

Therapie und Prävention postoperativer Schmerzen bei chronischen Schmerzpatienten

Zusammenfassung

Die Behandlung von Patienten mit präoperativen, chronischen Schmerzen stellt perioperativ häufig ein Problem dar, das durch die steigende Zahl chronischer Schmerzpatienten und der mit Analgetika vorbehandelten Patienten immer größere Relevanz bekommt. Chronische Schmerzpatienten bringen allein mit ihrer Symptomatik ein erhöhtes Risiko für starke postoperative Schmerzen mit, das durch zusätzliche, bei Schmerzpatienten gehäuft vorkommende Begleiterkrankungen und Begleitfaktoren, Opioid-Vormedikation und Multipharmazie häufig noch potenziert wird.

Bei der Therapieplanung und -umsetzung sind deshalb bestimmte Faktoren wie z.B. Risikofaktoren für exazerbierte postoperative Schmerzen oder eine Opioid-Resistenz in der akuten postoperativen Phase, Umgang des Patienten mit Schmerzen, seine Erwartungen und Vorerfahrungen an die perioperative Schmerztherapie, Vormedikation und eine mögliche Umstellung auf andere Präparate oder Applikationswege bei der Wahl des geeigneten Analgesieverfahrens zu beachten. Aber nicht nur die Therapie der Akutschmerzen muss aus heutiger Sicht im Mittelpunkt der perioperativen Akutschmerzbehandlung eines chronischen Schmerzpatienten stehen; präventiven Maßnahmen bei Patienten mit chronischen Schmerzen, die zu einer möglichen Prävention von exazerbierten postoperativen Schmerzen, von Opioid-Resistenz und Phänomenen wie Opioid-induzierter Hyperalgesie oder Toleranz

Pain Therapy

Postoperative pain in chronic pain patients – treatment and prevention

E. Pogatzki-Zahn

beitragen, muss Beachtung geschenkt werden. Nicht zuletzt können spezielle präventive Maßnahmen auch dazu beitragen, chronische Schmerzen nach Operation bei Patienten mit präoperativen Schmerzen zu beeinflussen; dies ist von großer klinischer Relevanz, da präoperative, chronische Schmerzen zusammen mit verschiedenen anderen Faktoren, die bei chronischen Schmerzpatienten häufig kombiniert auftreten, wesentliche Prädiktoren für die Chronifizierung des Akutschmerzes darstellen. Obwohl man in diesem Rahmen auf Grund der geringen Anzahl bisheriger Studien nicht von Evidenz-basierter Medizin reden kann, gibt es doch mehr und mehr Hinweise darauf, dass bestimmte Optionen (z.B. Regionalanalgesieverfahren, Ketamin perioperativ) bei chronischen, meist Opioid-vorbehandelten Patienten Stärke und Auftreten starker akuter und chronischer Schmerzen nach Operationen verhindern. Eine gute Planung der postoperativen Schmerztherapie, Einbindung des Patienten in die Therapie und der Einsatz spezieller Therapiekonzepte für bestimmte Situationen können damit in Zukunft besser helfen, die Therapie der Patienten mit präoperativen chronischen Schmerzen postoperativ zu verbessern.

Summary

The perioperative treatment of chronic pain patients is often a problem and is becoming more relevant with increasing numbers of such patients and those pretreated with analgesics. Chronic pain patients have an elevated symptom-related risk for severe postoperative pain

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Münster (Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. H. Van Aken)

Schlüsselwörter

Akutschmerztherapie – Chronischer Schmerzpatient – Opiode – Hyperalgesie – Prävention chronischer Schmerzen

Keywords

Acute Pain – Chronic Pain Patient – Opioids – Hyperalgesia – Prevention of Chronic Pain

which is often augmented by additional disease and such factors as prior opioid medication and polypharmacy.

For treatment planning and implementation, this means that certain factors – such as the risk of exacerbating postoperative pain or opioid resistance in the acute postoperative phase, the way the patient handles pain, his expectations and prior experience of perioperative pain treatment, premedication, and possible changes to other medication or routes of administration – need to be considered when selecting the most suitable form of analgesia. However, the current state of our knowledge indicates that management of acute perioperative pain in the chronic pain patient is not the sole aim. Rather, measures aimed at preventing exacerbated postoperative pain, opioid resistance and opioid-induced hyperalgesia or tolerance must also be considered. Last, but not least, specific preventive measures can also influence chronic postoperative pain in these patients. This is of major clinical relevance since preoperative chronic pain in combination with other factors, are important predictors of chronification of acute pain. Although the number of relevant studies so far published is still small, evidence is accumulating that certain options (e.g. regional analgesia, preoperative ketamine) can prevent severe acute and chronic postoperative pain. Careful planning, involvement of the patient and the implementation of special treatment concepts can help improve pain management in these patients.

Einleitung

Obwohl die Schmerztherapie nach Operationen immer noch gravierende Mängel aufweist, ist eine gute Analgesie perioperativ mit den heute zur Verfügung stehenden Mitteln scheinbar weitestgehend möglich (Maier et al. 2010). Voraussetzung hierfür sind neben einem guten Engagement der Kliniken, einer interdisziplinären Zusammenarbeit und einer guten Organisationsstruktur insbesondere der Einsatz multimodaler Schmerztherapiekonzepte (Gehling et al. 2011, Reichl und Pogatzki-Zahn 2009)

mit Einbezug regionaler Analgesieverfahren und effektiver Standards für verschiedenste Operationen (Reichl und Pogatzki-Zahn 2010, Pogatzki-Zahn und Zahn 2007, Pogatzki-Zahn und Zahn 2008). Auch operationsübergreifende Algorithmen, wie z.B. der Einsatz eines retardierten plus eines nicht-retardierten Opioids im Rahmen eines Algorithmus (Pogatzki-Zahn und Zahn 2008), haben sich in Deutschland etabliert und können eine große Anzahl an Patienten postoperativ schmerztherapeutisch gut abdecken. Es gibt jedoch eine nicht zu unterschätzende Anzahl von Patienten, die anhand dieser Standards nicht oder nur begrenzt perioperativ adäquat versorgt werden können. Hierzu zählen z.B. Patienten, die präoperativ schon unter Schmerzen leiden und ggf. auch schon schmerztherapeutisch vorbehandelt sind. Ein genereller, zahlenmäßiger Anstieg dieser Patienten und insbesondere der Patientensubgruppe, die mit Opioiden (Langzeit-) behandelt werden, ist offensichtlich (Gilson et al. 2004, Olsen et al. 2006, Nissen et al. 2001). Ursache ist dabei u.a. eine größere Prävalenz von Schmerzen bei älteren Patienten, deren Anteil durch die epidemiologische Entwicklung stetig zunimmt. Darüber hinaus hat sich auch die Behandlung von Schmerzen über die letzten 2 Jahrzehnte per se verändert; vor allem die Anzahl der mit Opioiden behandelten Patienten hat deutlich zugenommen (Kopf et al. 2005). Dies macht sich auch perioperativ bemerkbar. Obwohl nicht wirklich viele Daten zum Anteil operativer Patienten mit präoperativen Schmerzen vorliegen, zeigen die wenigen vorhandenen Daten und die klinische Praxis in den letzten Jahren ein stetiges Ansteigen des Anteils chronischer Schmerzpatienten bei operativen Patienten. Bis zu 50 % der operativen Patienten geben vorbestehende Schmerzen an, davon mehr als 1/3 für länger als ein Jahr (Kindler und Maier 2008).

1. Der chronische Schmerzpatient: ein „schwieriger Fall“?

Patienten mit chronischen Schmerzen vereinen eine Vielzahl von Faktoren,

die die Therapie postoperativer Schmerzen deutlich erschweren und in der perioperativen Phase unbedingt mitberücksichtigt werden müssen. So stellen präoperative Schmerzen für einen Patienten per se ein Risiko dar, nach einer Operation lang anhaltende und stärkere Schmerzen zu erleiden (Slappendel et al. 1999). Dies scheint unabhängig davon zu sein, ob der Patient wegen seiner Schmerzen therapiert wird oder nicht. Schmerzpatienten weisen außerdem nicht selten weitere Komorbiditäten und Eigenschaften auf, die z.T. als Reaktion auf die Erkrankung, z.T. als Patienten-eigene Faktoren zu sehen sind, die den vorbestehenden chronischen Schmerz aufrechterhalten haben. Hierzu zählen z.B. Depression, Angst, bestimmte Bewältigungsstrategien und der Umgang mit Schmerz, Krankheit und Stress, die nun auch im Rahmen des perioperativen Schmerzerlebens und -bewältigens eine große Rolle spielen können (Kopf et al. 2005, Chapman und Turner 2001).

Darüber hinaus stellt in der perioperativen Phase die bei einer Vielzahl der chronischen Schmerzpatienten vorbestehende analgetische Dauermedikation ein mögliches Problem dar. Patienten mit Opioid-Dauermedikation brauchen im Schnitt ca. 3-mal so viel Opioid wie nicht-vorbehandelte Patienten und haben 3-mal so starke und länger anhaltende Schmerzen (de Leon-Casasola et al. 1993; de Leon-Casasola 1996; Rapp et al. 1995). Wichtig ist, dass es sich hierbei um gemittelte Werte handelt; der individuelle Opioid-Bedarf und die individuelle Schmerzentwicklung postoperativ ist bei chronischen Schmerzpatienten ausgesprochen schwierig präoperativ einzuschätzen. Oft wird darüber hinaus die Einnahme von Analgetika und insbesondere Opioiden verschwiegen oder eine deutlich geringere Einnahmehöhe angegeben (de Leon-Casasola 1996, Ready et al. 1982). Dies erschwert die perioperative analgetische Versorgung des Patienten, da die Dauermedikation bei der Planung der peri- und postoperativen Phase unbedingt mitberücksichtigt werden muss. Die Gefahr des Entzugs bei zu niedriger perioperativer Opioid-Dosierung und das Ri-

siko einer Überdosierung sind bei vorbehandelten Schmerzpatienten in der postoperativen Phase hoch. Nicht zuletzt erschwerend ist auch eine schwierige klinische Differenzierung der Symptome des Opioid-Entzugs, unzureichend behandelte Schmerzen (beides kann zu erhöhter Herzfrequenz, Unruhe, Kreislaufbeschwerden, Zunahme der Schmerzintensität führen) und ggf. auch einer Opioid-induzierten Hyperalgesie oder Toleranz (siehe dazu weiter unten ausführlich). Eine Fehldiagnose und damit Unter- oder Überdosierung mit Opioiden ist auch und gerade deshalb bei Opioid-vorbehandelten Patienten nicht selten (Kindler und Maier 2008). Letztendlich sind Effekte von und durch Opioiden in der perioperativen Phase einschließlich Umstellung auf andere Routen oder andere Substanzen bei jedem Patienten relativ unvorhersehbar und implizieren eine sehr individuelle Therapieeinstellung, die in der postoperativen Phase aus Zeitgründen oft keine großen Variationen zulässt.

Umso wichtiger ist es, den chronischen Schmerzpatienten – ohne dies in irgendeiner Weise zu bewerten – als potentiell „schwierig“ zu behandelnden Akutschmerzpatienten anzuerkennen und ihm in der perioperativen Phase eine entsprechende Aufmerksamkeit zukommen zu lassen. Hierzu gehört neben der frühzeitigen Planung eines geeigneten (und i.d.R. individuell abgestimmten) Analgesiekonzeptes auch eine schon präoperativ beginnende gute Arzt-Patienten-Interaktion mit realistischen Zielsetzungen für den Patienten und angemessener Aufmerksamkeit für sein Problem. Auch die postoperative Betreuung bedarf eines oft größeren Einsatzes vor allem personeller Art, der oft eine Herausforderung für die beteiligten Disziplinen darstellt.

Exazerbation akuter Schmerzen nach Operation bei chronischen Schmerzpatienten: ist eine Prävention möglich?

