

Aus  
der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie  
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Volk

**Vergleich dreier etablierter postoperativer  
Schmerzstandards nach Tonsillektomien bei  
Erwachsenen**

Dissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES  
2017

Vorgelegt von:  
Dorothea Genovefa Mathilde Fritsch  
Geboren am 19.10.1988 in Darmstadt

## INHALTSVERZEICHNIS

Abbildungsverzeichnis .....	4
Tabellenverzeichnis .....	5
1. ZUSAMMENFASSUNG .....	6
SUMMARY .....	8
2. EINLEITUNG .....	10
2.1 Einführung in das Thema .....	10
2.2 Geschichte der Tonsillektomie .....	10
2.3 Indikationen für die Tonsillektomie .....	13
2.4 Operative Verfahren .....	14
2.5 Risiken und Komplikationen der Tonsillektomie .....	18
2.5.1 Risikofaktoren für Nachblutungen .....	18
2.5.2 Postoperative Schmerzen nach Tonsillektomie.....	19
2.6 Grundlagen der Schmerztherapie .....	20
2.6.1 Unterschiedliche Schmerzarten .....	20
2.6.2 Schmerzdokumentation .....	22
2.6.3 Behandlungsmöglichkeiten .....	22
2.6.4 Folgen einer insuffizienten Schmerztherapie .....	25
2.7 Verwendete Medikamente bei Tonsillektomien .....	28
2.7.1 NSAIDs (non-steroidal anti-inflammatory drugs).....	28
2.7.2 Paracetamol.....	31
2.7.3 Opioide.....	32
2.7.4 Ketamin.....	33
2.7.5 Gabapentin .....	34
2.7.6 Infiltration .....	34
2.8 Ziel der vorliegenden Untersuchung.....	36
2.9 Fragestellungen.....	36

3. MATERIAL UND METHODIK .....	37
3.1 Studiendesign.....	37
3.2 Patientenkollektiv .....	37
3.3 Verwendetes operatives Verfahren .....	38
3.4 Nomenklatur .....	39
3.5 Postoperative Schmerztherapie .....	43
3.6 Erfassung der postoperativen Schmerzintensität .....	44
3.7 Statistik.....	46
4. ERGEBNISSE .....	50
4.1 Beschreibung der Patientenpopulation.....	50
4.2 Schmerzen .....	51
4.3 Auswertung der Pumpendaten .....	55
4.4 Nebenwirkungen .....	57
4.5 Zufriedenheit .....	61
4.6 Geschlecht und Rauchverhalten .....	62
4.7 Sensitivitätsanalyse.....	63
5. DISKUSSION .....	72
5.1 Interpretation der Ergebnisse und deren Vergleich mit der Literatur .....	72
5.2 Schwächen des Studiendesigns.....	78
5.3 Beurteilung von Injektionsverfahren als alternative Behandlungsmethode .....	79
5.4 Fazit .....	80
6. LITERATURVERZEICHNIS.....	81
7. ANHANG .....	97
8. DANK.....	104

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Anatomische Darstellung der Tonsillen .....	11
Abbildung 2 Guillotine-artiges Tonsillotom nach Physik (1828).....	12
Abbildung 3 Schlingentonsillotom nach Brünings (1908) .....	12
Abbildung 4 Handstück eines Coblators .....	16
Abbildung 5 Handstück Harmonic Synergy, Ethicon .....	17
Abbildung 6 WHO Schmerzschema .....	24
Abbildung 7 Postoperativer Schmerz und chirurgische Antwort.....	27
Abbildung 8 Angriffspunkte unselektiver COX-Hemmer.....	30
Abbildung 9 Angriffspunkt selektiver COX-2-Hemmstoffe .....	30
Abbildung 10 Schematische Abbildung der Hirnnerven .....	35
Abbildung 11 Altersverteilung im Patientenkollektiv .....	51
Abbildung 12 Zeitlicher Verlauf der Schmerzen in Ruhe .....	52
Abbildung 13 Zeitlicher Verlauf der Schmerzen beim Schlucken .....	53
Abbildung 14 Zeitverlauf der gesamten aufsummierten Menge an Piritramid .....	55
Abbildung 15 Gesamtmenge an Piritramid abhängig von Geschlecht bzw. Rauchverhalten.....	56
Abbildung 16 Häufigkeitsverteilung des Ausmaßes an Nebenwirkungen .....	57
Abbildung 17 Übelkeit bis zum 5.Tag bzw. für den 2.Tag .....	60
Abbildung 18 Benommenheit bzw. Verstopfung über die gesamte Aufenthaltsdauer.....	60
Abbildung 19 Schluckbeschwerden bis zum 5.Tag bzw. für den 5.Tag.....	61
Abbildung 20 Zeitlicher Verlauf der Schmerzen in Ruhe (SA).....	65
Abbildung 21 Zeitlicher Verlauf der Schmerzen beim Schlucken (SA) .....	66
Abbildung 22 Zeitverlauf der gesamten aufsummierten Menge an Piritramid (SA) .....	67
Abbildung 23 Häufigkeitsverteilung des Ausmaßes an Nebenwirkungen (SA).....	68

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 TE Schmerz-Schema A.....	43
Tabelle 2 TE Schmerz-Schema B.....	43
Tabelle 3 TE Schmerz-Schema C .....	43
Tabelle 4 Einstellung der PCA-Pumpe .....	44
Tabelle 5 Übersicht der alten und neuen Behandlungsschemata .....	47
Tabelle 6 Überblick über das verwendete statistische Rechenverfahren .....	48
Tabelle 7 Häufigkeitsverteilung des Patientenkollektivs .....	50
Tabelle 8 Zeitanteil an starken Schmerzen seit der Operation in [%] .....	54
Tabelle 9 Aufsummierte Piritramidmenge pro Tag abhängig von den Schemata .....	56
Tabelle 10 Schweregradeinteilung der Nebenwirkungen .....	58
Tabelle 11 Übersichtstabelle der Nebenwirkungen abhängig von den vier Schemata .....	59
Tabelle 12 Patientenzufriedenheit mit der Schmerzmedikation.....	61
Tabelle 13 Einfluss von Geschlecht und Rauchverhalten .....	62
Tabelle 14 Gründe für die Abgabe der PCA-Pumpe .....	64
Tabelle 15 Häufigkeitsverteilung des Patientenkollektivs (SA).....	64
Tabelle 16 Zeitanteil an starken Schmerzen seit der Operation in [%] (SA) .....	67
Tabelle 17 Übersichtstabelle der Nebenwirkungen abhängig von den vier Schemata (SA) ..	69
Tabelle 18 Patientenzufriedenheit mit der Schmerzmedikation (SA).....	69
Tabelle 19 Einfluss von Geschlecht und Rauchverhalten (SA) .....	70

# 1. ZUSAMMENFASSUNG

## Hintergrund

Die Tonsillektomie zählt heutzutage noch immer zu den schmerzhaftesten operativen Eingriffen. Auch wenn es unterschiedliche Ansätze zum postoperativen Schmerzmanagement gibt, hat sich bisher noch kein optimales standardisiertes Verfahren durchsetzen können, obwohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern Studien mit vielfältigen Therapieansätzen vorliegen. Ziel der Studie war es, die bereits am Universitätsklinikum des Saarlandes etablierten Schmerzschemas nach Tonsillektomie schematisch einzusetzen und zu vergleichen.

## Methode

130 Patienten im Alter zwischen 18 und 58 Jahren unterzogen sich einer Tonsillektomie und wurden für fünf Tage stationär aufgenommen. Die Untersuchung erfolgte in einem Vorher-Nachher-Prinzip. Sequentiell wurden standardmäßig Ibuprofen 1600mg/d, Etoricoxib 90mg/d und Tapentadol retard 100mg/d in Kombination mit Etoricoxib 90mg/d eingesetzt. Zusätzlich erhielt jeder Patient eine PCA-Pumpe mit Piritramid als Bedarfsmedikation, sodass ein möglicher Mehrbedarf an Analgetika objektiv erfasst werden konnte. Die Pumpe wurde täglich ausgelesen und zudem eine mündliche Befragung nach dem Ruheschmerz und den Schmerzen beim Schlucken durchgeführt. Diese Werte wurden auf einer numerischen Rating-Skala (NRS) von 0 - 10 erhoben. Desweiteren wurde das Ausmaß von Therapienebenwirkungen mit Hilfe postoperativer Fragebögen erfasst.

## Ergebnisse

Die Datenauswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS. Die Medikamentenkombination Tapentadol retard mit Etoricoxib zeigte sich bei der deskriptiven Statistik der Daten in Hinblick auf die postoperativen Schmerzen und den geringeren Verbrauch an Piritramid im Vergleich zu Ibuprofen und Etoricoxib überlegen. Ein signifikanter Unterschied ließ sich bei den Ruheschmerzen zwischen Tapentadol retard plus Etoricoxib gegenüber Ibuprofen ( $p=0,021$ ) und Etoricoxib

gegenüber Ibuprofen ( $p=0,034$ ) nachweisen. Weder bei den Schmerzen beim Schlucken noch bei dem Verbrauch an Piritramid konnten Unterschiede auf Signifikanzniveau zwischen den Schemata festgestellt werden. Jedoch zeigte sich, dass Raucher signifikant mehr Piritramid benötigten als Nichtraucher ( $p=0,034$ ). Beim Auftreten von Therapienebenwirkungen konnten keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Schemata festgestellt werden.

### Schlussfolgerung

Die Kombination von Tapentadol retard mit Etoricoxib scheint einen Fortschritt in der postoperativen Schmerztherapie darzustellen. Allerdings sollten zur Bestätigung der Ergebnisse randomisierte kontrollierte Studien mit einer größeren Teilnehmeranzahl erfolgen.

