

**Diplomarbeit**

**Literaturübersicht zum perioperativen  
Opioidbedarf in der orthopädischen und  
traumatologischen Versorgung**

eingereicht von

**Alex Müller**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin**

Klinische Abteilung für Spezielle Anästhesiologie, Schmerz und

Intensivmedizin

unter der Anleitung von

ao.Univ.Prof. Dr.med.univ. Andreas Sandner-Kiesling

und

Dr.med. Gregor A. Schitteck

Graz, 01.04.2022

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 01.04.2022

Alex Müller eh.

## Danksagungen

Ich möchte die Gelegenheit nutzen und mich herzlich bei allen Personen bedanken, welche mir mein Studium und somit auch diese Diplomarbeit ermöglicht haben.

Allen voran meinen Eltern, ohne welche ich dieses Studium nie hätte machen können. Vielen Dank für eure finanzielle und seelische Unterstützung!

Zudem möchte ich mich auch sehr gerne bei meinen beiden Betreuern, Dr.med. Gregor A. Schittek und ao.Univ.Prof. Dr.med.univ. Andreas Sandner-Kiesling bedanken. Erst sie haben es möglich gemacht, dass diese Arbeit trotz Pandemie erstellt werden konnte. Zudem danke ich für unzählige Stunden Korrekturlesen und jegliche Verbesserungen.

Ich möchte mich auch sehr herzlich bei meinen ganzen Freunden bedanken, welche ich im Laufe des Studiums kennen lernen durfte und mit denen ich zusammengewachsen bin. Durch euch wurden diese 6 Jahre zu einem besonderen Erlebnis.

Basti, Steff und Roli, danke für die vielen lustigen Vorlesungen und gemeinsamen Lernsessions in der Bibliothek.

Johannes, danke für die ganzen Radausflüge zum Kopf lüften.

Stef und Tobias, danke für die zahlreichen entspannenden Spielabende.

Magdalena, danke für die unzähligen Spaziergänge.

Und abschließend möchte ich mich noch ganz herzlich bei meiner Verlobten Nadine bedanken, welche auch in Zeiten voller Prüfungen stets ein Fels in der Brandung war und mich immer bei jeglichen Vorhaben unterstützt hat.

# Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung .....	II
Danksagungen .....	III
Inhaltsverzeichnis .....	IV
Abkürzungen und deren Erklärung .....	V
Abbildungsverzeichnis .....	VI
Tabellenverzeichnis .....	VII
Zusammenfassung .....	VIII
Abstract .....	X
1 Einleitung .....	1
1.1 Motivation und Ziel der Arbeit .....	1
1.2 Schmerzen in der Orthopädie und Traumatologie .....	2
1.2.1 Schmerzentstehung .....	2
1.2.2 Schmerzskalen .....	3
1.2.3 Pharmakologische Schmerzbehandlung .....	5
1.2.4 Schmerztherapie in der Anästhesiologie .....	6
1.3 Opioide .....	7
1.3.1 Opioidrezeptoren und Opioidwirkungen .....	7
1.3.2 Analgetische Potenz .....	8
1.3.3 Kontextsensitive Halbwertszeit .....	8
1.3.4 Opioid-Agonisten .....	9
1.3.5 Opioid-Antagonisten .....	10
1.3.6 Partielle Opioid-Agonisten und gemischte Agonisten/Antagonisten ..	11
1.4 Co-Analgetika .....	12
1.5 Adjuvantien .....	12
2 Material und Methoden .....	13
2.1 Flussdiagramm (Page et al., 2021) .....	14
3 Ergebnisse .....	15
4 Diskussion .....	26
4.1 Einfluss auf den postoperativen Schmerz und den postoperativen Opioidbedarf .....	26
4.2 Einfluss auf den Bewegungsumfang .....	27
4.3 Einfluss auf die postoperative Krankenhausaufenthaltsdauer .....	27
4.4 S3-Leitlinie: Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen (Pogatzki-Zahn et al., 2021) .....	28
4.4.1 Empfehlung der S3-Leitlinie hinsichtlich Knieoperationen .....	29
4.4.2 Empfehlung der S3-Leitlinie hinsichtlich Hüftoperation .....	31
4.4.3 Empfehlung der S3-Leitlinie hinsichtlich Wirbelsäulenoperation .....	33
4.4.4 Zusammenfassung hinsichtlich S3-Leitlinie .....	34
4.5 Reduktion von Opioiden .....	35
4.6 Limitationen der Literaturrecherche .....	36
5 Conclusio .....	37
6 Literaturverzeichnis .....	38

## **Abkürzungen und deren Erklärung**

GoR	<i>Grade of Recommendation</i>
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
NaCl	<i>Natriumchlorid</i>
NRS	<i>Numerische Ratingskala</i>
PACU	<i>post anaesthesia care unit</i>
PCA	<i>patient-controlled analgesia</i>
PONV	<i>postoperative nausea and vomiting</i>
PROSPECT	<i>procedure specific postoperative pain management</i>
VAS	<i>Visuelle Analogskala</i>
VRS	<i>Verbale Ratingskala</i>
WHO	<i>World Health Organisation</i>

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Schmerzwahrnehmung und ihre therapeutische Beeinflussung (Schünke et al., 2015) .....	2
Abbildung 2: Schmerzskalen (Breivik et al., 2008) .....	4
Abbildung 3: WHO Stufenschema (Lexa, 2015).....	5
Abbildung 4: Oxycodonkonsumation (Bech et al., 2014).....	17
Abbildung 5: Oxycodonkonsumation (Bech et al., 2018).....	18

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Wirkungsprofil von Opioidrezeptoren (Aktories et al., 2017).....	7
Tabelle 2: Übersicht der Studienpopulation und Studienarten .....	15

# **Zusammenfassung**

## **Einleitung**

Opioide gehören nach wie vor zu den wichtigsten Substanzen in der perioperativen Schmerztherapie in der Orthopädie und Unfallchirurgie. Neben der analgetischen Wirkung haben diese jedoch auch nicht zu unterschätzende Nebenwirkungen und können bei längerem Konsum eine Abhängigkeit verursachen. Die vorliegende Arbeit behandelt den Einfluss von Opioiden auf die perioperative Phase von Patient\*innen.

## **Methoden**

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Hierfür wurden Studien bezüglich des perioperativen Einsatzes von Opioiden in der Orthopädie und Traumatologie verglichen. Für das Auffinden der Literatur wurde die Datenbank PubMed/MEDLINE verwendet. Die benötigten Daten wurden im Anschluss mittels Titel-, Abstract- und Volltextscreening erhoben, verglichen und diskutiert.

Die Literaturrecherche brachte 210 Treffer in der Datenbank von PubMed/MEDLINE, wovon 14 in diese Arbeit inkludiert wurden.

Zusätzlich wird die derzeit gültige Leitlinie über die Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen inkludiert und mit den Studien verglichen.

## **Ergebnisse**

Aus den Studien geht hervor, dass ein erhöhter Opioidbedarf mit einer erhöhten Schmerzintensität einhergeht. Auch verlängert sich die Krankenhausaufenthaltsdauer von Patient\*innen, welche vermehrt an perioperativen Schmerzen leiden.

Durch neue Therapiemöglichkeiten, wie zum Beispiel den Einsatz von präoperativen Co-Analgetika oder einer intraoperativen lokalen Infiltration von Lokalanästhetika, kann der perioperative Opioidbedarf reduziert werden und die postoperative Schmerzintensität reduziert werden.

## **Schlussfolgerung**

Durch den Einsatz opioidreduzierender Alternativen kann sowohl die postoperative Schmerzintensität als auch der postoperative Opioidbedarf reduziert werden. Zusätzlich kann dadurch der postoperative Bewegungsumfang der operierten Gelenke rascher gesteigert werden und die Krankenhausaufenthaltsdauer reduziert werden.

# **Abstract**

## **Background**

Opioids are still one of the most important substances in perioperative pain therapy in orthopaedics and trauma surgery. In addition to the analgesic effect, they also have some serious side effects and can cause addiction.

This diploma thesis deals with the influence of opioids on the perioperative phase of patients.

## **Methods**

A systematic literature search was carried out as part of this diploma thesis. For this purpose, studies on the perioperative use of opioids in orthopaedics and traumatology are compared. The PubMed/MEDLINE database was used to find the literature. The required data was then collected, compared, and discussed using a title, abstract, and full-text screening. The literature search yielded 210 hits in the PubMed/MEDLINE database, 14 of which are included in this thesis.

In addition, the currently valid guideline regarding the treatment of acute perioperative and post-traumatic pain is included and compared with the studies.

## **Results**

The studies show that increased opioid demand is associated with increased pain intensity. The length of stay in hospital of patients who suffer more from perioperative pain is also prolonged.

New treatment options, such as the use of preoperative co-analgesics or intraoperative local infiltration of local anaesthetics, can reduce perioperative opioid demand and reduce postoperative pain intensity.

## **Discussion**

The use of opioid-reducing alternatives can reduce the postoperative pain intensity and the postoperative need for opioids.

In addition, the postoperative range of movement can be increased more quickly and the postoperative length of stay in hospital can be reduced.

# 1 Einleitung

## 1.1 Motivation und Ziel der Arbeit

Eine der zentralsten Rollen in der Anästhesiologie stellt die Schmerztherapie dar. Die prä-, intra- und postoperative Behandlung von Schmerzen ist sehr wichtig, da dies das Outcome von Patient\*innen positiv beeinflusst und die Krankenhausaufenthaltsdauer verkürzen kann (Spacek, 2020).

Opioide sind nach wie vor eine der wichtigsten Substanzgruppen, da diese in entsprechender Dosierung auch starke Schmerzen lindern können. Die Anwendung dieser Substanzen ist aber mit einigen Nachteilen verbunden, allen voran eine Atemdepression in höheren Dosierung, sowie bei längerer Nutzung das Risiko einer Opioidabhängigkeit (Aktories et al., 2017).

Aufgrund dieser Eigenschaften gibt es seit geraumer Zeit Bemühungen, um den Einsatz von Opioiden zu reduzieren. Doch welchen Einfluss haben Opioide auf Patient\*innen und welche Alternativen stehen zur Verfügung? Gibt es Möglichkeiten, den perioperativen Opioidbedarf zu senken?

Was zeigen die gefundenen Studien im Vergleich mit der aktuell gültigen S3-Leitlinie für Möglichkeiten auf?

Im Folgenden werden die Schmerzentstehung und die Schmerztherapie vorgestellt sowie ein Überblick über die Wirkungsweise von Opioiden und den häufigsten Substanzen gegeben. Zudem wird auf die aktuelle Studienlage eingegangen.

## 1.2 Schmerzen in der Orthopädie und Traumatologie

### 1.2.1 Schmerzentstehung

Schmerzen sind für den menschlichen Organismus entweder ein Warnsignal oder ein Eingriff in die körperliche Integrität (Pape et al., 2014, Roissant et al., 2019). Hierbei kann es sich um ein Trauma, eine Operation (Schmerz von außen) oder um eine Erkrankung (Schmerz von innen) handeln. In der Unfallchirurgie handelt es sich meistens um einen Schmerz von außen, wohingegen bei orthopädischen Patient\*innen der Schmerz durch Entzündung und Degeneration entsteht. Der perioperative Schmerz entsteht durch eine starke Reizung von Nozizeptoren im betroffenen Gebiet (Thiel and Roewer, 2009). Nozizeptoren sind freie Nervenendigungen von schmerzleitenden A $\delta$ - und C-Fasern. Diese erkennen den Schmerz und leiten diesen als afferentes Signal über Hinterhornzellen in das Rückenmark. Von dort aus laufen die Afferenzen über den Tractus spinothalamicus lateralis, welcher aus den Fasern des 2. Neurons besteht, in die Formatio reticularis und von dort aus in den Thalamus. Vom Thalamus ausgehend ziehen Fasern sowohl in den primären und sekundären somatosensorischen Kortex als auch in das limbische System. Im somatosensorischen Kortex erfolgt die bewusste Schmerzwahrnehmung und im limbischen System wird die Schmerzbewertung beziehungsweise die subjektive Bedeutung dessen durchgeführt (Pape et al., 2014, Schünke et al., 2015).