Seit einigen Jahren wird immer offensichtlicher, dass Patienten mit vorbestehenden Schmerzen und/oder einer Opioid-Vortherapie auch per se bestimmte, z.T. zusätzliche Therapieverfahren benötigen, die bei ihnen als präventive

Maßnahme zur Verhinderung von exazerbierenden postoperativen Schmerzen, zur Opioid-Resistenz und auch zur Prävention chronischer Schmerzen nach Operationen führen können. Denn nicht nur der Akutschmerz ist bei chronischen Schmerzpatienten oft schwieriger, in den Griff zu bekommen. Wahrscheinlich ist der chronische Schmerz vor Operation einer der wesentlichsten Faktoren, der zu einer Chronifizierung postoperativer Schmerzen beiträgt; hierbei ist nicht oder nur nebensächlich relevant, ob der präoperative Schmerz mit der Operationsindikation in einem direkten Zusammenhang steht oder davon völlig unabhängig ist (Gerbershagen et al. 2009, Schnabel und Pogatzki-Zahn 2010, siehe weiter unten ausführlich).

Toleranz und Opioid-induzierte Hyperalgesie bei Opioid-vorbehandelten Patienten in der perioperativen Phase: Mechanismen, Diagnose und klinische Relevanz

Opioid-Toleranz und Opioid-induzierte Hyperalgesie sind bei Langzeit-Opioid-Gabe nicht selten. Aber auch in der postoperativen Phase spielen diese Phänomene, obwohl bisher kaum systematisch unter klinischen Bedingungen untersucht, scheinbar eine nicht zu unterschätzende Rolle und können die Therapie postoperativer Schmerzen bei Patienten mit vorbestehender Opioid-Therapie deutlich schwieriger gestalten (Angst und Clark 2006, Chu et al. 2008, Koppert 2007).

Die zugrundeliegenden Mechanismen beider Phänomene sind bisher viel untersucht, aber immer noch nicht vollständig verstanden (Chu et al. 2008). Bei beiden Phänomenen handelt es sich im Prinzip um Sensibilisierungspheänomene, bei denen es als Endprodukt zu einer Veränderung der Erregbarkeit von Rezeptoren (unter anderem Glutamatrezeptoren wie dem NMDA-Rezeptor) und damit verstärkte Schmerzhaftigkeit und Verlust einer Opioid-Wirkung kommt. Beteiligt sind wahrscheinlich eine Vielzahl von intrazellulären Kaskadesystemen, Neurotransmitter- und Rezeptorsystemen, die zu einer Verstärkung pronozizeptiver Mechanismen (OIH, Angst und Clark 2006) oder zu einer Desensibilisierung

antinozizeptiver Hemmmechanismen durch Opioiden (Toleranz, Angst und Clark 2006, Chu et al. 2008) führen. NMDA-Rezeptoren scheinen aber eine wesentliche Rolle bei der Entstehung beider Phänomene, der Opioid-induzierten Toleranz und der Opioid-induzierten Hyperalgesie, eine Rolle zu spielen (Interrisi 1997, Mao 1999, Minville et al. 2010).

Weitgehend unklar ist, unter welchen Bedingungen ein Opioid-behandelter Schmerzpatient diese Phänomene ausbildet. Hohe Opioid-Dosierungen und lange Opioid-Gaben haben ein höheres Risiko ebenso wie bestimmte Opioiden (wie z.B. Morphin, Clark und Angst 2006). Letzteres hängt möglicherweise mit einer Rezeptorinternalisierung nach Opioid-Bindung zusammen, die z.B. bei Morphin gering ausgebildet ist und deshalb ein höheres Risiko für Toleranz und Hyperalgesie darstellt (Macintyre und Schug 2008). Nicht zu vergessen ist aber auch, dass Opioid-naive Patienten postoperativ durch Opioiden wie Remifentanyl eine Opioid-induzierte Hyperalgesie und Opioid-Resistenz entwickeln können (Koppert und Schmelz 2007, Angst und Clark 2006).

Klinisch werden beide Phänomene (Toleranz und Hyperalgesie) erst einmal grundsätzlich durch einen deutlich exazerbierten Schmerz relevant, der durch die Gabe üblicher Dosierungen von Opioiden nicht in den Griff zu bekommen ist (Schug et al. 2010). Eine Unterscheidung, ob eine Toleranz oder eine Hyperalgesie vorliegt, ist allein deshalb klinisch nicht einfach. Während die Schmerzen bei einer Opioid-Toleranz durch sehr hohe Opioid-Dosen (aber mit möglichen Nebenwirkungen und Risiken einer Opioid-Gabe) zumindest leicht zu reduzieren sind, werden sie bei der OIH durch weitere Opioid-Gaben noch stärker (Mao 2008, Schug et al. 2010). Darüber hinaus ist die Hyperalgesie durch eine eher diffuse Schmerzsymptomatik bestimmt (hierbei werden generell pronozizeptive Wege sensibilisiert und damit eine generalisierte Schmerzhaftigkeit ausgelöst). Eine formale Diagnose müsste eine ausführliche quantitative sensorische Testung beinhalten (Mitra

2008, Schug et al. 2010). Klinisch ist eine Unterscheidung der beiden Phänomene, z.B. in der postoperativen Phase – da schnell gehandelt werden muss – oft auch gar nicht möglich.

Beide Phänomene können – das ist zumindest experimentell gut untersucht – durch NMDA-Rezeptorblockade gut reduziert und z.T. sogar verhindert werden (z.B. Minville et al. 2010, Koppert und Schmelz 2007). Eine Ketamingabe könnte deshalb auch eine sinnvolle und effektive Maßnahme bei chronischen Schmerzpatienten sein, wenn es zu postoperativen starken Schmerzen kommt, die mit Opioiden nur schwer in den Griff zu bekommen sind (Macintyre et al. 2010), oder wenn die Wahrscheinlichkeit für das Ausbilden einer Opioid-Resistenz postoperative wahrscheinlich erscheint (siehe dazu ausführlicher unten).

2. Perioperatives Vorgehen planen (Prämedikationsvisite)

Die perioperative Schmerztherapie beginnt bei chronischen Schmerzpatienten schon präoperativ. Denn zu wichtigen Prädiktoren für das Auftreten stärkerer postoperativer Schmerzen gehören eine Vielzahl von Faktoren, die bei chronischen Schmerzpatienten – häufig sogar in Kombination – gefunden werden. Eine präoperative Identifikation dieser Faktoren kann und sollte mit in die Planung des perioperativen Schmerzregimes einbezogen werden (Rapp et al. 1995; Lynch 1997, Nilges 2006, Kindler und Maier 2008):

- präoperativ hohe Schmerzintensität
- präoperativ bestehende Opioid-Einnahme (>3 Monate, z.T. können auch deutlich weniger lange Einnahmen relevant sein und können z.B. bei Absetzen schon zu Entzugssymptomen führen)
- ein höheres Lebensalter
- eine präoperativ erhöhte Ängstlichkeit, Depressivität
- Neigung zu Katastrophisieren.

Bei Patienten mit chronischen Schmerzen treten häufig mehrere dieser Faktoren zusammen auf bzw. sind miteinander eng verbunden. Ängstlichkeit, Depressi-

vität und Katastrophisierungsneigung beeinflussen neben einem Einfluss auf das Schmerzerleben auch oft negativ die Interaktionen mit Ärzten und Pflegenden; dies kann zusätzlich Auswirkungen auf die Therapie postoperativer Schmerzen dieser Patienten haben und die Situation auf der Station nicht selten zum Eskalieren bringen („schwieriger Schmerzpatient“).

Gibt der Patient präoperative Schmerzen an, sollten deshalb diese und weitere, im folgenden aufgeführte Aspekte eruiert bzw. erfragt (und dokumentiert) werden (Kindler und Maier 2008, Kopf et al. 2005): Hierdurch kann häufig schon vor der Operation vermieden werden, dass ein Patient nach der Operation unerwartet „schwierig“ zu therapieren ist.

- Wie lange bestehen die Schmerzen schon?
- Welche Analgetika werden wie und seit wann in welcher Dosierung eingenommen?
- Substanz, Dosis und Dauer der Applikation sind zu eruieren und zu dokumentieren. Insbesondere bei älteren Patienten mit eingeschränkter kognitiver Leistungsfähigkeit und fehlender Möglichkeit zur Fremdanamnese sollte bei der körperlichen Untersuchung gezielt nach Zeichen einer Opioid-Einnahme gefahndet werden.
- Bestehen Vorerfahrungen mit anderen Analgetika und ggf. Unverträglichkeiten?
- Gab es schon einmal Situationen, in denen die Analgetika abgesetzt wurden (z.B. bei früheren Operationen)? Traten Entzugssymptome auf, traten andere Probleme auf?
- Gibt es Hinweise/Warnzeichen für einen Opioid-Fehlgebrauch (auf die spezielle Problematik des Abusus soll in diesem Artikel nicht eingegangen werden. Es sei hierbei aber auf sehr gute bereits publizierte Übersichtsartikel verwiesen, z.B. Jage und Heid 2006).

Der Anästhesist sollte dann abklären:

- Wo wird operiert, wie lange wird operiert, besteht (z.B. bei transder-

malen Opioid-Anwendung) die Gefahr der Auskühlung, hoher Flüssigkeitsumsätze etc, siehe Tab. 1).

- Steht die Operation im Zusammenhang mit den Schmerzen oder der Schmerzsache? Dies ist besonders dann wichtig, wenn präoperativ Schmerzmittel über einen Zeitraum von 3 Monaten oder länger eingenommen worden sind.
- Wird das im Haus übliche Standardregime für den jeweiligen Eingriff den voraussichtlichen höheren Bedarf abdecken?
- Ist eine Regionalanästhesie sinnvoll und möglich?
- Gibt es, falls erforderlich, parenteral applizierbare Alternativpräparate?
- Besteht die Gefahr von Entzugerscheinungen bei kürzeren oder längeren Unterbrechungen der Dauermedikation (z.B. auch auf der Intensivstation)?
- Wann kann voraussichtlich eine orale Medikation wieder begonnen werden?

Nach Abklärung dieser Fragen sollte zusammen mit dem Patienten das geeignete Analgesieregime ausführlich besprochen werden. Hierzu gehört auch der Umgang mit den präoperativ schon eingenommenen Medikamenten, die postoperative

Tabelle 1

Faktoren, welche die transdermale Resorption von Opioiden beeinflussen können (nach Kindler und Maier 2008).

- große chirurgische Eingriffen mit stärkerer Veränderung des intravasalen Flüssigkeitsvolumens
- manifester oder drohender Schock, Hypotension oder Herzinsuffizienz sowie andere Ursachen einer gesteigerten kutanen Vasokonstriktion
- länger dauernde Eingriffe mit möglicher oder intendierter Abkühlung
- Sepsis und länger anhaltende fiebrige Zustände
- Unklare postoperative Schmerzproblematik, wenn durch die Operation die primäre Indikation zur transdermalen Situation beseitigt wird (z.B. Endoprothese bei vorbestehender Arthrose oder Infektion).