## SUMMARY

### Background

The tonsillectomy remains one of the most painful surgical procedures. Despite the fact that numerous studies have been carried out to assess different modes of postoperative pain relief for adults and children no standardised analgesic regimen has yet been established. The aim of this study is to assess various existing pain management protocols, already in use at the University Hospital of Saarland, following tonsillectomy and to compare them.

### Method

130 patients between the age of 18 and 58 undergoing tonsillectomy were enrolled to receive one of three analgesic regimens following a before/after principle during their five day hospital stay. Analgesic requirements were assessed by the amount of intravenous Piritramid from a PCA pump used on top of an oral medication of Ibuprofen 1600mg/day versus Etoricoxib 90mg/day versus Tapentadol retard 100mg/day plus Etoricoxib 90mg/day. The amount of pump usage was recorded on a daily basis. Furthermore each patient was asked to rate his / her level of pain on a numeric rating scale with values from 0 to 10 during periods of rest and while swallowing. In addition the degree of side effects of each analgesic combination was recorded on questionnaires following the surgical procedure.

### Results

The data were analysed with statistics programme SPSS. The descriptive statistics showed that patients being given the oral combination of Tapentadol retard with Etoricoxib rated their pain to be minor on NRS scale and used less intravenous Piritramid than those being treated with Ibuprofen or Etoricoxib alone, thus suggesting a better pain relief. The differences reached statistical significance though only with regard to pain at rest when comparing Tapentadol retard plus Etoricoxib with Ibuprofen ( $p = 0.021$ ) and Etoricoxib with Ibuprofen ( $p = 0.034$ ). The differences between the treatment arms were minor with regard to pain on swallowing. But

generally it was noted that smokers needed significantly more Piritramid than non-smokers ( $p = 0.034$ ). There was no difference in the amount of side effects from each analgesic regimen.

### Conclusions

The combination of oral Tapentadol retard plus Etoricoxib seems to show an improvement in the postoperative pain relief after tonsillectomy. Further randomized controlled trials with larger study populations are needed to confirm this.

## 2. EINLEITUNG

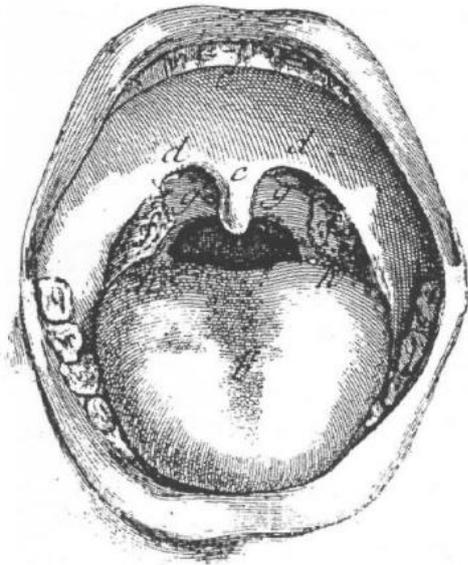
### 2.1 Einführung in das Thema

Die Tonsillektomie ist einer der am häufigsten durchgeführten operativen Eingriffe in der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde (Charaklias N et al. 2011; Nolting et al. 2013). Ein bisher unzureichend gelöstes Problem bei diesem Eingriff sind die ausgeprägten postoperativen Schmerzen (Gerbershagen et al. 2013; Maier et al. 2010). Auch wenn es unterschiedliche Ansätze zum postoperativen Schmerzmanagement gibt, hat sich bisher kein standardisiertes Verfahren etablieren können, obwohl sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern Studien mit vielfältigen Therapieoptionen vorliegen. Das Ziel dieser Studie bestand daher darin, mehrere bereits erprobte Konzepte in Bezug auf Nutzen/Risiko zu vergleichen.

### 2.2 Geschichte der Tonsillektomie

Die Tonsilla palatina ist ein paarig angelegtes Organ und in ihrer Funktion dem MALT-System (mucosa associated lymphoid tissue) zugehörig, einem Bestandteil des Immunsystems. Die Hauptfunktion des MALT-Systems ist die Bildung und Freisetzung von B-Zellen - die durch Antigene aktiviert - zu Antikörperproduzierenden Plasmazellen differenzieren (Scadding 1990). Damit wird eine zellvermittelte spezifische Immunantwort ermöglicht (Hoppe und Knuf 2013).

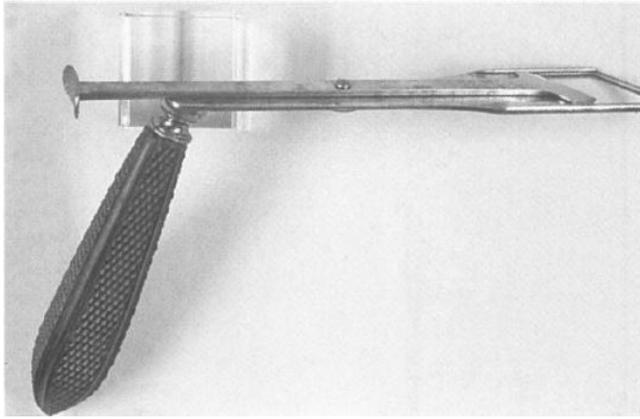
Die Tonsilla palatina kommt auf Grund ihrer Lage und ihres anatomischen Aufbaus mit einer außerordentlich großen Menge von Antigenen in Kontakt. Zum einen ist sie an einer physiologische Engstelle, nämlich vor Eintritt zum respiratorischen und gastrointestinalen System lokalisiert, siehe Abb. 1, zum anderen tragen Krypten zu einer Oberflächenvergrößerung bei (Scadding 1990; Hoppe und Knuf 2013). An der Basis dieser Krypten finden sich Antigen-Transporter, welche die Antigene aufnehmen (Oláh et al. 1972; zit. nach Scadding 1990). Mit der Präsentation von Antigenen durch spezielle Antigen-präsentierende Zellen, wird über eine Kaskade eine Immunantwort ausgelöst.



**Abbildung 1 Anatomische Darstellung der Tonsillen**  
G.J. Duverney (1761). Erste anatomische Darstellung der Rachenregion mit Gaumenmandeln (f = les glandes amygdales), vorderen und hinteren Gaumenbögen (d u. g) und Uvula (e = la luette). Entnommen aus (Feldmann 1997).

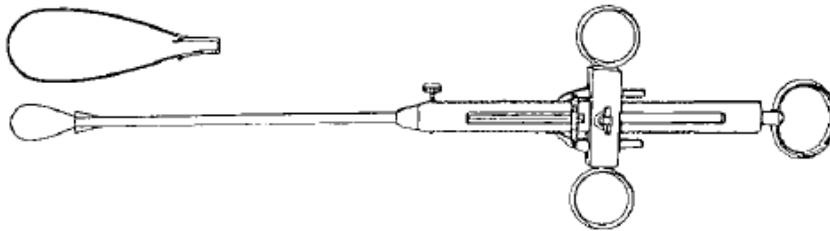
Die Tonsillektomie wurde erstmals in der hinduistischen Medizin rund 1000 Jahre v.Chr. erwähnt (McNeill 1960). Die wohl erste detaillierte Beschreibung zur Entfernung der Tonsillen stammt von Cornelius Celsus (25 v.Chr. – 50 n.Chr.), einem römischen Aristokraten (McNeill 1960; Curtin 1987; zit. nach Younis und Lazar 2002; Feldmann 1997). Dieser beschrieb die martialische Vorgehensweise des HerauslöSENS und des anschließenden HerausreißENS der Tonsillen mit den bloßen Händen.

Ein erheblicher Fortschritt in der Geschichte zeigte sich erst nach der Modifikation schnürender und schneidender Instrumente, die bisher nur bei der Uvulotomie Verwendung fanden (Feldmann 1997). Wegweisend war dabei zum einen das Guillotinen-artige Tonsillotom nach Physick (1828), siehe Abb. 2, welches Vorläufer für weitere Tonsillotome von Fahnestock und Sluder wurde (McNeill 1960; Feldmann 1997). Allerdings war es damit selten möglich, die Tonsillen vollständig mit ihrer Kapsel abzusetzen.



**Abbildung 2 Guillotine-artiges Tonsillotom nach Physik (1828)**  
 Das Instrument kann mit einer oder mit zwei Händen bedient werden (aus der Sammlung im Deutschen Medizinhistorischen Museum in Ingolstadt). Entnommen aus (Feldmann 1997).

Zum anderen wurde das Schlingentonsillotom von Brünings (1908), siehe Abb. 3, mit dem Ziel entwickelt, sowohl Tonsillotomien als auch Tonsillektomien durchzuführen (Feldmann 1997).



**Abbildung 3 Schlingentonsillotom nach Brünings (1908)**  
 wie es noch heute in vielen Kliniken eingesetzt wird. Entnommen aus Zerniko,C.: Die Erkrankungen des lymphatischen Rachenrings. In Denker, A., O. Kahler (Hrsg.): Handbuch der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, 3.Bd. Springer u. Bergmann, Berlin, München (1928) 52-174.

Der wichtigste Aspekt bei der Entwicklung der Tonsillotome war die Möglichkeit einer schnellen Durchführung der Operation (Younis und Lazar 2002). Davor konnte ein Eingriff ohne geeignete Narkoseverfahren, wie wir sie heute kennen, über mehrere Stunden hinweg andauern (Mathews J et al. 2002). Dementsprechend ergaben sich auch durch die Verbesserung der Narkoseverfahren Fortschritte im operativen Bereich.

