

Diplomarbeit

**Der Einfluss von Dexamethason
auf den perioperativen Verbrauch von Analgetika
in der Wirbelsäulenchirurgie**

eingereicht von

David Gilian Waldner

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) 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

Dr. med. univ. Nikolaus Schreiber

und

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

Graz, 1. Dezember 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 1. Dezember 2022

David Gilian Waldner eh.

Danksagungen

Für das Zustandekommen dieser Arbeit und für die positiven Anregungen und konstruktiven Kritiken möchte ich Herrn ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Andreas Sandner-Kiesling meinen Dank aussprechen.

Einen besonderen Dank möchte ich Herrn Dr.med.univ. Nikolaus Schreiber aussprechen, der mir jederzeit zur Seite gestanden ist und mich bei jedem Anliegen tatkräftig unterstützt hat.

Meinen Eltern möchte ich dafür danken, dass sie mir das Studium der Humanmedizin überhaupt erst ermöglicht haben und mir durch gute und weise Ratschläge die Entscheidungen in so manchen Situationen erleichtert haben.

Weiters möchte ich noch meiner Lebensgefährtin Magdalena sowie meinen Freunden und Mitbewohnern Benedikt und Hubertus dafür danken, dass sie mir in schwierigen Studentenzeiten stets zur Seite gestanden sind und mir aus so mancher Verzweiflung geholfen haben.

Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNGEN	1
INHALTSVERZEICHNIS	2
ABKÜRZUNGEN UND DEREN ERKLÄRUNG.....	4
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	6
TABELLENVERZEICHNIS	7
ZUSAMMENFASSUNG	8
ABSTRACT	10
1 EINLEITUNG	12
1.1 FRAGESTELLUNG UND ZIEL DER STUDIE	13
2 ALLGEMEINER TEIL.....	15
2.1 SCHMERZEN UND SCHMERZENTSTEHUNG	15
2.2 PERIOPERATIVE SCHMERZEN UND SCHMERZMANAGEMENT	16
2.2.1 <i>Physiologie und Management von perioperativen Schmerzen</i>	17
2.2.2 <i>Schmerzerfassung</i>	19
2.3 MEDIKAMENTÖSE SCHMERZTHERAPIE	22
2.4 NICHTOPIOID-ANALGETIKA.....	25
2.4.1 <i>Paracetamol</i>	27
2.4.2 <i>Metamizol</i>	29
2.4.3 <i>Diclofenac</i>	30
2.5 OPIOID-ANALGETIKA IM INTRAOPERATIVEN GEBRAUCH	32
2.5.1 <i>Remifentanyl</i>	34
2.5.2 <i>Fentanyl</i>	35
2.5.3 <i>Piritramid</i>	36
2.6 DEXAMETHASON	38
2.6.1 <i>Pharmakologischen Eigenschaften</i>	39
2.6.2 <i>Gebrauch als Analgetikum bzw. Anti-Emetikum</i>	41
2.7 OPERATIVE EINGRIFFE IN DER WIRBELSÄULENCHIRURGIE.....	43
2.8 DERZEITIGE STUDIENLAGE IM BEREICH DER WIRBELSÄULENCHIRURGIE.....	46
3 MATERIAL UND METHODEN	48
3.1 PATIENTENKOLLEKTIV	48
3.2 DURCHFÜHRUNG DER DATENERHEBUNG	50
3.3 STATISTISCHE AUSWERTUNG	51
4 RESULTATE	54
4.1 DEMOGRAFISCHE DATEN	54
4.2 PERIOPERATIVE DATEN.....	56
4.2.1 <i>Intraoperativ verabreichtes Dexamethason</i>	58
4.3 HAUPTZIELE	59
4.3.1 <i>Kumulative Dosis von Piritramid am OP-Tag</i>	60
4.3.2 <i>Kumulative Dosis von Piritramid während den ersten fünf postoperativen Tagen</i>	61
4.3.3 <i>Kumulative Opiat-Dosis</i>	62
4.4 NEBENZIELE.....	62
4.4.1 <i>Aufenthaltsdauer im Aufwachraum</i>	63
4.4.2 <i>Postoperativer stationärer Aufenthalt</i>	64
4.4.3 <i>Maximaler postoperativer NRS</i>	64
4.5 SUBGRUPPEN	65
5 DISKUSSION.....	69

5.1	LIMITATIONEN	74
5.2	FAZIT	75
	LITERATURVERZEICHNIS	77
	ANHANG	85

Abkürzungen und deren Erklärung

ASA	American Society of Anesthesiologists
AWR	Aufwachraum
BESD	Beurteilung von Schmerzen bei Demenz
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
COX	Cyclooxygenase
CPSP	Chronic Postsurgical Pain
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EK	Ethikkommission
HNO	Hals-Nasen-Ohren
intraop.	intraoperativ
i.v.	intravenös
KAGes	Steiermärkische Krankenanstaltengesellschaft m. b. H.
kg	Kilogramm
LKH	Landeskrankenhaus
mg	Milligramm
µg	Mikrogramm
µl	Mikroliter
NMDA-Rezeptoren	N-Metyl-D-Aspartat-Rezeptoren
NOPA	Nichtopioid-Analgetika
NRS	Numerische Rating-Skala
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
OP	Operation
PLIF	posteriore lumbale interkoporelle Fusion
PNU	Präoperative Narkose-Untersuchung
PONV	postoperative nausea and vomiting
postop.	postoperativ
SD	Standardabweichung
TIVA	totale intravenöse Anästhesie
TLIF	transforaminale lumbale interkoporelle Fusion

USA
ZNS

United States of America
Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Schmerzreizleitung, Quelle: eigene Zeichnung mit Biorender® in Anlehnung an (12).....	16
Abbildung 2: Visual Analog Scale (VAS), Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an (18).....	20
Abbildung 3: Numeric Rating Scale (NRS), Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an (18).....	20
Abbildung 4: Verbal Rating Scale (VRS), Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an (18).....	20
Abbildung 5: Eingriffspunkte der verschiedenen Analgetika in die Schmerztransmission, Quelle: eigene Zeichnung mit Biorender® in Anlehnung an (16).....	23
Abbildung 10: Rolle der Cyclooxygenasen COX-1 und COX-2 und deren pharmakologische Beeinflussung; Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an (9).....	26
Abbildung 11: chemische Struktur von Paracetamol; Quelle: eigene Zeichnung mit ChemDraw® in Anlehnung an (29).....	27
Abbildung 12: chemische Struktur von Metamizol; Quelle: eigene Zeichnung mit ChemDraw® in Anlehnung an (38).....	29
Abbildung 13: chemische Struktur von Diclofenac; Quelle: eigene Zeichnung mit ChemDraw® in Anlehnung an (9).....	30
Abbildung 6: Schematische Darstellung der Opioidrezeptorverteilung im ZNS, Quelle: eigene Zeichnung mit Biorender® in Anlehnung an (47).....	33
Abbildung 7: chemische Struktur von Remifentanyl; Quelle: eigene Zeichnung mit ChemDraw® in Anlehnung an (48).....	34
Abbildung 8: chemische Struktur von Fentanyl; Quelle: eigene Zeichnung mit ChemDraw® in Anlehnung an (50).....	36
Abbildung 9: chemische Struktur von Piritramid; Quelle: eigene Zeichnung mit ChemDraw® in Anlehnung an (55).....	37
Abbildung 14: chemische Struktur von Dexamethason; Quelle: eigene Zeichnung mit ChemDraw® in Anlehnung an (58).....	38
Abbildung 15: Pharmakologie und Wirkungen von Dexamethason; Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an (56).....	41
Abbildung 16: a) anatomische Beschreibung eines Wirbels; b) Schematische Darstellung einer Spondylodese; Quelle: eigene Zeichnung mit Biorender® in Anlehnung an (72).....	44
Abbildung 17: Schematische Darstellung einer Kyphoplastie; Quelle: eigene Zeichnung mit Biorender® in Anlehnung an (77).....	45
Abbildung 18: Auswahl der Patienten*innen für die statistische Analyse.....	49
Abbildung 19: Kumulativer Piritramidverbrauch am OP-Tag in beiden Gruppen.....	60
Abbildung 20: Kumulativer Piritramidverbrauch in den ersten fünf postoperativen Tagen in beiden Gruppen.....	61
Abbildung 21: Kumulativer Opiat-Verbrauch in beiden Gruppen.....	62
Abbildung 22: Aufenthaltsdauer im Aufwachraum in beiden Gruppen.....	63
Abbildung 23: Postoperative Aufenthaltsdauer in beiden Gruppen.....	64
Abbildung 24: Kumulativer Opiatverbrauch bei Patienten*innen mit Dexamethason und Diabetes mellitus ja/nein.....	67
Abbildung 25: Kumulativer Opiatverbrauch bei Patienten*innen mit Diabetes mellitus und Dexamethason ja/nein.....	68

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Demografische Daten und Patientencharakteristika</i>	54
<i>Tabelle 2: Aufenthaltsdauern und verabreichte Medikamente</i>	56
<i>Tabelle 3: Schmerzwerte im AWR anhand des NRS</i>	57
<i>Tabelle 4: Peri- und postoperativer Verbrauch von Piritramid</i>	58
<i>Tabelle 5: Patienten*innen mit intraoperativer Gabe von Dexamethason und Aufschlüsselung nach Dosis</i> .	59
<i>Tabelle 6: Kumulativer Piritramidverbrauch am OP-Tag zwischen Gruppen Dexamethason und Kein Dexamethason</i>	60
<i>Tabelle 7: Kumulativer Piritramidverbrauch in den ersten fünf postoperativen Tagen zwischen Gruppen Dexamethason und Kein Dexamethason</i>	61
<i>Tabelle 8: Aufenthaltsdauer im Aufwachraum in den Gruppen Dexamethason und Kein Dexamethason</i>	63
<i>Tabelle 9: Anzahl der Patienten*innen je NRS Wert (in Ruhe)</i>	64
<i>Tabelle 10: Anzahl der Patienten*innen je NRS (bei Belastung)</i>	65
<i>Tabelle 11: Zusammenfassung der Ergebnisse</i>	70
<i>Tabelle 12: Ausgelesene Patientendaten bei der Datenerhebung</i>	85

Zusammenfassung

Einleitung

Zur Behandlung von postoperativen Schmerzen werden sehr häufig Opioid-Analgetika herangezogen. Da diese jedoch mit Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Harnretention oder Atemdepression assoziiert sind, liegt ein großes Bestreben darin, die Dosis von Opioiden möglichst gering zu halten. Durch den Einsatz von Dexamethason konnte bereits in Studien gezeigt werden, dass der Verbrauch an Opioiden gesenkt werden kann.

Ziel dieser retrospektiven Datenanalyse war es, den Einfluss von intraoperativ verabreichten Dexamethason auf den Verbrauch von Opioid-Analgetika in der Wirbelsäulenchirurgie zu evaluieren.

Methoden

Es wurden 305 Patienten*innen, welche zwischen November 2017 und September 2019 am LKH-Universitätsklinikum Graz an der Wirbelsäule operiert wurden, in die Studie eingeschlossen. Aus den PNU-, Narkose- und Aufwachraumprotokollen, sowie den Fieberkurven wurden die relevanten Patienten*innen-Daten ausgelesen und mittels SPSS statistische Analysen durchgeführt. Es wurde vor allem der Einfluss von Dexamethason auf den Piritramidverbrauch am Operationstag, den ersten fünf postoperativen Tagen und den kumulativen Opiatverbrauch in Piritramid-Äquivalenten untersucht. Zusätzlich wurde noch Unterschiede in der Aufenthaltsdauer im Aufwachraum und Krankenhaus sowie im postoperativen NRS eruiert.

Resultate

Insgesamt haben 69 von 305 Patienten*innen intraoperativ Dexamethason erhalten.

Der Piritramidverbrauch in der Gruppe *Dexamethason* betrug am OP-Tag 20mg und in der Gruppe *Kein Dexamethason* 23,5mg, was einen signifikanten Unterschied darstellte ($p=0,012$). In den ersten fünf postoperativen Tagen betrug der kumulative Piritramidverbrauch in der Gruppe *Dexamethason* 23mg und in der Gruppe *Kein Dexamethason* 30mg ($p=0,020$). Die Aufenthaltsdauer im

Aufwachraum war bei den Patienten*innen mit Dexamethason mit 173 Minuten um 34 Minuten länger als bei jenen ohne Dexamethason ($p=0,001$).

Der postoperative NRS wies in beiden Gruppen in Ruhe einen Wert von 2 ($p=0,748$) und bei Belastung von 3 ($p=0,279$) auf, weshalb diese Ergebnisse keine signifikanten Unterschiede aufweisen.

Konklusion

Die Daten geben somit einen Hinweis darauf, dass der intraoperative Einsatz von Dexamethason in der Wirbelsäulenchirurgie einen reduzierten Verbrauch von Opioid-Analgetika bewirkt. Vor allem tritt dieser Effekt in der postoperativen Phase auf. Dexamethason weist demzufolge in der Wirbelsäulenchirurgie die gleichen co-analgetischen Effekte auf, wie sie bereits für andere Operationen aus dem Bereich der Orthopädie oder auch aus der HNO in Studien nachgewiesen worden sind. Der Einsatz von Dexamethason im Rahmen der multimodalen Analgesie zur Behandlung perioperativer Schmerzen in der Wirbelsäulenchirurgie kann zwar noch nicht empfohlen, sollte aber auf jeden Fall in weiteren Studien untersucht werden.

Abstract

Introduction

Opioid analgesics are very often used to treat postoperative pain. However, as these are associated with side effects such as nausea, vomiting, urinary retention or respiratory depression, a major effort is to keep the dose of opioids as low as possible. The use of dexamethasone has already been shown in studies to reduce the consumption of opioids.

The aim of this retrospective data analysis was to evaluate the influence of intraoperatively administered dexamethasone on the consumption of opioid analgesics in spinal surgery.

Methods

305 patients who underwent spinal surgery at the University Hospital Graz between November 2017 and September 2019 were included in the study. The relevant patient data were extracted from the PNU, anesthesia and recovery room logs, as well as the fever curves, and statistical analyses were carried out using SPSS. The influence of dexamethasone on the consumption of piritramide on the day of surgery, the first five postoperative days and the cumulative opiate consumption in piritramide equivalents was examined. In addition, differences in the length of stay in the recovery room and hospital as well as in the postoperative NRS were investigated.

Results

A total of 69 out of 305 patients received dexamethasone intraoperatively.

Piritramide consumption on the day of surgery was 20mg in the dexamethasone group and 23.5mg in the no dexamethasone group, which was a significant difference ($p=0.012$). In the first five postoperative days, cumulative piritramide consumption was 23mg in the *Dexamethasone* group and 30mg in the *No Dexamethasone* group ($p=0.020$). The length of stay in the recovery room was 34 minutes longer in the patients with dexamethasone (173 minutes) than in those without dexamethasone ($p=0.001$).

The postoperative NRS in both groups was 2 at rest ($p=0.748$) and 3 on exertion ($p=0.279$), so there were no significant differences in these results.

Discussion

The data thus indicate that the intraoperative use of dexamethasone in spinal surgery results in a reduced consumption of opioid analgesics. This effect occurs mainly in the postoperative phase. Dexamethasone therefore has the same co-analgesic effects in spinal surgery as have already been demonstrated in studies for other operations in the field of orthopedics or ENT. The use of dexamethasone in the context of multimodal analgesia for the treatment of perioperative pain in spinal surgery cannot yet be recommended but should definitely be investigated in further studies.

1 Einleitung

Schmerz ist ein allgemein verbreitetes Symptom, welches jede Person jederzeit und unabhängig vom Alter treffen kann. Schmerzen sind lähmend, haben eine beeinträchtigende Wirkung auf die betroffene Person wie auch auf deren Familie und können sich sogar auf die Arbeit auswirken (1). Akute Schmerzen sind ein sehr häufig auftretendes Symptom. Vielfach werden sie als Grund für den Besuch in der Notaufnahme eines Krankenhauses genannt, jedoch treten sie auch im Rahmen von chirurgischen Eingriffen und deren perioperativer Betreuung auf (2). Ein effektives Management von postoperativen Schmerzen ist ein großes Anliegen sowohl von ärztlicher als auch von Seite der Patienten*innen selbst. Ein inadäquates Schmerzmanagement kann zu einem schlechten Outcome, verlängertem Krankenhausaufenthalt, psychosozialen Beeinträchtigungen und sogar zu persistierenden postoperativen Schmerzen führen (3).

Im Bereich der Wirbelsäulenchirurgie, einem großen Teilgebiet der orthopädischen Chirurgie, sind Schmerzen häufige postoperative Komplikationen (4). Akute postoperative Schmerzen aktivieren den sympathischen Teil des autonomen Nervensystems. Dadurch entsteht eine sympathoadrenerge Reaktion (4). Diese bewirkt einen Anstieg von Katecholaminen und Kortisol, die wiederum zu myokardialen Ischämien, sowie zu einer Suppression des Immunsystems mit einem erhöhten Infektionsrisiko führen kann. Im Extremfall können die Schmerzen chronifizieren, wodurch sie noch schwerer zu behandeln sind und das Leben der Patienten*innen in erhöhtem Maße beeinträchtigen. Aus diesem Grund ist es besonders wichtig, rechtzeitig eine adäquate Schmerztherapie durchzuführen (1, 5).

Häufig werden zur Therapie postoperativer Schmerzen Opiode eingesetzt. Jedoch weist diese Medikamentenklasse diverse Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Harnretention oder eine atemdepressive Wirkung auf. Als Folge einer Langzeiteinnahme kann eine Opioid-Abhängigkeit entstehen, die es ebenfalls zu vermeiden gilt (6). Deshalb sollten neben Opioiden auch andere Analgetika für die Behandlung postoperativer Schmerzen eingesetzt werden. Eine Meta-Analyse hat gezeigt, dass der Einsatz von Dexamethason den Verbrauch an postoperativen Opioiden senken kann (7).

Auch bei Operationen aus dem Bereich der Orthopädie wurde in Studien ein merkbarer analgetischer Effekt bei Dexamethason erkannt.

Jedoch hat man bei dieser Studie nicht zwischen den verschiedenen orthopädischen Eingriffen unterschieden, wodurch keine spezifischen Daten für die Wirbelsäulen Chirurgie vorhanden sind (5).

1.1 Fragestellung und Ziel der Studie

Durch die retrospektive Datenanalyse im Rahmen dieser Arbeit sollen gezielt Daten aus dem Bereich der Wirbelsäulen Chirurgie ausgewertet werden. Dabei wurde untersucht, ob es in diesem speziellen Bereich der Chirurgie auch zu einem veränderten Verbrauch von Opioiden unter der Verwendung von Dexamethason kam.

Die Hypothese lautete, dass Patienten*innen, die intraoperativ Dexamethason erhielten, eine geringere kumulative Dosis an Opioid-Analgetika, insbesondere an Piritramid, aufwiesen als jene, die kein Dexamethason erhielten.

Dabei wurden über 300 Patienten*innen aus dem Universitätsklinikum Graz in die Studie eingeschlossen, die Daten aus diversen Protokollen und Dokumenten wie präoperativer Narkoseuntersuchung, Narkoseprotokoll oder Aufwachraumprotokoll ausgelesen und anschließend ausgewertet. Die für die Studie interessanten Punkte waren der perioperative Verbrauch von Analgetika, im speziellen von Opioidanalgetika. Opioide, welche hier Verwendung fanden, waren Remifentanyl, Fentanyl und Piritramid. Von besonderem Interesse war, ob es einen Unterschied im perioperativen Verbrauch von Piritramid zwischen den Patienten*innen welche intraoperativ Dexamethason erhalten haben und jenen, die kein Dexamethason erhalten haben, gab.

Die Hypothese lautete somit, dass Patienten*innen, welche intraoperativ Dexamethason erhielten, einen geringeren Verbrauch an Opioidanalgetika aufzeigten als jene, welche intraoperativ kein Dexamethason erhielten.

Dies war deshalb interessant, da, bei einem eventuell signifikant geringeren Opioidverbrauch in der Patientengruppe die Dexamethason erhielten, dies ein Anzeichen dafür sein könnte, dass Dexamethason in der Wirbelsäulen Chirurgie als Co-Analgetikum eingesetzt werden kann. Ein potentieller klinischer Vorteil wäre,

dass weniger Opioide perioperativ und auch postoperativ eingesetzt werden müssen, um eine effektive Analgesie zu erzielen, wodurch auch weniger Opioid-assoziierte Nebenwirkungen, wie Übelkeit oder Erbrechen, auftreten würden (6, 8). Zusätzlich können somit die Schmerzen der Patienten*innen effektiv behandelt und gleichzeitig der Patientenkomfort gesteigert werden.

2 Allgemeiner Teil

2.1 Schmerzen und Schmerzentstehung

Von der IASP (International Association for the Study of Pain) wurde Schmerz als "unangenehme sensorische und emotionale Erfahrung" beschrieben. Dabei wird diese Erfahrung mit einer akuten Zerstörung von Gewebe assoziiert (3). Eine Operation kann eine mögliche Ursache für die Entstehung von Schmerzen durch Gewebeerstörung sein. Während eines chirurgischen Eingriffs werden als dessen Folge multiple mechanische und auch thermische Reize in Form von Schmerzen wahrgenommen. Diese entstehen durch die Stimulierung von Nozizeptoren (1).

Nozizeptoren sind eine Gruppe von spezialisierten Rezeptoren, die auf starke schädliche Reize, welche für den Körper eventuell gefährlich sein können, reagieren. Zu den Reizen, die auf Nozizeptoren stimulierend wirken können, zählen mechanische, thermische, als auch chemische Stimuli. Es gibt sowohl Nozizeptoren, die auf mehrere verschiedene Arten von Stimuli reagieren, als auch spezialisiertere Typen, die nur auf gewisse Stimuli reagieren und anschließend ein Signal in Richtung ZNS weiterleiten (9).

Um den Stimulus ins ZNS weiterleiten zu können, muss der Reiz stark genug sein, um in ein elektrisches Signal umgewandelt zu werden. Bei einem ausreichend starken Reiz geschieht dies durch eine Konformationsänderung des Rezeptormoleküls. Unter Konformationsänderung wird eine Veränderung in der dreidimensionalen Struktur des Rezeptorproteins verstanden (10).

Infolgedessen werden depolarisierende Kationenkanäle geöffnet und hyperpolarisierende Kaliumkanäle geschlossen. Dadurch wird ein Aktionspotential generiert, welches über die peripheren Nerven weiter ins ZNS fortgeleitet wird. Die Reizleitung ins ZNS beginnt am terminalen Ende der primären sensorischen Neurone. Der Zellkörper der peripheren Nerven befindet sich in den Spinalganglien der hinteren Nervenwurzel außerhalb des Rückenmarks. Das Signal wird über eine Synapse im Hinterhorn des Rückenmarks vom primären auf das sekundäre Neuron übergeleitet. Das zweite, aufsteigende Neuron leitet das Signal weiter in Richtung Gehirn. Im Gehirn interagieren die aufsteigenden Neurone unter anderem mit somatosensorischen Arealen, mit für Erinnerungen zuständige Regionen und auch mit efferenten Arealen des ZNS. Aus den

efferenten Arealen entspringen deszendierende Neurone, welche eine schmerzmodulierende Wirkung auf das Hinterhorn aufweisen. Überall entlang vom Weg der Reizleitung vom peripheren Gewebe bis hin zur zentralen Verarbeitung des Schmerzes gibt es Möglichkeiten, um therapeutisch zur Schmerzbekämpfung eingreifen zu können (11).

