

Postoperative Schmerztherapie

M. POELS, R. JOPPICH

Einleitung

Eine effiziente postoperative Schmerztherapie gebietet sich aus ethischer und rechtlicher Sicht. Zudem senkt sie die Inzidenz postoperativer Komplikationen, beschleunigt die Rekonvaleszenz und trägt maßgeblich zum Patientenkomfort bei [1]. Darüber hinaus kann eine gute Schmerztherapie ein Auswahlkriterium des Patienten für ein bestimmtes Krankenhaus sein und bietet somit einen direkten ökonomischen Anreiz, die postoperative Schmerztherapie zu verbessern [2].

Trotz dieser Erkenntnisse ist die klinisch-praktische Umsetzung alles andere als zufriedenstellend, so konnte kürzlich gezeigt werden, dass immer noch 80% aller Patienten im Krankenhaus Schmerzen haben und sogar 56% unter nicht akzeptablen Schmerzen leiden [3].

In Deutschland wurden große Anstrengungen unternommen, eine Verbesserung der postoperativen Schmerztherapie herbeizuführen. In diesem Zusammenhang sind die Entwicklung der S3-Leitlinie „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“ mit prozedurenspezifischen Analgesiekonzepten und die Einführung sog. Akutschmerzsertifikate (Certkom e.V., TÜV-Rheinland), die sich auf Schmerzassessment und schriftlich fixierte Behandlungsstandards stützen, erwähnenswert.

In diesem Refresher Course soll ein Überblick über aktuelle Konzepte und Neuerungen in der postoperativen Schmerztherapie gegeben werden.

Grundvoraussetzungen für die postoperative Schmerztherapie

Die moderne postoperative Schmerztherapie stützt sich auf folgende strukturelle Grundvoraussetzungen:

- Regelmäßige Schmerzmessung
- Standardisierte Dokumentation der erfassten Schmerzstärken
- Festlegung von Interventionsgrenzen
- Schriftliche Behandlungsstandards/SOP's (standard operating procedures) zur postoperativen Schmerztherapie

Schmerzmessung

Die Reaktion auf Schmerzreize, das Schmerzerleben, die Schmerzakzeptanz und der Analgetikabedarf unterliegen einer immensen interpersonellen Variabilität. Demzufolge ist das Monitoring der Schmerzintensität bzw. Analgesiequalität essentiell. Einige Autoren sprechen vom Schmerz als fünftem Vitalzeichen [4].

Es ist im klinischen Alltag daher verbindlich zu regeln, WER misst und WO dokumentiert wird. Ein pragmatischer Ansatz ist die Schmerzmessung routinemäßig durch das Pflegepersonal einmal pro Schicht im Rahmen der Erhebung der Vitalparameter durchführen zu lassen und diese in der Patientenkurve zu dokumentieren.

Hierbei soll die Schmerzstärke in Ruhe und bei Bewegung bzw. Mobilisation erfragt werden, um auch funktionelle Auswirkungen mit zu erfassen. Des Weiteren sollte eine Schmerzmessung vor und nach einer zusätzlichen Analgetikagabe durchgeführt werden, um den Behandlungserfolg zu überprüfen und um Überdosierungszeichen oder Neben-

wirkungen der Therapie zu erkennen. Schmerzmessungen während schmerzhaften Interventionen sind ebenfalls angezeigt.

Zur Einschätzung der Schmerzintensität sind eindimensionale Schmerzskalen am weitesten verbreitet und haben sich in der Praxis bewährt [5].

Schmerzskalen

Numerische Ratingskala (NRS)

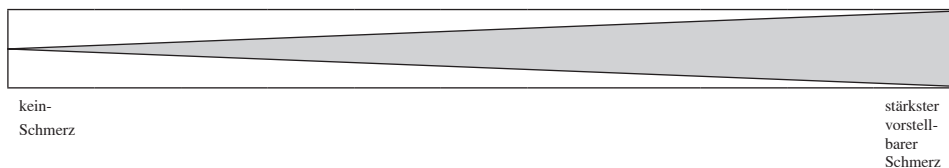
Bei der 11-stufigen numerischen Ratingskala (NRS) werden der Schmerzintensität Zahlenwerte zwischen „0=kein Schmerz“ und „10=stärkster vorstellbarer Schmerz“ zugeordnet. Die Angabe des Patienten erfolgt verbal oder durch Anzeigen auf einer vorgelegten Skala.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
kein-Schmerz										stärkster vorstellbarer Schmerz

Visuelle Analogskala (VAS)

Die Visuelle Analogskala (VAS) findet in der Form eines „Schmerzlineals“ Anwendung, wobei der Patient mit Hilfe eines Schiebers auf einer stufenlosen Linie mit den beiden Endpunkten „kein Schmerz“ und „stärkster vorstellbarer Schmerz“ seine Schmerzintensität einstellen kann. Auf der Rückseite des „Schmerzlineals“ kann der Untersucher den entsprechenden Wert auf einer NRS ablesen.

Die Anwendung dieser Skala setzt zum einen visuell räumliches Vorstellungsvermögen voraus und zum anderen muss sie dem Patienten vorgelegt werden.



Verbale Ratingskala (VRS)

Die Verbale Ratingskala ist eine verbal deskriptive Skala. Statt mit Zahlen werden die Schmerzen mit Worten beschrieben und in Kategorien eingeteilt. Für die Dokumentation werden den Kategorien Zahlenwerte zugeordnet. Diese Skala eignet sich nach der Erfahrung der Autoren gut für Patienten, die Schwierigkeiten bei der Abstraktion ihrer Schmerzen in Zahlenwerte haben und ist auch für den Einsatz im Aufwachraum geeignet.

Kategorie		NRS
kein Schmerz	0	0
leichte Schmerzen	1	2
mäßige Schmerzen	2	4
starke Schmerzen	3	6
sehr starke Schmerzen	4	8
unerträglicher Schmerz	5	10

Alle Skalen zeigen eine hohe Übereinstimmung und Validität [6]. Für kognitiv beeinträchtigte Menschen steht die Skala zur Beurteilung von Schmerzen bei Demenz (BESD)

zur Verfügung [7]. Bei Kindern können die kindliche Unbehagens- und Schmerzskala (KUSS) oder die Smiley-Skala eingesetzt werden [8,9]. Diese sollen an dieser Stelle nicht im Einzelnen besprochen werden.

Interventionsgrenzen

Schmerzmessung und Dokumentation machen den Schmerz zwar „sichtbar“, führen allein aber nicht zur Verbesserung der analgetischen Therapie.

Es gilt Interventionsgrenzen (Tab. 1) festzulegen und mit einem analgetischen Stufenschema zu hinterlegen, um auf den gemessenen Schmerz adäquat reagieren zu können. Im Allgemeinen werden Ruheschmerzen NRS>3 und Belastungsschmerzen NRS>5 als therapiebedürftig angesehen. Diese „traditionelle“ Einschätzung wurde in einer aktuellen Arbeit bestätigt [3].

