit < 32. SSW • fetale Hypoxie • Nabelschnurvorfal • protrahierter Geburtsverlauf

Schneider et al. (2016b) assoziieren die Zunahme der Sectiorate mit einer Ausweitung der Indikationsstellung, welche als Folge von medizinischen Entwicklungen und gesellschaftlichen Veränderungen resultiert. Folgende Einflussfaktoren beeinflussen die Entscheidung für eine Sectio:

- das zunehmende Alter der Schwangeren
- die Beschränkung der Kinderanzahl auf 1–2 pro Familie
- das Mitspracherecht der Eltern bei der Wahl des Geburtsmodus
- der Wunsch nach Planbarkeit der Geburt
- die Erhaltung der Kontrolle bei diesem einschneidenden Lebensereignis

Laut Harder (2013d) wird dagegen die heute grosszügigere Indikationsstellung durch die mangelnde Geduld und die Erfahrung der Geburtshelfer mit schwierigen Geburtsverläufen wie beispielsweise Beckenendlagen und Einstellungsanomalien beeinflusst. Kritisch hinterfragt wird auch, dass ein pathologisches CTG ohne Mikroblooduntersuchung als alleinige Sectio-Indikation gewertet wird. Diese Tatsache ist wahrscheinlich geprägt von den steigenden Sicherheitsansprüchen der Eltern und der Furcht der Geburtshelfenden vor juristischen Konsequenzen (Harder, 2013d).

3.6.3.3 Risiken für die Mutter

Bei einer Sectio kann es perioperativ* zu einem erhöhten Blutverlust, einer Harnblasenverletzung und einem Narkosezwischenfall kommen. Postoperativ können Thrombosen, Harnwegsinfektionen, Wundinfektionen, eine Sepsis sowie eine unschöne Narbenbildung als Komplikationen auftreten. In nachfolgenden Schwangerschaften besteht ein erhöhtes Risiko einer Uterusruptur*, einer Plazentationsstörung*, einer Totgeburt und einer erneuten Notwendigkeit einer Sectio (Re-Sectio*) (Harder, 2013d).

3.6.3.4 Risiken für das Neugeborene

Durch Sectiones entbundene Neugeborene weisen ein erhöhtes Risiko für Hypoglykämie, niedrigere APGAR-Werte, Stillprobleme, Fruchtwasser in den Lungen und die Notwendigkeit intensivmedizinischer Behandlungen auf (Harder, 2013d).

3.7 Periduralanästhesie (PDA)

Larsen (2016c) bezeichnet die Periduralanästhesie (PDA), auch Epiduralanästhesie (EDA) genannt, als «wirksamste Methode zur Schmerzbekämpfung während der Geburt. Bei korrekter Anwendung befreit sie in der Regel sicher von Schmerzen [...] und ermöglicht der Schwangeren eine aktive Beteiligung am Geburtsvorgang (Pressen)» (S. 327).

Die PDA ist eine rückenmarksnahe Leitungsanästhesie. Ein Lokalanästhetikum wird dabei in den Periduralraum (auch Epiduralraum genannt) injiziert und führt dazu, dass die Erregungsleitung der Nerven zeitweilig unterbrochen wird (Larsen & Fink, 2018d).

3.7.1 Anatomie

Larsen und Fink (2018e) lokalisieren den Periduralraum innerhalb des Wirbelkanals zwischen dem Ligamentum flavum und der Dura mater, welche das Rückenmark umhüllt (Siehe Abbildung 12). Im Periduralraum liegen die Wurzeln der Spinalnerven (Larsen, 2018e).

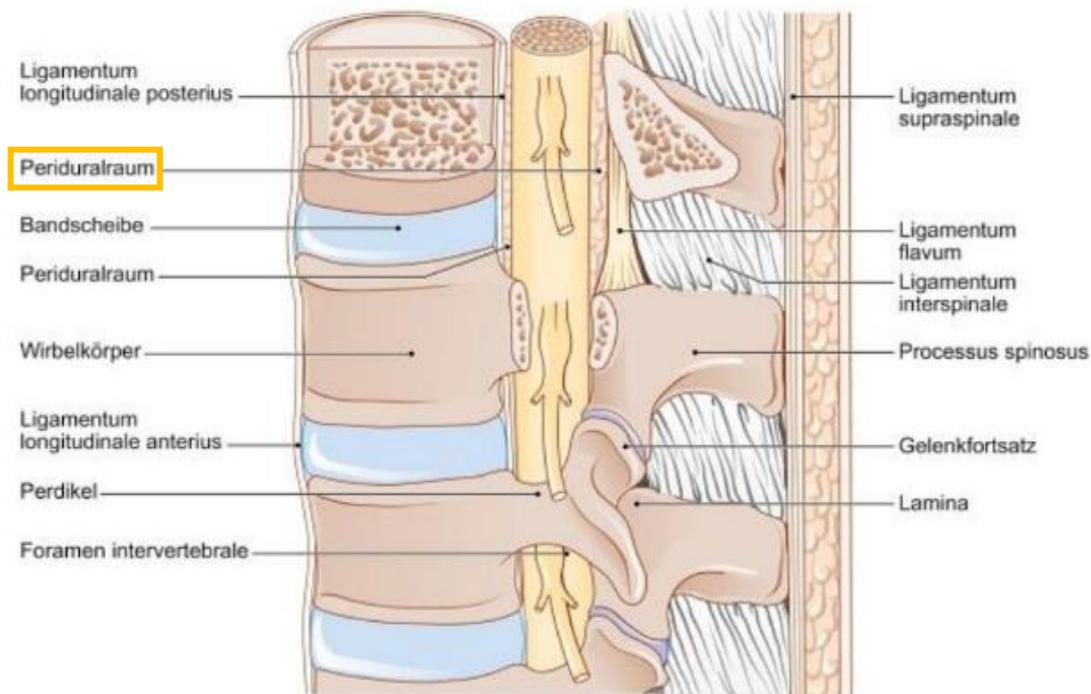


Abbildung 12: Begrenzung des Periduralraums (Larsen & Fink, 2018e, S. 488)

3.7.2 Vorgehen

Eine Nadel wird von der Anästhesistin oder dem Anästhesisten unter sterilen Bedingungen im Zwischenwirbelraum der Lendenwirbel L2 und L3 oder L3 und L4 bis zum Periduralraum vorgeschoben. Eine vorgängige lokale Betäubung bewirkt, dass die Frau hierbei nur einen Druck verspürt. Durch das Lumen der Periduralnadel wird ein Katheter in den Periduralraum eingeführt. Die Nadel wird anschliessend entfernt und der Katheter fixiert (Moertl & Lewald, 2016b).

Nach der Applikation einer Testdosis wird bei zufriedenstellender Sensorik und Motorik die Hauptdosis über eine PCA-Pumpe verabreicht (siehe Kapitel 3.5). Die Hauptdosis besteht entweder ausschliesslich aus einem Lokalanästhetikum oder aus der Kombination eines niedrig dosierten Lokalanästhetikums und eines Opioids, wobei letztere Variante die Motorik der Gebärenden bewahrt. Dadurch kann sich die Frau während der Geburt in aufrechten Positionen bewegen, die Blasenfunktion beibehalten und besser aktiv Pressen. Diese Variante ist auch unter dem Namen «walking PDA» bekannt. Mehrstündige Infusionen mit Bupivacain* oder wiederholte Bolusinjektionen können zu einer ausgeprägten motorischen Blockade führen, was den Pressdrang beeinträchtigt und wiederum die Rate an instrumentellen Geburten erhöht (Larsen & Annecke, 2018b).

Nach Larsen und Annecke (2018b) muss vor, während und mindestens 30 min nach PDA-Einlage ein CTG geschrieben werden. Es soll immer ein Vasopressor* bereitliegen für den Fall eines Blutdruckabfalls (siehe Kapitel 3.7.3). Lübke und Harder (2013b) nennen zudem regelmässige Blutdruckkontrollen in einem Intervall von 3–5 min in den ersten 30 min nach Einlage der PDA. Bei stabilen Blutdruckwerten kann anschliessend das Intervall verlängert werden.

3.7.3 Wirkung und Komplikationen

Das injizierte Lokalanästhetikum (oder in Kombination eines Opioids) verteilt sich im Periduralraum. Es wirkt hauptsächlich an den Wurzeln der Spinalnerven. Die Nervenwurzeln sind von mehreren Schichten umhüllt. Das Lokalanästhetikum muss somit die verschiedenen Schichten durchdringen, um die Nervenwurzeln dann ca. 10–20 min nach Injektion zu erreichen. Der Wirkungseintritt der Nervenblockade ist daher verzögert (Larsen & Fink, 2018f).

Als typische Komplikation beschreiben Larsen und Fink (2018f) die Hypotonie. Durch die Blockade des sympathischen Nervensystems* werden die Blutgefäße dilatiert, wodurch der Blutdruck abfällt. Dies hat auch eine schlechtere Versorgung des Fetus zur Folge. Nausea und Emesis können Anzeichen einer Hypotonie sein. Weiter kann es zu einer Beeinträchtigung der Atmung kommen, falls sich das Anästhetikum zu weit nach oben verteilt. Ausserdem kann es vor allem bei gestörter Blutgerinnung zu kleinen Blutungen im Periduralraum kommen, die ohne Behandlung auf das Rückenmark drücken und dadurch irreversible Nervenschäden hervorrufen können. Wird unbeabsichtigt mit der Periduralnadel oder dem Katheter die Dura mater perforiert, können innerhalb von 72 h starke Kopfschmerzen auftreten. Laut Lübke und Harder (2013b) können solche Kopfschmerzen bis zu 2 Wochen auftreten. Als Spätkomplikationen beschreiben sie zudem Blasenfunktionsstörungen und Rückenschmerzen. Als Frühkomplikationen kann es zu allergischen Reaktionen in Form von Juckreiz, Hautrötung oder einem anaphylaktischen Schock kommen. Diverse Einflüsse einer PDA auf den Geburtsverlauf sind im Kapitel 3.7.5 beschrieben.

3.7.4 Indikationen und Kontraindikationen

Larsen (2016c) nennt folgende Indikationen und Kontraindikationen für eine PDA unter der Geburt:

Tabelle 9: Indikationen und Kontraindikationen für eine PDA (eigene Darstellung der Autorinnen nach Larsen, 2016c)

Indikationen	Kontraindikationen
<ul style="list-style-type: none"> • Frühgeburt, Beckenendlage, Mehrlinge • maternale Herzerkrankung • Präeklampsie • Geburtseinleitung mit Oxytocin • unkoordinierte Wehentätigkeit • Diabetes mellitus • vaginaloperative Geburtsbeendigung • Adipositas per magna bzw. BMI > 40 	<ul style="list-style-type: none"> • alle Faktoren, die eine vaginale Geburt ausschliessen (Plazentatiefsitz, Nabelschnurvorfal...) • Gebärende möchte keine PDA • spezielle Herzkrankheit • Blutgerinnungsstörung • lokale Infektion • schwere systemische Sepsis

Als weitere Kontraindikationen erwähnen Lübke und Harder (2013b) eine Schädigung der Wirbelsäule, schwere neurologische Erkrankungen sowie Allergien auf Lokalanästhetika. Larsen und Annecke (2018b) betonen, dass bei Risikofaktoren, speziell bei Infektionen, jeweils eine individuelle Risikoabwägung getroffen werden sollte. Laut Larsen (2016c) ist eine Sectio bei vorausgegangen Geburten keine Kontraindikation für eine PDA.

3.7.5 Vor- und Nachteile einer PDA

Im Folgenden werden die wichtigsten Vor- und Nachteile einer PDA dargestellt:

Tabelle 10: Vor- und Nachteile einer PDA (eigene Darstellung der Autorinnen)

Vorteile	Nachteile
<ul style="list-style-type: none"> • meist vollständige Schmerzfreiheit • keine bekannten Nebenwirkungen für das Neugeborene • bei Einstellungsanomalien kann die Entspannung der Weichteile eine vaginale Geburt ermöglichen (Lübke & Harder, 2013b) • sehr gute Analgesie ohne wesentliche Sedierung oder kognitive Beeinträchtigung (Larsen, 2018b) 	<ul style="list-style-type: none"> • Beeinflussung der Wehentätigkeit, Wehenschwäche • Begünstigung einer Haltungsanomalie infolge Entspannung der Weichteile • häufiger operative Geburtsbeendigung aufgrund des reduzierten Pressreflexes (Lübke & Harder, 2013b) • Hemmung der körpereigenen Oxytocinproduktion und damit der Kontraktilität des Uterus • wenn die PDA bei einer Muttermundweite von weniger als 3 cm gelegt wird, steigen die Raten an Sectiones und vaginaloperativen Geburtsbeendigungen (Larsen & Annecke, 2018b)

4 Ergebnisse

In diesem Kapitel werden die analysierten Studien und die Metaanalyse (siehe Kapitel 2.4) inhaltlich zusammengefasst. Anschliessend werden jeweils die Stärken und Schwächen aufgezeigt sowie die Relevanz der Ergebnisse eingeschätzt. Die detaillierten Studienanalysen sind dem Anhang C zu entnehmen.

4.1 Übersicht über die Studie von Wilson, MacArthur, Hewitt, Handley, Gao, Beeson und Daniels (2018)

Tabelle 11: Studie von Wilson et al. (2018, eigene Darstellung der Autorinnen)

Titel (Jahr)	Intravenous remifentanyl patient-controlled analgesia versus intramuscular pethidine for pain relief in labour (RESPITE): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. (2018)
Autorenschaft	Wilson, M., MacArthur, C., Hewitt, C., Handley, K., Gao, F., Beeson, L. & Daniels, J.
Land, Sprache	Grossbritannien, Englisch
Journal	The Lancet
Ziele	<ol style="list-style-type: none"> 1. Remifentanyl-PCA (i. v.) mit Pethidin (i. m.) unter Wehenschmerz vergleichen, um herauszufinden, ob sich dadurch die Notwendigkeit einer PDA reduziert 2. Alle nachfolgenden maternalen und neonatalen Folgeerscheinungen evaluieren.
Setting	14 Geburtskliniken in Grossbritannien, welche Pethidin i. m. als Standardanalgesie verwenden
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Gebärende ≥ 16 Jahre alt • Gestationsalter > 37. SSW • intakte Einlingsschwangerschaft • Fetus in Schädellage • Frau wünscht vaginale Geburt • Frau hat regelmässige schmerzhafte Kontraktionen
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Analgesie innerhalb von 4 h vor Therapiebeginn • Kontraindikationen für Remifentanyl, Pethidin oder PDA • Teilnahme an einer anderen Arzneimittelstudie
Stichprobe	401 Frauen wurden in eine Remifentanyl- oder Pethidingruppe eingeteilt mit Hilfe eines webbasierten- oder telefonischen Randomisierungsverfahren mit Minimierungsalgorithmus bezüglich Parität, maternalem Alter, ethnischer Zugehörigkeit und Art des Kontraktionsbeginns (spontan oder medikamentös eingeleitet).
Methodik	Quantitativer Forschungsansatz

Fortsetzung Tabelle 11			
Design	Offene, multizentrische, randomisierte Fall-Kontrollstudie, während 2 Jahren und 4 ½ Monaten (13.05.2014 bis 02.09.2016)		
Intervention	<table border="1"> <tr> <td> Remifentanil-PCA i. v.: <ul style="list-style-type: none"> • Verabreichung nach Dosierungsschema • bei Bedarf Bolus von 40 µg, Sperrfrist 2 min • bei übermässiger Sedierung: Bolus auf 30 µg reduzieren </td> <td> Pethidin i. m.: <ul style="list-style-type: none"> • 100 mg Einzeldosis • ggf. Wiederholung nach 4 h • max. 400 mg in 24 h </td> </tr> </table>	Remifentanil-PCA i. v.: <ul style="list-style-type: none"> • Verabreichung nach Dosierungsschema • bei Bedarf Bolus von 40 µg, Sperrfrist 2 min • bei übermässiger Sedierung: Bolus auf 30 µg reduzieren 	Pethidin i. m.: <ul style="list-style-type: none"> • 100 mg Einzeldosis • ggf. Wiederholung nach 4 h • max. 400 mg in 24 h
Remifentanil-PCA i. v.: <ul style="list-style-type: none"> • Verabreichung nach Dosierungsschema • bei Bedarf Bolus von 40 µg, Sperrfrist 2 min • bei übermässiger Sedierung: Bolus auf 30 µg reduzieren 	Pethidin i. m.: <ul style="list-style-type: none"> • 100 mg Einzeldosis • ggf. Wiederholung nach 4 h • max. 400 mg in 24 h 		
Messinstrument	VAS zur Erfassung der Schmerzintensität durch mündliche Befragung alle 30 min		
Statistische Verfahren	<ul style="list-style-type: none"> • zweiseitige Tests mit Signifikanzniveau $p < 0.05$ • angepasstes Log-Binomialmodell, zur Berücksichtigung der Minimierungsvariablen • Subgruppenanalyse in Bezug auf die Parität • 2 post-hoc-Sensitivitätsanalysen, für die Untersuchung der Einhaltung der Gruppenzuordnung durch die Probandinnen 		
Ergebnisse	<ul style="list-style-type: none"> • medianer Schmerzscore: In Remifentanilgruppe um 13.91 Punkte tiefer als in Pethidingruppe (signifikant, $p = 0.0003$) • maximaler Schmerzscore: In Remifentanilgruppe um 4.44 Punkte tiefer als in Pethidingruppe, jedoch nicht signifikant ($p = 0.18$) • PDA: In der Remifentanilgruppe 19 % im Vergleich zu 41 % in der Pethidingruppe. Die Sensitivitätsanalyse, welche nicht adhärente Probandinnen ausschliesst, hat kaum Einfluss auf das Ausmass dieses Resultats: 19 % der Remifentanil- und 37 % der Pethidingruppe hatten eine PDA ($p = 0.0003$). • Geburtsmodus: Generell signifikante ($p = 0.02$) Unterschiede zwischen den beiden Gruppen • vaginaloperative Geburtsbeendigungen: In der Remifentanilgruppe mit 15 % signifikant tiefer als in der Pethidingruppe mit 26 % ($p = 0.008$) • Sectiones: In beiden Gruppen 21 %, daher gibt es diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede 		
Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> • keine Doppelblindstudie • Mehrheit der Frauen hatte eine Geburtseinleitung, welche jedoch ein übliches Verfahren in Geburtshilfe ist. 		
Finanzierung	Finanzierung & Unabhängigkeit wird beschrieben, Sponsor unbekannt		
Evidenzlevel	Ib, Fall-Kontroll-Studie nach Philips et al. (1998, modifiziert nach Jeremy Howick, 2009)		

4.1.1 Beschreibung der Studie

Die Studie vergleicht die intravenöse Remifentanil-PCA mit der intramuskulären Pethidin-Injektion unter der Geburt. Die quantitative randomisierte Fall-Kontrollstudie wurde in 14 Spitälern Grossbritanniens durchgeführt. Dabei wurden 401 Probandinnen rekrutiert, wobei die Interventionen nicht verblindet worden sind. Das Ziel war es herauszufinden, ob sich dadurch die Notwendigkeit einer PDA reduziert. Als Nebenziel sollen alle maternalen und neonatalen Folgeerscheinungen evaluiert werden.

4.1.2 Stärken

Als Stärke der Studie sind die ausführliche Beschreibung der Methodik sowie der transparente Umgang mit den Datensätzen zu nennen. Die Forschenden beschreiben ausführlich, wann wie viele Probandinnen und aus welchen Gründen aus der Studie ausgeschlossen wurden. Die Resultate werden ausführlich und nachvollziehbar beschrieben und diskutiert. Die Unabhängigkeit der Studie wird glaubwürdig aufgezeigt. Es gab ein Trial Steering Committee für die unabhängige Kontrolle sowie ein Datenüberwachungsausschuss für eine Zwischenanalyse über unerwünschte Ereignisse. Die Objektivität dieser Studie ist daher sehr hoch zu werten.

Die Messinstrumente verfügen grösstenteils über eine hohe Reliabilität sowie interne Validität. Die Studie weist nur wenige potentielle Bias auf, welche von den Forschenden erkannt, überprüft und diskutiert wurden. Dabei konnten einige mögliche Bias ausgeschlossen werden, wodurch die Studie eine hohe Validität aufweist. Beispielsweise verlangten 22 Frauen eine PDA, unmittelbar nachdem sie der Pethidingruppe zugeteilt worden waren. Die unterschiedliche Compliance zwischen den Gruppen führte möglicherweise dazu, dass die beobachteten Behandlungseffekte durch die Ungleichheit der Einhaltung verzerrt wurden. Dies wurde durch die Sensitivitätsanalysen nicht bestätigt. Daher hat die unterschiedliche Compliance zwischen den Gruppen keinen Einfluss auf die beobachteten Vorteile einer Remifentanil-PCA.

4.1.3 Schwächen

Es werden keine Einflussfaktoren auf das Schmerzempfinden genannt. Dieses ist sehr sensibel und kann durch die Umgebung und das ständige Erfragen der Schmerzintensität beeinflusst werden. Dieser Faktor kann kaum umgangen werden, schwächt die Validität dennoch leicht ab.

4.1.4 Relevanz der Ergebnisse

Die Studie weist eine sehr hohe Güte auf. Durch die grosse Stichprobe, das hochgewertete Design, die Transparenz und das hohe Evidenzlevel, weist die Studie eine hohe Repräsentativität auf. Die Ergebnisse der Studie sind daher glaubwürdig und generalisierbar einzuschätzen.

4.2 Übersicht über die Studie von Tveit, Halvorsen, Seiler und Rosland (2013)

Tabelle 12: Studie von Tveit et al. (2013, eigene Darstellung der Autorinnen)

Titel (Jahr)	Efficacy and side effects of intravenous remifentanil patient-controlled analgesia used in a stepwise approach for labour: an observational study. (2013)
Autorenschaft	Tveit, T., Halvorsen, A., Seiler, S. & Rosland, J.
Land, Sprache	Unklar, vermutlich Norwegen, Englisch
Journal	International Journal of Obstetric Anesthesia
Hypothese	Die Remifentanil-PCA mit einem variablen, schrittweisen Bolus-Dosierungsschema ohne Hintergrundinfusion könnte eine effektive Analgesie mit akzeptablen maternalen und neonatalen Nebenwirkungen während der EP und AP sein.
Setting	Unklar, vermutlich im Staatlichen Krankenhaus Sørlandet Hospital Kristiansand in Norwegen
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • physischer Status I oder II der American Society of Anesthesiologists • unkomplizierte Schwangerschaft bei 37–40 SSW • Gebärmutterkontraktionen • Muttermundsdilatation > 3 cm • vaginale Geburt wird angestrebt • gesunder Einling in Schädellage • physiologisches CTG
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Kontraindikationen für Remifentanil • verabreichtes Pethidin innerhalb der letzten 8 h • Wunsch nach PDA
Stichprobe	41 Frauen, Gelegenheitsstichprobe, keine Kontrollgruppe
Methodik	Quantitativer Forschungsansatz
Design	Kohortenstudie, Laufzeit unbekannt

Fortsetzung Tabelle 12	
Intervention	Remifentanil-PCA mit Anfangsdosis von 0.15 µg/kg Lean-Body-Weight (= Körpergrösse [kg] – 100) und einer Sperrfrist von 2 min. Dosissteigerung ist nach definierten Kriterien alle 15 min möglich. Es gibt keine Grenze der maximalen Bolusdosis. Es ist keine Hintergrundinfusion vorhanden. Die PCA-Pumpe darf bis zur Geburt verwendet werden.
Messinstrument	VAS zur Erhebung der Schmerzintensität alle 15 min
Statistische Verfahren	<ul style="list-style-type: none"> • unabhängiger und gepaarter t-Test ($p < 0.05$) • VAS: segmentiertes lineares Mischmodell für wiederholte Messungen mit zufälligem Schnittpunkt
Ergebnisse	<ul style="list-style-type: none"> • 1 h nach Therapiebeginn fiel der VAS um 30 mm ab. • durchschnittliche max. Schmerzreduktion um 47 mm (60 %, $p < 0.01$). • im Geburtsverlauf steigt VAS trotz steigender Remifentanil-Dosis, bleibt jedoch signifikant tiefer als der Ausgangswert ($p < 0.05$). • PDA: 3 Frauen, 1 aufgrund unzureichender Analgesie, 2 aufgrund geburtshilflicher Indikationen • vaginaloperative Geburtsbeendigung: 7 Frauen • Sectio: 3 Frauen
Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> • offenes, beobachtendes Studiendesign rekrutierte Patientinnen, welche diese systemische Opioid-Analgesie statt ihrer Alternativen einsetzen wollten. • kleine Stichprobengrösse • gemischte Parität zur Erhöhung der Stichprobengrösse
Finanzierung	Sponsoren: <ul style="list-style-type: none"> • Sørlandet Hospital HF • Sørlandets kompetansefond • Helse Sør-Øst, Norwegen
Evidenzlevel	IIb, nach Philips et al. (1998, modifiziert nach Jeremy Howick, 2009)

4.2.1 Beschreibung der Studie

Die Kohortenstudie mit quantitativem Forschungsdesign erhob bei 41 Gebärenden, welche eine Remifentanil-PCA erhielten, diverse Daten. Die Hypothese der Forschenden war, dass Remifentanil-PCA mit stufenweisem Bolus-Dosierungsschema ohne Hintergrundinfusion eine effektive Analgesie mit akzeptablen maternalen und neonatalen Nebenwirkungen während der EP und AP sein könnte. Neben der Schmerzintensität, dem Geburtsmodus und der Notwendigkeit einer PDA untersuchten die Forschenden diverse Faktoren zur Erfassung von maternalen und neonatalen Nebenwirkungen.

4.2.2 Stärken

Die Stärken dieser Studie liegen in der breit gefächerten Datenerhebung mit einer Vielzahl von Variablen. Die Forschenden zeigen strukturiert den bisherigen Forschungsstand auf. Die genaue Beschreibung der Medikamentenverabreichung und der Schmerzerfassung beeinflusst die Durchführungsobjektivität zudem positiv.

4.2.3 Schwächen

Es ist keine Beschreibung des Studiensettings vorhanden. Für ein quantitatives Forschungsdesign verfügt die Studie über eine zu geringe Stichprobengröße. Zudem weisen Resultate in den Tabellen darauf hin, dass einige Datensätze unvollständig sind und diverse Variablen bei den Probandinnen nicht erhoben wurden. Diese erheblichen Mängel führen zu einer ungenügenden Nachvollziehbarkeit und Replizierbarkeit der Studie.