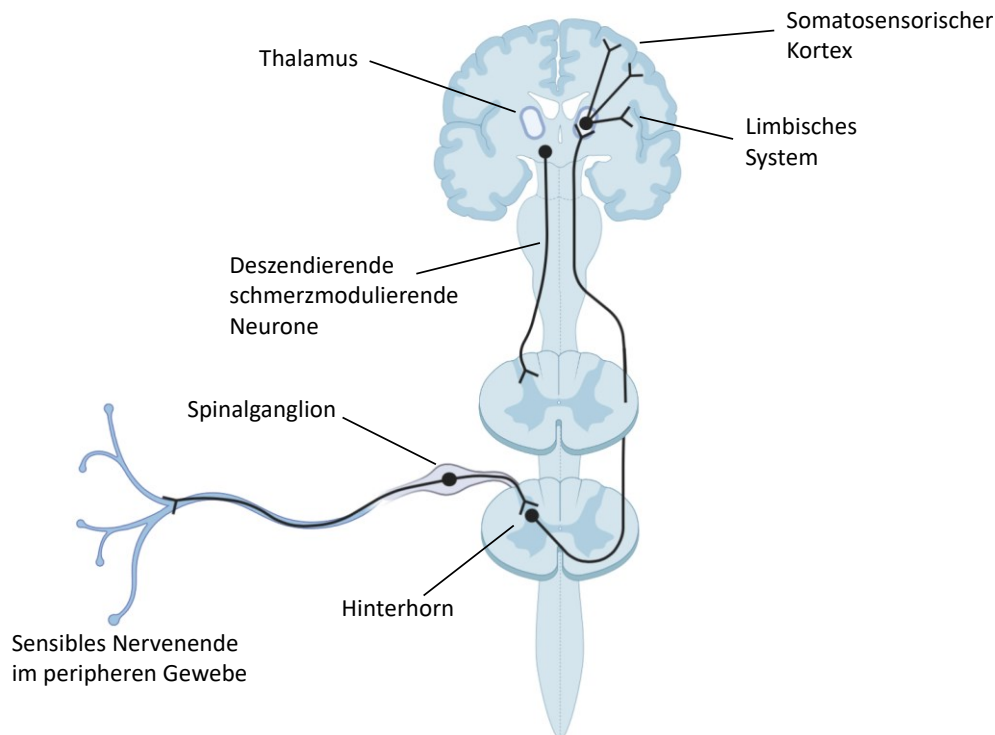


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Schmerzreizleitung, Quelle: eigene Zeichnung mit Biorender® in Anlehnung an (12)

2.2 Perioperative Schmerzen und Schmerzmanagement

Postoperative Schmerzen werden von den Patienten*innen als besonders belastend beschrieben (9, 13). Diese sorgen sich im Rahmen von Operationen sehr häufig darüber, welche Schmerzen sie nach dem chirurgischen Eingriff erfahren werden. Postoperativen Schmerzen führen zu Unwohlsein, sowie zu ungewollten sensorischen und auch emotionalen Erfahrungen der Patienten*innen (9). Unbehandelte postoperative Schmerzen erhöhen sowohl die Morbidität als auch die Mortalität und belasten somit nicht nur die Patienten*innen selbst, sondern auch das Gesundheitssystem (3). Akute postoperative Schmerzen können allerdings gut behandelt und kontrolliert werden, weshalb sie meist

innerhalb der ersten postoperativen Woche verschwinden. Allerdings gibt es auch Patienten*innen, bei denen es zu einer Persistenz der akuten postoperativen Schmerzen kommt. Die Ursache für die Persistenz der Schmerzen ist multifaktoriell und weist eine komplexe Pathophysiologie auf. Es wird davon ausgegangen, dass eine durch anhaltende Entzündungen bedingte repetitive Nozizeption, sowie neuropathische Reizantworten auf schädliche Stimuli zu biochemischen und strukturellen Veränderungen in den schmerzleitenden Nervenfasern führen. Dies resultiert in einer Sensibilisierung des peripheren, als auch zentralen Nervensystems (14). Die Schmerzen bestehen dann ohne physisches Korrelat und können in chronische Schmerzen übergehen. Diese Art von Schmerzen wird als „Chronic Postsurgical Pain“ (CPSP) bezeichnet. Die Prävalenz von CPSP in den USA beträgt etwa 10% bezogen auf alle Arten von Operationen.

Weltweit unterziehen sich jährlich mehr als 320 Millionen Patienten*innen einer Operation, wodurch auch die Anzahl an Patienten*innen die an CPSP leiden gewaltige Ausmaße einnimmt. Deshalb gilt es sowohl für Chirurgen*innen als auch für Anästhesisten*innen postoperative Schmerzen so gut es geht zu behandeln und eine mögliche Progression in CPSP zu verhindern (15).

2.2.1 Physiologie und Management von perioperativen Schmerzen

Im Rahmen einer chirurgischen Intervention treffen multiple Stimuli in Form von mechanischen, thermischen als auch chemischen Reizen auf Nozizeptoren. Die Nozizeptoren, die bei einer chirurgischen Inzision stimuliert werden, können in zwei Gruppen unterteilt werden. Es gibt Exterozeptoren und Interozeptoren. Exterozeptoren reagieren auf Stimuli in der oberflächlichen Haut und Interozeptoren reagieren auf Reize in tiefer gelegenem Gewebe sowie in den Viszera. Zusätzlich zu den Nozizeptoren gibt es in der Haut auch andere Rezeptoren, die ebenfalls sensitiv auf Reize sind, die bei Operationen auftreten (9).

Durch eine chirurgische Inzision kommt es zur Schädigung des Gewebes. Dabei werden verschiedene Substanzen wie Histamin und Entzündungsmediatoren freigesetzt. Zu den Entzündungsmediatoren zählen spezielle Peptide wie Bradykinin, Lipide wie Prostaglandine und Neurotransmitter wie das Serotonin. Die freigesetzten Entzündungsmediatoren stimulieren die Nozizeptoren die bei

Überschreitung des Schwellenwertes wiederum ein Aktionspotential generieren, welches über A δ und C Nervenfasern weiter Richtung ZNS geleitet wird (8).

In diesen Prozess kann an viele Stellen eingegriffen werden. Es können beispielsweise systemisch Medikamente verabreicht werden, die auf die Freisetzung von Entzündungsmediatoren wirken. Andere Medikamente wiederum entfalten ihre Wirkung direkt im ZNS und wirken sich auf die Schmerzleitung sowie Schmerzverarbeitung aus. Auch invasivere Techniken wie gezielte periphere Nervenblockaden oder Epiduralkatheter werden angewendet. Allerdings können diese Methoden auch kombiniert werden, wodurch ein multimodaler Zugang zur Bekämpfung von postoperativen Schmerzen entsteht. Der Vorteil besteht darin, dass durch die gleichzeitige Anwendung von mehreren Konzepten Medikamente wie z.B. Opioide eingespart und somit Nebenwirkungen reduziert werden können (8, 16).

Das Management von Schmerzen im Rahmen von Operationen setzt sich aus drei Teilen zusammen: der prä-, intra- und postoperativen Abklärung und Behandlung von Schmerzen. Bei der präoperativen Untersuchung werden bereits Patienten*innen identifiziert, die ein erhöhtes Risiko für Komplikationen aufweisen. Dabei wird auch evaluiert, welche Methoden in der Vergangenheit funktioniert haben und welche nicht ausreichend waren. Somit ist es den Therapeuten*innen möglich, für jeden/e Patienten/in ein individuelles Konzept zu erstellen, damit die perioperativ auftretenden Schmerzen bestmöglich kontrolliert werden können (3).

Das Schmerzmanagement intraoperativ richtet sich nach der durchzuführenden Operation. Je nach Operation stehen z.B. eine Allgemeinanästhesie oder regionalanästhesiologische Verfahren wie Spinal-/Epiduralanästhesie oder periphere Nervenblockaden zur Auswahl. Bei der Allgemeinanästhesie, wie sie bei Operationen an der Wirbelsäule durchgeführt wird, werden dem/der Patienten/in ein Hypnotikum, ein Muskelrelaxans, sowie ein Analgetikum intravenös verabreicht (8). Typische Analgetika, die perioperativ Verwendung finden, sind Opioide. In den Operationen, deren Protokolle im Rahmen dieser Arbeit ausgewertet wurden, kam zum Erreichen einer suffizienten intraoperativen Analgesie vorzugsweise Remifentanyl mittels Perfusor oder Fentanyl als Bolus zum Einsatz. Andere Analgetika, die ebenfalls Verwendung finden, sind Paracetamol, Metamizol und NSARs wie Diclofenac (9).

Nach vollendeter Operation werden die Patienten*innen in den Aufwachraum verlegt. Im Aufwachraum werden diese direkt nach der Operation überwacht und weiterbetreut. Neben Tätigkeiten wie der Überwachung von Oxygenierung, Ventilation und dem Herz-Kreislaufsystem erfolgt im Aufwachraum auch die weitere Betreuung der Patienten*innen und die Behandlung von postoperativ auftretenden Schmerzen (8).

Typische Opioid- und Nichtopioid-Analgetika, welche im Aufwachraum Verwendung finden, sind Piritramid, Paracetamol, Metamizol und Diclofenac. Aber auch Ketamin findet in einer niedrigen (analgetischen) Dosis Anwendung in der Behandlung von akuten postoperativen Schmerzen (8).

2.2.2 Schmerzerfassung

Um postoperativen Schmerzen adäquat erfassen und auch behandeln zu können, bedarf es einer Methode, um sie zu quantifizieren. Etablierte Methoden zur Messung der Intensität des Schmerzes sind Scores (17). Zu den bekannten und gut validierten Scores zählen die „Numeric Rating Scale“ (NRS), die „Verbal Rating Scale“ (VRS) und die „Visual Analog Scale“ (VAS). Alle diese Methoden sind relativ einfach durchzuführen und bedürfen lediglich der verbalen Kommunikation mit den Patienten*innen. Zusätzlich sind diese Scores sehr effizient und spiegeln die Schmerzintensität bzw. eine eventuelle Verbesserung der Schmerzen nach Analgetikagabe wider (9).

Die „Visual Analog Scale“ kann verwendet werden, um den Schweregrad der Schmerzen festzustellen. Allerdings kann durch die VAS auch eine Veränderung der Schmerzen auf die Gabe eines Analgetikums erfasst werden. Um einen Wert auf der VAS zu erhalten, werden die Patienten*innen aufgefordert einen Punkt auf einer Linie auszuwählen. Die beiden Enden der Linie stellen einerseits „kein Schmerz“ und andererseits der „stärkste vorstellbare Schmerz“ dar. Die VAS kann auch von 1 bis 100 gemessen werden, wobei 1 mit „keine Schmerzen“ und 100 mit „stärkster vorstellbarer Schmerz“ gleichzusetzen ist. Den Punkt, auf den die Patienten*innen zeigen soll, gibt die aktuelle Stärke des Schmerzes wieder (18).

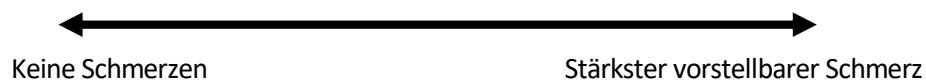


Abbildung 2: Visual Analog Scale (VAS), Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an (18)

Die „Numerical Rating Scale“ ist sehr weit verbreitet und durch die Anwendung an unzähligen Patienten*innen sehr gut validiert (18). Werte, die über die NRS gewonnen werden, sind sehr leicht zu interpretieren und können auch einfach dokumentiert werden. Ähnlich wie bei der VAS bedarf es nur der Frage wie stark die Schmerzen auf einer Skala von 0 bis 10 sind. 0 spiegelt „keine Schmerzen“ und 10 den „stärksten vorstellbaren Schmerz“ wider. Zusätzlich können die Schmerzintensitäten in Subgruppen semiquantifiziert werden: 0= keine Schmerzen, 1-3= milde Schmerzen, 4-6= moderate Schmerzen, 7-10=starke Schmerzen (18).

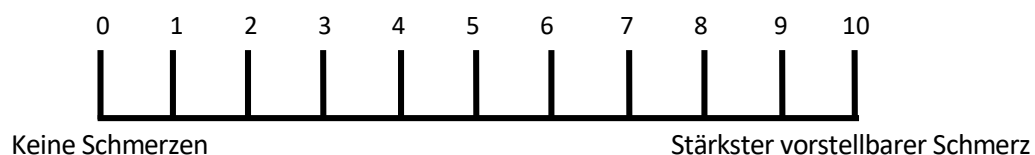


Abbildung 3: Numeric Rating Scale (NRS), Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an (18)

Die NRS wurde auch bei den Patienten*innen, deren Daten in diese Arbeit analysiert wurden, zur Ermittlung der Schmerzintensität gewählt und die NRS Werte im Aufwachraumprotokoll dokumentiert.

Die „Verbal Rating Scale“ besteht aus einer Reihe an Begriffen, die die Stärke von Schmerz beschreiben und stellt eine semiquantitative Methode zur Beschreibung von Schmerzen dar. Die Patienten*innen lesen oder lassen sich die Liste vorlesen und wählen dann den Begriff, der ihren derzeitigen Zustand am besten beschreibt (9).

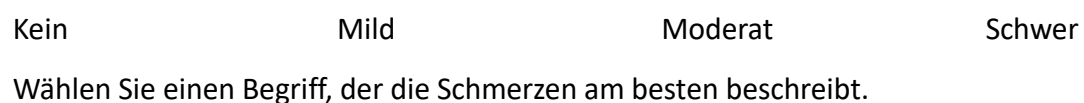


Abbildung 4: Verbal Rating Scale (VRS), Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an (18)

Ein weiterer Score, welcher auch häufig zur Anwendung kommt, ist die Faces Pain Scale – Revised. Dieser Score besteht aus 6 Gesichtern, welchen der Reihe nach in zweierschritten die Punkte 0 bis 10 zugeordnet sind. 0 Punkte beschreibt „keine Schmerzen“ und 10 Punkte „sehr starke Schmerzen“. Der/die Patient/in muss zur Beschreibung der Schmerzen auf eines der Gesichter zeigen (19).

Auch wird zur Fremderfassung von Schmerzen, wie es beispielsweise bei Demenz notwendig ist, in Graz die BESD-Skala verwendet. BESD bedeutet „Beurteilung von Schmerzen bei Demenz“. Die Beurteilung umfasst die 5 Kategorien Atmung, negative Lautäußerung, Gesichtsausdruck, Körpersprache und Trost. Für jede dieser Kategorien können zwischen 0 und 2 Punkten vergeben werden und diese werden dann addiert. Somit können insgesamt zwischen 0 und 10 Punkten erreicht werden. 0 Punkte bedeutet wiederum „keine Schmerzen“ und 10 Punkte „sehr starke Schmerzen“ (20).

Bei einem Vergleich von VAS, NRS und VRS hat sich herausgestellt, dass die Interpretation der Schmerzintensitäten schwierig ist.

Der VAS ist der am schwersten zu interpretierende Score und dadurch in der klinischen Praxis am schwersten anzuwenden. Es hat sich gezeigt, dass bei wiederholter Datenerhebung die Werte um bis zu 20% schwanken können.

Der VRS ist der Score mit der geringsten Sensitivität, jedoch ist er am leichtesten anzuwenden.

Der NRS hat eine hohe Sensitivität und wird auch von den Patienten bevorzugt (21). Außerdem ist der NRS leichter zu erheben, zu interpretieren und zu dokumentieren, was sich in der klinischen Praxis durchaus als Vorteil erweist, da sich die Behandlung der Schmerzen nach dem Wert auf der Schmerzskala richtet. Allerdings muss auch berücksichtigt werden, dass es Einflussfaktoren wie Score-bezogene Faktoren, intrapersonale Faktoren und die antizipierte Konsequenz auf einen NRS Wert gibt, die die Patienten*innen, wenn auch unbewusst, zur Wahl des NRS Wertes heranziehen.

Somit ist es dennoch ratsam, den klinischen Zustand des/der Patienten/in gemeinsam mit der Patientenumgebung in die Entscheidung miteinfließen zu lassen, welches Analgetikum wann und mit welcher Dosis appliziert werden soll (22).

2.3 Medikamentöse Schmerztherapie

Zur Behandlung postoperativer Schmerzen ist die Applikation von Medikamenten ein essenzieller Bestandteil. Allerdings gibt es kein „perfektes“ Medikament zur Behandlung dieser Schmerzen. Unter einem „perfekten“ Medikament würde man eine Substanz verstehen, welche für jeden/e Patienten/in, unabhängig von den individuellen Komorbiditäten, geeignet wäre und welches bereits bei alleiniger Gabe ohne relevante Nebenwirkungen zu einer suffizienten Analgesie führt (23). Da so eine Substanz allerdings nicht verfügbar ist, kommen in der klinischen Praxis mehrere Medikamente zum Einsatz, welche typischerweise auch miteinander kombiniert werden (16, 23).

Häufig verwendete Medikamente sind Opioide, NSARs wie Diclofenac, Metamizol, Paracetamol und unter gewissen Voraussetzungen auch Ketamine wie beispielsweise Esketamin.

Opioide stellen einen Eckpfeiler in der Behandlung akuter postoperativer Schmerzen dar. Dennoch können bei Anwendung dieser Substanzgruppe auch Nebenwirkungen auftreten, die es zu verhindern bzw. minimieren gilt. Typische Nebenwirkung, die unter der Anwendung von Opioiden auftreten, sind Übelkeit und Erbrechen, Sedierung, Atemdepression und bei längerem Gebrauch auch Abhängigkeit (11). Diese Nebenwirkungen treten häufiger bei älteren Männern und Patienten*innen mit einem höheren ASA-Status auf. Diese weisen meist multiple Komorbiditäten auf. Ebenfalls sind Patienten*innen, die chronische Opioide und regelmäßig Alkohol konsumieren häufiger betroffen (23).

Aufgrund der oben genannten Gründe gilt es den Verbrauch an Opioid-Analgetika zu verringern. Ein Modell, welches als Ziel hat den Opioidverbrauch zu reduzieren, ist das Modell der „Multimodalen Analgesie“. Um eine Einsparung an Opioiden zu erreichen, müssen mehrere verschiedene Rezeptoren durch unterschiedliche Medikamentenklassen erreicht werden, um überall entlang der Schmerzweiterleitung eingreifen zu können (16).

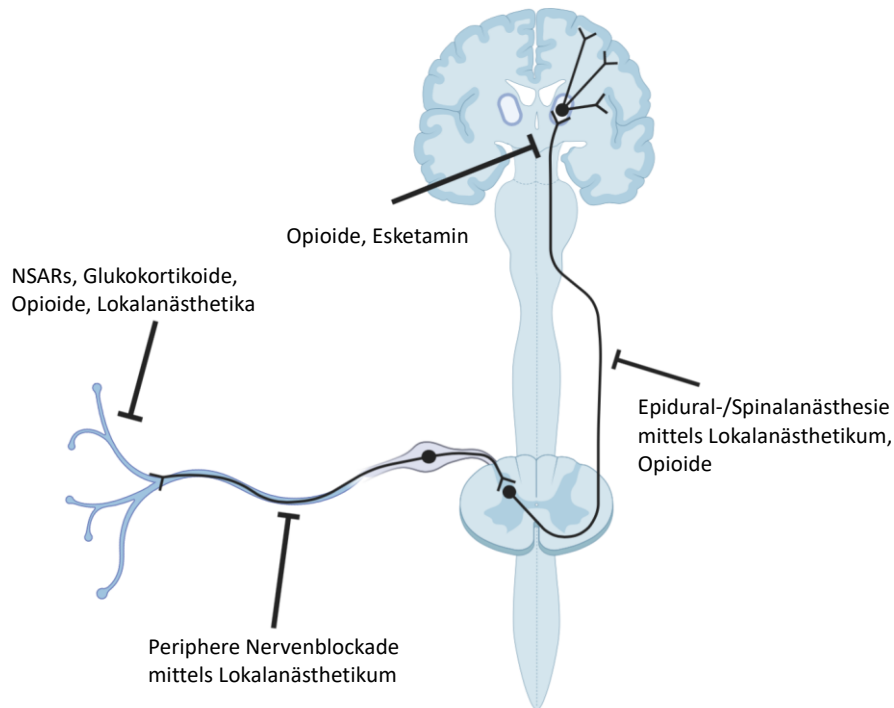


Abbildung 5: Eingriffspunkte der verschiedenen Analgetika in die Schmerztransmission, Quelle: eigene Zeichnung mit Biorender ® in Anlehnung an (16)

Paracetamol ist ein Medikament, welches bei perioperativer Gabe zur Einsparung von Opioiden beitragen kann. Zusätzlich wurde in Studien gezeigt, dass Patienten*innen, welche Paracetamol gemeinsam mit Opioiden erhalten, geringere postoperative Schmerzwerte angeben als jene, die nur Opioiden erhalten haben (23, 24). Die meisten Patienten*innen, die im Rahmen dieser Arbeit untersucht wurden, haben im Aufwachraum eine Kurzinfusion an Paracetamol erhalten. Ebenfalls wurde Paracetamol sehr häufig auf den Stationen verabreicht, wenn postoperativ von den Patienten*innen Schmerzen angegeben wurden.

NSARs sind eine weitere Substanzgruppe, die häufig in der Schmerztherapie eingesetzt wird. NSAR werden sowohl intra- als auch postoperativ im Aufwachraum eingesetzt. Auch wenn die PatientInnen bereits wieder auf der Station liegen und Schmerzen angeben, kommen NSAR zum Einsatz. NSAR werden meistens intravenös appliziert, obwohl sich dadurch kein klarer Vorteil bietet. Einzig der Zeitpunkt des Wirkungseintrittes ist etwas schneller als unter oraler Gabe (16, 23, 24). Die gemeinsame Gabe von NSARs und Paracetamol führt zu einer stärkeren Schmerzkontrolle als die alleinige Gabe einer einzelnen

Substanzklasse. Deshalb werden diese Medikamente auch häufig kombiniert verabreicht (24). Am Universitätsklinikum Graz wurde den Patienten*innen bei Operationen an der Wirbelsäule 75 mg Diclofenac in Form einer 250 ml Neodolpasse®-Kurzinfusion verabreicht, welche bei Schmerzen auf der Normalstation bis zu dreimal täglich erhielten.

Neben den zuvor genannten Analgetika können auch Ketamine, wie das in Österreich häufig verwendet Esketamin (Ketanest®) im Rahmen der multimodalen Analgesie eingesetzt werden. Die intravenöse Gabe von Ketaminen prä- und intraoperativ ist mit niedrigeren Schmerzwerten und einem geringeren Verbrauch an Opioiden assoziiert. Zusätzlich sind Ketamine für Patienten*innen, die hohe Dosen an Opioiden tolerieren und jene, die Opioiden schlecht tolerieren, geeignet (16, 24).

Eine weitere Substanzgruppe, die additiv zur Schmerzbehandlung herangezogen werden kann, sind die Glukokortikoide. Glukokortikoide wirken vor allem bei Knochenschmerzen, Entzündungsschmerzen und Schmerzen, welche durch Kapselspannung entstehen. Darüber hinaus fördern Glukokortikoide den Appetit und reduzieren das Risiko für Übelkeit und Erbrechen (11). Ein typisches Glukokortikoid welches für diese Indikationen eingesetzt wird ist Dexamethason, da dieser Wirkstoff bereits zur Prophylaxe und Therapie von postoperativer Übelkeit und Erbrechen etabliert ist und somit häufig perioperativ angewendet wird (8). Dexamethason wird hierbei in einer Dosierung von 4 bis 10 mg intravenös verabreicht (16). Im Rahmen dieser Arbeit wird der Effekt von Dexamethason auf den perioperativen Verbrauch von Opioiden untersucht. Hierfür wurden Patienten*innen, welche sich einer Operation an der Wirbelsäule unterzogen haben, herangezogen und untersucht, ob Dexamethason einen Einfluss auf die perioperative Menge von Opioid-Analgetika aufweist.

Im Zuge von Operationen an der Wirbelsäule klagen die Patienten*innen häufig über starke Schmerzen. Nicht selten führen diese Schmerzen zu einem schlechten Outcome und verlängertem Krankenhausaufenthalt. Deshalb ist eine adäquate Schmerztherapie in der Wirbelsäulen Chirurgie von besonderer Bedeutung (25).