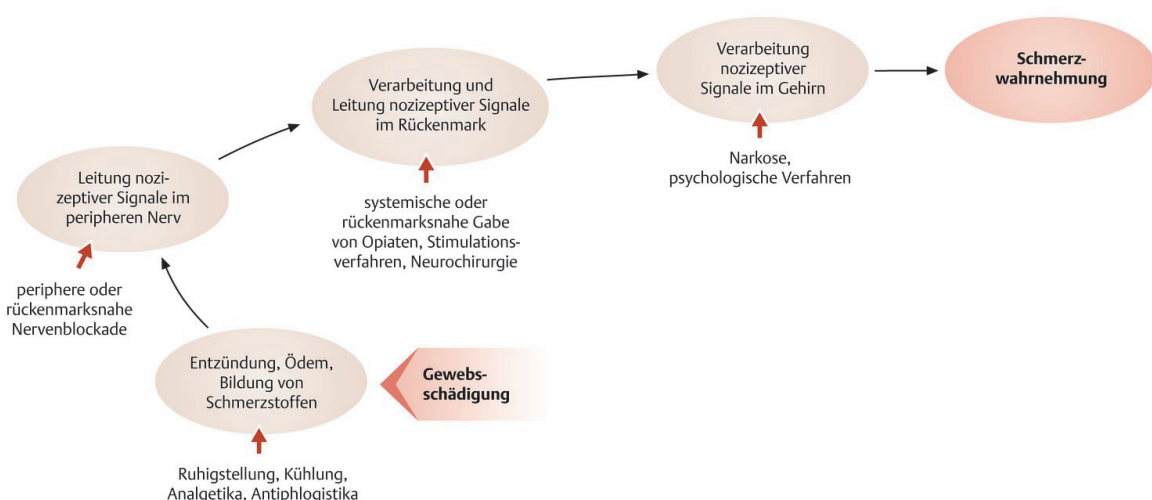


Abbildung 1: Schmerzwahrnehmung und ihre therapeutische Beeinflussung (Schünke et al., 2015)

In der Schmerztherapie sind Interventionen auf den verschiedenen Ebenen der Schmerzwahrnehmung möglich. Durch Ruhigstellung, Kühlung, Analgetika und Antiphlogistika können Entzündungsmediatoren reduziert werden. Die Fortleitung der Signale können durch periphere oder rückenmarksnahe Nervenblockaden unterbunden werden. Auf Rückenmarksebene kann die Schmerzleitung durch Spinalanästhesie oder Opiode unterbunden werden. Durch psychologische Verfahren oder durch eine Narkose kann die Verarbeitung der nozizeptiven Signale im Gehirn unterdrückt werden (Schünke et al., 2015).

### **1.2.2 Schmerzskalen**

Bei Schmerzen handelt es sich um ein subjektives Empfinden bei Patient\*innen (Spacek, 2020). Um diese Schmerzen greifbar machen zu können, wurden daher verschiedene Skalen entwickelt. Anhand dieser Skalen können Patient\*innen den Schmerz besser beschreiben und Ärzt\*innen können mit einer adäquaten Schmerztherapie darauf reagieren.

Zu den am häufigsten eingesetzten Skalen zählen die Visuelle Analogskala VAS, die Numerische Ratingskala NRS, die Verbale Ratingskala VRS und bei Kindern die Faces Pain Scale (Likar, 2017).

Die NRS geht von 0, kein Schmerz, bis hin zu 10, was für unerträglicher Schmerz steht. Wird der hier ermittelte Schmerzwert nicht mündlich angegeben, sondern auf einer schriftlichen Skala mit einem Schieberegler eingegeben, spricht man von der VAS. Hierbei hat der\*die Patient\*in einen Regler, womit er\*sie den Schmerzgrad auf der Skala selbstständig einstellen kann (Töpfer et al., 2014).

Wenn Patient\*innen ihren Schmerz nicht anhand von Zahlenwerten ordnen können, kann stattdessen die VRS genutzt werden. Hierbei wird der Schmerz mit Worten beschrieben: kein, mäßig, mittelstark, stark und stärkster vorstellbarer Schmerz (Töpfer et al., 2014).

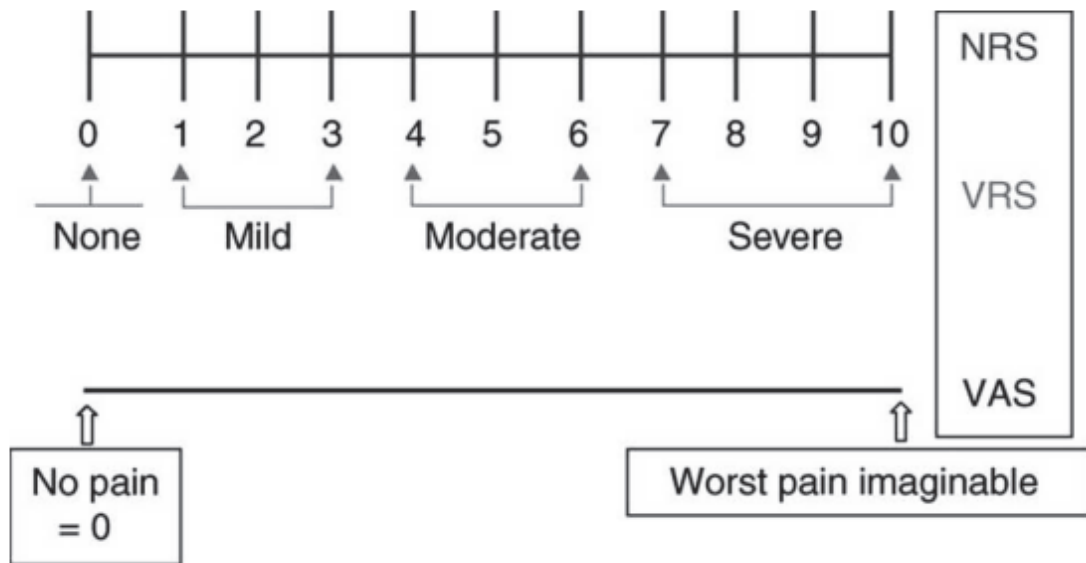


Abbildung 2: Schmerzskalen (Breivik et al., 2008)

Nachdem Patient\*innen während einer Narkose einen Bewusstseinsverlust erleben können Schmerzen unter adäquater Allgemeinanästhesie nicht empfunden werden. Nichtsdestotrotz werden durch Nozizeptoren Schmerzreize registriert und weitergeleitet. Die intraoperative Beurteilung der Adäquatheit der Analgesie erfolgt anhand von autonomen Reaktionen wie zum Beispiel eine Veränderung der Herzfrequenz, des Blutdrucks oder durch Bewegungen (Spacek, 2020).

Zudem gibt es Bemühungen, um intraoperative Schmerzen objektiv messbar zu machen. Hierzu zählen Monitore wie der Analgesia Nociception Index oder die Messung der Hautleitfähigkeit. Mit diesen Möglichkeit schafft man eine Quantifizierung von Schmerzen (Spacek, 2020).

### 1.2.3 Pharmakologische Schmerzbehandlung

Alle Patient\*innen haben ein Recht auf eine adäquate Schmerzbehandlung mit dem Ziel der Schmerzkompensation. Diese hat neben der verbesserten Patient\*innenzufriedenheit auch den Vorteil, dass das Outcome nach Operationen verbessert wird und zudem Komplikationen verringert werden (Thiel and Roewer, 2009).

Um Schmerzen adäquat behandeln zu können wurde von der WHO ein Stufenmodell zur adaptierten Schmerztherapie entwickelt (Aktories et al., 2017).

Dieses Modell wurde ursprünglich zur Behandlung von Schmerzen bei Krebspatient\*innen entwickelt. Mittlerweile wird dieses Schema jedoch auch in der Behandlung von akuten und chronischen Schmerzen eingesetzt (Anekar and Cascella, 2021).

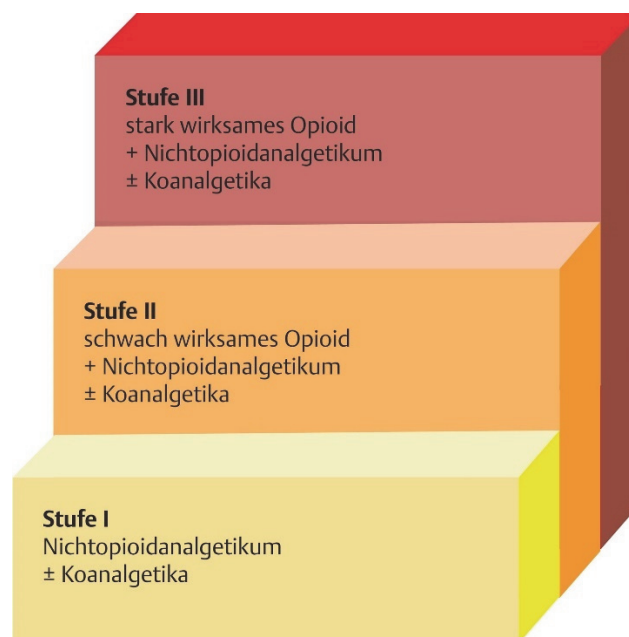


Abbildung 3: WHO Stufenschema (Lexa, 2015)

Das Stufenschema beinhaltet drei verschiedene Stufen. Bei chronischen Schmerzen sollte immer mit Stufe 1 begonnen werden. Diese Stufe beinhaltet den Einsatz von Nichtopioidanalgetika und Koanalgetika (Anekar and Cascella, 2021). Als mögliche Wirkstoffe stehen unter anderem NSAR (zum Beispiel Diclofenac oder Ibuprofen) oder Nicht-Opioid-Analgetika (zum Beispiel Paracetamol oder Metamizol) zur Verfügung (Aktories et al., 2017).

Wenn mit dieser Stufe keine ausreichende Schmerzlinderung möglich ist, wird auf Stufe 2 gewechselt. Hierfür nimmt man die aus Stufe 1 bekannten Medikamente und gibt zuzüglich noch schwach wirksame Opioide. Hierzu zählen Tramadol oder Dihydrocodein (Aktories et al., 2017).

Sollte dadurch auch keine adäquate Schmerzlinderung möglich sein, ist in Stufe 3 zusätzlich der Einsatz von stark wirksamen Opioiden indiziert. Als mögliche Wirkstoffe stehen Morphin, Hydromorphon, Buprenorphin oder Fentanyl zur Verfügung (Aktories et al., 2017).

Zu beachten ist, dass bei akuten oder chronischen Schmerzen der Charakter sowie die Genese ausschlaggebend ist mit welcher Stufe beziehungsweise Kombination begonnen werden sollte. Um eine schnelle Linderung der akuten Schmerzsymptomatik zu erreichen, kann man auch direkt in einer höheren Stufe einsteigen (Anekar and Cascella, 2021, Lexa, 2015).

#### **1.2.4 Schmerztherapie in der Anästhesiologie**

Die Analgesie spielt eine zentrale Rolle in der Anästhesie (Spacek, 2020). Um eine Schmerzreduktion zu erreichen, stehen die Allgemeinanästhesie und die Regionalanästhesie zur Verfügung. In der Regionalanästhesie wird die Reizfortleitung im Bereich peripherer Nerven oder auf Rückenmarkebene unterbrochen (Thiel and Roewer, 2009). Bei der Allgemeinanästhesie sind Opioide die Grundlage für die Schmerztherapie (Gaffney et al., 2017). Diese kann man je nach Anwendung in kurzwirksame Opioide für die Narkose oder in länger wirksame für die postoperative Schmerztherapie einteilen. Perioperativ finden Fentanyl, Sufentanil, Alfentanil, Piritramid und Remifentanil Verwendung. Die postoperative Therapie wird mit Oxycodon, Hydromorphon, Morphin und Tramadol durchgeführt (Thiel and Roewer, 2009).

Bei der Schmerztherapie mit Opioiden sollte immer der Sedierungsgrad und die Atmung beobachtet werden, sowie auf opioidtypische Nebenwirkungen geachtet werden (Laubenthal et al., 2009).

## 1.3 Opioide

### 1.3.1 Opioidrezeptoren und Opioidwirkungen

Opioide entfalten ihre Wirkung an drei verschiedenen Rezeptoren, dem  $\mu$ -Rezeptor, dem  $\kappa$ -Rezeptor und dem  $\delta$ -Rezeptor (Roissant et al., 2019).

Auf zellulärer Ebene vermitteln alle drei Rezeptoren ähnliche Effekte. Sie hemmen die Adenylcyclase, aktivieren hyperpolarisierende Kaliumkanäle und inhibieren spannungsabhängige Calciumkanäle. Allerdings unterscheiden sich die Opioidrezeptoren in ihrem Wirkungsprofil. Alle Subtypen haben einen Einfluss auf das Schmerzempfinden und auf die Magen-Darm-Motilität, jedoch in verschiedener Stärke. Euphorische Effekte werden nur durch den  $\mu$ -Rezeptor ausgelöst (Aktories et al., 2017).

Wirkungsprofil	$\mu$ -Rezeptor	$\delta$ -Rezeptor	$\kappa$ -Rezeptor
<b>Analgesie</b>	+++	+	++
<b>Euphorie</b>	+++	-	-
<b>Dysphorie</b>	-	-	+++
<b>Sedierung</b>	++	-	++
<b>Atemdepression</b>	+++	++	-
<b>Magen-Darm-Motilitätshemmung</b>	++	++	+

Tabelle 1: Wirkungsprofil von Opioidrezeptoren (Aktories et al., 2017)

Opioide besitzen ein umfassendes Wirkungsspektrum. Sie bewirken Analgesie, Euphorie, Dysphorie, Sedierung, Atemdepression und hemmen die Magen-Darm-Motilität. Je nach Affinität zu den einzelnen Rezeptoren ist die Wirkung unterschiedlich ausgeprägt. Da in der Medizin Opioide primär als Analgetikum eingesetzt werden, ist die Analgesie die wichtigste pharmakologische Eigenschaft (Aktories et al., 2017). Neben den gewünschten Effekten haben Opioide aber auch Nebenwirkungen. Zu diesen Nebenwirkungen zählt die Atemdepression, eine Magen-Darm-Motilitätshemmung mit einhergehender Verstopfung, Übelkeit und Erbrechen, Sedierung mit einer kognitiven Beeinträchtigung und Verwirrtheit sowie Juckreiz. Besonders bei älteren Patient\*innen muss aufgrund von kognitiven Beeinträchtigungen und Verwirrtheit die Dosierung vorsichtig erfolgen. Zudem sollte

bei diesen Patient\*innen eine Kombination mit Benzodiazepinen unterlassen werden. Durch sehr stark wirksame Opioide wie Remifentanyl kann es zudem zu einer opioidinduzierten Hyperalgesie kommen (Laubenthal et al., 2009, Aktories et al., 2017). Dieses hochpotente Opioid wird nur unter Überwachung im Operationssaal oder auf der Intensivstation eingesetzt. Da es nur eine sehr kurze Halbwertszeit besitzt, muss postoperativ zudem an eine überlappende Opioidtherapie gedacht werden, da ansonsten der\*die Patient\*in für kurze Zeit ohne adäquate Schmerztherapie verbleibt (Aktories et al., 2017, Roissant et al., 2019, Töpfer et al., 2014).