4.2.4 Relevanz der Ergebnisse

Die Studie weist einige Mängel auf, welche die Interpretation der Resultate erschweren. Die unvollständige Methodik sowie der intransparente Umgang mit den Datensätzen schwächen die Glaubwürdigkeit und Aussagekraft der Studie. Die Resultate, welche sich auf den Geburtsmodus, das Schmerzempfinden sowie die Notwendigkeit einer PDA beziehen sind jedoch von ausreichender Güte. Aus diesem Grund sind die Ergebnisse als relevant zu bewerten.

4.3 Übersicht über die Metaanalyse von Schnabel, Hahn, Broscheit, Muellenbach, Rieger, Roewer und Kranke (2012)

Tabelle 13: Metaanalyse von Schnabel et al. (2012, eigene Darstellung der Autorinnen)

Titel (Jahr)	Remifentanil for labour analgesia: a meta-analysis of randomised controlled trials. (2012)	
Autorenschaft	Schnabel, A., Hahn, N., Broscheit, J., Muellenbach, R., Rieger, L., Roewer, N. & Kranke, P.	
Land, Sprache	Unklar, vermutlich Deutschland, Englisch	
Journal	European Journal of Anaesthesiology	
Ziel	Die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Remifentanil im Vergleich zu anderen analgetischen Verfahren unter der Geburt.	
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit der Remifentanil-PCA mit einer anderen analgetischen Methode unter der Geburt, unabhängig von Alter, Sprache und Herkunft der Studien • gesunde Schwangere am Termin 	
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Drogenmissbrauch in der Anamnese • Allergie gegen Remifentanil • eingeschränkte Leber- und/oder Nierenfunktion 	
Methodik	Sekundäranalyse von 12 RCTs*	
Design	Metaanalyse, Laufzeit unbekannt (bis 01. August 2011)	
Datenerhebung	Systematische Suche im zentralen Register der Cochrane Library und Medline, bis 1. August 2011.	
Effektschätzer	<ul style="list-style-type: none"> • mittlere Differenz • Relatives Risiko • Konfidenzintervalle • statistische Heterogenität anhand I²-Test • Signifikanzniveau mittels P-Wert ≤ 0.05 ermittelt • Qualitätseinschätzung der Studien nach Oxford 	
Dosierungen	Remifentanil-PCA (208 Frauen): <ul style="list-style-type: none"> • 3 Studien: 0.5 µg/kg, Sperrfrist 2 min • 5 Studien: unterschiedliche Dosierungen zw. 0.27–0.93 µg/kg, Sperrfrist 2–4.5 min 	Pethidin (209 Frauen): <ul style="list-style-type: none"> • i. m. fix (2 Studien): 50–100 mg • i. m. nach Gewicht (2 Studien): 1 mg/kg • i. v. fix (1 Studie): 150 mg • i. v. PCA (3 Studien): 0.06–0.2 mg/kg, Sperrfrist 5–10 min

Fortsetzung Tabelle 13	
Ergebnisse	<p>Acht Studien vergleichen Remifentanyl mit Pethidin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In allen 8 Studien weist Remifentanyl einen niedrigeren mittleren Schmerzwert nach 1 h auf ($P < 0.001$), jedoch mit signifikanter Heterogenität ($I^2 = 64\%$). Die anschließende Subgruppenanalyse untersuchte den Einfluss verschiedener Remifentanyl PCA-Einstellungen: Ein fixer Remifentanyl-Bolus führte nach 1 h zu einem kleineren mittleren Unterschied der Schmerzscores zwischen den beiden Gruppen als variable Remifentanyl Bolusgaben. Die Verwendung einer kontinuierlichen Infusion mit Remifentanyl war mit einem grösseren mittleren Unterschied in den Schmerzscores verbunden als ohne. • Die PDA zeigte geringere Schmerzwerte im Vergleich zu Remifentanyl ($P < 0.003$). • In 4 Studien wies Remifentanyl ein geringeres Risiko auf, dass die Gebärende eine PDA benötigte ($P < 0.001$). • In 6 Studien wurde untersucht, ob es Unterschiede im Geburtsmodus gab. Es gab keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Rate der Spontangeburt oder der vaginaloperativen Geburtsbeendigungen. Das Risiko für eine Sectio war in der Remifentanylgruppe reduziert, aber die Differenz erreichte keine statistische Signifikanz.
Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> • für das Forschungsdesign zu wenig Gebärende ($n = 417$) und RCTs ($n = 8$) • moderate Heterogenität $> 30\%$ • unterschiedliche Standards bei den jeweiligen RCTs bezüglich Anwendung der Remifentanyl-PCA • teilweise fehlende Zahlenangaben bei Ergebnissen
Finanzierung	Keine Angaben, es bestanden keine Interessenskonflikte
Evidenzlevel	Ia, methodisch hochwertige Metaanalyse, nach Philips et al. (1998, modifiziert nach Jeremy Howick, 2009)

4.3.1 Beschreibung der Studie

Die Metaanalyse von Schnabel et al. (2012) vergleicht die Effizienz und Sicherheit von Remifentanyl mit anderen analgetischen Verfahren unter der Geburt und bezieht sich dabei auf 12 RCTs, wovon 8 RCTs Remifentanyl mit Pethidin vergleichen. 208 Gebärende erhielten Remifentanyl und 209 Frauen erhielten Pethidin. Ausgeschlossen wurden Frauen mit Drogenmissbrauch oder Allergien gegen Remifentanyl und einer Beeinträchtigung der Leber und/oder Nierenfunktion. Die Forschenden definierten als primäres Ergebnis die Konversionsrate* zur PDA und als sekundäres Ergebnis den Schmerzscores. Weitere Ergebnisdaten waren der Geburtsmodus, die maternale Zufriedenheit sowie maternale und fetale Nebenwirkungen.

4.3.2 Stärken

Die methodische Vorgehensweise bei der Auswahl und Zusammenfassung der Studien ist nachvollziehbar und konsistent. Es waren mehrere Forschende an der Datenextraktion beteiligt. Bei Meinungsverschiedenheiten wurde ein weiterer Forscher beigezogen. Dadurch wurde die Replizierbarkeit und Nachvollziehbarkeit positiv beeinflusst. Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden adäquat gewählt. Die Evidenzstärke der eingeschlossenen Studien wurde anhand des Oxford-Scores transparent dargestellt. Es wurden transparente Angaben bezüglich Evidenzstärke der eingeschlossenen RCTs gemacht. Durch das Ausbleiben von Interessenskonflikten konnte eine unverzerrte Objektivität gewährleistet werden. Weiter wird positiv bewertet, dass die Forschenden für den Einbezug nicht publizierter RCTs Kontakt zu den Forschenden aus den Referenzlisten aufnahmen. Das Fehlen nicht publizierter Studien hätte bei der Erarbeitung der Metaanalyse zu einer Verzerrung der Gesamtergebnisse führen können. Somit unterstützte dieses Vorgehen die Genauigkeit und Zuverlässigkeit der Ergebnisse, welche anhand des Forest Plot übersichtlich dargestellt wurden.

4.3.3 Schwächen

Es ist negativ zu werten, dass insgesamt zu wenig Gebärende und zu wenig RCTs inkludiert wurden. Ebenfalls gab es zu wenig Berichte über negative maternale oder fetale Nebenwirkungen. Demzufolge sollte das verwendete Effektmass der mittleren Differenz und des gepoolten relativen Risikos mit Vorsicht interpretiert werden. Dadurch ist eine aussagekräftige Risiko-Nutzen-Analyse unmöglich. Aufgrund der moderaten Heterogenität könnte es deshalb auch zu einer Verzerrung der Ergebnisse gekommen sein. Die erhöhte Heterogenität könnte durch die verschiedenen Studienprotokolle mit Unterschieden betreffend Dosis, Verabreichungsart, zeitlicher Verabreichung und Lockout-Intervallen erklärt werden. Teilweise wurden keine Zahlenangaben bei den Ergebnissen angegeben, was die Transparenz und Nachvollziehbarkeit mindert.

4.3.4 Relevanz der Ergebnisse

Es gibt gute Belege dafür, dass die Remifentanil-PCA eine bessere Analgesie bietet als intravenöses oder intramuskuläres Pethidin. Dennoch wurden insgesamt zu wenig RCTs und Gebärende miteinbezogen. Für die Entwicklung angemessener Empfehlungen wird eine Vielzahl von grossangelegten RCTs benötigt. Aus diesem Grund ist eine aussagekräftige Risiko-Nutzen-Analyse unmöglich.

5 Diskussion

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse der untersuchten Studien einander gegenübergestellt und diskutiert. Die Resultate werden mit dem theoretischen Hintergrund in Verbindung gebracht und aus den daraus resultierenden Erkenntnissen wird ein Bezug zur Fragestellung hergestellt.

5.1 Gegenüberstellung der relevanten Ergebnisse

Zur besseren Übersicht und Verständlichkeit werden nachfolgend die beiden Studien und die Metaanalyse beurteilt, bevor die Ergebnisse in Bezug auf die Fragestellung diskutiert werden.

Die Studie von Wilson et al. (2018) ist eine grossangelegte randomisierte Fall-Kontroll-Studie mit dem zweithöchsten Evidenzlevel Ib nach Philips et al. (1998, modifiziert nach Jeremy Howick, 2009). Sie weist eine sehr hohe Objektivität, Reliabilität und Validität auf. Es konnten keine bedeutsamen Schwächen ausgemacht werden, welche in Bezug auf die Fragestellung relevant sind.

Die Studie von Tveit et al. (2013) ist eine Kohortenstudie mit dem Evidenzlevel IIb nach Philips et al. (1998, modifiziert nach Jeremy Howick, 2009). Es bestehen teils grosse Informationslücken bezüglich des methodischen Vorgehens sowie der unvollständigen Darlegung der Resultate. Aufgrund dessen ist die Transparenz und Nachvollziehbarkeit eingeschränkt. Die Objektivität ist in begrenzter Form gegeben, wobei die Reliabilität und Validität unzureichend sind.

Die Metaanalyse von Schnabel et al. (2012) umfasst 12 RCTs in einer Sekundäranalyse. Darin vergleichen acht Studien die intravenöse Remifentanil-PCA mit der intramuskulären Pethidin-Injektion. Sie verfügt über das Evidenzlevel Ia nach Philips et al. (1998, modifiziert nach Jeremy Howick, 2009). Kritisch zu betrachten ist die geringe Anzahl an RCTs sowie die kleine Gesamtstichprobengrösse. Trotz des hohen Evidenzlevels kann daher keine aussagekräftige Nutzen-Risikoanalyse der Remifentanil-PCA gemacht werden, was zu einer ungenügenden Validität führt. Zwischen den untersuchten Studien besteht eine moderate Heterogenität, was zu Verfälschungen der Resultate führen könnte. Es ist positiv zu werten, dass Schnabel et al. (2012) nichtpublizierte RCTs miteinbezogen haben und dadurch den Publikationsbias weitgehend reduzieren konnten. Die Objektivität dieser Metaanalyse ist sehr hoch einzustufen obwohl die Reliabilität leicht reduziert ist.

Die Vorgehensweisen der Forschenden, die untersuchten Populationen sowie die Ein- und Ausschlusskriterien sind bei beiden Studien und der Metaanalyse annähernd kongruent. Daher ist ein adäquater Vergleich der Ergebnisse möglich. Die Metaanalyse von Schnabel et al. (2012) und die Studie von Wilson et al. (2018) vergleichen beide die intravenöse Remifentanil-PCA mit der intramuskulären Pethidin-Injektion unter der Geburt. Die Studie von Tveit et al. (2013) hingegen bezieht sich ausschliesslich auf die Verwendung der Remifentanil-PCA. Die Aussagekraft der Ergebnisse in Bezug auf die Fragestellung ist deshalb eingeschränkt.

In den beiden Studien sowie in der Metaanalyse wurden für die Remifentanil-PCA unterschiedliche Dosierungen und Sperrfristen verwendet (siehe Tabelle 14). Während Wilson et al. (2018) für alle Probandinnen dieselbe Bolusdosis verwendete, wandten Tveit et al. (2013) ein variables Dosierungsschema an mit einer definierten Anfangsdosis. Diese konnte nach Bedarf gesteigert werden, wobei keine maximale Bolusdosis festgelegt wurde. In der Metaanalyse von Schnabel et al. (2012) nutzten die untersuchten Studien jeweils fixe Bolusdosen, die anhand des Körpergewichts berechnet wurden. Insgesamt unterscheiden sich die verabreichten Dosen stark voneinander. Die Anwendung von Pethidin variiert ebenfalls stark bezüglich der Dosierungen und Applikationsformen (siehe Tabelle 14). In der Studie von Wilson et al. (2018) wurden fixe Dosen intramuskulär appliziert. Die Metaanalyse von Schnabel et al. (2012) untersucht vier Studien mit intramuskulärer Pethidin-Injektion, eine Studie mit intravenöser Injektion und drei Studien mit intravenöser Pethidin-PCA. Die unterschiedliche Applikation von Remifentanil und Pethidin erschwert die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse. Zudem beinhaltet die Metaanalyse von Schnabel et al. (2012) Studien, welche Pethidin intravenös verabreicht haben. Dies könnte die Ergebnisse dieser Arbeit verfälschen und die Aussagekraft in Bezug auf die Fragestellung reduzieren.

Tabelle 14: Angewandte Dosierungen von Remifentanyl und Pethidin in den untersuchten Studien und der Metaanalyse (eigene Darstellung der Autorinnen)

Studie/Metaanalyse	Remifentanyl	Pethidin
Wilson et al. (2018)	PCA: 40 µg, Sperrfrist 2 min, ggf. 30 µg	100 µg i. m., alle 4h b. B., max. 400 µg in 24 h
Tveit et al. (2013)	PCA: Anfangsdosis 0.15 µg/kg lean-body-weight, variables Dosierungsschema nach Bedarf, keine maximale Bolusdosis, Sperrfrist 2 min	–
Schnabel et al. (2012)	PCA: <ul style="list-style-type: none"> • 3 Studien: 0.5 µg/kg, Sperrfrist 2 min • 5 Studien: unterschiedliche Dosierungen zwischen 0.27–0.93 µg/kg, Sperrfrist 2–4.5 min 	<ul style="list-style-type: none"> • 2 Studien i. m. fix: 50–100 mg • 2 Studien i. m. nach Gewicht: 1 mg/kg • 1 Studie i. v. fix: 150 mg • 3 Studien i. v. PCA: 0.06–0.2 mg/kg, Sperrfrist 5–10 min

5.1.1 Schmerzlinderung

Beide Studien sowie die Metaanalyse weisen der Remifentanyl-PCA eine hohe analgetische Wirkung zu. Sie erhoben die Schmerzintensität alle anhand des Schmerzerfassungsinstruments VAS (siehe Kapitel 3.1.3). In der Studie von Wilson et al. (2018) liegt der mediane Schmerzscore von Remifentanyl um 13.91 Punkte tiefer als derjenige von Pethidin und zeigt dabei eine Signifikanz von $p = 0.0003$ auf. Beim maximalen Schmerzscore liegt Remifentanyl 4.44 Punkte tiefer als Pethidin und erreicht damit keine statistische Signifikanz ($p = 0.18$). In der Metaanalyse von Schnabel et al. (2012) zeigen alle acht RCTs, dass Remifentanyl-PCA nach einer Stunde einen signifikant ($p < 0.001$) niedrigeren mittleren Schmerzscore aufweist als Pethidin. Dieses Resultat verfügt jedoch über eine hohe Heterogenität ($I^2 = 64\%$), welche das Ergebnis verfälschen könnte. Sie beruht auf den unterschiedlichen Anwendungen der Remifentanyl-PCA bei den einzelnen RCTs. Trotz dieser hohen Heterogenität kann das Ergebnis des höheren analgetischen Effekts einer Remifentanyl-PCA im Vergleich zu Pethidin als aussagekräftig erachtet werden, da dieses Resultat durch die Studie von Wilson et al. (2018) bestätigt wird. Obwohl die Studien aus der Metaanalyse teils unterschiedliche Dosierungen, Sperrfristen und Applikationsarten von Remifentanyl und Pethidin verwendeten, konnten alle ein signifikant niedrigeres Schmerzempfinden mit Remifentanyl feststellen verglichen mit Pethidin. Demnach kann davon ausgegangen werden, dass Remifentanyl unabhängig

von seiner Dosierung eine signifikant bessere Schmerzlinderung erzielt. Dabei spielt die Applikationsform von Pethidin keine Rolle. Die höhere analgetische Wirkung wird durch die analgetische Potenz bestätigt, wonach Remifentanil über einen 1250- bis 3000-fach höheren Wert verfügt als Pethidin (siehe Kapitel 3.2.2) (Larsen, 2018b, Graefe, 2016). Das RemiPCA SAFE Network© (2019) zeigt bezüglich Schmerzreduktion in Abbildung 8, dass in der klinischen Anwendung ausserhalb von Studien, der maximale Schmerzscore mit Remifentanil-PCA niedriger ist als vor deren Anwendung. In der Studie von Tveit et al. (2013) sinkt eine Stunde nach Therapiebeginn mit Remifentanil-PCA der VAS um 30 mm ab. Die maximale Schmerzreduktion beträgt 47 mm (60 %), mit einer Signifikanz von $p < 0.01$. Der Schmerzscore bleibt mit Remifentanil stets signifikant unter dem Ausgangswert vor Therapiebeginn.

Obwohl beide Studien und die Metaanalyse dasselbe Schmerzerfassungsinstrument verwendeten, untersuchten sie unterschiedliche Aspekte bezüglich der Schmerzintensität. Die Ergebnisse können somit nicht direkt miteinander verglichen werden. Zudem wurde die Schmerzintensität bei Wilson et al. (2018) und Tveit et al. (2013) mit 30 min bzw. 15 min in unterschiedlichen Intervallen erhoben. Bei der Metaanalyse von Schnabel et al. (2012) fehlt die Angabe diesbezüglich gänzlich. Dies führt zusätzlich zu einer leicht erschwerten Vergleichbarkeit. Es kann jedoch abgeleitet werden, dass die Remifentanil-PCA bei allen vorliegenden Daten das Schmerzempfinden bei Gebärenden am Termin signifikant reduzieren kann. Zudem zeigen die Metaanalyse von Schnabel et al. (2012) und die Studie von Wilson et al. (2018), dass die Remifentanil-PCA eine signifikant höhere analgetische Wirksamkeit aufweist im Vergleich zur intramuskulären Pethidin-Injektion.

5.1.2 Notwendigkeit einer PDA

Vier RCTs der Metaanalyse von Schnabel et al. (2012) machen eine Aussage über die Notwendigkeit einer PDA unter der Verwendung von Remifentanil und Pethidin. Insgesamt ist die Konversionsrate bei der Verwendung einer Remifentanil-PCA signifikant ($p < 0.001$) niedriger als diejenige von Pethidin. Dieses Resultat wird von Wilson et al. (2018) bestätigt. In ihrer Studie wurden in der Remifentanilgruppe mit 19 % signifikant ($p = 0.0003$) weniger PDAs gelegt als in der Pethidingruppe mit 41 %. Die aktuellen Daten aus dem RemiPCA SAFE Network© (2019) zeigen mit 19.7 % eine ähnliche Konversionsrate mit Remifentanil-PCA. Eine deutlich tiefere Konversionsrate zeigt die Studie von Tveit et al. (2013). Hier erhielten drei von 41 Gebärenden mit Remifentanil-PCA eine PDA. Dies entspricht einer Konversionsrate von ca. 7 %, wobei keine Aussage zur statistischen

Signifikanz vorliegt. Die niedrigere Konversionsrate könnte am variablen Dosierungsschema liegen, welche in der Studie angewandt wurde. Dadurch konnte die Dosierung jeweils individuell dem Bedürfnis der Gebärenden angepasst werden und so die notwendige Schmerzlinderung erzielen.

Die Datenerhebung bezüglich der Häufigkeit einer PDA konnte eindeutig vorgenommen werden. Diese Resultate sind daher durchaus miteinander vergleichbar. Den Resultaten von Schnabel et al. (2012) und Wilson et al. (2018) kann eine hohe Aussagekraft zugesprochen werden, da die Ergebnisse kongruent sind mit jeweils ausreichender statistischer Signifikanz. Zudem weisen beide ein hohes Evidenzlevel auf und das RemiPCA SAFE Network© (2019) kommt zu ähnlichen Zahlen. Schnabel et al. (2012) liefern keine klaren Häufigkeitsangaben bezüglich Konversionsrate, was die Transparenz mindert. Dennoch ist das Resultat aussagekräftig und statistisch signifikant. Die Studie von Tveit et al. (2013) bestätigt eine geringe Notwendigkeit einer PDA bei der Verwendung einer Remifentanil-PCA. Aufgrund der fehlenden Angabe bezüglich Signifikanz ist dieses Ergebnis jedoch nicht aussagekräftig. Der ausbleibende Einbezug von Pethidin verunmöglicht einen Vergleich mit den anderen Studien.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Notwendigkeit einer PDA unter dem Einsatz einer Remifentanil-PCA geringer ist als unter demjenigen von Pethidin.

5.1.3 Geburtsmodus

In der Metaanalyse von Schnabel et al. (2012) vergleichen sechs RCTs den Geburtsmodus in der Remifentanilgruppe mit derjenigen der Pethidingruppe. Es lassen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf den Geburtsmodus aufzeigen. Das Risiko für eine Sectioentbindung ist mit Remifentanil-PCA geringer als mit Pethidin, jedoch ohne eine statistische Signifikanz zu erreichen. In der Studie von Wilson et al. (2018) zeigen beide Analgesien eine identische Sectorate von 21 % auf. Die Sectorate unter der Verwendung einer Remifentanil-PCA ist in der Studie von Tveit et al. (2013) mit ca. 7 % deutlich niedriger als in der Studie von Wilson et al. (2018). Die Schweizer Daten aus dem Jahr 2018 (RemiPCA SAFE Network©, 2019) zeigen mit 9.4 % eine deutlich niedrigere Sectorate als in der Studie von Wilson et al. (2018) und sind vergleichbar mit dem Resultat von Tveit et al. (2013).

In der Studie von Wilson et al. (2018) ist die Rate an vaginaloperativen Geburtsbeendigungen mit Remifentanil-PCA mit 15 % signifikant ($p = 0.008$) niedriger im

Vergleich zu Pethidin mit 26 %. Die Rate der Remifentanilgruppe ist vergleichbar mit den Ergebnissen der Studien von Tveit et al. (2013), die eine Rate von 17 % aufweist. Die Schweizer Daten aus dem Jahr 2018 (RemiPCA SAFE Network©, 2019) zeigen mit 12.3 % vaginaloperativen Geburtsbeendigungen ebenfalls ein ähnliches Resultat wie Wilson et al. (2018). Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die Daten des RemiPCA SAFE Networks© (2019) den klinischen Alltag reflektieren und an keine Randomisierung gebunden sind.

Die Daten zum Geburtsmodus liessen sich eindeutig erheben, was eine direkte Vergleichbarkeit der Ergebnisse ermöglicht. Die Studie von Tveit et al. (2018) schloss die Gebärenden aus der Studie aus, sobald sie eine PDA erhielten. Die Daten bis zur PDA-Einlage wurden in die Studie miteinbezogen. In der Studie von Wilson et al. (2018) wurde lediglich die Schmerzerfassung für die Studie gestoppt. Die Raten an Sectiones und an vaginaloperativen Geburtsbeendigungen schliessen somit alle Gebärenden mit ein, welche primär Remifentanil-PCA bzw. Pethidin erhielten einschliesslich derjenigen, die zur PDA konvertierten. Die signifikant höhere Rate an vaginaloperativen Geburtsbeendigungen in der Pethidgruppe der Studie von Wilson et al. (2018) könnte daher erhöht sein, weil Pethidin eine geringere Schmerzlinderung erreicht (siehe Kapitel 5.1.1), wodurch häufiger eine Konversion zur PDA nötig ist (siehe Kapitel 5.1.2), was wiederum ein erhöhtes Risiko an vaginaloperativen Geburtsbeendigungen mit sich bringt. Aus der Metaanalyse von Schnabel et al. (2012) geht nicht hervor, wie die einzelnen Studien die Datenerhebung nach PDA-Einlage gehandhabt haben und inwiefern diese in die Resultate einbezogen worden sind.

Schnabel et al. (2012) und Wilson et al. (2018) widersprechen sich in Bezug auf die vaginaloperativen Geburtsbeendigungen. Trotz des hohen Evidenzlevels von Schnabel et al. (2012) ist den Resultaten von Wilson et al. (2018) eine höhere Gewichtung beizumessen, aufgrund der unzureichenden Validität der Studie von Schnabel et al. (2012). Des Weiteren fehlen bei der Metaanalyse von Schnabel et al. (2012) konkrete Zahlenangaben der Resultate, dies erschwert die Nachvollziehbarkeit und Transparenz. Das RemiPCA SAFE Network© (2019) und Tveit et al. (2013) untermauern mit der Häufigkeitsangabe von vaginaloperativen Geburtsbeendigungen bei Remifentanil-PCA das Resultat von Wilson et al. (2018), jedoch ohne diese mit einer Signifikanz zu belegen.

In Bezug auf die Sectiorate zeigen sowohl die Studie von Wilson et al. (2018) als auch die Metaanalyse von Schnabel et al. (2012) keine statistische Signifikanz zwischen der

Remifentanilgruppe und der Pethidingruppe. Die Studie von Tveit et al. (2013) sowie die Daten aus dem RemiPCA SAFE Network© (2019) kommen zu vergleichbaren Sectoriaten. Es wird jedoch kein Vergleich zu Pethidin hergestellt und ist daher nicht aussagekräftig in Bezug auf die Fragestellung.

Aus den Ergebnissen zum Geburtsmodus kann geschlossen werden, dass das Risiko für eine vaginaloperative Geburtsbeendigung mit Remifentanil-PCA geringer ist als mit Pethidin. Es können keine Unterschiede in Bezug auf die Sectoriate festgestellt werden. Unklar ist, ob und inwiefern die verschiedenen Anwendungen und Dosierungen von Pethidin und Remifentanil einen Einfluss auf die Resultate zum Geburtsmodus haben.

5.2 Beantwortung der Fragestellung

Anhand der untersuchten Literatur lässt sich die Fragestellung dieser Arbeit beantworten. Zur besseren Verständlichkeit wird sie hier nochmals aufgeführt: Welche Unterschiede lassen sich in evidenzbasierter Literatur zwischen der intravenösen Remifentanil-PCA und der intramuskulären Pethidin-Injektion unter der Geburt am Termin, in Bezug auf die Schmerzlinderung, die Notwendigkeit einer PDA und den Geburtsmodus im weiteren Geburtsverlauf aufzeigen?