Das therapeutische Regime in der Wirbelsäulenchirurgie soll spezifische Analgetika umfassen. Zusätzlich zu Opioiden im Rahmen der Narkose sollte intraoperativ Paracetamol in Kombination mit einem COX-2-selektiven Inhibitor oder einem NSAR verabreicht werden. Die Gabe von Paracetamol und einem NSAR bzw. COX-2-Hemmer sollte postoperativ fortgeführt werden. Opioide sollten postoperativ nur bei Schmerzspitzen oder besonders starken Schmerzen eingesetzt werden. Zusätzlich kann die intraoperative Gabe von Ketaminen erwogen werden. Auch Gabapentin oder Pregabalin können im Rahmen der multimodalen Analgesie eventuell schon präoperativ verabreicht werden, sollen aber aufgrund mangelnder Evidenz nicht routinemäßig angeboten werden (24, 25).

2.4 Nichtopioid-Analgetika

Nichtopioid-Analgetika (NOPA) stellen eine wesentliche Komponente in der Behandlung von Schmerzen dar. Sie werden sehr häufig perioperativ angewendet und sind auch fixer Bestandteil in der Behandlung postoperativer Schmerzen von den meisten Patienten*innen (26).

Nichtopioid-Analgetika werden in saure und nichtsaure antipyretische Analgetika unterteilt (27). Zur Unterscheidung wird hierzu der pK_a -Wert der Substanzen herangezogen. Darunter wird der pH-Wert verstanden, bei welchem die Substanz zu einer Hälfte ionisiert und zur anderen nichtionisiert vorliegt (27). Die sauren antipyretischen Analgetika umfassen die nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) und die Acetylsalicylsäure. Die nichtsauren antipyretischen Analgetika kann man weiter in die Gruppe der Pyrazolinone und der Aniline unterteilen, wobei die chemische Struktur der Substanzen die Grundlage für diese Unterteilung bietet. Hauptvertreter der Pyrazolinone ist das Metamizol, während Hauptvertreter der Aniline das Paracetamol ist (26, 27).

Im Gegensatz zu den Opioid-Analgetika, welche vorwiegend über Rezeptoren im ZNS ihre analgetische Wirkung entfalten, wirken die meisten Nichtopioid-Analgetika, allen voran die NSAR, auch im peripheren Gewebe (27, 28). Die Wirkungsweise der NOPA beruht auf der Beeinflussung der Stoffwechselprozesse von COX-Metaboliten wie Prostaglandine, Prostazykline, Leukotrienen und dem Thromboxan. COX ist die Abkürzung für Cyclooxygenase, einem Enzym welches in die Bildung der zuvor genannten Metaboliten involviert ist (9, 27). Bedeutende

Andere NOPAs wie Paracetamol und Metamizol hingegen weisen einen anderen Wirkmechanismus auf. Der Wirkmechanismus von Paracetamol ist bislang noch nicht vollständig geklärt. Paracetamol verfügt sowohl über eine analgetische als auch eine antipyretische Wirkung. Aber anders als NSAR wird keine antiinflammatorische Wirkung beschrieben (9, 29). Der Wirkmechanismus von Metamizol ist, gleich wie jener von Paracetamol, trotz intensiver Forschung noch nicht vollständig verstanden. Metamizol scheint eine periphere und auch eine zentrale Wirkung aufzuweisen. Der analgetische Effekt der Substanz beruht sowohl auf deren peripherer als auch zentraler Wirkung, wohingegen der antipyretische Effekt hauptsächlich zentral vermittelt wird (30).

In der Behandlung von postoperativen Schmerzen spielen die Nicht-Opioid-Analgetika eine bedeutende Rolle. Durch den perioperativen Einsatz von NOPAs kann der Verbrauch an Opioiden deutlich gesenkt werden (31). Dieser Effekt wurde sowohl für die Kombination von Opioiden mit NSAR, als auch mit Paracetamol und Metamizol beschrieben (3). Zusätzlich zur Reduktion von Opioid-Analgetika wurden auch andere positive Effekte, wie eine Verringerung der postoperativen Schmerzen oder erhöhte Patientenzufriedenheiten unter dem Einsatz von NOPAs beschrieben (3).

Auch im Rahmen von Wirbelsäulenoperationen wie der Spondylodese, konnte nach dem Einsatz von Nicht-Opioid-Analgetika eine Reduktion sowohl an Opioiden als auch an der Intensität postoperativer Schmerzen gezeigt werden (4, 32, 33).

2.4.1 Paracetamol

N-acetyl-para-aminophenol ist eine in der klinischen Praxis unter den Namen Paracetamol oder Acetaminophen bekannte Substanz, die zur Gruppe der Nichtopioid-Analgetika gezählt werden kann. Aus chemischer Sicht stellt Paracetamol ein Derivat von Anilin dar und gehört zur Gruppe der Phenole (29, 34).

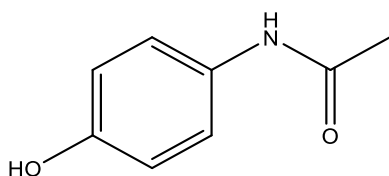


Abbildung 7: chemische Struktur von Paracetamol; Quelle: eigene Zeichnung mit ChemDraw® in Anlehnung an (29)

Obwohl Paracetamol bereits seit dem Jahr 1955 als pharmakologische Substanz auf dem Markt verfügbar ist, ist der genaue Wirkmechanismus des Wirkstoffes bislang noch immer nicht vollständig geklärt (29). Die beiden für die klinische Verwendung relevanten Wirkungen von Paracetamol sind die analgetische und antipyretische Wirkkomponenten. Anders als die Substanzgruppe der NSAR zeigt Paracetamol jedoch keine antiinflammatorische Wirkung, weshalb es auch nicht den NSAR zugeordnet wird (9, 29, 34). Die analgetische Wirkung von Paracetamol ist auch etwas geringer als jene der NSAR, weshalb es überwiegend bei leichten bis milden Schmerzen, oder in Kombination mit einem Opioid-Analgetikum eingesetzt wird (29, 34).

Die unerwünschten Nebenwirkungen, die bei einer Behandlung mit Paracetamol auftreten, sind gering. Paracetamol wird von den meisten Patienten*innen gut vertragen. Vor allem gastrointestinale Nebenwirkungen sind unter der Therapie mit Paracetamol selten. Nebenwirkungen, die dennoch auftreten können, sind eine möglich Erhöhung des Blutdrucks, sowie eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion nach längerer Verabreichung (9, 29). Allerdings gibt es auch eine nicht zu vernachlässigende Nebenwirkung von Paracetamol, welche vorwiegend bei Überdosierung auftritt. Ab einer Tagesdosis von 4g oder höher (bezogen auf Erwachsene) steigt das Risiko einer Lebertoxizität. Dieser durch eine Überdosierung ausgelöste Leberschaden, kann durchaus fatal sein und bei großem Ausmaß oder verzögerter Therapie auch für den/die Patienten/in letal enden (9, 29).

Paracetamol wird sowohl zur Behandlung akuter Schmerzen, intraoperativ und zur Reduktion von postoperativen Schmerzen eingesetzt und ist auch ein wichtiger Bestandteil im Modell der multimodalen Analgesie (13, 34). Verglichen mit einem Placebo führt die Verabreichung von Paracetamol zu einer signifikanten Reduktion von postoperativen Schmerzen, wodurch es auch häufig im Aufwachraum appliziert wird (34, 35). Im perioperativen Gebrauch von Paracetamol zeigen sich außerdem noch weitere Effekte, die mit einer erhöhten Patientenzufriedenheit assoziiert sind. Zum einen führt die Verwendung von Paracetamol zu einer statistisch signifikanten Reduktion im 24-Stunden Verbrauch von Opioidanalgetika (23, 36). Zum anderen ist die perioperative Anwendung von Paracetamol auch mit einer Reduktion an postoperativer Übelkeit und Erbrechen assoziiert (23, 37).

Im Universitätsklinikum Graz wird Paracetamol sowohl intraoperativ, im Aufwachraum, als auch postoperativ auf der Normalstation zur Behandlung von Schmerzen eingesetzt.

2.4.2 Metamizol

Metamizol ist ein Pyrazolonderivat und wird als Analgetikum eingesetzt. Es zählt ebenfalls zur Gruppe der Nichtopioid-Analgetika (30).

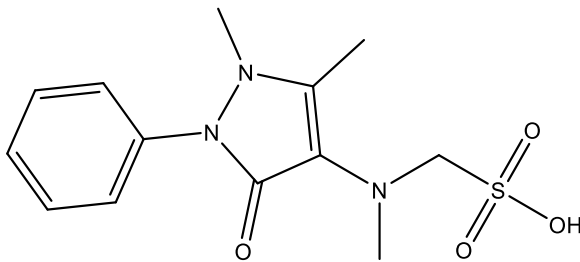


Abbildung 8: chemische Struktur von Metamizol; Quelle: eigene Zeichnung mit ChemDraw® in Anlehnung an (38)

Die beiden Hauptmetaboliten des Metamizols sind 4-N-Methylaminoantipyrin und 4-Aminoantipyrin. Diese beiden Metaboliten sind für die Wirkung von Metamizol verantwortlich, wobei 4-N-Methylaminoantipyrin hauptsächlich für die Wirksamkeit verantwortlich ist (30, 38).

Metamizol verfügt über eine analgetische, antipyretische und auch spasmolytische Wirkung. Der genaue Wirkmechanismus von Metamizol ist bislang ebenfalls noch teilweise ungeklärt (30). Die analgetische Wirkkomponente scheint über eine Hemmung der Cyclooxygenase zustande zu kommen, wobei eine stärkere COX-2 als COX-1 Hemmung gefunden wurde. Der zentral vermittelte analgetische Effekt beruht zumindest zu einem Teil über endogene Opioide (30, 39). Die antipyretische Wirkkomponente wird über die zentrale Hemmung der Cyclooxygenasen vermittelt. Gleich wie Paracetamol verfügt Metamizol, wenn es in therapeutischer Dosierung verabreicht wird, über keine antiinflammatorische Wirkung (30).

Die Nebenwirkungen von Metamizol können einerseits bei zu schneller intravenöser Verabreichung auftreten, wobei es zu einer hypotensiven Reaktion und Blutdruckabfall kommt. Deshalb sollte die i.v.-Applikation mit maximal 500mg/Minute erfolgen (40). Auch allergische Reaktionen gegen Metamizol können vorkommen (9, 30, 40). Eine sehr schwerwiegende Nebenwirkung ist das

Risiko einer Agranulozytose, die unter einer Metamizoltherapie auftreten kann. Darunter versteht man eine Reduktion der Granulozytenanzahl auf unter 500/ μ l Blut, wodurch es klinisch zu Fieber, Halsschmerzen und entzündlichen Schleimhautläsionen, aber auch zu schweren Infektionen wie Pneumonien und einer Sepsis kommen kann (40). Allerdings ist diese Art der Nebenwirkung sehr selten(9, 40).

Metamizol wird, gleich wie Paracetamol, intra- und postoperativ, sowie zur Behandlung von akuten Schmerzen eingesetzt. Die Gabe erfolgt häufig bereits intraoperativ, um direkte postoperative Schmerzen zu reduzieren, hohe Dosen an Opioidanalgetika und den damit einhergehenden Problemen zu vermeiden und die PatientInnenzufriedenheit im Aufwachraum zu erhöhen (30, 40). Dadurch bedingt, dass Metamizol verglichen mit den NSAR ein geringeres Potential für Nebenwirkungen auf den Gastrointestinaltrakt, die Niere und Leber aufweist, ist es möglich diese Substanz bei PatientInnen einzusetzen, die aufgrund von Erkrankungen in diesen Organsystemen eine Kontraindikationen gegen NSAR haben (40, 41).

Metamizol wird im Universitätsklinikum Graz auch sehr häufig eingesetzt. Es findet intraoperativ, postoperativ im Aufwachraum und auch in der postoperativen Periode auf der Normalstation Verwendung.

2.4.3 Diclofenac

Diclofenac ist Derivat der Essigsäure und zählt zu den Nichtsteroidalen-Antirheumatika, kurz NSAR (42, 43). Diclofenac ist im Handel in zwei verschiedenen Salzen erhältlich, nämlich entweder als Diclofenac-Natrium, und als Diclofenac-Kalium. Im Universitätsklinikum Graz wird zur intravenösen Gabe von Diclofenac hauptsächlich das Medikament Neodolpasse ® verwendet, in welchem Diclofenac-Natrium enthalten ist (43).

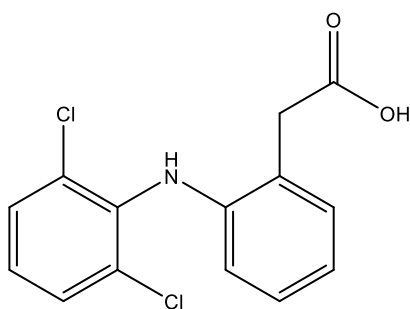


Abbildung 9: chemische Struktur von Diclofenac; Quelle: eigene Zeichnung mit ChemDraw® in Anlehnung an (9)

Diclofenac hemmt, wie auch andere NSAR, die Cyclooxygenasen COX-1 und COX-2, wodurch das für NSAR typische Wirkspektrum zustande kommt. Unter diesem versteht man eine analgetische, antipyretische und antiinflammatorische Wirkung (9, 42). Zusätzlich zur COX-Hemmung zeigt Diclofenac auch noch weitere Wirkungen, wie Interaktionen mit Natrium-, Kalium-, Chlorid und Kalziumkanälen, Hemmung der Substanz-P oder eine Hemmung von NMDA-Rezeptoren. Die klinische Relevanz dieser Wirkungen ist allerdings noch nicht vollständig geklärt (42).

Nebenwirkungen, welcher unter einer Therapie mit Diclofenac auftreten sind vielfältig. Häufige Nebenwirkungen sind eine Beeinträchtigung des Gastrointestinalsystems wobei es zur Gastritis, oberen gastrointestinalen Blutungen, Transaminasenerhöhung und Beeinträchtigung der Leberfunktion kommen kann. Auch kardiovaskuläre Ereignisse wie ein Myokardinfarkt oder eine Verschlechterung der Nierenfunktion können auftreten (9, 42). Deshalb ist es besonders wichtig vor dem perioperativen Einsatz von Diclofenac die Nierenfunktion des/der Patienten/in zu überprüfen. Hat der/die Patient/in bereits eine eingeschränkte Nierenfunktion, ist es sinnvoll die Gabe von Diclofenac genau zu hinterfragen, da bereits eine einmalige Gabe dieser Substanz die Nierenfunktion noch weiter verschlechtern kann (44). Eine weitere für den perioperativen Bereich besonders relevante Nebenwirkung stellt die erhöhte Blutungsneigung dar (42).

Diclofenac wird in der perioperativen Periode zur Behandlung von Schmerzen eingesetzt und ist somit auch Teil der multimodalen Analgesie (13). Diclofenac wird zu diesem Zweck sowohl intraoperativ als auch postoperativ eingesetzt. Durch die Verwendung dieses Wirkstoffes kann der Verbrauch an Opioiden während der perioperativen Periode gesenkt werden (31). Auch eine Reduktion, der vorwiegend mit Opioiden assoziierten Nebenwirkungen Übelkeit und Erbrechen ist mit der postoperativen Verabreichung von NSAR assoziiert (13).

Im Universitätsklinikum Graz haben die Patienten*innen, bei denen während bzw. nach einer Wirbelsäulenoperation Diclofenac appliziert wurde, die Substanz in Form einer Neodolpasse ® Infusion erhalten. Neodolpasse ® ist eine Arzneispezialität, welche die Wirkstoffe Diclofenac und Orphenadrincitrat, einem zentral wirksamen muskelrelaxierenden Wirkstoff, enthält (45). Neodolpasse ®

wurde auch in der postoperativen Betreuung der Patienten*innen auf der Normalstation zur Behandlung postoperativer Schmerzen verwendet.

2.5 Opioid-Analgetika im intraoperativen Gebrauch

Opioide sind ein integraler Bestandteil der perioperativen Schmerztherapie. Sie werden aufgrund ihrer potenten analgetischen Wirkung sowohl intraoperativ als auch postoperativ zur Bekämpfung von akuten, starken Schmerzen eingesetzt (8, 9, 46).

Opioide entfalten ihre Wirkung über spezielle Rezeptoren, den Opioid-Rezeptoren. Diese Rezeptoren finden sich sowohl im peripheren Gewebe als auch im ZNS.

Es sind mehrere Arten von Opioid-Rezeptoren bekannt, die mit griechischen Buchstaben codiert sind, um sie voneinander zu unterscheiden. Wichtige Rezeptortypen sind die my- (μ), kappa- (κ) und delta- (δ) Rezeptoren (46). Die relevantesten Rezeptorsubtypen in Anbetracht einer Schmerztherapie mit Opioiden sind die μ - und κ -Rezeptoren. μ -Rezeptoren kommen primär im Hirnstamm und im medialen Thalamus vor und bewirken eine supraspinale Analgesie. Außerdem sind sie bei Aktivierung auch für Sedierung, morphin-induzierte Atemdepression und Euphorie verantwortlich. κ -Rezeptoren befinden sich im limbischen System, Hirnstamm und Rückenmark und bewirken eine spinale Analgesie. Zusätzlich können sie, wie die μ -Rezeptoren, zur Sedierung, Atemdepression und auch zur Dysphorie führen (8, 46).

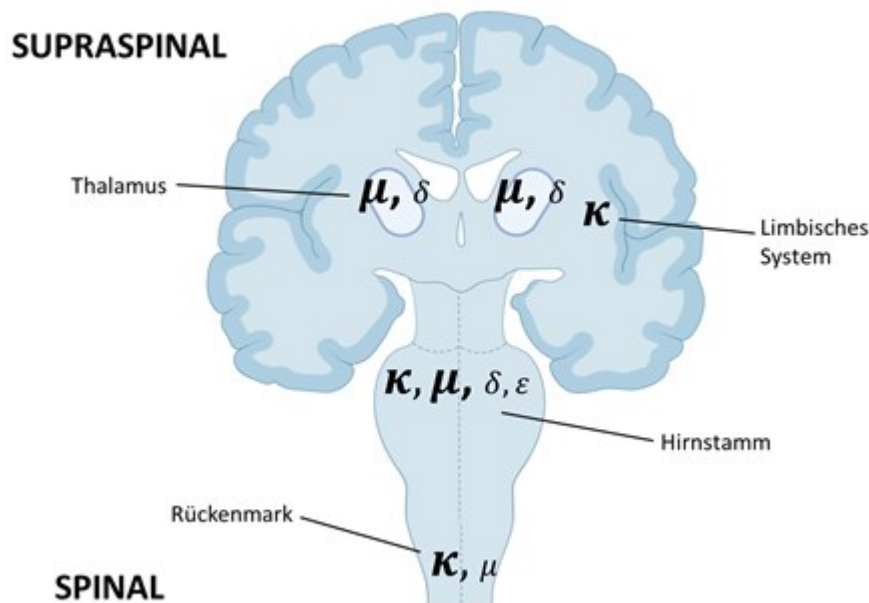


Abbildung 10: Schematische Darstellung der Opioidrezeptorverteilung im ZNS, Quelle: eigene Zeichnung mit Biorender ® in Anlehnung an (47)

Die antinozizeptive Wirkung der Opiode infolge einer Aktivierung von Opioid-Rezeptoren lässt sich im Wesentlichen auf zwei Effekte zurückführen: Einerseits wird die Weiterleitung von afferenten nozizeptiven Signalen im Rückenmark blockiert. Andererseits wird die descendierende Inhibition von nozizeptiven Signalen verstärkt. Ebenfalls werden im Bereich der Amygdala die nozizeptive Wahrnehmung, emotionale Verarbeitung und Stimulierung von Schmerzen durch Opiode gehemmt (28).

Der klinische Gebrauch von Opioiden im Rahmen von Operationen stellt eine wichtige Indikation für diese Substanzklasse dar. Opiode bewirken eine suffiziente Analgesie, sodass Operationen ermöglicht und für die Patienten*innen erträglich gemacht werden (28). Bei chirurgischen Eingriffen besteht die Möglichkeit, dass die Patienten*innen eine Allgemeinanästhesie bekommen. Dabei werden Opiode intravenös appliziert, um als analgetische Medikamentenkomponente die durch die chirurgischen Verfahren verursachten Schmerzreize erträglich zu machen (8, 28). Im Universitätsklinikum Graz werden in der Wirbelsäulenchirurgie vorwiegend zwei Substanzen verwendet, nämlich Remifentanyl und Fentanyl. Beide Substanzen werden intravenös appliziert, wobei Remifentanyl über einen Perfusor und Fentanyl als Boli verabreicht werden.

Auch postoperativ kommen zur Behandlung von schweren Schmerzen Opiode zum Einsatz (26). Im Universitätsklinikum Graz werden zur Behandlung von

postoperativen Schmerzen intraoperativ, sowie im Aufwachraum und gegebenenfalls auch auf der Normalstation Piritramid als Bolus oder Kurzinfusion verabreicht.

Opioide weisen allerdings auch etliche Nebenwirkungen auf. Unter dem Einfluss von Opioiden kann eine Atemdepression auftreten, welche primär durch die Interaktion mit μ -Rezeptoren vermittelt wird. Opioide wirken sich ebenfalls auf das Herz-Kreislaufsystem aus und können zur Bradykardie, sowie zur Senkung der Vor- und Nachlast führen. Eine besonders relevante Nebenwirkung, die den Patientenkomfort im Rahmen von Operationen betrifft, ist das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen durch Opioide. Opioide wirken sich auch auf den Gastrointestinal- und Harntrakt aus. Werden Opioide über eine längere Zeit verabreicht, kann dies zur Toleranzentwicklung und Opioidabhängigkeit führen (8, 9).

In der klinischen Praxis gilt es, die zuvor genannten Nebenwirkung so gut es möglich ist zu vermeiden. Deshalb sollen Opioide nur so lange verabreicht werden, wie es dringend notwendig ist (26). Auch sollen Opioide gemeinsam mit anderen Analgetika und Co-Analgetika verwendet werden. Dadurch kann die Menge an Opioid, die erforderlich ist, um eine ausreichende Analgesie zu erhalten, reduziert werden (16, 28). Im Rahmen dieser Arbeit wird untersucht, ob der Einsatz von Dexamethason als Co-Analgetikum in der Wirbelsäulen Chirurgie zu einer Einsparung an Opioiden führt.

2.5.1 Remifentanyl

Remifentanyl ist ein synthetisch hergestelltes Opioid und gehört zur Gruppe der Aminopiperidinen.

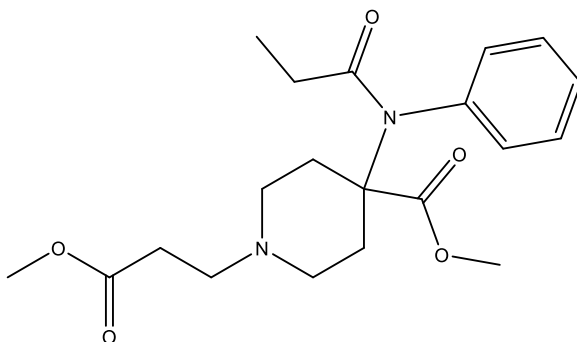


Abbildung 11: chemische Struktur von Remifentanyl; Quelle: eigene Zeichnung mit ChemDraw® in Anlehnung an (48)

Der Wirkmechanismus von Remifentanil beruht auf der Interaktion mit den μ -Rezeptoren. Remifentanil wirkt an diesen Rezeptoren als Agonist, wodurch die analgetische Wirkung dieser Substanz zustande kommt. Als Agonist wird in der Pharmakologie eine Substanz bezeichnet, die bei Interaktion mit dem Rezeptor diesen aktiviert. Die relative Potenz von Remifentanil im Vergleich zu Morphin liegt bei 200 (49). Im Körper wird Remifentanil durch unspezifische Plasma-, sowie Gewebsesterasen abgebaut (49). Das besondere an Remifentanil ist, dass die durch Hydrolyse entstehenden Metaboliten nicht mehr über den μ -Rezeptor wirken können. Deshalb weist Remifentanil eine sehr geringe Halbwertszeit auf. Die kontextsensistive Halbwertszeit, also die Zeit, in der es zu einer Halbierung der Plasmakonzentration des Wirkstoffs nach Beendigung der kontinuierlichen Verabreichung, kommt, liegt lediglich zwischen 3 und 5 Minuten. Aus diesem Grund und dadurch, dass der Wirkungseintritt bereits nach wenigen Minuten erfolgt, ist Remifentanil sehr gut steuerbar. Remifentanil wird im klinischen Gebrauch sehr häufig im Rahmen der Allgemeinanästhesieform TIVA (totale intravenöse Anästhesie) eingesetzt. Hierzu wird die Substanz meist gemeinsam mit Propofol intravenös mittels Perfusor appliziert (8, 48). Am Universitätsklinikum Graz werden Operationen an der Wirbelsäule vorzugsweise in Form einer TIVA mit Remifentanil durchgeführt.