### **1.3.2 Analgetische Potenz**

Um die verfügbaren Substanzen an die Schmerztherapie und die Stärke der Schmerzen anpassen zu können, gibt es die analgetische Potenz. Diese ist ein Maß für die Dosisabhängigkeit der schmerzstillenden Wirkungen eines Medikaments. Als Basis dient Morphin mit einem Referenzwert von 1. Opioide, welche bereits in geringerer Dosierung als Morphin eine Schmerzhemmung hervorrufen, haben eine analgetische Potenz größer 1 und jene, welche eine höhere Dosierung benötigen eine analgetische Potenz kleiner als 1 (Roissant et al., 2019). Die Analgetische Potenz bietet einen Überblick, in welchen Dosierungen unterschiedliche Schmerzmittel dieselbe Schmerzstillende Wirkung erzielen (McPherson, 2020).

### **1.3.3 Kontextsensitive Halbwertszeit**

Bei der Verwendung von Opioiden muss auch die Applikationsdauer beachtet werden, da gewisse Substanzen, vor allem Fentanyl-derivate, mit steigender Verabreichungsdauer erhöhte Plasmahalbwertszeiten haben. Hierfür wurde der Begriff der kontextsensitiven Halbwertszeit eingeführt. Diese beschreibt die Zeit bis zum 50-prozentigen Absinken der Wirkstoffkonzentration nach dem Ende einer Dauerinfusion (Roissant et al., 2019).

## **1.3.4 Opioid-Agonisten**

### **1.3.4.1 Morphin**

Morphin war das erste Opioid, welches aus Opium isoliert werden konnte. Morphin bildet die Grundlage bei der analgetischen Potenz und besitzt demnach den Wert 1. Nach oraler Gabe besteht ein sehr hoher First-Pass-Effekt, weshalb die orale Bioverfügbarkeit bei 15-50% liegt. Oral eingenommenes Morphin wirkt nach 20-40 Minuten und die Wirkdauer beträgt 3 bis 4 Stunden (Aktories et al., 2017).

### **1.3.4.2 Piritramid**

Piritramid besitzt eine Analgetische Potenz von 0,7 und ist dadurch schwächer analgetisch wirksam als Morphin. Es wird in der postoperativen Schmerztherapie verwendet und hat eine mittlere Wirkdauer von 6 Stunden (Aktories et al., 2017, Likar, 2017). Es handelt sich um einen vollen  $\mu$ -Rezeptor Agonisten mit einem geringeren Nebenwirkungspotenzial als Morphin (Roissant et al., 2019).

### **1.3.4.3 Tramadol**

Tramadol ist mit einer analgetischen Potenz von 0,1 ein schwaches Opioid. Tramadol liegt als Razemat vor und die beiden Enantiomere besitzen unterschiedliche Eigenschaften. Das (+)-Enantiomer besitzt eine geringe Affinität, die schmerzlindernde Wirkung wird hauptsächlich durch den aktiven Metaboliten O-Desmethyltramadol vermittelt. Das (-)-Enantiomer hemmt die Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin, wodurch die Konzentration von diesen Substanzen ansteigt. Diese führen zu einer deszendierenden Schmerzhemmung auf Rückenmarksebene. Zusätzlich besitzt Tramadol eine leichte antidepressive und anxiolytische Wirkung (Aktories et al., 2017, Likar, 2017).

### **1.3.4.4 Fentanyl**

Fentanyl besitzt eine analgetische Potenz von 100 und ist dadurch ein starkes Opioid, dass bei entsprechend starken Schmerzen angewandt wird (Aktories et al., 2017). Es findet in der balancierten Anästhesie Verwendung, wobei es kontinuierlich oder intermittierend verabreicht werden kann (Roissant et al., 2019).

#### **1.3.4.5 Sufentanil**

Bei Sufentanil handelt es sich um ein Fentanylderivat mit einer analgetischen Potenz von 700-1000. Es besitzt einen sehr schnellen Wirkungseintritt und eine kurze Eliminationshalbwertszeit von 2,5h (Aktories et al., 2017). Sufentanil findet Verwendung in der Anästhesie und Intensivmedizin in der kontinuierliche Analgosedierung mittels Spritzenpumpe (Roissant et al., 2019).

#### **1.3.4.6 Alfentanil**

Alfentanil ist ein Fentanylderivat mit einer analgetischen Potenz von 20-30 (Aktories et al., 2017). Im Vergleich zu Fentanyl und Sufentanil besitzt Alfentanil einen rascheren Wirkungseintritt und eine höhere Metabolisierung, wodurch es besser steuerbar ist (Roissant et al., 2019).

#### **1.3.4.7 Remifentanil**

Remifentanil besitzt eine analgetische Potenz von 200 und ist ein Fentanylderivat. Es besitzt eine sehr kurze Wirkdauer von 5-10 Minuten und wird deshalb primär zur intraoperativen Schmerztherapie mittels Dauerinfusion eingesetzt (Aktories et al., 2017). Die kurze Wirkdauer ist durch die sofortige Metabolisierung erklärbar. Dies führt ebenso zu einer sehr guten Steuerbarkeit. Remifentanil hat zudem den Vorteil, dass es auch bei hochdosierten Gaben nicht kumuliert. Zudem hat es eine ultrakurze kontextsensitive Halbwertszeit, wodurch auch nach mehrstündiger Applikation dieselbe Wirkung auftritt (Roissant et al., 2019).

#### **1.3.5 Opioid-Antagonisten**

Naloxon ist ein reiner Opioidantagonist mit einer hohen Affinität zu allen Opioidrezeptoren (Roewer et al., 2012). Als Antagonist bindet es an den Opioidrezeptor, ohne eine biologische Antwort auszulösen (Roissant et al., 2019). Naloxon besitzt eine kompetitive Wirkung und konkurriert daher mit den Opioiden um die Bindungsstellen am Rezeptor. Naloxon besitzt allerdings eine kurze Wirkungszeit, wodurch die Gefahr besteht, dass die ursprüngliche Wirkung der Opioiden wieder zum Tragen kommt (Trescot et al., 2008). Neben Naloxon existiert

ebenfalls der Antagonist Naltrexon. Beide Substanzen besitzen ein antagonistisches Profil an allen Opioidrezeptoren (Roissant et al., 2019).

### **1.3.6 Partielle Opioid-Agonisten und gemischte Agonisten/Antagonisten**

#### **1.3.6.1 Buprenorphin**

Buprenorphin ist ein partieller Agonist am  $\mu$ -Opioidrezeptor und ein Antagonist am  $\kappa$ -Opioidrezeptor (Aktories et al., 2017). Buprenorphin wird häufig als Transdermales Schmerzpflaster in der Behandlung von chronischen Schmerzen eingesetzt (Trescot et al., 2008).

#### **1.3.6.2 Nalbuphin**

Nalbuphin wirkt agonistisch am  $\kappa$ -Opioidrezeptor und antagonistisch am  $\mu$ -Opioidrezeptor. Aufgrund der Rezeptoraffinität zum  $\kappa$ -Opioidrezeptor besitzt Nalbuphin eine analgetische Wirkung. Die antagonistische Affinität zum  $\mu$ -Opioidrezeptor bewirkt eine Aufhebung einer vorhandenen opioidinduzierten Atemnot. Aufgrund dieser Eigenschaften wird Nalbuphin in der Anästhesiehäufig zur Aufhebung der opioidinduzierten Atemdepression verwendet. Allerdings wirken dann Opioide bei postoperativer Gabe deutlich schlechter analgetisch, da die  $\kappa$ -Opioidrezeptoren bereits durch Nalbuphin besetzt sind und die  $\mu$ -Opioidrezeptoren antagonisiert werden (Aktories et al., 2017, Roewer et al., 2012). Bei der alleinigen Verwendung von Nalbuphin sollte man sich aufgrund der antagonistischen Wirkung auch relativ sicher sein, dass eine adäquate Schmerztherapie mit diesem Wirkstoff ausreichend ist, da es schwierig ist die Analgesie durch einen starken  $\mu$ -Agonisten zu unterstützen (Laubenthal et al., 2009).

## **1.4 Co-Analgetika**

Als Co-Analgetika bezeichnet man Substanzen, welche per se keine analgetische Wirkung besitzen. Sie können jedoch eingesetzt werden, um die bestehende Analgetische Therapie zu unterstützen. Diese Medikamente werden gemeinsam mit Analgetika verabreicht, um deren Analgesie zu unterstützen. Laut WHO-Stufenschema sind diese Substanzen in jeder Stufe einsetzbar (Aktories et al., 2017, Anekar and Cascella, 2021).

Dazu zählen zum Beispiel Antidepressiva, Antikonvulsiva, Benzodiazepine, Muskelrelaxantien, Cortison oder Cannabinoide (Aktories et al., 2017, Lexa, 2015).

## **1.5 Adjuvantien**

Adjuvantien sind Begleitmedikamente, welche keine analgetische Wirkung besitzen, aber Nebenwirkungen von Analgetika lindern. Laut WHO-Stufenschema sind diese Substanzen in jeder Stufe einsetzbar (Aktories et al., 2017, Anekar and Cascella, 2021).

Zu diesen Medikamenten zählen unter anderem Antiemetika und Laxantien (Aktories et al., 2017, Lexa, 2015).

## 2 Material und Methoden

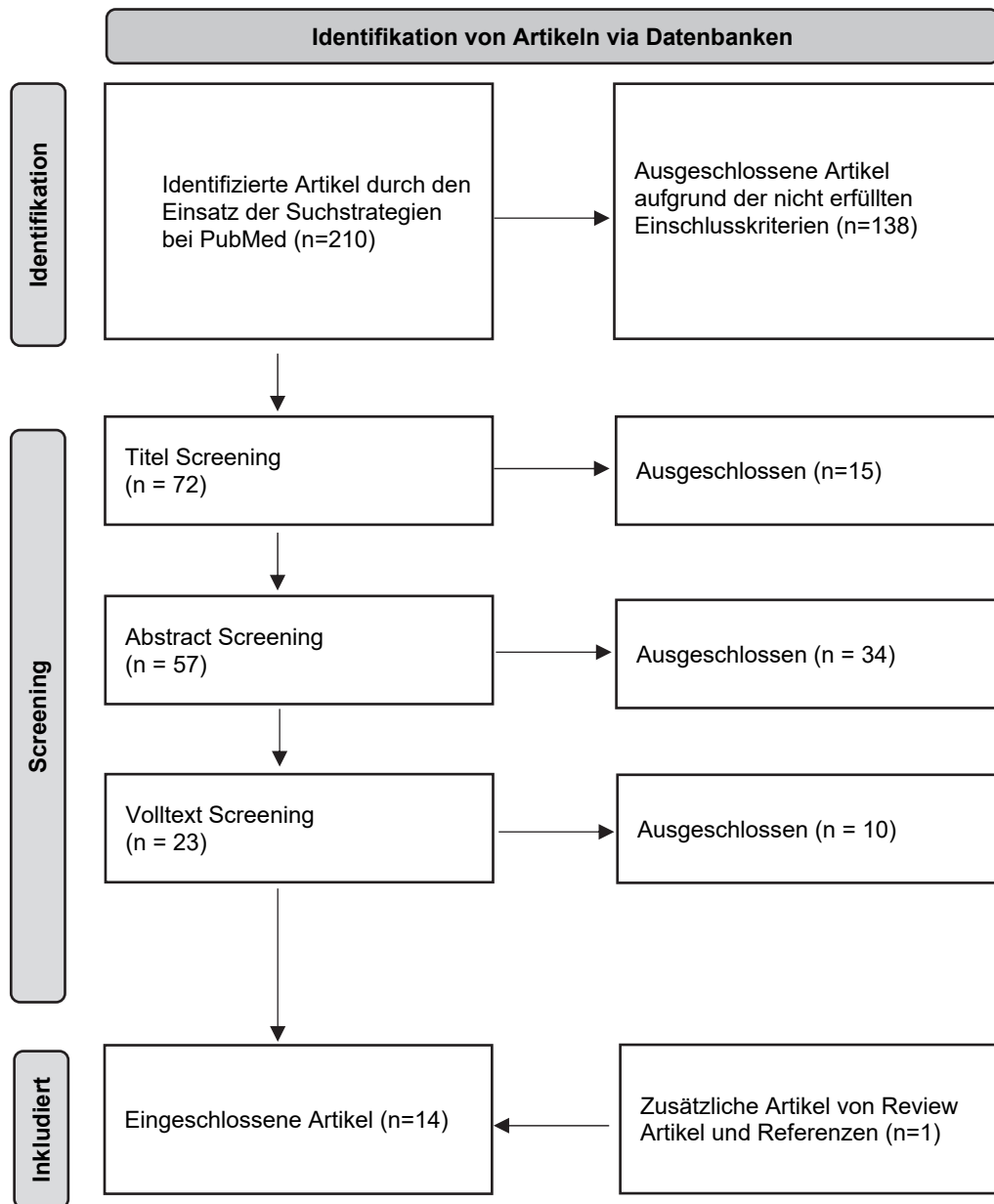
Im Rahmen dieser Diplomarbeit werden Studien bezüglich des perioperativen Einsatzes von Opioiden in der Orthopädie und Traumatologie verglichen. Für das Auffinden der Literatur wurde die Datenbank PubMed/MEDLINE verwendet. Der Aufbau der Literatursuche wurde an die Empfehlungen des PRISMA-Statements angelehnt (Page et al., 2021). Für die Suche wurden folgende MeSH Schlagworte verwendet:

(opioid) AND (traumatology)

Diese Suche brachte am 25.10.2021 210 Ergebnisse. Um aktuelle Studien zu erhalten, wurden nur Artikel der letzten 10 Jahre eingeschlossen, was 160 Ergebnisse zur Folge hatte. Diese Ergebnisse wurden anschließend nach Einschlusskriterien gefiltert. Als Einschlusskriterien wurden Studien mit Menschen, Sprache und Alter definiert. Dadurch erschienen nur Artikel zu Studien, welche in deutscher oder englischer Sprache verfasst wurden und mit volljährigen Menschen durchgeführt wurden. Kinder und Jugendliche wurden somit ausgeschlossen. Diese Einschlusskriterien reduzierten die gefundenen Artikel auf 72.