Individuelle Interventionsgrenzen lassen sich während einer Schmerzmessung mit der Frage nach dem Behandlungswunsch oder der Schmerzakzeptanz einschätzen.

	Suffiziente Schmerztherapie	Insuffiziente Schmerztherapie
Schmerzscore	<ul style="list-style-type: none"> • NRS in Ruhe <4 • NRS bei Belastung 5 oder • zufriedener Patient 	<ul style="list-style-type: none"> • NRS in Ruhe >4 • NRS bei Belastung >5 oder • unzufriedener Patient
Maßnahmen	<ul style="list-style-type: none"> • Analgesiekonzept fortführen, • ggf. Dosisreduktion erwägen 	<ul style="list-style-type: none"> • Bedarfsmedikation geben • Überprüfung des Therapieerfolges entsprechend der Anschlagszeit des Analgetikums • ggf. Anpassung der Medikation mit Dosissteigerung • bei invasiven Verfahren: technische Überprüfung

Tabelle 1: Beispiel für Interventionsgrenzen nach [10].

Prädiktoren „chronischer“ postoperativer Schmerzen

Im Idealfall sollte schon bei Krankenhausaufnahme die erste Schmerzevaluation erfolgen, um Prädiktoren für die Entstehung chronischer postoperativer Schmerzen zu erkennen.

Die Entwicklung von chronischen Schmerzen nach einer Operation rückt seit einiger Zeit stärker in den Fokus. Von persistierenden postoperativen Schmerzen (PPS) spricht man, wenn nach normalerweise abgeschlossener Wundheilung (in der Regel 2 Monate nach einem chirurgischen Eingriff) kontinuierliche Schmerzen auftreten und sich keine andere Ursache für die Schmerzen finden lassen [11].

Für einige Operationen (Tab. 2) liegen die Inzidenzen für das Auftreten von PPS bei 10-50%. Die Inzidenz für Schmerzen der Stärke VAS>5 liegt zwischen 4-10% [11].

Operation	Inzidenz in %	Inzidenz VAS>5 in %
Amputation	30 - 50	5 - 10
Koronare Bypass-Chirurgie	30 - 50	5 - 10
Thorakotomie	30 - 40	10
Mastektomie	20 - 30	5 - 10
Hernienoperation	10	2 - 4
Sektio	10	4

Tabelle 2: Inzidenz chronischer und starker Schmerzen nach verschiedenen Operation nach [10,11].

In einer Reihe von prospektiven und retrospektiven Untersuchungen konnten verschiedene Risikofaktoren, die zu einer Schmerzchronifizierung beitragen können, identifiziert werden. So werden neben operationsspezifischen Risiken wie z.B. intraoperativen Nervenverletzungen, patientenbezogene prä-, intra- und postoperative Risikofaktoren unterschieden. Hierzu zählen insbesondere chronische Schmerzen vor der Operation, genetische Faktoren und Ausmaß der Schmerzen nach der Operation [12].

Aktuell fehlen Studien die untersuchen, ob sich anhand eines spezifischen Risikoprofils schon vor der Operation die Notwendigkeit und der Therapieerfolg eines analgetischen Verfahrens voraussagen lässt.

Deshalb ist derzeit eine genaue Identifizierung von Risikogruppen, eine möglichst schonende Operationstechnik und eine effiziente postoperative Schmerztherapie essentiell zur Vermeidung chronischer postoperativer Schmerzen [12].

Einen Überblick über die Risikofaktoren gibt Abb. 1.

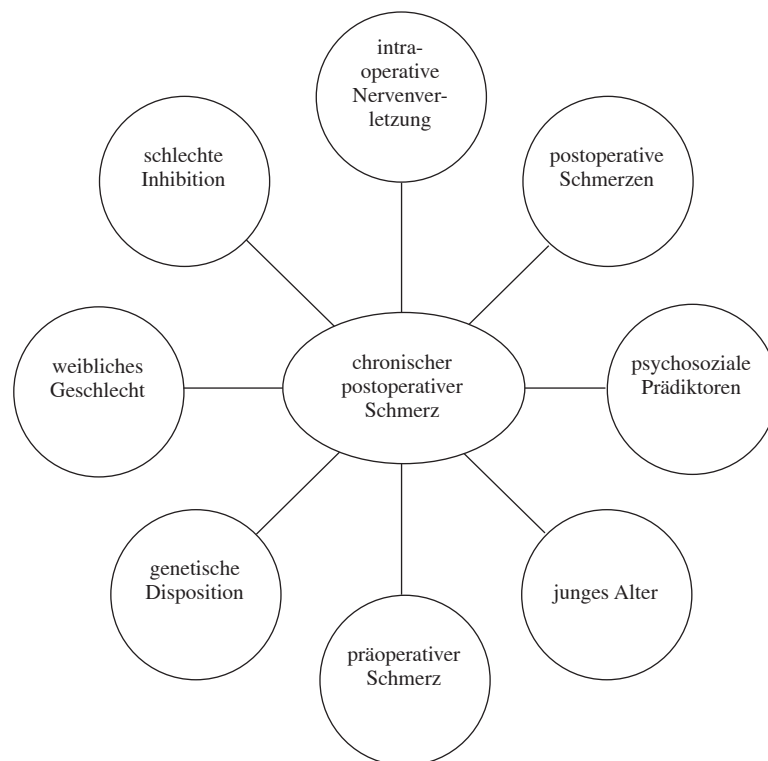


Abbildung 1: Risikofaktoren für die Entstehung postoperativer Schmerzen nach [12].

Konzepte zur postoperativen Schmerztherapie

Balancierte (multimodale) Analgesie

Das Prinzip der balancierten Analgesie wird seit Jahrzehnten eingesetzt, um die Analgesiequalität zu verbessern und gleichzeitig die Inzidenz von opioidassoziierten Nebenwirkungen zu senken [13]. Hierbei sollen synergistische und additive Effekte der Kombination verschiedener Analgetikaklassen, Adjuvantien und regionalanalgetischer Verfahren ausgenutzt werden. Nicht alle durchgeführten Untersuchungen bescheinigen diesem Konzept einen durchgängigen Erfolg, dennoch gibt es Studien, die zeigen, dass eine balancierte (multimodale) Analgesie zu einem besseren Patientenoutcome und einer geringeren Inzidenz von chronischen postoperativen Schmerzen führt [14,15]. Aufgrund der Komplexität der humoralen und neuronalen Stressantwort im perioperativen Setting, scheint

ein balanciertes Vorgehen sinnvoll und wird in internationalen Guidelines zur postoperativen Schmerztherapie empfohlen [16].

Im Folgenden sollen einige Analgetika und Adjuvantien besprochen werden:

Nichtopioidanalgetika (NOPA)

Zu den Nicht-Opioidanalgetika (NOPA) zählen alle traditionellen nicht steroidalen Antirheumatika (tNSAR), die Coxibe, Paracetamol und Metamizol. Sie sind indiziert bei leichten und mittelstarken Schmerzen.