### 2.3 Indikationen für die Tonsillektomie

Die Tonsillektomie ist ein häufig durchgeführter chirurgischer Eingriff. Wie den Daten der Bertelsmann Stiftung zu entnehmen ist, wurden im Jahr 2010 127.000 Tonsillektomien in Deutschland durchgeführt. Dabei handelte es sich bei rund 69.000 Eingriffen um Patienten unter 20 Jahre (Nolting et al. 2013). Für die USA ergibt sich für das Jahr 1996 laut dem National Center for Health Statistics of the Centers for Disease Control eine Zahl von 418.000 (Hoddeson EK und Gourin CG 2009). Im Jahr 1960 wurden hingegen noch ein bis zwei Millionen Tonsillektomien laut dem National Office of Vital Statistics durchgeführt (Faigel H 1966). Der Rückgang der Zahlen seit dem 20. Jahrhundert lässt sich mit der Einführung der antibiotischen Therapie und der zunehmend kritischen Beurteilung der Indikationsstellung erklären (Younis und Lazar 2002; Lee et al. 2004; Hoddeson EK und Gourin CG 2009; Parker und Walner 2011).

Bei Kindern und Erwachsenen finden sich in der Anamnese häufig rezidivierende Tonsillitiden, die mit starken Schmerzen, Fieber und Schwellung der Tonsillen einhergehen (Hoppe und Knuf 2013). Die Entzündung wird durch die zerklüftete Oberflächenstruktur, nämlich die Krypten der Tonsillen, begünstigt, da sich hier sehr leicht Viren, Bakterien und Essensreste festsetzen können. Die glatte Mund- und Rachenschleimhaut bietet Pathogenen hingegen eine geringere Angriffsfläche und wird durch Kauen, Schlucken und die Speichelproduktion zudem beständig gereinigt (Bathala und Eccles 2013). Bei mehrfachen Entzündungen der Tonsillen kommt es zudem zu Vernarbungen und zum Untergang des funktionellen lymphatischen Gewebes.

Des Weiteren macht eine Tonsillitis, wenn sie bakteriell bedingt ist, oftmals eine Antibiotikatherapie erforderlich. Durch die wiederkehrenden behandlungsbedürftigen Entzündungen und den Funktionsverlust der Tonsillen wird die Indikation zur Operation gestellt.

Laut der im August 2015 erschienenen S2k-Leitlinie „Therapie entzündlicher Erkrankungen der Gaumenmandel – Tonsillitis“ durch die Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) bestehen momentan in Deutschland folgende Indikationen für eine Tonsillektomie mit einer Gültigkeitsdauer bis zum 31.12.2019:

### **Empfehlung zur Tonsillektomie-Indikation**

Folgende Voraussetzungen sollen gelten:

Entscheidungsgrundlage: Zahl der Episoden in den letzten 12 Monaten

Episode:	Ärztlich diagnostizierte und mit Antibiotika therapierte eitrige Tonsillitis
<3 Episoden:	Tonsillektomie ist <i>keine</i> Option
3-5 Episoden:	Tonsillektomie ist eine <i>mögliche</i> Option, wenn sich innerhalb der nächsten 6 Monate weitere Episoden ereignen sollten und die Zahl 6 erreicht wird*
≥6 Episoden:	Tonsillektomie <i>ist</i> eine therapeutische Option

\* Die Angaben "<3", "3-5" sowie "≥6" beziehen sich auf die 12 Monate zum Zeitpunkt der Erstvorstellung. Hatten sich bereits 5 Episoden ereignet, sollte die Indikation nach der nächsten Episode innerhalb des nächsten halben Jahres gestellt werden. Waren es bis zur Erstvorstellung nur 4 Episoden, müssten sich mindestens 2 weitere Episoden ereignen, waren es nur 3 Episoden, müssten sich mindestens 3 weitere Episoden ereignen. Hatten sich nicht mindestens 3 Episoden bis zur Erstvorstellung ereignet, entfällt die OP-Indikation bis zum Erreichen von mindestens 6 Episoden im genannten Beobachtungszeitraum.

(Berner et al. 2015).

Weitere wesentliche Indikationsstellungen für eine Tonsillektomie sind (Hoppe und Knuf 2013; Theissing 2006 S.156):

- Peritonsillarabszess
- Tonsillenhypertrophie mit obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom und Schluckbehinderungen
- Mononukleoseinfektion mit Atem- und Schluckbeschwerden
- Verdacht auf tumoröses Geschehen.

## 2.4 Operative Verfahren

### Standardverfahren

#### Kalte Dissektion

Es gibt verschiedene Operationstechniken, eine Tonsillektomie durchzuführen. Die wohl immer noch am häufigsten durchgeführte Methode ist die sogenannte kalte Dissektion. Dabei wird eine Tonsille gegriffen, nach medial gezogen und die Schleimhaut inzidiert. Daraufhin wird die Tonsillenkapsel aufgesucht und anschließend mit Hilfe einer Schlinge vorsichtig von der Basis gelöst. Danach wird das Tonsillbett für einige Minuten mit Tupfern komprimiert. Nach Entfernung der Tupfer wird die Hämostase evaluiert. Bei Bedarf kann eine weitere Blutstillung mittels Elektrokoagulation oder Ligatur erfolgen (Younis und Lazar 2002). Ein wesentlicher

Vorteil der kalten Dissektion im Vergleich zu den thermischen Verfahren sind die geringer ausgeprägten postoperativen Schmerzen (Pinder et al. 2011; Aydin et al. 2014). Zudem scheint es zu einer schnelleren Heilung des Wundbettes zu kommen. Allerdings benötigt man für den operativen Eingriff mehr Zeit (Aydin et al. 2014).

### Elektrodissektion

Die Elektrodissektion wird sowohl eigenständig als auch in Kombination mit der kalten Dissektion, dann vor allem zur Blutstillung, verwendet. Das Grundprinzip der elektrischen Dissektion besteht in der Erhitzung von Gewebe durch Hochfrequenzstrom auf 400 bis 600 °C (Chinpairaj et al. 2001), sodass eine Koagulation des Gewebes hervorgerufen wird. Es ist also möglich, Gewebe zu zertrennen und zeitgleich Gefäße zu veröden. Wohl durch die sehr hohen Temperaturen werden bei der Elektrochirurgie größere postoperative Schmerzen hervorgerufen als bei Verfahren, die mit geringeren Temperaturen arbeiten (Pinder et al. 2011; Parsons et al. 2006). Vergleicht man die Operationszeiten miteinander, so zeigt sich, dass sich eine bipolare Dissektion schneller als andere thermische Verfahren oder die kalte Dissektion durchführen lässt (Aydin et al. 2014; Parsons et al. 2006).

### Anderweitige Dissektionsverfahren

Alle im Folgenden aufgeführten Dissektionsverfahren haben als Gemeinsamkeit die Eigenschaft, dass die Zertrennung von Gewebe und die Blutstillung simultan ablaufen.

### Die Coblation

Im Jahr 2001 wurde die Coblation, ein Verfahren, das auf Radiofrequenz beruht, für Tonsillektomien eingeführt. Das Gerät, siehe Abb. 4, erzeugt ein Plasmafeld, das eine Ionendissoziation hervorruft. Dabei kommt es zur Spaltung von Molekularverbindungen. Diese ermöglicht eine Koagulation von Gewebe bei niedrigen Temperaturen von 60°C. Da der Strom innerhalb einer Kochsalzlösung

verläuft, ist der thermische Schaden für das umliegende Gewebe gering (Divi und Benninger 2005; Timms und Temple 2002). Tatsächlich konnte in Studien nachgewiesen werden, dass nach Coblation signifikant geringere Schmerzen entstehen als nach elektrischer Dissektion oder der Benutzung eines Ultraschallskalpells (Parsons et al. 2006). Die wesentlich niedrigeren Temperaturen im Vergleich zur elektrischen Dissektion waren für die Namensgebung, coblation = „cold“ + „ablation“, ausschlaggebend.



**Abbildung 4 Handstück eines Coblators (Smith&Nephew Global Products)**  
<http://www.smith-nephew.com/key-products/key-ent/tonsils-adenoids/evac-70-hp/> (26.10.2015)

Das Nachblutungsrisiko ist bei der Anwendung einer Coblation oder elektrischen Dissektion im Vergleich zu einer kalten Dissektion erhöht (Sarny et al. 2011). Allerdings muss man auch die Nachblutungsintensitäten beachten. Bei der Coblation treten vor allem leichte Fälle auf, die sich gut behandeln lassen. Schwere Nachblutungen hingegen kommen vermehrt bei Anwendung der bipolaren Dissektion vor (Sarny et al. 2013). Dabei kommen nicht alle Studien zu einem einheitlichen Ergebnis. Bei zwei Reviews zur Coblationstechnik, die vornehmlich mit der elektrischen Dissektion und der kalten Dissektion verglichen wurde, zeigten sich bezüglich des Auftretens postoperativer Blutungen keinerlei Unterschiede (Pinder et al. 2011; Burton und Doree 2007).

### Das Ultraschallskalpell

Das Ultraschallskalpell, siehe Abb. 5, ist in der Lage, elektrische Energie mit Hilfe eines piezoelektrischen Kristallsystems in mechanische Energie umzusetzen, wodurch eine Klinge mit einer Frequenz von 55.500Hz in Schwingung versetzt wird (Collison und Weiner 2004). Durch die erzeugte Schwingung wird Gewebe zeitgleich zertrennt und koaguliert (Parsons et al. 2006). Die schneidende und koagulierende Eigenschaft des Gerätes lässt sich an Hand einer Stufeneinstellung der Schwingungsgeschwindigkeit verändern. Je langsamer die Klinge schwingt, desto

besser ist die Koagulation, je schneller die Klinge schwingt, desto besser ist die schneidende Eigenschaft. Die im angrenzenden Gewebe auf Grund von Reibung erreichte Temperatur beträgt um die 100°C (Köckerling W. und Hohenberger W 1998; zit. nach Haegner et al. 2002). Ein Vorteil des Ultraschallskalpells ist ein geringer intraoperativer Blutverlust, der eine sehr gute intraoperative Sicht ermöglicht (Weingarten 1997).