Diese 72 Artikel wurden anschließend einer Titel-, Abstract- und Volltextsuche unterzogen, wodurch 13 Studien aufgrund der Suche in diese Arbeit inkludiert wurden. Zusätzlich wurde noch ein Artikel aufgrund von Review Artikeln und Referenzen inkludiert, womit insgesamt 14 Studien in diese Arbeit inkludiert wurden.

## 2.1 Flussdiagramm (Page et al., 2021)



Von: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

### 3 Ergebnisse

Unter den 14 ausgewählten Studien befinden sich drei Kohortenstudien (Bautista et al., 2018, Bot et al., 2014, Fang et al., 2019), wobei zwei retrospektiv sind (Bautista et al., 2018, Fang et al., 2019) und eine prospektiv (Bot et al., 2014). Zwei retrospektive Registerstudien (Seppänen et al., 2021, Uusalo et al., 2019), sechs Randomisierte Doppelblinde Placebo-kontrollierte Studien (Bech et al., 2018, Bech et al., 2014, Brinck et al., 2021, Gądek et al., 2021, Kratz et al., 2015, Ng et al., 2012), eine retrospektive Studie (Akdoğan et al., 2021) und zwei prospektiv randomisierte Studien (Ezhevskaya et al., 2013, Faunø et al., 2015) wurden gefunden.

Die Studien wurden allesamt zwischen 2012 und 2021 publiziert und die Studienpopulation liegen zwischen 16 (Ng et al., 2012) und 198 (Brinck et al., 2021) Patient\*innen.

STUDIE	POPULATION	STUDIENART
Bautista et al., 2018	200	Retrospektive Kohortenstudie
Fang et al., 2019	68	Retrospektive Kohortenstudie
Bot et al., 2014	97	Prospektive Kohortenstudie
Seppänen et al., 2021	150	Retrospektive Registerstudie
Uusalo et al., 2019	120	Retrospektive Registerstudie
Bech et al., 2014	53	RCT
Bech et al., 2018	49	RCT
Brinck et al., 2021	198	RCT
Gadek et al., 2021	77	RCT
Kratz et al., 2015	52	RCT
Ng et al., 2015	16	RCT
Akdoğan et al., 2021	126	Retrospektive Studie
Ezhevskaya et al., 2013	85	Prospektiv randomisiert
Fauno et al., 2015	45	Prospektiv randomisiert

Tabelle 2: Übersicht der Studienpopulation und Studienarten

### **Effects of Preoperative Pregabalin On Postoperative Pain Control in Total Knee Arthroplasty Surgery (Akdoğan et al., 2021)**

Akdoğan et al. zeigten in einer 2021 veröffentlichten retrospektiven Studie mit 126 Teilnehmer\*innen, dass die präoperative Gabe von 150mg Pregabalin die postoperative Schmerztherapie positiv beeinflusst. Die Teilnehmer\*innen erhielten eine einseitige Totalendoprothese des Kniegelenks. 126 Patient\*innen wurden in zwei Gruppen geteilt. Eine Gruppe mit 65 Teilnehmer\*innen bekam präoperativ 150mg Pregabalin und die Referenzgruppe bekam kein präoperatives Pregabalin. Postoperativ wurde die Schmerzintensität mittels VAS-Score nach 4, 12 und 48 Stunden erhoben. Zusätzlich wurde der Tramadolbedarf protokolliert. Es zeigte sich, dass sowohl die Schmerzintensität als auch der Tramadolbedarf signifikant durch Pregabalin gesenkt werden konnte. Der Tramadolbedarf in der Studienpopulation beträgt im Median 400mg (390mg - 410mg) und in der Vergleichsgruppe 440mg (430mg - 460mg). Dies bedeutet eine Morphinäquivalenz von 40 in der Interventionsgruppe und 44 in der Vergleichsgruppe. Die opioidspezifischen Nebenwirkungen Verstopfung und Juckreiz waren in beiden Gruppen gleich ausgeprägt (Akdoğan et al., 2021).

### **Peri-articular injection of an analgesic mixture in primary total hip arthroplasty: an effective strategy for pain control during the first post-operative day (Bautista et al., 2018)**

In einer 2018 veröffentlichten Kohortenstudie von Bautista et al. konnte gezeigt werden, dass die periartikuläre Injektion von Bupivacain und Ketorolac bei Totalendoprothesen des Hüftgelenks sowohl die Schmerzintensität als auch den Opioidbedarf senken konnte. 200 Studienteilnehmer\*innen wurden in zwei verschiedene Gruppen eingeteilt. Die Interventionsgruppe mit 129 Personen erhielt 20ml Bupivacain 0,25% und 2ml Ketorolac (30mg/ml) in 28ml Natriumchloridlösung als periartikuläre Injektion. Die Vergleichsgruppe mit 71 Personen erhielt hingegen keine Medikamente. Es zeigte sich, dass die postoperative Schmerzintensität im Aufwachraum signifikant reduziert werden konnte. Der mittlere VAS Score in der Injektionsgruppe lag bei 4 und in der Vergleichsgruppe bei 7. Es zeigte sich zudem eine Reduktion des Opioidbedarfs. Allerdings war diese Reduktion nicht statistisch signifikant. Die Interventionsgruppe benötigte im Aufwachraum 0mg (0mg - 2,68mg) Morphinäquivalent und am ersten postoperativen Tag 2,68mg (0,5mg - 9mg). Die

Vergleichsgruppe benötigte hingegen im Aufwachraum 2,6mg (2,6mg - 5,6mg) und am ersten postoperativen Tag 4mg (0mg - 1,7mg) (Bautista et al., 2018).

### **Local anaesthetic wound infiltration for pain management after periacetabular osteotomy (Bech et al., 2014)**

In einer 2014 veröffentlichten randomisierten doppelblinden Placebo-kontrollierten klinischen Studie von Bech et al. mit 53 Patient\*innen wurde der Effekt einer Lokalanästhetikainfiltration in das Wundgebiet bei einer periazetabulären Osteotomie untersucht. Alle Proband\*innen erhielten eine intraoperative Infiltration, gefolgt von 5 postoperativen Injektionen in 10 Stunden Intervallen. Eine Gruppe mit 26 Proband\*innen erhielt 150mg Ropivacain und die Vergleichsgruppe mit 27 Proband\*innen erhielt Kochsalz. Die Studie zeigte, dass zwischen den beiden Gruppen keine statistisch signifikante Reduktion der Schmerzintensität und keine statistisch signifikante Reduktion von Opioiden vorlag. Die Interventionsgruppe benötigte am 1. postoperativen Tag im Median 55mg Oxycodon und die Vergleichsgruppe 55mg Oxycodon. Die genauen Werte können aus Abbildung 4 entnommen werden (Bech et al., 2014).

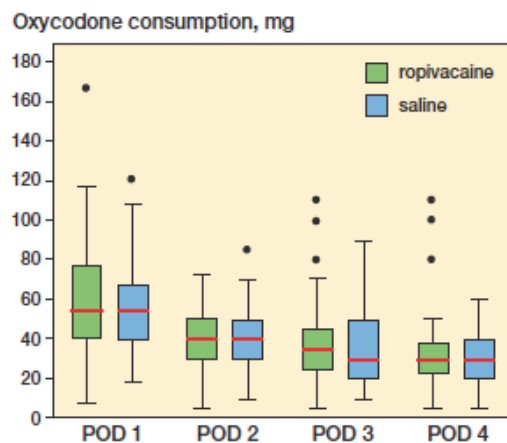


Abbildung 4: Oxycodonkonsumation (Bech et al., 2014)

## Local Anesthetic Wound Infiltration after Osteosynthesis of Extracapsular Hip Fracture Does Not Reduce Pain or Opioid Requirements: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Trial in 49 Patients (Bech et al., 2018)

Bech et al. untersuchten 2018 in einer randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden klinischen Studie an 49 Patient\*innen den Effekt einer Lokalanästhetikainfiltration mit Ropivacain bei Hüftfrakturen. 23 Patient\*innen erhielten intraoperativ 200mg Ropivacain und postoperativ 6-mal in 8-stündigen Intervallen jeweils 100mg Ropivacain. Die Vergleichsgruppe mit 26 Patient\*innen erhielt zu den gleichen Zeitpunkten Kochsalzinjektionen. Es zeigte sich sowohl in der postoperativen Schmerzintensität, als auch im Opioidbedarf kein statistisch signifikanter Unterschied. Die Interventionsgruppe benötigte am 1. postoperativen Tag im Median 15 mg Oxycodon und die Vergleichsgruppe ebenfalls 15 mg Oxycodon. Die genauen Werte können aus Abbildung 5 entnommen werden (Bech et al., 2018).

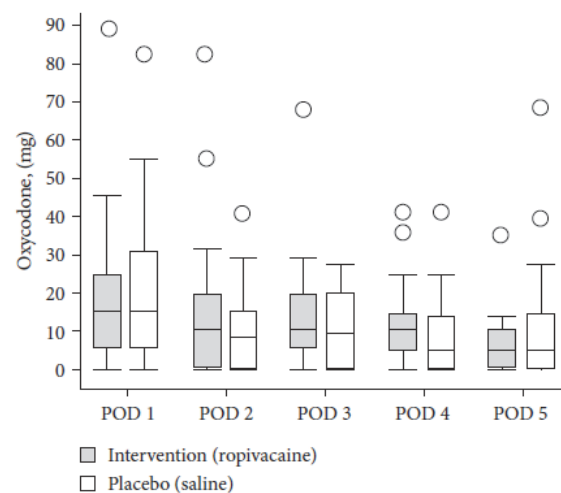


Abbildung 5: Oxycodonkonsumation (Bech et al., 2018)

## Opioid Use After Fracture Surgery Correlates With Pain Intensity and Satisfaction With Pain Relief (Bot et al., 2014)

In einer prospektiven Kohortenstudie von Bot et al. konnte im Jahr 2014 gezeigt werden, dass bei 97 Patient\*innen, welche nach einer Fraktur operiert wurden, der postoperative Schmerz mit der Einnahme von Opioiden korreliert. Die Personen wurden am 1. bis 4. postoperativen Tag befragt und nach Entlassung telefonisch zwischen dem 7. und 26. postoperativen Tag. Die Studienteilnehmer\*innen wurden zur Schmerzintensität mittels NRS, sowie zur Zufriedenheit mit der Schmerztherapie befragt. Zudem wurde der Opioidbedarf in oralen Morphinäquivalenten (30 orale Morphinäquivalente sind gleichbedeutend mit 10mg intravenösen Morphin) protokolliert. Es konnte gezeigt werden, dass bei Patient\*innen, welche mehr postoperative Opioiden erhalten hatten, ebenfalls eine höhere Schmerzintensität

vorlag ( $r=0,38$ ). Zudem berichteten Patient\*innen, welche intensivere Schmerzen hatten, über eine mangelnde Zufriedenheit bezüglich ihrer Schmerztherapie (Bot et al., 2014).

