

Reduktion des postoperativen Schmerzmittelbedarfs durch Prämedikation mit Dextromethorphan

Reducing post-operative analgesic requirements by pre-medication with dextromethorphan

W. Madei¹, A. Nachtrab¹, H. - P. Klieser¹ und K. Hoerauf^{1,2}

¹ Abteilung für Anästhesie, Bundeswehrkrankenhaus Amberg (Leiter: Dr. H. P. Klieser)

² Universitätsklinik für Anästhesie und Allgemeine Intensivmedizin, Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien (Vorstand: Univ.-Prof. Dr. M. Zimpfer, MBA)

Zusammenfassung: Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Effekt von präoperativ verabreichtem Dextromethorphan, einem NMDA-Antagonisten, auf den postoperativen Schmerzmittelbedarf zu bestimmen. Insgesamt 40 Patienten wurden zufällig einer Kontroll- und einer Verumgruppe zugeteilt. Patienten der Verumgruppe erhielten am Vorabend und eine Stunde vor der Operation jeweils 0,6 mg/kgKG Dextromethorphan verabreicht. Patienten der Kontrollgruppe erhielten zu den selben Zeitpunkten Placebo. Der Schmerzmittelverbrauch wurde mittels eines PCA-Systems bestimmt. Patienten der Verumgruppe verbrauchten signifikant weniger Piritramid als die der Kontrollgruppe. Auch war die Anzahl der angeforderten Boli geringer. Wir schließen daraus, daß die Prämedikation mit Dextromethorphan den postoperativen Schmerzmittelverbrauch senken kann.

Einleitung

Die im Rahmen eines chirurgischen Eingriffs einhergehende Traumatisierung des Gewebes führt zu einer Aktivierung verschiedener nozizeptiver Systeme (7). Für die Vermittlung des klinisch zu beobachtenden "scharfen, schneidenden" Schmerzes zeichnen vor allem die A δ -Fasern, für den eher "dumpfen" Schmerz die C-Fasern verantwortlich (19). Die exzitatorischen Aminosäuren (EAA) spielen dabei eine bedeutende Rolle in der Schmerzverarbeitung (21). Insbesondere scheint dabei Glutamat im dorsalen Hinterhorn des Rückenmarks und bei von C-Fasern vermittelten Reizleitungsgeschehen eine entscheidende Funktion zu besitzen (Abb. 1). Glutamat aktiviert die Neurone im dorsalen Hinterhorn über N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptoren. Diese Aktivierung resultiert in einer erhöhten spinalen Erregbarkeit und in einer Senkung der Schmerzschwelle. Deshalb wird die Modulation der NMDA-Rezeptoren mit dem Ziel einer Schmerzreduktion als therapeutische Option gesehen (26).

Dextromethorphan ist ein (+)-3-Methoxy-17-methylmorphinan (Abb. 1), das bisher mit der Indikation eines Antitussivums im Handel ist. Es ist ein nicht-kompetitiver NMDA-Rezeptor-Antagonist, dessen

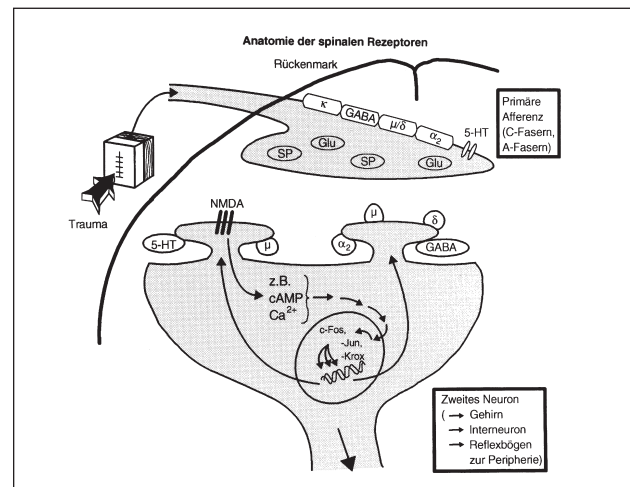


Abbildung 1: Rezeptoren im Hinterhorn des Rückenmarks (mit freundlicher Genehmigung des Verlages nach (14)).