2.5.2 Fentanyl

Fentanyl ist ein komplett synthetisch hergestelltes Opioid-Analgetikum. Fentanyl gehört zur Gruppe der Phenylpiperidine und wirkt als μ -Rezeptor Agonist (50, 51). Fentanyl kann im Gegensatz zu Remifentanil, welches nur intravenös verabreicht werden darf, intravenös, transdermal, transmukosal, transnasal und auch transpulmonal appliziert werden (8, 48).

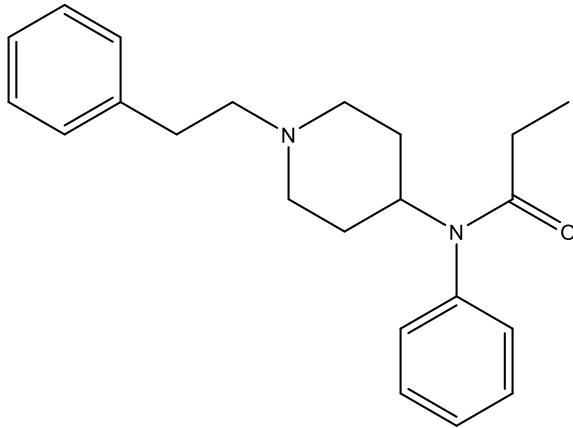


Abbildung 12: chemische Struktur von Fentanyl; Quelle: eigene Zeichnung mit ChemDraw® in Anlehnung an (50)

Bei intravenöser Verabreichung ist Fentanyl ~100-mal potenter als Morphin (51). Der analgetische Effekt von Fentanyl nach i.v.-Injektion tritt bereits nach 1 bis 2 Minuten ein. Dies ist dadurch bedingt, dass die Blut-Hirn-Schranke von Fentanyl sehr schnell durchquert wird. Aufgrund Eigenschaften wie hoher Potenz, schneller Wirkungseintritt und kurzer Wirkungsdauer, ist Fentanyl sehr gut für die intravenöse Analgesie im Rahmen einer Allgemeinanästhesie geeignet (9, 50, 51). Wurde den Patienten*innen, die am Universitätsklinikum Graz an der Wirbelsäule operiert worden sind, während der Allgemeinanästhesie kein Remifentanyl verabreicht, wurde zumeist Fentanyl als Analgetikum verwendet. Fentanyl wird zu diesem Zweck als Bolusinjektion i.v. verabreicht. Auch findet Fentanyl im Zuge der Patienten-kontrollierten Analgesie in der postoperativen Periode Verwendung (9). Jedoch kann Fentanyl nicht nur im perioperativen Kontext, sondern aufgrund anderer Formulierung auch zur Behandlung bei chronischen Schmerzen eingesetzt werden. Dabei wird Fentanyl allerdings nicht parenteral, sondern beispielsweise transdermal, transmukosal oder auch buccal verabreicht (9, 52). Einige Patienten, die in diese Arbeit eingeschlossen wurden, sind präoperativ, wie aus der PNU ersichtlich war, aufgrund chronischer Schmerzen mit transdermal verabreichten Fentanyl behandelt worden.

2.5.3 Piritramid

Piritramid ist ein Opioid, welches zur Gruppe der Aminopiperidine zählt und als reiner μ -Rezeptoragonist wirksam ist. Als Analgetikum weist Piritramid etwa die 0,7-fache analgetische Potenz von Morphin auf (53). Aufgrund seiner analgetischen

Wirkung wird Piritramid zur postoperativen Analgesie, sowie zur Analgosedierung auf Intensivstationen eingesetzt (54).

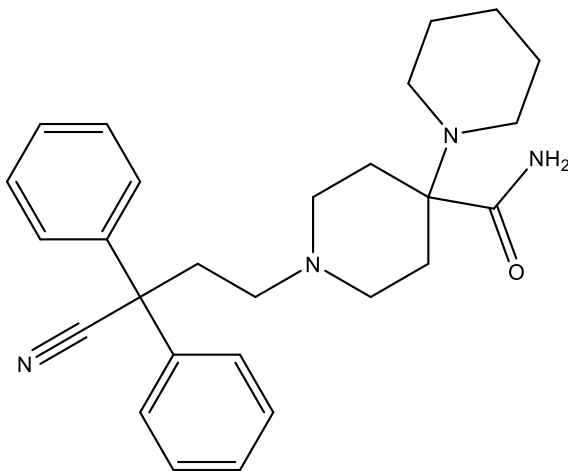


Abbildung 13: chemische Struktur von Piritramid; Quelle: eigene Zeichnung mit ChemDraw® in Anlehnung an (55)

Piritramid ist im Handel ausschließlich als Formulierung zur parenteralen Verabreichung erhältlich und wird zur Behandlung postoperativer Schmerzen i.v. appliziert. Eingesetzt wird Piritramid bei starken und mittelstarken Schmerzen, wie sie nach Operationen häufig vorkommen können. Piritramid kann dabei entweder als Bolus durch eine medizinische Fachkraft verabreicht werden oder im Rahmen einer Patienten-kontrollierten Analgesie von diesem selbst. Die empfohlene Einzeldosis von Piritramid zur postoperativen Schmerztherapie beträgt zwischen 7,5mg und 22,5mg bei i.v. Injektion. Die Wirkungsdauer des Medikaments liegt bei (4-) 6 bis 8 Stunden (54).

Wird eine Allgemeinanästhesie mit Remifentanyl durchgeführt, ist es in der klinischen Praxis häufig der Fall, dass die erste Dosis an Piritramid bereits intraoperativ, noch vor Beendigung des Remifentanyl-Perfusors appliziert wird. Dies ist dadurch begründet, dass Remifentanyl eine sehr kurze Halbwertszeit hat, wodurch auch die analgetische Wirkung bereits kurz nach Beendigung des Perfusors nachlässt. Damit die Patienten*innen postoperativ aber dennoch ausreichend analgetisch abgeschirmt sind, wird kurz vor Beendigung der Operation Piritramid verabreicht, welches die Analgesie weiter aufrechterhält (48). Im Universitätsklinikum Graz werden die Patienten*innen, die starke postoperative Schmerzen angeben, ebenfalls mit Piritramid behandelt. Hierzu wird jenen von medizinischen Fachkräften, welche im Aufwachraum arbeiten, Piritramid als Bolus

verabreicht. Meistens geschieht dies jedoch in Kombination mit einem oder mehreren Nichtopioid-Analgetika. Geben die Patienten*innen nach Verlegung auf die Normalstation erneut starke Schmerzen an, wird ebenfalls Piritramid als Kurzinfusion verabreicht. Meistens werden hierzu 7,5mg als Kurzinfusion appliziert, was bis zu zweimal am Tag wiederholt werden kann.

2.6 Dexamethason

Dexamethason ist Wirkstoff aus der Gruppe der Glukokortikoide mit der chemischen Formel 9-Fluor-16 α -Methylprednisolon (56). Dexamethason ist ein synthetisch hergestelltes Glukokortikoid und weist in etwa die 25- bis 30-fache Potenz von Kortisol auf (8, 56, 57).

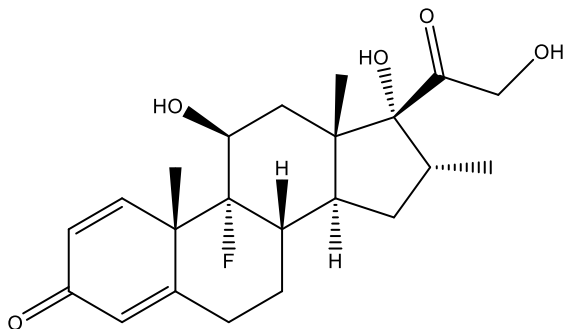


Abbildung 14: chemische Struktur von Dexamethason; Quelle: eigene Zeichnung mit ChemDraw® in Anlehnung an (58)

Die Wirkung von Dexamethason ist jenen der Glukokortikoiden sehr ähnlich. Glukokortikoide sind Steroidhormone, welche im menschlichen Körper physiologisch Vorkommen. Sie werden im Menschen von der Nebenniere produziert und ins Blut abgegeben, wo sie, abhängig vom Zielort, für viele verschiedene Funktionen zuständig sind. Glukokortikoide spielen beispielsweise in der Regulierung des Metabolismus, Entwicklung, Homöostase und Kognition eine Rolle. Aber auch im Rahmen von Entzündungen und entzündlichen Prozessen spielen sie eine wesentliche Rolle (59).

Die Wirkungen der Glukokortikoide, sowohl physiologisch als auch pharmakologisch, werden über einen intrazellulären Rezeptor vermittelt. Aufgrund ihrer Lipophilie können Glukokortikoide die Zellmembran durchqueren und intrazellulär gelangen, wo sie an ihren Rezeptor binden (57). Nun gibt es zwei Wege, wie Glukokortikoide wirken können, nämlich genomisch und nicht-

genomisch (59). Die genomische Wirkung ist die typische Wirkung dieser Substanzgruppe und braucht im Vergleich zur nicht-genomischen Wirkung länger, bis sie zustande kommt. Genomisch bedeutet in diesem Zusammenhang, dass es durch den Komplex aus Glukokortikoid und dazugehörigem Rezeptor zu einer Interaktion mit der DNA im Zellkern kommt und somit auch eine Proteinbiosynthese stattfinden kann (59).

Effekte, welche aufgrund zuvor beschriebenen Wirkmechanismus durch Glukokortikoide ausgelöst werden und für die klinische Praxis von besonderer Bedeutung sind, sind eine Reduktion an proinflammatorischen Zytokinen und gleichzeitige Aktivierung antiinflammatorischer Zytokine. Dadurch werden Entzündungsreaktionen deutlich reduziert (56, 57).

Werden Glukokortikoide aufgrund verschiedenster Indikationen verabreicht, so können auch diverse Nebenwirkungen auftreten. Nebenwirkungen treten insbesondere dann auf, wenn höhere Dosen an Glukokortikoiden angewendet werden, oder diese über einen längeren Zeitraum verabreicht werden (57). Für Glukokortikoide typische Nebenwirkungen sind unter anderem Hyperglykämie, Hypertension, Ödeme, Gewichtszunahme, Osteoporose, Striae an der Haut, Magengeschwüre, Schlaflosigkeit und emotionale Störungen. Ebenfalls kann es durch die Immunsuppression, auch wenn diese bei gewissen Indikationen gewünscht ist, zu einem erhöhten Infektionsrisiko kommen (57). Eine weitere Nebenwirkung ist eine Art Abhängigkeit, welche durch eine langandauernde Therapie mit Glukokortikoiden entsteht. Dabei entsteht eine Störung im endogenen Regelkreis der Glukokortikoidfreisetzung und dies führt zu einer verminderten Sekretion von Kortisol aus der Nebennierenrinde. Um dem entgegenzuwirken, sollen Glukokortikoide stets langsam in ihrer Dosis reduziert werden, bis sie schließlich vollständig abgesetzt werden (57).

2.6.1 Pharmakologischen Eigenschaften

Dexamethason ist ein Wirkstoff, welcher in der klinischen Praxis aufgrund zahlreicher Indikationen häufig eingesetzt wird. Es handelt sich dabei um ein künstlich hergestelltes Glukokortikoid, welches 25- bis 30-mal so stark wirksam ist wie Kortisol (8, 56). Das stark lipophile Dexamethason wird nach intravenöser Applikation zu ca. 80% an Plasmaeiweiße wie Albumin und Transcortin gebunden und kann die Blut-Hirnschranke, als auch die Plazenta überwinden. Die

Halbwertszeit von Dexamethason beträgt 3,5 Stunden. Die Elimination findet hauptsächlich über die Leber statt, wo das lipophile Dexamethason über Hydroxygruppen an Glucuronsäure oder Sulfat gebunden wird, um es wasserlöslicher zu machen und anschließend die Ausscheidung über Galle oder Niere zu ermöglichen (56).

Der Wirkmechanismus von Dexamethason ist im Wesentlichen gleich wie jener der anderen Glukokortikoide. Allerdings weist Dexamethason keinen mineralkortikoiden Effekt auf. Mineralkortikoide Effekte beeinflussen den Salz- und Wasserhaushalt im Körper und führen zur Natriumrückresorption und Kaliumausscheidung über die Niere (9, 57). Die immunsupprimierende und antiinflammatorische Wirkung von Dexamethason ist auf die Interaktion des Wirkstoffes mit dem zugehörigen intrazellulären Glukokortikoidrezeptor zurückzuführen. Wie bereits oben beschrieben, kommt es dadurch sowohl zur Transkription von antiinflammatorischen Proteinen, als auch zur verminderten Transkription proinflammatorischer Proteine (9, 56). Die für die Entzündungsreaktion besonders relevanten Prostaglandine werden unter dem Einfluss von Dexamethason vermindert gebildet, da durch Dexamethason die Expression von COX-2 gehemmt wird (9). Andere Angriffspunkte von Dexamethason zur Entzündungshemmung sind die Hemmung der Expression von Phospholipase A, sowie die Reduktion der Interleukine (IL) 1 und 6, TNF (Tumor-Nekrose-Faktor) und Substanz P. Auch im ZNS ist Dexamethason an Steroidrezeptoren und NMDA-Rezeptoren wirksam und erhöht die Anzahl der Cannabinoidrezeptoren (56, 60, 61).

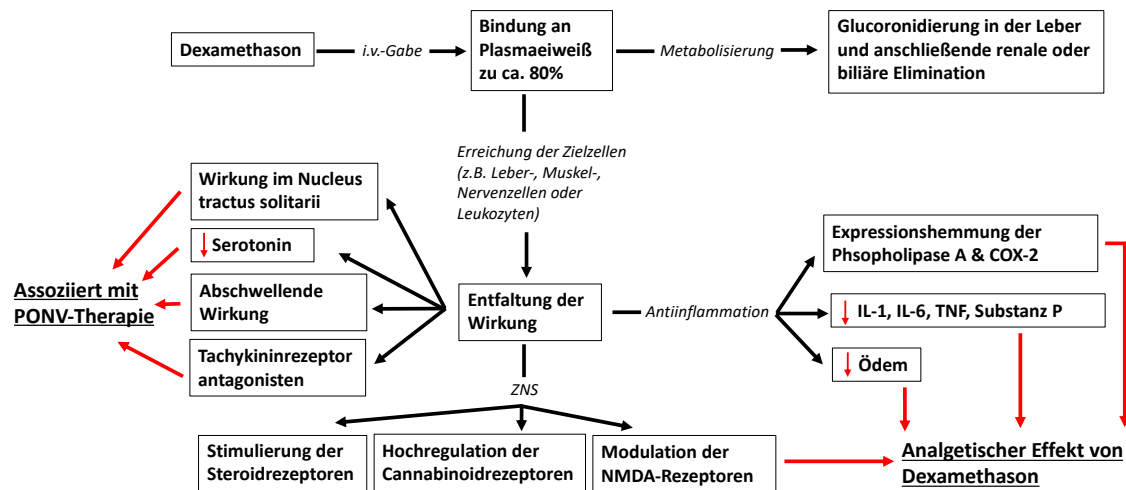


Abbildung 15: Pharmakologie und Wirkungen von Dexamethason; Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an (56)

Die typischen Nebenwirkungen der Glukokortikoide, wie sie zuvor bereits beschrieben wurden, treten nach einmaliger intraoperativer Gabe von Dexamethason nicht auf. Allerdings gibt es selten auch Nebenwirkungen, die bereits bei einmaliger Gabe des Wirkstoffs auftreten und bei der perioperativen Betreuung der Patienten*innen berücksichtigt werden müssen (56, 57). Nebenwirkungen, die bereits nach Einmalgabe auftreten sind eine Erhöhung des Blutglukosespiegels in den ersten 24 Stunden nach Arzneimittelgabe, sowie Blutbildveränderungen wie eine Leukozytose oder Thrombozytose (56). Obwohl das Risiko an postoperativen Blutungen nach Dexamethasongabe nicht erhöht ist, ist dennoch zu bemerken, dass postoperative Blutungen schwerer ausgeprägt sein können (56, 62).

2.6.2 Gebrauch als Analgetikum bzw. Anti-Emetikum

Im perioperativen Bereich wird Dexamethason hauptsächlich für zwei Indikationen eingesetzt, nämlich zur PONV- (postoperative nausea and vomiting) Prophylaxe und Therapie und als Co-Analgetikum (8, 9).

PONV steht für „postoperative nausea and vomiting“ und beschreibt somit einen Zustand, bei dem Patienten*innen perioperativ an Übelkeit und Erbrechen leiden (63). PONV wird von diesen als besonders schwerwiegende Nebenwirkung empfunden (64). Risikofaktoren, die zum Auftreten von Übelkeit und Erbrechen im Rahmen von Operationen führen können, sind weibliches Geschlecht, Nichtraucher, kein Alkoholkonsum und positive PONV-Anamnese. Aber auch

Opiate, volatile Anästhetika und abdominelle oder urologische Eingriffe können zu PONV führen (63). Um das PONV-Risiko einschätzen zu können, wird in der klinischen Praxis der Apfel-Score verwendet. Risikofaktoren, die im Apfel-Score berücksichtigt werden, sind weibliches Geschlecht, Nichtraucher, postoperative Gabe von Opioiden und positive Anamnese für PONV oder Kinetosen. Für jeden einzelnen vorhandenen Risikofaktor wird das Risiko mit 20% angegeben. Falls somit alle vier Risikofaktoren simultan vorliegen sollten, beträgt das PONV-Risiko 80% (65).

Um das PONV-Risiko zu reduzieren können viele verschiedene Methoden angewendet werden. Einerseits kann eine Regionalanästhesie durchgeführt werden. Oder Substanzen, die PONV auslösend wirken, können vermieden werden. Andererseits werden auch Antiemetika eingesetzt, welche bereits intraoperativ verabreicht werden (8, 63). Antiemetika, die für diese Indikation eingesetzt werden können, sind Ondansetron, Metoclopramid, aber auch Dexamethason (8). Dexamethason wird hierfür zumeist als Prophylaxe zur Narkoseeinleitung oder Beginn der Operation in einer Dosierung von 4 bis 8 mg verabreicht, wobei eine Dosierung von 4 bis 5 mg zumeist schon ausreichend ist (8, 56, 63, 66). Dexamethason ist als potentes Antiemetikum sowohl in der PONV-Prophylaxe als auch Therapie etabliert (56, 67, 68).

Allerdings kann Dexamethason perioperativ nicht nur zur PONV-Prophylaxe oder Therapie eingesetzt werden, sondern findet auch als Co-Analgetikum Verwendung (9, 56). Der analgetische Effekt von Dexamethason ist einerseits auf die antiinflammatorische Wirkung des Wirkstoffs zurückzuführen und andererseits kann Dexamethason aufgrund seiner Lipophilie auch die Blut-Hirn-Schranke überwinden und somit zerebral wirksam sein. Als analgetisch wirksame Effekte im ZNS werden sowohl eine Interaktion mit den NMDA-Rezeptoren als auch eine Hochregulation der Cannabinoidrezeptoren diskutiert (56, 60, 61, 69). Eine intraoperative Gabe von Dexamethason bewirkt somit eine Reduktion postoperativer Schmerzen, quantifiziert über eine Reduktion der Werte von Schmerzskalen, sowie eine Verlängerung des Intervalls, bis erstmalig postoperativ ein Analgetikum verabreicht werden muss. Ein kürzerer Aufenthalt im Aufwachraum wurde ebenfalls bemerkt, als auch eine Reduktion im Verbrauch von Opioidanalgetika (7, 70). Nach einmaliger perioperativer Applikation von

Dexamethason wurden auch über keine schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet. So ist die Rate an postoperativen Infektionen oder Wundheilungsstörungen im Vergleich zu Patienten*innen ohne Dexamethason nicht erhöht. Als einziger Unterschied ist eine Erhöhung im 24-Stunden Blutzuckerlevel aufgetreten, welcher bisher allerdings nur bei Patienten*innen nach herzchirurgischen Eingriffen oder nach einer Subarachnoidalblutung mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist (7, 71).

Deshalb ist es möglich und auch sinnvoll Dexamethason im Modell der multimodalen Analgesie einzusetzen, zumal Dexamethason sowohl eine Reduktion an postoperativen Schmerzen bewirkt als auch mit einem verminderten perioperativen Opioidverbrauch vergesellschaftet ist, wodurch zusätzlich eine Verminderung an Opioid-assoziierten Nebenwirkungen erreicht werden kann (8, 69).

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wird untersucht, ob die intraoperative Gabe von Dexamethason bei Eingriffen an der Wirbelsäule einen Einfluss auf den perioperativen Opioidverbrauch und im speziellen auf die Menge an postoperativ notwendigem Piritramid, aufweist.

2.7 Operative Eingriffe in der Wirbelsäulenchirurgie

In diese Studie wurden nur Patienten*innen eingeschlossen, welche sich einer Operation an der Wirbelsäule unterzogen haben. Die Wirbelsäulenchirurgie ist allerdings ein sehr breites Gebiet und es gibt eine Vielzahl an verschiedenen Operationen und Operationstechniken, sowie an dazugehörigen Indikationen. In diesem Kapitel werden jedoch nur die häufigsten Operationen, die bei in dieser Studie eingeschlossenen Patienten*innen durchgeführt wurden, erläutert.

Zu diesen Operationen zählen die Spondylodese, Kyphoplastie und Laminektomie, als auch Metallentfernungen, welche jedoch nicht genauer beschrieben werden.

Neben den Metallentfernungen, welche ebenfalls sehr häufig durchgeführt wurden, war die Spondylodese, zumeist in Kombination mit einer Kyphoplastie, eine sehr oft angewandte Operationstechnik. Die Spondylodese ist eine Operation, bei der zwei Wirbel miteinander verbunden werden mit dem Ziel, dass eine dauerhafte Verknöcherung entsteht (72). Die beiden Wirbel werden also

miteinander fusioniert. Indikationen für die Durchführung einer Spondylodese sind mannigfaltig, wobei häufige Indikationen Instabilität nach Traumen, oder Tumoren, Laminektomien, Degenerationen wie Skoliosen oder Kyphosen, aber auch Spinalkanalstenosen sind (72, 73). Die Operation kann von posterior, anterior und auch von lateral durchgeführt werden. Zu den Techniken, die von dorsal bzw. posterior durchgeführt werden, zählen die PLIF (posteriore lumbale interkorporelle Fusion) und die TLIF (transforaminale lumbale interkorporelle Fusion) (72, 74). Dabei werden über einen dorsalen Zugang eine Laminotomie (Entfernung eines Teils der Lamina eines Wirbelbogens) durchgeführt. Anschließend wird der Duraschlauch mobilisiert und zurückgezogen. Als nächstes wird die Bandscheibe inzidiert und ausgeräumt. Nach anfrischen der Grund und Deckplatten der darüber und darunter liegenden Wirbel wird ein Cage eingebracht. Unter einem Cage versteht man einen intervertebralen Platzhalter, welcher ins Bandscheibenfach eingesetzt wird, mit dem Ziel eine bessere Abstützung nach ventral zu erreichen (72). Diese Cages sind zumeist künstlich hergestellte Implantate, meistens aus Titan oder Polyetheretherketon. Außerdem werden noch die Längsstäbe des internen Fixateurs eingebracht, welche über Pedikelschrauben an den Wirbel fixiert werden (72, 74).