Die vorliegenden Daten zeigen, dass das Schmerzempfinden bei Gebärenden am Termin mit einer Remifentanil-PCA signifikant reduziert werden kann. Gemäss der Metaanalyse von Schnabel et al. (2013) sowie der Studie von Wilson et al. (2018) kann der intravenösen Remifentanil-PCA eine signifikant höhere analgetische Wirksamkeit zugesprochen werden als der intramuskulären Pethidin-Injektion.

Beide Studien und die Metaanalyse sowie die Daten aus dem RemiPCA SAFE Network© (2019) zeigen eine niedrige Rate bezüglich der Notwendigkeit einer PDA unter der Verwendung einer Remifentanil-PCA. Insgesamt weisen die Studie von Wilson et al. (2018) und die Metaanalyse von Schnabel et al. (2012) eine signifikant niedrigere Konversionsrate auf bei der Verwendung einer Remifentanil-PCA im Vergleich zu Pethidin.

In Bezug auf den Geburtsmodus kommen die analysierten Studien zu keiner absoluten Übereinstimmung. Aufgrund der hohen Güte der Studie von Wilson et al. (2018) und der mangelnden Validität sowohl bei der Metaanalyse von Schnabel et al. (2012) als auch bei der Studie von Tveit et al. (2013) ist dem Ergebnis von Wilson et al. (2018) die grösste Aussagekraft zuzusprechen. Es kann daher bei einer Analgesie mit Remifentanil-PCA von

einer tieferen Rate an vaginaloperativen Geburtsbeendigungen ausgegangen werden als mit Pethidin. Wenn die Daten der Gebärenden, welche zur PDA konvertierten eingeschlossen werden, wird dieser Effekt noch verstärkt. Hinsichtlich der Häufigkeit an Sectiones zeigen die Studie von Wilson et al. (2018) und die Metaanalyse von Schnabel et al. (2012) keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

6 Schlussfolgerungen

In diesem Kapitel wird ein Bezug der Resultate zur Praxis hergestellt. Anschliessend werden Limitationen und der weitere Forschungsbedarf dieser Arbeit beschrieben, gefolgt von einem abschliessenden Fazit.

6.1 Theorie-Praxis-Transfer

Die Schlüsselfunktion der Hebamme im Schmerzmanagement umfasst unter anderem, den Schmerz auf ein für die Gebärende erträgliches Mass zu senken. Die Autorinnen dieser Arbeit erachten die Remifentanil-PCA als eine gute Analgesie für Frauen, welche unter der Geburt an ihre Schmerzgrenzen stossen und die alternativen Mittel zur Schmerzlinderung ausgeschöpft sind. In den untersuchten Studien weist die intravenöse Remifentanil-PCA eine höhere analgetische Wirkung und eine geringere Notwendigkeit einer PDA auf im Vergleich zur intramuskulären Pethidin-Injektion. Die Autorinnen sehen zwischen diesen beiden Resultaten einen direkten Zusammenhang. Durch die tiefere analgetische Wirkung von Pethidin, ist diese Analgesie für einen Teil der Gebärenden ungenügend (37–41 %). Daher greifen sie vermehrt auf eine PDA zurück. Umgekehrt scheint die Remifentanil-PCA für viele Frauen unter der Geburt eine ausreichende Schmerzlinderung zu bieten, so dass eine PDA seltener notwendig ist (7–19.7 %). Eine niedrigere PDA-Rate bedeutet wiederum weniger Risiken und Folgeinterventionen für Mutter und Kind, wie beispielsweise vaginaloperative Geburtsbeendigungen aufgrund von Wehenschwäche oder reduziertem Pressreflex (Stiefel et al., 2012). Die Daten des RemiPCA SAFE Network© (2019) zeigen, dass die Rate an vaginaloperativen Geburtsbeendigungen sowie Sectiones deutlich höher ist bei Gebärenden, welche von der Remifentanil-PCA zur PDA konvertierten. Durch die Umgehung einer PDA kann der physiologische Geburtsprozess besser gefördert werden, da die Mobilität der Frau weitgehend erhalten bleibt. Aus den Studienergebnissen geht hervor, dass bei einer Analgesie mit Pethidin die Wahrscheinlichkeit für eine vaginaloperative Geburtsbeendigung höher ist als mit Remifentanil-PCA. Ein solcher Eingriff geht mit einem erhöhten Risiko für diverse maternale und neonatale Folgeschäden einher (siehe Kapitel 3.6.2). Mit einer Remifentanil-PCA können daher Mutter und Kind vor solchen Folgeschäden bewahrt werden. Ein weiterer Vorteil von Remifentanil ist die Applikation über eine PCA-Pumpe. Dadurch, dass die Frau die Bolusverabreichung per Knopfdruck selber steuern kann, wird ihr ermöglicht, ihre eigene Schmerzgrenze zu erfahren und aktiv am Geburtsgeschehen mitzuwirken. Dies fördert die Autonomie und die Selbstwirksamkeit

der Frau. Des Weiteren erlaubt die PCA-Pumpe eine Dosierung, welche individuell auf die Bedürfnisse der Frau angepasst werden kann. Ein Benefit von Remifentanyl gegenüber Pethidin liegt in der Möglichkeit, es bis unmittelbar vor der Kindsgeburt anzuwenden. Dies verdankt Remifentanyl seiner deutlich kürzeren Halbwertszeit (siehe Kapitel 3.3.2).

Die Autorinnen schliessen aus den gewonnenen Erkenntnissen, dass hinsichtlich der vorliegenden Fragestellung die intravenöse Remifentanyl-PCA der intramuskulären Pethidin-Injektion überlegen ist. Remifentanyl kann somit bezüglich der berücksichtigten Aspekte für die Verwendung in der Praxis empfohlen werden.

Die Verwendung des geeignetsten Analgetikums ist nur ein Bestandteil des optimalen Schmerzmanagements unter der Geburt. Ein wesentlicher Teil stellt die bedürfnisorientierte Hebammenbetreuung dar. Stiefel et al. (2013) beschreiben, dass unter anderem ein respektvoller Umgang, die Wahrung der Intimsphäre und die fortlaufende Information durch die Hebamme helfen, dem Kreislauf Angst-Verspannung-Schmerz positiv entgegenzuwirken. Diese Aspekte können das Schmerzempfinden unter der Geburt verbessern. Die Autorinnen empfehlen aus diesen Gründen den Hebammen in der Praxis ihre eigene Rolle im Schmerzmanagement zu reflektieren.

Die Studie von Wilson et al. (2018) ist das erste grossangelegte RCT mit qualitativ hochwertiger Güte. Die Forschenden kamen zu neuen Erkenntnissen, welche zu einem Umdenken in der Geburtshilfe führen könnten. Die daraus resultierenden Ergebnisse sind aussagekräftig und lassen sich in die Praxis implementieren. Aus diesem Grund empfehlen die Autorinnen eine Überarbeitung des Einsatzes der bestehenden Analgesieverfahren in der Geburtshilfe.

Aufgrund der Limitationen dieser Arbeit (siehe Kapitel 6.2) können keine abschliessenden Empfehlungen für die Anwendung der intravenösen Remifentanyl-PCA oder der intramuskulären Pethidin-Injektion abgegeben werden.

6.2 Limitationen und Forschungsbedarf

Eine aussagekräftige Chancen-Nutzen-Analyse lässt sich nur unter Einbezug aller relevanten Faktoren erstellen. Um die vorgegeben Rahmenbedingungen dieser Bachelorarbeit einhalten zu können, konnte beim Vergleich der beiden Opiode lediglich ein Teil der relevanten Aspekte berücksichtigt werden: die Schmerzlinderung, die Notwendigkeit einer PDA und der Geburtsmodus. Weitere Interessante Aspekte wären die maternalen und neonatalen Nebenwirkungen sowie die Zufriedenheit der Mutter mit der Analgesie.

Die aktuelle Studienlage, welche Remifentanil und Pethidin unter der Geburt vergleicht, ist begrenzt. Die limitierte Datenlage führte dazu, dass lediglich zwei Studien und eine Metaanalyse in dieses Literaturreview eingeschlossen wurden, wovon sich eine Studie (Tveit et al., 2013) ausschliesslich auf die Verwendung von Remifentanil bezieht, ohne einen Vergleich zu Pethidin herzustellen. Die Gütekriterien der Studie von Tveit et al. (2013) und der Metaanalyse von Schnabel et al. (2012) sind mangelhaft. Zudem beinhaltet die Metaanalyse von Schnabel et al. (2012) insgesamt wenige RCTs und eine niedrige Gesamtstichprobengrösse. Weitere Schwächen der Studien werden im Kapitel 4 aufgeführt.

Die qualitativ hochwertige Studie von Wilson et al. (2018) kommt zu neuen Erkenntnissen bei der Verwendung einer Remifentanil-PCA. Diese sollten anhand weiterer grossangelegter RCTs weiter untersucht werden.

Ein Ziel dieser Arbeit ist es, Folgeintervention wie vaginaloperative Geburtsbeendigungen durch den generierten Wissenszuwachs zu reduzieren. In der Diskussion konnte gezeigt werden, dass Remifentanil gegenüber Pethidin in mehreren Punkten eine Überlegenheit aufweist. Die hohe analgetische Wirkung der Remifentanil-PCA konnte aufgezeigt und bestätigt werden und ist für viele Gebärende ausreichend. Die höchste schmerzlindernde Wirkung kann laut Larsen (2016c) durch eine PDA erzielt werden. Allerdings birgt die PDA diverse Risiken welche Folgeinterventionen mit sich bringen können. Aus diesen Gründen wäre es notwendig herauszufinden, ob Remifentanil eine Alternative zur PDA darstellt. Die diesbezügliche Datenlage ist ungenügend und weist damit eine Forschungslücke auf, weshalb weiterer Forschungsaufwand betrieben werden sollte.

6.3 Fazit

Aus dieser Arbeit geht hervor, dass die intravenöse Remifentanyl-PCA der intramuskulären Pethidin-Injektion in Bezug auf die Schmerzlinderung, die Notwendigkeit einer PDA und der Rate an vaginaloperativen Geburtsbeendigungen überlegen ist. Die bedürfnisorientierte Hebammenbetreuung bietet der Gebärenden verschiedene Hilfestellungen für den Umgang mit Geburtsschmerzen und ist dadurch bedeutsam für ein optimales Geburtserlebnis.

Verzeichnisse

Literaturverzeichnis

Alon, E., Dudler, J., Keel, P., Maritz-Mosimann, M., Maurer, K. und Sturzenegger, M. (2008). *Erfolgreiches Management von Schmerzpatienten*. Heruntergeladen von <https://www.pain.ch/fileadmin/media/pdf/erfolgreiches-management-von-schmerzpatienten.pdf>

Bartholomeyczik, S., Linhart, M., Mayer, H. & Mayer, H. (2008). *Lexikon der Pflegeforschung, Begriffe aus Forschung und Theorie*. München, Deutschland: Urban & Fischer.

Bundesamt für Statistik, (2012). Gesundheitsstatistik 2012. Heruntergeladen von: https://www.npg-rsp.ch/fileadmin/npg-rsp/Themen/BfS_2012_Gesundheitsstatistik.pdf

Chalubinski, K. (2016). Normale Geburt – Allgemeine Grundlagen. In H. Schneider, P. Husslein & K. Schneider (Hrsg.), *Die Geburtshilfe* (5. Aufl., S. 664–671). Berlin Heidelberg, Deutschland: Springer-Verlag.

Compendium.ch® (2012a). *Pethidin Streuli®*. Heruntergeladen von <https://compendium.ch/mpro/mnr/3072/html/de>

Compendium.ch® (2012b). *Pethidin HCl "Bichsel" 25 mg/ml, 50 mg/ml*. Heruntergeladen von <https://compendium.ch/mpro/mnr/23690/html/de>

Compendium.ch® (2015a). *Pethidin HCl Sintetica 50 mg/ml*. Heruntergeladen von <https://compendium.ch/mpro/mnr/4665/html/de>

Compendium.ch® (2015b). *Remifentanil Fresenius*. Heruntergeladen von <https://compendium.ch/mpro/mnr/22517/html/de>

Compendium.ch (2015c). *HCl Amino*. Heruntergeladen von <https://compendium.ch/mpro/mnr/1076/html/de>

Compendium.ch® (2017). *Ultiva®*. Heruntergeladen von <https://compendium.ch/mpro/mnr/28053/html/de>

- Fischer, T. (2011a). Schmerz – Nozizeption: Entstehung, Leitung und Wahrnehmung von somatischen Schmerzen. In Menche, N. (Hrsg.), *Pflege Heute*. (5. Aufl., S. 524–525). München, Deutschland: Elsevier GmbH.
- Fischer, T. (2011b). Schmerz – Beobachtungskriterien, Datenerhebung und Dokumentation. In Menche, N. (Hrsg.), *Pflege Heute*. (5. Aufl., S. 527–531). München, Deutschland: Elsevier GmbH.
- Fischer, T. (2011c). Schmerz – Schmerzschwelle und Schmerztoleranz. In Menche, N. (Hrsg.), *Pflege Heute*. (5. Aufl., S. 525). München, Deutschland: Elsevier GmbH.
- Graefe, K. (2016). Opioid-Analgetika und andere Opioidrezeptor-Agonisten. In K. Graefe, W. Lutz & H. Bönisch (Hrsg.) *Pharmakologie und Toxikologie* (2. Aufl., S. 228–239). Stuttgart, Deutschland: Georg Thieme Verlag KG.
- Hansmann, G. (2016). Erstversorgung von (Risiko-) Neugeborenen – *Erstversorgung und kardiopulmonale Reanimation*. In G. Hansmann (Hrsg.), *Neugeborenen-Notfälle – Erstversorgung und Intensivmedizin* (2. Aufl., S. 106–125). Stuttgart, Deutschland: Schattauer GmbH.
- Harder, U. (2013a). Geburtsleitung und Betreuung der Gebärenden in der Eröffnungsperiode – Geburtsbeginn. In A. Stiefel, C. Geist & U. Harder (Hrsg.), *Hebammenkunde – Lehrbuch für Schwangerschaft, Geburt, Wochenbett und Beruf* (5. Aufl., S. 299–302). Stuttgart, Deutschland: Hippokrates Verlag.
- Harder, U. (2013b). Die Nachgeburtsperiode – Plazentalösung und Plazentageburt. In A. Stiefel, C. Geist & U. Harder (Hrsg.), *Hebammenkunde – Lehrbuch für Schwangerschaft, Geburt, Wochenbett und Beruf* (5. Aufl., S. 336–339). Stuttgart, Deutschland: Hippokrates Verlag.
- Harder, U. (2013c). Erschwerte und forcierte Kopfentwicklung – Vaginal-operative Entbindung. In A. Stiefel, C. Geist & U. Harder (Hrsg.), *Hebammenkunde – Lehrbuch für Schwangerschaft, Geburt, Wochenbett und Beruf* (5. Aufl., S. 424–425). Stuttgart, Deutschland: Hippokrates Verlag.

- Harder, U. (2013d). Sectio caesarea – Häufigkeit, Indikationen, Nachteile. In A. Stiefel, C. Geist & U. Harder (Hrsg.), *Hebammenkunde – Lehrbuch für Schwangerschaft, Geburt, Wochenbett und Beruf* (5. Aufl., S. 439–441). Stuttgart, Deutschland: Hippokrates Verlag.
- Hoesli, I., El Alama-Stucki, S., Drack, G., Girard, I., Irion O., Schultzke, S., ... Züst, B. (2015). Guideline Sectio Caesarea. Basel, Schweiz: *Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe*. Heruntergeladen von https://www.sggg.ch/fileadmin/user_upload/Dokumente/3_Fachinformationen/2_Guidelines/De/Guideline_Sectio_Caesarea_2015.pdf
- Hopp, H. und Kalache, K. (2016). Pathologische Geburt und vaginaloperative Entbindung – Vaginaloperative Entbindung. In H. Schneider, P. Husslein & K. Schneider (Hrsg.), *Die Geburtshilfe* (5. Aufl., S. 814–834). Berlin Heidelberg, Deutschland: Springer-Verlag.
- Krahl, A. (2013). Was ist eine normale Geburt? – Definition der normalen Geburt. In Deutscher Hebammenverband (Hrsg.), *Geburtsarbeit – Hebammenwissen zur Unterstützung der physiologischen Geburt*. (2. Aufl., S. 2–3). Stuttgart, Deutschland: Hippokrates Verlag.
- Larsen, R. (2016a). Intravenöse Anästhetika, Opioide, Sedativa, TICA – Opioide. In R. Larsen (Hrsg.), *Anästhesie und Intensivmedizin für die Fachpflege* (9. Aufl., S. 158–164). Berlin, Deutschland: Springer-Verlag.
- Larsen, R. (2016b). Periduralanästhesie – Praxis der Periduralanästhesie. In R. Larsen (Hrsg.), *Anästhesie und Intensivmedizin für die Fachpflege* (9. Aufl., S. 221–229). Berlin, Deutschland: Springer-Verlag.
- Larsen, R. (2016c). Geburtshilfe und Erstversorgung des Neugeborenen – Periduralanästhesie für die vaginale Geburt. In R. Larsen (Hrsg.), *Anästhesie und Intensivmedizin für die Fachpflege* (9. Aufl., S. 327–331). Berlin, Deutschland: Springer-Verlag.
- Larsen, R. (2016d). Postoperative Schmerztherapie – Patientenkontrollierte Analgesie (PCA). In R. Larsen (Hrsg.), *Anästhesie und Intensivmedizin für die Fachpflege* (9. Aufl., S. 487–489). Berlin, Deutschland: Springer-Verlag.

- Larsen, R. (2018a). *Anästhesie*. (11. Aufl.). München, Deutschland: Elsevier GmbH.
- Larsen, R. (2018b). Opiode. In R. Larsen (Hrsg.), *Anästhesie* (11. Aufl., S. 67–84). München, Deutschland: Elsevier GmbH.
- Larsen R. & Annecke, T. (2018a). Geburtshilfe – Plazentapassage von Anästhetika und Adjuvantien. In R. Larsen (Hrsg.), *Anästhesie* (11. Aufl., S. 815–822). München, Deutschland: Elsevier GmbH.
- Larsen R. & Annecke, T. (2018b). Geburtshilfe – Regionalanästhesie für die vaginale Entbindung. In R. Larsen (Hrsg.), *Anästhesie* (11. Aufl., S. 822–833). München, Deutschland: Elsevier GmbH.
- Larsen, R. & Fink, T. (2018a). Schmerztherapie – Patientenkontrollierte intravenöse Analgesie (PCIA). In R. Larsen (Hrsg.), *Anästhesie* (11. Aufl., S. 703–705). München, Deutschland: Elsevier GmbH.
- Larsen, R. & Fink, T. (2018b). Schmerztherapie – Praxisleitlinien für die Akutschmerztherapie. In R. Larsen (Hrsg.), *Anästhesie* (11. Aufl., S. 718–719). München, Deutschland: Elsevier GmbH.
- Larsen, R. & Fink, T. (2018c). Schmerztherapie – Besondere Situationen. In R. Larsen (Hrsg.), *Anästhesie* (11. Aufl., S. 719–720). München, Deutschland: Elsevier GmbH.
- Larsen, R. & Fink, T. (2018d). Periduralanästhesie – Einführung. In R. Larsen (Hrsg.), *Anästhesie* (11. Aufl., S. 487). München, Deutschland: Elsevier GmbH.
- Larsen, R. & Fink, T. (2018e). Periduralanästhesie – Anatomische Grundlagen. In R. Larsen (Hrsg.), *Anästhesie* (11. Aufl., S. 487–490). München, Deutschland: Elsevier GmbH.
- Larsen, R. & Fink, T. (2018f). Periduralanästhesie – Systemische Wirkungen der Periduralanästhesie. In R. Larsen (Hrsg.), *Anästhesie* (11. Aufl., S. 492–494). München, Deutschland: Elsevier GmbH.
- Lübke, M. & Harder, U. (2013a) Schmerzerleichterung während der Geburt – Psychopharmaka, Spasmolytika und Analgetika. In A. Stiefel, C. Geist & U. Harder (Hrsg.), *Hebammenkunde – Lehrbuch für Schwangerschaft, Geburt, Wochenbett und Beruf* (5. Aufl., S. 355–356). Stuttgart, Deutschland: Hippokrates Verlag.

- Lübke, M. & Harder, U. (2013b) Schmerzerleichterung während der Geburt – Rückenmarksnahe Leitungsanästhesien. In A. Stiefel, C. Geist & U. Harder (Hrsg.), *Hebammenkunde – Lehrbuch für Schwangerschaft, Geburt, Wochenbett und Beruf* (5. Aufl., S. 358–361). Stuttgart, Deutschland: Hippokrates Verlag.
- Melber, A. (2017). Eine neue Schmerztherapie in der Geburtshilfe – Update – Remifentanyl-PCA zur Geburt. *info@gynäkologie* 3(17), 19–21.
- Melber, A., Jelting, Y., Huber, M., Keller, D., Dullenkopf, A., Girard, T. & Kranke, P. (2018). Remifentanyl patient-controlled analgesia in labour: six-year audit of outcome data of the RemiPCA SAFE Network (2010–2015). *International Journal of Obstetric Anesthesia*. DOI: 10.1016/j.ijoa.2018.12.004
- Melber, A. & Sia, A. (2017). “Do no harm” - Where to place remifentanyl for labour analgesia? *Trends in Anaesthesia and Critical Care*, 17(2017) 1–4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tacc.2017.10.065>
- Menche, N. (2012). *Pflege Heute*. (5. Aufl.). München, Deutschland: Elsevier GmbH.
- Merskey, H. & Bogduk, N. (1994). Pain Terms, A Current List with Definitions and Notes on Usage. Seattle: *International Association for the Study of Pain* (2. Aufl.).
Heruntergeladen von <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698>
- Moertl, M. & Lewald H. (2016a). Anästhesie und Analgesie in der Geburtshilfe – Geburtsschmerz. In H. Schneider, P. Husslein & K. Schneider (Hrsg.), *Die Geburtshilfe* (5. Aufl., S. 998–999). Berlin Heidelberg, Deutschland: Springer-Verlag.
- Moertl, M. & Lewald H. (2016b). Anästhesie und Analgesie in der Geburtshilfe – Behandlung des Geburtsschmerzes. In H. Schneider, P. Husslein & K. Schneider (Hrsg.), *Die Geburtshilfe* (5. Aufl., S. 999–1009). Berlin Heidelberg, Deutschland: Springer-Verlag.
- Pehlke-Milde, J. (2009). Ein Kompetenzprofil für die Hebammenausbildung – Grundlage einer lernergebnisorientierten Curriculumentwicklung. Heruntergeladen von <https://refubium.fu-berlin.de/handle/fub188/2171>

- Philips, B., Ball, C., Sackett, D., Badenoch, D., Straus S., Haynes, B. & Dawes, M. (1998). Modifiziert nach Jeremy Howick (2009). *Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence*. Heruntergeladen von <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>
- Public Health Ressource Unit. (2006). *Critical Appraisal Skills Programme (CASP): Making Sense Of Evidence – 10 Questions to Help You Make Sense of Reviews* [moodle]. Schulungsunterlagen Bachelorstudiengänge Departement Gesundheit. Winterthur, Schweiz: ZHAW.
- RemiPCA SAFE Network© (2019). Heruntergeladen von <https://www.remipca.org>, Stand 26.03.2019
- Reproduktive Gesundheit. (n.d.). In *Bundesamt für Statistik*. Heruntergeladen von <https://www.bfs.admin.ch/bfs/de/home/statistiken/gesundheit/gesundheitszustand/reproduktive.html>
- Ris, I. & Preusse-Bleuler, B. (2015). *Arbeitsinstrument für ein Critical Appraisal (AICA) eines Forschungsartikels* [moodle]. Schulungsunterlagen Bachelorstudiengänge Departement Gesundheit. Winterthur, Schweiz: ZHAW.
- Rosenberger, C. (2013). Schmerzerleichterung während der Geburt – Möglichkeiten der Schmerzerleichterung. In A. Stiefel, C. Geist & U. Harder (Hrsg.), *Hebammenkunde – Lehrbuch für Schwangerschaft, Geburt, Wochenbett und Beruf* (5. Aufl., S. 351–355). Stuttgart, Deutschland: Hippokrates Verlag.
- Saugglockengeburt. (2017b.). Heruntergeladen von <https://www.klapperstorch.tv/saugglockengeburt/>
- Schäfers, R. (2013a). Schmerzmanagement – Ätiologie des Geburtsschmerzes. In Deutscher Hebammenverband (Hrsg.), *Geburtsarbeit – Hebammenwissen zur Unterstützung der physiologischen Geburt*. (2. Aufl., S. 37–38). Stuttgart, Deutschland: Hippokrates Verlag.