### **Analgesic Effect of Intraoperative Intravenous S-Ketamine in Opioid-Naive Patients After Major Lumbar Fusion Surgery Is Temporary and Not Dose-Dependent: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial (Brinck et al., 2021)**

In der 2020 veröffentlichten randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten klinischen Studie von Brinck et al. wurde der Einfluss von intraoperativen intravenösen S-Ketamin Gaben bei Spondylodesen untersucht. Dafür wurden 198 opioidnaive Personen in 3 Gruppen eingeteilt. 32 Personen waren Teil der Placebogruppe. Diese erhielt vor dem Schnitt einen NaCl-Bolus 0,9% und anschließend eine intraoperative Infusion mit NaCl 0,9%. 65 Personen erhielten vor dem Schnitt einen S-Ketamin-Bolus 0,5mg/kg Körpergewicht und eine intraoperative S-Ketamin-Infusion mit 0,12mg/kg/h. Die dritte Gruppe mit 62 Personen erhielt vor dem Schnitt einen S-Ketamin-Bolus 0,5mg/kg Körpergewicht und anschließend eine intraoperative S-Ketamin-Infusion mit 0,6 mg/kg/h. Postoperativ erhielten alle Teilnehmer\*innen eine intravenöse PCA, durch die bei entsprechendem Bedarf eine Selbstmedikation mit Oxycodon möglich war. Als primärer Endpunkt wurde der Bedarf an Oxycodon 48h postoperativ bestimmt. Sekundäre Endpunkte waren die postoperative Schmerzintensität, sowie das Auftreten einer postoperativen Übelkeit (PONV). Die Studie zeigte, dass in keiner der drei Gruppen der postoperative Oxycodonbedarf statistisch signifikant unterschiedlich war. Die Gruppe mit der geringeren S-Ketamindosis benötigte in 48 Stunden kumulativ 154,5mg Oxycodon, die Gruppe mit der höheren S-Ketamindosis 160mg und die Placebogruppe 178,5mg. Auch die postoperative Schmerzintensität und die Häufigkeit von PONV zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied (Brinck et al., 2021).

### **Effects of Continuous Epidural Anesthesia and Postoperative Epidural Analgesia on Pain Management and Stress Response in Patients Undergoing Major Spinal Surgery (Ezhevskaya et al., 2013)**

Ezhevskaya et al. verglichen 2013 in einer prospektiven randomisierten Studie zwei verschiedene Anästhesieverfahren im Hinblick auf postoperativen Schmerz bei Wirbelsäulenoperationen. Die Studienautor\*innen teilten dafür 85 Personen in zwei Gruppen. Bei einer Gruppe mit 45 Personen wurde eine Intubationsnarkose mit Sevofluran und es wurde ein Epiduralkatheter gelegt, über den kontinuierlich Ropivacain verabreicht wurde. Die Vergleichsgruppe mit 40 Personen bekam eine Intubationsnarkose mit Sevofluran, Fentanyl und systemischen Opioiden postoperativ. Postoperativ wurden die Schmerzintensität, Übelkeit, Zufriedenheit, sowie Stresshormone (Cortisol, Glucose, Interleukine) kontrolliert. Es zeigte sich, dass die Studiengruppe statistisch signifikant weniger Schmerzen und Übelkeit (n=12 in der Studiengruppe und n=29 in der Vergleichsgruppe) hatte und auch zufriedener mit der Behandlung war. Die postoperative Schmerzintensität nach 12h lag in der Epiduralkathetergruppe in Ruhe bei einer VAS von  $1,5 \pm 0,9$  und in der Vergleichsgruppe bei VAS  $4,7 \pm 2,4$ . Auch in Bewegung konnte dieser Trend bestätigt werden (VAS  $2,6 \pm 1,6$  in der Epiduralkathetergruppe im Vergleich zu VAS  $5,7 \pm 2,3$  in der Vergleichsgruppe 12h postoperativ). Zudem zeigte diese Gruppe einen signifikant geringeren intra- und postoperativen Blutverlust und einen niedrigeren Spiegel von Stresshormonen. Der postoperative Opioidbedarf an Trimeperidin lag in der Vergleichsgruppe am ersten postoperativen Tag  $75,4 \pm 15,3\text{mg}$  und am zweiten postoperativen Tag  $37,2 \pm 8,5\text{mg}$ . Die Interventionsgruppe benötigte hingegen kein Trimeperidin (Ezhevskaya et al., 2013).

### **Local infiltration analgesia in primary total knee arthroplasty (Fang et al., 2019)**

Fang et al. untersuchten 2019 in einer monozentrischen, retrospektiven Kohortenstudie den Einfluss eines Lokalanästhetikums bei Totalendoprothesen des Kniegelenks auf den perioperativen Opioidbedarf und die postoperative Schmerzintensität. 136 Teilnehmer\*innen wurden in zwei Gruppen zu je 68 Personen eingeteilt. Die Studiengruppe erhielt intraoperativ eine Medikamenteninfiltration und der Vergleichsgruppe wurde kein Medikament mit

einer Infiltration verabreicht. Als Infiltration diene eine Mischung aus 30mg Ketorolac, 100mg Levobupivacain und 0,5mg Adrenalin. Diese Medikamente wurden mit NaCl auf ein Endvolumen von 100ml verdünnt. Als primärer Endpunkt wurde die postoperative Schmerzintensität mittels VAS und der Morphinbedarf definiert. Als sekundäre Endpunkte wurden der Bewegungsumfang, die Muskelkraft des Musculus Quadriceps Femoris und die Krankenhausaufenthaltsdauer bestimmt. Es zeigte sich, dass die postoperative Schmerzintensität in der Studiengruppe signifikant geringer war als in der Vergleichsgruppe. Die Studienpopulation zeigte am ersten postoperativen Tag einen VAS von 3,07 und die Vergleichsgruppe einen VAS von 4,96. Zudem war der Morphinbedarf signifikant geringer. Die Studiengruppe benötigte 20,10mg Morphin und die Kontrollgruppe 29,85mg. Der Bewegungsumfang und die Muskelkraft waren ebenfalls signifikant besser. Die Krankenhausaufenthaltsdauer konnte jedoch mit dieser Maßnahme nicht signifikant verringert werden, da die Interventionsgruppe im Schnitt 5,49 Tage stationär blieb und die Vergleichsgruppe 6,29 Tage (Fang et al., 2019).

### **Analgesic Effect of Hamstring Block After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction Compared With Placebo: A Prospective Randomized Trial (Faunø et al., 2015)**

In einer prospektiven randomisierten Studie von Faunø et al. aus dem Jahr 2015 wurde der Einfluss einer Femoralisblockade bei Kreuzbandrekonstruktionen auf die Schmerzintensität und den Opioidbedarf untersucht. Hierfür wurden 45 Personen in zwei Gruppen eingeteilt. 22 Personen wurde der Femoralisblock mit 20ml Bupivacain 0,25% verabreicht und 23 Personen in der Vergleichsgruppe bekamen 20ml NaCl. Es zeigte sich, dass durch den Einsatz von Bupivacain die postoperative Schmerzintensität statistisch signifikant reduziert werden konnte. Die postoperative Schmerzintensität konnte in der ersten Stunde von VAS 4,2 in der Kontrollgruppe auf VAS 2,3 reduziert werden und in der sechsten postoperativen Stunde von VAS 2,8 auf VAS 1. Ab der sechsten postoperativen Stunde konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studiengruppen in der Schmerzintensität festgestellt werden. Der postoperative Fentanylbedarf betrug in der Interventionsgruppe  $35 \pm 7\mu\text{g}$  und in der Vergleichsgruppe  $58 \pm 4\mu\text{g}$ . Der

Morphinbedarf konnte von  $10 \pm 2\text{mg}$  in der Vergleichsgruppe auf  $6 \pm 1\text{mg}$  in der Interventionsgruppe reduziert werden (Faunø et al., 2015).

**The effect of pre-operative high doses of methylprednisolone on pain management and convalescence after total hip replacement in elderly: a double-blind randomized study (Gądek et al., 2021)**

Eine 2021 veröffentlichte doppelblinde randomisierte Placebo-kontrollierte Studie mit 77 Teilnehmer\*innen über 65 Jahren von Gadek et al. untersuchte den Einfluss von Methylprednisolon auf die Schmerzintensität. Die Studienautor\*innen erhofften sich, dass die einmalige präoperative Gabe von Methylprednisolon die Bildung von inflammatorischen Mediatoren unterbindet, somit die Schmerzintensität senkt und den Opioidbedarf vermindert. Dazu teilten sie die Teilnehmer\*innen in zwei Gruppen. 39 Teilnehmer\*innen bekamen präoperativ 125mg Methylprednisolon und 38 Teilnehmer\*innen bekamen ein Placebo. Das Anästhesieverfahren (Spinalanästhesie mit Fascia-Iliaca-Block) und die Schmerztherapieschemata waren in beiden Gruppen identisch. Es zeigte sich, dass der Fascia Iliaca Block in der Methylprednisolongruppe signifikant länger anhielt und die Schmerzintensität signifikant geringer war. Zudem benötigte diese Gruppe signifikant weniger Opiode als postoperative Schmerztherapie. In der Interventionsgruppe erhielten 8 Patient\*innen Oxycodon und in der Vergleichsgruppe 36. Patient\*innen erhielten dies bei einem VAS  $\geq 4$  als subkutane Dose mit  $0,1\text{mg/kg}$  Körpergewicht (Gądek et al., 2021).

### **Impact of regional femoral nerve block during general anaesthesia for hip arthroplasty on blood pressure, heart rate and pain control: A randomized controlled study (Kratz et al., 2015)**

Kratz et al. untersuchten 2015 in einer randomisierten kontrollierten Studie den Einfluss eines single-shot Femoralblocks auf die Hämodynamik und die Schmerzintensität von Patient\*innen, bei denen eine Totalendoprothese des Hüftgelenks durchgeführt wurde. Hierfür wurden 52 Personen, welche allesamt über 40 Jahre alt waren, in zwei Gruppen eingeteilt. 26 Personen erhielten eine einmalige Blockade des Nervus Femoralis und 26 Personen in der Kontrollgruppe erhielten diese nicht. Der Nervus Femoralis wurde auf Höhe des Leistenbandes aufgesucht und die korrekte Lage der Kanüle wurde mittels Nervenstimulator bestätigt. Nachdem sich eine Kontraktur der Quadrizepsmuskulatur zeigte, wurde der Nerv eingespritzt. Hierfür benutzten die Studienautor\*innen 5mg Bupivacain und 20µg Clonidin (Kratz et al., 2015).

Es zeigte sich, dass in der Interventionsgruppe die Schmerzintensität statistisch signifikant geringer war, als in der Vergleichsgruppe. Die Schmerzintensität 6h postoperativ betrug in der Interventionsgruppe VAS 2,2 und in der Vergleichsgruppe VAS 4,9. Durch die höhere Schmerzintensität benötigte die Vergleichsgruppe daher signifikant mehr Piritramid in der PACU. Sie benötigten 7,3mg und die Interventionsgruppe 3,3mg. Neben Opioiden konnte auch die Menge an Nicht-Opioid-Analgetika (in der Studie Ibuprofen) von 292mg auf 69mg gesenkt werden (Kratz et al., 2015).

### **Multimodal Periarticular Injection Vs Continuous Femoral Nerve Block After Total Knee Arthroplasty (Ng et al., 2012)**

Ng et al. verglichen 2012 in einer prospektiven doppelblinden Placebo-kontrollierten, randomisierten Studie bei Totalendoprothesen des Knies den Einfluss eines kontinuierlichen Nervus Femoralis Blocks und einer intraoperativen periartikulären Injektion auf den Opioidbedarf. Jeweils 16 Personen erhielten einen Femoraliskatheter beziehungsweise eine Injektion. Abhängig von der Gruppenzugehörigkeit bekamen sie ein Medikament oder ein Placebo verabreicht. Nach 3 Monaten wurde das kontralaterale Knie ebenfalls operiert und hierbei wurden die Interventionen getauscht, sodass Personen, welche zuvor einen Femoraliskatheter mit Medikation bekommen haben, nun eine Injektion mit

Medikation bekamen (Ng et al., 2012).

Als Medikation für den Femoraliskatheter wurde Ropivacain 0,2% verwendet. Die Teilnehmer\*innen erhielten einen 20ml Bolus beim Legen und anschließend eine kontinuierliche Infusion mit 10ml/h für 72h postoperativ. Die Placebogruppe erhielt dieselbe Mengen NaCl (Ng et al., 2012).

Die periartikuläre Injektion wurde mit Ropivacain (300mg in 30ml), Adrenalin (1mg in 0,5ml) und NaCl (70ml) durchgeführt. Dies wurde auf zwei Spritzen aufgeteilt, wobei eine noch zusätzlich Triamcinolonacetonid (40mg in 1ml) enthielt. Postoperativ erhielten alle Patient\*innen eine PCA mit Morphin (Ng et al., 2012). Es zeigte sich, dass die beiden Gruppen keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Morphinkonsumation und der postoperativen Schmerzintensität hatten und somit keine Intervention der anderen vorzuziehen ist. In der Interventionsgruppe konsumierten die Patient\*innen kumulativ 39mg und in der Vergleichsgruppe 41mg Morphin (Ng et al., 2012).

### **Intranasal Dexmedetomidine Reduces Postoperative Opioid Requirement in Patients Undergoing Total Knee Arthroplasty Under General Anaesthesia (Seppänen et al., 2021)**

Seppänen et al. untersuchten in einer 2021 veröffentlichten retrospektiven registerbasierten Studie den Einfluss einer intranasalen Dexmedetomidin Gabe auf den postoperative Opioidbedarf bei Totalendoprothesen des Kniegelenks. 150 Personen wurden in zwei Gruppen zu je 75 Personen eingeteilt. Die Studiengruppe erhielt 100µg Dexmedetomidin ( $\alpha_2$ -Adrenozeptoragonist) und die Vergleichsgruppe erhielt diese nicht (Seppänen et al., 2021).