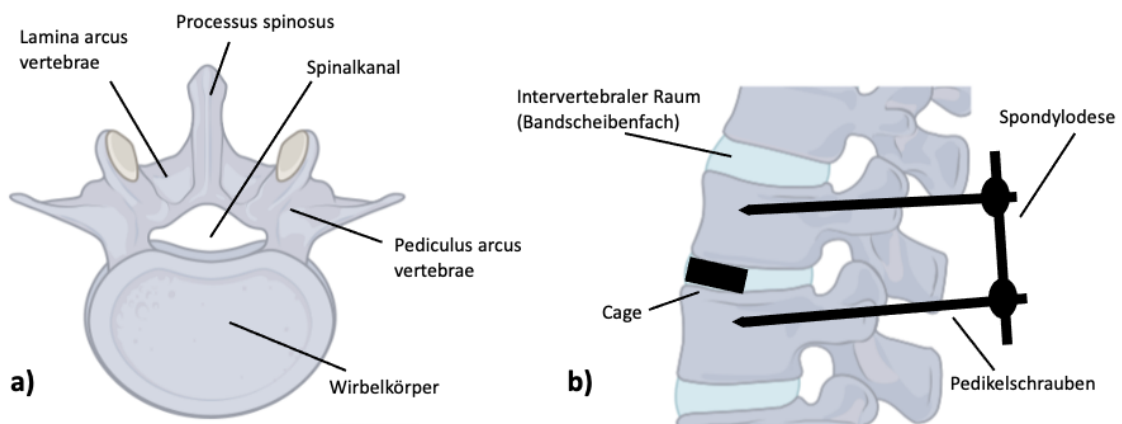


Abbildung 16: a) anatomische Beschreibung eines Wirbels; b) Schematische Darstellung einer Spondylodese; Quelle: eigene Zeichnung mit Biorender ® in Anlehnung an (72)

Zumeist ist diese Operationstechnik jedoch in Kombination mit einer Kyphoplastie durchgeführt worden. Bei einer Kyphoplastie wird ein Wirbelkörper, zum Beispiel durch Zementauffüllung, wieder in seiner Höhe aufgerichtet und somit eine Schmerzreduktion erzielt (75). Ein Grund dafür, dass die Aufrichtung eines Wirbelkörpers notwendig wird, ist beispielsweise eine Wirbelkörperfraktur. Die

Hauptursache für Wirbelkörperfrakturen ist die Osteoporose. Umgekehrt stellen ein Viertel der osteoporotischen Frakturen Wirbelkörperfrakturen dar (76). Ein durch eine Fraktur geschädigter Wirbelkörper hat negative Auswirkungen wie eine geringere Stabilität der Wirbelsäule. Diese Instabilität ist stärker ausgeprägt, wenn der beschädigte Wirbel im thorakolumbalen Übergang, also zwischen den Wirbeln Th10 bis L2, lokalisiert ist. Als Folge der Wirbelkörperfraktur kann es auch zur Kyphose kommen, die wiederum zu Rückenschmerzen führt (75, 76).

Um die Wirbelkörperfraktur zu behandeln, wird eine Kyphoplastie durchgeführt. Dabei wird ein aufblasbarer Ballon in den Wirbelkörper eingebracht. Durch Aufblasen des Ballons wird der Wirbelkörper aufgerichtet und eine Höhle im Inneren erzeugt, welche anschließend mit Konchazement aufgefüllt wird (75, 77). Dadurch wird der Wirbelkörper stabilisiert und eine Schmerzreduktion kann erreicht werden (75, 76).

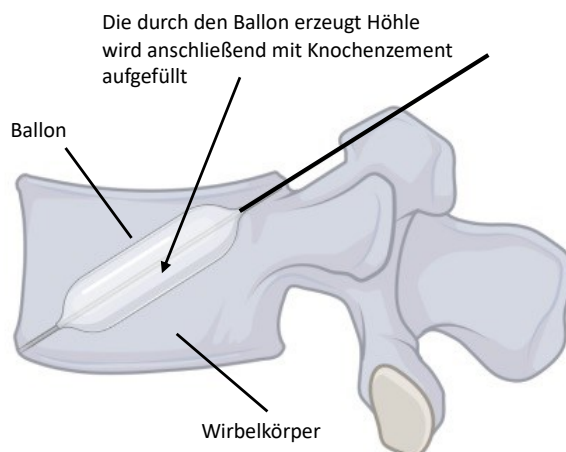


Abbildung 17: Schematische Darstellung einer Kyphoplastie; Quelle: eigene Zeichnung mit Biorender ® in Anlehnung an (77)

Die letzte Operationstechnik, welche in dieser Studie häufiger durchgeführt wurde, ist die Laminektomie. Eine Indikation für eine Laminektomie ist die Spinalkanalstenose, welche durch eine Einengung der im Spinalkanal liegenden Strukturen gekennzeichnet ist (78). Durch die Einengung kommt es zur Kompression von Spinalnerven und somit zu Symptomen wie Taubheit, Schmerzen und auch zu Bewegungseinschränkungen (78). Die chirurgische Behandlung dieser Pathologie ist die Laminektomie. Bei der Laminektomie wird nach dorsalem Zugang eine Resektion von knöchernen Anteilen des Wirbels wie

die Lamina arcus vertebrae, sowie von Ligamenten und muskulären Strukturen durchgeführt (78-80).

2.8 Derzeitige Studienlage im Bereich der Wirbelsäulenchirurgie

In der Literatur konnte gezeigt werden, dass Dexamethason einen analgetischen Effekt aufweist, insbesondere bei Operationen mit einem massiven Gewebstrauma (81). Auch konnte nach intravenöser Applikation von 8 mg Dexamethason eine analgetische Wirksamkeit bei laparoskopischen Cholecystektomien, Schilddrüsenoperationen und Tonsillektomien bei Kindern nachgewiesen werden (81).

In der Wirbelsäulenchirurgie gab es bisher keine einheitlichen Daten zur Anwendung und Wirksamkeit von Dexamethason. In den verschiedenen Studien, die die Wirksamkeit von Dexamethason bei Operationen an der Wirbelsäule untersuchten, fanden sich unterschiedliche Ergebnisse, aber auch Unterschiede in der Studiendurchführung (5, 82-86).

Die Unterschiede in der Studiendurchführung betrafen mehrere Unterpunkte wie beispielsweise Dosierung, Zeitpunkt der Verabreichung, zusätzlich verwendete Medikamente und Zeitpunkte der Datenerhebungen.

In den derzeit publizierten randomisiert-kontrollierten Studien wurde Dexamethason in einer Dosis von 8 bis zu 80 mg jeweils intravenös verabreicht. Auch der Zeitpunkt der Applikation wurde unterschiedlich gewählt. So wurde Dexamethason in 4 Studien präoperativ und somit vor Narkoseeinleitung, in einer Studie gleichzeitig zum Hautschnitt und in der letzten intraoperativ verabreicht (5, 82-86).

Auch wurden nicht immer die gleichen Co-Analgetika verwendet. So ist in einer Studie Dexamethason gemeinsam mit Pregabalin verabreicht worden und in einer anderen gemeinsam mit Celecoxib (82, 85).

Auch die Zeitpunkte der Datenerhebung wie beispielsweise jene der Schmerzwerte, welche anhand von NRS oder VAS gemessen wurden, waren in den Studien verschieden. Aus diesem Grund war es nicht möglich diese 6 Studien direkt miteinander zu vergleichen.

Die in den Studien gefundenen Ergebnisse wiesen jedoch auf eine Wirksamkeit von Dexamethason hin. So konnte in 5 Studien eine Verringerung der postoperativen Schmerzintensität, gemessen mittels NRS oder VAS, gegenüber den Placebo-Gruppen gezeigt werden (82-86). Auch eine Verminderung im postoperativen Opioidverbrauch konnte teilweise gezeigt werden. So gab es in 2 Studien einen signifikant geringeren Verbrauch an postoperativ notwendigem Morphin (5, 83). Ebenso wurde nach Gabe von 40 bis 80 mg Dexamethason eine signifikante Abnahme an perioperativ notwendigem Piritramid beschrieben (82). Außerdem war in einer Studie die Zeit, bis die erste postoperative Gabe eines Analgetikums notwendig wurde, in der Gruppe mit Dexamethason verglichen mit der Placebo-Gruppe signifikant verlängert (86).

Auch wenn die Methoden der bisher durchgeführten Studien sehr unterschiedlich waren, so konnte aufgrund der gewonnenen Ergebnisse eine mögliche Wirksamkeit von Dexamethason in der Wirbelsäulen Chirurgie gezeigt werden. Allerdings bedarf es genauerer Untersuchungen, ob Dexamethason auch wirklich als Co-Analgetikum in der Wirbelsäulen Chirurgie empfohlen werden soll.

3 Material und Methoden

Im Folgenden wird das Ziel, sowie die Durchführung der Studie genau beschrieben. Ebenfalls wird angeführt, welche Patienten*innen in die Studie eingeschlossen wurden, wie die Datenerhebung durchgeführt und welche statistischen Auswertungen vorgenommen wurden. Die jeweiligen Punkte werden in den einzelnen Unterkapiteln separat beschrieben.

3.1 Patientenkollektiv

In die Studie wurden nur Patienten*innen eingeschlossen, welche eine Wirbelsäulenoperation mit den Leistungskürzeln 5-03 und 5-83 erhielten. Es wurden sowohl männliche als auch weibliche Patienten berücksichtigt. Der Zeitrahmen der Auswahl der Studienteilnehmer*innen war zwischen dem Umzug in das neue Chirurgie Gebäude im Jahr 2017 und dem 15.11.2020. Die erste Operation erfolgte am 1.11.2017 und die letzte am 3.9.2019.

Als weiteres Einschlusskriterium zählte ein Alter zwischen 18 und 90 Jahren.

Nachfolgende Ausschlusskriterien wurden festgelegt:

- Postoperativer Aufenthalt auf einer Intensivstation
- Inanspruchnahme einer Patienten-Kontrollierten-Analgesie-Pumpe
- Zwei oder mehrere Operationen in einem Abstand von fünf oder weniger Tagen zueinander
- Postoperative Verlegung in ein anderes Krankenhaus zur weiteren Versorgung
- Fehlen von Narkose-, oder Aufwachraum-Protokollen, sowie von Fieberkurven in „Medocs“

Anhand der oben beschriebenen Einschlusskriterien wurde vom Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation an der Medizinischen Universität Graz eine Datenabfrage über geeignete Patienten*innen durchgeführt.

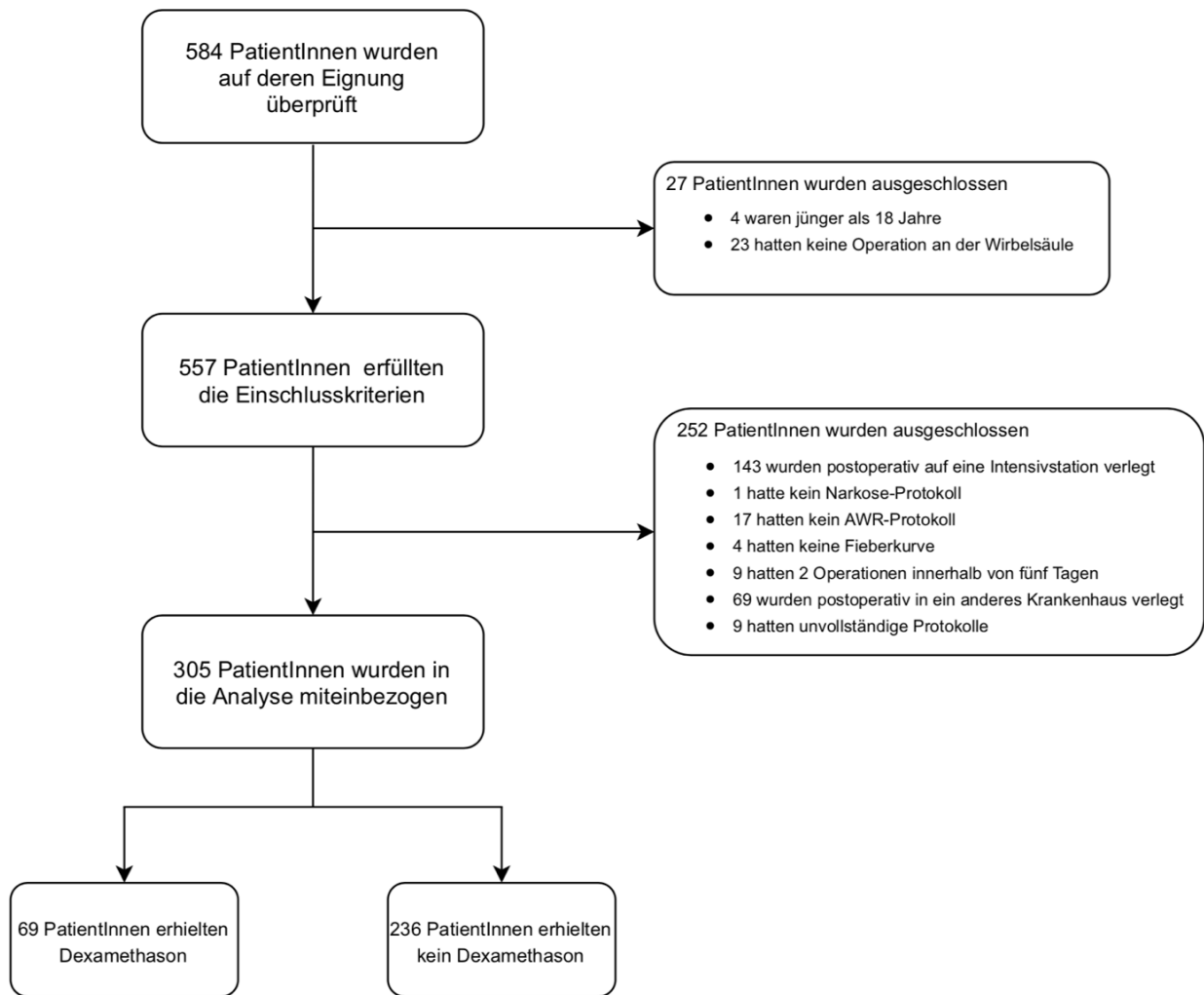


Abbildung 18: Auswahl der Patienten*innen für die statistische Analyse

Insgesamt wurden 584 Patienten*innen auf deren Eignung überprüft. Von diesen wurden in einem ersten Verfahren 27 ausgeschlossen, weil 4 Patienten*innen jünger als 18 Jahre waren und 23 nicht an der Wirbelsäule operiert wurden. In einem zweiten Verfahren wurden dann weitere 252 Patienten*innen aus diversen Gründen ausgeschlossen. Die häufigsten Gründe für einen Ausschluss war eine postoperative Betreuung auf einer Intensivstation, eine postoperative Verlegung in ein anderes Krankenhaus oder das Fehlen von Dokumenten wie dem AWR-Protokoll, Narkoseprotokoll oder der Fieberkurve in „Medocs“, sowie unvollständige Protokolle.

Die übrigen 305 Patienten*innen wurden in die Studie eingeschlossen und in zwei Gruppen aufgeteilt. Eine Gruppe erhielt intraoperativ Dexamethason intravenös (Gruppe *Dexamethason*), die andere Gruppe nicht (Gruppe *Kein Dexamethason*).

Insgesamt erhielten 69 Patienten*innen intraoperativ Dexamethason und 236 kein Dexamethason.

Um die Studie in dieser Form auch durchführen zu dürfen, bedurfte es eines positiven Votums durch die Ethikkommission an der Medizinischen Universität Graz. Dieses Votum wurde am 9. April 2021 von der Ethikkommission unter dem Vorsitz von Univ.Prof. DI Dr. Josef Haas (EK-Nummer: 33-198 ex 20/21) erteilt.

3.2 Durchführung der Datenerhebung

Vor Beginn der Datenauslese wurde eine Excel-Tabelle erstellt, in welcher die für diese Studie relevanten Punkte beschrieben wurden. Anhand dieser Punkte wurden die im KAGes-Programm „Medocs“ gespeicherten Patientendaten der in Frage kommenden PatientInnen durchsucht.

Für die Datenerhebung relevante Dokumente waren die (elektronischen) Krankenakten, PNU-, Narkose-, sowie Aufwachraumprotokolle. Die Fieberkurven, als auch die ärztlichen Entlassungsbriefe wurden ebenfalls zum Generieren der Daten herangezogen.

Einen Überblick darüber, welche Daten im speziellen erhoben wurden, ist im Anhang in Tabelle 12 dargestellt.

Probleme, die im Rahmen der Datenerhebung auftraten, hatten Großteils mit fehlenden, oder nicht lesbaren Aufzeichnungen zu tun. Bei einem Patienten wurde kein ASA-Status im PNU-, sowie Narkoseprotokoll vermerkt. Bei weiteren zwei PatientInnen war in den Aufwachraumprotokollen kein NRS eingetragen worden. Vier PatientInnen konnten nicht berücksichtigt werden, da keine eingescannten Fieberkurven zur Verfügung standen und bei 17 weiteren Patienten*innen waren keine Aufwachraumprotokolle in „Medocs“ abgespeichert.

Bei der Auswertung einiger Fieberkurven kam es zu Problemen in Bezug auf deren Lesbarkeit. Manche handgeschriebenen Aufzeichnungen waren schwer lesbar, wodurch keine vollständig korrekte Auslese der Daten möglich war.

Tippfehler, die möglicherweise beim Erstellen bzw. bei der Eingabe von Patientendaten in die Excel-Tabelle aufgetreten sind, können nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Alle erhobenen Patientendaten wurden in pseudoanonymisierter Form in der Excel-Tabelle gespeichert. Die Tabelle selbst wurde aus Gründen des Datenschutzes auf einem Computer gespeichert, zu dem nur autorisierte Personen eine Zugriffsberechtigung haben.

3.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit dem Programm „IBM SPSS Statistics 26“.

Die Daten wurden als erstes mithilfe der deskriptiven Statistik untersucht und genau beschrieben. Zu diesem Zweck wurde abhängig von der Verteilung (parametrisch bzw. nicht-parametrische Daten) und Skalierung (Nominal-, Ordinal- und metrische Skala) der Mittelwert und die Standardabweichung, sowie der Median und die Quartilen verwendet. Zur übersichtlicheren Darstellung der Lage- und Streuungsmaße wurden Tabellen, Grafiken und Diagramme erstellt.

Die Hauptzielgröße lautete folgend:

Die kumulative Dosis an Opioid-Analgetika innerhalb der ersten fünf postoperativen Tage in Milligramm in Morphin- oder Piritramid-Äquivalenten.

Von speziellem Interesse waren hier folgende Punkte:

- die kumulative Dosis von Piritramid am OP-Tag (intraoperativ + Aufwachraum + Station am OP-Tag)
- die kumulative Dosis von Piritramid während den ersten fünf postoperativen Tagen (OP-Tag + 1. bis 5. postoperativen Tag)
- die kumulative Opiat-Dosis (kumulatives Piritramid während den ersten fünf postoperativen Tagen + intraoperativ verabreichtes Remifentanyl/Fentanyl in Piritramid-Äquivalenten)

Betreffend den Vergleich der Hauptzielgrößen wurde folgende Nullhypothese angenommen:

*Es gibt keinen Unterschied in der postoperativen kumulativen Dosis an Opioiden zwischen Patient*innen, die intraoperativ Dexamethason erhalten und jenen, die keines erhalten haben.*

Die Alternativhypothese lautet:

*Es gibt einen Unterschied in der postoperativen kumulativen Dosis an Opioiden zwischen Patienten*innen, die intraoperativ Dexamethason erhalten und jenen, die keines erhalten haben.*

Für die statistische Analyse der Hauptzielgrößen wurde vorab die Skalierung und Verteilung der erhobenen Daten bestimmt.

Die kumulative Dosis an Opioiden war verhältnisskaliert. Zur Prüfung auf Normalverteilung wurde der Shapiro-Wilk-Test verwendet. Je nach Ergebnis des Shapiro-Wilk-Tests wurde anschließend der t-Test für unabhängige Stichproben bei Normalverteilung, oder wenn keine Normalverteilung vorlag, der Mann-Whitney-U Test verwendet.

Folgende Nebenzielgrößen wurden festgelegt:

- Aufenthaltsdauer im Aufwachraum in Minuten
- Dauer des postoperativen stationären Aufenthalts in Tagen
- Maximaler postoperativer NRS im Aufwachraum
- Auftreten einer Pneumonie innerhalb von 28 Tagen postoperativ

Für die Berechnung der Nebenzielgrößen wurde je nach Skalierung und Verteilung der Daten ein darauf angepasstes Testverfahren gewählt.

Die *Aufenthaltsdauer im Aufwachraum* als auch der *postoperative stationäre Krankenhausaufenthalt* waren verhältnisskaliert. Je nach Ergebnis des Shapiro-Wilk-Tests wurde zur Berechnung entweder der t-Test für unabhängige Stichproben oder der Mann-Whitney-U Test verwendet.

Der *postoperative NRS* ist ordinalskaliert und somit eine qualitative Zielgröße, weshalb der Chi-Quadrat-Test angewendet wurde.

Zusätzlich erfolgten weitere Subgruppenanalysen:

Folgende Unterschiede im postoperativen Verbrauch von Opioiden wurden untersucht:

1. Unterschied zwischen
 - a. dem einmaligen Erhalt von Dexamethason im Rahmen des operativen Eingriffs zu
 - b. mehreren perioperativen Bolusgaben von Dexamethason, beispielsweise im Rahmen einer Dexamethason-Dauertherapie.
2. Unterschied zwischen
 - a. dem Erhalt von Dexamethason bei Patienten*innen mit gleichzeitiger Einnahme von chronischen Opioiden zu
 - b. dem Erhalt von Dexamethason bei Patienten*innen ohne gleichzeitige Einnahme von chronischen Opioiden.
3. Unterschied zwischen Patienten*innen mit chronischer Opioidaufnahme und
 - a. der intraoperativen Gabe von Dexamethason zu
 - b. ohne intraoperativ verabreichten Dexamethason.

Auch wurde im Rahmen der Subgruppenanalysen überprüft, ob es bei Patienten*innen die Diabetes mellitus und Dexamethason erhielten zu einem signifikant geänderten Verbrauch an postoperativen Opioiden kam (Alternativhypothese), im Vergleich zu jenen die keinen Diabetes mellitus aufwiesen und ebenfalls intraoperativ Dexamethason erhielten.

Die Nullhypothese lautete in diesem Fall: Es gibt keinen Unterschied in der postoperativen kumulativen Dosis an Opioiden bei Patienten*innen, die an Diabetes mellitus leiden und intraoperativ Dexamethason erhielten, im Vergleich zu jenen, die nicht an Diabetes mellitus leiden und intraoperativ Dexamethason erhielten.

Bei Patienten*innen mit Diabetes mellitus wurde ebenfalls untersucht, ob es einen Unterschied im Opioid-Verbrauch zwischen Patienten*innen, die an Diabetes mellitus leiden und intraoperativ Dexamethason erhielten und jenen, die auch an Diabetes mellitus leiden, aber intraoperativ kein Dexamethason erhielten, gibt.

Für alle statistischen Tests betrug die Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha=0,05$.

4 Resultate

4.1 Demografische Daten

Ein Überblick über die demografischen Daten und die Patientencharakteristika ist in Tabelle 1 gegeben.