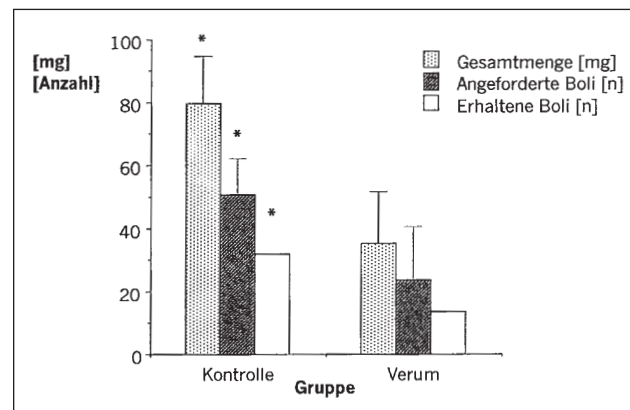


Abbildung 2: Postoperativer Schmerzmittelbedarf in den beiden Gruppen.

Wirksamkeit sich bezüglich einer Schmerzverarbeitung in experimentellen Modellen bereits nachweisen ließ (20, 22). Mittlerweile liegen im klinischen Bereich einige Studienergebnisse vor, die die Effektivität dieser Substanz belegen können (3, 5, 13, 15, 16, 17, 25, 27, 28). Die Mehrzahl der Arbeiten beschreibt die intramuskuläre Applikation, während die perorale Verabreichung nur selten untersucht wurde (13, 16). Ziel

unserer Untersuchung war es, die Effektivität einer peroralen, präoperativen Gabe von Dextromethorphan hinsichtlich des postoperativen Schmerzmittelbedarfs bei Erwachsenen zu untersuchen, die sich einem operativen Eingriff an den Extremitäten unterziehen mußten.

Methodik

Nach Genehmigung durch die Ethikkommission und schriftlicher Einwilligung wurden 40 Patienten, die sich einer autologen Kreuzbandrekonstruktion unterziehen mußten, in die offene, prospektive, doppelblinde, randomisierte Studie eingeschlossen. Ausschlusskriterien waren die regelmäßige Einnahme von Analgetika, chronische Schmerzzustände und psychiatrische Erkrankungen. Je 20 Patienten wurden den Gruppen "Verum" und "Kontrolle" zugeordnet.

Alle Patienten erhielten 20 mg Dikaliumchlorazepat abends und morgens eine Stunde vor Ankunft im Operationssaal. Zwanzig Patienten der Verum-Gruppe erhielten am Abend und am Morgen jeweils 0,6 mg/kgKG Dextromethorphan, die Patienten der Kontroll-Gruppe jeweils Placebo.

Die Narkose wurde mit 2,5 mg/kgKG Propofol, 0,1 mg/kgKG Cisatracurium und 0,025 µg/kgKG Remifentanyl eingeleitet. Nach Intubation wurde die Anästhesie mit Sevofluran in einem Stickoxydul-Sauerstoff-Gemisch (60 : 40) und einer kontinuierlichen Remifentanylapplikation (0,025 - 0,05 µg/kg/min) fortgeführt. Nach Beendigung der Anästhesie erhielten alle Patienten einen Bolus von 0,1 mg/kgKG Piritramid zur unmittelbaren postoperativen Analgesie. Das postoperative Schmerzmanagement wurde mit einem PCA-System (Graseby 3300, Datex, Finnland) mit Piritramid (2,5 mg Bolus, keine Basis, 10 min. Sperrzeit) fortgeführt.

Der die Narkose durchführende Anästhesist und der postoperative Untersucher waren bezüglich der Gruppenzuteilung geblendet. Die postoperative Schmerzstärke wurde mittels einer von 0 - 10 reichenden visuellen Analogskala (VAS) 4, 8 und 24 Stunden postoperativ bestimmt.