- Schäfers, R. (2013b). Schmerzmanagement – Hintergrund. In Deutscher Hebammenverband (Hrsg.), *Geburtsarbeit – Hebammenwissen zur Unterstützung der physiologischen Geburt*. (2. Aufl., S. 36). Stuttgart, Deutschland: Hippokrates Verlag.
- Schäfers, R. (2013c). Schmerzmanagement – Funktion des Geburtsschmerzes. In Deutscher Hebammenverband (Hrsg.), *Geburtsarbeit – Hebammenwissen zur Unterstützung der physiologischen Geburt*. (2. Aufl., S. 38–39). Stuttgart, Deutschland: Hippokrates Verlag.
- Schilling, R. und Stiefel, A. (2013). Instrumente und Zubehör für die Geburt – Vaginal-operative Entbindung. In A. Stiefel, C. Geist & U. Harder (Hrsg.), *Hebammenkunde – Lehrbuch für Schwangerschaft, Geburt, Wochenbett und Beruf* (5. Aufl., S. 783–787). Stuttgart, Deutschland: Hippokrates Verlag.
- Schnabel, A., Hahn, N., Broscheit, J., Muellenbach, R., Rieger, L., Roewer, N. & Kranke, P. (2012). Remifentanyl for labour analgesia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *European Journal of Anaesthesiology*, 29(4), 177–185. DOI: 10.1097/EJA.0b013e32834fc260
- Schneider, H., Husslein, P. und Scheider, K. (2016). *Die Geburtshilfe*. (5. Aufl.). Berlin Heidelberg, Deutschland: Springer-Verlag.
- Schneider, H., Marschalek, J. und Husslein, P. (2016a). Sectio caesarea –Einleitung. In H. Schneider, P. Husslein & K. Schneider (Hrsg.), *Die Geburtshilfe* (5. Aufl., S. 865–866). Berlin Heidelberg, Deutschland: Springer-Verlag.
- Schneider, H., Marschalek, J. und Husslein, P. (2016b). Sectio caesarea –Präoperative Aspekte. In H. Schneider, P. Husslein & K. Schneider (Hrsg.), *Die Geburtshilfe* (5. Aufl., S. 866–868). Berlin Heidelberg, Deutschland: Springer-Verlag.
- Stallmach, L. (2018, 31. August). Gebären mit erträglichen Schmerzen. *Neue Zürcher Zeitung*. Heruntergeladen von: <https://www.nzz.ch/wissenschaft/gebaeren-mit-ertraeglichen-schmerzen-ld.1415903>

- Steininger, I. (2013). Die Nachgeburtsperiode – Betreuung der Familie post partum. In A. Stiefel, C. Geist & U. Harder (Hrsg.), *Hebammenkunde – Lehrbuch für Schwangerschaft, Geburt, Wochenbett und Beruf* (5. Aufl., S. 347–348). Stuttgart, Deutschland: Hippokrates Verlag.
- Steffen, G. (2013). Schmerzerleichterung während der Geburt – Geburtsschmerz. In A. Stiefel, C. Geist & U. Harder (Hrsg.), *Hebammenkunde – Lehrbuch für Schwangerschaft, Geburt, Wochenbett und Beruf* (5. Aufl., S. 349–351). Stuttgart, Deutschland: Hippokrates Verlag.
- Straumann, F. (2018, 27. August). Geburtsschmerz: Neues Wundermittel mit Risiken. *Tagesanzeiger*. Heruntergeladen von: <https://www.tagesanzeiger.ch/wissen/medizin-und-psychologie/Geburtsschmerz-Neues-Wundermittel-mit-Risiken/story/11463991>
- Stiefel, A., Geist, C., Harder U. (2013). *Hebammenkunde – Lehrbuch für Schwangerschaft, Geburt, Wochenbett und Beruf*. (5 Aufl.). Stuttgart, Deutschland: Hippokrates Verlag.
- Tveit, T., Halvorsen, A., Seiler, S., & Rosland, J. (2013). Efficacy and side effects of intravenous remifentanil patient-controlled analgesia used in a stepwise approach for labour: an observational study. *International Journal of Obstetric Anesthesia*, 22(1), 19–25. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2012.09.003>
- Weiss, F. & Weninger, E. (2006). Medikamentöse Analgesie und Sedierung – Einzelsubstanzen. In A. Strauss (Hrsg.) *Geburtshilfe Basics* (S. 232–234). Heidelberg, Deutschland: Springer Medizin Verlag.
- Wilson, M., MacArthur, C., Hewitt, C., Handley, K., Gao, F., Beeson, L. & Daniels, J. (2018). Intravenous remifentanil patient-controlled analgesia versus intramuscular pethidine for pain relief in labour (RESPITE): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet*, 392(10148), 662–672. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31613-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31613-1)
- Zangengeburt. (2017a.). Heruntergeladen von <https://www.klapperstorch.tv/zangengeburt/>

- Zimmermann, R. (2012). Physiologische Reproduktion – Normale Geburt. In R. Zimmermann (Hrsg.), *Handbuch Geburtshilfe*. (2. Aufl., Kap. 1.2.1–1.2.23). Zürich, Schweiz: Eigenverlag, Verein zur Förderung der Klinik für Geburtshilfe am USZ.
- Zimmermann, R. (2018a). Physiologische Reproduktion – Normale Geburt. In R. Zimmermann (Hrsg.), *Handbuch Geburtshilfe*. (3. Aufl., Kap. 1.2.1–1.2.28). Zürich, Schweiz: Eigenverlag, Verein zur Förderung der Spitzenmedizin in der Geburtshilfe Zürich.
- Zimmermann, R. (2018b). Probleme unter der Geburt – Vakuum und Forzeps. In R. Zimmermann (Hrsg.), *Handbuch Geburtshilfe*. (3. Aufl., Kap. 9.2.1–9.2.9). Zürich, Schweiz: Eigenverlag, Verein zur Förderung der Spitzenmedizin in der Geburtshilfe Zürich.
- Zimmermann, R. (2018c). Probleme unter der Geburt – Sectio. In R. Zimmermann (Hrsg.), *Handbuch Geburtshilfe*. (3. Aufl., Kap. 9.3.1–9.3.11). Zürich, Schweiz: Eigenverlag, Verein zur Förderung der Spitzenmedizin in der Geburtshilfe Zürich.
- Zöllner, C. & Schäfer, M. (2008). Opioide in der Anästhesie. *Der Anästhesist*, 57(7), 729–742. Heruntergeladen von: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00101-008-1408-9>. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00101-008-1408-9>

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schmerzleitungssystem (Schäfers, 2013a, S. 37) 10

Abbildung 2: Schmerzerfassungsinstrumente VAS (oben) und NRS (unten) (Alon et al., 2008, S. 13) 11

Abbildung 3: Effizienzpyramide der geburtshilflichen Analgesieverfahren (Melber & Sia, 2017, S. 2) 15

Abbildung 4: Angst-Spannung-Schmerz-Syndrom (nach Dick-Read, in Rosenberger 2013, S. 351) 16

Abbildung 5: Chemische Struktur von Remifentanil. Die Estergruppe ist blau umkreist (eigene Darstellung der Autorinnen nach Zöllner & Schäfer, 2008, S. 735).....22

Abbildung 6: Kontextsensitive Halbwertszeit von Remifentanil, Alfentanil, Fentanil und Sufentanil (Zöllner & Schäfer, 2008, S. 736).....23

Abbildung 7: Kumulierte Anwendungen der Remifentanil-PCA des RemiPCA SAFE Network© (Stand 26.03.2019, eigene Darstellung der Autorinnen nach RemiPCA SAFE Network©, 2019)24

Abbildung 8: Schmerzreduktion vor und unter Remifentanil-PCA (Stand 26.03.2019, eigene Darstellung der Autorinnen nach RemiPCA SAFE Network©, 2019)24

Abbildung 9: Chemische Struktur von Pethidin. Die Demethylierung ist blau dargestellt (eigene Darstellung der Autorinnen nach Zöllner & Schäfer, 2008, S. 735).....28

Abbildung 10: Vakuumextraktion (Saugglockengeburt, 2017b)31

Abbildung 11: Forzepsextraktion (Zangengeburt, 2017a)31

Abbildung 12: Begrenzung des Periduralraums (Larsen & Fink, 2018e, S. 488)36

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Für die Literaturrecherche verwendete Suchbegriffe (eigene Darstellung der Autorinnen)	5
Tabelle 2: Selektierte Studien zur Beantwortung der Fragestellung (eigene Darstellung der Autorinnen)	7
Tabelle 3: Wirkungen von Opioidrezeptoren (eigene Darstellung der Autorinnen nach Moertl und Lewald, 2016b)	17
Tabelle 4: Übersicht über die relevanten Eigenschaften von Remifentanil (eigene Darstellung der Autorinnen)	21
Tabelle 5: Geburtsmodus von Frauen, die unter Remifentanil-PCA geboren haben und Frauen, die zur PDA wechselten (eigene Darstellung der Autorinnen nach RemiPCA SAFE Network©, 2019)	25
Tabelle 6: Übersicht über die relevanten Eigenschaften von Pethidin (eigene Darstellung der Autorinnen)	26
Tabelle 7: Indikationen für eine vaginaloperative Geburtsbeendigung (eigene Darstellung der Autorinnen nach Hopp & Kalache, 2016).....	32
Tabelle 8: Indikationen für eine primäre und sekundäre Sectio (eigene Darstellung der Autorinnen nach Harder, 2013).....	34
Tabelle 9: Indikationen und Kontraindikationen für eine PDA (eigene Darstellung der Autorinnen nach Larsen, 2016c)	38
Tabelle 10: Vor- und Nachteile einer PDA (eigene Darstellung der Autorinnen).....	39
Tabelle 11: Studie von Wilson et al. (2018, eigene Darstellung der Autorinnen)	41
Tabelle 12: Studie von Tveit et al. (2013, eigene Darstellung der Autorinnen)	44
Tabelle 13: Metaanalyse von Schnabel et al. (2012, eigene Darstellung der Autorinnen) ..	47
Tabelle 14: Angewandte Dosierungen von Remifentanil und Pethidin in den untersuchten Studien und der Metaanalyse (eigene Darstellung der Autorinnen).....	53

Abkürzungsverzeichnis

AE	Amerikanisches Englisch
AP	Austreibungsperiode
APGAR	Akronym für: Atmung, Puls, Grundtonus, Aussehen, Reflexe
BE	Britisches Englisch
BMI	Body Mass Index
CH ₃	Methylgruppe
CTG	Cardiotocography (Kardiotokografie)
EDA	Epiduralanästhesie
EEG	Elektroenzephalografie
EP	Eröffnungsperiode
HELLP	Akronym für: Haemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
i. m.	Intramuskulär
i. v.	Intravenös
NRS	Numerische Rangskala
PCA	Patient-controlled analgesia (Patiengesteuerte Analgesie)
PDA	Periduralanästhesie
RCT	Randomized controlled trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
SaO ₂	Sauerstoffsättigung
SSW	Schwangerschaftswoche
STAN	Subpartale ST-Strecken-Analyse
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

Anhänge

Anhang A: Glossar

Afferent	Bezeichnung für eine Leitungsrichtung von Nerven, welche Erregungen von peripheren Sensoren und Rezeptoren zum ZNS leiten.
Affinität	Mass für die Neigung einer Substanz, an einen bestimmten Rezeptor oder eine Rezeptorgruppe zu binden.
Agonist	Substanz, die mit einem Rezeptor in Wechselwirkung tritt und dadurch eine bestimmte pharmakologische Wirkung hervorruft.
Aktive EP	Beginnt mit einer Muttermundseröffnung von 3–4 cm und ausreichender Wehentätigkeit. Dabei beträgt die Dauer einer Kontraktion mindestens 1 min, wobei ein Intervall von 2–6 min besteht.
Algetisch	Schmerzhaft, physiologische Schmerzempfindung
Analgetische Potenz	Ein Mass für die schmerzstillende Wirksamkeit einer Substanz, meistens eines Opioids, im Verhältnis zu einer Referenzsubstanz. Als Referenzsubstanz gilt Morphin, dessen analgetische Potenz mit 1 angegeben wird.
Antagonist	Hemmt die Wirkung von Agonisten.
APGAR	Der APGAR-Score ist ein Punkteschema zur Beurteilung der neonatalen Vitalität unmittelbar nach der Geburt, das auf Überprüfung von Atmung, Puls, Grundtonus, Aussehen (Hautkolorit) und Reflexerregbarkeit basiert. Standardmässig wird der APGAR-Score 1, 5 und 10 Minuten nach der Geburt erhoben.
Asphyxie	Schwerer Sauerstoffmangel des Fetus, der während der Eröffnungs- oder Austreibungsphase der Geburt entsteht. Beim Neugeborenen macht sich die Asphyxie durch eine schwere, Azidose (v. a. metabolisch), durch einen anhaltend erniedrigten APGAR-Score sowie durch funktionelle Störungen, die Ausdruck hypoxischer Schäden sind, bemerkbar.
Boolesche Operatoren	Verknüpfende Begriffe in einer Datenbankrecherche. Mit ihrer Hilfe werden logische Verknüpfungen zwischen einzelnen Keywords hergestellt. Z. B.: Und (AND), Oder (OR), Nicht (NOT).
Bupivacain	Langwirksames Lokalanästhetikum, welches bei Infiltrationsanästhesien, Leitungsanästhesien (z. B. PDA) und zur Schmerztherapie eingesetzt wird.

CH ₃ (Methylgruppe)	Methylgruppe mit der chemischen Summenformel CH ₃ als Teil eines grösseren Moleküls in der organischen Chemie. Sie besteht aus 1 Kohlenstoffatom (C) und 3 Wasserstoffatomen (H).
CTG (Kardio-tokografie)	Simultane apparative Aufzeichnung von fetalen Herztönen und der Wehentätigkeit. Ein CTG wird in der Regel über die Bauchdecke der Mutter durch spezielle Aufnehmer (Transducer) abgenommen und dann grafisch auf einem Papierstreifen dargestellt. Das Kardiotokogramm ist ein wichtiges Instrument zur Beurteilung des fetalen Wohlbefindens.
Demethylierung	Abspaltung von Methylgruppen (CH ₃) aus organischen Verbindungen.
Diurese	Physiologische Ausscheidung von Harn (0,5–1,0 ml/min).
Dysphorie	Gegenteil von Euphorie. Störung der Affektivität (emotionales Erleben) mit misslauniger, gereizter Stimmung. Betroffene sind unzufrieden, missmutig, schlecht gelaunt, gereizt, mürrisch oder verärgert und strahlen diese Stimmung nach aussen aus.
EEG (Elektro-enzephalografie)	Diagnostische elektrophysiologische Methode zur Registrierung von Potentialschwankungen der Hirnströme.
Eindimensionale Skala	Metrische Skala, z. B. NRS und VAS mit derer Hilfe eine Intensität, etwa das Ausmass von Schmerz, anhand einer Zahlenfolge von beispielsweise 0 (keine Intensität) bis 10 (stärkste Intensität) beurteilt werden kann.
Endorphin	Ein vom Körper selbst produziertes Morphin, dessen Sekretion im Rahmen einer Schmerz- bzw. Stressreaktion erfolgt.
β-Endorphin	Das am häufigsten im menschlichen Organismus vorkommende Endorphin. Es besitzt als Neuropeptid eine gewisse analgetische Wirkung.
Esterase	Enzym, welches Esterbindungen spaltet indem eine Estergruppe in einen Alkohol und eine Säure gespalten wird.
Estergruppe	Stoffgruppe chemischer Verbindungen. Sie entsteht durch die Reaktion einer Säure und eines Alkohols unter Abspaltung von Wasser. Die Abspaltung einer Estergruppe erfolgt durch Esterasen.
Fetale Azidose	Nachweisbare fetale Störung des Säure-Basen-Haushalts. Ursache ist ein Sauerstoffmangel vor oder während der Geburt.
Fetale Hypoxämie	Sauerstoffmangel des Fetus in der Schwangerschaft oder unter der Geburt. Wichtigste diagnostische Massnahme ist die Bestimmung des kindlichen Blut-pH-Wertes.

HELLP-Syndrom	Spezielle und schwere Verlaufsform der schwangerschaftsinduzierten Hypertonie. Der Begriff HELLP ist ein Akronym und steht für Hämolyse, erhöhte Leberwerte und Thrombozytopenie.
Histamin	Ein Gewebehormon, das als Neurotransmitter fungiert.
HIV (Humanes Immundefizienz-Virus)	Menschliches Immunschwäche-Virus. Übertragen wird das HI-Virus durch Aufnahme von infizierten Körperflüssigkeiten (z. B. Vaginalsekret, Samenflüssigkeit) sowie von infiziertem Blut (z. B. über Transfusionen, Injektionen oder beim Geschlechtsverkehr).
Hydrotherapie	Anwendung von Wasser während der Geburt als Entspannungsmassnahme. Wirkt dem Kreislauf Angst-Verspannung-Schmerz entgegen und wirkt dadurch schmerzlindernd.
Intravenöse PCA	Für die Applikation von Remifentanyl unter der Geburt wird die Infusionspumpe an eine periphere Venenverweilkanüle angeschlossen.
Ischämie	Pathologisch verminderte oder aufgehobene Durchblutung eines Gewebes infolge mangelnder arterieller Zufuhr von Blut.
Kephalhämatom	Unter der Knochenhaut entstandenes Hämatom am Schädel des Neugeborenen.
Kinin	Gewebehormon mit bedeutendster Funktion im Entzündungsprozess, indem es unter anderem zu einer Permeabilitätserhöhung der Gefäße führt. Weiter spielt Kinin eine Rolle bei der Vermittlung der Nozizeption, bei der Aufrechterhaltung der Flüssigkeits- und Elektrolytbilanz durch die Niere sowie bei der Kreislaufregulation.
Kontextsensitive Halbwertszeit	Zeitspanne nach Beendigung einer Infusion bis die Wirkstoff-Konzentration am Wirkungsort (ZNS) die Hälfte des Maximums erreicht hat.
Konversionsrate	Die Rate an Frauen, bei denen ein analgetischer Therapiewechsel von Remifentanyl oder Pethidin in eine Periduralanästhesie notwendig ist. Wird in Prozent angegeben.
Latenzphase	Beschreibt die frühe EP, in welcher die Frau regelmässige Kontraktionen verspürt, welche aber keine Muttermundsdilatation ausüben.
Medulla oblongata	Auch das verlängerte Mark genannt, ist der am weitesten kaudal (hinten bzw. unten) gelegene Teil des Gehirns und gehört zum Hirnstamm und damit zum Zentralnervensystem.
Metabolisierung	Biochemischer Um- bzw. Abbau einer Substanz durch körpereigene Enzymsysteme.

Metabolit	Im Stoffwechsel durch Enzymreaktionen entstandene oder veränderte Zwischen-, Synthese- oder Abbauprodukte.
Miosis	Verengung der Pupillen.
Mydriasis	Pupillenerweiterung.
Off-label-use	Anwendung zugelassener Arzneimittel ausserhalb der nach Arzneimittelgesetz zugelassenen Anwendungsgebiete bzw. Indikationen.
Oxytocin	Effekthormon des Hypothalamus, wird im Hypophysenhinterlappen (HVL) gespeichert. Es bewirkt die Kontraktion der glatten Muskulatur von Uterus und Milchdrüsen.
Pathologisches CTG	Pathologischer Befund der Kardiotokografie.
Peridurale PCA	Für eine PDA wird die Infusionspumpe an den liegenden PDA-Katheter angeschlossen, welcher in den Periduralraum mündet.
Perioperativ	Im zeitlichen Umfeld (vor, während und nach) eines chirurgischen Eingriffs (Operation).
Plazentarperiode	Zeitraum zwischen der Kindsgeburt und der Geburt der vollständigen Plazenta und der Eihäute (auch 3rd stage of labour genannt). Dabei wird die Dauer der Plazentarperiode bei physiologischem Verlauf zwischen 5–30 min und maximal 60 min benannt. Bei aktiver Leitung der Plazentarperiode wird eine Dauer von 5–20 min angegeben, wobei 30 min als obere Grenze gelten.
Plazentationsstörung	Überbegriff für pathologische Entwicklungsmöglichkeiten der Plazenta, wie beispielsweise Plazenta prävia und/oder Plazenta accreta, increta, percreta.
Plexus lumbosacralis	Nervengeflecht im Bereich der Lendenwirbelsäule und des Beckens, welches sowohl sensible als auch motorische Fasern für die untere Extremität führt.
Postplazentarperiode	Zeitraum zwischen der Plazentageburt und den darauffolgenden 2 h.
Pressphase	Zweite Phase der AP. Sie wird eingeleitet durch den Pressdrang, welchen die Gebärende bei vollständig eröffnetem Muttermund verspürt. Mit jeder Wehe wird das Kind weiter im Becken der Gebärenden vorangeschoben bis es vollständig geboren ist. Die Pressphase sollte bei einer Erstgebärenden die Dauer von 30 min und bei einer Mehrgebärenden die Dauer von 20 min nicht überschreiten.
Prostaglandin	Gewebehormon, welches eine Reihe wichtiger Funktionen auslöst, insbesondere an Blutplättchen, Mastzellen, Gefässendothelien, glatter Muskulatur der Blutgefässe sowie Uterusmuskulatur

RCT (randomisierte kontrollierte Studie)	Studiendesign für experimentelle Studien, welches aufgrund seiner Eigenschaften (kontrolliert und randomisiert) als «Goldstandart» eines Studiendesigns gilt.
Re-Sectio	Kaiserschnitt, der auf die erste Kaiserschnittgeburt folgt.
Serotonin	Neurotransmitter des ZNS, der auch peripher und teilweise hormonell wirkt.
Somatosensorischer Kortex	Areal der Grosshirnrinde, welches die Reize aus der Umgebung auf den eigenen Körper verarbeitet, die von entsprechenden Sinneszellen im Körperinneren und an der Körperoberfläche (Haut) aufgenommen werden.
Spasmus	Meist schmerzhafte Muskelanspannung.
STAN (Subpartale ST-Strecken-Analyse)	Computerunterstützte Auswertung des direkt abgeleiteten fetalen EKG unter der Geburt mit Analyse der ST-Strecke. Das EKG wird dabei transvaginal direkt am Kopf des Kindes befestigt. (auch interne Herzfrequenzableitung oder direkte fetale Elektrokardiografie genannt).
Sympathisches Nervensystem	Teil des vegetativen Nervensystems. Durch ihn werden vorwiegend Körperfunktionen innerviert, die den Körper in erhöhte Leistungsbereitschaft versetzen und den Abbau von Energiereserven zur Folge haben.
TENS (Transkutane elektrische Nervenstimulation)	Elektrische Reizung peripherer Nerven über Oberflächenelektroden. Dadurch soll meist eine Hemmung der Schmerzwahrnehmung erreicht werden.
Trunkierung	Platzhalter für eine beliebige Menge von Zeichen bei einer Suchanfrage. Diese Technik wird eingesetzt, wenn Begriffe offengehalten werden sollen, um grammatische Formen oder Ableitungen des Wortes zu erfassen. Z. B. schliesst "Oipoid*" den Plural mit ein.
Übergangsphase	Erste Phase der AP. Der Muttermund ist 8–10 cm eröffnet und kann die anspruchsvollste Phase für die Gebärende darstellen, da die hohe Schmerzintensität die Gebärende an ihre körperliche Leistungsgrenze stossen lässt. Die Dauer dieser Phase kann von 5 min bis zu mehreren Stunden betragen.
Uterusruptur	Riss der Gebärmuttermuskulatur, welcher in der Schwangerschaft (selten) oder unter der Geburt auftritt. Die Ruptur ist häufig im unteren Uterinsegment lokalisiert, meist im Bereich einer alten Sectionarbe.
Vasopressor	Substanz, die den Blutdruck steigert oder beibehält. Durch die Aktivierung von Rezeptoren des sympathischen Nervensystems kommt es zu einem erhöhten Gefässtonus, einer erhöhten Kontraktilität des Herzens sowie einem erhöhten kardialen Pumpvolumen.

Anhang B: Literaturrecherche, Rechercheprotokoll

Rechercheprotokoll

Datum	Datenbank	Keywords und Boole'sche Operatoren	Anzahl Treffer	Davon näher betrachtet	Davon eingeschlossene Studien	Davon ausgeschlossene Studien
23.09.2018	CINAHL Complete	AB remifentanil AND AB pethidine	12	2	Wilson et al. (2018)	Wilson et al. (2016)
		TI remifentanil AND TI pethidine	6	3	Wilson et al. (2018)	Wilson et al. (2016) Ng et al. (2011)
		AB remifentanil AND AB (instrumental delivery or assisted delivery)	2	2	Wilson et al. (2018)	Wilson et al. (2016)
		TI remifentanil AND TI «patient controlled analgesia» AND TI labo*	35	4	Wilson et al. (2018) Tveit et al. (2013)	Wilson et al. (2016) Jelting et al. (2017)
		TI pethidine AND TI labo* AND AB intramuscular	8	2	Wilson et al. (2018)	Wilson et al. (2016)
		AB remifentanil AND AB meperidine	10	1	-	Wilson et al. (2016)
07.11.2018	MIDIRS	Parenteral opioids ab	18	2	-	Jelting et al. (2017) Smith et al. (2018)
		Pain relief AND remifentanil AND pethidine af	13	1	Schnabel et al. (2012)	-
		Remifentanil AND epidural	42	1	-	Tiffin et al. (2015)
09.11.2018	Cochrane Library	Remifentanil in Abstract AND pethidine OR meperidine in Abstract - with Cochrane Library publication date Between Jan 2008 and Dec 2018	50 Studien, 1 Cochrane Review	3 Studien, 0 Cochrane Reviews	Schnabel et al. (2012)	Wilson et al. (2016) Ng et al. (2011)
		Remifentanil in Abstract AND	7 Studien	1 Studien	-	Wilson et al. (2016)

Anhänge

	(instrumental delivery or assisted delivery) in Abstract - with Cochrane Library publication date Between Jan 2008 and Dec 2018				
	Remifentanil in Record Title AND «patient controlled analgesia» in Record Title AND labo* in Record Title - with Cochrane Library publication date Between Jan 2008 and Dec 2018	21 Studien, 1 Cochrane Review	1 Studie, 1 Cochrane Review	-	Wilson et al. (2016) Jelting et al. (2017)
	Pethidine OR meperidine in Record Title AND labo* in Record Title AND intramuscular in Record Title - with Cochrane Library publication date Between Jan 2008 and Dec 2018	13 Studien	1 Studie	-	Wilson et al. (2016)
	Opioid* in Abstract AND labo* in Abstract - with Cochrane Library publication date Between Jan 2008 and Dec 2018	368, 20 Cochrane Reviews	0 Studien, 3 Cochrane Reviews	-	Jelting et al. (2017) Smith et al. (2018) Jones et al. (2012) Suche muss weiter eingegrenzt werden
	Opioid* in Record Title AND labo* in Record Title - with Cochrane Library publication date Between Jan 2008 and Dec 2018	10 Studien, 2 Cochrane Reviews	0 Studien, 1 Cochrane Review	-	Smith et al. (2018)
	Labo* in Abstract AND «intramuscular pethidine» OR «intramuscular meperidine» in Abstract - with Cochrane Library publication date Between Jan 2008 and Dec 2018	15 Studien, 2 Cochrane Reviews	3 Studien, 1 Cochrane Review	-	Sun et al. (2009) Wilson et al. (2016) Ng et al. (2011) Smith et al. (2018)

Liste der näher betrachteten Studien

Datenextraktion	Studie
Datenbankrecherche	Wilson, M., MacArthur, C., Hewitt, C., Handley, K., Beeson, L., Fang, G., Daniels, J., Gao, F. (2018). Intravenous remifentanil patient-controlled analgesia versus intramuscular pethidine for pain relief in labour (RESPITE): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. <i>The Lancet</i> , 392(10148), p. 662-672.
	Tveit, T., Halvorsen, A., Seiler, S., Rosland, J. (2013). Efficacy and side effects of intravenous remifentanil patient-controlled analgesia used in a stepwise approach for labour: an observational study. <i>International Journal of Obstetric Anesthesia</i> , 22(1), p. 19-25.
	Schnabel, A., Hahn, N., Broscheit, J., Muellenbach, R., Rieger, L., Roewer, N., Kranke, P. (2012). Remifentanil for labour analgesia: a meta-analysis of randomised controlled trials. <i>European Journal of Anaesthesiology</i> , 29(4), p. 177-185.
	Sun B, Zhang P-X, Tian R-Y, Sun J-B, Ji X-S, Wang S-L. (2009). Application of remifentanil in patient-controlled intravenous analgesia during midtrimester induction of labor. <i>Chinese journal of new drugs</i> , 18(15), 1410-1412+1439
	Wilson, M., MacArthur, C., Fang, G., Homer, L., Handley, K., Daniels, J. (2016). The RESPITE trial: remifentanil intravenously administered patient-controlled analgesia (PCA) versus pethidine intramuscular injection for pain relief in labour: study protocol for a randomised controlled trial. <i>Trials</i> , 17, p. 591-591.
	Ng T., Cheng B., Chan W., Lam K., Chan M. (2011). A double-blind randomised comparison of intravenous patient-controlled remifentanil with intramuscular pethidine for labour analgesia*. <i>Anaesthesia</i> , 66(9), p. 796-801.
	Jelting, Y., Weibel, S., Afshari, A., Pace, N., Jokinen, J., Artmann, T., Eberhart, L., Kranke, P. (2017). Patient-controlled analgesia with remifentanil vs. alternative parenteral methods for pain management in labour: a Cochrane systematic review. <i>Anaesthesia</i> , 72(8): p. 1016-1028.
	Smith L. A., Burns E., Cuthbert A. (2018). Parenteral opioids for maternal pain management in labour. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews 2018</i> , Issue 6.
	Jones, L., Othman, M., Dowswell, T., Alfirevic, Z., Gates, S., Newburn, M., Jordan, S., Lavender, T., Neilson, J. P. (2012). Pain management for women in labour. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews 2012</i> , Issue 3.
Tiffin, C. Broadhead M. (2015). The rise of remifentanil and the decline of midwifery autonomy, <i>The Practising Midwife</i> . 18(1), p. 23-5.	
Schneeballsystem	Van de Velde, M., Carvalho, B. (2016). Remifentanil for labor analgesia: an evidence-based narrative review. <i>International Journal of Obstetric Anesthesia</i> 25, p. 66-74
	Leong, W., Sng, B., Zhang, Q., Han, N., Sultana, R., Sia, A. (2017). A case series of vital signs-controlled, patient-assisted intravenous analgesia (VPIA) using remifentanil for labour and delivery. <i>Anaesthesia</i> , 72(7), p. 845-852.