Der synergistische Effekt im Rahmen der balancierten Analgesie ist für die Kombination von NOPA mit i.v. verabreichtem Morphin gut untersucht. So konnte in einer Vielzahl von Studien sowohl für tNSAR als auch für Coxibe eine signifikante Reduktion des Morphinbedarfs, der Schmerzintensität, sowie eine verminderte Inzidenz von Übelkeit, Erbrechen und Sedierung aufgezeigt werden [17-20]. Für Paracetamol wurde ebenfalls ein geringer opioidsparender Effekt beobachtet, aber kein Einfluss auf opioidtypische Nebenwirkungen wie bei den tNSAR [17]. Mit Metamizol konnte bei laparoskopischen Eingriffen ebenfalls die Opioiddosis vermindert werden [21]. Die klinische Relevanz der in den Studien für tNSAR belegten signifikanten Reduktion von Nebenwirkungen wird von einigen Autoren, z.B. wegen der geringen Korrelation von Übelkeit und Erbrechen und Opioiddosis als gering eingeschätzt.

Ob die Kombination von tNSAR und Coxiben untereinander zu einem additiven analgetischen Effekt führt, bleibt aufgrund fehlender randomisierter Studien mit hoher Fallzahl unklar. Erst kürzlich ist eine Metaanalyse erschienen, die der Kombination von tNSAR oder Coxiben mit Paracetamol eine bessere Analgesie als der jeweiligen Einzelsubstanz nachweist [22].

Beim Einsatz eines NOPA muss eine Risiko-Nutzen-Abwägung hinsichtlich der spezifischen Risiken des jeweiligen Präparates und des Risikoprofils des Patienten erfolgen. In diesem Zusammenhang gelten für tNSAR und Coxibe als Kontraindikationen eine Niereninsuffizienz, Therapie mit α -Rezeptorblockern, ACE-Hemmern oder Schleifendiuretika, ein nicht eingestellter arterieller Hypertonus, die dekompensierte Herzinsuffizienz und kardiovaskuläre Erkrankungen. Coxibe scheinen hinsichtlich gastrointestinaler Risiken den tNSAR überlegen zu sein. Dieser Effekt wurde insbesondere für Celecoxib nachgewiesen [23]. Insgesamt sollten tNSAR und Coxibe möglichst kurzfristig und in möglichst niedriger Dosierung angewendet werden [24].

Paracetamol ist von allen NOPA am schwächsten analgetisch wirksam, trotzdem galt es lange als das NOPA mit dem günstigsten Nutzen-Risikoprofil. In jüngster Zeit wird unter anderem angeregt durch eine Arbeit, die eine mögliche Beziehung zwischen der Einnahme von Paracetamol im ersten Lebensjahr und dem Auftreten von Ekzemen und Asthma bronchiale postuliert, die Substanz kritisch geprüft und der Stellenwert von Paracetamol für die postoperative Schmerztherapie in Frage gestellt [25,26]. Der Arbeitskreis Kinderanästhesie der deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) empfiehlt aus Risiko-Nutzen-Gründen und besserer analgetischer Wirksamkeit ab dem dritten Lebensmonat den perioperativen Einsatz von tNSAR (Ibuprofen).

Metamizol wird flächendeckend in deutschen Kliniken zur postoperativen Schmerztherapie eingesetzt. Es hat spasmolytische Eigenschaften mit guter Wirkung auf kolikartige Schmerzen. Als Nebenwirkungen treten v.a. Überempfindlichkeitsreaktionen und Hypotonien bei Bolusgabe auf. Wegen des erhöhten Risikos für eine Agranulozytose, über deren Häufigkeit es in der Literatur unterschiedliche Angaben gibt (1:3000 bis 1:500 000), ist es in vielen Ländern nicht zugelassen [27,28].

Antikonvulsiva

Gabapentin und Pregabalin sind fester Bestandteil in der Behandlung neuropathischer Schmerzen. Sie binden an der 2-Untereinheit von spannungsabhängigen neuronalen Kalziumkanälen, inhibieren dadurch den intrazellulären Kalziumstrom, verhindern die Freisetzung exzitatorischer Transmitter und wirken so antihyperalgetisch.

In systematischen Reviews von randomisierten und kontrollierten Studien konnte gezeigt werden, dass die Gabe von Gabapentin die postoperative Schmerzstärke, den systemischen Opioidverbrauch sowie die Inzidenz von opioidbedingten Nebenwirkungen senkte. Als Nebenwirkung wurde ein moderater Anstieg der Sedierung beobachtet [29,30]. Zudem hatte Gabapentin einen anxiolytischen Effekt.

Über die Wirkung von Pregabalin liegen insgesamt weniger randomisierte Studien vor, allerdings konnte in mehreren Untersuchungen ebenfalls die Reduktion postoperativer Schmerzen, des Opioidverbrauchs sowie opioidinduzierter Nebenwirkungen gezeigt werden [31–33].

Zu diesem Zeitpunkt kann keine generelle Empfehlung zum Einsatz von Gabapentin und Pregabalin für die Therapie postoperativer Schmerzen gegeben werden, denn wichtige Fragen z.B. zur optimalen Dosierung und dem Applikationsintervall oder Abhängigkeit des Effektes von der Art des operativen Eingriffs sind bisher nicht eindeutig geklärt [34].

Allerdings könnten aus Sicht der Autoren beide Substanzen einen wichtigen Baustein zur Therapie von Hyperalgesiesymptomen in der postoperativen Phase oder innerhalb eines multimodalen Analgesiekonzeptes bei hohem Risiko für intraoperative Nervenverletzung (z.B. Amputation) darstellen.

Bei einer postoperativ neu aufgetretenen klinisch manifesten Neuropathie nach intraoperativer Nervenverletzung sind Gabapentin und Pregabalin in jedem Fall indiziert.

Ketamin

Ketamin ist ein nichtkompetitiver NMDA-Rezeptorantagonist. Es besitzt zudem μ -agonistische Effekte, blockiert spannungsabhängige Natrium- und Kalziumkanäle und hemmt die Wiederaufnahme von Monoaminen. Es wird seit vielen Jahren z.B. in der Notfallmedizin zur analgetischen Therapie eingesetzt. Im Rahmen der postoperativen Schmerztherapie spielt es als Monosubstanz u.a. aufgrund seiner vielen Nebenwirkungen (Hypersalivation, Sedierung, Schlafstörung, Alpträume, Halluzinationen) keine Rolle.

Obwohl sich viele Studien mit der systemisch-subanästhetischen Gabe von Ketamin in Kombination mit Morphin befassten, kann bis dato keine verlässliche Aussage über deren klinische Relevanz getroffen werden. So konnte in einem kürzlich erschienenen systematischen Review randomisierter und kontrollierter Studien nur knapp gezeigt werden (6 positive versus 5 negative Studien), dass die intravenöse Gabe einer Kombination von Ketamin in niedriger Dosierung mit Morphin zu einer signifikanten Reduktion der Schmerzstärke und des Morphinverbrauchs führt [35].