Zusatzmedikation und die Möglichkeit zusätzlicher nicht-medikamentöser und medikamentöser Verfahren. Das Vorgehen bei Patienten mit vorbestehender Opioid-Dauermedikation (i.d.R. länger als 3 Monate) ist dabei ein wichtiger Faktor, der das weitere Vorgehen essenziell mitbestimmt. In unserer Klinik haben wir deshalb anhand eines Algorithmus (adaptiert an Kindler und Maier 2008) versucht, das Vorgehen zumindest ansatzweise zu standardisieren (Abb. 1); auf den speziellen Umgang mit einzelnen Opioiden perioperativ wird weiter unten eingegangen. Grundsätzlich wäre es ideal, vor der Operation – insbesondere bei Patienten mit präoperativ bestehender Opioid-Langzeiteinnahme – eine zusätzliche präoperative Konsultation eines schmerztherapeutisch ausgebildeten Kollegen (z.B. Arzt des Akutschmerzdienstes), der den Patienten in der unmittelbaren perioperativen Phase mitbetreut,

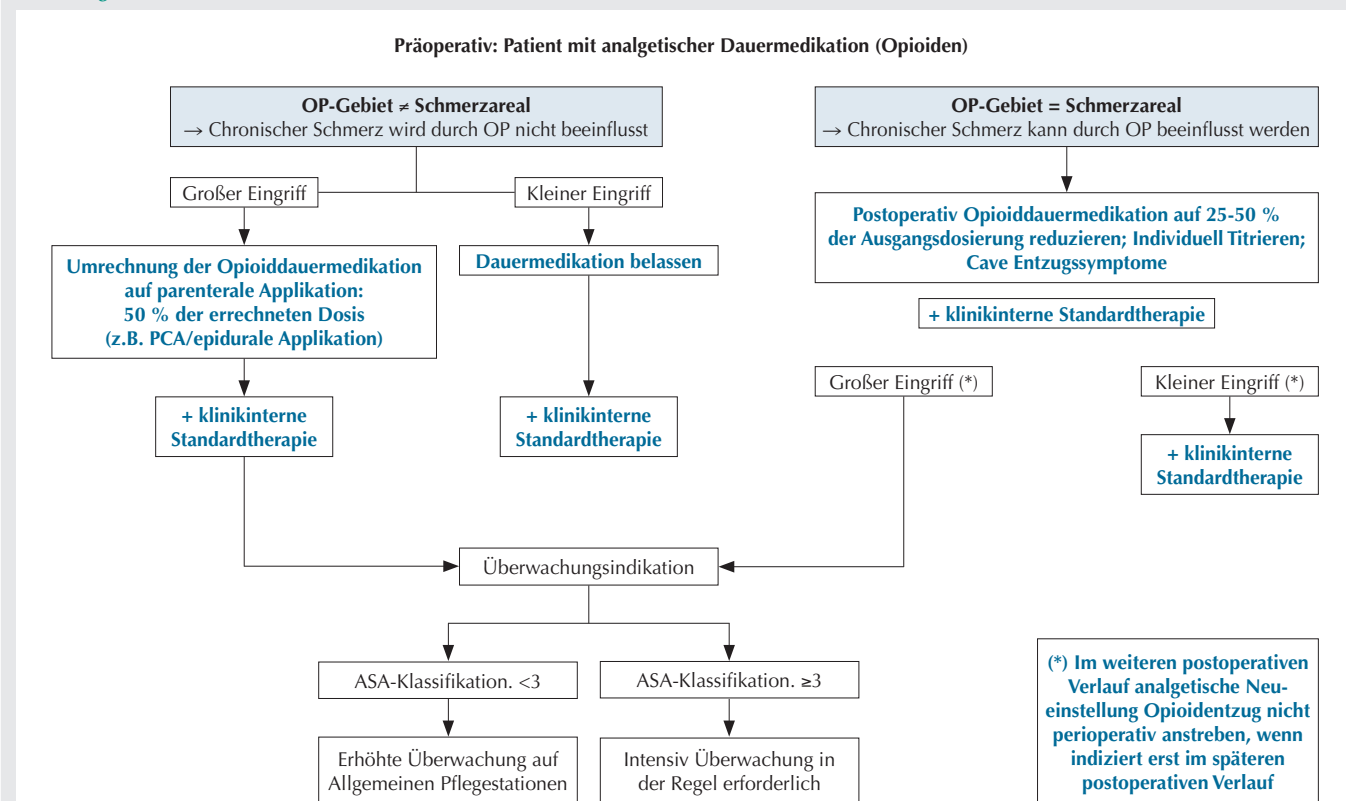
zu initiieren. Dies soll zum einen dem Patienten mit vorbestehenden chronischen Schmerzen, der häufig mit einer größeren Angst vor postoperativen Schmerzen in die Klinik kommt, etwas mehr Sicherheit geben, ein gewisses Vertrauen zwischen Arzt und Patient schaffen und eine möglichst optimale Planung der postoperativen Analgesie durch das Hinzuziehen eines Experten ermöglichen. Dieser kann vielleicht darüber hinaus noch besondere Aspekte bei individuellen Patientenverläufen erkennen und die Therapie dadurch ggf. komplettieren. Unabhängig davon, ob dieses Vorgehen realistisch umsetzbar ist, sollte bei chronischen Schmerzpatienten auf eine Angst reduzierende und Vertrauen schaffende Situation besonders Wert gelegt und die Möglichkeiten der Schmerztherapie einschließlich klarer Angaben zur Einnahme der bekannten Dauermedikation gemacht werden.

3. Perioperativer Umgang mit einer Analgetika-Vormedikation

3.1 Nicht-Opioid-Analgetika

Besteht eine präoperative Dauermedikation mit einem Präparat dieser Klasse, so sollte dieses unter Beachtung der Gegenanzeigen postoperativ weitergeführt werden (Kindler und Maier 2008, Kopf et al. 2005). Hierbei ist zu beachten, dass einige Patienten mit einer (unregelmäßigen) Bedarfsmedikation und/oder einer niedrig-dosierten Dauermedikation Langzeit-therapiert werden (oder sich selbst therapieren!). Postoperativ sollte das Nicht-Opioid-Analgetikum immer als regelmäßige Gabe in analgetisch wirksamer Dosierung (z.B. 1 g Metamizol alle 6 Stunden) verabreicht werden. Jedes Nicht-Opioid sollte darauf geprüft werden, ob es bei individuellen Patienten (auch wenn es schon länger

Abbildung 1



Algorithmus zum perioperativen Umgang mit Opioid-Vormedikation bei Patienten mit chronischen Schmerzen (adaptiert nach Kindler und Maier 2008).

eingesetzt worden ist) und im Rahmen des geplanten Eingriffs ggf. kontraindiziert ist. So können sich zuvor klinisch „stumme“ Nebenwirkungen postoperativ manifestieren, da sie bei einer Verschlechterung der postoperativen Organfunktionen zu deren weiterer Dekompensation beitragen. Zu beachten ist in diesem Zusammenhang die Einnahme von traditionellen nichtsteroidalen Antiphlogistika (tNSAID) oder auch spezifischen Cyclooxygenase-2-Hemmern (COX-2-Hemmer), die im Falle einer auch nur passager ausgeprägten Hypotension als Folge einer Blutung oder Kreislaufdepression zu einem akuten Nierenversagen führen können (Kindler und Maier 2008). tNSAID können auch die Gefahr einer chirurgischen Nachblutung im Operationsgebiet (Fransen et al. 2006, Marret et al. 2003) und die Gefahr einer gastrointestinalen Blutung perioperativ erhöhen. Nicht zuletzt sind COX-2-Hemmer und tNSARS nach koronarchirurgischen Eingriffen kontraindiziert. Sowohl Ott et al. (2003) als auch Nussmeier et al. (2005) haben bei kardialen Hochrisikopatienten, die sich einer koronaren Bypass-Operation unterzogen, zeigen können, dass COX-2-Hemmer das Auftreten thromboembolischer Komplikationen bei perioperativer kurzzeitiger Einnahme deutlich erhöhen. Auch Paracetamol sollte bei diesen Eingriffen nicht eingesetzt werden (Zahn et al. 2010). Eine Kombination von zwei Nicht-Opioiden ist generell zu vermeiden, da sich gezeigt hat, dass alle Nicht-Opioid-Analgetika einen überlappenden Wirkmechanismus aufweisen und sich dadurch auch die Nebenwirkungen addieren können (siehe Reichl und Pogatzki-Zahn 2009, Zahn et al. 2010).

3.2 Opiode

Allgemeine Aspekte:

Eine regelmäßige Opioid-Einnahme kann aus verschiedensten Gründen perioperativ zu Problemen führen. Wie oben schon erwähnt, ist der individuelle Opioid-Bedarf bei chronischen Schmerzpatienten meistens höher als bei Opioid-naiven Patienten und individuell ausgesprochen unterschiedlich. Allerdings sind präoperativ vorbehandelte Schmerzpatienten

postoperativ nicht nur auf Grund einer über den normalen Opioid-Bedarf hinausgehenden, schlecht einschätzbaren Dosierung schwierig zu therapieren. Es wird vermutet (wirklich gute Studien hierzu gibt es aber leider nicht), dass Opioid-behandelte Patienten einen weniger breiten therapeutischen Index für Opiode aufweisen und damit eine Balance zwischen guter Analgesie und schweren Nebenwirkungen sehr schwierig werden kann (Angst und Clark 2010). Weitere Probleme sind Entzugssymptome bei zu niedrig gewählter oder fehlender Weiterführung des Opioids oder einer inadäquaten Umstellung auf ein anderes Opioid oder eine andere Applikationsform. Entzugssymptome können dabei nicht nur zu deliranten Zuständen und/oder schweren Erregungszuständen führen, sondern sind häufig auch mit der Ausbildung von Hypertensiven Krisen, Tachykardien und lebensbedrohlicher Herzinsuffizienz verbunden (Kindler und Maier 2008).

Es besteht absoluter Konsensus darüber, dass eine präoperativ begonnene Opioid-Therapie (z.B. wenn sie länger als 3 Monate besteht) perioperativ nicht abgesetzt werden sollte (Carroll et al. 2004, de Leon Casasola 1996, Kopf et al. 2005, Maier und Kindler 2008, Richebe und Beaulieu 2009). Wenn medizinisch vertretbar, wird eine *orale Opioid-Medikation* auch am Operationstag fortgesetzt, bevorzugt mit retardierter Galenik. Bei Kombination verschiedener Galeniken (retardierte und nicht-retardierte, schnellfreisetzende Formulierung) oder auch verschiedener Applikationswege (oral, iv, etc) ist die gleiche Substanz zu bevorzugen. Allerdings spricht nichts dagegen, zwei starke μ -Rezeptor-Agonisten zu kombinieren. Ein Wirkverlust ist bei Kombination derartiger Substanzen nicht anzunehmen; allerdings ist, wie schon erwähnt, der intra- und postoperative Verbrauch häufig höher als bei Opioid-naiven Patienten. Auch Oxycodon, das neben seinem μ -Rezeptor-agonistischen Effekt auch an kappa-Rezeptoren agonistisch wirkt und dadurch Analgesie erzeugt (Kalso 2005), kann mit reinen μ -Rezeptor-Agonisten kombiniert werden, ohne dass ein Wirkverlust erwartet

wird. Die Therapie mit dem immer häufiger eingesetzten retardierten Präparat Targin®, einer Kombination aus Oxycodon und Naloxon, kann ebenfalls problemlos intra- oder postoperativ mit einem reinen μ -Agonisten kombiniert werden. Das Naloxon hemmt nicht die Wirksamkeit der μ -Rezeptoragonisten, da es (bei normaler Funktion der Leber) zu 98 % von der Leber verstoffwechselt wird; dies gilt nachgewiesenermaßen für eine Dosis bis zu 80 mg Oxycodon/40 mg Naloxon pro Tag. Auch kommt es nicht zu einem Entzugssyndrom bei Umstellung eines reinen μ -Rezeptor-Agonisten auf Targin® (Löwenstein et al. 2009, Nadstawek et al. 2010). Ganz im Gegenteil liegen sogar Daten vor, die darauf hinweisen, dass eine niedrigdosierte Naloxongabe („ultra-low dose“) eine Opioid-Therapie verbessern bzw. Toleranz abschwächen kann (Crain und Shen 1995, Crain und Shen 2000, Wang et al. 2005). Eine generelle Empfehlung für den gezielten Einsatz von Naloxon zusätzlich zu einer Opioid-Therapie sowohl bei chronischen Schmerzpatienten per se als auch bei chronischen Schmerzpatienten in der postoperativen Phase kann zur Zeit aber noch nicht gegeben werden (Schug et al. 2010).