Begründungen für Studienausschluss

Studie	Grund des Ausschlusses
Sun et al. (2009)	Fehlende Übereinstimmung der Ein- und Ausschlusskriterien der Stichprobe sowie mangelnde Kongruenz zur Fragestellung
Wilson et al. (2016)	Darstellung der vorläufigen Resultate der Studie von Wilson et al. (2018)
Ng et al. (2011)	Studie ist in der Metaanalyse von Schnabel et al. (2012) eingeschlossen
Jelting et al. (2017)	Fehlende Kongruenz zur Fragestellung
Van de Velde et al. (2016)	Fehlende Kongruenz zur Fragestellung
Leong et al. (2017)	Kleine Stichprobe sowie mangelnde Kongruenz zur Fragestellung
Smith et al. (2018)	Mangelnde Kongruenz zur Fragestellung
Jones et al. (2012)	Mangelnde Kongruenz zur Fragestellung
Tiffin et al. (2015)	Fehlende Kongruenz zur Fragestellung

Anhang C: Studienbewertungen

Zusammenfassung der Studie von Wilson et al. (2018) in Anlehnung an das AICA von Ris und Preusse-Bleuler (2015)

Titel	Intravenous remifentanyl patient-controlled analgesia versus intramuscular pethidine for pain relief in labour (RESPITE): an open-label, multicentre, randomised controlled trial.
Autorenschaft	Wilson, M., MacArthur, C., Hewitt, C., Handley, K., Gao, F., Beeson, L. & Daniels, J.
Einleitung	
Konzept, Problem	Die i. m. Pethidin-Injektion ist in Grossbritannien ein weit verbreitetes Analgetikum unter der Geburt (> 250'000 Frauen/J). Es weist unzureichende Schmerzlinderung und diverse Nebenwirkungen auf. Remifentanyl wird trotz seiner positiven Eigenschaften (rascher Wirkungseintritt, ultrakurze Wirkungsdauer) nur selten verwendet, meist nur wenn eine PDA nicht durchführbar ist. Der Grund ist der Mangel an qualitativ hochwertigen Beweisen für den Nutzen im Vergleich zu Pethidin.
Ziele	<ul style="list-style-type: none"> • Remifentanyl-PCA (i. v.) mit Pethidin (i. m.) bei Wehenschmerzen vergleichen, um herauszufinden, ob sich dadurch die Notwendigkeit einer PDA reduziert. • Alle nachfolgenden maternalen und neonatalen Folgeerscheinungen evaluieren.
Theoretischer Bezugsrahmen	<p>Eine <u>PDA</u> ist die wirksamste Form der Schmerzlinderung bei Wehen und zeigt dadurch eine hohe Zufriedenheit bei den Frauen. Der Nachteil liegt in der höheren Rate an vaginaloperativen Geburtsbeendigungen (Risiko: perineale Traumata, langfristige Morbidität) sowie eine verlängerte AP. Dies kann durch eine moderne niedrig dosierte PDA reduziert, aber nicht vollständig umgangen werden.</p> <p><u>Pethidin i. m.</u> zeigt keine einheitlich wirksame Schmerzlinderung bei Wehen. Erwiesene Nebenwirkungen sind maternale Sedierung, Nausea und mögliche Übertragung auf den Fetus. Mehr als 1/3 der Gebärenden mit Pethidin i. m. benötigen im Geburtsverlauf eine PDA.</p> <p><u>Remifentanyl-PCA i. v.</u> ist ein wirksames synthetisches Opioid mit neuartigen pharmakokinetischen Eigenschaften (u.a. sehr schneller Wirkungseintritt, ultrakurze Wirkungsdauer). Dadurch zeigt es als PCA eine effiziente Wirkung bei Wehen und ist somit eine mögliche Alternative zu Pethidin i. m.</p>
Begründung des Forschungsbedarfs	Es fehlen qualitativ hochwertige Beweise für die Wirksamkeit der Remifentanyl-PCA. Aufgrund dessen wird es in Grossbritannien und in anderen europäischen Ländern kaum verwendet, nur wenn eine PDA kontraindiziert ist oder nicht durchgeführt werden konnte. Ein Cochrane-Review vergleicht die Remifentanyl-PCA mit einer Reihe anderer Analgesien unter der Geburt. Das Review zeigt, dass alle Studien nur geringe Evidenzlevel aufwiesen. Die Schlussfolgerung zeigte die Notwendigkeit von solider Forschung, um die Auswirkungen auf die Mutter und den Fetus zu untersuchen.
Methode	
Design	Offene, multizentrische, randomisierte Kontrollstudie
Stichprobe	Anhand früherer Studien schätzten die Forschenden den Interventionseffekt ab: 30 % der Frauen mit Pethidin und 15 % der Frauen mit Remifentanyl würden eine PDA benötigen. Die Forschenden berechneten, dass 161 Frauen pro Gruppe nötig seien um einen solchen Unterschied zu ermitteln. Weiter wurde berechnet, dass 15 % eine Notsectio erhalten würden bevor die Analgesie zum Einsatz kommt und dass 6 % der Primärdaten unbrauchbar sein würden. Insgesamt wurde eine Stichprobengrösse von 400 Frauen berechnet.

	<p>Es wurden 14 Geburtskliniken in Grossbritannien eingeschlossen, welche Pethidin i. m. als Standardbehandlung zur Schmerzlinderung unter der Geburt anwendeten. Alle Frauen, welche sich in einer dieser Kliniken anmeldeten und die Einschlusskriterien erfüllten, wurden bei vorgeburtlichen Kontrollen über die Studie informiert. Folgende Einschlusskriterien wurden berücksichtigt: ≥ 16 Jahre, > 37. SSW, intakte Einlingsschwangerschaft in Schädellage, Frau wünscht vaginale Geburt.</p> <p>Die Frauen wurden danach in die Studie aufgenommen, wenn die Frau...:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ... regelmässige schmerzhafte Kontraktionen hat, • ... eine Opioidanalgesie wünscht, • ... keine Analgesie in vergangenen 4 h hatte, • ... keine Kontraindikationen für Remifentanyl, Pethidin oder PDA hatte, • ... an keiner anderen Arzneimittelstudie teilnahm <p>Von 2950 geeigneten Frauen lehnten 1797 Frauen die Studienteilnahme ab, 752 Frauen stimmten zu, verlangten jedoch keine Opioid-Analgesie. Es blieben 401 Frauen, in die Studie eingeschlossen wurden.</p>
<p>Gruppeneinteilung</p>	<p>Die in die Studie aufgenommenen Frauen (n = 401) wurden über einen webbasierten- oder einen telefonischen Randomisierungsdienst in die Interventionsgruppe (Remifentanyl-PCA i. v., n = 201) oder die Kontrollgruppe (Pethidin i. m., n=200) zugeteilt. Für die Zuteilung wurde ein Minimierungsalgorithmus verwendet, um ein Ungleichgewicht zwischen den beiden Gruppen in folgenden Variablen zu vermeiden: Parität, maternales Alter, ethnische Zugehörigkeit, Art des Wehenbeginns.</p> <p>Die Frauen und das Gesundheitspersonal wussten, welcher Gruppe die zu betreuende Frau zugeteilt war. Hinsichtlich der unterschiedlichen Verabreichungsform und der nötigen Aufklärung der Frau über die Wirkung des jeweiligen Medikaments war eine Verblindung unmöglich.</p> <p>In der Remifentanylgruppe (n = 201) erhielten 14 der 201 Frauen kein Remifentanyl (12 gebaren bevor es zur Anwendung kommen konnte, 2 lehnten Remifentanyl ab und nahmen stattdessen Entonox (Lachgas)). Bei einer Frau wurde nicht dokumentiert, ob sie Remifentanyl erhalten hatte oder nicht.</p> <p>In der Pethidingruppe (n = 200) erhielten 45 Frauen kein Pethidin (22 forderten eine PDA, 17 gebaren vor der Anwendung, 4 Frauen erhielten kein Pethidin wegen verändertem maternalem Zustand, 1 Frau lehnte Pethidin ab und erhielt stattdessen Remifentanyl-PCA, 1 Frau erhielt eine PDA-Einlage aufgrund medizinischer Indikation). 1 Frau zog die Einverständniserklärung zurück.</p>
<p>Intervention</p>	<p><u>Remifentanyl:</u></p> <p>Verabreichung über eine periphere Verweilkanüle mit einer PCA-Pumpe, welche von der Anästhesistin oder dem Anästhesisten nach Dosierungsschema programmiert wurde. So konnte bei Bedarf ein Bolus von 40µg mit einer anschliessenden Sperrfrist von 2 min per Knopfdruck verabreicht werden. Im Falle einer übermässigen Sedierung wurde die Bolus-Dosis auf 30µg bei gleichbleibender Sperrfrist reduziert.</p> <p><u>Pethidin:</u></p> <p>Die behandelnde Hebamme verabreichte 100 mg Pethidin i. m. Die Injektion konnte nach jeweils 4 h wiederholt werden. Die max. Dosis von 400 mg in 24 h durfte nicht überschritten werden.</p> <p>Alle Frauen erhielten eine Hebammenbetreuung. Die Frauen durften zu jedem Zeitpunkt eine PDA verlangen. Das Gesundheitspersonal war an dieser Entscheidung nicht beteiligt. Es wurde so gehandhabt, wie es in der Klinik üblich war.</p>
<p>Datenerhebung</p>	<p>Nach der Applikation wurden die Frauen alle 30 min klinisch überwacht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atemfrequenz, • Sedierungsgrad, • Schmerzen (VAS). Die Schmerzerfassung wurde gestoppt nach: PDA-Einlage, Geburt oder Wechsel in den Operationssaal,

	<ul style="list-style-type: none"> • Sauerstoffsättigung: kontinuierlich überwacht mittels Pulsoxymeter, jedoch nur alle 30 min notiert. Bei einer O₂-Sättigung < 94 % wurde Sauerstoff verabreicht. <p>Ein Anästhesist oder eine Anästhesistin wurde zugezogen, wenn die O₂-Sättigung trotz O₂-Therapie < 94 % blieb, die Frau eine übermäßige Sedierung aufwies (Score ≥ 4) oder bei < 8 Atemzügen/min.</p>
Primäres Ergebnis	Anteil der Frauen, die nach der Randomisierung eine PDA für Schmerzlinderung erhielten.
Sekundäres Ergebnis	<p>Beeinträchtigung der Gesundheit von Mutter und Neugeborenem, die evtl. auf die Studieninterventionen zurückzuführen ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schmerzreduktion (VAS-Score, alle 30 min), • Geburtsmodus (spontan, vaginaloperativ, Sectio), • übermäßige Sedierung (Score ≥ 4, alle 30 min), • Atemdepression (< 8 Atemzügen/min, alle 30 min), • tiefe Sauerstoffsättigung (< 94 %, kontinuierlich), • maternale Zufriedenheit mit Schmerzlinderung (Fragebogen vor Entlassung). <p>Die Datenerhebung umfasst physiologische Messungen (SpO₂, Atemfrequenz), Beobachtung (Sedierungsgrad), mündliche Erfragung (Schmerzerfassung nach VAS) sowie schriftliche Befragung (Zufriedenheit mit der Analgesie)</p>
Datenanalyse	<p>Alle Analysen wurden in der Software SAS (Version 9.4) durchgeführt. Demographische Faktoren und klinische Merkmale wurden in normal- und nicht normalverteilten kontinuierlichen Variablen zusammengefasst. Zweiseitige Tests wurden als signifikant angesehen, wenn $p < 0.05$ betrug. Um die Minimierungsvariablen zu berücksichtigen wurde ein Logbinomialmodell angepasst. Für die Parität wurde eine Subgruppenanalyse durchgeführt. Es wurden 2 post-hoc-Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um zu untersuchen, ob die Resultate davon beeinflusst wurden, dass 22 Probandinnen der Pethidingruppe eine PDA verlangt haben, unmittelbar nachdem sie von der randomisierten Gruppenzuteilung erfahren hatten. Ein Trial Steering Committee übernahm die unabhängige Aufsicht über die Studie. Ein Datenüberwachungsausschuss überprüfte dreimal eine vertrauliche Zwischenanalyse der verfügbaren Daten sowie die anonymisierten Berichte über unerwünschte Ereignisse. Es konnte kein Grund dafür gefunden werden, die Studie abzubrechen oder abzuändern. Nach Beginn der Rekrutierung gab es keine wesentlichen Änderungen am Protokoll der Hauptstudie.</p>
Ethik	Von den Frauen wurde eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt. Die Studie wurde bezüglich ethischer Aspekte vom National Research Ethics Service Nottingham 2 Research Ethics Committee befürwortet (13/EM0239).
Finanzierung	Der Geldgeber hatte keine Aufgaben bezüglich Studiendesign, Datensammlung, Datenanalyse, Dateninterpretation oder Schreiben des Berichts. Die Forschenden sowie Statistiker und Statistikerinnen hatten vollen Zugriff auf alle Daten der Studie. Die Herstellfirma der verwendeten PCA-Pumpe waren an keinem Aspekt der Studie beteiligt. Mitglieder der PRIME-Gruppe waren an der Überprüfung der Teilnehmerinformationen beteiligt und im Steering Committee vertreten.
Ergebnisse	
PDA	<p>In der Remifentanylgruppe hatten 39 (19 %) von 201 Frauen eine PDA im Vergleich zu 81 (41 %) von 199 Frauen in der Pethidingruppe ($p < 0.0001$). In der Sensitivitätsanalyse wurden nicht-adhärente Probandinnen ausgeschlossen, was zu einem ähnlichen Ergebnis führte: 19 % in der Remifentanylgruppe und 37 % in der Pethidingruppe ($p = 0.0003$) hatten eine PDA.</p> <p>Eine Subgruppenanalyse zeigte keine Wechselwirkung zwischen der Parität und dem Behandlungseffekt: 25 % der Erstgebärenden und 11 % der Mehrgebärenden in der</p>

	Remifentanilgruppe erhielten eine PDA gegenüber 49 % der Erstgebärenden und 28 % der Mehrgebärenden in der Pethidingruppe.
Schmerzen	Der mediane VAS-Schmerzindex ist mit 50.67 Punkten signifikant tiefer als in der Pethidingruppe mit 64.58 Punkten bei einer Differenz von 13.91 Punkten ($p = 0.0003$). Der maximale Schmerzscore ist in der Remifentanilgruppe um 4.44 Punkte tiefer, jedoch nicht von signifikanter Bedeutung ($p = 0.18$).
Übermäßige Sedierung	Die maternalen Folgen von übermäßiger Sedierung und Atemdepression waren selten und unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen: In der Remifentanilgruppe trat bei 1 von 187 Frauen eine Atemdepression auf und bei zwei Frauen eine übermäßige Sedierung. Bei 3 (2 %) von 152 Frauen wurde in der Pethidingruppe eine übermäßige Sedierung festgestellt. Die Forschenden halten fest, dass signifikant mehr Frauen in der Remifentanilgruppe (26 (14 %) von 189) eine geringere Sauerstoffsättigung aufwiesen als die in der Pethidingruppe (8 (5 %) von 154). Frauen in der Remifentanilgruppe, erhielten mit erhöhter Wahrscheinlichkeit zusätzlichen Sauerstoff als Frauen, die der Pethidingruppe zugeordnet wurden.
Antiemetikum	Signifikant mehr Frauen erhielten ein Antiemetikum in der Pethidingruppe als in der Remifentanilgruppe.
Vaginaloperative Geburtsbeendigung	Die Rate an vaginaloperativen Geburtsbeendigungen war in der Remifentanilgruppe (31 (15 %) von 201) signifikant ($p=0.008$) reduziert gegenüber der Pethidingruppe (52 (26 %) von 199). In der Remifentanilgruppe war der Anteil mit fetalem Stress als Begründung deutlich geringer als in der Pethidingruppe (14% gegenüber 26 %, $p=0.005$). Somit ist die Wahrscheinlichkeit für eine Spontangeburt mit Remifentanil höher.
Sectio	Die Sectio-Rate ist in beiden Gruppen proportional (je 21 %).
Apgar	5 min nach der Geburt wiesen alle Neugeborenen einen Apgar von 4 oder mehr auf. Es konnte kein Unterschied zwischen den Gruppen bei einem APGAR von < 7 bei 5 min nach der Geburt oder der Anzahl von Neugeborenen mit fetaler Azidose festgestellt werden. Eine Reanimation benötigten in der Remifentanilgruppe 20 (10 %) der 201 Säuglinge und in der Pethidingruppe 21 (11 %) der 199 Säuglinge.
Erfolgreiches erstes Stillen	Es konnte kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich eines erfolgreichen ersten Stillens festgestellt werden.
Maternale Zufriedenheit	Die Zufriedenheit der Mütter bezüglich ihrer Geburtserfahrung wurde in 9 Bereiche beurteilt. In 2 von ihnen wurden Unterschiede festgestellt: In der Remifentanilgruppe waren mehr Frauen mit der Schmerzlinderung zufrieden und bezeichneten die Schmerzlinderung während den Wehen als wirksam verglichen mit der Pethidingruppe ($p=0.0003$).
Unerwünschte Ereignisse oder Arzneimittelreaktionen	Während der Studie gab es keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse oder Arzneimittelreaktionen, die direkt auf beide Analgetika zurückzuführen waren.
Diskussion	
Stärken	Die Stärken der Studie liegen in der robusten Testmethodik, sicherer Randomisierung, strenger Analyse und transparenter Berichterstattung. Die Studie durchlief eine unabhängige Datenüberwachung und konnte den Verlust von Probandinnen und Daten minimieren. Es wurden alle Ergebnisvergleiche vorab festgelegt (ausser Vergleich von 5 min-Apgar von < 7 Pkt.).
Generalisierbarkeit	Die Forschenden bewerten die Studie mit hoher Generalisierbarkeit aufgrund der vielfältigen Bevölkerung, welche sich in vielen Spitälern zeigt.

Schwächen	Geburten, welche eingeleitet wurden, sind in der Studie übermässig vertreten. Bei einer Geburtseinleitung blieb mehr Zeit, die Schwangere über die Studie aufzuklären und zu rekrutieren, was als Ursache dafür genannt wird. Die Forschenden werten dies nicht als Nachteil für die Studie, da die Anzahl in beiden Gruppen ausgeglichen ist und die Geburtseinleitung ein übliches Verfahren in der Geburtshilfe darstellt. Eine mögliche Schwäche der Studie ist, dass keine doppelblinde Studie durchgeführt werden konnte. Die Probandinnen sowie auch das Gesundheitspersonal wussten, welche Probandinnen welche Analgesie erhielten.
PDA	22 Frauen, welche randomisiert Pethidin erhielten, verlangten sofort eine PDA. Diese Frauen hatten vermutlich eine Präferenz für Remifentanyl-PCA oder Vorurteile gegenüber Pethidin. Das Studienprotokoll erlaubt es den Frauen nicht eine zufällig zugeteilte Analgesie abzulehnen. Um dies zu umgehen, wählten sie umgehend die PDA. Die unterschiedliche Compliance zwischen den Gruppen führte möglicherweise dazu, dass die beobachteten Behandlungseffekte verzerrt wurden. Wenn jedoch diese Fälle bei der Analyse ausgeschlossen wurden, zeigte sich ein fast identisches Ergebnis. Daher hat die unterschiedliche Compliance zwischen den Gruppen keinen Einfluss auf die beobachteten Vorteile der Remifentanyl-PCA.
Vaginaloperative Geburtsbeendigung	Angesichts der Tatsache, dass die vaginaloperative Geburtsbeendigung das Risiko eines perinealen Traumas und die damit verbundene Morbidität erhöht, könnte der Einsatz von Remifentanyl indirekt langfristige Nebenwirkungen (einschliesslich Stuhlinkontinenz, sexuelle Dysfunktion) verringern, wenn es gegenüber Pethidin bevorzugt angewendet werden würde.
Antiemetika	Die unterschiedliche Verwendung von Antiemetika muss vorsichtig interpretiert werden, da einige Kliniken routinemässig Antiemetika bei Verwendung von Pethidin verabreichen.
Sauerstoffzufuhr	Wie vorauszusehen war, war die Inzidenz niedriger Sauerstoffsättigung unter Raumluft mit Remifentanyl höher als bei Pethidin und somit der zusätzliche Sauerstoffbedarf weitaus wahrscheinlicher. Zu Beginn der Studie wurde eine aktive Entscheidung getroffen keine routinemässige Supplementierung mit Sauerstoff durchzuführen sobald das Remifentanyl eingesetzt wurde. Die Indikation für eine Sauerstoffergänzung war eine Sättigung der Mutter von weniger als 94 % beim Einatmen von Raumluft.
Respiratorische Nebenwirkungen	Die maternalen respiratorischen Nebenwirkungen von Remifentanyl waren bei den betroffenen Gebärenden vorübergehend, schnell erkannt, einfach handzuhaben und beeinträchtigten das maternale und/oder neonatale Wohlbefinden nicht.
Fazit	Die Forschenden stellen anhand der gewonnenen Ergebnisse die Rolle von Pethidin als üblichen Behandlungsstandard für Frauen unter der Geburt in Frage und erfordern eine grundlegende Neubewertung der Opioid-basierten Schmerzlinderung während der Geburt.

