DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 51, S. 60; Ausgabe 08 / 2017

Ketamin ist nicht hilfreich zur Prophylaxe postoperativer Delire

Das postoperative Delir (POD) ist ein relevantes Problem im klinischen Alltag. Beinahe jeder fünfte ältere Mensch mit großem chirurgischem Eingriff in Allgemeinnarkose ist betroffen. Das POD ist für die Betroffenen, ihre Angehörigen und deren Betreuer traumatisch und mit erhöhter Morbidität und Letalität assoziiert. Die Ursachen und Mechanismen des POD sind noch völlig unklar. Es werden u.a. metabolische Störungen (Elektrolyt- und Flüssigkeitsverschiebungen), Arzneimittelnebenwirkungen, zerebrale Reaktionen auf Entzündung und Schmerz und Entzugssyndrome (Arzneimittel, Alkohol) diskutiert (1). Unklar ist auch, wie einem POD vorgebeugt werden kann. Es werden insbesondere alternative Anästhesieverfahren und bestimmte Begleitmedikamente mit „neuroprotektiver" Wirkung (Marketingbegriff!) diskutiert.

Einer dieser pharmakologischen Ansätze ist Ketamin. Es soll, wenn es während der OP in niedrigen, „subanästhetischen" Dosen gegeben wird, die Häufigkeit von postoperativen Komplikationen wie Schmerz, Depression und auch von Deliren vermindern. Ausgehend von mehreren kleinen positiven Studien wurde Ketamin 2016 in die US-amerikanischen Leitlinien zur Prävention des postoperativen Schmerzes aufgenommen: „consider as a component of multimodal analgesia, in patients who undergo major surgery, opioid-sparing" (2). Hiernach soll es in den USA zu einer Vervierfachung des Ketamingebrauchs in den Operationssälen gekommen sein (3). Ketamin ist billig, hat nur wenige kardiopulmonale Nebenwirkungen, und die Anästhesisten haben viel Erfahrung mit dieser Substanz. Ketamin ist jedoch auch eine psychoaktive Droge mit halluzinogener Wirkung. Daher könnte es postoperative Delire sogar begünstigen.

Eine Arbeitsgruppe aus Nordamerika, Indien und Südkorea hat nun den Nutzen von niedrig dosiertem Ketamin auf postoperative Delire und Schmerzen in einer sehr gut konzipierten multizentrischen randomisierten kontrollierten Studie (RCT) mit dem Akronym PODCAST untersucht (3). Die Studienhypothese lautete: Subanästhetische Dosen von Ketamin reduzieren signifikant die Häufigkeit von postoperativen Deliren (primärer Endpunkt) und postoperativem Schmerz und Opiatgebrauch (sekundäre Endpunkte).

Vor Beginn der Studie führten die Autoren eine Literaturrecherche durch mit den Suchbegriffen: „ketamine and postoperative delirium" und „ketamine and postoperative pain". Die Suche wurde auf Patienten ≥ 60 Jahre eingegrenzt. Zum Thema *Deliriumprophylaxe* fanden sich sechs RCT mit insgesamt 357 Patienten. Zwei Studien fanden eine Verminderung von POD, eine Studie eine Zunahme, drei waren ohne signifikantes Ergebnis. Zum Thema *Reduktion des postoperativen Schmerzes* wurden 28 RCT mit insgesamt 2.196 Patienten gefunden. Auch hier waren die Ergebnisse nicht eindeutig: 15 RCT fanden durch das Ketamin keine Verbesserungen beim Schmerz, 11 eine

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Abnahme und bei zwei Studien waren die Ergebnisse widersprüchlich.

In PODCAST konnten Patienten ≥ 60 Jahre eingeschlossen werden, die einen großen operativen Eingriff in Vollnarkose erhielten. Ausgeschlossen wurden u.a. Patienten, die schon präoperativ ein Delir hatten, Patienten mit einer Suchtanamnese oder einer antipsychotischen Dauermedikation. Es handelte sich nach Angaben der Autoren um eine „pragmatische Studie", d.h. das Anästhesieverfahren war dem Narkoseteam (mit Ausnahme von Ketamin) freigestellt. Die Studie wurde mit öffentlichen Geldern von den National Institutes of Health (NIH) and Cancer Center Support finanziert. Die Autoren erklärten, keine Interessenkonflikte zu haben.

Zwischen 2014 und 2016 wurden insgesamt 672 Patienten randomisiert. Die Patienten erhielten nach Narkoseeinleitung und vor dem ersten Schnitt in drei Gruppen (1:1:1) intravenös entweder einen Bolus Ketamin in niedriger (0,5 mg/kg) oder hoher (1 mg/kg) Dosis oder NaCl-Lösung als Plazebo. Die Randomisierung erfolgte per Computer en bloc (15 Patienten je Block). Die Randomisierungscodes wurden an die Krankenhausapotheker geschickt, die den Narkoseteams in neutralen Spritzen die Verum- oder Plazebo-Medikamente lieferten. Patienten, OP-Teams und die Mitglieder des Studienteams (Follow-Up-Untersuchungen) waren somit wahrscheinlich effektiv verblindet.