**Abbildung 5 Handstück Harmonic Synergy, Ethicon (Ethicon)**  
<http://www.ethicon.com/healthcare-professionals/products/advanced-energy/harmonic/harmonic-synergy-blades> (26.10.2015)

## Der CO2-Laser

Der erstmalige Einsatz des CO<sub>2</sub>-Lasers bei einer Tonsillektomie wurde im Jahr 1979 von Grossenbacher beschrieben (Jäckel et al. 2003). Im Vergleich zur konventionellen Methode hat der Laser den Vorteil, dass der intraoperative Blutverlust deutlich geringer ist. Allerdings zeigt sich bei den postoperativen Schmerzen, dass diese zwar zu Beginn geringer ausgeprägt sind, was sich im weiteren Verlauf jedoch umzukehren scheint (Auf et al. 1997; Saito et al. 1999). Ein Nachteil ist zudem der höhere technische und zeitliche Aufwand (Strunk und Nichols 1990).

## Das Argon-Plasma-Koagulations-Raspartorium (APC)

Dieses Gerät basiert auf einem Non-Kontakt-Hochfrequenzverfahren, bei dem Argon-Gas mittels Hochspannung ionisiert wird. Es entsteht ein sehr gut leitfähiger Plasmastrahl, der kontaktfrei über die Gewebeoberfläche bewegt wird und zeitgleich eine Dissektion als auch eine Koagulation durchführt (Farin und Grund 1994; zit. nach Bergler et al. 2001). Bei diesem Verfahren lassen sich ein geringerer Blutverlust und kürzerer Operationszeiten im Vergleich zur konventionellen Dissektion verzeichnen. Bei den postoperativen Schmerzen zeigen sich keine Unterschiede (Bergler et al. 2001). Zudem ist die postoperative Nachblutungsrate bei der APC geringer als bei der elektrischen Dissektion (Bowling 2002).

## 2.5 Risiken und Komplikationen der Tonsillektomie

Die häufigsten Komplikationen, die nach einer Tonsillektomie auftreten können, sind postoperative Schmerzen und Nachblutungen (Bäck et al. 2001). Auch bei der Entwicklung neuer Operationstechniken wird der Nutzen unter anderem an Hand dieser Parameter evaluiert (Belloso et al. 2003). Das besondere Augenmerk auf Nachblutungsrisiko und Schmerzverlauf erklärt zudem, dass man in Deutschland nach Tonsillektomie meist einen Krankenhausaufenthalt von fünf bis zehn Tagen veranschlagt, während in anderen Ländern die Tonsillektomie zum Teil routinemäßig als ambulante Operation durchgeführt wird (Cullen et al. 2009).

### 2.5.1 Risikofaktoren für Nachblutungen

Das Nachblutungsrisiko nach Tonsillektomie stellt eine ernstzunehmende Komplikation dar. Je nach Studie wird das Risiko, im Verlauf der Behandlung eine Nachblutung zu erleiden, mit 3 - 15% angegeben (Ikoma et al. 2014; Sarny et al. 2011; Windfuhr und Sesterhenn 2001; Myssiorek und Alvi 1996). Es lassen sich vom Zeitverlauf her primäre Nachblutungen innerhalb der ersten 24 Stunden und sekundäre Nachblutungen nach 24 Stunden unterscheiden. Untersuchungen zeigen, dass es sich zu rund 80% um primäre Nachblutungen handelt (Windfuhr und Sesterhenn 2001; Myssiorek und Alvi 1996). Sekundären Blutungen, meist parenchymatöse Sickerblutungen, treten vor allem zwischen dem fünften bis zehnten postoperativen Tag (Windfuhr und Sesterhenn 2001) infolge der sich ablösenden Fibrinbeläge auf.

Es ist hilfreich, eine Unterscheidung in Tonsillektomie-unspezifische und Tonsillektomie-spezifische Risikofaktoren zu machen. Zu Ersteren zählen unter anderem Durchblutungsstörungen, beispielsweise durch Rauchen bedingt, und Diabetes, die zu einer schlechteren Wundheilung führen (Zengel et al. 2008). Hypertonie sorgt auf Grund eines erhöhten intravasalen Drucks zu einer Risikoerhöhung und bei Gerinnungsstörungen gibt es vielfältige Varianten, ein erhöhtes Blutungsrisiko zu verzeichnen. Auch sollten mögliche Komplikationen einer Nachblutung Beachtung finden. Gerade bei Kleinkindern kann es zu einer Aspiration oder auf Grund des geringeren Blutvolumens zum hypovolämischen Schock kommen.

Das Risiko für Tonsillektomie-spezifische Nachblutungen kann durch weitere Faktoren begünstigt werden. Es lässt sich zeigen, dass bei erwachsenen Patienten das Nachblutungsrisiko im Vergleich zu Kindern deutlich erhöht ist (Ikoma et al. 2014; Sarny et al. 2011; Myssiorek und Alvi 1996). Auch eine chronische Tonsillitis in der Anamnese stellt ein erhöhtes Risiko dar (Myssiorek und Alvi 1996), was oftmals bei erwachsenen Patienten der Fall ist. Diese eben genannten Aspekte scheinen mit den oben schon erwähnten, nämlich häufig rezidivierende Entzündungen und der damit einhergehenden Vernarbung im späteren Operationsgebiet, bei Erwachsenen zusammenzuhängen. Geschlechtsspezifische Unterschiede wurden ebenfalls nachgewiesen, wobei Männer als gefährdeter für eine Nachblutung gelten als Frauen (Ikoma et al. 2014; Windfuhr und Sesterhenn 2001). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass eine verminderte Häufigkeit von Erbrechen indirekt das Nachblutungsrisiko senkt. Da das Gewebe während des Würgevorgangs stark mechanisch beansprucht wird, kann dementsprechend leicht eine Nachblutung ausgelöst werden (Lewis et al. 2013). Zudem hat die jeweilige Operationstechnik einen wesentlichen Einfluss auf das Nachblutungsrisiko (Sarny et al. 2013), worauf im Kapitel „operative Verfahren“ näher eingegangen wird.

### 2.5.2 Postoperative Schmerzen nach Tonsillektomie

Eine Erklärung für die stark ausgeprägten postoperativen Schmerzen nach einer Tonsillektomie bieten die anatomischen Gegebenheiten. Die Tonsillenloge, in der sich die Tonsille mit ihrer Kapsel befindet, ist außerordentlich gut durch sensible Nervenfasern des N.glossopharyngeus und des N.vagus innerviert. Auf Grund der Nervenfaserdurchtrennung während der Operation kommt es typischerweise zu neuropathischen Schmerzen, die als brennend empfunden werden. Zusätzlich werden weitere Schmerzen durch Entzündungen im Operationsgebiet und durch muskuläre Spasmen der pharyngealen Muskulatur hervorgerufen (Dempster 1988), die einen ziehenden, stechenden und drückenden Schmerzcharakter aufweisen und als nozizeptive Schmerzen bezeichnet werden. Zudem erfolgt kein primärer Wundverschluss, sondern eine sekundäre Wundheilung. Bei diesem Heilungsprozess dauert es 14 bis 21 Tage, bis die Muskulatur wieder vollständig mit Schleimhaut überzogen ist (Bäck et al. 2001).

Im Schnitt leiden erwachsene Patienten nach einer Tonsillektomie unter deutlich stärkeren Schmerzen als Kinder (Lavy 1997). Auf Grund der starken Vernarbungen durch die rezidivierenden Entzündungen ist es bei ersteren wesentlich traumatischer, die Tonsillen zu mobilisieren und aus der Tonsillenloge zu entfernen als bei letzteren. Es hat sich gezeigt, dass bei Erwachsenen innerhalb der ersten Tage oftmals eine kontinuierlich hohe Schmerzintensität beschrieben wird. Bei Kindern hingegen wird eine ausgeprägte Schmerzspitze kurz nach der Operation verzeichnet, jedoch halbiert sich das Schmerzniveau innerhalb weniger Tage. Erwachsene benötigen für diesen Prozess meist mehr als eine Woche (Lavy 1997).

Da durch die zum Teil sehr starken Schmerzen eine Nahrungs- und gegebenenfalls sogar eine Flüssigkeitsrestriktion hervorgerufen werden kann, was gerade bei Kindern zu Kreislaufreaktionen (Windfuhr et al. 2006) und einer allgemeinen Zustandsverschlechterung führt, kommt es auf eine adäquate Schmerztherapie an.

## 2.6 Grundlagen der Schmerztherapie

Der Begriff Schmerz wurde von der *International Association for the Study of Pain (IASP)* als “an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage.” definiert (Merskey und Bogduk 1994). Es werden dabei verschiedene Schmerzarten voneinander unterschieden, auf die im Folgenden näher eingegangen werden soll.