Kritische Würdigung der Studie von Wilson et al. (2018) in Anlehnung an das AICA von Ris und Preusse-Bleuler (2015)

Einleitung	
Ziel und Fragestellung	Die Forschenden formulieren klare Ziele, ein Hauptziel und ein Nebenziel. Die Begründung für die Wahl dieser beiden Ziele wird ausreichend dargestellt. Die Ziele sind relevant für die praktische Geburtshilfe. Es werden keine Fragestellung oder Hypothesen genannt.
Methode	
Design	Das Studiendesign ist sinnvoll gewählt, wird jedoch von den Forschenden nicht begründet.
Stichprobe	<p>Die Ein- und Ausschlusskriterien der Stichprobenziehung sind für die Zielpopulation sinnvoll gewählt. Die Ergebnisse lassen sich auf alle Gebärenden am Termin mit einem Einling in Schädellage übertragen, welche in einem ähnlichen institutionellen Setting wie in einer Geburtsklinik in Grossbritannien entbinden.</p> <p>Die Stichprobengrösse wird von den Forschenden im Vorfeld berechnet (unter Berücksichtigung verschiedener Datenausfälle), angepasst und nachvollziehbar beschrieben. Es wird ein Diagramm präsentiert, welches die Stichprobengrösse sowie die Drop-Outs inklusive Begründung anschaulich darstellt.</p> <p>Die Zuteilung der Probandinnen in die beiden Gruppen erfolgte randomisiert mit einem Minimierungsalgorithmus, wodurch Bias in den Ergebnissen reduziert werden konnten. Der Minimierungsalgorithmus bezüglich des Alters, der Parität und der Art des Wehenbeginns wird als sinnvoll erachtet, von den Forschenden jedoch nicht erklärt. Die Berücksichtigung der Ethnizität (Südasiatisch vs. andere) wird ebenfalls nicht näher beschrieben. Auf andere Merkmale der Probandinnen wurde bei der Gruppenzuteilung keine Rücksicht genommen. Es ist kritisch zu hinterfragen, weshalb das durchschnittliche Gewicht, die Anzahl Frauen mit Präeklampsie und Wehenstimulation mit Syntocinon proportional in den beiden Gruppen vertreten sind, obwohl sie nicht im Minimierungsalgorithmus inkludiert wurden.</p>
Datenerhebung	<p>Es werden Daten mit verschiedenen Messinstrumenten unterschiedlicher Objektivität erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Geburtsmodus und Einsatz einer PDA sind rein objektiv erhobene Variablen. • Die Schmerzerfassung hat einen hohen subjektiven Anteil bei den Probandinnen. Mit Hilfe des VAS wurde dieser teilweise objektiviert indem ein Rahmen geschaffen wurde. Schmerzen bleiben jedoch ein subjektives Empfinden. • Die Beurteilung des Sedierungsgrades hat einen hohen subjektiven Anteil bei den Datenerhebenden. Die Forschenden konnten diesen Punkt weitgehend objektivieren indem verschiedene Sedierungs-Stufen in einer numerischen Einteilung definiert wurden. (1 = vollständig wach; 2 = schläfrig; 3 = Augen geschlossen und durch die Stimme weckbar; 4 = Augen geschlossen und durch physischen Reiz weckbar; 5 = Augen geschlossen und nicht weckbar). Die Sedierung ist jedoch in der Praxis stufenlos, wodurch Bias entstehen können. Die Forschenden geben keinen Namen an, unter dem dieser Score bekannt ist. • Die Atemdepression wird definiert als weniger als 8 Atemzüge pro min. Das Auszählen der Atemfrequenz kann eine ausgebildete Gesundheitsfachperson weitestgehend objektiv durchführen. • Die Aufzeichnung der Sauerstoffsättigung mittels Pulsoxymetrie ist eine objektive Messung. Es können jedoch technische Messfehler auftreten. • Die maternale Zufriedenheit mit der Analgesie wird mittels Fragebogen vor Entlassung der Frauen erhoben. Es wird nicht erwähnt, welche Art von Fragen gestellt wurden. Je nach Geburtsmodus und Komplikationen während dem

	<p>Frühwochenbett, können einige Tage dazwischenliegen. Es ist fraglich, ob eine Wöchnerin kurz nach der Geburt dieselbe Zufriedenheit angibt wie nach einigen Tagen, zumal die Hormonsituation stark variiert.</p> <p>Bei allen Probandinnen wurden dieselben Variablen auf dieselbe Art und Weise erhoben. Die Validität ist bei allen Messinstrumenten gegeben, ausser bei der maternalen Zufriedenheit. Hier ist sie nicht beurteilbar, da der Fragebogen nicht vorliegt. Es werden keine möglichen Verzerrungen der Resultate bezüglich der Messinstrumente erwähnt.</p>
Datenanalyse	Die Datenanalyse wird klar beschrieben. Die Wahl des Signifikanzniveaus wird erwähnt, jedoch nicht begründet.
Ethik	Eine Ethikkommission überwachte die Studie, die Forschenden diskutierten jedoch keine ethischen Fragen.
Ergebnisse	
<p>Der Ergebnisteil ist übersichtlich dargestellt. Es werden alle Ergebnisse in Grafiken dargestellt und im Text erläutert.</p> <p>Es werden ein Flussdiagramm und vier Tabellen anschaulich dargestellt, welche als Ergänzungen zum Text zur besseren Übersicht dienen. Das Flussdiagramm beschreibt die Auswahl der Stichproben und wie viele Probandinnen in welcher Gruppe mit welcher Begründung ausgeschlossen wurden. Die Tabellen präsentieren übersichtlich alle Resultate und sind vollständig und eindeutig beschriftet. Jedes Teilresultat der Studie wird zusätzlich im Text beschrieben.</p>	
Diskussion	
Vollständigkeit	Von den Forschenden werden im Diskussionsteil alle signifikanten Resultate umfassend diskutiert. Die Interpretation der Ergebnisse ist nachvollziehbar beschrieben und stimmt mit den Ergebnissen überein. Die Ergebnisse werden mit anderen Studienresultaten früherer Studien verglichen und in Diskussion gebracht. Die Forschenden suchen für einzelne Resultate nach alternativen Erklärungen und führen diese aus.
Stichprobe	Es fehlt eine Diskussion über die Stichprobe. Die Forschenden der Studie gehen von einer grossen Generalisierbarkeit aus, da die Einschlusskriterien relativ breit gewählt wurden. Dies könnte jedoch Verzerrungen in den Resultaten hervorgerufen haben.
Maternale Zufriedenheit	In den Ergebnissen aus dem Fragebogen zur maternalen Zufriedenheit gibt es unter dem Punkt "I felt in control" zwar keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ($p = 0.52$), aber es ist dennoch erwähnenswert, dass 14 Frauen (7 %) in der Remifentaniilgruppe und 16 Frauen (9 %) in der Pethidingruppe diesem Punkt nicht zustimmten ("disagree" oder "strongly disagree"). Dies wird trotz der Relevanz in Bezug auf die Zufriedenheit mit dem zu untersuchten Medikament von den Forschenden nicht diskutiert.
Generalisierbarkeit	Die Forschenden weisen ihrer Studie eine hohe Generalisierbarkeit zu. Dem wird aufgrund des ausführlichen Methodenteils, der praxisnahen Einschlusskriterien sowie der praxisnahen Anwendungen der Analgetika zugestimmt.
Schwächen, Limitationen	Die Forschenden diskutieren auch Schwächen und Limitationen der Studie, wie beispielsweise, dass dem klinischen Personal und den Frauen gegenüber die Behandlungszuteilung nicht verheimlicht werden konnte. Es hätte in dieser Studie wahrscheinlich nicht anders gelöst werden können, trotzdem kann es zu falschen Resultaten geführt haben. Dies wird von den Forschenden nicht explizit erwähnt. Andere Schwächen, wie z. B. die Gabe von Antiemetika, welche in machen Kliniken routinemässig gegeben wurden, werden klar erläutert.

	Auf jede Schwäche, welche von den Forschenden genannt wird, folgt eine kurze Diskussion und eine Schlussfolgerung, ob die betroffenen Ergebnisse dennoch von Bedeutung sind oder verworfen werden müssen.
Replizierbarkeit	Die Studie wäre in ähnlichem klinischen Setting weitestgehend wiederholbar. Das Gesundheitspersonal müsste über ähnliche Infrastruktur und ähnliche Erfahrungen mit den Analgetika verfügen.

Einschätzung der Güte der Studie von Wilson et al. (2018) nach Bartholomeyczik et al. (2008)

Objektivität
<p>Die Probandinnen unterzogen sich innerhalb der zugeteilten Gruppe derselben Behandlung. Alle Frauen erhielten eine Hebammenbetreuung. Die Daten wurden in vorgegebenen Zeitintervallen mit immer denselben Messinstrumenten erhoben. Die subjektiven Anteile der Messinstrumente wurden anhand vorgegebener Scores (VAS-Schmerzscore, Sedierungsgrad) weitgehend reduziert. Die Applikation der Analgetika wird genau beschrieben und entspricht den aktuellen Leitlinien in einem Grossteil der britischen Geburtskliniken. Ein Punkt, der die Durchführungsobjektivität abschwächt, ist der menschliche, individuelle Anteil in der Hebammenbetreuung, welcher den Umgang mit Schmerzen stark beeinflussen kann. Dieser ist nicht vermeidbar, reduziert jedoch die Durchführungsobjektivität. Als positiv zu werten ist, dass diese Objektivitätseinschränkung von den Forschenden erkannt und diskutiert wird. Die Durchführungsobjektivität kann insgesamt als gegeben betrachtet werden.</p> <p>Die Interpretationsobjektivität ist aus folgenden Gründen ebenfalls gegeben: Die Geldgeber der Studie waren in keinem Prozess der Planung, Datenerhebung, Datenverarbeitung oder Berichterstattung vertreten. Die Hersteller der verwendeten Pumpausrüstung für die Remifentanil-PCA waren ebenfalls an keinem Aspekt der Studie beteiligt. Ein Trial Steering Comitee sorgte für die unabhängige Kontrolle der Studie. Eine vertrauliche Zwischenanalyse aller verfügbaren Daten und anonymisierten Berichte über unerwünschte Ereignisse wurden von einem Datenüberwachungsausschuss dreimal überprüft.</p>
Reliabilität
<p>Die Datenerhebung ist nachvollziehbar und konsistent. Die Messinstrumente verfügen über eine hohe Reliabilität. Die Vorgehensweise wird im Methodenteil klar und ausführlich beschrieben. Daher weist die Studie eine hohe Replizierbarkeit auf. Der Fragebogen, welcher zur Feststellung der maternalen Zufriedenheit erstellt wurde, liegt nicht vor und wird nicht näher beschrieben. Dies reduziert die Replizierbarkeit der Studie.</p> <p>Die statistischen Verfahren sowie die resultierenden Ergebnisse wurden nachvollziehbar beschrieben und durch Tabellen ergänzt. In der Diskussion wird auf die Stärken und Schwächen der Studie eingegangen. Die Stichprobengrösse wird von den Forschenden im Vorfeld berechnet, angepasst und nachvollziehbar beschrieben. Es wird ein Diagramm präsentiert, welches die Stichprobengrösse sowie die Drop-Outs inklusive Begründung anschaulich darstellt. Diese Punkte schaffen eine hohe Transparenz.</p> <p>Die Zuteilung der Probandinnen erfolgte randomisiert mit einem Minimierungsalgorithmus, wodurch Bias in den Ergebnissen reduziert werden konnten. Als ebenfalls positiv zu werten ist das sorgfältig ausgewählte Dosierungsschema der Remifentanil-PCA. Eine feste Remifentanil-PCA-Bolusdosis wurde einer variablen Dosis (d. h. abhängig vom Gewicht der Mutter) vorgezogen, um die Durchführung einer pragmatischen Studie über mehrere Rekrutierungsstellen hinweg zu erleichtern und um die Stabilität und Reproduzierbarkeit des Verfahrens zu gewährleisten.</p> <p>Aus diesen Gründen kann die Reliabilität der Studie als gegeben betrachtet werden.</p>
Validität
<p>Die interne Validität ist bei allen Messinstrumenten gegeben ausser bei der maternalen Zufriedenheit, da der Fragebogen nicht vorliegt und somit nicht beurteilt werden kann. Die Daten des Schmerzscore waren unvollständig, da sie nicht immer zeitgleich von den anwesenden Mitarbeitern erfasst wurden und nicht nachträglich erhoben werden konnten. Dies könnte zu einer möglichen Datenverzerrung geführt haben und</p>

wurde im Diskussionsteil von den Forschenden genannt. Die Klassifizierung des Sedierungsgrades in fünf Stufen ist möglicherweise problematisch, da der Sedierungsgrad in der Praxis nicht stufenlos ist, weshalb hier Bias entstehen könnten. Es liegt kein Selektionsbias vor, da eine randomisierte Gruppeneinteilung erfolgte. Der gewählte Minimierungsalgorithmus verminderte den Confounder, konnte diesen jedoch nicht gänzlich ausschliessen, da die Wahl der Ein- und Ausschlusskriterien lückenhaft ist und Kriterien wie maternale Vorerkrankungen fehlen. Wie bereits erwähnt, konnte die Gruppeneinteilung nicht vor den Probandinnen und dem Gesundheitspersonal verborgen bleiben, unter anderem wegen der unterschiedlichen Verabreichungsform. Dies ist ein Performance Bias, welcher von den Forschenden berücksichtigt und diskutiert wurde. In der Studie wird von den Forschenden ein Detection bias vermutet: 22 Frauen, welche Pethidin erhielten verlangten sofort eine PDA, vermutlich wegen Vorurteilen gegenüber Pethidin oder wegen Präferenz gegenüber Remifentanyl. Dies wird von den Forschenden diskutiert und berechnet. Sie kamen zum Schluss, dass dies keinen Einfluss auf das Resultat hat. Demnach gibt es in dieser Studie keinen relevanten detection bias. Zusätzlich gibt es in dieser Studie keinen Observer bias. Aus diesen Gründen weist die Studie eine hohe Validität auf.

Schlussfolgerung zur Einschätzung der Güte

Die Objektivität, Reliabilität und Validität der Studie werden sehr hoch gewertet. Die Gesamtvalidität ist sehr hoch, wird jedoch leicht abgeschwächt durch fehlende Daten zur Schmerzintensität und dem Fehlen des Fragebogens zur maternalen Zufriedenheit. Das Evidenzlevel wird auf der Stufe Ib eingestuft.

Zusammenfassung der Studie von Tveit et al. (2013) in Anlehnung an das AICA von Ris und Preusse-Bleuler (2015)

Titel	Efficacy and side effects of intravenous remifentanyl patient-controlled analgesia used in a stepwise approach for labour: an observational study.
Autorenschaft	Tveit, T., Halvorsen, A., Seiler, S. & Rosland, J.
Einleitung	
Problem	Frühere Studien haben die Wirksamkeit der Remifentanyl-PCA gezeigt. Die meisten sind jedoch limitiert durch eine zu kleine Stichprobe, zu kurze Beobachtungszeit, seltene Beobachtungen oder unsachgemässe Aufzeichnung von Wirksamkeit oder Nebenwirkungen.
Theoretischer Bezugsrahmen	Remifentanyl überquert leicht die Plazentaschranke und wirft Bedenken hinsichtlich der maternalen und neonatalen Sicherheit auf, insbesondere in Bezug auf die Sedierung und Atemdepression. Die PDA gilt als Goldstandard für die Schmerzlinderung unter der Geburt, ist aber möglicherweise nicht für alle Gebärenden geeignet. Es sollten deshalb effektive und sichere alternative analgetische Optionen verfügbar sein.
Hypothese	Remifentanyl-PCA mit einem variablen, schrittweisen Bolus-Dosierungsschema ohne Hintergrundinfusion könnte eine effektive Analgesie mit akzeptablen maternalen und neonatalen Nebenwirkungen während der EP und AP sein.
Methode	
Design	Prospektive Beobachtungsstudie
Ethik	Genehmigung wurde eingeholt von: <ul style="list-style-type: none"> • Regionalkomitee für Ethik der Medizin- und Gesundheitsforschung Westnorwegen • Arzneimittelbehörde
Stichprobe	Frauen erhielten bei Ankunft in Entbindungsstation Informationen zur Studie. <u>Einschlusskriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Physischer Status I oder II der American Society of Anesthesiologists • Unkomplizierte Schwangerschaft bei 37–40 SSW • Gebärmutterkontraktionen • Muttermund-Dilatation > 3cm • Wunsch nach vaginaler Geburt • Gesunder Einling in Schädellage • Physiologisches CTG <u>Ausschlusskriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Kontraindikationen für Remifentanyl • Verabreichung von Pethidin innerhalb der letzten 8 h • Wunsch nach PDA
Intervention	Remifentanyl-PCA mit einer Anfangsdosis von 0.15 µg/kg mit schrittweisen Bolus-Dosis-Erhöhungen von 0.15 µg/kg und einer Sperrfrist von 2 min. Es gab keine maximale Begrenzung der erhöhten Bolusdosis und keine Hintergrundinfusion. Den Gebärenden wurde gesagt, dass sie die PCA-Pumpe zu Beginn jeder Wehe drücken sollen. Die Dosis konnte alle 15 min gesteigert oder gesenkt werden. <u>Bolusdosis konnte gesteigert werden, wenn:</u> <ul style="list-style-type: none"> • VAS steigend • Atemfrequenz > 9 Atemzüge/min

	<ul style="list-style-type: none"> • Sauerstoffsättigung SaO₂ > 92 % • Systolischer BD > 90 mmHg • Herzfrequenz: > 50 spm • Sedierungsscore < 4 (Skala 1–5: 1 = aufmerksam, 2 = leicht schläfrig, 3 = schläfrig, 4 = sehr schläfrig, 5 = nicht reizbar) • akzeptable klinische Gesamtbewertung durch den untersuchenden Anästhesisten oder Anästhesistin <p><u>Bolusdosis konnte gesenkt werden, wenn:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pathologische fetales Herzfrequenzmuster • Atemfrequenz ≤ 9 Atemzüge/min • Sauerstoffsättigung SaO₂ ≤ 92 % • Systolischer BD ≤ 90mmHg • Herzfrequenz ≤ 50 spm • Sedierungsscore ≥ 4 <p>Zusätzlicher Sauerstoff wurde verabreicht (4 L/min über Nasenbrille), wenn die Atemfrequenz ≤ 9 Atemzüge/min oder die Sauerstoffsättigung ≤ 92 % fiel. Die Dosis basiert auf dem Lean-Body-Mass (Gewicht minus Speichermasse). Es wird wie folgt berechnet: Körpergrösse [kg] minus 100 = geschätztes mageres Gewicht [kg].</p>	
Medikamenten- verabreichung	<p>Remifentanilhydrochlorid (Ultiva®, GlaxoSmithKline) wurde in einer Kochsalzlösung auf eine Konzentration von 50 µg/mL verdünnt und mit einer PCA-Pumpe (Baxter 6060 Multi-Therapy Infusionspumpe, Baxter Healthcare Corporation, Kista, Schweden) mit einer Bolusinfusionsrate von 2 ml/min (entspricht 100 µg/min) verabreicht. Bolusinjektionen wurden innerhalb von 30 s appliziert. Die Nutzung der PCA war bis zur Kindsgeburt erlaubt. Die Hebamme beobachtete die Gebärende kontinuierlich. Der behandelnde Anästhesist oder Anästhesistin blieb während des gesamten Untersuchungszeitraums auf der Geburtsstation. Falls die Frau innerhalb von 30 min nach PCA-Start geboren hatte, wurde sie von der Datenanalyse ausgeschlossen. Benötigte eine Frau eine PDA, wurden die Daten bis zur PDA-Einlage miteinbezogen. Umgehend verfügbar waren: Oxytocin, Metoclopramid (Antiemetikum), Ephedrin, Volumenexpander, Einrichtung zur grundlegenden Lebenserhaltung.</p>	
Datenerhebung	Schmerzen	100mm horizontaler VAS unmittelbar vor PCA-Start (Ausgangswert), anschliessend alle 15 min.
	Maternale Zufriedenheit	Fragebogen (fünfstufige kategorische Skala), welcher die Patientin innerhalb 24 h nach Geburt ausfüllt.
	Vitalparameter (HF, BD, SaO ₂)	Automatische Messung bei Studienbeginn, anschliessend alle 15 min.
	Atemfrequenz, Sedierungsscore	Werden vom Anästhesisten oder der Anästhesistin erhoben, zum gleichen Zeitpunkten wie restliche Vitalparameter.
	Sedierung	Fragebogen (fünfstufige kategorische Skala) wurde innerhalb 24 h nach der Geburt von der Patientin und der betreuenden Hebamme ausgefüllt.
	Fetale Herzfrequenz	Kontinuierliche externe (CTG) oder invasive Überwachung (STAN) nach Indikation. Die Beurteilung während Geburt erfolgte nach aktuellen Richtlinien des National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) Guidelines. Im Nachhinein bewerteten 2 unabhängige beratende Geburtshelfer die CTG-Streifen als physiologisch oder pathologisch, ohne Einsicht in die Methode der Analgesie. Ein CTG wurde pathologisch beurteilt bei: Fehlen von

		Akzelerationen, verminderte Oszillation, Bradykardie, Tachykardie, späte Dezelerationen.
	Fetale Adaptation	APGAR-Score nach der 1., 5. sowie 10. Lebensminute.
	Fetale Blutgasanalyse	Nach Standardverfahren der Abteilung (Radiometer, ABL 520, Lollestrøm, Norwegen).
	Blutprobe Remifentanyl	Blutproben wurden in Citratröhrchen gesammelt, bei -18 °C gelagert und in Trockeneis zum Labor transportiert (Tandem-Massenspektrometrie-Detektion, LC-MS/MS).
	Neonatale Untersuchung	Durchführung am 1. oder 2. Tag nach Geburt.
Datenanalyse		<ul style="list-style-type: none"> • Statistische Analyse mit PASW Statistics 18 (IBM, Armonk, NY, USA) • kontinuierliche Daten wurden mit summarischen Statistiken analysiert, unabhängiger t-Test, gepaarter t-Test ($P < 0.05$) • Ergebnisse wurden als Mittelwert (SD) angegeben, sofern nicht anders angegeben • VAS-Score: segmentiertes lineares Mischmodell für wiederholte Messungen mit zufälligem Schnittpunkt. Haltepunkt nach 45 min, da die Dateninspektion eine stetige Reduktion bis 45 min zeigt mit anschließendem Anstieg.
Ergebnisse		
Stichprobe		Es wurden 41 Gebärende in die Studie aufgenommen, davon waren 33 Erstgebärende und 8 Mehrgebärende.
PDA		1 Frau wünschte eine PDA wegen unzureichender Analgesie. 2 weitere bekamen eine PDA aufgrund geburtshilflicher Indikationen.
Geburtsmodus		3 Erstgebärende benötigten eine Sectio. 7 Frauen hatten eine vaginaloperative Geburtsbeendigung.
VAS		<p>Nach 1 h fiel der Wert von 76 auf 46 mm. Die durchschnittliche maximale Schmerz-Reduktion betrug 47 mm (60 %, $P < 0.01$). Im Geburtsverlauf stieg der Schmerz-Score trotz Optimierung der Dosierung langsam an, blieb jedoch stets unter dem Ausgangswert. Der Score lag am Ende der EP bei 63 mm und am Ende der AP bei 64 mm. Beide Werte sind signifikant reduziert im Vergleich zum Ausgangswert ($P < 0.05$). Alle Schmerz-Werte in den ersten 3 h waren signifikant reduziert im Vergleich zum Ausgangswert.</p> <p>Es wurde angenommen, dass Parität, Alter, Sauerstoffbedarf und Remifentanyl-Dosis Auswirkungen auf den VAS haben. Im linearen Mischmodell für wiederholte Messungen konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.</p>
Dosis		23 Frauen (56 %) benötigten eine Remifentanyl-Dosis von $\geq 0.70\text{ }\mu\text{g/kg}$. 3 Frauen (7 %) erhielten mit $1.05\text{ }\mu\text{g/kg}$ die höchste Dosis. Davon wechselte 1 Frau zur PDA mit anschließender Sectio und 1 benötigte eine vaginaloperative Geburtsbeendigung.
Nebenwirkungen		Bei 6 Frauen wurde die PCA-Pumpe aufgrund von Nebenwirkungen gestoppt. 3 hatten eine Atemdepression und 3 eine Atemdepression mit hohem Sedierungs-Score. Der Mittelwert des Sedierungs-Scores lag bei 3, der max. Wert bei 4. 6 Frauen hatten einen max. Wert von 3. 8 Frauen hatten Schwindel, 3 hatten Juckreiz, keine Frau hatte Muskelsteifigkeit.
Zufriedenheit		37 Frauen (93 %) waren mit der Remifentanyl Analgesie zufrieden oder sehr zufrieden.

CTG	2 fetale Tachykardien, 1 fetale Tachykardie mit späten Dezelerationen, 1 variable Dezeleration mit schlechten Zusatzkriterien. Bei allen wurde die PCA-Pumpe gestoppt.
Vitalparameter	Leichter Anstieg des BD und der HF der Gebärenden im Geburtsverlauf. Moderate Reduktion in Atemfrequenz und SaO ₂ . Niedrigste AF: 9 AZ/min, niedrigste SaO ₂ : 91 %. 11 Frauen (27 %) erhielten zusätzlichen Sauerstoff, der den SaO ₂ normalisierte.
APGAR	4 Neugeborene hatten einen 1-min-APGAR < 8. Kein Neugeborenes benötigte Sauerstoff oder Naloxon aufgrund einer Atemdepression.
Blutgase der Nabelschnur	Werte lagen in der Norm, niedrigster Nabelschnurarterien-pH war 7.07, niedrigster Nabelschnurvenen-pH 7.11. 2 Neugeborene hatten einen Nabelschnurarterien-pH < 7.10, kein Neugeborenes hatte Nabelschnurvenen -pH < 7.10. Niedrigste BE-Werte der Nabelschnurarterie war – 12.2, bei der Nabelschnurvene – 9.8.
Remifentanil in der Nabelschnur	32 Nabelschnur-Proben von 17 Neugeborenen wurden zur Analyse von Remifentanil und dessen Metaboliten (Remifentanilsäure) untersucht.
Diskussion	
Die Remifentanil-PCA mit schrittweisem Bolus-Dosierungsschema führte zu einer signifikanten Reduktion der Schmerzscores während der Geburt. Die Gebärenden bewerteten sie als klinisch wirksam, 88 % würden sie bei der nächsten Geburt wiederwählen. Die höchsten Dosen (> 0.7 µg/kg) erzeugten eine moderate maternale Sedierung und Atemdepression. Mit diesem Studiendesign konnten die Auswirkungen von Remifentanil bis zu 4 h überwacht werden. Remifentanil wies eine adäquate Analgesie mit akzeptablen Nebenwirkungen auf.	
Analgesie	Remifentanil hat eine nachweislich bessere analgetische Wirksamkeit als Pethidin und Lachgas, ist aber weniger wirksam als eine PDA. Die stufenweise einstellbare Dosierung (in Schritten von 0.15 µg/kg) ohne Hintergrundinfusion erwies sich als eine geeignete Verabreichungsform.
Dosierung	Um eine anfängliche Überdosierung zu vermeiden, empfiehlt die Studie, den Lean-Body-Mass zu verwenden zur Berechnung der Dosis. Die verabreichten Dosen sind mit anderen Studien vergleichbar
VAS	Das Muster der Schmerzlinderung ist mit anderen Studien vergleichbar. Die Schmerzscores stiegen in der AP, obwohl keine Maximaldosis vorgegeben war. Die Dosis hätte also gesteigert werden können, was jedoch eingeschränkt wurde durch das zunehmende Auftreten von maternalen Nebenwirkungen (v. a. Atemdepression).
Maternale Zufriedenheit	Diese Studie zeigte eine hohe maternale Zufriedenheit mit der Remifentanil-PCA. Nur 1 Gebärende wünschte eine PDA wegen unzureichender Schmerzlinderung.
Atemdepression	Dies ist eine ernste Nebenwirkung von Remifentanil. Durch kontinuierliche Überwachung und frühzeitige Interventionen fiel keine Gebärende mit der Sauerstoffsättigung unter 91 % oder mit der Atemfrequenz unter 9 AZ/min. Ab einer Sauerstoffsättigung von ≤ 92 % wurde zusätzlich Sauerstoff verabreicht, was bei 11 von 41 Frauen der Fall war.
Maternale Sedierung	Die Frauen zeigten akzeptable Sedierungswerte. Nur 1 Frau erreichte 4 von 5 Punkten. Alle Gebärenden reagierten jeweils auf verbale Stimulation.
Nausea, Emesis, Pruritus	1/3 der Frauen hatten leichte Nausea oder Emesis, 3 Frauen Pruritus, wobei keine Notwendigkeit einer medizinischen Intervention bestand. Diese Ergebnisse stimmen mit den zuvor veröffentlichten Ergebnissen überein.
Fetus / Neugeborenes	Es gab geringfügige FHF-Veränderungen. Die APGAR-Scores waren stets in der Norm. Der niedrigste trat mit 6 Punkten beim Neugeborenen einer Erstgebärenden auf mit protrahiertem Geburtsverlauf und vaginaloperativer Geburtsbeendigung. Diese

	Resultate stimmen mit früheren Studien überein. Die Konzentrationen in arteriellem und venösem Serum sowie die berechneten Verhältnisse von Remifentanyl und seinem Metaboliten deuten darauf hin, dass mittlere Bolusdosen von 0,40 µg/kg zeitnah an der Geburt sicher erscheinen.
Bisheriger Forschungsstand	Die bedeutsamsten früheren Studien zeigten eine analgetische Wirksamkeit mit maternalen Nebenwirkungen wie Atemdepression und Sedierung. Einige Studien verfügen über eine zu geringe Datenlage oder erhoben die Daten nur über eine kurze Zeitspanne. Diese aktuelle Studie verwendete häufige Datenerhebungen während der EP und AP. Sie verwendete als einzige Studie das Lean-Body-Mass zur Dosisberechnung für mehr Sicherheit. Bisher gab es kaum Forschung zur Remifentanyl-Anwendung unter der Geburt mit schrittweisem Bolus-Dosierungsschema ohne Hintergrundinfusion.
Limitationen	Das offene, beobachtende Studiendesign kann Verzerrungen hervorrufen, indem es Probandinnen rekrutiert, welche die systemische Opioid-Analgesie statt der Alternativen einsetzen wollen. Die relativ geringe Teilnehmerzahl kann die Schlussfolgerungen einschränken. Gemischte Parität wird oft als Nachteil angesehen, wurde aber in dieser Studie gewählt, um die Stichprobengröße zu erhöhen. Die Kapnometrie kann wichtige Informationen über die Atmung liefern, konnte aber nicht in diese Studie einbezogen werden.
Fazit	Diese kleine Studie mit der Remifentanyl-PCA in einem Dosisbereich von 0.15–1.05 µg/kg zeigte eine zufriedenstellende Analgesie mit akzeptablen maternalen und fetalen sowie neonatalen Nebenwirkungen. Die Forschenden empfehlen die Verwendung eines einstellbaren PCA-Stufen-Bolus-Dosierungsschemas mit Dosisschritten von 0,15 µg/kg, einer Dosisberechnung basierend auf dem Lean-Body-Mass, Bolusinfusion mit einer Rate von 100 µg/min und einer Sperrzeit von 2 min. Die maximale Remifentanyl-Dosis sollte 0,7 µg/kg nicht überschreiten. Alternativ können feste Bolusdosen von 10 µg (Bereich 10–50 µg) verwendet werden. Obwohl Remifentanyl die Plazenta passiert, wird es rasch im Körper verteilt und metabolisiert, mit minimalen neonatalen Nebenwirkungen. Eine engmaschige kontinuierliche Überwachung und eine individuelle Betreuung der Hebamme ist unerlässlich. Ein Anästhesist oder eine Anästhesistin sollte sofort verfügbar sein und die Verabreichung von zusätzlichem Sauerstoff wird empfohlen.
Offenlegung	Diese Arbeit wurde vom Sørlandet Hospital HF, Sørlandets kompetansefond und Helse Sør-Øst, Norwegen finanziert. Die Sponsoren hatten keinen Einfluss auf das Studiendesign, die Datenerhebung, die Analyse und Interpretation der Daten, das Schreiben des Berichts oder die Entscheidung, das Papier zur Veröffentlichung vorzulegen. Die Forschenden haben keine Interessenkonflikte zu erklären.
Danksagung	Die Forschenden danken der Beraterin Aud Askevold, ihren Kollegen und allen Hebammen des Sørlandet Hospital Kristiansand, Norwegen, für ihre geburtshilflichen Entscheidungen und Ratschläge. Die Forschenden würdigen Are Hugo Pripp, Unit of Biostatistics and Epidemiology, Oslo University Hospital, Oslo, Norwegen, für seine Unterstützung bei der statistischen Analyse.