Die Endpunkte wurden durch speziell trainierte und ebenfalls verblindete Mitglieder des Studienteams ermittelt. Die Diagnose Delir (ja/nein) wurde mit der sog. „Confusion Assessment Method" (CAM; 4) gestellt oder bei sprachunfähigen Patienten mit dem „Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit" (CAM-ICU). Die Untersuchungen erfolgten zweimal täglich am 1.-3. postoperativen Tag. Die Schmerzevaluation erfolgte zu den gleichen Zeitpunkten mit Hilfe der Behavioral Pain Scale (BPS/BPS-NI) und einer 10 cm visuellen Analogskala (VAS). Der postoperative Opioidverbrauch wurde aus der Krankenakte entnommen.

Ergebnisse: Von 1.360 gescreenten Patienten wurden 614 (45%) – meist, weil sie nicht einwilligen wollten (n = 510) – nicht eingeschlossen. Von den übrigen wurden 672 randomisiert (Plazebo: 222; 0,5mg/kg Ketamin: 227; 1mg/kg Ketamin: 223). 18 Patienten (5/6/7) wurden nachträglich ausgeschlossen, überwiegend weil sie ihre Einwilligung zurückzogen, die OP doch nicht stattfand oder weil es Protokollverletzungen gab. Die Intention-to-treat-Analysen basieren auf den Daten von 654 Patienten (217/221/216). Die Grundrisiken und durchgeführten Operationen waren in den drei Gruppen etwa gleich: mittleres Alter 70 Jahre; 38% Frauen; 31% herzchirurgische, 17% abdominale, 11% orthopädische und 10% thorakale OP).

Die Häufigkeit postoperativer Delire in den ersten drei postoperativen Tagen lag im Bereich des Erwarteten. In der Plazebogruppe wurde die Diagnose bei 19,8%, in der Gruppe mit 0,5 mg/kg Ketamin bei 17,6% und in der Gruppe mit 1 mg/kg Ketamin bei 21,3% gestellt. Der Unterschied zwischen Plazebo und Ketamin (beide Dosierungen) betrug absolut 0,36% und war nicht signifikant (95%-Konfidenzintervall: −6,07 bis 7,38; p = 0,92). Auch der Vergleich der drei Gruppen untereinander ergab keinen signifikanten Vorteil von einer der beiden Ketamin-Dosierungen gegenüber Plazebo. Auch beim postoperativen Schmerz und dem Opioidverbrauch zeigte sich kein Vorteil von Ketamin gegenüber Plazebo.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Mit Ketamin wurden dosisabhängig vermehrt unerwünschte kognitive Ereignisse beobachtet: mit zunehmender Ketamin-Dosis traten postoperativ vermehrt Halluzinationen (20% bzw. 28% mit Ketamin vs. 18% mit Plazebo; p = 0,01) und Albträume (12% und 15% vs. 8%; p = 0,03) auf. Die Häufigkeit postoperativer Übelkeit war in allen drei Gruppen hoch (37%, 40% und 41%; p = 0,66).

Fazit: Nach einem großen operativen Eingriff in Vollnarkose entwickelt jeder fünfte ältere Mensch ein Delir. Dieses ist für alle Beteiligten eine große Belastung und mit erhöhter Morbidität und Letalität assoziiert. Die Hoffnung, mit perioperativen subanästhetischen Dosen von Ketamin diese Komplikation vermindern zu können, hat sich nach den Ergebnissen eines großen, unabhängigen RCT nicht erfüllt. Auch die Intensität postoperativer Schmerzen ließ sich dadurch nicht senken. Die Empfehlung in den US-amerikanischen Leitlinien zur Prävention des postoperativen Schmerzes muss in diesem Punkt wohl geändert werden.

Literatur

1. Francis, J., et al.: Delirium and acute confusional states: Prevention, treatment, and prognosis. Up To Date (topic last updated: Aug 13, 2014).
2. Chou, R., et al.: J. Pain 2016, 17, 131 Link zur Quelle . Erratum: J. Pain 2016, 17, 508.
3. Avidan, M.S., et al. (PODCAST = Prevention Of Delirium and Complications Associated with Surgical Treatments): Lancet 2017, 390, 267 Link zur Quelle . Erratum: Lancet 2017, 390, 230.
4. http://www.alz.org/alzwa/documents/… Link zur Quelle

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.