Der postoperative Piritramidgesamtverbrauch, die Gesamtbolusanforderung, die erfolgreich applizierten Mengen und das Verhältnis zwischen erhaltenen und angeforderten Boli wurde bestimmt. Nach Prüfung der Daten auf Normalverteilung wurde der t-Test nach Student für nichtverbundene Stichproben auf das Datenmaterial angewendet. Das Signifikanzniveau lag bei $p < 0,05$.

Ergebnisse

Alle erhobenen Parameter werden als Mittelwert ± Standardabweichung mit Angabe der Spannweite präsentiert. Die beiden Kollektive waren hinsichtlich ihrer morphometrischen Daten wie Alter, Größe, Gewicht, Geschlecht, ASA-Klassifikation und Art des Eingriffs vergleichbar (Tab. 1).

Tabelle 1: Morphometrische Daten.

	Gruppe	
	Kontrolle	Verum
Alter (Jahre)	26,8±7,1 (19-42)	22,8±4,3 (18-37)
Geschlecht (m/w)	20 m / 0 w	20 m / 0 w
Größe (cm)	179±8,3 (165-197)	180±5,7 (166-192)
Gewicht (kg)	80,6±13,9 (54-116)	83,0±9,4 (65-107)
ASA (I/II)	19 ASA I, 1 ASA II	18 ASA I, 2 ASA II
Anästhesiedauer (min)	85,5±12 (73-102)	89,2±15 (69-116)

Die Schmerzstärke betrug 4 Stunden postoperativ $1,69 \pm 2,1$, 0 - 7 (Kontrolle) vs. $1,52 \pm 1,9$, 0 - 7 (Verum), 8 postoperativ mit $1,33 \pm 1,4$, 0 - 4 (Kontrolle) vs.

$0,91 \pm 1,2$, 0 - 4 (Verum) und 24 postoperativ $0,98 \pm 1,0$, 0 - 3 (Kontrolle) vs. $0,56 \pm 0,8$, 0 - 2 (Verum). Tendenziell waren die Schmerzscores in der Verumgruppe niedriger, ein statistisch signifikanter Unterschied konnte aber nicht ermittelt werden.

Bezüglich der Gesamtmenge pro 24 Stunden von Piritramid (Kontrolle: $79,8 \pm 15,0$, 50 - 100mg vs. Verum: $35,2 \pm 16,5$, 5 - 57mg), der Gesamtbolusanforderung (Kontrolle: $50,5 \pm 11,6$, 24 - 72 Boli vs. Verum: $23,7 \pm 17,0$, 4 - 63 Boli) und der erhaltenen Mengen (Kontrolle: $31,9 \pm 6,0$, 20 - 40 Boli vs. Verum $13,8 \pm 6,9$, 2 - 23 Boli) unterschieden sich die beiden Gruppen signifikant ($p < 0,01$) (Abb. 2).

Das Verhältnis zwischen erhaltenen und angeforderten Boli war dann in beiden Gruppen wieder vergleichbar (Kontrolle: $65,1 \pm 12,2$, 43,4 - 83,3% vs. Verum: $67,5 \pm 24,1 \pm 28,6$ - 95,5%).

Weder in der Kontrollgruppe noch in der Verumgruppe konnten die von *McQuay* (18) beschriebenen Nebenwirkungen wie Obstipation, Herzrasen, Shivering, Polyurie, Müdigkeit, Sodbrennen, Gangunsicherheit oder eine Schmerzzunahme beobachtet werden.

Diskussion

Das Ergebnis der vorliegenden Studie ist, daß die präoperative Gabe von Dextromethorphan den postoperativen Schmerzmittelbedarf nach chirurgischem Trauma signifikant senken kann.