Kritische Würdigung der Studie von Tveit et al. (2013) in Anlehnung an das AICA von Ris und Preusse-Bleuler (2015)

Einleitung	
Fragestellung	Die Fragestellung der Studie ist relevant für die praktische Geburtshilfe. Die Forschenden formulieren eine Hypothese, wobei eine Fragestellung nicht genannt wird. Es fehlen Angaben zu konkreten Aspekten, welche die Forschenden untersuchen möchten.
Themenwahl	Die Forschenden begründen ihre Themenwahl anhand eines kurzen theoretischen Bezugsrahmens. Der Forschungsstand wird im Diskussionsteil aufgezeigt. Die Forschenden stellen die bisherige Datenlage mit den wichtigsten Resultaten in einer Tabelle übersichtlich dar.
Methode	
Design	Das gewählte Design ist für das quantitative Forschungsdesign sinnvoll und nachvollziehbar. Die Wahl wird von den Forschenden nicht begründet. Es wird weder die interne noch die externe Validität explizit erwähnt.
Stichprobe	<p>Die Stichprobenziehung ist passend für das Design, fällt jedoch klein aus. Es fehlen einige Angaben zu den Eigenschaften der Probandinnen, zudem sind die Erstgebärenden gegenüber den Mehrgebärenden stark in Überzahl. Die Stichprobe ist daher nur begrenzt repräsentativ für die Population.</p> <p>Die Forschenden beschreiben das Setting der Studie nicht. In der Danksagung ist zu erahnen, dass die Studie im Staatlichen Krankenhaus Sørlandet Hospital Kristiansand in Norwegen durchgeführt wurde. Die genaue Beschreibung des Studiensettings ist unumgänglich, da die Nachvollziehbarkeit, Interpretation und Reproduzierbarkeit stark davon beeinflusst wird. Dies stellt daher einen entscheidenden Mangel der Studie dar.</p> <p>Die Wahl der Ein- und Ausschlusskriterien ist sinnvoll für die Zielpopulation. Die Angaben zu den Frauen, welche in die Studie eingeschlossen wurden könnten detaillierter aufgezeigt werden. Beispielsweise fehlen folgende Angaben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ethische Zugehörigkeit • Geburtsbeginn spontan oder medikamentös eingeleitet • Risikoschwangerschaft bzw. -Geburt <p>Die Stichprobengröße ist mit 41 Gebärenden eher klein, was von den Forschenden auch so benannt wird. Die nötige Stichprobengröße wurde im Vorfeld nicht berechnet. Die Forschenden nahmen so viele Probandinnen wie möglich auf. Dies könnte die Ergebnisse beeinflusst haben. Die Forschenden berichten von keinen Drop-Outs. Aufgrund des gewählten Forschungsdesigns existiert in dieser Studie keine Vergleichsgruppe.</p>
Datenerhebung	<p>Die Datenerhebung ist nachvollziehbar und umfasst verschiedene Messinstrumente unterschiedlicher Objektivität. Die Variablen wurden bei allen Teilnehmerinnen gleich erhoben. Bei den Fragebögen zur maternalen Zufriedenheit und der Sedierung sowie bei der neonatalen Untersuchung ist die Validität nicht beurteilbar, da zu wenig Informationen vorliegen. Die Forschenden nennen keine Verzerrungen der Messinstrumente, welche die Resultate beeinflussen könnten. Die Auswahl der Messinstrumente wird von den Forschenden nicht begründet.</p> <p>Die Forschenden erwähnen im Diskussionsteil, dass die Geldgeber der Studie keinerlei Einfluss auf die Studie hatten und die Forschenden in keine Interessenkonflikte verwickelt waren. Die Objektivität ist somit diesbezüglich gegeben.</p> <p>Die Forschenden weisen nicht darauf hin, dass nicht alle Daten von allen 41 Probandinnen erhoben worden sind. In den Tabellen 3 und 4 werden zu den Teilergebnissen unterschiedliche Anzahlen bezüglich "n" angegeben, welche weit unter der Stichprobengröße von 41 liegen. Dies ist kritisch zu beurteilen, da die Daten</p>

	nicht offen dargelegt werden. Ausserdem fehlen die Erklärung und Begründung, weshalb und wie die unterschiedlichen Zahlen zu Stande kamen. Lediglich bei den Nabelschnur-Blutproben wird angegeben, wie viele Proben von wie vielen Neugeborenen untersucht worden sind, wobei auch hier eine Begründung für die geringe Anzahl fehlt. Dieser intransparente Umgang mit der Methodik und den Resultaten ist als grober Mangel der Studie zu bewerten.
Datenanalyse	Die Forschenden nennen die für die Datenanalyse verwendete Software. Sie nennen für einige Datensätze die jeweils verwendeten statistischen Verfahren. Diese sind für die entsprechenden Datensätze sinnvoll. Die Forschenden nennen ein Signifikanzniveau von $P < 0.05$, ohne dies zu begründen.
Ethik	Die Forschenden haben Genehmigungen des lokalen Ethikkomitees sowie der Arzneimittelbehörde eingeholt. Sie diskutieren jedoch keine ethischen Fragen.
Ergebnisse	
<p>Die Ergebnisse werden in Themen unterteilt. Sie werden in verschiedenen Tabellen dargestellt und in Laufformen ausführlich erläutert, wobei bei einigen Resultaten die Erwähnung im Text fehlt. Es werden jeweils die genauen Zahlen genannt. Die Ergebnisse sind somit präzise.</p> <p>Folgende Ergebnisse werden in der Diskussion erwähnt, jedoch nicht im Ergebnisteil: Remifentanyl-Konzentration im Nabelschnurblut, Nausea und Emesis. Zu den letzteren beiden fehlt zudem die Beschreibung bei der Datenerhebung.</p> <p>Die abgebildeten Tabellen sind vollständig beschriftet und dienen zur Veranschaulichung des Textes. Die Legenden sind vorhanden, jedoch lässt nicht eindeutig zu entziffern, welche Zahlen welche Bedeutungen haben. Zudem ist die Formatierung der Unterkategorien innerhalb der Tabellen unvorteilhaft gewählt, da sie schlecht von der Hauptkategorie zu unterscheiden ist. Die Tabellen sind somit unübersichtlich dargestellt. Die Forschenden präsentieren die Ergebnisse zudem zu wenig strukturiert.</p>	
Diskussion	
Vollständigkeit	Die meisten Resultate werden diskutiert. Es fehlen Diskussionen über die Blutgasanalysen aus der Nabelschnur sowie über die Anzahl der durchgeführten Sectiones und vaginaloperativen Geburtsbeendigungen. Ausserdem fällt in Tabelle 1 auf, dass die Frauen relativ schnelle Geburten hatten, obwohl der Anteil an Erstgebärenden sehr hoch ist. Dies wird von den Forschenden weder erwähnt noch diskutiert. Es fehlen Definitionen zum Geburtsbeginn und damit der Geburtsdauer, ebenfalls zu fetalem Stress und langsamem Geburtsfortschritt. Diese können in verschiedener Literatur sehr unterschiedlich ausfallen. Die aufgeführten Interpretationen sind (abgesehen von derjenigen zum Nabelschnurblut) nachvollziehbar beschrieben, könnten jedoch ausführlicher sein. Es werden kaum alternative Erklärungen aufgezeigt. Die Forschenden vergleichen ihre Resultate mit den wichtigsten bisherigen Studien. Diese Studien werden mit ihren wichtigsten Resultaten in einer übersichtlichen Tabelle dargestellt.
Nabelschnurblut	In den Ergebnissen zu den Blutgasanalysen aus dem Nabelschnurblut schreiben die Forschenden, dass alle Blutgase im Normbereich lagen. Der niedrigste arterielle pH betrug 7.07 und der niedrigste venöse pH 7.11. Mit diesem Wert hätte das Neugeborene nach Schneider, Husslein und Schneider (2016) eine fortgeschrittene Azidose. Weiter zeigen die Forschenden lediglich die niedrigsten Werte des Base Excess auf. Jedoch kann ein zu hoher Wert auch ein Anzeichen für eine Pathologie sein. Diese Interpretationen wurden entweder falsch gezogen oder basieren auf anderen Grenzwerten, als diejenigen der Schweiz. Diese Teilergebnisse sind deshalb kritisch zu hinterfragen.
Stärken, Schwächen	Die Forschenden erwähnen mehrere nachvollziehbare Limitationen der Studie. Es fehlen detaillierte Erläuterungen, ob und inwiefern diese Limitationen die Resultate beeinflusst haben. Die Stärken und Schwächen der Studie werden unzureichend

	dargestellt. Die Forschenden geben eine eindeutige und klar definierte Empfehlung für die Praxis ab, welche als realistisch bewertet werden kann. Hier fehlt jedoch der Hinweis auf die Zielpopulation.
--	---

Einschätzung der Güte der Studie von Tveit et al. (2013) nach Bartholomeyczik et al. (2008)

Objektivität
<p>Da in dieser Studie keine Vergleichsgruppe existiert, unterzogen sich alle Teilnehmerinnen derselben Intervention. Die Datenerhebung wurde bei allen auf dieselbe Weise durchgeführt. Messungen mit hohen subjektiven Anteilen konnten mit Hilfe der gewählten Messinstrumente weitgehend objektiviert werden. Die Geburt ist eine sehr sensible Phase, in der die Gebärenden Grenzerfahrungen machen. Die individuelle Betreuung durch die Hebamme ist dabei von wesentlicher Bedeutung. Diese Subjektivität reduziert die Durchführungsobjektivität, kann jedoch nicht umgangen werden. Dennoch kann die Durchführungsobjektivität als gegeben betrachtet werden.</p> <p>Die Auswertungs- und Interpretationsobjektivität sind jeweils nur teilweise erfüllt und teilweise nicht beurteilbar aufgrund fehlender Informationen. Die genauen Bewertungen sind in der obigen Tabelle ersichtlich. Die Sponsoren der Studie hatten keinen Einfluss auf das Studiendesign, die Datenerhebung, die Analyse und Interpretation der Daten, das Schreiben des Berichts oder die Entscheidung, die Studie zu veröffentlichen. Die Forschenden haben keine Interessenkonflikte zu erklären. Diese Angaben erhöhen die Interpretationsobjektivität.</p>
Reliabilität
<p>Die Medikamentenverabreichung sowie die Erfassung der Schmerzen, Vitalparameter und fetalen Herzfrequenz werden sehr ausführlich beschrieben. Bei den restlichen Variablen fehlen genaue Angaben zur Methodik oder genaue Definitionen. Die ausführliche Bewertung der Messinstrumente ist in der obigen Tabelle ersichtlich. Zudem fehlt eine Beschreibung des Studiensettings. Die Resultate in den Tabellen weisen darauf hin, dass diverse Variablen nicht von allen Probandinnen erhoben wurden. Die genannten Mängel führen zu einer ungenügenden Nachvollziehbarkeit und Replizierbarkeit der Studie.</p>
Validität
<p>Die interne Validität ist bei einem Teil der Messinstrumente gegeben. Die Stichprobe fällt für ein quantitatives Forschungsdesign relativ klein aus. Die Forschenden konnten die Ein- und Ausschlusskriterien nicht stärker eingrenzen, da die Anzahl der Probandinnen dann noch kleiner gewesen wäre. Hier könnte ein Selektionsbias entstanden sein. Da es sich hier um keine Blindstudie handelt, wissen die Teilnehmerinnen, ihre betreuenden Fachpersonen und die Forschenden genau, welche Intervention durchgeführt wird. Es ist wahrscheinlich, dass Probandinnen an der Studie teilnehmen, welche genau diese Analgesie wünschen statt der Alternativen. Dies wird von den Forschenden entsprechend erkannt und in den Limitationen erwähnt. Dies wäre ein möglicher Performance Bias. Die Schmerzerfassung könnte einen grossen Detection Bias enthalten. Die Schmerzempfindung ist sehr sensibel und kann durch verschiedene Umwelteinflüsse manipuliert werden. Zudem wird in der Studie alle 15 min nach der Schmerzintensität gefragt. Wenn so häufig wiederholt auf die Schmerzen hingewiesen wird, könnten diese auch stärker empfunden werden. Es wird beschrieben, dass die Forschenden keine Interessenskonflikte zu erklären hätten. Ein Observer Bias ist somit nicht zu erkennen.</p>
Schlussfolgerung zur Einschätzung der Güte
<p>Die Studie weist eine hohe Objektivität auf. Die Reliabilität und Validität sind teilweise vorhanden. Das Evidenzlevel liegt auf der Stufe III (methodisch hochwertige nicht experimentelle Studie).</p>

Zusammenfassung der Metaanalyse von Schnabel et al. (2012)

Titel	Remifentanil for labour analgesia: a meta-analysis of randomised controlled trials.
Autorenschaft	Schnabel, A., Hahn, N., Broscheit, J., Muellenbach, R., Rieger, L., Roewer, N. & Kranke, P.
Einleitung	
Problemdarstellung	Nach den Richtlinien der American Society of Anesthesiologists (ASA) und des American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) wird die Periduralanästhesie unter der Geburt als die flexibelste und effektivste Analgesie empfohlen, welche das Nervensystem am wenigsten belastet. Da Geburtshelfer gelegentlich aber auch mit absoluten oder relativen Kontraindikationen für eine PDA konfrontiert sind, besteht ein Bedarf an effektiven und gut verträglichen Analgetika für Schmerzen während der Geburt, um eine Alternative zur periduralen Analgesie zu bieten, auch für die Frauen die sich bewusst gegen eine Periduralanästhesie entscheiden.
Theoretischer Bezugsrahmen	Remifentanil ist ein ultra kurzwirksamer Opioid-Rezeptor-Agonist mit einem Wirkungseintritt ab 30–60 s, der seine maximale Wirkung nach 2.5 min erreicht. Aufgrund des schnellen Stoffwechsels bietet Remifentanil den Vorteil einer kurzen Halbwertszeit. Remifentanil passiert rasch die Plazenta, wird aber vom Fetus sehr schnell wieder metabolisiert. Aufgrund seines einzigartigen pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Profils könnte Remifentanil das ideale Opioid während der Geburt sein. Seine Verwendung gewinnt an Popularität, obwohl Pethidin trotz seiner schlechteren Wirksamkeit und der bekannten Nebenwirkungen beim Neugeborenen, nach wie vor das beliebteste Analgetikum unter der Geburt ist.
Ziel	Die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Remifentanil im Vergleich zu anderen analgetischen Verfahren unter der Geburt.
Methode	
Design	Metaanalyse
Suchstrategie	Die systematische Suche wurde von zwei Forschenden im zentralen Register der kontrollierten Studien der Cochrane Library und Medline bis am 1. August 2011 nach den Empfehlungen der Cochrane Collaboration durchgeführt. Die Suchstrategie bestand aus einer Kombination mit den Keywords: «remifentanil», «labour» und «obstetrics». Einschränkungen hinsichtlich der Textsprache und des Publikationsorts gab es nicht.
Auswahl der enthaltenen Studien	Zwei Forschende lasen unabhängig voneinander die Abstracts und Titel der abgerufenen Artikel und schliessen offensichtlich irrelevante Studien aus. Die systematische Recherche filterte 119 relevante Artikel heraus, wovon 23 die Einschlusskriterien anhand des Titels und des Abstracts erfüllten. Schliesslich wurden 12 RCTs in die Metaanalyse eingeschlossen.
Ein- und Ausschlusskriterien	Es wurden alle RCTs eingeschlossen, welche die Wirksamkeit und Sicherheit der Remifentanil-PCA, mit jeder anderen analgetischen Methode unter der Geburt verglichen. Dabei wurden die Daten aller Frauen berücksichtigt, unabhängig ihres Alters. Die Textsprache und der Publikationsort wurden nicht eingegrenzt und galten daher nicht als Ausschlusskriterium.
Datenextraktion	Zwei Forschende lasen die Volltextartikel und entschieden unabhängig voneinander, ob die Studien die Einschlusskriterien erfüllen. Zwei weitere Forschende führten die Datenextraktion durch. Die Forschenden der eingeschlossenen Studien wurden anhand der Referenzlisten für weitere unveröffentlichte Daten kontaktiert.

<p>Definition relevanter Ergebnisdaten</p>	<p>Die Umwandlung in eine Periduralanästhesie wurde als das Primärergebnis angesehen. Der Schmerzscore 1 h nach der Verabreichung eines Analgetikums, wurde als sekundäres Ergebnis angesehen. Der Geburtsmodus (spontan, vaginaloperativ, Sectio), die maternale Zufriedenheit, Nebenwirkungen der Mutter (Anzahl der Patienten mit einem SpO₂ < 95 % oder mit zusätzlichem Sauerstoffbedarf, Übelkeit, Erbrechen, Juckreiz, Hypotonie und Bradykardie) sowie fetale Nebenwirkungen (APGAR < 7, abnorme Herzfrequenzveränderungen, Bedarf an Naloxon) wurden ebenfalls analysiert.</p>
<p>Kritische Bewertung der Studien und statistische Analyse</p>	<p>Zwei Forschende führten unabhängig voneinander die kritische Bewertung der Studien mit Hilfe der Oxford-Skala durch. Bewertet wurden folgende Punkte: Randomisierung (0–2 Punkte), doppelte Verblindung (0–2 Punkte) und die Beschreibung der Studienabbrüche (0 oder 1 Punkt). Das Relative Risiko (RR) und die mittlere Differenz wurden als Effektschätzer analysiert, wobei jeweils das Konfidenzintervall angegeben wurde. Die statistische Heterogenität wurde mit dem I₂-Test bewertet und angenommen, wenn ein I₂-Wert von mehr als 30 % vorlag. Wurde eine signifikante Heterogenität festgestellt, wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt.</p> <p>Ein P-Wert von 0,05 oder weniger wurde als statistisch signifikant angesehen. Die folgenden Untergruppen wurden weiter untersucht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • verschiedene Remifentanil-Boli (fix vs. variabel) • die Verwendung einer kontinuierlichen Infusion (mit vs. ohne) • verschiedene Applikationsarten für das Kontrollmedikament (patientengesteuert vs. nicht patientengesteuert) <p>Eine Sensitivitätsanalyse untersuchte den Einfluss der Studienqualität (hohe Qualität, wenn Oxford-Skala > 3 vs. schlechte Qualität, wenn Oxford-Skala ≤ 3). Alle Ergebnisdaten wurden mit dem Review Manager (RevMan, Version 5.1., The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, Kopenhagen, Dänemark, 2011) erfasst und analysiert.</p>
<p>Ergebnisse</p>	
<p>Beschreibung der ein- und ausgeschlossenen Studien</p>	<p>Während der systematischen Suche wurden 119 relevante Artikel identifiziert. Davon erfüllten 23 die Einschlusskriterien. Schliesslich wurden 12 RCTs in die Metaanalyse einbezogen. Dabei wurden nach dem Zufallsprinzip 269 Frauen Remifentanil zugeordnet, 209 Frauen erhielten Pethidin, 10 erhielten Lachgas, 54 wurden mit Fentanyl behandelt und 51 Frauen erhielten eine PDA mit einer kontinuierlichen Infusion von Bupivacain plus Fentanyl oder Ropivacain plus Sufentanil oder Fentanyl. In allen Studien wurden gesunde Schwangere am Termin ohne Drogenmissbrauch, Allergie gegen Remifentanil oder eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion untersucht. In den meisten Studien wurden die untersuchten Interventionen während der aktiven EP gestartet. Die meisten Studien überwachten kontinuierlich den Blutdruck, die maternale Herzfrequenz und die transkutane Sauerstoffsättigung (SpO₂). Die fetale Herzfrequenz wurde in den meisten Studien kontinuierlich überwacht sowie die APGAR-Werte erhoben. In acht Studien wurden fixe Remifentanil-Boli verabreicht mit einer Dosis von 0,3–0,7 µg/kg. Vier Studien untersuchten Remifentanil bei variabler Bolus-Verabreichung (0,15–0,93 µg/kg). Es gab nur eine einzige Studie zur Untersuchung von Wirksamkeit und Nebenwirkungen einer kontinuierlichen Remifentanil-Infusion mit zusätzlich fixem Bolus. Es wurden vier verschiedene Analgesien mit Remifentanil verglichen: Pethidin, Fentanyl, Lachgas und Periduralanalgesie.</p>
<p>Kritische Bewertung der eingeschlossenen Studien</p>	<p>Der Median der Oxford-Scores betrug 4. Nur drei Studien wiesen eine doppelte Verblindung auf, während fünf Studien nicht doppelt verblindet waren. Eine Studie verwendete ein doppelblindes Crossover-Design. Sieben Studien wurden als qualitativ hochwertig (Oxford-Score > 3) und fünf als qualitativ tief (Oxford-Skala ≤ 3) bewertet. Die Quellenangaben der jeweiligen RCTs sind klar ersichtlich.</p>
<p>Primäre und sekundäre Ergebnisdaten</p>	

<p>Remifentanil vs. Pethidin</p>	<p>Acht Studien verglichen Remifentanil mit Pethidin; 208 Gebärende erhielten eine Remifentanil-PCA und 209 erhielten Pethidin als intramuskuläre Injektion oder durch eine PCA-Vorrichtung oder als kontinuierliche intravenöse Infusion.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Umwandlung in Periduralanästhesie:</u> Vier dieser Studien berichteten über eine niedrigere Konversionsrate in peridurale Analgesie mit Remifentanil. • <u>Schmerzscore:</u> In allen acht Studien hatten Gebärende mit Remifentanil nach 1 Stunde einen niedrigeren mittleren Schmerzwert als Gebärende, die Pethidin erhielten. Das Ergebnis des mittleren Schmerzscore zeigte jedoch eine signifikante Heterogenität ($I_2 = 64\%$). Die Subgruppenanalyse, die den Einfluss verschiedener Einstellungen der Remifentanil-PCA untersuchte, zeigte, dass Studien, bei denen ein fester Remifentanil-Bolus eingesetzt wurde, nach einer Stunde einen kleineren mittleren Unterschied in den Schmerzscores aufwiesen als Studien, die eine variable Remifentanil Boli-Gabe zuließen (angepasst an die klinischen Bedürfnisse). Die Verwendung einer kontinuierlichen Infusion mit Remifentanil wurde in einer Studie untersucht und war mit einem grösseren mittleren Unterschied in den Schmerzscores verbunden, im Vergleich zu Studien ohne kontinuierliche Remifentanil-Infusion. • <u>Geburtsmodus:</u> In sechs Studien wurde untersucht, ob die Verabreichung von Remifentanil im Vergleich zu Pethidin den Geburtsmodus beeinflusst. Diesbezüglich gab es keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Rate der Spontangeburt oder der instrumentellen Geburtsbeendigungen. Das Risiko für eine Sectio war in der Remifentanilgruppe reduziert, wobei die Differenz jedoch keine statistische Signifikanz erreichte. • <u>Zufriedenheit:</u> Fünf Studien zeigten, dass Frauen signifikant höhere Zufriedenheitswerte hatten, wenn sie Remifentanil erhielten. Da alle Studien unterschiedliche Werte für die maternale Zufriedenheit verwendeten, konnten diese Ergebnisse nicht zusammengefasst werden und wurden nur qualitativ dargestellt. • <u>Maternale Nebenwirkungen:</u> Sieben Studien mit Daten von 376 Patientinnen berichteten über die Anzahl von Gebärenden mit Nebenwirkungen. Alle Studien berichteten über das Auftreten oder Ausbleiben von Abfällen der Sauerstoffsättigung. Das Risiko für einen Sättigungsabfall war bei Frauen mit Remifentanil in drei Studien grösser und in einer Studie geringer als mit Pethidin. Frauen, die Remifentanil erhielten, zeigten eine höhere Tendenz zu Juckreiz und Erbrechen. Beide Unterschiede erreichten keine statistische Signifikanz. Nur zwei Studien untersuchten die maternale Bradykardie und Hypotonie mit einer Null-Inzidenz nach der Verabreichung von Remifentanil und Pethidin. • <u>Fetale Nebenwirkungen:</u> In Bezug auf Herzfrequenzanomalien des Fetus, fanden vier Studien keinen Unterschied zu Pethidin. Eine weitere Studie, die eine einzelne intravenöse Pethidin-Dosis vs. Remifentanil-PCA untersuchte, verglich die Häufigkeit der CTG-Veränderungen und kam zu dem Schluss, dass diese in der Pethidingruppe signifikant häufiger auftraten. Im Gegensatz zu den letztgenannten Ergebnissen berichteten zwei weitere Studien, dass es keine Unterschiede zwischen Remifentanil und Pethidin in Bezug auf abnorme Herzfrequenz-Aktivitäten gab. Über andere fetale Komplikationen, einschliesslich APGAR-Werte unter 7 oder der Bedarf an Naloxon, wurden nicht berichtet.
<p>Remifentanil vs. Fentanyl</p>	<p>Es gab nur eine Studie, in der Remifentanil (52 Gebärende) mit Fentanyl (54 Gebärende) verglichen wurde, wobei beide Medikamente über eine PCA-Pumpe verabreicht wurden.</p> <p>Konversionsrate: Das Risiko einer Umstellung auf PDA bei Frauen, die Remifentanil erhielten, war vergleichbar mit Fentanyl.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Schmerzscore:</u> Nach 1 Stunde hatten Frauen, die Remifentanil bekamen, niedrigere Schmerzscore als Frauen, die Fentanyl erhielten. • <u>Geburtsmodus:</u> Frauen, die Remifentanil erhielten, hatten eine geringere Wahrscheinlichkeit einer Spontangeburt. Es gab keinen Unterschied im Risiko einer instrumentellen Geburt oder einer Sectio.