Die epidurale Applikation von Ketamin wird wegen potentieller schwerwiegender Nebenwirkungen (Neurotoxizität bei repetitiver Gabe oder in Verbindung mit Konservierungsmitteln) nicht befürwortet.

Insgesamt kann daher der routinemäßige Einsatz von Ketamin zur postoperativen Schmerztherapie nicht empfohlen werden [36].

Ketamin mag als Analgetikum eine untergeordnete Rolle spielen, aber es hat als NMDA-Rezeptorantagonist entscheidende Vorteile bei speziellen Problemen in der postoperativen Schmerztherapie:

Akute Opioid-induzierte Hyperalgesie

Patienten, die im Rahmen einer postoperativen Schmerztherapie Opiode erhalten, können paradoxerweise ein erhöhtes Schmerzempfinden aufweisen [37]. Diesem als opioid-induzierte Hyperalgesie (OIH) bekanntem Phänomen liegt wahrscheinlich eine Up-Regulation von pronozizeptiven Prozessen im zentralen und peripheren Nervensystem zugrunde [38].

Die OIH kann durch verschiedenste Opiode, wie Fentanyl, Sufentanil und Remifentanil ausgelöst werden und führt zu erhöhten postoperativen Schmerzen trotz Erhöhung der postoperativen Opioidgaben [39].

Der zugrundeliegende Mechanismus, der zur OIH führt, ist nicht geklärt, die verfügbaren Daten lassen aber auf eine Beteiligung des glutaminergen Systems und eine Aktivierung des N-methyl-D-aspartat (NMDA) Rezeptors schließen. Einfluss auf die OIH hatten die Verabreichung von μ -2-Agonisten, Cyclooxygenase (COX)-2 Inhibitoren und NMDA-Rezeptorantagonisten. In Studien wurde der positive Einfluss von Ketamin oder Dextrometorphan auf die OIH belegt [37].

Bei Patienten mit postoperativ unerwartet hohen Dosen an Opioiden ohne suffiziente Analgesie kann demnach Ketamin eingesetzt werden, um einer möglichen OIH entgegenzuwirken.

Opioidtoleranz

Patienten mit dauerhaft hoch dosierter Opioidtherapie, z.B. chronische oder Tumorschmerzpatienten, können im Rahmen eines operativen Eingriffs von einer systemischen Ketamintherapie (0,2-0,5mg/kg Bolus, 2-4 μ g/kg/min über mehrere Tage) profitieren [24,34].

Prophylaxe chronisch persistierender postoperativer Schmerzen

Der Prophylaxe von chronisch persistierenden Schmerzen nach Operationen kommt eine besondere Bedeutung zu. Die Entstehung von PPS ist multifaktoriell bedingt, allerdings konnte in einer Untersuchung gezeigt werden, dass die intraoperative Verabreichung von Ketamin zusätzlich zur epiduralen Analgesie geringe Effekte auf die unmittelbare postoperative Schmerzstärke hatte, aber die Inzidenz von chronischen Schmerzen signifikant reduziert wurde [40].

Periphere Nervenblockaden und Periduralanalgesie

Periphere und zentrale Nervenblockaden gelten als effektivste Analgesieverfahren im Rahmen von balancierten Konzepten und haben zusätzlich einen günstigen Einfluss auf die perioperative Stressantwort im Gegensatz zur systemischen Analgetikagabe [1].

Ob die perioperative Schmerztherapie mit Nervenblockaden das globale Patientenoutcome verbessern kann, ist trotz vieler systematischer Reviews immer noch nicht geklärt. Allerdings sind für einzelne regionalanalgetische Verfahren positive Effekte beschrieben, die über die reine Analgesie hinausgehen.

Einen Überblick hierüber gibt die Tabelle 3.

Positive Effekte von peripheren und zentralen Nervenblockaden

Periduralanalgesie (PDA) [41–45]

- Analgesie: niedrigere postoperative Schmerzscores für Periduralanalgesie in Ruhe und bei Belastung im Vergleich zu systemischen Opioiden
- Kardiovaskulär: reduziertes Risiko für Arrhythmien und Myokardinfarkte (Thorakale PDA bei Hochrisikopatienten)
- Gastrointestinal: frühere Rückkehr der gastrointestinalen Funktion, weniger postoperativer Ileus (Thorakale PDA in der Viszeralchirurgie)
- Pulmonal: geringeres Risiko für das Auftreten von pulmonalen Komplikationen (Thorakale PDA bei Hochrisikopatienten)
- Tumorrezidiv: reduziertes Risiko für ein Tumorrezidiv nach Prostatektomie

Periphere Nervenblockaden [46–48]

- Analgesie: niedrigere Schmerzscores für periphere Nervenblockaden im Vergleich zu systemischen Opioiden
- Rehabilitation: frühe funktionelle Erholung und kürzerer Krankenhausaufenthalt (zumeist Studien bei orthopädischen Patienten)

Paravertebrale Analgesie [49,50]

- Analgesie: niedrigere Schmerzscores für paravertebrale Blockaden im Vergleich zu systemischen Opioiden
- Pulmonal: geringeres Risiko für postoperative Pneumonien bei thorakotomierten Patienten
- Tumorrezidiv: reduziertes Risiko für ein Tumorrezidiv nach Mammakarzinom

Tabelle 3: Positive Effekte von peripheren und zentralen Nervenblockaden adaptiert nach [4].

Ultraschallgesteuerte Nervenblockaden

In den letzten Jahren hat die Technik der ultraschallgesteuerten Nervenblockade immens an Popularität gewonnen. Im Gegensatz zur traditionellen Methode, die sich an anatomischen Landmarken orientiert und mehr oder weniger blind, mit und ohne Nervenstimulator durchgeführt wird, ist es mit Ultraschall möglich, sich das Zielgebiet in Echtzeit zu visualisieren. Dies kann zu höheren Erfolgsraten an suffizienten Nervenblockaden und zu schnelleren Anschlagszeiten führen [51,52]. Ob sich Komplikationen, wie z.B. Nervenschäden durch den Einsatz von ultraschallgesteuerten Nervenblockaden verringern lassen, ist bisher nicht geklärt [53,54].

Neue Behandlungsansätze

Kontinuierliche Wundinfiltration mit Lokalanästhetika

Die subkutane oder schichtweise Wundinfiltration mit Lokalanästhetika ist ein lang etabliertes und wirksames Verfahren in der postoperativen Schmerztherapie. Allerdings ist der analgetische Effekt durch die Wirkdauer des Lokalanästhetikums begrenzt (typischerweise 4-8 Stunden). Kombinationen von Lokalanästhetika mit Morphin und/oder Clonidin konnten die analgetische Wirksamkeit bis auf fast 24 Stunden verlängern [55].