Durch das chirurgische Trauma werden nicht nur periphere Nociceptoren erregt, sondern es findet auch eine Durchtrennung oder mechanische Irritation einer Vielzahl von Nervenfasern, z.B. die der afferenten C-Fasersystemen statt (Abb. 1). Im Rückenmark werden in der Folge multizeptive Interneurone (wide-dynamic-range (WDR)-Neurone) erregt (12), die einen afferenten Zustrom von niederschweligen Mechanozeptoren bzw. Nociceptoren erhalten (4). Infolge der spinalen Erregung kommt es zu schmerzverstärkenden Reflexen, die die neurale Erregbarkeit nachhaltig erhöhen. Diese traumatisch getriggerte Erregbarkeits-

Schmerztherapie

erhöhung der spinalen Ebene führt zu einer zentralen postsynaptischen Reizschweleniedrigung, wodurch sich das rezeptive Feld der zentralen Neurone vergrößert. Außerhalb des Gebietes der primären Hyperalgesie bildet sich nun auch im ungeschädigten Gewebe eine Hyperalgesie-Zone aus (sekundäre Hyperalgesie). Dabei können selbst kurze Impulsströme zu einer langanhaltenden zentralen Hypersensibilisierung führen und wiederholte, nicht schmerzhafte Stimuli der WDR-Neurone resultieren in einer Vergrößerung der rezeptiven Felder um 330 - 440% (11, 24). Diese beschriebenen Phänomene der spinalen Hypersensibilisierung im Hinterhorn des Rückenmarks werden letztlich durch die Aktivierung von exzitatorischen NMDA-Rezeptoren vermittelt (2).

Für die schmerztherapeutische Beeinflussung auf dieser Ebene stehen verschiedene nicht kompetitive NMDA-Rezeptorantagonisten wie Ketamin oder Amantadin zur Verfügung. Auch Dextromethorphan besitzt nichtkompetitive NMDA-Rezeptorantagonistische Eigenschaften mit neuroprotektiver Wirkung (1, 8). So konnte gezeigt werden, daß Dextromethorphan eine Stunde nach fokaler transientser Ischämie die hypoxisch-neuronale Schädigung um ca. 90% reduziert. Wahrscheinlich wird dieser Effekt durch die Blockade des NMDA-vermittelten Ca-Influx in die Zelle erreicht (6).

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, den Effekt einer präoperativen Gabe des NMDA-Rezeptorantagonisten Dextromethorphan auf den postoperativen Schmerzmittelbedarf zu zeigen. Die präoperative Applikation ist insofern von Bedeutung, da eine intraoperativ stattgefundenere zentrale Sensibilisierung die Wirkung postoperativ gegebener NMDA-Antagonisten deutlich abschwächt (9). Dennoch zeigt eine Untersuchung, daß auch postoperativ gegebenes Dextromethorphan den postoperativen Schmerzmittelbedarf senken kann (3). Vergleicht man dazu eine Arbeit aus der selben Arbeitsgruppe mit dem selben Design, nur einer präoperativen Gabe, so war hier der postoperative Schmerzmittelbedarf geringer. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt die Arbeit von *Chia et al.*, die in der präoperativen Applikation einen Vorteil sehen (5). Aus diesem Grund empfahl sich die Gabe von Dextromethorphan präoperativ.

Dextromethorphan wird als zentral wirksames Antitussivum vertrieben, für das trotz einer Strukturähnlichkeit mit Morphin keine analgetischen oder sedativen Effekte bekannt sind. Nach oraler Gabe wird Dextromethorphan schnell durch den Gastrointestinaltrakt aufgenommen, in der Leber teilweise metabolisiert und sowohl unverändert wie auch demethyliert durch die Niere ausgeschieden. Die vom Hersteller empfohlene Dosis für die antitussive Wirkung von Dextromethorphan liegt für Erwachsene bei 30 mg alle 6 - 8 Stunden (10). Die Maximaldosis für 24 Stunden liegt bei 120 mg.