### 2.6.1 Unterschiedliche Schmerzarten

#### Nozizeptiver Schmerz

Man bezeichnet Schmerzen als nozizeptive Schmerzen, wenn man davon ausgeht, dass sie vornehmlich durch das nozizeptive System ausgelöst worden sind. Zum nozizeptiven System zählt man multimodale Schmerzrezeptoren, die durch mechanische, thermische und chemische Reize, mit den dazugehörigen weiterleitenden Nervenbahnen, stimuliert werden (Kehlet et al. 2006). Das

schmerzauslösende Ereignis ist dabei proportional zum Ausmaß des entstehenden Schmerzes. Demzufolge liegt dieser Art von Schmerz eine Schutzfunktion zu Grunde, wodurch der Körper unter anderem das Ausmaß seines Schonverhaltens beurteilen kann (Smith 2009, S. 4–5; Woolf und Mannion 1999).

### Neuropathischer Schmerz

Diese Art des Schmerzes wird laut der kürzlich erst geänderten *IASP Taxonomy* durch eine Läsion oder Erkrankung des somatosensorischen Nervensystems hervorgerufen. Typischerweise nimmt sie einen fortwährenden, chronischen Verlauf (Beydoun und Backonja 2003). Der Schmerzcharakter wird sehr häufig als brennend beschrieben. Des Weiteren können die Schmerzen einschließend oder persistierend sein und spontan oder reizabhängig auftreten (Sycha und Gharabaghi 2001). Im Gegensatz zum nozizeptiven Schmerz muss die Schmerzintensität nicht proportional zum auslösenden Ereignis sein und kann auch bei nicht mehr vorhandenem Schmerzreiz weiterhin persistieren (Smith 2009, S. 5).

### Gemischter Schmerz

Nicht alle Schmerzgeschehen können eindeutig einer der oben beschriebenen Schmerzarten zugeordnet werden. Mit dem Begriff des gemischten Schmerzes, auch als „Mixed Pain“ bezeichnet, hat man die Möglichkeit, dennoch eine Zuordnung vornehmen zu können. Diese ist vor allen Dingen bei der Wahl der Therapie von Vorteil (Smith 2009, S. 5), um den Entstehungsmechanismus des Schmerzes bei der Behandlung mit einzubeziehen.

### Akuter und chronischer Schmerz

Es ist möglich, akute von chronischen Schmerzen zu unterscheiden. Akute Schmerzen gehen mit einem plötzlichen Beginn und einer limitierten zeitlichen Dauer einher. Sie übernehmen eine Warnfunktion beziehungsweise eine Schutzfunktion und können daher als sinnvoll erachtet werden. Davon abzugrenzen sind chronische Schmerzen. Von diesen spricht man, wenn eine Dauer von drei bis sechs Monaten

überschritten wird (Benrath 2012, S. 9). Durch die Persistenz verblasst die Warnfunktion des Schmerzes zunehmend und ist nach einiger Zeit nicht mehr gegeben.

Es gibt verschiedene Risikofaktoren, die die Entwicklung chronischer postoperativer Schmerzen begünstigen können. Dabei hervorzuheben sind unter anderem präoperative Schmerzen (Gerbershagen et al. 2009), psychosoziale Faktoren wie Angst (Harden et al. 2003), jüngeres Alter und weibliches Geschlecht (Thomas et al. 1998), intraoperative Nervenläsion und akuter postoperativer neuropathischer Schmerz, der schon sehr früh, innerhalb von drei Monaten, chronifizieren kann (Gerbershagen 2013). Da also jederzeit die Möglichkeit besteht, dass akute Schmerzen auch in kurzer Zeit chronifizieren können (Carr und Goudas 1999), sollte man ein Augenmerk auf die akute Schmerztherapie legen, um so präventiv der Entwicklung chronischer Schmerzen zu begegnen, die postoperativ häufig auftreten. In der Literatur wird eine chronische Schmerzentwicklung in bis zu 10% der Fälle, unabhängig von der durchgeführten Operation, angegeben (Kehlet et al. 2006).

### 2.6.2 Schmerzdokumentation

Um die Schmerzen eines Patienten adäquat erfassen zu können, bedarf es einer Form der Schmerzdokumentation. Bei der postoperativen Schmerzerfassung bieten sich unterschiedliche Skalensysteme an. Diese sind in der Regel von null bis zehn unterteilt. Es gibt numerische Skalen, die auch in der vorliegenden Untersuchung verwendet wurden, visuelle Skalen und speziell für Kinder Gesichterskalen.

### 2.6.3 Behandlungsmöglichkeiten

Die Schmerztherapie ist ein Bereich, in dem momentan viel Entwicklung stattfindet. Zum einen wurden Studien veröffentlicht, in denen manifest wurde, dass die momentane Schmerzbehandlung unzureichend ist (Wu und Raja 2011; Maier et al. 2010) – ein wesentlicher Faktor scheint hierbei das Fehlen eines deutschlandweiten allgemeingültigen Behandlungsstandards in der Akutschmerztherapie zu sein (Erlenwein et al. 2015). Des Weiteren wurde ein Bewusstsein für die Konsequenz

einer unzureichenden Schmerzbehandlung geschaffen, siehe „Folgen einer insuffiziente Schmerztherapie“. Zusätzlich rückt die Versorgungsforschung mit der Etablierung von Akutschmerzregistern wie QUIPS (Qualitätsverbesserung in der postoperativen Schmerztherapie, deutschlandweit) und PAIN OUT (europaweit), zur Qualitätsverbesserung und der Vergleichsmöglichkeit von Kliniken untereinander, immer mehr in den Fokus, da dies eine Möglichkeit eröffnet, die Behandlungserfolge weitestgehend objektiv zu evaluieren (Meissner 2011).

### WHO Stufenschema

Das WHO-Stufenschema wurde 1986 als Leitfaden bei Tumorschmerzen veröffentlicht. Über die Jahre hat es sich als allgemeiner Standard bei der Behandlung von Tumorschmerzen und akuten Schmerzen etabliert (Vargas-Schaffer 2010; Smith 2009, S. 402 u. 408).

Das WHO-Stufenschema, siehe Abb. 6, basiert auf drei Stufen. Während man bei Tumorschmerzen die Therapie mit Nichtopioidanalgetika einleitet, kann bei unzureichender Wirksamkeit die Medikation bei Stufe zwei mit schwachen Opioiden, bei Stufe drei mit starken Opioiden erweitert werden. Bei allen Stufen hat man zudem die Möglichkeit, die Therapie mit Adjuvantien zu ergänzen. Bei akuten Schmerzen wird das Schema häufig in umgekehrter Reihenfolge verwendet.

	Analgetika	Beispiele
(IV)	Invasive Verfahren	PDK, Regionale
III	Starkes Opioid +/- Nichtopioidanalgetikum +/- Adjuvanz	Mophin, Fentanyl, Oxycodon, Tapentadol, Piritramid
	Persistierender / verstärkter Schmerz	
II	Schwaches Opioid +/- Nichtopioidanalgetikum +/- Adjuvanz	Tramadol, Tilidin
	Persistierender / verstärkter Schmerz	
I	Nichtopioidanalgetikum +/- Adjuvanz	Ibuprofen, Diclofenac, Paracetamol, Metamizol, Etoricoxib

Abbildung 6 WHO Schmerzschema

Zudem sollten bei der Applikation von Schmerzmedikamenten folgende Empfehlungen der WHO beachtet werden (Cancer pain relief 1996, S. 14–16):

1. by mouth
2. by the clock
3. by the ladder
4. for the individual
5. attention to detail

Zwischenzeitlich verlässt man das WHO-Stufenschema immer mehr, da es nicht in adäquater Weise auf die Schmerzqualität und - damit verbunden - den schmerzauslösenden Mechanismus eingeht. Denn die medikamentöse Therapie sollte sich zwar an der Schmerzintensität orientieren, muss jedoch auch die zugrundeliegenden Mechanismen der Schmerzentstehung, beispielsweise des nozizeptiven und neuropathischen Schmerzes, einbeziehen (Raffa et al. 2003).

## Multimodale Analgesie /- Schmerztherapie

Heutzutage rückt die multimodale Analgesie immer weiter in den Fokus. Unter dem Begriff der multimodalen Analgesie versteht man den Einsatz von additiv oder synergistisch wirkenden Medikamenten mit dem Ziel, hohe Einzeldosen zu vermeiden, um Nebenwirkungen zu reduzieren (Dahl et al. 1990; zit. nach Dahl und Kehlet 1991). Oftmals wird bei der Behandlung postoperativer Schmerzen eine Medikamentenkombination mit Nichtopioiden und Opioiden eingesetzt (Wu und Raja 2011). Mit Hilfe dieses multimodalen Ansatzes kann ein Opioid-sparender Effekt verzeichnet werden, der mit einer besseren Verträglichkeit der einzelnen Medikamente einhergeht. Zusätzlich können Co-Analgetika zum Einsatz kommen.

Co-Analgetika (Synonym: Adjuvantien) bilden eine heterogene Gruppe an Medikamenten. Sie werden nicht zu den Analgetika gezählt, können jedoch den Analgetikabedarf bzw. bestimmte mit dem Schmerz und/oder der Schmerzart verbundene Symptome reduzieren.

Im Folgenden wird der im Weiteren noch häufig auftretende Begriff der Bedarfsmedikation erklärt. Dabei handelt es sich um Medikamente, die zum Einsatz kommen, wenn die Standardtherapie mit einem langwirksamen Analgetikum unzureichend ist und es aus bestimmten Gründen (z.B. Bewegung, Schlucken etc.) dennoch zu einer Schmerzexazerbation kommt. Verwendet werden hierbei kurzwirksame Opioide, die sowohl oral als auch intravenös gegeben werden können.