Durch den Operateur subkutan in die Wunde oder respektive in das Gelenk eingelegte Katheter stellen eine einfach durchzuführende, effektive Weiterentwicklung dieser Technik dar. Wundkatheter werden bisher überwiegend in der Orthopädie und in der Allgemein Chirurgie eingesetzt. Neben einer Reduktion des Schmerzniveaus konnte eine Verminderung des Opioidbedarfs gezeigt werden [56]. In Verbindung mit z.B. Einmal-Elastomerpumpen könnte die kontinuierliche Wundinfiltration vor allem in der ambulanten Gelenkchirurgie zur Verbesserung der postoperativen Schmerztherapie führen [57,58].

Insgesamt scheint es sich um ein sehr effektives und nebenwirkungsarmes Verfahren zu handeln, ein vermehrtes Auftreten von Wundinfekten oder Wundheilungsstörungen wurde nicht beobachtet. Eine wichtige Nebenwirkung ist die intraartikuläre Chondrolyse, die in Zusammenhang mit dem Gebrauch von Bupivacain zu stehen scheint [59].

Depot Lokalanästhetika

In vielen tierexperimentellen Studien wurden für sog. Extended-Release-Lokalanästhetika deren verlängerte Wirkdauer über mehrere Tage gezeigt. Hierbei wurden verschiedene pharmokotechnische Methoden wie Enkapsulierung mit z.B. Liposomen oder Hydrogelen eingesetzt, die während ihres biologischen Abbaus, zu einer stetigen Freisetzung der enthaltenen Lokalanästhetika führen [60,61].

In wenigen klinischen Studien konnte ebenfalls die verlängerte Wirkdauer bestätigt werden [62]. Allerdings gibt es Bedenken hinsichtlich der Myo- und Neurotoxizität der neuen Lokalanästhetikaformulierungen [63]. Weitere Studien zur Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit sind nötig, bevor Depot-Lokalanästhetika klinisch eingesetzt werden können. Trotz intensiver Forschung ist bisher noch kein Präparat für den klinischen Gebrauch außerhalb von Studien zugelassen.

Verwendung retardierter Opioide zur postoperativen Schmerztherapie

Erst kürzlich konnte in einer Studie gezeigt werden, dass gerade Patienten nach kleinen und mittleren Operationen, wie Appendektomien, Cholezystektomien, Metallentfernungen oder Strumektomien, unter nichtakzeptablen postoperativen Schmerzen leiden [3]. Die Anwendung von aufwendigen, intravenösen oder regionalen Analgesieverfahren oder die Betreuung über einen Akutschmerzdienst ist jedoch bei diesen Patienten nur in Ausnahmefällen vorgesehen. Die alleinige Gabe von NOPA oder schwachen (WHO2) Opioiden ist häufig in der akuten postoperativen Phase nicht ausreichend.

Um diese Patienten trotzdem adäquat analgetisch zu versorgen, wurde von einigen Autoren die orale Gabe von retardierten Opioiden in Kombination mit NOPA vorgeschlagen [34,64].

Für eine sichere und effektive Anwendung eines solchen Konzeptes ist eine gute Schulung des Personals hinsichtlich Schmerzerhebung, Erkennen von Nebenwirkungen und zum Vorgehen bei Komplikationen von größter Wichtigkeit.

Eine mögliche Form der Umsetzung des Konzeptes soll an dieser Stelle kurz dargestellt werden:

In interdisziplinärer Zusammenarbeit wurden im Qualitätszirkel Akutschmerztherapie unserer Klinik Schmerztherapiestandards für die jeweiligen operativen Kliniken entwickelt. Diese Standards enthalten eine Stufeneinteilung, die sich an der zu erwartenden postoperativen Schmerzstärke orientiert.

In Stufe 1 (erwartete Schmerzstärke NRS 3) werden regelhaft Nichtopioidanalgetika entsprechend ihrer Kontraindikationen gegeben. Für Stufe 2 (erwartete Schmerzstärke NRS 3 - 5) kommen zusätzlich zur Stufe 1 intravenös verabreichtes Piritramid als Kurzinfusion bei Nahrungskarenz oder ein orales retardiertes Opioid mit einem oralen unretardierten Opioid als Bedarfsmedikation zum Einsatz. In Stufe 3 (erwartete Schmerzstärke NRS >5) erfolgt eine Dosisanpassung der verwendeten Opioide oder der Einsatz eines regionalanalgetischen Verfahrens wenn möglich.

Aufgrund der günstigen pharmakologischen Eigenschaften fiel die Wahl auf Oxycodon als nicht retardiertes Opioid. Als Bedarfsmedikation zur Behandlung von Schmerzspitzen wird unretardiertes Morphinhemisulfat verwendet.

Praktisches Vorgehen

Die Patienten erhalten schon vor der Operation bzw. spätestens kurz vor Beendigung des operativen Eingriffs ein NOPA. Im Aufwachraum werden Schmerzen über NRS 4 mit Piritramid titriert, bis ein Analgesieniveau von NRS <3 in Ruhe erreicht ist. Erst dann erfolgt die Verlegung auf die chirurgische Station. Zeigt sich dort im Verlauf in der Schmerzmessung eine Schmerzintensität von NRS >3 in Ruhe oder NRS >5 bei Belastung wird gemäß des Stufenstandards Piritramid als Kurzinfusion oder orales Morphinhemisulfat verabreicht und 30 bis 45 Minuten später nochmals die Schmerzstärke kontrolliert. Falls dauerhaft Schmerzen über NRS 3 in Ruhe bzw. NRS 5 bei Belastung

bestehen, wird zusätzlich zur Bedarfsmedikation Oxycodon 10mg morgens und abends angesetzt. Entsprechend der gemessenen Schmerzstärken wird, anhand der schon vorher beschriebenen **Interventionsgrenzen**, die analgetische Therapie fortlaufend dem aktuellen Bedarf angepasst.

Prozedurenspezifische Analgesiekonzepte

Die Effektivität und Anwendbarkeit von analgetischen Verfahren hängt von der Art des operativen Eingriffs ab [65]. Hierauf begründet sich das Konzept der prozedurenspezifischen Analgesie und bezeichnet die Ausarbeitung von speziellen Therapieschemata für bestimmte operative Eingriffe, auf der Grundlage von evidenzbasierten Erkenntnissen. Eine internationale Expertengruppe aus Anästhesisten und Chirurgen hat dies als „procedure specific postoperative pain therapy“ PROSPECT Projekt maßgeblich vorangetrieben [66]. Die von der PROSPECT-Gruppe entwickelten Therapieempfehlungen beruhen auf systematischen Literatursuchen und Datenanalysen, die in einem Konsensusprozess ausgewertet und hinsichtlich Praktikabilität, Risiko-Nutzen-Abwägung und aufgrund von klinischer Erfahrung bewertet wurden. Die Empfehlungen sind auf der Website <http://www.postoppain.org> abrufbar.