In einer Dosierung von 30 - 45mg führt die Gabe von Dextromethorphan zu einer Unterdrückung der beschriebenen "Wind-up-Phänomene" und damit zu einer zeitlich begrenzten Reduzierung von C-Faser-Stimulierung der Hinterhornneurone (23). Kleinere

Mengen (15 mg) konnten diesen Effekt nicht hervorrufen. In unserer Untersuchung entschieden wir uns deshalb für eine gewichtsadaptierte Dosierung von 0,6 mg/kgKG p.o. präoperativ. In dieser Dosierung konnte der innerhalb von 24 Stunden auftretende postoperative Schmerzmittelbedarf nach autologen Kreuzbandrekonstruktionen signifikant reduziert werden kann.

Ob eine größere, präoperativ gegebene einmalige Menge ebenso wirksam ist wie die Verteilung der Dextromethorphan-Applikation auf mehrere Einzeldosen, konnte in dieser Untersuchung nicht geklärt werden und ist weiteren Studien vorbehalten.

Dennoch ist das hier beschriebene Vorgehen eine einfache und kostengünstige Maßnahme mit einer Einsparung von ca. 11 DM an Analgetika pro Patient, die das postoperative Schmerzmanagement vereinfachend verbessern kann.

Summary: Dextromethorphan, a NMDA receptor agonist could be effective in reducing postoperative pain, when given preoperatively. Therefore, the aim of the present study was to examine whether premedication with dextromethorphan could reduce piritramid consumption after knee surgery performed under general anaesthesia.

Forty patients were randomly assigned to a control and a verum group. Patients in the verum group received 0.6mg dextromethorphan/kg BW the day before and one hour before operation. Patients in the control group received placebo instead. Postoperative piritramid consumption was measured using a PCA-system. The verum group showed significantly less piritramid consumption and bolus request than the control group; pain scores were comparable in both groups.

We can conclude that premedication with dextromethorphan reduced postoperative piritramid consumption when given preoperatively.

Key-words:

**Pain postoperative;
Dextromethorphan;
Surgery operative;
Analgesia.**

Literatur

1. *Block F, Schwarz M:* Global ischemic neuronal damage relates to behavioural deficits: a pharmacological approach. *Neuroscience* 82 (1998) 791
2. *Carlton SM, Rees H, Gondesens K, Willis WD:* Dextromethorphan attenuates responses of spinothalamic tract cells in normal and nerve-injured monkeys. *Neurosci Lett* 229 (1997) 169
3. *Chang FL, Wu CT, Yeh CC, Lin TC, Ho ST, Wong CS:* Postoperative intramuscular dextromethorphan injection provides postoperative pain relief and decrease opioid requirement after hemorrhoidectomy. *Acta Anaesthesiol Sin* 37 (1999) 179
4. *Chaplan SR, Malmberg AB, Yaksh TL:* Efficacy of spinal NMDA receptor antagonism in formalin hyperalgesia and