### 2.6.4 Folgen einer insuffizienten Schmerztherapie

Schmerzen bedeuten für den Körper eine Stresssituation, die sich auf verschiedene Organsysteme negativ auswirken kann, wie in Abb. 7 dargestellt ist. Je nach Größe des operativen Eingriffes, der daraus resultierenden Belastung für den Patienten und vorhandenen Komorbiditäten kann es zu schwerwiegenden Krankheitsbildern (Bluthochdruck, Lungenentzündung, Herzinfarkt, etc.) kommen.

Pathophysiologisch spielt vor allen Dingen die Aktivierung des Sympathikus eine wichtige Rolle. Zum einen führt die Erhöhung des Blutdruckes und der Herzfrequenz zu einem verstärkten Sauerstoffbedarf, sodass es zu einer Minderperfusion von Gewebe kommen kann. Dieser Vorgang kann sich zum Beispiel an der Wunde

abspielen und in einer Wundheilungsstörung resultieren oder am Herzen sogar einen Myokardinfarkt auslösen. Zudem besteht ein erhöhtes Risiko für Thrombosen und Embolien durch postoperative Immobilisation. Auch das Risiko für eine Pneumonie ist in der Folge einer schmerzhaft bedingten flachen Atmung mit Ausbildung von Atelektasen erhöht, gerade im Zusammenhang mit abdominalen Eingriffen (Sinatra 1998; zit. nach Carr und Goudas 1999). Des Weiteren gelten die Aktivierung des Sympathikus und Schmerzen als Faktoren, die einen Ileus begünstigen können (Steinbrook 1998). Nicht zu vernachlässigen ist zudem auch die psychische Belastung, die durch Schmerzen hervorgerufen werden und den Heilungsprozess verzögern kann (Sinatra 1998; zit. nach Carr und Goudas 1999). Wie unter 2.6.1 bereits erwähnt, spielt die psychische Belastung, vor allem das schmerzbezogene Katastrophisieren, mehr noch als die präoperative Angst eine wesentliche Rolle bei der Chronifizierung von akuten Schmerzen (Gerbershagen 2013).

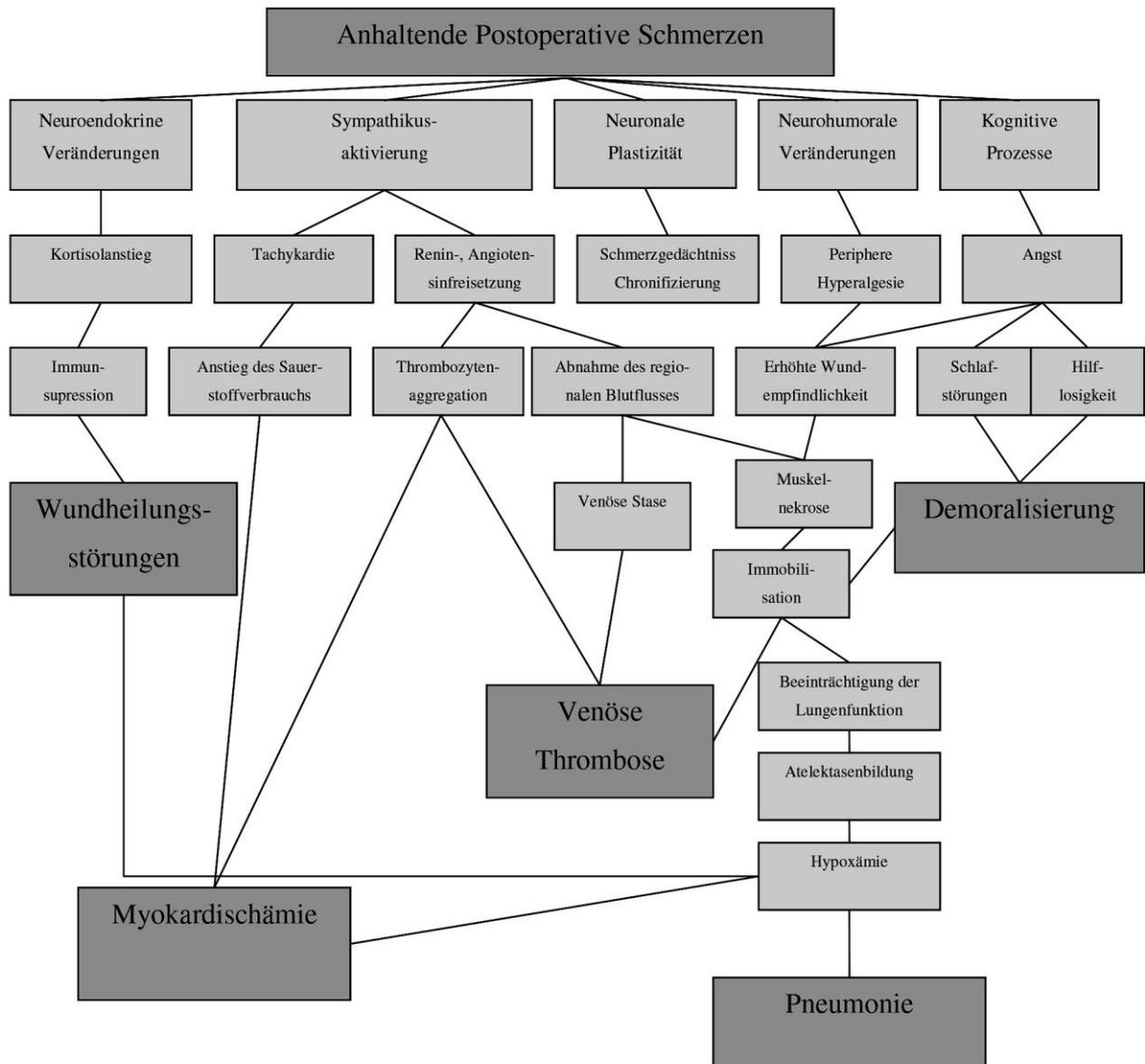


Abbildung 7 Postoperativer Schmerz und chirurgische Antwort (Angster und Hainsch-Müller 2005)

Die bereits vorgestellten Auswirkungen einer Stresssituation sind bisher allgemein, vom operativen Eingriff unabhängig, beschrieben worden. Wie sich nun eine Stressantwort des Körpers bei unzureichend behandelten Schmerzen explizit nach einer Tonsillektomie darstellt, wurde zum jetzigen Kenntnisstand noch nicht untersucht. Vor einigen Jahren wurde allerdings eine großangelegte Studie mit rund 140.000 Kindern und Jugendlichen in den USA veröffentlicht, die sich mit postoperativen Komplikationen befasst hat. In 6,4% der Fälle traten Komplikationen auf. Am häufigsten wurde die postoperative Pneumonie (2,3%) dokumentiert (Allareddy et al. 2015), die, wie bereits oben erwähnt, durch eine schmerzbedingte

flache Atmung hervorgerufen werden kann. Möglicherweise wird diese Komplikation durch eine inadäquate Schmerztherapie bedingt. Da der Parameter Schmerz jedoch nicht erhoben wurde, lässt sich über einen kausalen Zusammenhang nur spekulieren.

## 2.7 Verwendete Medikamente bei Tonsillektomien

Im weiteren Verlauf werden Medikamentengruppen und Einzelmedikamente vorgestellt, die bereits - wie in der Literatur nachzulesen ist, in der Behandlung von Schmerzen nach Tonsillektomie Verwendung fanden.

### 2.7.1 NSAIDs (non-steroidal anti-inflammatory drugs)

Eine Gruppe sehr häufig eingesetzter Medikamente bei der Behandlung von akuten und chronischen Schmerzen sind die non-steroidal inflammatory drugs (Abk. NSAIDs). Sie sind analgetisch, antientzündlich und antipyretisch wirksam (Smith 2009, S. 442 f.).

Wirkmechanismus: NSAIDs bewirken eine Hemmung der Cyclooxygenase (Smith 2009, S. 442 f.), sodass die Bildung von Prostaglandinen, Thromboxan und Prostazyklin aus der Arachidonsäure gehemmt wird. Prostaglandine fördern das Entzündungsgeschehen im geschädigten Gewebe, weshalb es zu einer Vasodilatation kommt. Des Weiteren nimmt die Gefäßpermeabilität zu, sodass vermehrt Flüssigkeit in das umliegende Gewebe gelangen kann. Es treten die klassischen Entzündungszeichen Calor, Rubor und Tumor auf. Zusätzlich kommt es durch eine Sensibilisierung der Schmerzrezeptoren zu einer verstärkten Schmerzwahrnehmung (Lüllmann et al. 2006, S. 288). Thromboxan ist für die Vasokonstriktion und die Aktivierung der Thrombozytenfunktion verantwortlich. Bei der Hemmung der Bildung von Thromboxan wird daher die Thrombozytenaggregation beeinträchtigt. Gegenspieler in der Funktion zu Thromboxan ist das Prostazyklin. Es ist vor allem bei der physiologischen Regulation der peripheren Durchblutung durch die Vermittlung einer Vasodilatation von Bedeutung. Darüber hinaus handelt es sich um einen physiologischen

Thrombozytenaggregationshemmer (Lüllmann et al. 2006, S. 288; Benzon et al., S. 562; Schafer 1995).