Es zeigte sich, dass die Studiengruppe statistisch signifikant geringere Opioidmengen brauchte, als die Vergleichsgruppe. Die Studiengruppe benötigte kumulativ in 48h postoperativ 108mg (89mg - 149mg) und die Vergleichsgruppe 140 mg (116 - 180mg). Zudem war die Krankenhausaufenthaltsdauer statistisch signifikant kürzer und der postoperative Blutdruck sowie die postoperative Herzfrequenz, als Zeichen einer Stressreaktion, waren statistisch signifikant geringer (Seppänen et al., 2021).

### **Intranasal Low-Dose Dexmedetomidine Reduces Postoperative Opioid Requirement in Patients Undergoing Hip Arthroplasty Under General Anaesthesia (Uusalo et al., 2019)**

2019 untersuchten Uusalo et al. in einer retrospektiven registerbasierten Studie den Einfluss einer intranasalen Dexmedetomidin-Gabe auf den postoperativen Opioidbedarf beim operativen Einbau von Hüftprothesen (Uusalo et al., 2019).

Hierfür wurden 120 Personen in zwei Gruppen zu je 60 Teilnehmer\*innen eingeteilt. Die Studiengruppe erhielt 50µg Dexmedetomidin nasal nach erfolgter Narkoseeinleitung. Es zeigte sich, dass die Studiengruppe einen statistisch signifikant geringeren Opioidbedarf hatte als die Vergleichsgruppe. Die Studiengruppe benötigte 152 Morphinäquivalenzdosen und die Vergleichsgruppe hingegen 187 Morphinäquivalenzdosen. Auf die Krankenhausaufenthaltsdauer konnte in dieser Studie kein signifikanter Einfluss festgestellt werden (Uusalo et al., 2019).

## 4 Diskussion

### 4.1 Einfluss auf den postoperativen Schmerz und den postoperativen Opioidbedarf

Die Studiengruppe um Bot et al. konnte zeigen, dass der perioperative Opioidbedarf signifikant mit dem Auftreten von postoperativen Schmerzen korreliert. Zudem geben Patient\*innen, die vermehrt über postoperative Schmerzen klagen, eine geringere Zufriedenheit mit ihrem stationären Aufenthalt an (Bot et al., 2014).

Daraus lässt sich ableiten, dass die Schmerztherapie einen sehr großen Einfluss auf die Zufriedenheit im Krankenhaus ausübt.

Die Studien von Akdoğan et al., Ezhevskaya et al., Fang et al., Gądek et al. und Uusalo et al. konnten im Rahmen ihrer Studien zeigen, dass Patient\*innen, welche eine geringere Schmerzintensität haben, auch einen geringeren Opioidbedarf haben (Akdoğan et al., 2021, Ezhevskaya et al., 2013, Fang et al., 2019, Gądek et al., 2021, Uusalo et al., 2019).

Die Studiengruppe um Faunø et al. konnte ebenfalls nachweisen, dass eine geringere Schmerzintensität mit einem geringeren Opioidbedarf einhergeht. Allerdings zeigt diese Übereinstimmung nur in den ersten 6 postoperativen Stunden eine Signifikanz (Faunø et al., 2015).

Die Studiengruppe um Kratz et al. konnte zudem feststellen, dass eine höhere Schmerzintensität nicht nur mit einem höheren Opioidbedarf einhergeht, sondern auch mit einem erhöhten Bedarf an Nichtopioidanalgetika (Kratz et al., 2015).

Die Studie von Bautista et al. zeigte ebenfalls, dass eine geringere Schmerzintensität mit einem geringeren Opioidbedarf einhergeht. Allerdings zeigte diese Studie keine statistische Signifikanz (Bautista et al., 2018).

Bech et al. 2014, Bech et al. 2018, Brinck et al. und Ng et al. konnten in ihren Studien keinen Unterschied hinsichtlich der Schmerzintensität von der Interventionsgruppe und der Vergleichsgruppe finden. Daraus lässt sich folglich auch keine Aussage über den Zusammenhang von Schmerzintensität und Opioidbedarf fassen (Bech et al., 2018, Bech et al., 2014, Brinck et al., 2021, Ng et al., 2012).

Die Studie von Seppänen et al. konnte zudem als Einzige zeigen, dass die Versuchsgruppe nicht nur weniger Opioiden brauchte, sondern außerdem auch eine geringere körperliche Stressreaktion hatte. Dies wurde anhand der niedrigeren Schmerzintensität und der daraus folgenden geringeren Stressreaktion im Sinne der erfassten niedrigeren Blutdruck- und Herzfrequenzwerte geschlossen (Seppänen et al., 2021).

## **4.2 Einfluss auf den Bewegungsumfang**

Die Studie von Fang et al. untersuchte als sekundären Endpunkt auch den Einfluss ihrer Maßnahmen auf den Bewegungsumfang. Durch die lokale Infiltration und die daraus resultierende Schmerzlinderung konnte in physiotherapeutischen Übungen ein höherer Bewegungsumfang erzielt werden. Da die Bewegung nicht aufgrund von Schmerzen abgebrochen wurde, konnten höhere Bewegungsumfänge erreicht werden (Fang et al., 2019).

Da von den inkludierten Studien die Studie von Fang et al. als Einzige den Einfluss auf den Bewegungsumfang untersucht hat, können keine Vergleiche angestellt werden. Da diese Maßnahme aber im Krankenhaus, in dem die Studie durchgeführt wurde, zu den allgemeinen Empfehlungen bei Knieoperationen zählt, kann man vermutlich davon ausgehen, dass dieser positive Effekt auch in weiteren Studien nachweisbar wäre (Fang et al., 2019).

## **4.3 Einfluss auf die postoperative Krankenhausaufenthaltsdauer**

Von den inkludierten Studien beschäftigten sich die Studienautor\*innen von Fang et al., Seppänen et al. und Uusalo et al. zusätzlich mit der Krankenhausaufenthaltsdauer. Während Fang et al. und Uusalo et al. in ihren Studien keine signifikante Reduzierung der postoperativen Krankenhausaufenthaltsdauer fanden, konnte Seppänen et al. diese nachweisen (Fang et al., 2019, Seppänen et al., 2021, Uusalo et al., 2019).

Vermutlich wird der kürzere stationäre Aufenthalt von Patient\*innen von der postoperativen Schmerzintensität beeinflusst. Eine mögliche Erklärung dazu wäre, dass Patient\*innen mit weniger Schmerzen früher mit Rehabilitationsübungen und physiotherapeutischen Übungen beginnen können. Somit erreichen sie eine

raschere funktionelle Mobilisation und Eigenständigkeit, sodass die stationäre Therapie nicht allzu lange erforderlich ist.

Da sämtliche andere Studien den Einfluss ihrer Maßnahmen auf die postoperative Krankenhausaufenthaltsdauer nicht untersuchten, kann man hierzu keine allgemeingültige Aussage treffen.

#### **4.4 S3-Leitlinie: Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen (Pogatzki-Zahn et al., 2021)**

Diese Leitlinie (Stand 2021), welche federführend von der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) in Zusammenarbeit mit anderen Fachgesellschaften erstellt wurde, stellt die Überarbeitung der bisherigen S3-Leitlinie „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“ aus 2009 dar. Sie bietet Informationen und evidenzbasierte Empfehlungen zur Behandlung von perioperativen und posttraumatischen Schmerzen (Pogatzki-Zahn et al., 2021).

Das Ziel der Leitlinie ist es, die perioperative und posttraumatische Akutschmerztherapie zu verbessern, indem Empfehlungen für eine möglichst effektive Schmerztherapie gegeben werden. Somit sollten Schmerzen möglichst verhindert werden sowie Nebenwirkungen der Schmerztherapie verringert werden. Beim Erstellen der Leitlinie ist zudem deutlich geworden, dass es kein allgemeingültiges Konzept für die postoperative Schmerztherapie gibt. Verschiedene Verfahren und verschiedene Operationstechniken benötigen bestimmte Schmerztherapeutische Ansätze (Pogatzki-Zahn et al., 2021).

Bei der Erstellung von Therapiekonzepten ist zudem das ganze Umfeld der betroffenen Person zu berücksichtigen, um alle Komorbiditäten, individuellen Besonderheiten und Bedürfnisse einfließen zu lassen (Pogatzki-Zahn et al., 2021). Aufgrund der Prozeduren-spezifischen Schmerztherapie gibt es eine Vielzahl an Studien zu einzelnen Operationsarten. Deshalb ist eine Aussage über die Gesamt-Evidenz für effektive Therapieverfahren im Rahmen der Leitlinie nicht möglich. Aus diesem Grund verweist die Leitlinie öfters auf die PROSPECT-Initiative. Diese Initiative hat das Ziel, evidenzbasierte Empfehlungen zu häufig durchgeführten Operationen zu erstellen (Pogatzki-Zahn et al., 2021).

Die Leitlinie beschreibt ihre Empfehlungen in verschiedenen Empfehlungsgraden. Empfehlungsgrad A (GoR A, „sehr empfehlenswert“), Empfehlungsgrad B (GoR B, „empfehlenswert“), Empfehlungsgrad C (GoR C, „optional“), und Empfehlungsgrad D (GoR D, „Expert\*innenmeinung“). Bei der Festlegung der Empfehlungsgrade wurde unter anderem die zugrunde liegende Evidenz, eine Nutzen-Risiko-Abwägung sowie die klinische Expertise der einzelnen Mitglieder der Leitliniengruppe miteinbezogen (Pogatzki-Zahn et al., 2021).

#### **4.4.1 Empfehlung der S3-Leitlinie hinsichtlich Knieoperationen**

##### **4.4.1.1 Kreuzbandoperationen**

Für Kreuzbandoperationen liefert die aktuelle S3-Leitlinie aus 2021 derzeit keine Empfehlungen. Auch liegen derzeit von der PROSPECT-Initiative noch keine Empfehlungen vor, weshalb auf die alte Version der S3-Leitlinie zurückgegriffen werden muss (Pogatzki-Zahn et al., 2021, Laubenthal et al., 2009).

Bei Kreuzbandoperationen kommt es postoperativ zu mittelstarken bis sehr starken Schmerzen. Aus anästhesiologischer Sicht sind mehrere Möglichkeiten für eine ausreichende Analgesie gegeben. Zu den leitliniengerechten Möglichkeiten zählen ein Femoraliskatheter oder eine Periduralanalgesie. Als Alternative kann auch eine Spinalanästhesie durchgeführt werden. Alle 3 Empfehlungen erreichen eine GoR A. Sollte eine Kontraindikation für ein regionalanalgetisches Verfahren vorliegen, kann auch eine intravenöse PCA angedacht werden (GoR A) sowie zusätzliche intraartikuläre Verfahren (GoR B). Als postoperative Therapie soll zudem zusätzlich eine Kältetherapie angewandt werden (GoR A), da es damit zu einer signifikanten Reduktion der postoperativen Schmerzen kommt (Laubenthal et al., 2009).

Dieser Unterpunkt der Leitlinie ist relevant für die Studie von Faunø et al., da diese den Einfluss einer Femoralisblockade bei Kreuzbandrekonstruktionen untersucht hat. Diese Studie zeigte, dass durch den Einsatz einer Femoralisblockade die Schmerzintensität und der Opioidbedarf deutlich gesenkt werden konnte. Durch diese wird im Vergleich zum Placebo-kontrollierten Standardverfahren der postoperative Opioidbedarf und die Schmerzintensität ebenfalls signifikant gesenkt. Hiermit konnte gezeigt werden, dass die alte Version der Leitlinie nach wie vor relevante Empfehlungen in dieser Hinsicht bietet (Faunø et al., 2015, Laubenthal et al., 2009).

#### **4.4.1.2 Knie-TEP**

Für Knie-Totalendoprothesen liefert die aktuelle S3-Leitlinie aus 2021 keine Empfehlungen. Auch die PROSPECT-Initiative stellt keine aktuellen Empfehlungen zur Verfügung, sondern verweist nur auf eine momentane Arbeitsgruppe, welche Empfehlungen ausarbeitet. Da es somit keine aktuellen Leitlinien oder Empfehlungen gibt, muss auf die alte Version der Leitlinie aus 2009 zurückgegriffen werden (Pogatzki-Zahn et al., 2021).

Bei Knie-Totalendoprothesen ist ein Großteil der Eingriffe sehr schmerzhaft, weshalb eine effektive Schmerzbehandlung empfohlen wird. Zudem sollte ein möglichst kontinuierliches Verfahren eingesetzt werden, um eine ununterbrochene Schmerzstillung zu ermöglichen. Bezüglich einer präoperativen Schmerztherapie gibt es bislang nur unzureichende Evidenz, weshalb diese nicht erforderlich ist (Laubenthal et al., 2009).

Die höchste Evidenz in der intra- und postoperativen Schmerztherapie hat ein peripheres Doppelkatheterverfahren aus einem gleichzeitigen Block des Plexus lumbalis und sacralis beziehungsweise aus dem Nervus femoralis und dem Nervus ischiadikus (GoR A). Alternativ kann auch ein Femoraliskatheter (GoR A) oder eine Periduralanalgesie erfolgen (GoR A) (Laubenthal et al., 2009).

Dieser Unterpunkt der Leitlinie ist relevant für die Studien von Akdoğan et al., Fang et al., Ng et al. und Seppänen et al., da diese Studiengruppen alle den Einfluss von verschiedenen Therapiemöglichkeiten bei Knie-TEP-Operationen erforscht haben (Akdoğan et al., 2021, Fang et al., 2019, Ng et al., 2012, Seppänen et al., 2021).