Eine Umstellung eines z.B. oralen Opioids auf eine andere Applikationsroute (typisch auf i.v.) ist in verschiedensten Situationen indiziert. Hierzu gehören Patienten mit zu erwartenden Schluckstörungen postoperativ oder ein geplanter postoperativer intensivmedizinischer Aufenthalt mit zu erwartender Intubationspflicht. Auch ein Opioid-Wechsel, ggf. kombiniert mit einem Wechsel der Applikationsroute, macht in einigen Situationen Sinn. Alle Umstellungen sollten idealerweise schon präoperativ beginnen. Wichtig ist es, bei der Umstellung die äquianalgetischen Dosierungen zu beachten, die aber immer nur richtungweisend sein können. So gibt es z.B. immer noch Uneinheitlichkeiten hinsichtlich der genauen äquianalgetischen Dosierungen, die immer wieder unterschiedlich angegeben werden; die „alten“ Äquivalenzangaben in Tabellenform sind nicht validiert und können höchstens Richtwerte für eine Umstel-

lung auf ein anderes Opioid geben (Mercadante 2007, Mercadante und Bruera 2006, Vissers et al. 2010). Grund für eine hohe Variation ist wahrscheinlich die Beeinflussung der Effektivität eines bestimmten Opioids durch eine Vielzahl von Faktoren, die auch heute noch längst nicht alle bekannt sind. Hierzu gehören u.a. Patienten-eigene Faktoren, die z.T. genetisch bedingt sein können, schmerzrelevante Faktoren des Patienten, Erkrankungsrelevante Faktoren, Komorbiditäten und Komedikation des Patienten (Vissers et al. 2010). Bei einem Wechsel eines Opioids oder der Applikationsform sollte anfangs aus Sicherheitsgründen nur 50 % der errechneten äquianalgetischen Dosis fest verabreicht werden; dem Patienten muss aber auf Abruf (z.B. via PCIA-Modus oder als Algorithmus oral) die Möglichkeit gegeben werden, eine adäquate Bedarfsmedikation abzurufen. Die meisten Patienten brauchen bei der Umstellung auf ein anderes Opioid weniger als die errechnete äquianalgetische Dosis. In Tabelle 2 sind äquianalgetische Dosierungen angegeben, die so in der kürzlich veröffentlichten Literatur benutzt werden, aber auf Grund der oben genannten Variabilität nur als Anhaltspunkte bei einer Umstellung dienen können.

Bei postoperativ abnehmendem Opioid-Bedarf (z.B. wenn der präoperative Schmerz die Operationsindikation dargestellt hat und der Schmerz nach Operation nachlässt) muss eine individuelle Dosisreduktion und engmaschige Überwachung erfolgen, damit der Patient nicht (relativ) überdosiert wird. Hierbei sollte aber eine Dosisreduktion von mehr als 20-25 % der Tagesdosis alle 1-2 Tage nicht überschritten werden (Macintyre und Schug 2007). Kommt es trotzdem zu Entzugssymptomen, kann die zusätzliche Gabe von Clonidin (Beginn mit 25-50 μ g 3x pro Tag, ggf. Steigerung nach Wirkung und abhängig von Nebenwirkungen) hilfreich sein (Macintyre und Schug 2007). Genauso müssen aber auch Faktoren, die eine unerwartete Unterdosierung (falsche Dosisangaben des Patienten, Dosis eskalation von Opioiden postoperativ bei Opioid-gewöhnten Patienten etc.) beachtet und eine mögliche, höhere Dosierung in

Betracht gezogen werden als errechnet/erwartet. Insgesamt muss eine genaue Differenzierung zwischen Unter- und Überdosierung vorgenommen und der Patient bei einer Umstellung der Opioid-Therapie engmaschig kontrolliert und die Dosis adaptiert werden.

Eine *Dauermedikation mit Buprenorphin* in hohen Dosen kann intraoperativ zu einer Wirkabschwächung der reinen μ -Agonisten führen. Ob eine präoperative Umstellung auf ebendiese erforderlich ist, muss individuell entschieden werden (Kindler und Maier 2008). Ähnliches gilt prinzipiell auch für die vorbestehende Dauer-Therapie mit *Opioiden der WHO-Stufe II* (Tramadol und Tillidin plus Naloxon). Trotz dieser Wechselwirkung mit reinen μ -Opioid-Agonisten kann nicht immer empfohlen werden, die Therapie mit diesen Substanzen präoperativ abzusetzen bzw. umzustellen. So kann z.B. der Einsatz von Regionalanthesien eine intra- und postoperative zusätzliche Opioid-Gabe verhindern; in diesen Fällen kann damit die vorbestehende Opioid-Therapie problemlos postoperativ weitergeführt (oder sogar durch Beeinflussung der vorbestehenden Schmerzen durch die Operation) längerfristig reduziert werden.

Transdermale Systeme werden vom Patienten in der Prämedikationssprechstunde von selbst oft nicht erwähnt; auch hier besteht dann u.a. die Gefahr perioperativer Entzugssymptome. Transdermales (oder auch orales) Buprenorphin kann als partieller Antagonist bei einem zusätzlichen perioperativen Opioid-Bedarf Schwierigkeiten verursachen (siehe oben). Transdermales Fentanyl wird in der Regel perioperativ weiter geführt. Eine direkte Wärmeeinwirkung im Bereich des Pflasters ist strikt zu vermeiden. Nur in Situationen, bei denen perioperativ Resorptionsstörungen angenommen werden können (z.B. starkes Schwitzen bei Fieber, Auskühlen bei langen, großen Operationen mit starken Veränderungen des intravasalen Flüssigkeitshaushaltes und zu erwartenden Störungen der Homöostase (Hypotension, Katecholamintherapie etc., siehe Tab. 1)) muss die transdermale Applikation prä-

Tabelle 2

Äquianalgetische Opioid-Dosierungen.

Morphin oral mg/24 hr	Morphin sc/iv mg/24 hr	Oxycodon oral mg/24 hr	Oxycodon sc/i.v. mg/24 hr	Hydromorphin Oral mg/24 hr	Fentanyl transdermal
30	10	15	7,5	4	12
60	20	30	15	8	25
120	40	60	30	16	50
180	60	90	45	24	75
240	80	120	60	32	100
360	120	180	90	38	150
480	120	240	120	64	200

Anmerkung: Es handelt sich hierbei um Näherungswerte, Dosierungen müssen bei jedem Patienten individuell angepasst werden (Visser et al. 2010, <http://www.oncoline.nl>).

operativ beendet und perioperativ der Grundbedarf i.v. substituiert werden (s. Umrechnungstabelle, Tab. 2). Auch in diesen Fällen sollte der hausinterne Akutschmerzdienst oder ein schmerztherapeutisch geschulter Anästhesist eingeschaltet werden, der in diesen Fällen die Umstellung der Opioid-Gabe von transdermal auf intravenös initiiert und das weitere Vorgehen für die postoperative Schmerztherapie empfiehlt. Bei jedem Abbruch oder Neubeginn einer transdermalen Opioid-Therapie ist es wichtig, die langsame Abflutung bzw. Anflutung des Effektes in die weitere Therapie mit einzubeziehen. In der Regel gelangen nach einer Entfernung noch für 12-24 Stunden klinisch wirksame Opioid-Dosen aus dem intra- und subdermalen Gewebe in die Zirkulation (Kindler und Maier 2008). Nach Stabilisation der postoperativen Situation erfolgt der Übergang zur transdermalen Therapie mit entsprechender Dosisanpassung. Hierbei ist zu beachten, dass transdermale Systeme eine Latenzzeit von 12-16 Stunden haben, um ihre analgetischen Effekte maximal zu entfalten. Diese Zeit muss individuell bei jedem Patienten überbrückt werden. Die seltenen *intrathekal mit Opioiden vorbehandelten Patienten* sollten immer vom hausinternen Akutschmerzdienst (oder einem schmerztherapeutisch erfahrenen Anästhesisten) präoperativ gesehen und postoperativ mitbetreut werden. Patienten mit einem derartigen System besitzen in der Regel einen Pumpenaus-

weis; darin ist das verwendete Medikament, die abgegebene Menge/Zeit sowie der Zeitpunkt, an dem die Pumpe erneut befüllt werden muss, dokumentiert. Letzteres ist besonders wichtig, da bei einem Leerlaufen der Pumpe zum einen Entzugssymptome auftreten können und zum anderen die Pumpenfunktion beeinträchtigt werden kann (Kindler und Maier 2008).

3.3 Schmerztherapeutische Begleitmedikationen mit Adjuvantien

Viele Patienten mit chronischen Schmerzen werden heute nicht (nur) mit Opioiden, sondern mit anderen Substanzen eingestellt. Diese sog. adjuvanten Analgetika, die meist nicht für die Therapie von Schmerzen entwickelt worden sind, haben sich aber im Verlauf als effektiv speziell für Schmerzen neuropathischer Genese erwiesen. Seit kurzem existieren etablierte Leitlinien für neuropathische Schmerzen, bei denen Adjuvantien in den meisten Fällen die Therapie der ersten Wahl darstellen (Dworkin et al. 2007). Der Einsatz dieser Substanzen, unter denen Antidepressiva und Antikonvulsiva dominieren, hat sich in der klinischen Praxis mittlerweile auch durchgesetzt, und es finden sich immer mehr Patienten, die mit diesen Medikamenten eingestellt sind. Beim Umgang von Patienten mit diesen Substanzen ist wichtig, genau zu eruieren, warum, wie viel und wie lange diese Substanzen schon eingenommen werden.

Antidepressiva

Antidepressiva werden bei Patienten mit chronischen Schmerzen wegen Ihrer Hemmung der Neurotransmitterwiederaufnahme, die in Sensibilisierungsprozesse an verletzten Nerven und zentralen Neuronen eingreift, eingesetzt. Evidenzbasierte Indikationen bestehen für die Tricyclischen Antidepressiva (TCA) Nortriptylin und Desipramin und für die selektiven Serotonin- und Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren Duloxetin und Venlafaxin (Dworkin et al. 2007). Die Dosierung ist dabei nicht abhängig von der antidepressiven Wirkung der Substanzen, so dass Patienten häufig mit einer relativ niedrigen Dosierung ausreichend eingestellt sind. Besteht eine Dauermedikation mit einem Präparat dieser Gruppe, sollte diese (auch in der gleichen Dosierung) wenn möglich postoperativ weitergeführt werden. Eine kurzfristige Unterbrechung der Antidepressiva von wenigen Tagen ist vermutlich nicht bedeutsam, ohne dass aber hierzu gesicherte Daten vorliegen (Kindler und Maier 2008).

Antikonvulsiva

Ebenso wie die Anzahl der Patienten mit einer Dauertherapie mit Opioiden steigen auch die Patientenzahlen, die auf Grund chronischer Schmerzen Antikonvulsiva erhalten. Führend hierbei sind mittlerweile Gabapentinoide (Gabapentin, Pregabalin), die ihren Effekt über eine Bindung an der alpha2delta-Kalziumkanaluntereinheit und eine damit verbundene Senkung der Freisetzung von Glutamat, Norepinephrin und Substanz P vermitteln (Tayler 2004). Generell sollten diese Substanzen (wenn vor der Operation schon verabreicht) perioperativ weiter eingenommen werden. Ein abrupter Entzug kann ggf. zu Krampfanfällen führen und ist deshalb zu vermeiden. Sollte dies dennoch notwendig werden (Gabapentinoide sind z.B. nicht i.v. applizierbar), sollte dies schrittweise erfolgen. Gleiches gilt für das erneute Ansetzen der Medikation nach perioperativem Absetzen. Einige Studien weisen auf einen Effekt dieser Substanzen im Rahmen der perioperativen Schmerztherapie (auch bei Patienten ohne vorbestehende Schmerzen) hin. Dazu kommt,

dass akute neuropathische Schmerzen nach Operationen beschrieben sind (Hayes et al. 2002) und ggf. ebenfalls sehr gut auf diese Substanzen ansprechen (Macintyre et al. 2010). Auch aus diesem Grund sollten Antikonvulsiva, wenn nichts dagegen spricht, perioperativ weiter verabreicht werden.

Zu beachten: Eine Kombination von 2 Antidepressiva oder von 2 Antikonvulsiva ist zu vermeiden, hingegen kann 1 Antidepressivum mit 1 Antikonvulsivum kombiniert werden.