Gegen Ende der neunziger Jahre konnte man zeigen, dass zwei verschiedene Isoformen der Cyclooxygenase existieren (O'Banion et al. 1991). Die unterschiedlichen Formen wurden COX-1 und COX-2 benannt. Die konstitutive COX-1 wird in vielen Gewebearten exprimiert (Morita 2002) und hat eine physiologische Funktionen, beispielsweise bei der Produktion von Prostazyklin für den Erhalt der Schutzfunktion der gastrointestinalen Schleimhaut (Whittle et al. 1978). Dieser Vorgang wird durch Prostaglandine vermittelt. Sie wirken stimulierend auf die Bicarbonat- und Schleimsekretion in Magen und Duodenum und sind zusätzlich zytoprotektiv (Dey et al. 2006). Im Gegensatz dazu wird die COX-2 vor allem bei Entzündungsreaktionen exprimiert (Xie et al. 1992; Masferrer et al. 1994). Da es bei der Gabe von traditionellen NSAIDs in bis zu 15-20% der Fälle zu einer Dyspepsie oder Ulzerationen kommen kann (Larkai et al. 1987), die mit Blutungskomplikationen behaftet sein können, bildet das Wissen über die Isoformen der COX die Grundlage für die Entwicklung von selektiven COX-2-Hemmern, die auch als Coxibe bezeichnet werden. Untersuchungen zeigen, dass das Risiko für gastrointestinale Nebenwirkungen bei Coxiben geringer ausgeprägt ist als bei traditionellen NSAIDs (Shi und Klotz 2008). Allerdings ist das thromboembolische Risiko bei Coxiben erhöht (Ruschitzka 2007; Psaty und Furberg 2005; Maxwell, Simon R J und Webb 2005; Sooriakumaran 2006; Araujo et al. 2005). Ein Erklärungsansatz dafür ist das entstehende Missverhältnis von Thromboxan zu Prostazyklin, da durch Coxibe ausschließlich die Bildung von Prostazyklin unterdrückt wird. Im Gegensatz dazu hemmen traditionellen NSAIDs die Bildung von Thromboxan und Prostazyklin gleichermaßen (Fries und Grosser 2005; Benzon et al., S. 263). Ein schematischer Überblick über die Wirkmechanismen findet sich in den Abb. 8 und Abb. 9.

## Angriffspunkte unselektiver COX-Hemmer

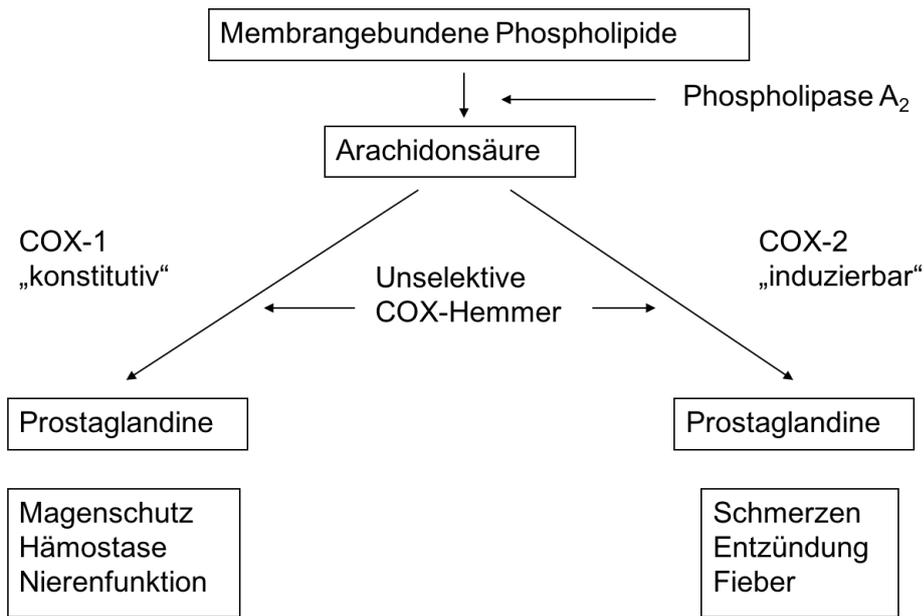


Abbildung 8 Angriffspunkte unselektiver COX-Hemmer

## Angriffspunkt selektiver COX-2-Hemmstoffe

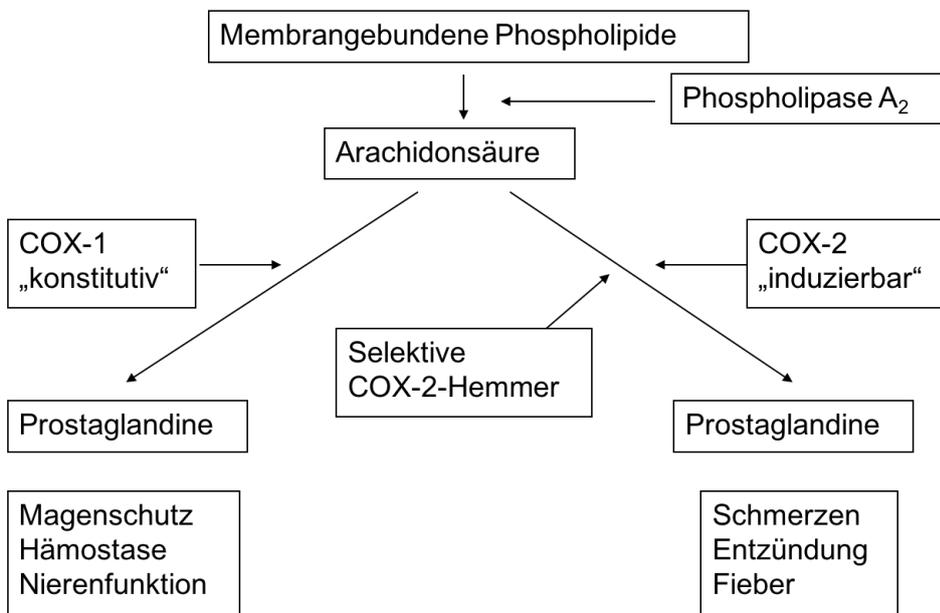


Abbildung 9 Angriffspunkt selektiver COX-2-Hemmstoffe

Nach derzeitiger Studienlage kann kein erhöhtes Blutungsrisiko bei NSAID-Einnahme nach Tonsillektomie auf Signifikanzniveau nachgewiesen werden (Riggin et al. 2013; Lewis et al. 2013). Ausgenommen werden muss jedoch die ausschließlich postoperative Gabe von NSAIDs, bei der ein signifikant erhöhtes Blutungsrisiko besteht (Riggin et al. 2013). Zudem zeigt sich bei den Nachblutungen, welche bei nicht ausschließlich postoperativer NSAID-Gabe auftreten, dass ein vermehrtes operatives Eingreifen nötig wird (Lewis et al. 2013). Auch wenn der Unterschied somit nicht signifikant ist, kann ein erhöhtes Blutungsrisiko nicht ausgeschlossen werden.

### 2.7.2 Paracetamol

Paracetamol ist eins der am häufigsten eingesetzte Medikamente (Smith 2009, S. 429), welches sowohl analgetisch als auch antipyretisch, jedoch nicht antiinflammatorisch wirkt (Bertolini et al. 2006). Der Wirkmechanismus war lange Zeit unbekannt. Erst vor einigen Jahren konnte eine zentrale, agonistische Wirkweise am CB1-Rezeptor in Gehirn und Rückenmark nachgewiesen werden. Zusätzlich scheint eine Hemmung der COX-3 zu bestehen, die klinisch allerdings von keiner großen Relevanz zu sein scheint (Bertolini et al. 2006).

Das Nebenwirkungsspektrum von Paracetamol ist im Vergleich zu NSAIDs, was das Nachblutungsrisiko anbelangt, sofern keine Vitamin-K-Antagonisten gegeben werden, gering. Es besteht keine Ulzerationsgefahr bei langandauernder Anwendung und keine atemdepressive Wirkung (Bertolini et al. 2006). Dennoch ist die Gefahr einer ungewollten Intoxikation gegeben. Dies liegt am hepatischen Abbauweg, bei dem N-acetyl-p-benzoquinoneimin (NAPQI), eine hepatotoxische Substanz, entsteht. Physiologisch bindet Glutathion an NAPQI und bildet nicht-toxische, renal eliminierbare Metabolite. Falls, wie bei einer Überdosierung, vermehrt NAPQI anfällt und der Glutathion-Speicher aufgebraucht ist, kann es zu einer irreversiblen Schädigung der Leber kommen. Durch die frühzeitige Gabe des Antidots N-Acetylcystein kann ein Leberversagen abgewendet werden (Bertolini et al. 2006; Forrest et al. 1982).

Auf Grund des beschriebenen Nebenwirkungsprofils wird Paracetamol häufig bei der Behandlung von Kindern eingesetzt (Mantzke und Brambrink 2002; Anderson 2004; Arana et al. 2001), unter anderem als postoperative Schmerztherapie (Mantzke und Brambrink 2002). Je nach zu operierendem Gebiet konnte festgestellt werden, dass Paracetamol als Monotherapie unzureichend ist. Bei Tonsillektomien im Kindesalter zeigt sich bei der Mehrheit der durchgeführten Studien die Unzulänglichkeit von Paracetamol als alleiniger Gabe (Mantzke und Brambrink 2002).

Auch bei Tonsillektomien von Erwachsenen wird Paracetamol eingesetzt (Atef und Fawaz 2008). Allerdings ist man sich uneins, ob die alleinige Paracetamol-Therapie eine adäquate Analgesie nach Tonsillektomie darstellt (Metternich et al. 1998; Brack et al. 2004). Daher verwendet man Paracetamol zunehmend in Kombination mit NSAIDs (Merry et al. 2013; Naesh et al. 2005), welche eine bessere Analgesie bereitstellen sollen und zudem die Bedarfsmedikation in Form von Opioiden verringern können (Merry et al. 2013).