- nerve injury allodynia in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 280 (1997) 829
5. *Chia YY, Liu K, Chow LH, Lee TY*: The preoperative administration of intravenous dextromethorphan reduces postoperative morphine consumption. *Anesth Analg* 89 (1999) 748
 6. *Church J*: Dextromethorphan, dysphoria and NMDA receptors. Neuromodulatory effects of dextromethorphan: role of NMDA receptors in responses. *Trends Pharmacol Sci* 11 (1990) 146
 7. *Coderre T, Katz J, Vaccarino A*: Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain* 52 (1993) 259
 8. *Elliott K, Hynansky A, Inturrisi CE*: Dextromethorphan attenuates and reverses analgesic tolerance to morphine. *Pain* 59 (1994) 361
 9. *Grass S, Hoffmann O, Xu XJ, Wiesenfeld-Hallin Z*: N-methyl-D-aspartate receptor antagonists potentiate morphine's antinociceptive effect in the rat. *Acta Physiol Scand* 158 (1996) 269
 10. *Grattan TJ, Marshall AE, Higgins KS, Morice AH*: The effect of inhaled and oral dextromethorphan on citric acid induced cough in man. *Br J Clin Pharmacol* 39 (1995) 261
 11. *Herrero J, Headly M*: Sensitization of spinal neurons by non-noxious stimuli in the awake but not anesthetized state. *Anesthesiology* 82 (1995) 267
 12. *Ilkjaer S, Dirks J, Brennum J, Wernberg M, Dahl JB*: Effect of systemic N-methyl-D-aspartate receptor antagonist (dextromethorphan) on primary and secondary hyperalgesia in humans. *Br J Anaesth* 79 (1997) 600
 13. *Ilkjaer S, Bach LF, Nielsen PA, Wernberg M, Dahl JB*: Effect of preoperative oral dextromethorphan on immediate and late postoperative pain and hyperalgesia after total abdominal hysterectomy. *Pain* 86 (2000) 19
 14. *Jage J (Hrsg.)*: Schmerz nach Operationen. Wiss. Verl.-Ges. Stuttgart 1997
 15. *Henderson DJ, Withington BS, Wilson JA, Morrison LM*: Perioperative dextromethorphan reduces postoperative pain after hysterectomy. *Anesth Analg* 89 (1999) 399
 16. *Kawamata T, Omote K, Kawamata M, Namiki A*: Premedication with oral dextromethorphan reduces postoperative pain after tonsillectomy. *Anesth Analg* 86 (1998) 594
 17. *Liu ST, Wu CT, Yeh CC, Ho ST, Wong CS, Jao SW, Wu CC, Kang JC*: Premedication with dextromethorphan provides posthemorrhoidectomy pain relief. *Dis Colon Rectum* 43 (2000) 507
 18. *McQuay HJ, Carroll D, Jadad AR, Glynn CJ, Jack T, Moore RA, Wiffeh PJ*: Dextromethorphan for the treatment of neuropathic pain: a double-blind randomised controlled crossover trial with integral n-of-1 design. *Pain* 59 (1994) 127.
 19. *Meßlinger K*: Was ist ein Nozizeptor? *Anästhesist* 46 (1997) 1259
 20. *Netzer R, Pflimlin P, Trube G*: Dextromethorphan blocks N-methyl-D-aspartate-induced currents and voltage-operated inward currents in cultured cortical neurons. *Eur J Pharmacol* 238 (1993) 209
 21. *Nowak L, Bregestovski P, Ascher P*: Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurones. *Nature* 307 (1984) 462
 22. *Plesan A, Hedman U, Xu XJ, Wiesenfeld-Hallin Z*: Comparison of ketamine and dextromethorphan in potentiating the antinociceptive effect in rats. *Anesth Analg* 86 (1998) 825
 23. *Price DD, Mao J, Frenk H, Mayer DJ*: The N-methyl-D-aspartate receptor antagonist dextromethorphan. *Pain* 59 (1994) 165
 24. *Seltzer Z, Cohn S, Ginzburg R, Beilin B*: Modulation of neuropathic pain behavior in rats by spinal disinhibition and NMDA receptor blockade of injury discharge. *Pain* 45 (1991) 69
 25. *Wong CS, Wu CT, Yu JC, Yeh CC, Lee MM, Tao PL*: Preincisional dextromethorphan decreases postoperative pain and opioid requirement after modified radical mastectomy. *Can J Anaesth* 46 (1999) 1122
 26. *Wolf C, Chong M*: Preemptive analgesia: treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 77 (1993) 362
 27. *Wu CT, Yu JC, Yeh CC, Liu ST, Li CY, Ho ST, Wong CS*: Preincisional dextromethorphan treatment decreases postoperative pain and opioid requirement after laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg* 88 (1999) 1331
 28. *Wu CT, Yu JC, Liu ST, Yeh CC, Li CY, Wong CS*: Preincisional dextromethorphan treatment for postoperative pain management after upper abdominal surgery. *World J Surg* 24 (2000) 512.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. *Werner Madei*
 Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin
 Bundeswehrkrankenhaus Amberg
 Köferinger Straße 1
 D-92224 Amberg.