Diese Studien zeigen mehrere neue Ansätze für die Therapie auf. Die Leitlinie konnte zum Zeitpunkt der Veröffentlichung noch keine Studiendaten bezüglich einer präoperativen Schmerztherapie bieten. Die Studien von Akdoğan et al. und Seppänen et al. konnten aber zeigen, dass durch eine präoperative Gabe von Pregabalin oder Dexmedetomidin die postoperative Schmerzintensität reduziert werden kann und der Opioidbedarf gesenkt werden kann. Zudem konnte die Studiengruppe von Seppänen et al. zeigen, dass durch diese Maßnahme die Krankenhausaufenthaltsdauer reduziert werden konnte (Akdoğan et al., 2021, Seppänen et al., 2021).

Die Studien von Fang et al. und Ng et al. konnten ebenfalls einen neuen Weg aufzeigen. Sie beschäftigten sich mit intraoperativen Infiltrationen und periartikulären Injektionen. So konnte die Gruppe um Fang et al. zeigen, dass durch eine intraoperative Infiltration die postoperativen Schmerzen reduziert werden können und der Opioidbedarf zusätzlich reduziert werden konnte. Die Gruppe von Ng et al. konnte zudem zeigen, dass eine periartikuläre Injektion gleichgut wirkt, wie eine Nervus Femoralis-Blockade (Fang et al., 2019, Ng et al., 2012).

Durch diese vier Studien konnte gezeigt werden, dass die Leitlinie neben den vorhandenen Empfehlungen auch neue Wege in der Schmerztherapie untersuchen und implementieren sollte. Hierbei gilt es jedoch noch die Empfehlungen der PROSPECT-Initiative abzuwarten, die sich derzeit in Überarbeitung befinden und noch nicht veröffentlicht sind.

#### **4.4.2 Empfehlung der S3-Leitlinie hinsichtlich Hüftoperation**

Die aktuelle S3-Leitlinie aus 2021 beschreibt keine eigenen Empfehlungen bei Hüftoperationen sondern verweist hierbei auf die PROSPECT-Initiative (Pogatzki-Zahn et al., 2021).

Totalendoprothesen des Hüftgelenks sind ein chirurgischer Standardeingriff und gehen mit wesentlichen postoperativen Schmerzen einher. Eine optimale Analgesie ermöglicht eine frühe postoperative Mobilisierung und eine optimale funktionelle Genese. Zudem wird dadurch eine geringere postoperative Morbidität erwartet (Anger et al., 2021).

Es sollte bereits präoperativ Bewegung und Training durchgeführt werden, da sich dies positiv auf postoperative Schmerzen und Funktionalität auswirkt (GoR A). Zudem sollten Analgetika rechtzeitig verabreicht werden, um auch in der frühen postoperativen Phase eine adäquate Schmerzlinderung zu bewirken (GoR A).

Als Anästhesieverfahren sollte eine Spinalanästhesie oder Allgemeinnarkose durchgeführt werden (GoR A) (Anger et al., 2021).

Als zusätzliches regionalanästhetisches Verfahren kann zudem ein Fascia-iliaca-Block oder eine lokale Infiltrationsanalgesie empfohlen werden (GoR D) (Anger et al., 2021).

Postoperativ sollte die Schmerztherapie primär über Basisanalgetika mit einer Kombination aus Paracetamol (GoR A) und einem NSAID oder COX-2-selektivem

Hemmer (GoR A) erfolgen. Opioide sollten lediglich als Notfallmedikation eingesetzt werden, wenn unter der Empfohlenen Therapie keine adäquate Schmerzreduktion möglich ist (GoR D) (Anger et al., 2021).

Dieser Unterpunkt der Leitlinie ist relevant für die Studien von Bautista et al., Bech et al., Gądek et al., Kratz et al., und Uusalo et al., da alle den Einfluss von verschiedenen Möglichkeiten in der perioperativen Schmerztherapie bei Hüftoperationen untersucht haben. Streng genommen sind nur die Studien von Bautista et al., Gądek et al., Kratz et al. und Uusalo et al. relevant, da sich diese Gruppen im speziellen mit Hüft-TEP beschäftigt haben (Bautista et al., 2018, Gądek et al., 2021, Kratz et al., 2015, Uusalo et al., 2019).

Während sich Gądek et al. und Uusalo et al. den Einfluss von präoperativen Medikamenten angeschaut haben, hat sich die Gruppe um Bautista et al. mit einer periartikulären Injektion auseinandergesetzt und die Gruppe um Kratz et al. mit der Technik eines Single-Shot Nervus-femoralis-Block (Bautista et al., 2018, Gądek et al., 2021, Kratz et al., 2015, Uusalo et al., 2019).

Kratz et al. konnten zeigen, dass eine femorale Nervenblockade die postoperative Schmerzintensität verringern kann. Die Leitlinie empfiehlt lediglich einen Fascia-iliaca Block, da unter diesem keine Stürze beobachtet werden. Die Leitlinie rät derzeit von dem Einsatz einer Nervus femoralis Blockade ab, da diese zwar eine verfahrensspezifische Evidenz zeigt, jedoch auch Nebenwirkungen aufweist. Laut Kratz et al. kann zudem sowohl der postoperative Opioidbedarf, als auch der postoperative Nicht-Opioid-Analgetika Bedarf hinsichtlich der Schmerztherapie reduziert werden (Kratz et al., 2015, Anger et al., 2021).

Die Studiengruppe um Bautista et al. konnte die schmerzreduzierende Wirkung einer periartikulären Injektion mit Bupivacain und Ketorolac nachweisen. Durch die Injektion konnte die postoperative Schmerzintensität und der postoperative Opioidbedarf reduziert werden (Bautista et al., 2018).

Die Studien von Gądek et al. und Uusalo et al. zeigten ebenfalls noch neue Möglichkeiten in der Schmerztherapie auf, welche bis dato noch keinen Einzug in die Leitlinien gefunden haben. Durch eine präoperative Gabe von Dexmedetomidin kann der postoperative Opioidbedarf laut Uusalo et al. reduziert werden. Durch den präoperativen Einsatz von Methylprednisolon kann hingegen laut Gądek et al. die Wirkung einer peripheren Nervenblockade verlängert werden, wodurch die

postoperative Schmerzintensität geringer ist und auch der postoperative Opioidbedarf reduziert werden kann (Gądek et al., 2021, Uusalo et al., 2019).

Die Studien von Bech et al. 2014 und Bech et al. 2018 haben sich hingegen die Lokalanästhetikainfiltration bei periazetabulären Osteotomien angeschaut. Diese Operationen werden nicht spezifisch in der Leitlinie erwähnt (Bech et al., 2018, Bech et al., 2014, Anger et al., 2021).

Die Leitlinie bietet bei Hüft-TEP-Operationen bereits einige Vorschläge, um eine adäquate perioperative Schmerztherapie zu ermöglichen und den Einsatz von Opioiden zu reduzieren. Nichtsdestotrotz gibt es auch Studien, welche andere Ansätze zeigen. Möglicherweise finden diese in zukünftigen Überarbeitungen Einzug.

#### **4.4.3 Empfehlung der S3-Leitlinie hinsichtlich Wirbelsäulenoperation**

Die aktuelle S3-Leitlinie aus 2021 beruft sich bei ihren Empfehlungen bezüglich Wirbelsäulenoperationen auf die Erkenntnisse der PROSPECT-Initiative (Pogatzki-Zahn et al., 2021).

Die PROSPECT-Initiative liefert Empfehlungen bezüglich der Schmerztherapie nach komplexen Eingriffen an der Wirbelsäule. Solche Eingriffe gehen mit starken postoperativen Schmerzen einher, weshalb eine adäquate Schmerztherapie sehr wichtig ist (Waelkens et al., 2021, Pogatzki-Zahn et al., 2021).

Die prä- und intraoperative Schmerztherapie sollte Paracetamol (GoR D) und NSAIDs oder COX-2-spezifische Hemmer (GoR A) beinhalten. Zudem kann eine intraoperative Verabreichung von niedrig dosiertem Ketamin als Infusion den postoperativen Opioidbedarf senken (GoR A) (Waelkens et al., 2021, Pogatzki-Zahn et al., 2021).

Postoperativ sollte die prä- und intraoperative Gabe von Paracetamol (GoR D) und NSAIDs oder COX-2-spezifischen Hemmern (GoR A) fortgeführt werden. Opiode sollten bei komplexen Wirbelsäulenoperationen nur als Notfallmedikation eingesetzt werden, wenn anders keine adäquate Analgesie möglich ist (GoR D). Bei lumbalen Wirbelsäulenoperationen kann zusätzlich zur Basistherapie ebenfalls ein Opioid verabreicht werden (Expert\*innenkonsens) (Waelkens et al., 2021, Pogatzki-Zahn et al., 2021, Peene et al., 2021).

Als zusätzliches Element in der postoperativen Schmerztherapie wird ebenfalls die Möglichkeit einer epiduralen Analgesie mit alleiniger lokaler Anästhesie oder in Kombination mit Opioiden empfohlen (GoR B). Der Epiduralkatheter sollte hierbei am Ende des Eingriffs durch den\*die Chirurg\*in unter direkter Visualisierung eingeführt werden (Waelkens et al., 2021, Pogatzki-Zahn et al., 2021).

Die Gruppe um Brinck et al. untersuchte den Einfluss einer intravenösen S-Ketamin-Bolus- und Infusionstherapie auf die postoperative Schmerzintensität. Diese Studie zeigte entgegen der Leitlinienmeinung keinen signifikanten Vorteil dieses Ansatzes. Allerdings empfiehlt die Leitlinie keine Bolus- und Infusionstherapie, sondern lediglich eine alleinige Infusionstherapie (Brinck et al., 2021, Waelkens et al., 2021, Pogatzki-Zahn et al., 2021).

Die Gruppe um Ezhevskaya et al. verglich den Einsatz eines kontinuierlichen Epiduralkatheters im Rahmen einer Intubationsnarkose mit einer systemischen Opioidgabe im Rahmen einer Intubationsnarkose. Diese Studie umfasste Wirbelsäulenversteifungen, degenerative Wirbelsäulenoperationen und traumatische Wirbelsäulenoperationen. Die Gruppe, welche einen kontinuierlichen Epiduralkatheter erhielt, hatte im Vergleich signifikant weniger Schmerzen, Übelkeit, eine frühere Mobilisierung und eine höhere Zufriedenheit im Allgemeinen. Die PROSPECT-Initiative empfiehlt eine epidurale Analgesie erst als postoperative Intervention. Solche Interventionen sollten erst beim oder nach dem Wundverschluss durchgeführt werden (Ezhevskaya et al., 2013, Waelkens et al., 2021).

#### **4.4.4 Zusammenfassung hinsichtlich S3-Leitlinie**

Abschließend kann man sagen, dass die aktuelle Leitlinie in Zusammenarbeit mit der PROSPECT-Initiative sehr gute Empfehlungen ausspricht. Diese Empfehlungen werden sehr oft von den in dieser Literaturrecherche inkludierten Studien gedeckt. Zudem kann man sagen, dass die alte Version der Leitlinie ebenfalls noch gute Empfehlungen ausspricht. Um ein endgültiges Urteil zu fällen, muss man allerdings die zukünftigen Empfehlungen der Leitlinie und der PROSPECT-Initiative abwarten.

## 4.5 Reduktion von Opioiden

Das Problem der opioidbedingten Nebenwirkungen, darf man nicht unbeachtet lassen. Doch welche Möglichkeiten gibt es, die eingesetzten Opioide zu reduzieren? Um dieses Problem zu lösen, gibt es zahlreiche Studien, die nach Alternativen suchen, um den Verbrauch von Opioiden zu reduzieren.

Als Möglichkeiten stehen die präoperative oder intraoperative Gabe von Co-Analgetika beziehungsweise Adjuvantien, die intraoperative Infiltration des Wundgebietes mit einem Lokalanästhetikum, wahlweise in Kombination mit einem Co-Analgetikum, sowie die zusätzliche Regionalanästhesie oder Periduralanästhesie zur Verfügung.

Als mögliche Co-Analgetika beziehungsweise Adjuvantien stehen laut der inkludierten Studien Pregabalin (Akdoğan et al., 2021), Methylprednisolon (Gądek et al., 2021), Dexmedetomidin (Seppänen et al., 2021, Uusalo et al., 2019) oder S-Ketamin (Brinck et al., 2021) zur Verfügung.

Für die lokale Infiltration des Operationsgebietes wurden Bupivacain (Bautista et al., 2018), Ropivacain (Bech et al., 2018, Bech et al., 2014) und Levobupivacain (Fang et al., 2019) untersucht. Bei den aktuellen Studien benutzten nur Bech et al. 2014 und Bech et al. 2018 Ropivacain als einziges Medikament (Bech et al., 2018, Bech et al., 2014). Die Gruppe um Fang et al. benutzten Levobupivacain, Adrenalin und Ketorolac (Fang et al., 2019). Bautista et al. benutzten Bupivacain und Ketorolac (Bautista et al., 2018).

Je nach Operationsort kann auch eine Regionalanästhesie angedacht werden. Hierbei unterscheidet man die zentrale Regionalanästhesie von der peripheren Regionalanästhesie (Roissant et al., 2019).