4. Perioperatives Vorgehen bei mittelgroßen/großen Eingriffen: Therapie und Prävention

4.1 Regionalverfahren

Regionalanalgesieverfahren sollten bei Patienten mit vorbestehenden chronischen Schmerzen, wenn möglich, bevorzugt eingesetzt werden (Carroll et al. 2004, Souzdanitski et al. 2010). Ein offensichtlicher Vorteil ist neben einer guten Schmerztherapie postoperativ auch ein vor allem bei Patienten mit vorbestehender Opioid-Medikation geringerer Bedarf an (zusätzlichen) Opioiden; ggf. kann sogar auf eine zusätzliche Opioid-Therapie verzichtet werden. Weitere Benefits der Regionalanalgesie bei chronischen Schmerzpatienten werden postuliert (siehe Tab. 3, verändert nach Souzdanitski et al. 2010, Carroll et al. 2004) und sollten in die Risiko-Nutzen-Entscheidung, ob ein Regionalanalgesieverfahren (einschließlich einer Epiduralanalgesie) eingesetzt werden soll, mit einbezogen werden. Allerdings muss, wie bei jedem anderen Patienten auch, trotz allem eine Risiko-Nutzen-Abwägung erfolgen und diese mit dem Patienten ausführlich besprochen werden. In die Risiko-Nutzen-Abwägung bei chronischen Schmerzpatienten gehört auch ein mögliches (erhöhtes) Risiko einer alleinigen systemischen Analgesie. Bei kleinen Eingriffen sollten in der Regel die hausinternen Standards eingesetzt werden unabhängig davon ob es sich hierbei um eine Regionalanalgesie handelt oder nicht. Dies bedeutet zusammengefasst, dass auch bei chronischen

Schmerzpatienten trotz eines offensichtlichen Benefits der Regionalanalgesie nicht ein unangemessen hohes Risiko durch das Verfahren im Vergleich zum Benefit außer Acht gelassen werden darf.

Besonderheiten beim Einsatz von Regionalanalgesieverfahren bei chronischen Schmerzpatienten

Bei vielen chronischen Schmerzpatienten ist die Angst vor einer unzureichenden postoperativen Analgesie häufig sehr hoch. Viele dieser Patienten bringen darüber hinaus auch schon schlechte Erfahrungen von Voroperationen mit und implizieren häufig, dass ein bestimmtes Verfahren sowieso nicht funktioniert oder gerade bei ihnen nicht funktionieren wird. Nicht zuletzt reagiert ein chronischer Schmerzpatient dann auch emotional häufig deutlich stärker mit Unmut, Unzufriedenheit und Hilflosigkeit auf ein tatsächliches Versagen oder Teilver-sagen z.B. eines Regionalanalgesieverfahrens. Es ist deshalb bei chronischen Schmerzpatienten umso entscheidender, dass ein Katheter optimal platziert wird und im Verlauf der Therapie verlässlich liegen bleibt. Idealerweise sollte deshalb z.B. ein peripherer Katheter unter Ultraschallkontrolle gelegt werden, die nachweislich eine bessere Erfolgsquote

als andere Verfahren aufweist (McCartney et al. 2010, Souzdanitski et al. 2010). Darüber hinaus muss ein chronischer Schmerzpatient realistisch über die Erfolgchancen eines Verfahrens aufgeklärt und schon präoperativ mit Alternativverfahren und ihrer Effektivität vertraut gemacht werden. Nur dies kann verhindern, dass der chronische Schmerzpatient das Vertrauen verliert und im weiteren Verlauf, auch wenn es zu einem „Therapieversagen“ kommt, weiter konstruktiv mitarbeitet.

Fallberichte lassen vermuten, dass die Effektivität lokaler Anästhetika bei chronischen Schmerzpatienten stärker variiert; verminderte und/oder komplette Ausfälle der analgetischen Wirkung sind ebenfalls bei chronischen Schmerzpatienten beschrieben worden, obwohl ein Effekt nachweisbar war (Maneksha et al. 2000, Trescot 2003). Allerdings ist dies nicht auf bestimmte Schmerzsyndrome oder Schmerzpatienten mit bestimmten Merkmalen zurückzuführen, so dass bisher unabsehbar ist, in welchen Fällen es zu einem derartigen Therapieversagen kommt. Tritt ein solcher Fall ein, ist es ausgesprochen wichtig, den Patienten ernst zu nehmen, und schnell zu handeln, in dem auf ein anderes Verfahren umgestiegen wird.

Tabelle 3

Mögliche Vorteile einer Regionalanalgesie bei Patienten mit chronischen Schmerzen vor der Operation (verändert nach Souzdanitski et al. 2010).

Vorteil	Daraus resultierende Vorteile
Opioid-Einsparung	Effektivität der Therapie und Sicherheit des Patienten wird erhöht
Schmerztherapie effektiver	Zufriedenheit des Patienten steigt, Arzt (Pflegekraft-) -Patient-Beziehung wird verbessert
Patientenmobilisierung wird verbessert, Erholung schneller	Outcome-Verbesserung möglich Ggf. ökonomische Aspekte (Fast-Track möglich)
Weniger Delir/Kognitive Einschränkung	Ggf. Outcome vor allem alter Patienten verbessert
Prevention einer Opioid-induzierten Hyperalgesie/Opioid-Toleranz	Bei Opioid-vorbehandelten Patienten ggf. relevant: Dosisescalation von Opioiden wird vermieden und damit die Sicherheit der Therapie und die Effektivität erhöht
Verminderte operative Stressantwort	Verbessertes Tumoroutcome (z.B. Exadaktylos et al. 2006)
Prevention einer Schmerzchronifizierung nach Operation	Chronische Schmerzen vor OP stellen einen bedeutenden Prädiktor für die Chronifizierung postoperativer Schmerzen da

Es gibt Hinweise darauf, dass Patienten mit intravenöser analgetischer Dauermedikation ein erhöhtes Risiko für Infektionen bei neuroaxialen Blockaden haben (Gomar et al. 1984, Souzadalnitski et al. 2010); da diese Ergebnisse allerdings aus Fallberichten stammen und es sich bei diesen Fällen meist um drogenabhängige Patienten mit weiteren Risikofaktoren handelt, ist eine Übertragung auf chronische Schmerzpatienten fragwürdig.

Umgang mit einer Opioiddauermedikation bei Einsatz eines Regionalanalgiesieverfahrens

Auch wenn ein Regionalanalgiesieverfahren zum Einsatz kommt, sollte die präoperative Opioidtherapie perioperativ weitergeführt werden. Die Dosierung ist dabei abhängig vom Ort der Operation in Abhängigkeit zur Lokalisation bzw. Ursache der Schmerzsymptomatik (Abb. 1). Eine Dosisreduktion der präoperativ schon eingesetzten Opioide sollte erfolgen, wenn der Schmerz die Operationsindikation darstellte bzw. wenn erwartet werden kann, dass der Schmerz, der durch die Opioiddauermedikation vermindert werden sollte, durch die Operation beeinflusst wird. Allerdings ist immer darauf zu achten, die Dosis nicht zu schnell zu reduzieren (maximal 25 % alle 1-2 Tage), da es auch bei nachlassendem Schmerz zu Entzugssymptomen kommen kann. Es ist deshalb eine besondere Überwachung dieser Patienten perioperativ auch hinsichtlich ihrer Opioidbegleitmedikation erforderlich. Bei Patienten, bei denen die Operation mit dem präoperativen Schmerz nichts oder nur wenig zu tun hat, sollte die Opioidtherapie so weitergeführt werden wie vor Operation bzw. adäquat auf eine z.B. intermittierende intravenöse Therapie bei Unmöglichkeit einer oralen Gabe umgestellt werden. Die Gabe eines Opioides z.B. zusätzlich zu einem Lokalanästhetikum während einer postoperativen Epiduralanalogie, (insbesondere wenn es sich um ein lipophiles Opioid wie Sufentanil handelt) wird von einigen Autoren befürwortet (Carroll et al. 2004, Macintyre et al. 2010). Der Effekt zusammen mit einer möglichen systemischen Opioidgabe ist

aber nicht gut einschätzbar. Andererseits ist bei alleiniger Lokalanästhetikagabe i.R. einer Epiduralanalogie die Analgesiequalität schlechter und ein erhöhtes Risiko durch eine sehr wahrscheinlich deutlich höhere Opioid-Dosierung ist gegeben. Evidenzbasierte Daten, welches Verfahren besser ist, liegen nicht vor; in Münster entscheiden wir individuell über den epiduralen Opioid-Zusatz bei Opioid-gewöhnten Patienten und verwenden, wenn, dann das lipophile Opioid Sufentanil.

4.2 PCIA

Die PCA ist das Verfahren der II. Wahl perioperativ bei chronischen Schmerzpatienten. Ein reiner μ -Opioid-Agonist ist am ehesten geeignet, insbesondere dann, wenn eine (chronische) Opioid-Vormedikation mit einem μ -Rezeptor-Agonisten bestand. Es spricht nichts gegen das in Deutschland häufig verwendete Dipidolor; Vorteile gegenüber Morphium sind aber nicht offenkundig. Morphium hat darüber hinaus den Vorteil der leichten Umrechenbarkeit und der Umstellung auf orale Gabe nach Beendigung der PCIA. Alternative μ -Agonisten bieten sich bei Organfunktionseinschränkungen, Polipharmazie und/oder alten Patienten an (siehe hierzu z.B. Smith und Bruckenthal 2010).

Eine orale/transdermale Opioid-Vortherapie kann in Kombination mit der PCA in üblicher Einstellung weitergeführt werden. Nicht selten muss bei inadäquater Analgesie auf Grund nicht ausreichender Effektivität der üblichen Bolusmenge mit erhöhter Bolus- oder 4hr-Limit-Einstellung gearbeitet werden (Mitra und Sinatra 2004; MacIntyre und Schug 2007). Die Lock-out-Zeit sollte nicht verändert werden, da diese abhängig von der Pharmakokinetik der Substanz ist und es bei einer Reduktion auch bei Schmerzpatienten zur Akkumulation kommen kann. Alternativ zur oralen/transdermalen Gabe der Opioid-Vormedikation bietet sich eine Dauer- oder Basalinfusion zusätzlich zur PCA an, bei der der voraussichtliche Substitutionsbedarf in reduzierter Dosis (1/2 der Tagesdosis über 24 Stunden) als Basalrate plus einer an den Bedarf des Patienten angepassten

Boluseinstellung (Lock-out-Zeit bleibt, wie oben angemerkt, auch hier konstant) programmiert wird. Während Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen bei Opioid-gewöhnten Patienten eher geringer ausgeprägt sind, ist das Risiko von Sedierung und Atemdepression höher (Rapp et al. 1995). Der Aufwand der Überwachung ist bei diesen Patienten gut abzuwägen und richtet sich u.a. nach dem Allgemeinzustand, der Compliance und möglichen Begleiterkrankungen des Patienten (Kindler und Maier 2008).

4.3 Nicht-Opioid-Analgetika

Die Indikationsstellung für eine Co-Medikation sollte bei Patienten mit chronischen Schmerzen und Opioid-Dauermedikation großzügig gestellt werden. Hierzu gehört insbesondere die Wahl eines geeigneten Nicht-Opioid-Analgetikums als Basisanalgetikum. Obwohl unklar ist, inwieweit ein Nicht-Opioid-Analgetikum speziell bei chronischen Schmerzpatienten zu einer Opioid-Einsparung beitragen kann, ist generell für Erwachsene ein Effekt zumindest für NSARs (spezifische und unspezifische COX-Hemmer) nachgewiesen (Elia et al. 2005). Für Metamizol gibt es deutlich weniger Daten; Hinweise für eine ähnliche Effektivität liegen aber vor (Edwards et al. 2010, Reichl und Pogatzki-Zahn 2009). Paracetamol weist dagegen eine nur geringfügige Opioid-Einsparung mit klinisch fraglicher Relevanz auf (Elia et al. 2005, Remy et al. 2005).