Die aktuelle S3-Leitlinie zur Behandlung postoperativer und posttraumatischer Schmerzen basiert in weiten Teilen ebenfalls auf Erkenntnissen über prozedurenspezifische Analgesieverfahren [5].

Beide Therapieempfehlungen sind eine hilfreiche Grundlage für die Erstellung klinikeigener Behandlungsstandards. Eine vollständige Umsetzung (für kleine und große operative Eingriffe) der Leitlinien in die Klinik erscheint nicht möglich. Vielmehr sollten prozedurenspezifische Analgesiekonzepte für ausgewählte oder häufig an einer Klinik durchgeführte operative Eingriffe etabliert werden, die zudem an die lokalen Gegebenheiten einer Klinik angepasst sind [67].

Im Folgenden soll anhand der Prozedur „Knie-Totalendoprothese“ ein Beispiel für die Umsetzung und Anpassung eines prozedurenspezifischen Analgesiekonzeptes aus der eigenen Klinik gegeben werden:

Die Mehrzahl der Knie-TEPs ist sehr schmerzhaft und verlangt die kontinuierliche Anwendung eines Regionalanästhesieverfahrens.

In der S3-Leitlinie zur Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen wird folgendes intra- und postoperatives Analgesiekonzept bei Knie-TEP empfohlen (Tab. 4).

1. Wahl	Zur postoperativen Analgesie bei Knie-TEPs kann ein peripheres Doppelkatheterverfahren (Plexus lumbalis und sacralis bzw. N. femoralis und N. ischiadikus) empfohlen werden. GoR: A
2. Wahl	Alternativ kann ein Femoraliskatheter empfohlen werden. GoR: A
3. Wahl	Alternativ kann eine Periduralanalgesie empfohlen werden. GoR: A
4. Wahl	Sollte keines dieser Verfahren zur Anwendung kommen können, wird eine i.v. PCA zur postoperativen Schmerztherapie empfohlen.
Die postoperative Gabe von Nichtopioiden wird empfohlen. GoR: A	

Tabelle 4: Analgesie bei Knie-TEP nach [5].

Doppelkatheterverfahren

Über 2 Jahre wurden in unserem Klinikum Patienten mit Knie-TEPs gemäß der S3-Leitlinie mit einem Doppelkatheterverfahren bestehend aus inguinalen N. femoralis Katheter und anteriorem N. ischiadikus Katheter versorgt. Beide Katheter wurden mit einer Pumpe

zur kontinuierlichen Applikation von Ropivacain 2mg/ml bestückt. Die Laufrate beider Pumpen war standardmäßig auf 6ml/h mit der Möglichkeit der 20-minütigen Bolusgabe von 4ml eingestellt. Dies entspricht einer maximal möglichen Menge von 72mg Ropivacain pro Stunde bei Ausnutzung aller Boli.

Der inguinale N. femoralis Katheter wirkt besonders auf Schmerzen auf der Knievorderseite, während der anteriore N. ischiadikus Katheter das rückwärtige Knie analgetisch versorgt. Entsprechend wurden die Bolusgeber der Schmerzpumpen mit „vorne“ und „hinten“ beschriftet, um den Patienten die Möglichkeit zu geben, ihre Schmerzen effektiver zu bekämpfen. Zusätzlich erhielten die Patienten unter Beachtung der Kontraindikationen ein NOPA und als Rescuemedikation 10mg Morphinhemisulfat.

Mindestens zweimal täglich und bei Bedarf erfolgte die Betreuung der Patienten durch den Akutschmerzdienst der Klinik. Hierbei wurden je nach Schmerzmessung und klinischem Bild, die Konzentration des Lokalanästhetikums und die Laufraten angepasst.

Die Analgesiequalität durch dieses Doppelkatheterverfahren war bis auf wenige Ausnahmen sowohl in Ruhe als auch bei Belastung gut.

Aber es traten auch Probleme auf:

Lokalanästhetikadosisgrenzen

Wenn zwei Katheter parallel kontinuierlich betrieben werden, gelangt man unweigerlich an die zugelassene Höchstdosis für das Lokalanästhetikum. Aggraviert wird dieses Problem noch, wenn man aufgrund einer unzureichenden sensorischen Blockade, die Konzentration des Lokalanästhetikums steigert oder bei ungenügender Ausbreitung der Blockade die kontinuierliche Laufrate erhöht.

Motorblockaden

Es traten häufig motorische Blockaden auf, die die Mobilisation und die aktive Physiotherapie der Patienten beeinträchtigten. Zudem sorgte die „Lähmung“ einer Extremität bei einigen Patienten für ein ungutes Gefühl und störte die Compliance.

Infektiologisches Risiko

Ein Doppelkatheterverfahren birgt per se ein erhöhtes Risiko für eine Infektion einer der beiden Kathetereinstichstellen.

Aufgrund der genannten Probleme und vor allem wegen der Beeinträchtigung der Physiotherapie durch partielle Motorblockaden wurde das Analgesiekonzept angepasst:

Inguinaler N. femoralis Katheter in Kombination mit retardierten Opioiden

Im interdisziplinären Konsens wurde der Verzicht auf die Anlage eines N. ischiadikus Katheters beschlossen.

Die Patienten erhalten gegenwärtig einen inguinalen N. femoralis Katheter und morgens und abends 10mg retardiertes Oxycodon. Zusätzlich wird unter Beachtung der Kontraindikationen ein NOPA verabreicht und als Rescue Analgetikum 10mg Morphinhemisulfat.

Die Betreuung der Patienten und die Adjustierung von Lokalanästhetikakonzentration und Laufrate sowie die Anpassung der systemischen Opioidgabe erfolgt weiterhin über den Akutschmerzdienst.

Folgende Vorteile haben sich aus der Konzeptänderung ergeben:

Analgesie

Die analgetische Qualität der Patientenversorgung nach Knie-TEP hat sich durch den Austausch des N. ischiadikus Katheters gegen retardiertes Oxycodon nicht nachteilig verändert.

Lokalanästhetikadosisgrenzen

Durch die kontinuierliche Bestückung nur eines Katheters ist man in der Wahl der Lokalanästhetikakonzentration flexibel. Je nach Schmerzstärke und Lokalisation kommen Konzentrationen von 1,5 bis 3,3mg/ml Ropivacain zum Einsatz. Der Effekt des N. femoralis Katheters kann dadurch optimal ausgenutzt werden.

Motorblockaden

Die Rate von motorischen Blockaden ist stark gesunken. Wenige Patienten berichten abhängig von der Lokalanästhetikakonzentration, von einer Schwäche im M. quadriceps femoris und einer damit verbundenen Unsicherheit beim Stehen und Gehen.

Dieses Beispiel soll zeigen, dass ein prozedurenspezifisches Konzept auch wenn es evidenzbasiert ist, an den spezifischen Kontext einer Klinik dynamisch angepasst werden muss.