	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Zufriedenheit</u>: Darüber hinaus gab es keinen signifikanten Unterschied in der maternalen Zufriedenheit nach der Geburt. • <u>Maternale Nebenwirkungen</u>: Es bestand ein grösseres Risiko für einen Abfall der Sauerstoffsättigung und für Juckreiz bei Frauen, die Remifentanil erhielten. Es wurden keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit von Übelkeit und Erbrechen festgestellt. • <u>Fetale Nebenwirkungen</u>: Das fetale Outcome in Bezug auf die Auswertung des CTG oder der APGAR-Werte war nicht zu unterscheiden.
<p>Remifentanil vs. Lachgas</p>	<p>Eine Studie untersuchte die Wirksamkeit von Remifentanil (9 Gebärende) im Vergleich zu 20 min Lachgasinhalation als Geburtsanalgesie (6 Gebärende) in einer doppelblinden Crossover-Studie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Schmerzscores</u>: Bezüglich der analgetischen Wirksamkeit berichteten die Forschenden nur über den Unterschied in der Schmerzintensität, der in der Remifentanilgruppe nach 20 min signifikant geringer war (1,5 gegenüber 0,5). • <u>Maternale Nebenwirkungen</u>: Das häufigste unerwünschte Ereignis war der Sättigungsabfall für einen kurzen Zeitraum (< 1 min) bei Gebärenden mit Remifentanil. Eine Frau litt kurzzeitig (< 1 min) an Bradykardie vor und nach der ersten Dosis von Remifentanil, während zwei Frauen mit Remifentanil, sich über leichten Juckreiz beschwerten. • <u>Fetale Nebenwirkungen</u>: Die Forschenden berichteten von abnormen CTG-Veränderungen in drei Fällen unter Remifentanil, während es einen Fall mit frühen Dezelerationen und zwei Fälle mit einer eingeschränkten Oszillationsamplitude im CTG unter Lachgas gab. Allerdings war der APGAR-Wert jeweils normal. Nur ein Neugeborenes brauchte Atemunterstützung, wobei dies wahrscheinlich nicht auf Remifentanil zurückzuführen ist, da die Verabreichung 8 h zurücklag. Keiner dieser Unterschiede erreichte statistische Signifikanz.
<p>Remifentanil vs. PDA</p>	<p>Drei Studien untersuchten die Wirksamkeit einer Remifentanil-PCA (51 Gebärende) im Vergleich zu einer PDA (51 Gebärende).</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Schmerzscores</u>: In allen Studien hatten Frauen in der Remifentanilgruppe nach 1 Stunde einen höheren mittleren Schmerzwert im Vergleich zur PDA-Gruppe (mittlere Differenz = 1,89 cm, 95 % CI 0,63–3,15, p = 0,003, I₂ = 0 %). • <u>Geburtsmodus</u>: Es gab keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit von Spontangeburt, vaginaloperativer Geburtsbeendigung oder Sectio. • <u>Zufriedenheit</u>: Zufriedenheits-Scores der beiden Gruppen sind vergleichbar. • <u>Maternale Nebenwirkungen</u>: In allen Studien zeigten Gebärende, die Remifentanil erhielten, ein erhöhtes Risiko eines Sättigungsabfalls (RR 16.04, 95 % I₂ = 0 %). Das Risiko von Juckreiz war bei Frauen, die Remifentanil-PCA erhielten, geringer, obwohl der Unterschied keine statistische Signifikanz erreichte (p = 0,2, I₂ = 0 %). Zwei Studien beschreiben, dass keine Gebärende in beiden Gruppen an Hypotonie oder Bradykardie litt. • <u>Fetale Nebenwirkungen</u>: Es gibt keine signifikanten Unterschiede in den CTGs zwischen den beiden Gruppen. Eine Studie berichtet von einem Säugling mit einem APGAR-Score von 6 nach 1 min in der Remifentanilgruppe. In diesem Fall war die Remifentanil-Verabreichung jedoch 5 h zuvor gestoppt worden. Eine Studie stellte bei drei Babys einen APGAR-Score < 7 wegen geburtshilfflicher Probleme (z. B. Infektion) fest; zwei von Müttern, die mit einer PDA versorgt wurden, und eines von einer Mutter, die Remifentanil erhielt. Tveit et al. berichteten von drei Neugeborenen mit APGAR-Werten unter 8 in der ersten min; zwei Mütter hatten eine PDA und eine Remifentanil. Alle drei Neugeborenen erholten sich ohne Probleme.
<p>Diskussion</p>	
<p>Einleitung</p>	<p>Aufgrund der begrenzten Datenmenge konnten nur Daten für den Vergleich zwischen Remifentanil und entweder Pethidin oder PDA gesammelt werden. Der analgetische</p>

	<p>Effekt von Remifentanyl war grösser als bei Pethidin, aber weniger als bei der PDA. Die Rückschlüsse auf unerwünschte Ereignisse waren aufgrund der begrenzten Anzahl von Studien und Patientinnen sowie einer geringen Anzahl von gemeldeten unerwünschten Ereignissen schwach.</p>
<p>Analgetische Wirksamkeit der Remifentanyl-PCA unter der Geburt</p>	<p>Diese Metaanalyse beinhaltete acht Studien, in denen Remifentanyl im Vergleich zu Pethidin untersucht wurde. Sie zeigte, dass gebärende Frauen, die eine Remifentanyl-PCA erhielten, eine geringere Konversionsrate zur PDA, niedrigere Schmerzscores 1h nach Medikamentengabe und höhere Zufriedenheitswerte hatten. Remifentanyl könnte auch wirksamer sein als die Inhalation von Lachgas, da es während der Behandlungszeit (20 min in der ersten Phase) einen höheren Grad an Schmerzreduktion gab. Diese Studie ist jedoch aufgrund ihres Crossover-Designs, der kurzen Behandlungsdauer und der geringen Anzahl verfügbarer Studien, welche diesen Vergleich untersuchen, mit Vorsicht zu interpretieren. Es besteht kein Zweifel, dass die PDA der Standard für die Geburtshilfe bleibt, da sie die effektivste Schmerzlinderung während der Geburt bietet und mit einer geringen Anzahl schwerer maternaler und fetaler Nebenwirkungen verbunden ist. Diese Metaanalyse beinhaltet drei Studien, in denen gebärende Frauen mit Remifentanyl-PCA und jene mit einer PDA verglichen wurden. Frauen mit einer PDA berichteten 1 h nach Medikamentengabe über niedrigere Schmerzscores, jedoch waren die Zufriedenheitswerte ähnlich.</p>
<p>Unerwünschte Ereignisse mit Remifentanyl-PCA unter der Geburt</p>	<p>In dieser Metaanalyse fehlen ausreichende Informationen für eine angemessene Risiko-Nutzen-Analyse, da die Anzahl der gemeldeten Ereignisse nach Anwendung der Remifentanyl-PCA gering ist. Obwohl sich daraus einige Schlüsse ableiten lassen, ist eine Bestätigung aus grossen prospektiven Studien erforderlich. Die aktuellen Erkenntnisse über die Sicherheit von Remifentanyl während der Geburt basieren weitgehend auf unkontrollierten prospektiven und retrospektiven Kohortenstudien oder Projekten zur Qualitätssicherung. Dadurch könnte die tatsächliche Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen unterschätzt werden.</p> <p>Es bestand ein grösseres Risiko eines Sättigungsabfalls in der Remifentanylgruppe im Vergleich zur Anwendung der PDA und der Fentanyl-PCA. Über die Häufigkeit von Bradykardie und Hypotonie wurde wenig berichtet.</p> <p>Aufgrund der begrenzten verfügbaren Daten kann keine Aussage über die Vor- oder Nachteile von Remifentanyl im Vergleich zu anderen analgetischen Behandlungen getroffen werden. Die eingeschlossenen Studien beschreiben kein schlechtes Outcome eines Neugeborenen, das in direktem Zusammenhang mit dem Studienmedikament steht (z. B. APGAR-Werte < 7, Bedarf an Naloxon). Auch diese Ergebnisse müssen mit Vorsicht interpretiert werden, da die Schlussfolgerungen auf den Daten von nur 269 Patienten basieren, welche Remifentanyl randomisiert und kontrolliert erhielten.</p>
<p>Implikationen für die Praxis</p>	<p>Die kontinuierliche Infusion von Remifentanyl in Kombination mit einer variablen Bolusverabreichung und die Frage, ob sie eine bessere Schmerzlinderung als die alleinige Bolusverabreichung bewirken könnte, kann mangels an Beweisen nicht beantwortet werden.</p> <p>→ Eine Studie zeigt, dass eine kontinuierlich zunehmende Infusion mit Remifentanyl, die dem maternalen Bedarf entspricht, in Kombination mit einem fixen Bolus (0,25 µg/kg) und einer Sperrzeit von 2 min eine geringere Komplikationsrate und eine vergleichbare schmerzstillende Wirksamkeit aufweist als eine schmerzabhängige Erhöhung der Bolusdosis (0,25–1 µg/kg) in Kombination mit einer kontinuierlichen Infusion (0,025 µg/kg/min).</p> <p>→ Eine weitere Studie untersuchte eine variable kontinuierliche Infusion (0,1 vs. 0,15 µg /kg/min) in Kombination mit einem fixen niedrigen Bolus (0,2 µg/kg, Sperrfrist 5 min) und fand heraus, dass Frauen niedrigere Schmerzscores und weniger Nebenwirkungen (keine Sauerstoffsättigungsabfälle) mit der höheren Remifentanyl-Dosis hatten.</p>

	→ Im Gegensatz dazu fand eine prospektive Kohortenstudie heraus, dass eine kontinuierliche Infusion mit Remifentanyl in Kombination mit einem variablen Bolus (0,25–1,0 µg/kg) mit einer erhöhten Inzidenz von opioidbedingten Nebenwirkungen (Übelkeit & Juckreiz) verbunden war.
Auswirkungen auf die Forschung	Die vielen veröffentlichten prospektiven Kohortenstudien, welche die Anwendung von Remifentanyl untersuchten, berichteten nur über wenige unerwünschte maternale und fetale Ereignisse. Dies könnte dazu führen, dass die Sicherheit bezüglich der Verwendung von Remifentanyl unter der Geburt überschätzt wird. Grosse randomisierte kontrollierte Studien, die über Sicherheitsfragen berichten, fehlen. Diese sind unabdingbar für eine angemessene Risiko-Nutzen-Analyse und für die Entwicklung angemessener Empfehlungen, um die Sicherheit dieser vielversprechenden Analgesie zu gewährleisten. Aus den Ergebnissen geht deutlich hervor, dass Remifentanyl eine bessere Schmerzlinderung bietet als das häufig eingesetzte Pethidin. Unklar ist, ob andere Opiode, wie Fentanyl, eine gleichwertige Analgesie und ein besseres Sicherheitsprofil für Mutter und Kind bieten können.
Einschränkungen	Insgesamt gibt es zu wenig Studien und Gebärende und zu wenig Berichte von unerwünschten Ereignissen. Das bedeutet, dass der berechnete gepoolte RR oder die mittlere Differenz mit Vorsicht interpretiert werden sollten. Es wurden randomisierte kontrollierte Studien aufgenommen, welche zwei verschiedene Verabreichungsformen (z. B. PCA vs. intramuskuläre Injektion) verglichen haben, was zu einer Überschätzung der Behandlungseffekte von Remifentanyl geführt haben könnte. Die maternale Zufriedenheit sollte ebenfalls weiter untersucht werden, da diese uneinheitlich ermittelt wurde.
Fazit	Es gibt gute Belege dafür, dass die Remifentanyl-PCA eine bessere Schmerztherapie für die Geburt bietet als intramuskuläres oder intravenöses Pethidin. Dabei werden vergleichbare maternale Nebenwirkungen festgestellt. Aufgrund von begrenzter Datenlage lässt sich keine Schlussfolgerung ableiten in Bezug auf den Vergleich von Remifentanyl mit inhalativem Lachgas oder Fentanyl. Eine aussagekräftige Risiko-Nutzen-Analyse für Remifentanyl ist derzeit nicht möglich, da nur wenige randomisierte Studien enthalten sind und nur wenige unerwünschte Ereignisse gemeldet wurden. Es werden grosse RCTs benötigt, um über Sicherheitsfragen und die maternale Zufriedenheit zu berichten.
Danksagung	Diese Arbeit wurde von der Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin des Universitätsklinikums Würzburg, Deutschland und der Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin des Universitätsklinikums Münster, Deutschland unterstützt. Die Forschenden hatten keine Interessenkonflikte. Diese Metaanalyse steht im Einklang mit der Preferred Reporting Items for Systematic Reviews und Meta-Analyses (PRISMA).

Kritische Würdigung der Studie von Schnabel et al. (2012) nach dem CASP der Public Health Ressource Unit (2006)

Einleitung	
Wurde eine konkrete Forschungsfrage formuliert?	Die Forschenden konkretisieren das Forschungsproblem und den Bedarf an effektiven und gut verträglichen Analgetika während der Geburt, um eine Alternative zur PDA zu bieten. Dabei wird ein konkretes und für die Geburtshilfe relevantes Ziel formuliert. Dieses umfasst eine grobe Spezifizierung der zu untersuchenden Variablen. Eine Forschungsfrage wird nicht genannt.
Wie geeignet sind die inkludierten Studien für diese Metaanalyse?	12 RCTs wurden im definierten Publikationszeitraum (2001–2011) in die Metaanalyse einbezogen. Alle verglichen die Wirksamkeit und Sicherheit der Remifentanil-PCA mit einer anderen Analgesie während der Geburt, somit erfüllten alle die Einschluss- und Ausschlusskriterien. Das Forschungsdesign der enthaltenen Studien wurde passend gewählt und hat den Vorteil, dass bei entsprechend grosser Studienpopulation alle Störgrössen ausgeglichen werden können. Dies geschieht durch die randomisierte Verteilung auf Interventions- und Kontrollgruppen, mit lediglich zufallsbedingten Abweichungen.
Haben die Forschenden versucht alle relevanten Studien zu finden?	Die Forschenden beschreiben die Suchstrategie ausführlich und nennen die Cochrane Library und Medline als verwendete Datenbanken, wobei passende Keywords verwendet wurden. Über die Referenzlisten der gewählten Studien wurden durch das Schneeballprinzip führende Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler für weitere unveröffentlichte Daten kontaktiert. Die gründliche und umfangreiche Recherche relevanter Primärstudien durch die Forschenden wird als essenziell angesehen, um einen Publikationsbias zu verhindern, die durch das nicht Berücksichtigen von unveröffentlichten Studien entstehen und somit eine systematische Verzerrung der Ergebnisdaten hervorrufen können. Einschränkungen durch die Forschenden hinsichtlich der Sprache oder Herkunft der Studien gab es keine, was ebenfalls positiv gewertet wird.
Haben die Gutachter die Qualität der Studien bewertet?	Zwei der Forschenden ermittelten ausführlich und unabhängig voneinander die Qualität der Studien mit Hilfe der Oxford Skala und beschrieben ihr Verfahren sowie die Skalierung nachvollziehbar. Die Forschenden legen dar, welche Studien doppelt und welche einfach verblindet wurden. Es ergab sich ein Median von 4 auf der Oxford-Skala, wobei ein Oxford-Score >3 als qualitativ hochwertig bewertet wurde. Die umfangreiche Analyse der statistischen Heterogenität wurde von den Forschenden nach Higgins/Thompson durchgeführt und angenommen, wenn ein I_2 -Wert von mehr als 30 % vorliegt. Die von den Forschenden gewählte Analyse wird als geeignet befunden, da sie eine Quantifizierung des Ausmasses der Heterogenität zwischen den Primärstudien dieser Metaanalyse ermöglicht. Wurde eine statistische Heterogenität festgestellt, wurden Teilkonzernanalysen und Sensitivitätsanalysen durchgeführt mit nachvollziehbaren Untergruppen, welche weiter untersucht worden sind. Allerdings besteht ein gewisser Ermessungsspielraum bezüglich der Qualitätsbeurteilung und birgt somit die Gefahr von nicht kontrollierbaren Einflüssen auf die Ergebnisse. Dennoch wird die Qualitätsbewertung der Studien durch die Forschenden als qualitativ hochwertig angesehen.
Wenn die Ergebnisse der Studien kombiniert wurden, war es sinnvoll, dies zu tun?	Die Ergebnisse der Studien wurden miteinander kombiniert und in Untergruppen eingeteilt, wobei Remifentanil mit den weiteren Analgesien verglichen wurde. Diese Einteilung wird als plausibel gewertet und ermöglicht eine strukturierte Darstellung der Vergleiche zwischen den jeweiligen Analgetika und begünstigt eine vereinfachte Lesbarkeit. Die Ergebnisse werden im Text ausführlich und verständlich dargestellt. Mit Hilfe eines Flussdiagramms, zwei Tabellen sowie vier Abbildungen wurden die Resultate übersichtlich präsentiert. Sie wurden vollständig und eindeutig beschriftet.

	Die einzelnen Studien sowie die Ergebnisse selbst wurden in tabellarischer Form dargestellt. Die Resultate der jeweiligen Studien ähneln sich teilweise und weichen teilweise voneinander ab, was vom Ausmass der Heterogenität zwischen den Studien abhängt. Die Heterogenität kann durch die unterschiedlichen Studienprotokolle mit Unterschieden betreffend Dosis, Verabreichungsart, zeitlicher Verabreichung und Sperrfrist hervorgerufen worden sein. Eine signifikante Heterogenität ($I_2 > 64\%$) wird vor allem bei den Ergebnissen des Schmerzscores beim Vergleich von Remifentanyl vs. Pethidin angegeben. Daraufhin führten die Forschenden eine Subgruppenanalyse durch. Dieses Vorgehen ist sinnvoll und wird positiv gewertet.
Was ist das Hauptergebnis?	Gebärende aus der Remifentanylgruppe, wiesen ein geringeres Risiko auf, eine PDA zu benötigen ($p < 0.001$), einen niedrigeren mittleren Schmerzwert nach 1 h ($p < 0.001$) und höhere Zufriedenheitswerte ($p < 0.05$) im Vergleich zu Gebärenden, die Pethidin erhielten. Die PDA zeigte verminderte Schmerzwerte im Vergleich zu Remifentanyl ($p < 0.003$). Es gab nur eine begrenzte Datenmenge zum Vergleich von Remifentanyl mit Lachgas oder Fentanyl. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse für die Mutter oder den Fetus wurden in diesen RCTs nicht berichtet.
Wie würden Sie das Endergebnis der Überprüfung in einem Satz zusammenfassen?	Die acht Studien, welche Remifentanyl mit Pethidin verglichen zeigen, dass Gebärende, die eine Remifentanyl-PCA erhielten, ein geringeres Risiko für eine PDA, niedrigere Schmerzscore 1 h nach Medikamentengabe und höhere Zufriedenheitswerte aufweisen.
Wie genau sind diese Ergebnisse?	Die Ergebnisse werden ausführlich dargestellt und teilweise mit präzisen Daten angegeben. Das Signifikanzniveau, der I_2 -Wert sowie das RR und der das CI werden meist genannt. Somit werden die Ergebnisse von den Forschenden mehrheitlich genau angegeben
Können die Ergebnisse auf die lokale Bevölkerung übertragen werden?	Die Ergebnisse aus der Metaanalyse lassen sich auf die westliche Bevölkerung im klinischen Setting übertragen und ermöglichen eine gleiche Durchführung der Interventionen in lokalen Krankenhäusern.
Wurden alle wichtigen Ergebnisse berücksichtigt?	Von den Forschenden wurden alle wichtigen Ergebnisdaten berücksichtigt, ausführlich diskutiert und anschaulich dargestellt. Dabei wurde auf alle vorgängig definierten relevanten Ergebnisdaten (primäre und sekundäre Ergebnisse) eingegangen.
Sollten sich die Richtlinien oder Praktiken infolge der Beweise, die in dieser Metaanalyse enthalten sind ändern?	Eine aussagekräftige Risiko-Nutzen-Analyse ist anhand der Ergebnisse nicht möglich, da nur wenige randomisierte Studien und zu wenig Gebärende enthalten sind. Weiter wurde nur von wenigen unerwünschten maternalen und fetalen Ereignissen berichtet. Positiv zu werten ist, dass dies von den Forschenden erkannt und diskutiert wurde. Dennoch gibt es gute Belege dafür, dass die Remifentanyl-PCA eine bessere Analgesie während der Geburt bietet als intramuskuläres oder intravenöses Pethidin. Da nur wenige, jedoch vergleichbare maternale und fetale Ereignisse gemeldet wurden, könnte es sein, dass das Sicherheitsprofil von Remifentanyl während der Geburt überschätzt wurde und muss daher anhand grosser, randomisiert kontrollierter Studien weiter untersucht werden.

Einschätzung der Güte der Studie von Schnabel et al. (2012) nach Bartholomeyczik et al. (2008)

Objektivität
<p>Zwei der Forschenden lasen unabhängig voneinander die Titel und die Abstracts der gefilterten Studien aus den Datenbanken, um irrelevante Arbeiten auszuschliessen. Die Volltextartikel wurden von zwei weiteren Forschenden durchgelesen, welche unabhängig voneinander entschieden, ob sich die Studien eignen oder nicht. Bei Meinungsverschiedenheiten bezüglich der Datenextraktion und -analyse wurde eine dritte Forschungsperson zugezogen und eine Diskussion eröffnet. Die Datenerhebung wurde präzise beschrieben und bei allen RCTs gleichermassen erhoben. Durch dieses Vorgehen konnte sowohl die Durchführungs- als auch die Auswertungsobjektivität gewährleistet werden. Die Forschenden weisen ausdrücklich darauf hin, dass keine Interessenskonflikte stattgefunden haben. Die Abteilungen für Anästhesie und Intensivmedizin der Universitätskliniken Würzburg und Münster unterstützten die Forschenden bei ihrer Arbeit. Durch die neutrale Unterstützung wurde die Interpretationsobjektivität positiv gewertet.</p>
Reliabilität
<p>Die Darlegung der Qualität der inkludierten Studien nach Oxford sorgt für Transparenz und Vertrauenswürdigkeit. Durch den Einbezug nichtpublizierter RCTs konnte den Publikationsbias positiv entgegengewirkt werden. Somit unterstütze dieses Vorgehen die Genauigkeit und Zuverlässigkeit der Ergebnisse. Die Datenerhebung wird ausführlich beschrieben und wirkt sich dadurch positiv auf die Replizierbarkeit aus. Die Ergebnisse werden übersichtlich und nachvollziehbar anhand des Forest Plot dargestellt. Zwischen den inkludierten Studien wurde eine moderate Heterogenität festgestellt, was zur Verfälschung der Ergebnisse hätte führen können. Dieser Aspekt reduziert die Reliabilität.</p>
Validität
<p>Insgesamt wurden zu wenig Gebärende und zu wenig RCTs miteinbezogen. Das verwendete Effektmass der mittleren Differenz und des gepoolten relativen Risikos ist demnach mit Vorsicht zu interpretieren und verunmöglicht eine aussagekräftige Risiko-Nutzen-Analyse von Remifentanyl.</p> <p>Positiv zu werten ist, dass dies von den Forschenden erkannt und in der Diskussion thematisiert wurde. Dennoch wird dadurch die Validität deutlich reduziert.</p>
Schlussfolgerung zur Einschätzung der Güte
<p>Die Objektivität ist gegeben wobei die Reliabilität leicht reduziert bewertet wird. Die Validität wird ungenügend eingestuft, da die Ergebnisse nur bedingt in die Praxis transferiert werden können. Dennoch wird die Güte als ausreichend gewertet. Die Metaanalyse wird nach Stahl auf dem höchsten Evidenzlevel Ia eingestuft.</p>

Anhang D: Danksagung

Ein grosser Dank gilt Frau Katja Hoffmann, Dozentin am Institut für Hebammen der Zürcher Hochschule für Angewandte Wissenschaften, für ihre herzliche und kompetente Begleitung während der Entstehung dieser Bachelorarbeit. Ebenso möchten wir uns bei Frau Dr. med. Andrea Anna Melber bedanken, für ihre engagierte Unterstützung und für das Bereitstellen von hilfreichen Dokumenten und unveröffentlichten Daten aus dem RemiPCA SAFE Network©.

Bei Frau Silvija Zec und Frau Christa Schäuble bedanken wir uns herzlich für das kritische und aufwändige Gegenlesen unserer Bachelorarbeit. Abschliessend richten wir ein besonderes Dankeschön an unsere Partner, Familien und Freunde, die uns während des Studiums sowie beim Schreibprozess dieser Arbeit immer wieder unterstützt und uns Mut gemacht haben.

Anhang E: Eigenständigkeitserklärung

Wir erklären hiermit, dass wir die vorliegende Arbeit selbständig, ohne Mithilfe Dritter und unter Benutzung der angegebenen Quellen verfasst haben.

Zürich, 03.05.2019

Monika Marijanovic

Vera Schäuble

Anhang F: Wortzahl

Abstract: 191 (exklusive Keywords)

Arbeit: 11'948 (exklusive Abstract, Tabellen, Abbildungen, Literaturverzeichnis, Danksagung, Eigenständigkeitserklärung und Anhänge)