Zu der zentralen oder rückenmarksnahen Regionalanästhesie zählen die Spinalanästhesie und die Epiduralanästhesie. Bei der peripheren Regionalanästhesie werden Nerven blockiert, welche das Operationsgebiet innervieren (Roissant et al., 2019).

Die in dieser Arbeit untersuchten Studien verwendeten die Regionalanästhesie stets als zusätzliches Instrument in der Schmerztherapie. Für Knieoperationen

eignet sich laut Faunø et al. und Ng et al. eine Blockade des Nervus Femoralis mit seinem sensiblen Ast Nervus Saphenus (Faunø et al., 2015, Ng et al., 2012). Auch für Hüftoperationen eignet sich laut Kratz et al. der Nervus Femoralis-Block (Kratz et al., 2015). Bei Operationen an der Wirbelsäule ist eine zentrale Regionalanästhesie notwendig. Hierfür eignet sich laut Ezhevskaya et al. als postoperative Schmerztherapie der Einsatz eines Periduralkatheters (Ezhevskaya et al., 2013).

#### **4.6 Limitationen der Literaturrecherche**

Trotz breit angelegter und sorgfältig durchgeführter Literaturrecherche in der führenden medizinischen Datenbank kann es möglich sein, dass nicht alle Studien zu diesem Thema gefunden wurden. Zudem haben manche Studien nur eine geringe Anzahl an Studienteilnehmer\*innen und verschiedene Studien zu ähnlichen Themen zeigen gegensätzliche Ergebnisse.

Auch gibt es wenig Studien, die gezielt den Einsatz von verschiedenen Opioiden vergleichen, da es bereits leitliniengerechte Empfehlungen und sehr viel Erfahrung mit den Vor- und Nachteilen der verwendeten Opioiden gibt. So lässt sich keine sichere Aussage treffen, ob andere Opioiden ein anderes Outcome haben.

Der Großteil der Studien zeigt Alternativen zum gewohnten Schema auf, damit man den Opioidkonsum und damit einhergehende Nebenwirkungen und mögliche Opioidabhängigkeiten reduzieren kann. Nichtsdestotrotz kann man aus den inkludierten Studien sehr viel lernen.

## 5 Conclusio

Abschließend kann man sagen, dass Opioide nach wie vor eine der wichtigsten analgetischen Substanzen in der perioperativen Behandlung von Schmerzen in der Orthopädie und Traumatologie sind. Da diese aber nicht frei von Nebenwirkungen sind und bei längerer Nutzung auch zu einer potentiellen Abhängigkeit führen können, gibt es zahlreiche Studien, die einen Zusammenhang zwischen der postoperativen Schmerzintensität und dem postoperativen Opioidbedarf festgestellt haben.

Durch den Einsatz opioidreduzierender Alternativen kann sowohl die postoperative Schmerzintensität als auch der postoperativer Opioidbedarf reduziert werden. Zusätzlich kann dadurch der postoperative Bewegungsumfang rascher gesteigert werden und die Krankenhausaufenthaltsdauer reduziert werden.

Jedoch müssen noch weitere Studien zu diesem sehr wichtigen Thema durchgeführt werden, um eine noch genauere und evidenzbasierte Aussage dazu treffen zu können.

Man kann zudem sagen, dass die aktuell gültige S3-Leitlinie „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“ in Zusammenarbeit mit der PROSPECT-Initiative sehr aktuelle Empfehlungen abliefert. Da allerdings nicht alle operativen Prozeduren ein zeitgemäßes Update erhalten haben, ist hier nach wie vor ein Aufholbedarf vorhanden. Da es derzeit sehr viele Studien mit verschiedenen Ansätzen gibt, ist es schwierig diese in einer aktuellen und allgemeingültigen Empfehlung zusammen zu bringen, da die Anzahl der Studien kontinuierlich ansteigt.

Jedoch profitieren von den neuen Möglichkeiten und Ideen am meisten die Patient\*innen, denn durch eine adäquate Schmerztherapie können sie früher mit Rehabilitierungsmaßnahmen beginnen, erlangen schneller Funktionalität und Eigenständigkeit zurück und können somit den Krankenhausaufenthalt auf ein Minimum verkürzen.

## 6 Literaturverzeichnis

- AKDOĞAN, M., ÜTEBEY, G., ATILLA, H. A., ÖZTÜRK, A. & ÇATMA, M. F. 2021. Effects of Preoperative Pregabalin On Postoperative Pain Control in Total Knee Arthroplasty Surgery. *J Invest Surg*, 34, 848-852.
- AKTORIES, K., FÖRSTERMANN, U., HOFMANN, F. & STARKE, K. 2017. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, München, Elsevier.
- ANEKAR, A. & CASCELLA, M. 2021. WHO Analgesic Ladder. *StatPearls*.
- ANGER, M., VALOVSKA, T., BELOEIL, H., LIRK, P., JOSHI, G. P., VAN DE VELDE, M., RAEDER, J., GROUP\*, T. P. W., ANAESTHESIA, T. E. S. O. R. & THERAPY, P. 2021. PROSPECT guideline for total hip arthroplasty: a systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations. *Anaesthesia*, 76, 1082-1097.
- BAUTISTA, M., MUSKUS, M., LLINÁS, A., BONILLA, G., GUERRERO, C. & MOYANO, J. 2018. Peri-articular injection of an analgesic mixture in primary total hip arthroplasty: an effective strategy for pain control during the first post-operative day. *Int Orthop*, 42, 1803-1810.
- BECH, R. D., OVESEN, O., LAURITSEN, J., EMMELUTH, C., LINDHOLM, P. & OVERGAARD, S. 2018. Local Anesthetic Wound Infiltration after Osteosynthesis of Extracapsular Hip Fracture Does Not Reduce Pain or Opioid Requirements: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Trial in 49 Patients. *Pain Res Manag*, 2018, 6398424.
- BECH, R. D., OVESEN, O., LINDHOLM, P. & OVERGAARD, S. 2014. Local anesthetic wound infiltration for pain management after periacetabular osteotomy. A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial with 53 patients. *Acta Orthop*, 85, 141-6.
- BOT, A. G., BEKKERS, S., ARNSTEIN, P. M., SMITH, R. M. & RING, D. 2014. Opioid use after fracture surgery correlates with pain intensity and satisfaction with pain relief. *Clin Orthop Relat Res*, 472, 2542-9.

- BREIVIK, H., BORCHGREVINK, P. C., ALLEN, S. M., ROSSELAND, L. A., ROMUNDSTAD, L., HALS, E. K., KVARSTEIN, G. & STUBHAUG, A. 2008. Assessment of pain. *Br J Anaesth*, 101, 17-24.
- BRINCK, E. C. V., MAISNIEMI, K., KANKARE, J., TIELINEN, L., TARKKILA, P. & KONTINEN, V. K. 2021. Analgesic Effect of Intraoperative Intravenous S-Ketamine in Opioid-Naïve Patients After Major Lumbar Fusion Surgery Is Temporary and Not Dose-Dependent: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Anesth Analg*, 132, 69-79.
- EZHEVSKAYA, A. A., MLYAVYKH, S. G. & ANDERSON, D. G. 2013. Effects of continuous epidural anesthesia and postoperative epidural analgesia on pain management and stress response in patients undergoing major spinal surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*, 38, 1324-30.
- FANG, Y. Y., LEE, Q. J., CHANG, E. W. Y. & WONG, Y. C. 2019. Local infiltration analgesia in primary total knee arthroplasty. *Hong Kong Med J*, 25, 279-86.
- FAUNØ, P., LUND, B., CHRISTIANSEN, S. E., GJØDERUM, O. & LIND, M. 2015. Analgesic effect of hamstring block after anterior cruciate ligament reconstruction compared with placebo: a prospective randomized trial. *Arthroscopy*, 31, 63-8.
- GADEK, A., LISZKA, H. & ZAJĄC, M. 2021. The effect of pre-operative high doses of methylprednisolone on pain management and convalescence after total hip replacement in elderly: a double-blind randomized study. *Int Orthop*, 45, 857-863.
- GAFFNEY, C., PELT, C., GILILLAND, J. & PETERS, C. 2017. Perioperative Pain Management in Hip and Knee Arthroplasty. *The Orthopedic clinics of North America*.
- KRATZ, T., DETTE, F., SCHMITT, J., WIESMANN, T., WULF, H. & ZOREMBA, M. 2015. Impact of regional femoral nerve block during general anesthesia for hip arthroplasty on blood pressure, heart rate and pain control: A randomized controlled study. *Technol Health Care*, 23, 313-22.

- LAUBENTHAL, H., NEUGEBAUER, E., BECKER, M. & SAUERLAND, S. 2009. S3-Leitlinie "Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen" [Online]. Available: [https://www.dgni.de/images/stories/Leitlinien/behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer schmerzen.pdf](https://www.dgni.de/images/stories/Leitlinien/behandlung_akuter_perioperativer_und_posttraumatischer_schmerzen.pdf) [Accessed 20.02.2021].
- LEXA, N. 2015. *I Care Krankheitslehre*, Stuttgart, Thieme.
- LIKAR, R. 2017. *Schmerztherapie*, Graz, Fresenius Kabi Austria GmbH.
- MCPHERSON, M. L. 2020. Why equianalgesic tables are only part of the answer to equianalgesia. *Annals of Palliative Medicine*, 9, 537-541.
- NG, F. Y., NG, J. K., CHIU, K. Y., YAN, C. H. & CHAN, C. W. 2012. Multimodal periarticular injection vs continuous femoral nerve block after total knee arthroplasty: a prospective, crossover, randomized clinical trial. *J Arthroplasty*, 27, 1234-8.
- PAGE, M. J., MCKENZIE, J. E., BOSSUYT, P. M., BOUTRON, I., HOFFMANN, T. C., MULROW, C. D., SHAMSEER, L., TETZLAFF, J. M., AKL, E. A., BRENNAN, S. E., CHOU, R., GLANVILLE, J., GRIMSHAW, J. M., HRÓBJARTSSON, A., LALU, M. M., LI, T., LODER, E. W., MAYO-WILSON, E., MCDONALD, S., MCGUINNESS, L. A., STEWART, L. A., THOMAS, J., TRICCO, A. C., WELCH, V. A., WHITING, P. & MOHER, D. 2021. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372, n71.
- PAPE, H.-C., KURTZ, A. & SILBERNAGL, S. 2014. *Physiologie*, Stuttgart, Thieme.
- PEENE, L., LE CACHEUX, P., SAUTER, A. R., JOSHI, G. P., BELOEIL, H., COLLABORATORS, P. W. G. & EUROPEAN SOCIETY OF REGIONAL, A. 2021. Pain management after laminectomy: a systematic review and procedure-specific post-operative pain management (prospect) recommendations. *European Spine Journal*, 30, 2925-2935.
- POGATZKI-ZAHN, E., MEIßNER, W. & FREYS, S. 2021. S3-Leitlinie "Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen" [Online]. Available:

[https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/001-025l\\_S3\\_Behandlung-akuter-perioperativer-posttraumatischer-Schmerzen\\_2022-03.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-025l_S3_Behandlung-akuter-perioperativer-posttraumatischer-Schmerzen_2022-03.pdf)

[Accessed 15.03.2022].

ROEWER, N., THIEL, H. & WUNDER, C. 2012. *Anästhesie compact*, Stuttgart, Thieme.

ROISSANT, R., WERNER, C. & ZWIßLER, B. 2019. *Die Anästhesiologie*, Berlin, Springer.

SCHÜNKE, M., SCHULTE, E., SCHUMACHER, U., VOLL, M. & WESKER, K. 2015. *Prometheus Lernatlas - Kopf, Hals und Neuroanatomie*, Stuttgart, Thieme.

SEPPÄNEN, S. M., KUUSKOSKI, R., MÄKELÄ, K. T., SAARI, T. I. & UUSALO, P. 2021. Intranasal Dexmedetomidine Reduces Postoperative Opioid Requirement in Patients Undergoing Total Knee Arthroplasty Under General Anesthesia. *J Arthroplasty*, 36, 978-985.e1.

SPACEK, A. 2020. Intraoperatives Schmerzmonitoring. *Anästhesie Nachrichten*, 01/2020, 58-62.

THIEL, H. & ROEWER, N. 2009. *Anästhesiologische Pharmakotherapie*, Stuttgart, Thieme.

TÖPFER, L., HELFEN, T. & REMUS, A. 2014. *Kurzlehrbuch Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie*, München, Urban & Fischer in Elsevier.

TRESCOT, A., DATTA, S., LEE, M. & HANSEN, H. 2008. Opioid Pharmacology. *Pain Physician*.

UUSALO, P., JÄTINVUORI, H., LÖYTTYNIEMI, E., KOSOLA, J. & SAARI, T. I. 2019. Intranasal Low-Dose Dexmedetomidine Reduces Postoperative Opioid Requirement in Patients Undergoing Hip Arthroplasty Under General Anesthesia. *J Arthroplasty*, 34, 686-692.e2.

WAELEKENS, P., ALSABBAGH, E., SAUTER, A., JOSHI, G. P. & BELOEIL, H. 2021. Pain management after complex spine surgery: A systematic review and

procedure-specific postoperative pain management recommendations. *Eur J Anaesthesiol*, 38, 985-994.