Zusammenfassung

Trotz vieler Fortschritte in der Grundlagenforschung, dem breiten Angebot an Analgetika und Analgesietechniken und der Erarbeitung von Leitlinien, ist die postoperative Schmerztherapie nach wie vor verbesserungswürdig. Der Schmerzmessung und der zeitnahen und analgetisch adäquaten Reaktion darauf kommt in diesem Zusammenhang eine zentrale Bedeutung zu. Nur so wird ein balanciertes oder prozedurenspezifisches Analgesiekonzept erfolgreich sein.

Anhand der Empfehlungen aus dem PROSPECT-Projekt und der S3-Leitlinie zur Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen lassen sich eigene, an die jeweiligen Erfordernisse und Möglichkeiten der einzelnen Klinik angepasste, evidenzbasierte Behandlungsstandards erstellen.

Durch neue Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung und klinische Untersuchungen rückten in den letzten Jahren altbekannte und neue Medikamentenklassen als Adjuvantien in der postoperativen Schmerztherapie in den Fokus. So gibt es für die beiden Antikonvulsiva Pregabalin und Gabapentin und auch für Ketamin Einsatzmöglichkeiten im Rahmen von hyperalgetischen postoperativen Schmerzzuständen. Ein weiterer interessanter Ansatz ist die Anwendung von Wund- oder intraartikulären Kathetern, die mit Lokalanästhetika bestückt werden können.

Literatur

1. Kehlet H, Holte K. Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *Br J Anaesth.* 2001;87(1):62-72.
2. Simanski C, Lefering R, Paffrath T, u. a. [Postoperative pain relief is an important factor for the patients' selection of a clinic. Results of an anonymous survey]. *Schmerz.* 2006;20(4):327-333.
3. Maier C, Nestler N, Richter H, u. a. The quality of pain management in German hospitals. *Dtsch Arztebl Int.* 2010;107(36):607-614.
4. Wu CL, Raja SN. Treatment of acute postoperative pain. *Lancet.* 2011;377(9784):2215-2225.
5. Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Schmerztherapie (DIVS) (2007) S3-Leitlinie: Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen. AWMF 041/001. <http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/II/041.001.pdf>.
6. Herr KA, Spratt K, Mobily PR, Richardson G. Pain intensity assessment in older adults: use of experimental pain to compare psychometric properties and usability of selected pain scales with younger adults. *Clin J Pain.* 2004;20(4):207-219.
7. Warden V, Hurley AC, Volicer L. Development and psychometric evaluation of the Pain Assessment in Advanced Dementia (PAINAD) scale. *J Am Med Dir Assoc.* 2003;4(1):9-15.
8. Büttner W, Finke W, Hilleke M, u. a. [Development of an observational scale for assessment of postoperative pain in infants]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 1998;33(6):353-361.
9. Pothmann R. [Pain and pain therapy in children.]. *Schmerz.* 1988;2(1):3-8.
10. Pogatzki-Zahn Postoperative Schmerztherapie. *Pathophysiologie, Pharmakologie und Therapie.* Thieme 2008.
11. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet.* 2006;367(9522):1618-1625.
12. Schnabel A, Pogatzki-Zahn E. [Predictors of chronic pain following surgery. What do we know?]. *Schmerz.* 2010;24(5):517-531; quiz 532-533.
13. Kehlet H, Dahl JB. The value of „multimodal“ or „balanced analgesia“ in postoperative pain treatment. *Anesth. Analg.* 1993;77(5):1048-1056.

14. Buvanendran A, Kroin JS. Multimodal analgesia for controlling acute postoperative pain. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2009;22(5):588-593.
15. White PF, Sacan O, Tufanogullari B, u. a. Effect of short-term postoperative celecoxib administration on patient outcome after outpatient laparoscopic surgery. *Can J Anaesth.* 2007;54(5):342-348.
16. O A. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology.* 2004;100(6):1573-1581.
17. Elia N, Lysakowski C, Tramèr MR. Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analyses of randomized trials. *Anesthesiology.* 2005;103(6):1296-1304.
18. Legeby M, Sandelin K, Wickman M, Olofsson C. Analgesic efficacy of diclofenac in combination with morphine and paracetamol after mastectomy and immediate breast reconstruction. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2005;49(9):1360-1366.
19. Rømsing J, Møiniche S. A systematic review of COX-2 inhibitors compared with traditional NSAIDs, or different COX-2 inhibitors for post-operative pain. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004;48(5):525-546.
20. Rømsing J, Møiniche S, Mathiesen O, Dahl JB. Reduction of opioid-related adverse events using opioid-sparing analgesia with COX-2 inhibitors lacks documentation: a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2005;49(2):133-142.
21. Steffen P, Seeling W, Kunz R, Schuhmacher I, Georgieff M. [Postoperative analgesia after endoscopic abdominal operations. A randomized double-blind study of perioperative effectiveness of metamizole]. *Chirurg.* 1997;68(8):806-810.
22. Ong CKS, Seymour RA, Lirk P, Merry AF. Combining paracetamol (acetaminophen) with nonsteroidal antiinflammatory drugs: a qualitative systematic review of analgesic efficacy for acute postoperative pain. *Anesth. Analg.* 2010;110(4):1170-1179.
23. Chan FKL, Lanas A, Scheiman J, u. a. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet.* 2010;376(9736):173-179.
24. Jage J, Laufenberg-Feldmann R, Heid F. [Drugs for postoperative analgesia: routine and new aspects. Part 1: non-opioids]. *Anaesthesist.* 2008;57(4):382-390.
25. Beasley R, Clayton T, Crane J, u. a. Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6-7 years: analysis from Phase Three of the ISAAC programme. *Lancet.* 2008;372(9643):1039-1048.
26. Zahn PK, Sabatowski R, Schug SA, Stamer UM, Pogatzki-Zahn EM. [Paracetamol for perioperative analgesia. Old substance - new insights]. *Anaesthesist.* 2010;59(10):940-952.
27. Edwards JE, McQuay HJ. Dipyron and agranulocytosis: what is the risk? *Lancet.* 2002;360(9344):1438.
28. Hedenmalm K, Spigset O. Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyron (metamizole). *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2002;58(4):265-274.
29. Peng PW, Wijesundera DN, Li CC. Use of gabapentin for perioperative pain control -- a meta-analysis. *Pain Res Manag.* 2007;12(2):85-92.
30. Hurley RW, Cohen SP, Williams KA, Rowlingson AJ, Wu CL. The analgesic effects of perioperative gabapentin on postoperative pain: a meta-analysis. *Reg Anesth Pain Med.* 2006;31(3):237-247.
31. Hill CM, Balkenohl M, Thomas DW, u. a. Pregabalin in patients with postoperative dental pain. *Eur J Pain.* 2001;5(2):119-124.
32. Kim SY, Song JW, Park B, u. a. Pregabalin reduces post-operative pain after mastectomy: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2011;55(3):290-296.
33. Peng PWH, Li C, Farcas E, u. a. Use of low-dose pregabalin in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Br J Anaesth.* 2010;105(2):155-161.
34. Pogatzki-Zahn EM, Zahn PK. [New substances and applications for postoperative pain therapy]. *Schmerz.* 2008;22(3):353-367; quiz 368-369.
35. Carstensen M, Møller AM. Adding ketamine to morphine for intravenous patient-controlled analgesia for acute postoperative pain: a qualitative review of randomized trials. *Br J Anaesth.* 2010;104(4):401-406.
36. Schnabel A, Poepping DM, Kranke P, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM. Efficacy and adverse effects of ketamine as an additive for paediatric caudal anaesthesia: a quantitative systematic review of randomized controlled trials. *Br J Anaesth.* 2011;107(4):601-611.
37. Chu LF, Angst MS, Clark D. Opioid-induced hyperalgesia in humans: molecular mechanisms and clinical considerations. *Clin J Pain.* 2008;24(6):479-496.
38. Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review. *Anesthesiology.* 2006;104(3):570-587.
39. Koppert W, Schmelz M. The impact of opioid-induced hyperalgesia for postoperative pain. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2007;21(1):65-83.
40. Lavand'homme P, De Kock M, Waterloos H. Intraoperative epidural analgesia combined with ketamine provides effective preventive analgesia in patients undergoing major digestive surgery. *Anesthesiology.* 2005;103(4):813-820.
41. Wijesundera DN, Beattie WS, Austin PC, Hux JE, Laupacis A. Epidural anaesthesia and survival after intermediate-to-high risk non-cardiac surgery: a population-based cohort study. *Lancet.* 2008;372(9638):562-569.