Bei chronischen Schmerzpatienten ist zu beachten, dass viele Patienten Nicht-Opioid-Analgetika bereits einnehmen, diese aber z.T. nur als unregelmäßige Bedarfsmedikation oder in niedrigeren Dosierungen. Perioperativ sollte, wenn nichts dagegen spricht, die gleiche Medikation auf eine regelmäßige Gabe umgestellt werden (Basisanalgesie im Rahmen der multimodalen Akutschmerztherapie) (siehe weiter oben und Reichl und Pogatzki-Zahn 2009). Alternativ kann erwogen werden, das Basisanalgetikum perioperativ auf den Klinikstandard umzustellen; dies muss aber mit dem Patienten besprochen werden, um eine Verunsicherung und mögliche Doppelmedikation zu vermeiden.

Beachte: Die gleichzeitige Gabe von 2 Nicht-Opioid-Analgetika sollte vermieden werden.

Bisher nicht Evidenz-basiert ist der Hinweis experimenteller Studien auf eine Prävention Opioid-induzierter Sensibilisierungsprozesse (Hyperalgesie, Toleranz, siehe oben) durch COX-Hemmer, e.g. COX-2-Hemmer (Lenz et al. 2011). In experimentellen Studien konnten Substanzen speziell mit Hemmung des COX-2-Enzyms sehr effektiv Opioid-induzierte Hyperalgesie reduzieren bzw. bei frühzeitiger Gabe präventiv verhindern (Lenz et al. 2011). Neben einer relativ guten perioperativen Analgesie (Reichl und Pogatzki-Zahn 2009) haben COX-2-Hemmer deshalb auch möglicherweise einen weiteren positiven Einfluss auf die postoperative Schmerztherapie, e.g. bei Opioid-vorbehandelten Patienten.

4.4 Adjuvantien

Ketamin

Ketamin ist eine vieldiskutierte Substanz in der perioperativen Periode als Analgetika-Supplement per se. Während die Gesamtdaten zu Ketamin perioperativ sehr heterogene Ergebnisse zeigen (Carstensen und Möller 2010, Elia und Tramer 2005) und insgesamt eine Ketamingabe eher enttäuschende Ergebnisse hinsichtlich einer Verbesserung der Analgesie und Opioid-Einsparung aufweist, gibt es vermehrt Hinweise darauf, dass eine Ketamingabe bei bestimmten Patienten Schmerzen reduzieren und Opioid-einsparen kann. Dies ist schon seit längerem für eine rein postoperative Gabe im Falle des Auftretens einer Opioidresistenz bekannt (z.B. Weinbronn et al. 2003, siehe unten), kann durch neuere Daten aber auch für eine präventive Gabe während der Operation gerade bei Patienten mit chronischen Schmerzen bestätigt werden.

Postoperative Gabe bei unzureichender Analgesie mit Opioiden

Ketamin per se ist kein gutes Analgetikum, sondern greift über eine Blockade der NMDA-Rezeptoren in Prozesse der Sensibilisierung ein, die auf spinaler und zentraler Ebene zu schmerzverstärken-

den Effekten und Sensibilisierung beitragen. Interessant ist, dass NMDA-Rezeptoren bei der Vermittlung der beiden Phänomene der Opioid-Toleranz und der Opioid-induzierten Hyperalgesie eine Rolle spielen (Interrisi 1997, Mao 1999, Minville et al. 2010, siehe oben). Theoretisch (und experimentell nachgewiesen, siehe unter Koppert und Schmelz 2007) sollte deshalb Ketamin die durch Opioid ausgelösten Sensibilisierungsphänomene Toleranz und Hyperalgesie vermindern und damit die Therapie postoperativer Schmerzen bei chronischen Opioid-vorbehandelten Schmerzpatienten verbessern. Eine schon etwas ältere Studie gibt Hinweise darauf, dass dies unter klinischen Bedingungen auch wirklich funktionieren kann (Weinbroum et al. 2003). Patienten, die im Aufwachraum trotz standardisierter Morphingabe starke Schmerzen >6 (Skala 0-10) angaben (22 % von 1.088 Pat.), erhielten entweder 30 µg/kg Morphin und NaCl (n=114) oder 15 µg/kg Morphin und 250 µg/kg Ketamin als Bolus (n=131). Die Patienten der Ketamingruppe waren deutlich effektiver therapiert (verminderte Pain-Scores) im Vergleich zur Kontrollgruppe, und dies für mehr als zwei Stunden. Da es sich in dieser Studie aber nicht explizit um chronische Schmerzpatienten, sondern um anhand von hohen postoperativen Schmerzscores ausgewählte „schwierig zu therapierende“ postoperative Patienten handelte (von denen aber möglicherweise einige chronische, Opioid-vorbehandelte Schmerzpatienten waren), ist unklar, ob und wie effektiv Ketamin bei Patienten mit chronischen Schmerzen ist. Trotz allem kann bei Opioid-vorbehandelten Patienten, bei denen postoperativ durch übliche Opioiddosierungen keine oder nur schlechte Erfolge erzielt werden, niedrigdosiertes Ketamin zur Verbesserung der Analgesie eingesetzt werden (siehe auch S3-Leitlinien „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“, Seite 69, LoE: 1b). Klinisch ist dabei erst einmal unerheblich, ob es sich bei dem zugrundeliegenden Problem um einen Toleranzprozess oder um eine Hyperalgesie handelt, da bei beiden Prozessen NMDA-Rezeptoren eine Rolle spielen. Idealerweise sollte aber, falls eine Opi-

oid-induzierte Hyperalgesie wahrscheinlich ist, eine Opioid-Reduktion durchgeführt werden, da diese das eigentliche Problem oft schon lösen kann.

Perioperative Gabe als Prävention einer OIH/Opioid-Toleranz

Eine kürzlich erschienene Arbeit von Loftus et al. (2010) konnte nun auch eindrücklich zeigen, dass bei chronischen Rückenschmerzpatienten, die über mehrere Jahre unter chronischen Schmerzen litten und mit Opioiden behandelt worden waren, die intraoperative (präventive) Gabe von Ketamin die Stärke akuter postoperativer Schmerzen und den Morphinverbrauch nach Operation positiv beeinflusst. Ketamin wurde hier in einer Dosierung von 10 µg/kg/min nach initialer Bolusgabe (0,5 mg/kgKG) über den gesamten Operationsverlauf verabreicht (von vor Hautschnitt bis Hautnaht). Zu einem sehr ähnlichen Ergebnis kamen Remerand et al. 2009 bei Patienten nach Hüftendoprothesen-OPs. Auch hier konnte Ketamin perioperativ akute Schmerzen nach der Operation positiv beeinflussen; die Ketamininfusion wurde hier über 24 Stunden postoperativ weitergeführt (2 µg/kg/min). Obwohl es sich hier nicht explizit um chronische Schmerzpatienten handelte (und Patienten mit einer Morphin(äquivalenz)dosis von über 10 mg/Tag ausgeschlossen waren), waren ca. 40 % der Patienten, die eingeschlossen werden konnten, Patienten mit chronischer Opioid-Einnahme. Postuliert werden kann, dass das Ergebnis bei Patienten mit höherer Opioid-Dauermedikation noch positiver ausgefallen wäre. Derartige Studien sind in Zukunft ausgesprochen wichtig und vielversprechend, um den Einsatz von Ko-Analgetika in der perioperativen Schmerztherapie zu evaluieren und bestimmte Patientengruppen, die davon profitieren, herauszuarbeiten. Weitere Studien zum Einsatz von Ketamin bei chronischen Schmerzpatienten/Opioid-gewöhnten Patienten (einschließlich Eruierung der geeigneten Dosis und Dauer der Therapie) zur Reduktion akuter Schmerzen müssen folgen, um evidenzbasierte Empfehlungen abgeben zu können. Bis dahin kann bei Patienten mit hohem präoperativem Opioid-Bedarf,

bei Patienten mit bekannter postoperativer Opioid-Exazerbation/-resistenz und bei Patienten mit zu erwartenden starken Schmerzen nach der Operation (z.B. chronische Schmerzpatienten mit Kontraindikation für eine Regionalanalogie und geplanter großer Operation) die Gabe von Ketamin erwogen werden: Eine Aufklärung des Patienten über diesen Off-Label-Use muss aber, da es sich hier (noch) nicht um eine Standardtherapie handelt, explizit präoperativ erfolgen.

Empfohlen werden kann zurzeit folgendes Vorgehen (aber Cave: echte Dosis-Wirkungsstudien hierzu fehlen; Off-Label-Use):

Ketamin:

0,5 mg/kg Bolus nach Einleitung vor OP- Schnitt

5–10 µg/kg/min über Perfusor während der Operation.

Stopp der Infusion bei Hautnaht / vor Extubation des Patienten; falls postoperativ Therapie fortgesetzt werden soll, sollte dies mit reduzierter Dosierung erfolgen bzw. nach Wirkung/Nebenwirkung titriert werden (2-5 µg/kg/min über Perfusor). Ein zusätzliches Benzodiazepinpräparat ist dann notwendig.

5. Prophylaxe chronischer Schmerzen nach Operation bei chronischen Schmerzpatienten

In den letzten Jahren wurde in etlichen retrospektiven und einigen prospektiven Untersuchungen das Auftreten chronischer, postoperativer Schmerzen nach verschiedenen definierten Eingriffen untersucht. Feststellen konnte man eine vom Eingriff abhängige Inzidenz anhaltender chronischer Schmerzen 6-24 Monate nach Operation mit bis zu 50 % z.B. nach Thorakotomien, Mastektomien und Amputationen (Schnabel und Pogatzki-Zahn 2010, Kehlet et al. 2006). Zu den Faktoren, die bei der Entstehung des Chronifizierungsprozesses eine Rolle spielen könnten, gehören neben Faktoren wie Geschlecht (weiblich>männlich), Al-

ter (jünger>älter) oder genetische Faktoren u.a. auch präoperative (chronische) Schmerzen, Komorbiditäten chronischer Schmerzpatienten (Angst, Depression etc.) und starke postoperative Schmerzen in der akuten Phase nach OP (bei chronischen Schmerzpatienten auch nicht selten) (Schnabel und Pogatzki-Zahn 2010, Kehlet et al. 2006). Patienten mit präoperativen Schmerzen zeigen damit eine Vielzahl von Risikofaktoren für die Schmerzchronifizierung nach OP und zeigen nach verschiedensten Operationen ein gehäuftes Auftreten prolongierter, chronischer Schmerzen noch Monate bis Jahre später (Brandsborg et al. 2007, Gerbershagen et al. 2009).

Es scheint als Risikofaktor nicht entscheidend zu sein, ob der vorbestehende Schmerz im Zusammenhang mit der Operation steht (z.B. chronische Unterbauchschmerzen vor Hysterektomie) oder unabhängig von der Operationsindikation und dem Operationsort ist (z.B. generalisierter Muskelschmerz). Möglicherweise spielt bei der Chronifizierung postoperativer Schmerzen eine bereits bestehende, verminderte individuelle Fähigkeit der endogenen Inhibition von Schmerzen und von Schmerzchronifizierungsprozessen eine Rolle (Yarnitsky 2008,2010). Inwieweit bei den chronischen Schmerzpatienten, die nach OP einen chronifizierten OP-Schmerz entwickeln, die Vorsensibilisierung durch den Schmerz (und damit ggf. verminderte Hemmung durch die Schmerzkrankung) oder eine individuell vorbestehende verminderte Hemmung, die auch schon den chronischen, vorbestehenden Schmerz mitbeeinflusst hat, zur Chronifizierung der postoperativen Schmerzen beiträgt, ist bisher unklar. Andere Faktoren spielen ebenfalls eine Rolle (Pogatzki-Zahn et al. 2009, Schnabel und Pogatzki-Zahn 2010). Für den präoperativ die Schmerztherapie und Anästhesie planenden Anästhesisten ist primär wichtig zu realisieren, dass ein Patient mit chronisch-vorbestehenden Schmerzen deutlich häufiger prolongierte und chronifizierte Akutschmerzen entwickelt und damit chronische Schmerzpatienten ein Risikoklientel darstellen, bei dem ggf.

präventive Maßnahmen zur Verhinderung der Chronifizierung postoperativer Schmerzen sinnvoll wären.