	Dexamethason	Kein Dexamethason	Total
Alter in Jahren (SD)	58 (17)	57 (16)	57 (16)
Gewicht in kg (SD)	74 (16)	77 (16)	77 (16)
BMI in kg/m ² (SD)	25,46 (4,34)	26,43 (4,59)	26,21 (4,55)
Anzahl Geschlecht			
männlich (%)	30 (17,1)	145 (82,9)	175 (57,4)
weiblich (%)	39 (30,0)	91 (70,0)	130 (42,6)
OP			
Dese/Kyphoplastie (%)	43 (23,8)	138 (76,2)	181 (59,3)
Laminektomie (%)	7 (38,9)	11 (61,1)	18 (5,9)
Metallentfernung (%)	13 (16,9)	64 (83,1)	77 (25,2)
Sonstige (%)	6 (20,7)	23 (79,3)	29 (9,5)
ASA			
1 (%)	17 (23,9)	54 (76,1)	71 (23,3)
2 (%)	23 (18,9)	99 (81,1)	122 (40,0)
3 (%)	26 (26,3)	73 (73,7)	99 (32,5)
4 (%)	3 (23,1)	10 (76,9)	13 (4,3)
Antikoagulation (%)	15 (39,5)	23 (60,5)	38 (12,5)
Thrombozytenfunktionshemmer (%)	7 (14)	43 (86)	50 (16,4)
Betablocker (%)	15 (24,6)	46 (75,4)	61 (20)
Psychopharmaka (%)	16 (17,8)	74 (82,2)	90 (29,5)
Diabetes mellitus (%)	8 (26,7)	22 (73,3)	30 (9,8)
Pneumonie bis max. 28 Tage post.-OP (%)	1 (33,3)	2 (66,7)	3 (1,0)
Chronische Opioide			
chronische Opioideinnahme (%)	24 (27,9)	62 (72,1)	86 (28,2)
2 chronische Opioidpräparate (%)	7 (17,5)	33 (82,5)	40 (13,1)
3 chronische Opioidpräparate (%)	0 (0)	3 (100)	3 (1,0)

Tabelle 1: Demografische Daten und Patientencharakteristika

Von den 305 in die Studie eingeschlossenen Patienten*innen waren 175 (57,4%) männlich und 130 (42,6%) weiblich. In der *Dexamethason*-Gruppe waren 30 männliche und 39 weibliche PatientInnen, wohingegen in der *Kein Dexamethason*-Gruppe mit 145 männlichen und 91 weiblichen mehr männliche als weibliche Patienten*innen waren.

Von den Operationsarten waren in Tabelle 1 nur die 3 Häufigsten genannt und die selteneren zur Kategorie *Sonstige* zusammengefasst. In die Kategorie *Sonstige* waren beispielsweise Operationen wie Revisionen bei Verplattungen, Dislokationen (beispielsweise einer Cage-Dislokation) oder lokalen Infektionen, aber auch Dens-Verschraubungen oder eine Chordom-Resektion zusammengefasst.

Häufige von Patienten*innen in der Studienpopulation eingenommene Medikamente gehörten zu den in Tabelle 1 aufgelisteten Medikamentenklassen. Eine chronische Einnahme von Opioiden wurde bei 86 (28,2%) Patienten*innen beobachtet. Von diesen 86 Patienten*innen hatten 40 (13,1%) gleichzeitig 2 verschiedene Präparate an Opioidanalgetika eingenommen und 3 (1%) Patienten*innen sogar gleichzeitig 3 verschiedene Präparate. Hatten die Patienten*innen mehrere Opioidanalgetika gleichzeitig eingenommen, so waren es entweder verschiedene Wirkstoffe oder auch der gleiche Wirkstoff, wobei dann meistens eine Retard-Präparat und ein Präparat mit geringerer Dosierung zur akuten Behandlung von Schmerzspitzen verschrieben wurden.

Insgesamt waren 30 (9,8%) Studienteilnehmer*innen an Diabetes mellitus erkrankt. Hierbei wurde kein Unterschied gemacht, ob es sich um einen Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 handelt, im Falle eines Typ 2 wurde auch nicht unterschieden, ob eine Behandlung mit Insulin oder oralen Antidiabetika stattfand.

Bei 1% der operierten Patienten*innen trat postoperativ eine Pneumonie auf. Davon waren 2 Pneumonien in der Gruppe *Kein Dexamethason* und nur 1 Patient/Patientin aus der Gruppe *Dexamethason* war postoperativ an einer Pneumonie erkrankt. Da die Fallzahlen mit 3 Patienten*innen so gering waren,

konnte hierfür keine weitere aussagekräftige statistische Analyse durchgeführt werden.

4.2 Perioperative Daten

	Dexamethason	Kein Dexamethason	Total
OP-Dauer in Minuten	112 (17-352)	100 (19-315)	102 (17-352)
Aufenthaltsdauer LKH in Tagen	6 (1-29)	5 (1-43)	6 (1-43)
Aufenthaltsdauer AWR in Minuten	173 (68-1159)	139 (59-989)	146 (59-1159)
Opiat-Dosis intraoperativ			
Remifentanyl intraop. in Milligramm	1,38 (0,05-6,06)	1,34 (0,31-6,1)	1,35 (0,05-6,1)
Fentanyl intraop. in Mikrogramm	100 (100-700)	150 (100-750)	150 (100-750)
Nichtopiod Analgetika-Dosis perioperativ			
Novalgin-Dosis periop. in g	1 (0,5-4)	1 (1-4)	1 (0,5-4)
Neodolpasse-Dosis periop. in ml	250 (100-500)	250 (50-500)	250 (50-500)
Paracetamol-Dosis periop. in g	1 (0,5-1)	1	1 (0,5-1)

Tabelle 2: Aufenthaltsdauern und verabreichte Medikamente

Der Median der OP-Dauer, welche in Minuten angegeben wurde, lag bei 102 Minuten. Die kürzeste OP dauerte 17 Minuten, wohingegen die längste OP eine Dauer von 352 Minuten aufwies.

Die Aufenthaltsdauer im AWR betrug im Median 146 Minuten und reichte von 59 bis hin zu 1159 Minuten.

Der Krankenhausaufenthalt der Patienten*innen zeigte einen Median von 6 Tagen. Der Krankenhausaufenthalt beschreibt die Aufenthaltsdauer vom OP-Tag, dieser zählte als Tag 0, bis zum Tag der Entlassung nach Hause. Patienten*innen, die nach dem Aufenthalt am LKH-Univ. Klinikum Graz in ein anderes Krankenhaus weiter oder wieder zurück überstellt wurden, wurden bereits im Vorfeld ausgeschlossen.

Betrachtet man die Aufenthaltsdauern in den Gruppen *Dexamethason* und *Kein Dexamethason*, so wie in Tabelle 2 ersichtlich, dass sowohl der Median der OP-Dauer als auch der Aufenthaltsdauern im AWR und im Krankenhaus jeweils in der Gruppe der Patienten*innen mit Dexamethason größer ist als in der anderen.

Tabelle 2 zeigt, dass von den Patienten*innen, die intraoperativ Remifentanyl erhielten, der Median der verabreichten Dosis bei 1,35mg lag. Der Median der intraoperativ applizierten Fentanyl-dosis lag bei 150mg.

Zu den perioperativ gegebenen Nichtopioid-Analgetika zählten jene Analgetika, die entweder intraoperativ oder im Aufwachraum verabreicht wurden. Die typisch verabreichten Nichtopioid-Analgetika im LKH-Univ. Klinikum Graz waren Paracetamol, Novalgin und Diclofenac in Form einer Neodolpasse Infusionslösung.

	Dexamethason	Kein Dexamethason
maximaler NRS		
Ruhe	2 (0 - 7)	2 (0 - 9)
Belastung	3 (0 - 8)	3 (0 - 9)
minimaler NRS		
Ruhe	1 (0 - 4)	1 (0 - 5)
Belastung	2 (0 - 5)	2 (0 - 6)

Tabelle 3: Schmerzwerte im AWR anhand des NRS

In obenstehender Tabelle 3 wurden die maximalen und minimalen NRS-Werte eingetragen, welche die Patienten*innen der Studienpopulation angaben.

Es ist ersichtlich, dass die Mediane in den beiden Gruppen sowohl beim maximalen als auch beim minimalen NRS genau gleich waren. Ein geringer Unterschied war lediglich in der Spannweite zu erkennen, welche bei der Gruppe, die kein Dexamethason erhielten, etwas größer war und höhere Maximalwerte verzeichnete.

	Dexamethason	Kein Dexamethason	Total
Piritramid intraop. in mg	10 (3-30)	10 (2-30)	10 (2-30)
Piritramid AWR in mg	11,5 (3-87)	12 (2-41)	12 (2-87)
Piritramid am OP-Tag in mg	21 (7-124,5)	24 (2-56)	23 (2-124,5)
Piritramid am 1. post-OP Tag in mg	7,5 (7,5-22,5)	7,5 (7,5-30)	7,5 (7,5-30)
Piritramid am 2. post-OP Tag in mg	7,5 (7,5-15)	7,5 (7,5-37,5)	7,5 (7,5-37,5)
Piritramid am 3. post-OP Tag in mg	7,5 (7,5-22,5)	7,5 (7,5-30)	7,5 (7,5-30)
Piritramid am 4. post-OP Tag in mg	7,5 (7,5-22,5)	7,5 (7,5-30)	7,5 (7,5-30)
Piritramid am 5. post-OP Tag in mg	7,5 (7,5-22,5)	7,5 (7,5-45)	7,5 (7,5-45)

Tabelle 4: Peri- und postoperativer Verbrauch von Piritramid

Der Median des intraoperativ applizierten Piritramids lag bei 10mg in der gesamten Studienpopulation. Jedoch lagen bezogen auf die beiden Gruppen *Dexamethason* und *Kein Dexamethason* die Mediane bei 10mg und die Spannweite mit 2mg beziehungsweise 3mg bis zu 30mg war in beiden Gruppen sehr ähnlich.

Die Mediane von 12mg und 11,5mg an verbrauchten Piritramid im AWR waren in beiden Gruppen als auch in der Studienpopulation annähernd gleich. Ein merklicher Unterschied fand sich nur in der Maximaldosis, denn hier betrug die Maximaldosis von Piritramid im AWR bei der Gruppe mit Dexamethason 87mg und in der Gruppe ohne Dexamethason nur 41mg.

Als „Piritramid am OP-Tag“ war jene Dosis gemeint, die sich durch Addition der Dosen intraoperativ, im Aufwachraum und auf der Station am OP-Tag ergab. Hier lag der Median bei 23mg.

4.2.1 Intraoperativ verabreichtes Dexamethason

Von den 305 Patienten*innen der Studienpopulation erhielten, siehe Tabelle 5, nur 69 (22,6%) intraoperativ Dexamethason und wurden somit in die Gruppe *Dexamethason* eingeschlossen.

Operierte Patienten	
Dexamethason intraoperativ (%)	69 (22,6)
Kein Dexamethason intraoperativ (%)	236 (77,4)
Total (%)	305 (100)
Aufschlüsselung nach Dexamethason-Dosis	
4 mg Dexamethason	41
8 mg Dexamethason	25
16 mg Dexamethason	2
40 mg Dexamethason	1
PatientInnen mit Dexamethason-Dauertherapie	12

Tabelle 5: Patienten*innen mit intraoperativer Gabe von Dexamethason und Aufschlüsselung nach Dosis

236 (77,4%) Patienten*innen erhielten kein Dexamethason und wurden der Gruppe *Kein Dexamethason* zugeteilt.

Von den 69 Patienten*innen aus der Dexamethason-Gruppe erhielten nicht alle intraoperativ die gleiche Dosis.

Hierbei wurden:

- 41 Patienten*innen eine Dosis von 4mg,
- 25 Patienten*innen 8mg,
- 2 Patienten*innen 16mg und
- 1 Patienten/in 40mg

verabreicht.

In Summe hatten 12 Patienten*innen eine Dexamethason-Dauertherapie. Dies waren, wie aus der Fieberkurve ersichtlich war, vor allem Patienten*innen, die zu diesem Zeitpunkt eine Tumorerkrankung aufwiesen.

4.3 Hauptziele

Als Hauptziel wurde die kumulative Dosis an Opioid-Analgetika innerhalb der ersten fünf postoperativen Tage in Milligramm Piritramid-Äquivalenten festgelegt. Hierbei wurden jedoch drei verschiedene Punkte unterschieden und berechnet:

1. Die kumulative Dosis von Piritramid am OP-Tag (intraoperativ + Aufwachraum + Station am OP-Tag)

2. Die kumulative Dosis von Piritramid während den ersten fünf postoperativen Tagen (OP-Tag + 1. bis 5. postoperativen Tag)
3. Die kumulative Opiat-Dosis (kumulatives Piritramid während den ersten fünf postoperativen Tagen + intraoperativ verabreichtes Remifentanyl/Fentanyl in Piritramid-Äquivalenten)

4.3.1 Kumulative Dosis von Piritramid am OP-Tag

In Abbildung 19 wird der kumulative Piritramidverbrauch der beiden Gruppen *Dexamethason* und *Kein Dexamethason* gegenübergestellt.

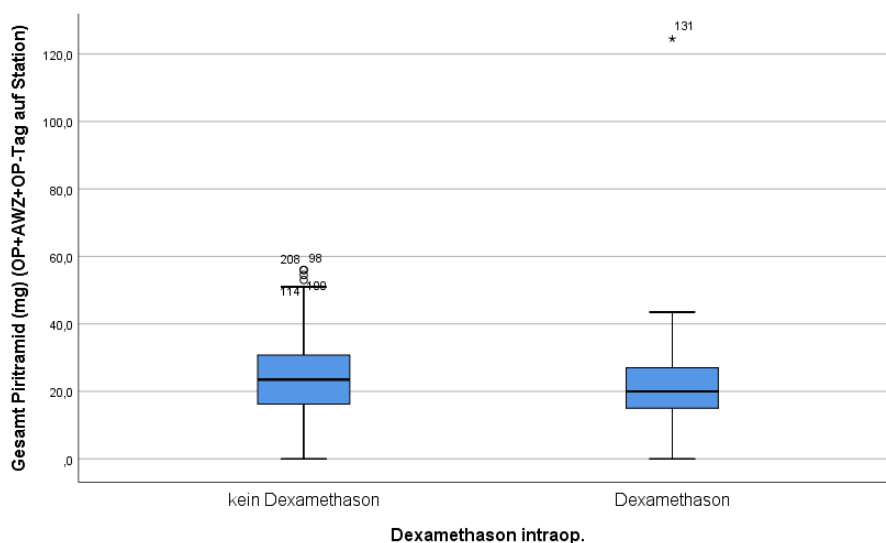


Abbildung 19: Kumulativer Piritramidverbrauch am OP-Tag in beiden Gruppen

Die asymptotische 2-seitige Signifikanz betrug 0,012 und war somit kleiner als die Irrtumswahrscheinlichkeit α , weshalb von einem signifikanten Unterschied im Piritramidverbrauch am OP-Tag zwischen den beiden Gruppen ausgegangen wurde.

			Minimum	Perzentil 25	Median	Perzentil 75	Maximum
Dexamethason intraop.	kein Dexamethason	Gesamt Piritramid (mg) (OP+AWZ+OP-Tag auf Station)	,0	16,3	23,5	30,8	56,0
	Dexamethason	Gesamt Piritramid (mg) (OP+AWZ+OP-Tag auf Station)	,0	15,0	20,0	27,0	124,5

Tabelle 6: Kumulativer Piritramidverbrauch am OP-Tag zwischen Gruppen Dexamethason und Kein Dexamethason

Der Median des Piritramidverbrauchs in der Dexamethason-Gruppe lag bei 20mg, während jener in der Kein Dexamethason-Gruppe höher war und 23,5mg betrug. Auch die 25. und 75. Perzentilen waren in der Dexamethason-Gruppe geringer als in der Kein Dexamethason-Gruppe. Der Piritramidverbrauch in der Gruppe *Dexamethason* war somit signifikant geringer als in der Gruppe *Kein Dexamethason*.

4.3.2 Kumulative Dosis von Piritramid während den ersten fünf postoperativen Tagen

In Abbildung 20 wird der Piritramidverbrauch in den ersten fünf postoperativen Tagen von beiden Gruppen mittels Boxplot gegenübergestellt.

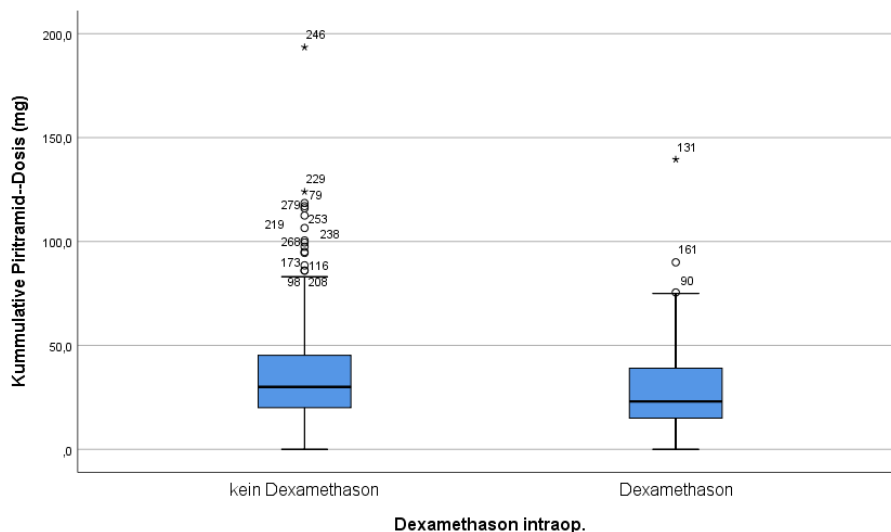


Abbildung 20: Kumulativer Piritramidverbrauch in den ersten fünf postoperativen Tagen in beiden Gruppen

Die asymptotische 2-seitige Signifikanz betrug 0,02 und war somit kleiner als die Irrtumswahrscheinlichkeit, weshalb von einem signifikanten Unterschied im Piritramidverbrauch zwischen den beiden Gruppen ausgegangen wurde.

			Minimum	Perzentil 25	Median	Perzentil 75	Maximum
Dexamethason intraop.	kein Dexamethason	Kummulative Piritramid--Dosis (mg)	,0	20,0	30,0	45,3	193,5
	Dexamethason	Kummulative Piritramid--Dosis (mg)	,0	15,0	23,0	39,0	139,5

Tabelle 7: Kumulativer Piritramidverbrauch in den ersten fünf postoperativen Tagen zwischen Gruppen Dexamethason und Kein Dexamethason

Tabelle 7 zeigt, dass der Median des Piritramidverbrauchs in der Gruppe *Dexamethason* bei 23mg, wohingegen der Median in der Gruppe *Kein Dexamethason* bei 30mg lag.

Der Piritramidverbrauch in den ersten fünf postoperativen Tagen war aufgrund des errechneten P-Wertes von 0,02 in der Gruppe *Dexamethason* signifikant geringer als in der Gruppe *Kein Dexamethason*.

4.3.3 Kumulative Opiat-Dosis

Wie in Abbildung 21 ersichtlich ist, war sowohl der Median als auch das 25. und 75. Perzentil in der Dexamethason-Gruppe größer als in der Kein Dexamethason-Gruppe. Der Median in der Dexamethason-Gruppe betrug 393,86mg, während jener in der Kein Dexamethason-Gruppe bei 363,36mg lag.

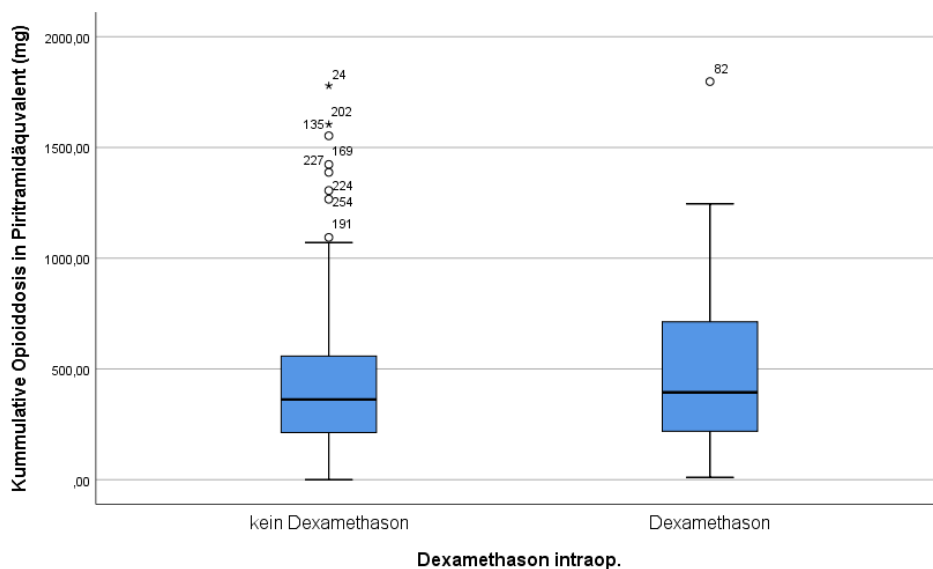


Abbildung 21: Kumulativer Opiat-Verbrauch in beiden Gruppen

Dieser Unterschied war nicht signifikant, da die Berechnung des P-Wertes einen Wert von 0,21 lieferte.

4.4 Nebenziele

Als Nebenziele der Arbeit wurden die Aufenthaltsdauer im Aufwachraum in Minuten, der postoperative stationäre Aufenthalt in Tagen, sowie der maximale postoperative NRS im Aufwachraum in Ruhe als auch bei Belastung festgelegt. Ebenfalls wurde in den Nebenzielen das Auftreten einer Pneumonie postoperativ innerhalb von 28 Tagen ermittelt. Aufgrund der geringen Fallzahlen (insgesamt 3 Pneumonien, 2 davon in der *Kein Dexamethason*-Gruppe und eine in der

Dexamethason-Gruppe) wurde zu diesem Unterpunkt keine weitere statistische Analyse durchgeführt.

4.4.1 Aufenthaltsdauer im Aufwachraum

Wie Abbildung 22 zeigt, waren sowohl der Median als auch das 25. und 75. Perzentil in der *Dexamethason*-Gruppe größer als in der *Kein Dexamethason*-Gruppe.

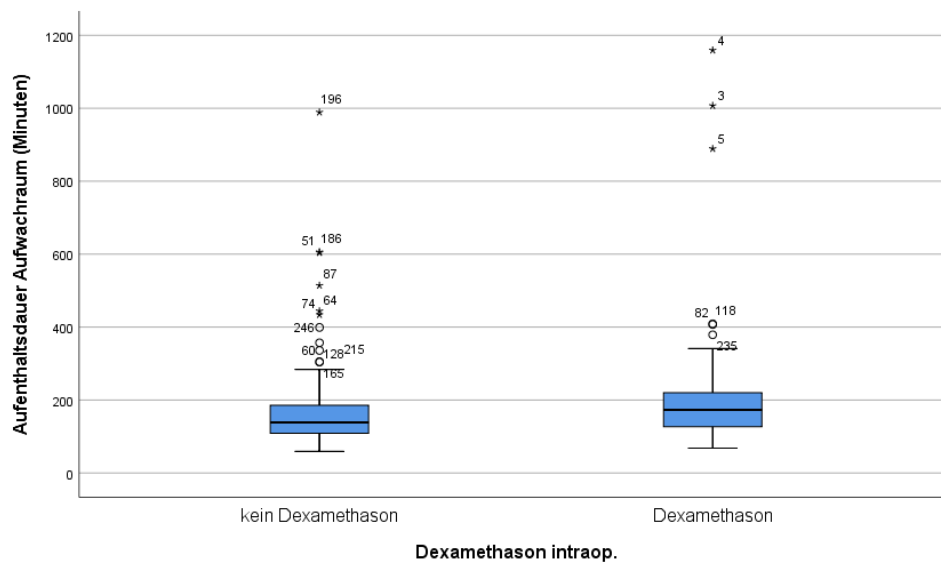


Abbildung 22: Aufenthaltsdauer im Aufwachraum in beiden Gruppen

Die asymptotische 2-seitige Signifikanz betrug 0,001, weshalb ein signifikanter Unterschied vorlag.