42. Liu SS, Wu CL. Effect of postoperative analgesia on major postoperative complications: a systematic update of the evidence. *Anesth. Analg.* 2007;104(3):689-702.
43. Joshi GP, Bonnet F, Shah R, u. a. A systematic review of randomized trials evaluating regional techniques for postthoracotomy analgesia. *Anesth. Analg.* 2008;107(3):1026-1040.
44. Pöpping DM, Elia N, Marret E, Remy C, Tramèr MR. Protective effects of epidural analgesia on pulmonary complications after abdominal and thoracic surgery: a meta-analysis. *Arch Surg.* 2008;143(10):990-999; discussion 1000.
45. Biki B, Mascha E, Moriarty DC, u. a. Anesthetic technique for radical prostatectomy surgery affects cancer recurrence: a retrospective analysis. *Anesthesiology.* 2008;109(2):180-187.
46. Fischer HBJ, Simanski CJP, Sharp C, u. a. A procedure-specific systematic review and consensus recommendations for postoperative analgesia following total knee arthroplasty. *Anaesthesia.* 2008;63(10):1105-1123.
47. Capdevila X, Barthelet Y, Biboulet P, u. a. Effects of perioperative analgesic technique on the surgical outcome and duration of rehabilitation after major knee surgery. *Anesthesiology.* 1999;91(1):8-15.
48. Richman JM, Liu SS, Courpas G, u. a. Does continuous peripheral nerve block provide superior pain control to opioids? A meta-analysis. *Anesth. Analg.* 2006;102(1):248-257.
49. Elsayed H, McKeivith J, McShane J, Scawn N. Thoracic Epidural or Paravertebral Catheter for Analgesia After Lung Resection: Is the Outcome Different? *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia.* 2011. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22088752>. Zugegriffen Dezember 11, 2011.
50. Snyder GL, Greenberg S. Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. *Br J Anaesth.* 2010;105(2):106-115.
51. Liu SS, Ngeow JE, Yadeau JT. Ultrasound-guided regional anesthesia and analgesia: a qualitative systematic review. *Reg Anesth Pain Med.* 2009;34(1):47-59.
52. Neal JM, Brull R, Chan VWS, u. a. The ASRA evidence-based medicine assessment of ultrasound-guided regional anesthesia and pain medicine: Executive summary. *Reg Anesth Pain Med.* 2010;35(2 Suppl):S1-9.
53. Neal JM. Ultrasound-guided regional anesthesia and patient safety: An evidence-based analysis. *Reg Anesth Pain Med.* 2010;35(2 Suppl):S59-67.
54. Liu SS, Zayas VM, Gordon MA, u. a. A prospective, randomized, controlled trial comparing ultrasound versus nerve stimulator guidance for interscalene block for ambulatory shoulder surgery for postoperative neurological symptoms. *Anesth. Analg.* 2009;109(1):265-271.
55. Chan ST. Intra-articular morphine and bupivacaine for pain relief after therapeutic arthroscopic knee surgery. *Singapore Med J.* 1995;36(1):35-37.
56. Gottschalk A, Gottschalk A. [Continuous wound infusion of local anesthetics: importance in postoperative pain therapy]. *Anaesthesist.* 2010;59(12):1076-1082.
57. Gupta A. Wound infiltration with local anaesthetics in ambulatory surgery. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2010;23(6):708-713.
58. Scott NB. Wound infiltration for surgery. *Anaesthesia.* 2010;65 Suppl 1:67-75.
59. McNaught AF, McCartney C. Bupivacaine chondrotoxicity. *Br J Anaesth.* 2009;103(1):133; author reply 133-134.
60. Wang C-F, Djalali AG, Gandhi A, u. a. An absorbable local anesthetic matrix provides several days of functional sciatic nerve blockade. *Anesth. Analg.* 2009;108(3):1027-1033.
61. Weiniger CF, Golovanevski M, Sokolsky-Papkov M, Domb AJ. Review of prolonged local anesthetic action. *Expert Opin Drug Deliv.* 2010;7(6):737-752.
62. Grant GJ, Barenholz Y, Bolotin EM, u. a. A novel liposomal bupivacaine formulation to produce ultralong-acting analgesia. *Anesthesiology.* 2004;101(1):133-137.
63. Padera R, Bellas E, Tse JY, Hao D, Kohane DS. Local myotoxicity from sustained release of bupivacaine from microparticles. *Anesthesiology.* 2008;108(5):921-928.
64. Reuben SS, Steinberg RB, Maciolek H, Joshi W. Preoperative administration of controlled-release oxycodone for the management of pain after ambulatory laparoscopic tubal ligation surgery. *J Clin Anesth.* 2002;14(3):223-227.
65. Gray A, Kehlet H, Bonnet F, Rawal N. Predicting postoperative analgesia outcomes: NNT league tables or procedure-specific evidence? *Br J Anaesth.* 2005;94(6):710-714.
66. Neugebauer EAM, Wilkinson RC, Kehlet H, Schug SA. PROSPECT: a practical method for formulating evidence-based expert recommendations for the management of postoperative pain. *Surg Endosc.* 2007;21(7):1047-1053.
67. Reichl S, Pogatzki-Zahn E. [Concepts for perioperative pain therapy. A critical stocktaking]. *Anaesthesist.* 2009;58(9):914-916, 918-920, 922-926 passim.