Bisher gibt es wenig bis gar keine evidenzbasierten Therapie-Möglichkeiten, die diesen Prozess zuverlässig verhindern. Allerdings zeichnet sich ab, dass sowohl Regionalanalogieverfahren als auch Co-Analgetika wie Ketamin die Chronifizierung – gerade bei chronischen Schmerzpatienten – beeinflussen können. In der oben schon einmal erwähnten Arbeit von Loftus et al. (2010) konnte überraschenderweise neben einer positiven Beeinflussung des postoperativen Akutschmerzes auch gezeigt werden, dass die perioperative Gabe von Ketamin die Schmerzintensität und den Analgetikaverbrauch 6 Monate nach Operation bei chronischen Rückenschmerzpatienten verbessert (Loftus et al. 2010). Auch die oben erwähnte Arbeit von Remerand et al. 2009 zeigt einen Effekt der perioperativen Ketamingabe auf chronische Schmerzen nach Hüftoperation. Dies bestätigt ältere Ergebnisse von DeKock et al. (2001), die bei Patienten nach einer Kolektomie mit einer systemischen Gabe von Ketamin (0,5 mg/kg Bolus und 0,25 mg/kg/h bis OP-Ende) zusätzlich zur epiduralen Analgesie ebenfalls die Inzidenz chronischer postoperativer Schmerzen signifikant senken konnten. Ob diese Patienten vor der Operation chronische Schmerzen aufwiesen oder nicht, ist allerdings nicht beschrieben. Insgesamt besteht noch ein großer Bedarf an Studien zur Prophylaxe chronischer Schmerzen bei Patienten allgemein und mit vorbestehenden Schmerzen/chronischer Opioid-Einnahme im Besonderen (Dosierung, Dauer, Kombination mit anderen Verfahren etc). Bis dahin kann aber eine intraoperative Ketamingabe bei Hochrisikopatienten wie chronischen Schmerzpatienten für eine Chronifizierung und bei Opioid-vorbehandelten Patienten – wenn kein Regionalanalogieverfahren durchgeführt werden kann – schon jetzt erwogen werden.

Für andere Substanzen wie Gabapentin/Pregabalin, Clonidin oder Coxibe gibt es wenige Daten hinsichtlich Reduktion von chronischen Schmerzen, die spe-

ziell für Patienten mit vorbestehenden Schmerzen gelten (Pogatzki-Zahn 2010). Eine Studie konnte keinen Vorteil einer ca. 30tägigen Therapie mit Gabapentin bei Patienten zur Amputation (bei allen Patienten wurde für 3-5 Tage eine Epiduralanalgesie zusätzlich eingesetzt) zeigen (Nikolajsen et al. 2006). Allerdings wurde hier das Gabapentin erst nach der Operation begonnen und langsam hochdosierte. Andere Studien zeigen uneinheitliche Effekte bei unselektierten Patientengruppen hinsichtlich eines Effektes von Gabapentin/Pregabalin (Schnabel und Pogatzki-Zahn 2010, Amr 2010, Fassoulaki et al. 2000, 2002, 2010, Burke et al. 2010, Buvanendran et al. 2010, Sen 2009). Weitere Studien, wie die von Loftus

et al. (2010) müssen nun auch mit Substanzen wie Gabapentin oder Pregabalin bei chronischen, ggf. Opioid-vorbehandelten Schmerzpatienten durchgeführt werden, um einen möglichen Benefit speziell bei dieser Patientensubgruppe zu eruieren.

Ähnliches gilt auch für den Einsatz einer Regionalanalgesie zur postoperativen Schmerztherapie als mögliche Prophylaxe chronischer Schmerzen. Hier gibt es kaum Studien, die explizit Patienten mit präoperativen chronischen Schmerzen untersucht oder zwischen denen mit und ohne Schmerzen unterschieden haben. Zur Prophylaxe von Phantomschmerzen nach Amputationen (die ja häufig bei

Patienten mit schon jahrelang bestehenden chronischen Schmerzen durchgeführt werden) ist die Epiduralanalgesie geeignet und sollte, wenn immer möglich, eingesetzt werden (Gehling und Tryba 2003, Schwarzer und Maier 2009, Pogatzki-Zahn 2010). Für andere Operationen gibt es Hinweise eines präventiven Effektes einer Regionalanalgesie (Pogatzki-Zahn 2010); hierzu gehören z.B. Mastektomien (Fassoulaki et al. 2002, 2005, Kairaluoma et al. 2006) und Thorakotomien (Ochroch et al. 2002, Obata et al. 1999, Senturk et al. 2002). Der Effekt ist aber nicht immer ausgeprägt und/oder von langer Dauer, wenn Patienten mit und ohne präoperative Schmerzen (bzw. unselektierte Patienten)

untersucht werden. Ausserdem fehlen noch fast völlig Studien zur Effektivität von Kombinationstherapien. Bis weitere Erkenntnisse vorhanden sind, muss aber davon ausgegangen werden, dass Regionalanalgesien zur perioperativen Analgesie bei Patienten mit chronischen, vorbestehenden Schmerzen von Vorteil sind, einen gewissen Benefit auch für die Prävention chronischer Schmerzen nach bestimmten Operationen haben können und deshalb (und auch wegen der o.g. Vorteile hinsicht akuter postoperativer Schmerzen), wenn möglich, bei größeren Operationen mit relativ hohem Risiko einer Chronifizierung eingesetzt werden sollten.

Zusammenfassung und Ausblick

Patienten mit chronischen Schmerzen haben ein deutlich erhöhtes Risiko, exazerbierte, prolongierte Schmerzen nach Operation zu entwickeln und ggf. sogar chronische Schmerzen auszubilden, die mit der Operation in Zusammenhang stehen. Diese Patientengruppe, die mittlerweile einen großen Anteil der operativen Patienten einnimmt, kann deshalb von einer guten und speziell auf sie zugeschnittenen Schmerztherapie perioperativ profitieren. Obwohl individuelle Therapieregime für einzelne Patienten entwickelt werden müssen, zeigen eine Vielzahl neuer Studien relativ simple Ansätze und allgemeine Maßnahmen, die die Therapie chronischer Schmerzpatienten allgemein verbessern und wahrscheinlich im Endeffekt auch vereinfachen. Hierzu gehört z.B. ein intraoperativ begonnenes Präventions- oder zumindest ein postoperativ einzusetzendes Therapieregime (z.B. mit Ketamin i.v.), das bei Patienten mit Opioid-Dauermedikation in der perioperativen Phase von Vorteil ist. Auch Regionalanalgesien sollten wenn möglich eingesetzt werden. Leider sind spezifische Vorgehensweisen und Behandlungsverfahren perioperativ für Patienten mit präoperativ vorbestehenden Schmerzen und Opioid-vorbehandelte Patienten bisher in nationalen Leitlinien nicht berücksichtigt; international sind aber schon erste gute Ansätze und Empfehlungen

ausgesprochen worden, die auch in den hier dargestellten Vorschlägen mitberücksichtigt worden sind (MacIntyre et al. 2010, MacIntyre und Schug 2007). Derartige Ansätze sollten unbedingt in den nächsten Jahren auch in nationale Leitlinien aufgenommen und in die klinische Praxis umgesetzt werden.

Literatur

1. Amr YM, Al Maksoud Yousef AA. Evaluation of Efficacy of the Perioperative Administration of Venlafaxine or Gabapentin on Acute and Chronic Postmastectomy Pain. *Clin J Pain* 2010;26:381-385.
2. Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review. *Anesthesiology* 2006;104(3): 570-87.
3. Angst MS, Clark JD. Ketamine for managing perioperative pain in opioid-dependent patients with chronic pain: a unique indication? *Anesthesiology* 2010;113(3):514-5.
4. Brandsborg B, Nikolajsen L, Hansen CT, Kehlet H, Jensen TS. Risk factors for chronic pain after hysterectomy: A nationwide questionnaire and database study. *Anesthesiology* 2007;106:1003-1012.
5. Burke SM, Shorten GD. Perioperative pregabalin improves pain and functional outcomes 3 months after lumbar discectomy. *Anesth Analg* 2010;110: 1180-1185.
6. Buvanendran A, Kroin JS, Della Valle CJ, Kari M, Moric M, Tuman KJ. Perioperative oral pregabalin reduces chronic pain after total knee arthroplasty: A prospective, randomized, controlled trial. *Anesth Analg* 2010;110:199-207.
7. Carroll IR, Angst MS, Clark JD: Management of perioperative pain in patients chronically consuming opioids. *Reg Anesth Pain Med* 2004;29:576-91.
8. 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):401-6. Epub 2010 Mar 5.
9. Chapman CR, Turner JA. Psychological Aspects of Pain. In Loeser JD, Butler SH, Chapman CR, Turk DC (eds). *Bonica's Management of Pain*. 3rd edn. Lippincott Williams and Wilkins; 2001:180-190.
10. Chu LF, Angst MS, Clark D. Opioid-induced hyperalgesia in humans: molecular mechanisms and clinical considerations. *Clin J Pain* 2008;24(6):479-96.
11. Crain SM, Shen KF. Ultra-low concentrations of naloxone selectively antagonize excitatory effects of morphine on sensory neurons, thereby increasing its antinociceptive potency and attenuating tolerance/dependence during chronic cotreatment. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92(23):10540-4.
12. Crain SM, Shen KF. Antagonists of excitatory opioid receptor functions enhance morphine's analgesic potency and attenuate opioid tolerance/dependence liability. *Pain* 2000;84(2-3): 121-31.
13. De Kock M, Lavand'homme P, Waterloos H. 'Balanced analgesia' in the perioperative period: Is there a place for ketamine? *Pain* 2001;92:373-380.
14. de Leon-Casasola OA, Myers DP, Donaparthi S, Bacon DR, Peppriell J, Rempel J, Lema MJ: A comparison of postoperative epidural analgesia between patients with chronic cancer taking high doses of oral opioids versus opioid-naïve patients. *Anesth Analg* 1993;76:302-7.
15. de Leon-Casasola OA: Postoperative pain management in opioid-tolerant patients. *Reg Anesth* 1996;21:114-6.
16. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007;132:237-251.
17. Edwards J, Meseguer F, Faura C, Moore RA, McQuay HJ, Derry S. Single dose dipyrone for acute postoperative pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 9. Art. No.: CD003227. DOI: 10.1002/14651858.CD003227.
18. Elia N, Tramer MR. Ketamine and postoperative pain – a quantitative systematic review of randomised trials. *Pain* 2005;113:61-70.
19. 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):1296-304.
20. Exadaktylos AK, Buggy DJ, Moriarty DC, Mascha E, Sessler DI. Can anesthetic technique for primary breast cancer surgery affect recurrence or metastasis? *Anesthesiology* 2006;105:660-664.
21. Fassoulaki A, Patris K, Sarantopoulos C, Hogan Q. The analgesic effect of gaba-