			Minimum	Perzentil 25	Median	Perzentil 75	Maximum
Dexamethason intraop.	kein Dexamethason	Aufenthaltsdauer Aufwachraum (Minuten)	59	109	139	186	989
	Dexamethason	Aufenthaltsdauer Aufwachraum (Minuten)	68	127	173	220	1159

Tabelle 8: Aufenthaltsdauer im Aufwachraum in den Gruppen *Dexamethason* und *Kein Dexamethason*

Der Median in der *Dexamethason*-Gruppe lag bei 173 Minuten und war somit höher als jener in der *Kein Dexamethason*-Gruppe, welcher lediglich 139 Minuten betrug.

Die Patient*innen in der Gruppe *Dexamethason* lagen somit signifikant länger im Aufwachraum, als jene der Gruppe *Kein Dexamethason*.

4.4.2 Postoperativer stationärer Aufenthalt

Der Median der Aufenthaltsdauer in der Gruppe *Dexamethason* lag bei 6 Tagen, während jener in der Gruppe *Kein Dexamethason* 5 Tagen betrug.

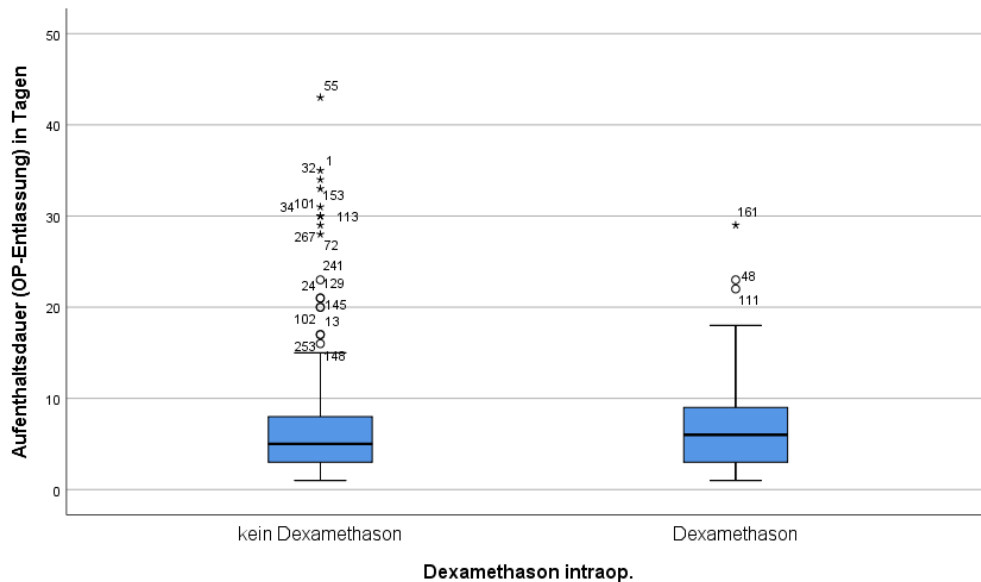


Abbildung 23: Postoperative Aufenthaltsdauer in beiden Gruppen

Dieser Unterschied war nicht signifikant, da der P-Wert bei 0,12 lag und somit höher war als die Irrtumswahrscheinlichkeit.

4.4.3 Maximaler postoperativer NRS

In Tabelle 9 wird die Anzahl der Patienten*innen dargestellt, die den jeweiligen NRS in Ruhe als Maximalwert während dem gesamten postoperativen Aufenthalt im Aufwachraum angaben.

		max. NRS Aufwachraum Ruhe										
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Gesamt
Dexamethason intraop.	kein Dexamethason	37	73	42	31	26	14	3	2	7	1	236
	Dexamethason	10	21	14	7	9	4	3	1	0	0	69
Gesamt		47	94	56	38	35	18	6	3	7	1	305

Tabelle 9: Anzahl der Patienten*innen je NRS Wert (in Ruhe)

Die Mediane in den Gruppen *Dexamethason* und *Kein Dexamethason* sind mit einem NRS (in Ruhe) von 2 ident. Einzig in der Dexamethason-Gruppe lag der maximal angegeben NRS bei 7, wohingegen in der Kein Dexamethason-Gruppe der maximale NRS bei 9 und somit höher lag.

Es gab jedoch keinen signifikanten Unterschied im maximalen NRS in Ruhe zwischen den beiden Gruppen.

In Tabelle 10 wurden wiederum die Anzahl der Patienten*innen dargestellt, welche den jeweiligen NRS in Belastung als maximalen NRS während dem Aufenthalt im Aufwachraum angaben.

		max. NRS Aufwachraum Belastung										
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Gesamt
Dexamethason intraop.	kein Dexamethason	13	34	49	55	28	25	13	5	7	7	236
	Dexamethason	3	5	23	14	9	6	3	4	2	0	69
Gesamt		16	39	72	69	37	31	16	9	9	7	305

Tabelle 10: Anzahl der Patienten*innen je NRS (bei Belastung)

Auch beim NRS bei Belastung waren die Mediane der beiden Gruppen ident und lagen bei einem NRS von 3. Ebenfalls gab es wieder einen Unterschied in der Spannweite, denn der maximale NRS bei Belastung in der Gruppe *Dexamethason* lag bei 8 und war somit geringer als der in der Gruppe *Kein Dexamethason*, welcher bei 9 lag.

Allerdings waren die Unterschiede zwischen den Gruppen auch in Bezug auf den maximalen NRS bei Belastung nicht signifikant.

4.5 Subgruppen

Bei den Subgruppenanalysen wurden folgende weitere Analysen durchgeführt:

1. Es wurde untersucht, ob es einen Unterschied im Opiatverbrauch (kumulatives Piritramid am OP-Tag, kumulatives Piritramid während den ersten fünf postop. Tagen und kumulativer Opiatverbrauch in Piritramidäquivalenten) zwischen Patienten*innen gab, die einmalig intraoperativ Dexamethason erhielten und jenen, die während dem Aufenthalt öfter Dexamethason, beispielsweise als Dexamethason-Dauertherapie, erhielten.

Ein signifikanter Unterschied im Opiatverbrauch zwischen den beiden Gruppen konnte nicht festgestellt werden.

2. Ebenfalls wurden die Patienten*innen, die chronische Opiode einnehmen näher untersucht.

Hier waren zwei Punkte von besonderem Interesse:

Einerseits wurde untersucht, ob es einen Unterschied im Opiatverbrauch (kumulatives Piritramid am OP-Tag, kumulatives Piritramid während den ersten fünf postop. Tagen und kumulativer Opiatverbrauch in Piritramidäquivalenten) zwischen Patienten*innen gab, die Dexamethason erhielten und zusätzlich chronische Opiode einnehmen und jenen, die Dexamethason erhielten, aber keine chronischen Opiode einnahmen.

Andererseits wurde untersucht, ob es einen Unterschied im Opiatverbrauch (kumulatives Piritramid am OP-Tag, kumulatives Piritramid während den ersten fünf postop. Tagen und kumulativer Opiatverbrauch in Piritramidäquivalenten) gab zwischen Patienten*innen, die chronische Opiode einnahmen und intraoperativ Dexamethason erhielten und jenen, die chronische Opiode einnehmen und kein Dexamethason erhielten.

Es konnte bei keinem der beiden Punkte ein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

3. Des Weiteren wurden die Patienten*innen, die an Diabetes mellitus erkrankt sind, genauer analysiert.

Auch hier waren wieder zwei Punkte von Interesse:

a) Als erstes wurde untersucht, ob es einen Unterschied im Opiatverbrauch zwischen den Patienten*innen gab, die intraoperativ Dexamethason erhielten und an Diabetes mellitus leiden und jenen, die Dexamethason erhielten, aber keine Diabetes mellitus-Diagnose aufwiesen.

In Bezug auf die kumulative Piritramiddosis am OP-Tag und die kumulative Piritramiddosis in den ersten fünf postop. Tagen waren die Ergebnisse nicht signifikant.

Jedoch lag mit einem P-Wert von 0,011 ein signifikanter Unterschied im kumulativen Opiatverbrauch in Piritramidäquivalenten zwischen den Gruppen vor.

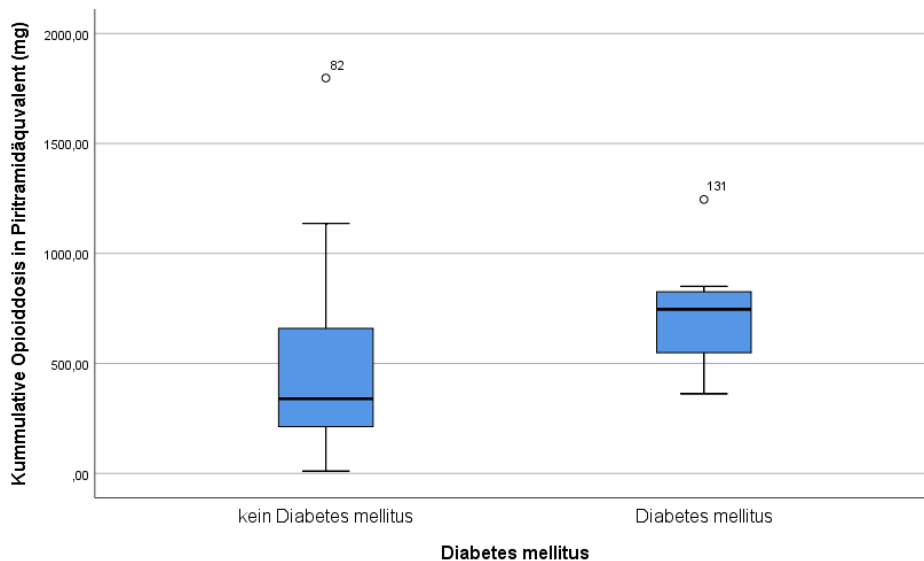


Abbildung 24: Kumulativer Opiatverbrauch bei Patienten*innen mit Dexamethason und Diabetes mellitus ja/nein

Wie in Abbildung 24 ersichtlich, war der Opiatverbrauch bei Patienten*innen mit Diabetes mellitus höher als bei jenen ohne Diabetes mellitus. Alle Studienteilnehmer*innen in dieser Analyse erhielten intraoperativ Dexamethason.

b) Als zweites wurde untersucht, ob es einen Unterschied im Opiatverbrauch zwischen Patienten*innen gab, die an Diabetes mellitus leiden und intraoperativ Dexamethason erhielten und jenen, die auch an Diabetes mellitus leiden aber kein Dexamethason erhielten.

In Bezug auf die kumulative Piritramiddosis am OP-Tag und die kumulative Piritramiddosis in den ersten fünf postop. Tagen konnte zwischen den Gruppen ebenfalls kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Beim kumulativen Opiatverbrauch betrug der P-Wert jedoch 0,001, weshalb ein signifikanter Unterschied beschrieben werden konnte.

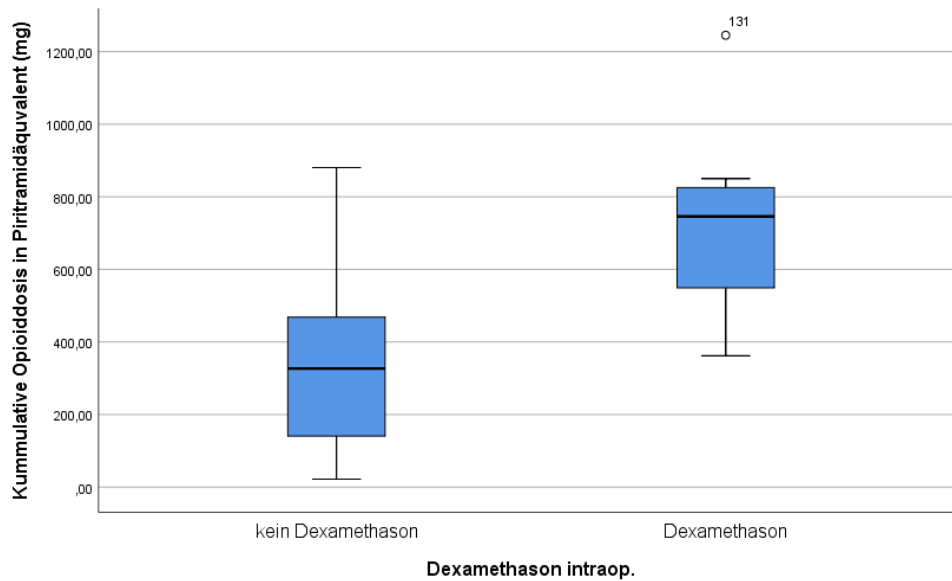


Abbildung 25: Kumulativer Opiatverbrauch bei Patienten*innen mit Diabetes mellitus und Dexamethason ja/nein

Wie in Abbildung 25 dargestellt, war der kumulative Opiatverbrauch bei Patienten*innen mit Diabetes mellitus und intraoperativ verabreichten Dexamethason signifikant höher als bei jenen mit Diabetes mellitus, die kein Dexamethason verabreicht bekommen haben.

5 Diskussion

Signifikante Unterschiede im Opioid-Bedarf wurden sowohl bei der *kumulativen Dosis von Piritramid am OP-Tag*, als auch der *kumulativen Dosis von Piritramid während den ersten fünf postoperativen Tagen* festgestellt, wobei in der Gruppe *Dexamethason* ein geringerer Bedarf an Opioid-Analgetika verzeichnet wurde.

Die Daten zeigten keinen Unterschied in Bezug auf die *kumulative Opiat-Dosis*.

Als zusätzliche Punkte wurden noch die *Aufenthaltsdauer im Aufwachraum*, der *postoperative Schmerzwert*, sowie die *postoperative Krankenhausaufenthaltsdauer* untersucht. Hier zeigte sich nur in der *Aufenthaltsdauer im Aufwachraum* ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Die Gruppe *Dexamethason* wies eine um 34 Minuten signifikant längere Aufenthaltsdauer im Aufwachraum auf als die Gruppe *Kein Dexamethason*.

In den Subgruppen wurden etwaige Einflüsse einer chronischen Opioid-Einnahme, mehrfacher Dexamethason-Gabe, sowie eine Diabetes mellitus-Erkrankung auf den Opioid-Verbrauch untersucht. Signifikante Unterschiede konnten jedoch nur durch den Einfluss einer Erkrankung an Diabetes mellitus festgestellt werden.

Alle Ergebnisse sind im Überblick in Tabelle 11 dargestellt.

Hauptziele	Dexamethason	Kein Dexamethason	P-Wert
	<i>Dosierung in [mg]</i>		
Kumulative Dosis von Piritramid am OP-Tag	20	23,5	0,012
Kumulative Dosis von Piritramid während den ersten fünf postoperativen Tagen	23	30	0,020
Kumulative Opiat-Dosis	393,86	363,36	0,210
Nebenziele	Dexamethason	Kein Dexamethason	P-Wert
	<i>Aufenthaltsdauer in Minuten</i>		
Aufenthaltsdauer im Aufwachraum	173	139	0,001
Postoperativer stationärer Aufenthalt	<i>Aufenthaltsdauer in Tagen</i>		0,120
	6	5	
Maximaler postop. NRS (in Ruhe)	<i>NRS</i>		0,748
	2	2	
Maximaler postop. NRS (bei Belastung)	3	3	0,279
Subgruppen			P-Wert
Opiatverbrauch bei PatientInnen mit einmalig Dexamethason intraoperativ vs. Dexamethason-Dauertherapie	<i>Kumulative Dosis von Piritramid am OP-Tag</i>		0,552
	<i>Kumulative Dosis von Piritramid während den ersten fünf postoperativen Tagen</i>		0,476
	<i>Kumulative Opiat-Dosis</i>		0,862
Opiatverbrauch bei PatientInnen mit Dexamethason zwischen <i>chronische Opioidaufnahme</i> und <i>Keine chronische Opioidaufnahme</i>	<i>Kumulative Dosis von Piritramid am OP-Tag</i>		0,427
	<i>Kumulative Dosis von Piritramid während den ersten fünf postoperativen Tagen</i>		0,257
	<i>Kumulative Opiat-Dosis</i>		0,110
Opiatverbrauch bei PatientInnen mit chronischen Opioiden zwischen <i>Dexamethason</i> und <i>Kein Dexamethason</i>	<i>Kumulative Dosis von Piritramid am OP-Tag</i>		0,055
	<i>Kumulative Dosis von Piritramid während den ersten fünf postoperativen Tagen</i>		0,209
	<i>Kumulative Opiat-Dosis</i>		0,513
Opiatverbrauch bei PatientInnen mit Dexamethason zwischen <i>Diabetes mellitus</i> und <i>Kein Diabetes mellitus</i>	<i>Kumulative Dosis von Piritramid am OP-Tag</i>		0,113
	<i>Kumulative Dosis von Piritramid während den ersten fünf postoperativen Tagen</i>		0,055
	<i>Kumulative Opiat-Dosis</i>		0,011
Opiatverbrauch bei PatientInnen mit Diabetes mellitus zwischen <i>Dexamethason</i> und <i>Kein Dexamethason</i>	<i>Kumulative Dosis von Piritramid am OP-Tag</i>		0,344
	<i>Kumulative Dosis von Piritramid während den ersten fünf postoperativen Tagen</i>		0,420
	<i>Kumulative Opiat-Dosis</i>		0,001

Tabelle 11: Zusammenfassung der Ergebnisse

Das Hauptziel der Studie bestand darin, den Effekt von Dexamethason auf den perioperativen Bedarf von Opioid-Analgetika zu bestimmen. Der Bedarf an *Piritramid am OP-Tag* war in der Dexamethason-Gruppe um 3,5mg geringer als in der Vergleichsgruppe, in der kein Dexamethason zur Anwendung kam und damit statistisch signifikant. Auch war der *Piritramid-Bedarf in den ersten fünf postoperativen Tagen* in der Dexamethason-Gruppe um 7mg geringer. Somit

konnte gezeigt werden, dass es durch den Einfluss von Dexamethason zu einer signifikant verminderten Anwendung an Opioid-Analgetika, im speziellen an Piritramid, in der postoperativen Phase kam.

Es konnte kein Unterschied in der *kumulativen Opiat-Dosis* verzeichnet werden. Dies bedeutet, dass es bei den Patienten*innen dieser Studie durch die Gabe von Dexamethason zu keinem Unterschied im Verbrauch der intraoperativen Opiode kam. Als intraoperative Opiode wurden neben Piritramid noch Fentanyl und Remifentanyl verwendet. Somit ist anzunehmen, dass dem co-analgetischen Effekt von Dexamethason erst in der postoperativen Phase eine größere Bedeutung zukommt. Dies könnte dadurch begründet sein, dass bei den Studienteilnehmer*innen der Applikationszeitpunkt von Dexamethason nicht immer derselbe war. Dexamethason wurde bei diesen Patienten*innen zu einem willkürlichen Zeitpunkt zwischen Narkosebeginn und Narkoseende appliziert. Da Dexamethason jedoch nach der Applikation die Zellmembran passieren und über den intrazellulär gelegenen Glukokortikoid-Rezeptor wirksam werden muss, braucht es 1 bis 2 Stunden bis es zum Wirkeintritt von Dexamethason kommt (5, 87). Dies könnte eine mögliche Erklärung dafür sein, dass Dexamethason in der postoperativen Phase eine gute co-analgetische Wirkung aufwies, jedoch auf die Menge an intraoperativ verbrauchten Opioiden keinen Einfluss aufwies.

Diese Hypothese wird durch bereits vorliegende Daten untermauert. Es gibt Studien, die darauf hinweisen, dass Dexamethason bereits präoperativ, wenn nicht sogar 1 Stunde vor Operationsbeginn verabreicht werden sollte, um den maximal möglichen Effekt zu erzielen (71, 88). In Studien, die eine Reduktion des perioperativ notwendigen Morphiums oder der postoperativen Schmerzwerte zeigten, wurde Dexamethason ebenfalls zu Narkosebeginn oder bereits präoperativ verabreicht (5, 84-86).

Obwohl die Patienten*innen in dieser Studie Dexamethason in verschiedenen Dosierungen verabreicht bekamen, ist im Vergleich mit anderen Studien ersichtlich, dass in dieser Studie bei den meisten Patienten*innen eine niedrigere Dosierung verwendet wurde. In einer anderen Studie wurde den Patienten*innen 20mg bis 80mg Dexamethason verabreicht, in einer anderen wiederum 40mg bis 80mg Dexamethason und in weiteren zwei wurden 16mg verabreicht (82-85). Dennoch ist das Ergebnis dieser Datenanalyse sehr ähnlich zu jenem der anderen

Studien, da sowohl in dieser Analyse als auch in den Studien eine Reduktion der postoperativ notwendigen Opioid-Analgetika erreicht werden konnte, auch wenn in den Studien eine deutlich höhere Dexamethason-Dosis eingesetzt wurde. Die Ergebnisse dieser Datenanalyse könnten somit darauf hinweisen, dass auch niedrigere Dosen bereits analgetisch wirksam sein könnten.

Zusätzlich wurde in diesen Untersuchungen auch das postoperative Schmerzlevel anhand des NRS oder VAS erhoben. Hier konnte jedoch gezeigt werden, dass es durch den Einsatz von Dexamethason zu einem signifikant niedrigeren Schmerzlevel kam (82-85). Die Ergebnisse dieser Studie zeigten jedoch keine signifikante Reduktion in den postoperativ erhobenen Schmerzskalen. Die hier vorliegenden Daten gaben keinen Hinweis auf einen Unterschied im postoperativen NRS in Ruhe/bei Belastung. Die Ursache könnte wiederum der unterschiedliche Zeitpunkt der Applikation von Dexamethason sein und der damit verbundenen geringeren frühzeitigen Wirkung im Aufwachraum.

Es gab nur einen Unterschied in den Schmerzspitzen, welche in der Kein Dexamethason-Gruppe mit Spitzenwerten von 9 (Ruhe und Belastung) höher ausgeprägt waren als in der Dexamethason-Gruppe, wo die Spitzenwerte 7 (Ruhe) und 8 (Belastung) betragen.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen der Meta-Analyse von Waldron et al. konnte jedoch keine verkürzte Aufenthaltsdauer im Aufwachraum festgestellt werden (71). Die Aufenthaltsdauer in der Gruppe *Dexamethason* betrug 173 Minuten und war folglich um 34 Minuten länger als in der Gruppe *Kein Dexamethason*. Dieser Unterschied ist als statistisch signifikant aufgefallen. Im Vergleich dazu waren die Patienten*innen in der Meta-Analyse, welche eine einmalige Dosis von Dexamethason erhalten haben, um 5 Minuten kürzer im Aufenthaltsraum. Zu berücksichtigen ist jedoch, dass die Meta-Analyse sich nicht nur auf Patienten*innen aus dem Bereich der Wirbelsäulenchirurgie bezieht, sondern generell auf jene, die eine Operation in Allgemeinanästhesie hatten und zusätzlich einmalig Dexamethason erhielten. Deshalb ist der Unterschied in den Ergebnissen dieser Arbeit und der Meta-Analyse vermutlich darauf zurückzuführen, dass es in der Analyse von Waldron et al. viele Confounder gegeben hat, da die Ergebnisse aus mehreren Arten von OPs bestimmt wurden. In diese Arbeit wurden jedoch nur Patienten*innen aus dem Bereich der Wirbelsäulenchirurgie eingeschlossen.

Um potentielle Nebenwirkungen von Dexamethason zu erfassen, wurde versucht die Rate an postoperativ aufgetretenen Pneumonien aufgrund des potentiellen immunsupprimierenden Effekts von Dexamethason zu bestimmen (57). Hierzu wurden die Fieberkurven, Arztbriefe des stationären Aufenthalts sowie andere Arztbriefe, insbesondere jene der Notaufnahme (chirurgisch als auch medizinisch) ausgewertet und jede Pneumonie vermerkt, welche innerhalb von 28 Tagen postoperativ aufgetreten war. Insgesamt wurde bei 3 Patienten*innen eine Pneumonie festgestellt. Zwei davon waren der *Kein Dexamethason*-Gruppe zugeteilt und eine der *Dexamethason*-Gruppe. Diese Anzahl war allerdings so gering, dass dadurch keine Aussage bezüglich dieser Nebenwirkung von Dexamethason getroffen werden kann.