- pentin and mexiletine after breast surgery for cancer. *Anesth Analg* 2002; 95:985-91.
22. Fassoulaki A, Triga A, Melemini A, Sarantopoulos C. Multimodal analgesia with gabapentin and local anesthetics prevents acute and chronic pain after breast surgery for cancer. *Anesth Analg* 2005;101:1427-1432.
 23. Fassoulaki A, Sarantopoulos C, Melemini A, Hogan Q. EMLA reduces acute and chronic pain after breast surgery for cancer. *Reg Anesth Pain Med* 2000;25:350-355.
 24. Fransen M, Anderson C, Douglas J, MacMahon S, Neal B, Norton R, Woodward M, Cameron ID, Crawford R, Lo SK, Tregonning G, Windolf M; HIPAID Collaborative Group. Safety and efficacy of routine postoperative ibuprofen for pain and disability related to ectopic bone formation after hip replacement surgery (HIPAID): randomised controlled trial. *BMJ* 2006;9:333(7567):519.
 25. Gehling M, Tryba M. Prophylaxis of phantom pain: Is regional analgesia ineffective? *Schmerz* 2003;17:11-19.
 26. Gehling M, Klammer F, Klammer A, FAß J, Tryba M. Lässt sich die Qualität der postoperativen Schmerztherapie durch Veränderungen der Organisation und Medikation verbessern? *Anästh Intensivmed* 2011;52:180-188.
 27. Gerbershagen HJ, Ozgur E, Dagtekin O, et al. Preoperative pain as a risk factor for chronic post-surgical pain – six month follow-up after radical prostatectomy. *Eur J Pain* 2009;13:1054-1061.
 28. Gilson AM, Ryan KM, Joranson DE, Dahl JL: A reassessment of trends in the medical use and abuse of opioid analgesics and implications for diversion control: 1997–2002. *J Pain Symptom Manage* 2004;28:176-88.
 29. Gomar C, Luis M, Nalda MA. Sacro-iliitis in a heroin addict. A contraindication to spinal anaesthesia. *Anaesthesia* 1984;39:167-170.
 30. Inturrisi C. Preclinical evidence for a role of glutamatergic systems in opioid tolerance and dependence. *Sem Neurosci* 1997;9:110-119.
 31. Jage J, Heid F. Anästhesie und Analgesie bei Suchtpatienten. *Anaesthesist* 2006; 55:611-628.
 32. Kairaluoma PM, Bachmann MS, Rosenberg PH, Pere PJ. Preincisional paravertebral block reduces the prevalence of chronic pain after breast surgery. *Anesth Analg* 2006;103(3):703-8.
 33. Kalso E. Oxycodone. *J Pain Symptom Manage* 2005;29:S47–S56.
 34. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: Risk factors and prevention. *Lancet* 2006;367:1618-1625.
 35. Kindler D, Maier C. Postoperative Schmerztherapie bei Patienten mit chronischen Schmerzen und Tumorerkrankungen. In: *Postoperative Schmerztherapie - Pathophysiologie, Pharmakologie und Therapie*. Herausgeber: E. M. Pogatzki-Zahn, H. Van Aken, P.K. Zahn. Stuttgart: Thieme; 2008.
 36. Kopf A, Banzhaf A, Stein C. Perioperative management of the chronic pain patient. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2005;19:59-76.
 37. Koppert W, Schmelz M. The impact of opioid-induced hyperalgesia for postoperative pain. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2007;21(1):65-83.
 38. 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;103:813-820.
 39. Lenz H, Raeder J, Draegni T, Heyerdahl F, Schmelz M, Stubhaug A. Effects of COX inhibition on experimental pain and hyperalgesia during and after remifentanyl infusion in humans. *Pain* 2011 (in press).
 40. Loftus RW, Yeager MP, Clark JA, Brown JR, Abdu WA, Sengupta DK, Beach ML. Intraoperative ketamine reduces perioperative opiate consumption in opiate-dependent patients with chronic back pain undergoing back surgery. *Anesthesiology* 2010;113(3):639-46.
 41. Lowenstein O, Leyendecker P, Hopp M, Schutter U, Rogers PD, Uhl R, Bond S, Kremers W, Nichols T, Krain B, Reimert K. Combined prolonged-release oxycodone and naloxone improves bowel function in patients receiving opioids for moderate-to-severe non-malignant chronic pain: a randomised controlled trial. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10(4):531-543.
 42. MacIntyre P, Schug S. *Acute Pain management: a practical guide*. London: Elsevier; Third Edition, 2007.
 43. MacIntyre P, Schug SA, Scott DA, Visser EJ, Walker SM, APM:SE Working group of the Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine (2010), *Acute Pain Management: scientific evidence* (3rd edition), ANZCA & FPM, Melbourne.
 44. Maier C, Nestler N, Richter H, Hardinghaus W, Pogatzki-Zahn E, Zenz M, Osterbrink J. The quality of pain management in German hospitals. *Dtsch Arztebl Int* 2010;107(36):607-14.
 45. Maneksha FR, Mirza H, Poppers PJ. Complex regional pain syndrome (CRPS) with resistance to local anesthetic block: a case report. *J Clin Anesth* 2000;12:67-71.
 46. Mao J. NMDA and opioid receptors: their interactions in antinociception, tolerance and neuroplasticity. *Brain Res Rev* 1999;30:289-304.
 47. Marret E, Flahault A, Samama CM, Bonnet F. Effects of postoperative, nonsteroidal, antiinflammatory drugs on bleeding risk after tonsillectomy: meta-analysis of randomized, controlled trials. *Anesthesiology* 2003;98:1497-502.
 48. McCartney CJ, Lin L, Shastri U. Evidence basis for the use of ultrasound for upper-extremity blocks. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35(Suppl 2):S10-S15.
 49. Mercadante S. Opioid titration in cancer pain: a critical review. *Eur J Pain*. 2007; 11(8):823-30.
 50. Mercadante S, Bruera E. Opioid switching: a systematic and critical review. *Cancer Treat Rev* 2006;32(4):304-15.
 51. Minville V, Fourcade O, Girolami J-P, Tack I. Opioid-induced hyperalgesia in a mice model of orthopaedic pain: preventive effect of ketamine. *Br J Anaesth* 2010;104:231-8.
 52. Mitra S, Sinatra RS. Perioperative management of acute pain in the opioid-dependent patient. *Anesthesiology* 2004;101(1):212-27.
 53. Mitra S. Opioid-induced hyperalgesia: pathophysiology and clinical implications. *J Opioid Manag* 2008;4(3):123-30.
 54. Nadstawek J, Leyendecker P, Hopp M, Ruckes C, Wirz S, Fleischer W, Reimer K. Patient assessment of a novel therapeutic approach for the treatment of severe, chronic pain. *Int J Clin Pract* 2008;62(8):1159–1167.
 55. Nelson MT, Todorovic SM. Is there a role for T-type calcium channels in peripheral and central pain sensitization? *Mol Neurobiol* 2006;34:243-248.
 56. Nikolajsen L, Finnerup NB, Kramp S, Vimtrup AS, Keller J, Jensen TS. A randomized study of the effects of gabapentin on postamputation pain. *Anesthesiology* 2006;105:1008-1015.
 57. Nilges P. *Psychologische Grundlagen von Schmerz*. In : Baron, Strumpf (Hrsg): *Praktische Schmerztherapie*. Berlin: Springer; 2006.
 58. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, Langford RM, Hoefft A, Parlow JL, Boyce SW, Verburg KM. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib

- after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2005;352:1081-91.
59. Ochroch EA, Gottschalk A, Augostides J, et al. Long-term pain and activity during recovery from major thoracotomy using thoracic epidural analgesia. *Anesthesiology* 2002;97:1234-1244.
 60. Obata H, Saito S, Fujita N, Fuse Y, Ishizaki K, Goto F. Epidural block with mepivacaine before surgery reduces long-term post-thoracotomy pain. *Can J Anaesth* 1999;46:1127-1132.
 61. Ott E, Nussmeier NA, Duke PC, Feneck RO, Alston RP, Snabes MC, Hubbard RC, Hsu PH, Saidman LJ, Mangano DT. Efficacy and safety of the cyclooxygenase 2 inhibitors parecoxib and valdecoxib in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:1481-92.
 62. Olsen Y, Daumit GL, Ford DE: Opioid prescriptions by U.S. primary care physicians from 1992 to 2001. *J Pain* 2006;7:225-35.
 63. Pogatzki-Zahn EM, Zahn P. New substances and applications for postoperative pain therapy. *Schmerz* 2008;22(3):353-67.
 64. Pogatzki-Zahn EM, Zahn P. Systemic analgesia: an update. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2007;42:22-31.
 65. Pogatzki-Zahn EM, Englbrecht JS, Schug SA. Acute pain management in patients with fibromyalgia and other diffuse chronic pain syndromes. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009;22(5):627-33.
 66. Pogatzki-Zahn E. Prevention and therapy of prolonged, chronic pain after surgery. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2010;45(7-8):496-503.
 67. Rapp SE, Ready LB, Nessly ML: Acute pain management in patients with prior opioid consumption: A case-controlled retrospective review. *Pain* 1995;61:195-201.
 68. Reichl S, Pogatzki-Zahn E. Concepts for perioperative pain therapy. A critical stocktaking. *Anaesthesist* 2009;58(9):914-926.
 69. Ready LB, Sarkis E, Turner JA. Self-Reported vs. actual use of medications in chronic pain patients. *Pain* 1982; 12(3):285-294.
 70. Remérand F, Le Tendre C, Baud A, Couvret C, Pourrat X, Favard L, Laffon M, Fusciardi J. The early and delayed analgesic effects of ketamine after total hip arthroplasty: a prospective, randomized, controlled, double-blind study. *Anesth Analg* 2009;109(6):1963-71.
 71. Remy C, Marret E, Bonnet F. Effects of acetaminophen on morphine side-effects and consumption after major surgery: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth* 2005;94(4):505-13.
 72. Richebé P, Beaulieu P. Perioperative pain management in the patient treated with opioids: continuing professional development. *Can J Anaesth* 2009;56(12):969-81.
 73. Schnabel A, Pogatzki-Zahn E. Predictors of chronic pain following surgery. What do we know? *Schmerz* 2010;24(5):517-31.
 74. Schwarzer A, Zenz M, Maier C. Therapy of phantom limb pain. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2009;44:174-180.
 75. Sen H, Sizlan A, Yanarates O, et al. A comparison of gabapentin and ketamine in acute and chronic pain after hysterectomy. *Anesth Analg* 2009;109:1645-1650.
 76. Senturk M, Ozcan PE, Talu GK et al. The effects of three different analgesia techniques on long-term postthoracotomy pain. *Anesth Analg* 2002;94:11-15.
 77. Slappendel R, Weber EW, Bugter ML, Dirksen R. The intensity of preoperative pain is directly correlated with the amount of morphine needed for postoperative analgesia. *Anesth Analg* 1999;88(1):146-148.
 78. Smith H, Bruckenthal P. Implications of Opioid Analgesia for Medically Complicated Patients. *Drugs Aging* 2010;27(5): 417-433.
 79. Souzdalnitski D, Halaszynski TM, Faclier G. Regional anesthesia and co-existing chronic pain. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010;23(5):662-70.
 80. Taylor CP. The biology and pharmacology of calcium channel $\alpha_2\delta$ proteins. *CNS Drug Rev* 2004;10:183-8.
 81. Trescot AM. Local anesthetic 'resistance'. *Pain Physician* 2003;6:291-293.
 82. Vissers KC, Besse K, Hans G, Devulder J, Morlion B. Opioid rotation in the management of chronic pain: where is the evidence? *Pain Pract* 2010;10(2):85-93.
 83. Wang HY, Friedman E, Olmstead MC, Burns LH. Ultra-low-dose naloxone suppresses opioid tolerance, dependence and associated changes in mu opioid receptor-G protein coupling and Gbetagamma signaling. *Neuroscience* 2005;135:247-61.
 84. Weinbroum AA. A single small dose of postoperative ketamine provides rapid and sustained improvement in morphine analgesia in the presence of morphine-resistant pain. *Anesth Analg* 2003;96(3):789-95.
 85. Yarnitsky D, Crispel Y, Eisenberg E, et al. Prediction of chronic postoperative pain: preoperative DNIC testing identifies patients at risk. *Pain* 2008;138:22-28.
 86. Yarnitsky D. Conditioned pain modulation (the diffuse noxious inhibitory control-like effect): its relevance for acute and chronic pain states. *Curr Opin Anaesth* 2010;23:611-615.
 87. Zahn PK, Sabatowski R, Schug SA, Stamer UM, Pogatzki-Zahn EM. Paracetamol zur perioperativen Analgesia. *Alte Substanz - neue Einsichten. Anaesthesist* 2010;59(10):940-52.
 88. <http://www.oncoline.nl>. Landelijke richtlijnwerkgroep Pijn bij kanker. Pijn bij kanker. Landelijke richtlijn. In: Landelijke richtlijnwerkgroep Pijn bij kanker, ed. 2008:1-168.

Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. med.
Esther Pogatzki-Zahn**

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Straße 33
48129 Münster, Deutschland

Tel.: 0251 8347261

Fax: 0251 88704

E-Mail: pogatzki@anit.uni-muenster.de