Allerdings muss berücksichtigt werden, dass es zu einer Unterschätzung der Rate an Pneumonien gekommen sein kann. Dies ist dadurch begründet, dass nur Pneumonie-Diagnosen, welche am LKH-Universitätsklinikum Graz gestellt worden sind, berücksichtigt wurden. Patienten*innen, welche nach der Entlassung ein anderes Krankenhaus oder den Hausarzt aufgesucht haben, wurden somit nicht berücksichtigt.

Dadurch bedingt, dass vorab keine Patienten*innen mit Opioiden und Psychopharmaka ausgeschlossen wurden, sind diese ebenfalls in der statistischen Analyse mitberücksichtigt. Auch jene Patienten*innen, die neben der intraoperativen Dosis von Dexamethason in Rahmen des stationären Aufenthalts noch weitere Dosen Dexamethason erhielten, wurden berücksichtigt.

Um einen möglichen Einfluss der Opioid-Dauermedikation, sowie der Dexamethason-Mehrfachgaben evaluieren zu können, wurden Subgruppen erstellt und für diese eigene statistische Analysen erstellt.

In Bezug auf die Opioid-Dauermedikation konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden, weder innerhalb der Dexamethason-Gruppe noch innerhalb der Opioid-Dauermedikation-Gruppe. Diesen Daten zufolge hat eine Opioid-Dauermedikation die Ergebnisse in dieser Arbeit nicht maßgeblich beeinflusst.

Das gleiche Ergebnis zeigt sich auch in Bezug auf Mehrfachgaben von Dexamethason. Hier konnte in dieser Datenanalyse zwischen Einmal- und Mehrfachgabe ebenfalls kein Unterschied erfasst werden.

5.1 Limitationen

Die größte Limitation dieser Arbeit lag in den unterschiedlichen Dexamethason Dosierungen, sowie den unterschiedlichen Verabreichungszeitpunkten, die jedoch durch das retrospektive Design dieser Studie bedingt war. Im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Studie sollten alle Patienten*innen zum gleichen Zeitpunkt, am besten präoperativ, Dexamethason appliziert bekommen. Die Ergebnisse dieser Studie lieferten den Hinweis dafür, dass eine Untersuchung diesbezüglich durchaus als legitim erachtet werden kann.

Da es sich bei dieser Studie um eine retrospektive Datenanalyse handelte und die Patienten*innen hauptsächlich danach eingeschlossen wurden, ob sie Dexamethason erhielten und anhand davon in die Gruppen *Dexamethason* und *Kein Dexamethason* eingeteilt wurden, erhielten die Patienten*innen keine einheitliche Dosis an Dexamethason. Somit erhielten 41 Patienten*innen 4mg, 25 Patienten*innen 25mg, 2 Patienten*innen 2mg und ein/e Patient/in 40mg Dexamethason. In zukünftigen Studien sollte den Patienten*innen eine idente Dosis verabreicht werden, da so spezifischer auf die co-analgetische Wirkung von Dexamethason bei einer speziellen Dosis eingegangen und somit auch eher eine Handlungsempfehlung für die Praxis erarbeitet werden kann. Aus den Ergebnissen dieser Studie kann der Schluss gezogen werden, dass Dexamethason einen opioid-sparenden Einfluss in der Wirbelsäulen Chirurgie aufweist, jedoch kann daraus nicht abgeleitet werden welche Dosierung wirksam oder gar die beste für die klinische Praxis ist.

Außerdem ist die große Breite an Operationsarten zu berücksichtigen. Es wurden zwar nur Patienten*innen aus der Wirbelsäulen Chirurgie in die Studie eingeschlossen, dennoch war das Spektrum an verschiedenen Operationen sehr groß. Hier wäre empfehlenswert, dass in etwa gleich viele Operationen von jeder Art eventuell in folgende Studien eingeschlossen werden. Somit kann das Ergebnis nicht durch eine Operationsart, die häufiger oder seltener vertreten ist, beeinflusst werden. Jedoch ist anzumerken, dass die Ergebnisse in dieser Arbeit, bezogen auf die Operationsarten, repräsentativ für den Bereich „Wirbelsäulen Chirurgie“ am LKH-Universitätsklinikum Graz sind, da die Daten

chronologisch ausgewertet wurden und somit Operationen, die häufiger durchgeführt wurden auch häufiger vertreten sind und umgekehrt. Derartige methodische Einzelheiten müssen in der Planung einer retrospektiven Studie unbedingt antizipiert werden.

Bezugnehmend auf die Vorerkrankungen der Patienten*innen wurde aus Gründen von beschränkten Ressourcen nur ein bereits diagnostizierter Diabetes mellitus berücksichtigt. Für diese Subgruppe wurde wiederum eine eigene statistische Auswertung durchgeführt, die darlegte, dass es einen signifikanten Unterschied im Opioidverbrauch gab. Innerhalb der *Dexamethason*-Gruppe konnte gezeigt werden, dass Patienten*innen mit Diabetes mellitus mehr Opioid-Analgetika benötigten als jene ohne Diabetes mellitus. Auch konnte gezeigt werden, dass in der Diabetes-Gruppe Patienten*innen die Dexamethason erhielten mehr Opioid-Analgetika verabreicht bekamen. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte die erhöhte Bereitschaft unter den Patienten*innen mit Diabetes mellitus sein, Analgetika oder auch andere Medikamente anzunehmen, da eine gewisse Gewöhnung an die Einnahme von Medikamenten beziehungsweise einer Dauermedikation besteht.

Daraus kann geschlossen werden, dass Patienten*innen mit Diabetes mellitus das Ergebnis dieser Studie beeinflusst haben. Allerdings gilt dies nur für die *kumulativen Opiat-Dosis*, da sich nur für diese signifikante Unterschiede darstellen ließen. Deshalb sollte einerseits auf Grundlage dieser Daten und andererseits aufgrund einer möglichen Erhöhung des Blutzuckerspiegels durch Dexamethason, die Verwendung von Dexamethason bei Patienten*innen mit Diabetes mellitus als Co-Analgetikum hinterfragt und weiter untersucht werden. Eine mögliche Fragestellung für eine zukünftige Studie wäre, ob es bei Patienten*innen mit Diabetes mellitus durch den Einfluss von Dexamethason zu einem geänderten, eventuell sogar erhöhten, Verbrauch von Opioid-Analgetika perioperativ kommt.

5.2 Fazit

Die Daten dieser retrospektiven Analyse lassen den Schluss zu, dass die intraoperative Verwendung von Dexamethason in der Wirbelsäulenchirurgie einen opioid-sparenden Effekt bewirkt, welcher vor allem in der postoperativen Phase

auftritt. Das Ergebnis dieser Datenanalyse bestätigt somit die Ergebnisse aus vorhergehenden Studien zu anderen Operationsverfahren.

Die Ergebnisse dieser Analyse können gemeinsam mit denen anderer Studien als Grundlage zur Planung einer prospektiven Studie dienen.

Literaturverzeichnis

1. Anwar K. Pathophysiology of pain. *Dis Mon.* 2016;62(9):324-9.
2. Finnerup NB. Nonnarcotic Methods of Pain Management. *N Engl J Med.* 2019;380(25):2440-8.
3. Lovich-Sapola J, Smith CE, Brandt CP. Postoperative pain control. *Surg Clin North Am.* 2015;95(2):301-18.
4. Sinatra RS, Torres J, Bustos AM. Pain management after major orthopaedic surgery: current strategies and new concepts. *J Am Acad Orthop Surg.* 2002;10(2):117-29.
5. Wittayapairoj A, Wittayapairoj K, Kulawong A, Huntula Y. Effect of intermediate dose dexamethasone on post-operative pain in lumbar spine surgery: A randomized, triple-blind, placebo-controlled trial. *Asian J Anesthesiol.* 2017;55(3):73-7.
6. Mendoza-Elias N, Dunbar M, Ghogawala Z, Whitmore RG. Opioid Use, Risk Factors, and Outcome in Lumbar Fusion Surgery. *World Neurosurg.* 2020;135:e580-e7.
7. De Oliveira GS, Jr., Almeida MD, Benzon HT, McCarthy RJ. Perioperative single dose systemic dexamethasone for postoperative pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology.* 2011;115(3):575-88.
8. Miller RD, Pardo M. *Basics of anesthesia.* 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2011. xii, 817 p. p.
9. Wall PD, McMahon SB, Koltzenburg M. *Wall and Melzack's textbook of pain.* Fifth edition ed2006. xviii, 1,239 pages p.
10. Horn F. *Biochemie des Menschen.* Fifth Edition ed2012. 644 pages p.
11. Babos MB, Grady B, Wisnoff W, McGhee C. Pathophysiology of pain. *Dis Mon.* 2013;59(10):330-58.
12. Ellison DL. Physiology of Pain. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2017;29(4):397-406.

13. Mitra S, Carlyle D, Kodumudi G, Kodumudi V, Vadivelu N. New Advances in Acute Postoperative Pain Management. *Curr Pain Headache Rep.* 2018;22(5):35.
14. Fregoso G, Wang A, Tseng K, Wang J. Transition from Acute to Chronic Pain: Evaluating Risk for Chronic Postsurgical Pain. *Pain Physician.* 2019;22(5):479-88.
15. Glare P, Aubrey KR, Myles PS. Transition from acute to chronic pain after surgery. *Lancet.* 2019;393(10180):1537-46.
16. Pozek JJ, De Ruyter M, Khan TW. Comprehensive Acute Pain Management in the Perioperative Surgical Home. *Anesthesiol Clin.* 2018;36(2):295-307.
17. Thong ISK, Jensen MP, Miro J, Tan G. The validity of pain intensity measures: what do the NRS, VAS, VRS, and FPS-R measure? *Scand J Pain.* 2018;18(1):99-107.
18. Karcioglu O, Topacoglu H, Dikme O, Dikme O. A systematic review of the pain scales in adults: Which to use? *Am J Emerg Med.* 2018;36(4):707-14.
19. Pain IAftSo. Faces Pain Scale - Revised International Association for the Study of Pain [updated 2014 Jan 30, cited 2022 Nov 08]. Available from: <https://www.iasp-pain.org/resources/faces-pain-scale-revised/>.
20. Kwon SH, Cho YS, Kim H. Reliability and Feasibility of the Pain Assessment in Advanced Dementia Scale-Korean Version (PAINAD-K). *Pain Manag Nurs.* 2021;22(5):660-7.
21. Williamson A, Hoggart B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *J Clin Nurs.* 2005;14(7):798-804.
22. van Dijk JF, Vervoort SC, van Wijck AJ, Kalkman CJ, Schuurmans MJ. Postoperative patients' perspectives on rating pain: A qualitative study. *Int J Nurs Stud.* 2016;53:260-9.
23. Small C, Laycock H. Acute postoperative pain management. *Br J Surg.* 2020;107(2):e70-e80.
24. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, et al. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J Pain.* 2016;17(2):131-57.

25. Waelkens P, Alsabbagh E, Sauter A, Joshi GP, Beloeil H, Anaesthesia PWgotESoR, et al. Pain management after complex spine surgery: A systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations. *Eur J Anaesthesiol*. 2021;38(9):985-94.
26. Dusch M. [Perioperative Pain Management - Patient Information, Informed Consent and Discharge Management]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2021;56(9):574-85.
27. Brack A, Rittner HL, Schafer M. [Non-opioid analgesics for perioperative pain therapy. Risks and rational basis for use]. *Anaesthesist*. 2004;53(3):263-80.
28. Brown EN, Pavone KJ, Naranjo M. Multimodal General Anesthesia: Theory and Practice. *Anesth Analg*. 2018;127(5):1246-58.
29. Jozwiak-Bebenista M, Nowak JZ. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Pol Pharm*. 2014;71(1):11-23.
30. Lampl C, Likar R. [Metamizole (dipyrone): mode of action, drug-drug interactions, and risk of agranulocytosis]. *Schmerz*. 2014;28(6):584-90.
31. Martinez L, Ekman E, Nakhla N. Perioperative Opioid-sparing Strategies: Utility of Conventional NSAIDs in Adults. *Clin Ther*. 2019;41(12):2612-28.
32. Jirarattanaphochai K, Thienthong S, Sriraj W, Jung S, Pulnitiporn A, Lertsinudom S, et al. Effect of parecoxib on postoperative pain after lumbar spine surgery: a bicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008;33(2):132-9.
33. Pinar HU, Karaca O, Karakoc F, Dogan R. Effects of Addition of Preoperative Intravenous Ibuprofen to Pregabalin on Postoperative Pain in Posterior Lumbar Interbody Fusion Surgery. *Pain Res Manag*. 2017;2017:1030491.
34. Graham GG, Davies MJ, Day RO, Mohamudally A, Scott KF. The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacology*. 2013;21(3):201-32.
35. Toms L, McQuay HJ, Derry S, Moore RA. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) for postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(4):CD004602.
36. Maund E, McDaid C, Rice S, Wright K, Jenkins B, Woolacott N. Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-

- inflammatory drugs for the reduction in morphine-related side-effects after major surgery: a systematic review. *Br J Anaesth.* 2011;106(3):292-7.
37. Apfel CC, Turan A, Souza K, Pergolizzi J, Hornuss C. Intravenous acetaminophen reduces postoperative nausea and vomiting: a systematic review and meta-analysis. *Pain.* 2013;154(5):677-89.
 38. Rogosch T, Sinning C, Podlewski A, Watzler B, Schlosburg J, Lichtman AH, et al. Novel bioactive metabolites of dipyron (metamizol). *Bioorg Med Chem.* 2012;20(1):101-7.
 39. Jasiocka A, Maslanka T, Jaroszewski JJ. Pharmacological characteristics of metamizole. *Pol J Vet Sci.* 2014;17(1):207-14.
 40. Sittl R, Baumler P, Stumvoll AM, Irnich D, Zwissler B. [Considerations concerning the perioperative use of metamizole]. *Anaesthesist.* 2019;68(8):530-7.
 41. Konijnenbelt-Peters J, van der Heijden C, Ekhart C, Bos J, Bruhn J, Kramers C. Metamizole (Dipyron) as an Alternative Agent in Postoperative Analgesia in Patients with Contraindications for Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Pain Pract.* 2017;17(3):402-8.
 42. Bushuven S, Heise D, Bolbrinker J. [Diclofenac up2date - Part 1: Pharmacology and comparison with other drugs]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2014;49(10):588-98; quiz 99.
 43. Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. Single dose oral diclofenac for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(7):CD004768.
 44. Bushuven S, Heise D, Bolbrinker J. [Diclofenac up2date - Part 2: The use in specific groups of patients]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2014;49(11-12):670-9; quiz 80.
 45. Borsodi M, Nagy E, Darvas K. [Diclofenac/orphenadrine as a combined analgetic in post-operative relief of pain]. *Orv Hetil.* 2008;149(39):1847-52.
 46. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid pharmacology. *Pain Physician.* 2008;11(2 Suppl):S133-53.
 47. Dirksen R. Opioid receptors and pain. *Pharm Weekbl Sci.* 1990;12(2):41-5.
 48. Bushuven S, Kreuer S, Kranke P. [Remifentanil Up2date - Part 1]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2017;52(7-08):543-53.

49. Jochberger S, Ortner C, Klein KU. [Pain therapy during labour]. *Wien Med Wochenschr.* 2017;167(15-16):368-73.
50. Stanley TH. The fentanyl story. *J Pain.* 2014;15(12):1215-26.
51. Comer SD, Cahill CM. Fentanyl: Receptor pharmacology, abuse potential, and implications for treatment. *Neurosci Biobehav Rev.* 2019;106:49-57.
52. Schug SA, Ting S. Fentanyl Formulations in the Management of Pain: An Update. *Drugs.* 2017;77(7):747-63.
53. Zollner C, Schafer M. [Opioids in anesthesia]. *Anaesthesist.* 2008;57(7):729-40; quiz 41-2.
54. Hinrichs M, Weyland A, Bantel C. [Piritramide : A critical review]. *Schmerz.* 2017;31(4):345-52.
55. Janssen PA. Pirinitramide (R 3365), a potent analgesic with unusual chemical structure. *J Pharm Pharmacol.* 1961;13:513-30.
56. Sinner B. [Perioperative dexamethasone]. *Anaesthesist.* 2019;68(10):676-82.
57. Kapugi M, Cunningham K. Corticosteroids. *Orthop Nurs.* 2019;38(5):336-9.
58. Thies W. [Dexamethasone. Oriented clinical studies with a new synthetic corticosteroid]. *Dtsch Med Wochenschr.* 1959;84:2075-80.
59. Ramamoorthy S, Cidlowski JA. Corticosteroids: Mechanisms of Action in Health and Disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016;42(1):15-31, vii.
60. Le Coz GM, Anton F, Hanesch U. Glucocorticoid-mediated enhancement of glutamatergic transmission may outweigh anti-inflammatory effects under conditions of neuropathic pain. *PLoS One.* 2014;9(3):e91393.
61. Wang S, Lim G, Mao J, Sung B, Yang L, Mao J. Central glucocorticoid receptors regulate the upregulation of spinal cannabinoid-1 receptors after peripheral nerve injury in rats. *Pain.* 2007;131(1-2):96-105.
62. Plante J, Turgeon AF, Zarychanski R, Lauzier F, Vigneault L, Moore L, et al. Effect of systemic steroids on post-tonsillectomy bleeding and reinterventions: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2012;345:e5389.
63. Tramer MR. [Postoperative nausea and vomiting]. *Anaesthesist.* 2007;56(7):679-85.

64. van Wijk MG, Smalhout B. A postoperative analysis of the patient's view of anaesthesia in a Netherlands' teaching hospital. *Anaesthesia*. 1990;45(8):679-82.
65. Darvall J, Handscombe M, Maat B, So K, Suganthirakumar A, Leslie K. Interpretation of the four risk factors for postoperative nausea and vomiting in the Apfel simplified risk score: an analysis of published studies. *Can J Anaesth*. 2021;68(7):1057-63.
66. De Oliveira GS, Jr., Castro-Alves LJ, Ahmad S, Kendall MC, McCarthy RJ. Dexamethasone to prevent postoperative nausea and vomiting: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesth Analg*. 2013;116(1):58-74.
67. Weibel S, Rucker G, Eberhart LH, Pace NL, Hartl HM, Jordan OL, et al. Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting in adults after general anaesthesia: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;10:CD012859.
68. Henzi I, Walder B, Tramer MR. Dexamethasone for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review. *Anesth Analg*. 2000;90(1):186-94.
69. Nielsen RV. Adjuvant analgesics for spine surgery. *Dan Med J*. 2018;65(3).
70. Luo J, Min S. Postoperative pain management in the postanesthesia care unit: an update. *J Pain Res*. 2017;10:2687-98.
71. Waldron NH, Jones CA, Gan TJ, Allen TK, Habib AS. Impact of perioperative dexamethasone on postoperative analgesia and side-effects: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2013;110(2):191-200.
72. Schnake KJ, Rappert D, Storzer B, Schreyer S, Hilber F, Mehren C. [Lumbar fusion-Indications and techniques]. *Orthopade*. 2019;48(1):50-8.
73. Mobbs RJ, Phan K, Malham G, Seex K, Rao PJ. Lumbar interbody fusion: techniques, indications and comparison of interbody fusion options including PLIF, TLIF, MI-TLIF, OLIF/ATP, LLIF and ALIF. *J Spine Surg*. 2015;1(1):2-18.
74. Fleege C, Rickert M, Rauschmann M. [The PLIF and TLIF techniques. Indication, technique, advantages, and disadvantages]. *Orthopade*. 2015;44(2):114-23.
75. Voormolen MH. Kyphoplasty. *Neuroradiology*. 2011;53 Suppl 1:S203-5.

76. Chandra RV, Maingard J, Asadi H, Slater LA, Mazwi TL, Marcia S, et al. Vertebroplasty and Kyphoplasty for Osteoporotic Vertebral Fractures: What Are the Latest Data? *AJNR Am J Neuroradiol*. 2018;39(5):798-806.
77. Hillmeier J. [Balloon kyphoplasty]. *Orthopade*. 2010;39(7):665-72.
78. Pich J. Effectiveness of Posterior Decompression Techniques Compared With Conventional Laminectomy for Lumbar Stenosis. *Orthop Nurs*. 2018;37(5):318-9.
79. Kalfas IH. Laminectomy for thoracic spinal canal stenosis. *Neurosurg Focus*. 2000;9(4):e2.
80. Overdevest G, Vleggeert-Lankamp C, Jacobs W, Thome C, Gunzburg R, Peul W. Effectiveness of posterior decompression techniques compared with conventional laminectomy for lumbar stenosis. *Eur Spine J*. 2015;24(10):2244-63.
81. Batistaki C, Kaminiotis E, Papadimos T, Kostopanagiotou G. A Narrative Review of the Evidence on the Efficacy of Dexamethasone on Postoperative Analgesic Consumption. *Clin J Pain*. 2017;33(11):1037-46.
82. Karst M, Kegel T, Lukas A, Ludemann W, Hussein S, Piepenbrock S. Effect of celecoxib and dexamethasone on postoperative pain after lumbar disc surgery. *Neurosurgery*. 2003;53(2):331-6; discussion 6-7.
83. Aminmansour B, Khalili HA, Ahmadi J, Nourian M. Effect of high-dose intravenous dexamethasone on postlumbar discectomy pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2006;31(21):2415-7.
84. Nielsen RV, Siegel H, Fomsgaard JS, Andersen JDH, Martusevicius R, Mathiesen O, et al. Preoperative dexamethasone reduces acute but not sustained pain after lumbar disk surgery: a randomized, blinded, placebo-controlled trial. *Pain*. 2015;156(12):2538-44.
85. Choi YS, Shim JK, Song JW, Kim JC, Yoo YC, Kwak YL. Combination of pregabalin and dexamethasone for postoperative pain and functional outcome in patients undergoing lumbar spinal surgery: a randomized placebo-controlled trial. *Clin J Pain*. 2013;29(1):9-14.
86. Sharma M, Gupta S, Purohit S, Goyal AK. The Effect of Intravenous Dexamethasone on Intraoperative and Early Postoperative Pain in Lumbar Spine Surgery: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Anesth Essays Res*. 2018;12(4):803-8.

87. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr Rev.* 2000;21(1):55-89.
88. Bagchi D, Mandal MC, Das S, Sahoo T, Basu SR, Sarkar S. Efficacy of intravenous dexamethasone to reduce incidence of postoperative sore throat: A prospective randomized controlled trial. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2012;28(4):477-80.

Anhang

<i>Patienten*innendaten</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Geburtsdatum - Alter in Jahren - Geschlecht - Gewicht (in kg) - BMI
<i>Narkose und perioperative Daten</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Art der Operation - ASA-Status - OP-Dauer (in Minuten) - Dexamethason intraoperativ (Dosis in mg) - Remifentanyl (Dosis in mg) - Piritramid (Dosis in mg) - Andere Opioide intraoperativ
<i>Daten aus dem Aufwachraum</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Piritramid (Dosis in mg) - Nichtopioide Analgetika wie Novalgin, Neodolpasse oder Paracetamol - Maximaler, sowie minimaler NRS - Aufenthaltsdauer in Minuten
<i>Daten aus der Fieberkurve</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Piritramid (Dosis in mg) während der ersten 5 postoperativen Tage - Nichtopioide Analgetika wie Novalgin, Neodolpasse oder Paracetamol während der ersten 3 postoperativen Tage - Vorerkrankungen der PatientInnen wie Diabetes mellitus - Dauermedikation der PatientInnen wie chronische Opioide, Antikoagulantien, Thrombozytenaggregationshemmer, Betablocker, Psychopharmaka und Dexamethason - Auftreten einer Pneumonie postoperativ und mit welchem Antibiotikum diese dann behandelt wurde
<i>Daten vom ärztlichen Entlassungsbrief</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Aufenthaltsdauer der Patienten*innen (Zeitraum zwischen Operation und Entlassung nach Hause)

Tabelle 12: Ausgelesene Patientendaten bei der Datenerhebung