### 2.7.3 Opiode

Die Opiode gehören zu einer Gruppe, die sowohl zentrale als auch periphere Effekte hat. Sie wirken am antinozizeptiven System und sorgen so für eine Schmerzhemmung auf beiden Ebenen (Gründer und Benkert 2012, S. 886). Es gibt verschiedene Rezeptoren, an denen die Opiode ihre Wirkung vermitteln. Die stärkste analgetische Potenz wird bei der Aktivierung des  $\mu$ -Rezeptors ausgelöst. Zu den hervorgerufenen Nebenwirkungen zählen Obstipation, Juckreiz, Übelkeit, Erbrechen, Sedierung, Schwindel und der Zustand von Euphorie, was zur Entwicklung einer Suchtsymptomatik beitragen kann. Seltene Nebenwirkungen sind Atemdepressionen, Myoklonien und Harnverhalt. Zudem kann über diesen Rezeptor ein Gewöhnungseffekt eintreten. Der  $\kappa$ -Rezeptor vermittelt eine moderate Analgesie und weist bei den Nebenwirkungen im Vergleich zu den  $\mu$ -Rezeptoren eine geringer ausgeprägte atemdepressive Komponente auf. Zusätzlich wirken Opiode über diesen Rezeptor sedierend. Der  $\delta$ -Rezeptor hat bei Aktivierung die geringste analgetische Wirkung. Dafür treten hier auch seltener Nebenwirkungen auf (Lüllmann et al. 2006).

Bei den Opioiden werden verschiedene Gruppen unterteilt. Zu nennen sind die reinen Agonisten wie z.B. Morphin und Fentanyl, die Agonisten-Antagonisten wie Buprenorphin und die reinen Antagonisten wie z.B. Naloxon und Naltrexon. Je nach Wirkgruppe werden die Rezeptoren aktiviert oder inhibiert. Dementsprechend zeigen die Agonisten-Antagonisten ein recht heterogenes Wirkspektrum (Lüllmann et al. 2006).

Ein Problem bei der Anwendung von Opioiden ist jedoch ihr Nebenwirkungsprofil. Während der klinischen Anwendung kann es zu gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Obstipation kommen. Weiterhin führen zentrale Nebenwirkungen zu Benommenheit oder Atemdepression. Auch Blasenentleerungsstörungen werden registriert (Oderda 2012; Smith 2009, S. 410). Diese Nebenwirkungen sind für einen Patienten nicht nur beeinträchtigend, sondern verzögern möglicherweise auch die Genesung. Zudem können die genannten Nebenwirkungen zusätzliche Medikamentengaben (Adjuvantien: Laxantien, Antiemetika, etc.) und gegebenenfalls operative Folgeeingriffe nötig machen. All dies sind Faktoren, die unter anderem längere Krankenhausaufenthalte begünstigen und so zu Mehrkosten führen können (Oderda 2012).

Dennoch hat sich der Gebrauch von Opioiden vor allem bei Tumorschmerzen und akuten Schmerzen über die letzten Jahre etabliert (Smith 2009, S. 403), da Opioide potent sind und im Gegensatz zu NSAIDs, Paracetamol und Novaminsulfon keine Endorganschäden verursachen (Smith 2009, S. 407 f.). Bei Tonsillektomien werden Opioide häufig verwendet.

#### 2.7.4 Ketamin

Ketamin ist eine weitere Option für die postoperative Schmerztherapie. Die Wirkung wird durch eine nicht-kompetitive Hemmung des NMDA-Rezeptors vermittelt (Morgan CJ und Curran HV 2012). Durch die somit unterschiedliche Wirkweise im Vergleich zu NSAIDs und Opioiden eröffnet es eine weitere Möglichkeit der Kombination (Cho et al. 2014). Allerdings treten dosisabhängig psychotrope Effekte wie Bewusstseinsstörungen, Halluzinationen, Sehstörungen, Delir und Übelkeit auf.

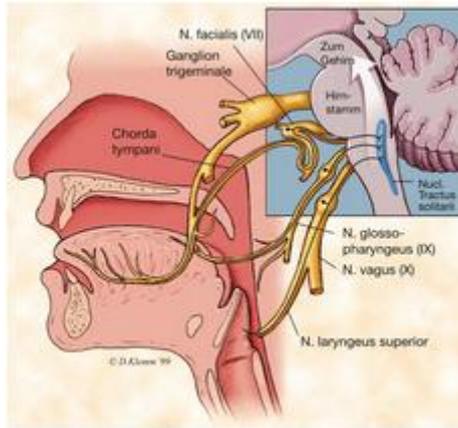
Den Zustand der dissoziativen Anästhesie macht man sich in der Notfallmedizin zunutze. Aber auch bei Kindern wird Ketamin häufig zur Schmerztherapie eingesetzt (Morgan CJ und Curran HV 2012). In Studien konnte festgestellt werden, dass Ketamin einen schmerzlindernden Effekt bei glossopharyngealen und orofazialen Schmerzen aufweist (Mathisen LC et al. 1995 May; Eide und Stubhaug 1997). Durch den Einsatz von Ketamin bei Tonsillektomien konnte, vor allem in der frühen Phase der postoperativen Schmerztherapie, die Schmerzintensität und der Opioidverbrauch gesenkt werden.

#### 2.7.5 Gabapentin

Bei Gabapentin handelt es sich um ein Antikonvulsivum, das an einen spannungsabhängigen Kalziumkanal bindet und dort inhibierend wirkt (Ho KY et al. 2006). Es wird bei neuropathischen Schmerzen, vor allem bei Post-Zoster-Neuralgie und diabetischer Polyneuropathie, eingesetzt und zählt zu den klassischen Co-Analgetika (Smith 2009, S. 461). Des Weiteren findet es regelmäßig und erfolgreich in der postoperativen Schmerztherapie Verwendung (Ho KY et al. 2006; Chang et al. 2014; Turan et al. 2004; Al-Mujadi et al. 2006; Pandey et al. 2004). Auch bei Tonsillektomien wird Gabapentin bereits genutzt. Dabei kann ein reduzierter Opioid-Konsum verzeichnet werden, allerdings treten Benommenheit und Übelkeit auf (Mikkelsen et al. 2006).

#### 2.7.6 Infiltration

Zur Schmerzbehandlung werden nicht nur orale oder intravenös applizierbare Medikamente verwendet, sondern auch die Regionalanästhesie. Da der operative Eingriff einer Tonsillektomie lokal begrenzt ist und Tonsillen wie der weiche Gaumen eine hohe sensible Innervationsdichte durch den N. glossopharyngeus und den N. vagus aufweisen, bietet sich die Regionalanästhesie als weitere Option an. Diese wird in Form von prä- als auch postoperativer Infiltration mit Lokalanästhetika oder Opioiden genutzt.



**Abbildung 10** Schematische Abbildung der Hirnnerven  
[http://www.eharrison.de/b2b-web/public/images/chapter/cp\\_H18\\_2\\_029](http://www.eharrison.de/b2b-web/public/images/chapter/cp_H18_2_029) (21.08.2015)

Unterschiedliche Studien liefern allerdings eine nicht einheitliche Ergebnislage bei dieser Form der Schmerzbehandlung. Auf der einen Seite gibt es Untersuchungen, die nachweisen, dass Patienten von einer Infiltration mit Lokalanästhetika oder Opioiden bei Tonsillektomien profitieren (Heiba et al. 2012; Beigh et al. 2013). Andererseits gibt es Studien, die diese Aussage nicht stützen (Orntoft et al. 1994).

Auf Grund der nur kurz andauernden ausreichenden analgetischen Wirkung ist das Verfahren der Infiltration als Monotherapie bei Erwachsenen für eine effektive Schmerzkontrolle als unzureichend zu erachten. Bei der Schmerztherapie von Kindern kann es sich unter Umständen lohnen, die Tonsillenloge mit Opioiden und Lokalanästhetika in Kombination mit Adrenalin zu infiltrieren, da so die bereits erwähnte Schmerzspitze rechtzeitig abgefangen werden kann (Lavy 1997).

Grundsätzlich ist darauf hinzuweisen, dass trotz der in den letzten Jahren etablierten Standards und Leitlinien die Schmerztherapie noch häufig unzureichend ist (Apfelbaum et al. 2003; Argoff 2014). Schwerpunktmäßig befasst sich die Forschung mit der Schmerzentstehung auf molekularer Ebene, der Wirkweise von Analgetika, Co-Analgetika (Anxiolytika, Neuroleptika) und verschiedenen Formen der Patientenkontrollierten Analgesie. Zudem besteht weiterhin ein großes Interesse an etablierten NSAIDs, die vermehrt in Medikamentenkombinationen Verwendung finden (Argoff 2014; Vadivelu et al. 2010).

## 2.8 Ziel der vorliegenden Untersuchung

Der Grund für die Durchführung der Untersuchung ist die zum Teil noch immer bestehende schwierige und sowohl für den Patienten als auch den Behandler unbefriedigende Situation der nicht zu ertragenden Schmerzen nach Tonsillektomie. Im Vorfeld dieser Untersuchung wurden bereits verschiedene Therapiewege eingeschlagen, die den jeweiligen Therapieerfolg der einzelnen Schemata bisher nie detailliert festgehalten und verglichen haben. Aus diesem Grund wurden in der hier vorliegenden explorativen Pilotstudie drei bereits etablierte orale Schmerzschema, nämlich Ibuprofen (Schema A), Etoricoxib (Schema B) und Tapentadol retard mit Etoricoxib (Schema C) untereinander verglichen. Der vorrangige Aspekt bei der Beurteilung des Therapieerfolges war das Ausmaß der Schmerzen gemessen als Ruheschmerz, Schmerzen beim Schlucken sowie der zusätzliche Bedarf an Schmerzmedikation über die PCA-Pumpe. Weitere wesentliche Aspekte der verschiedenen Behandlungswege waren das Auftreten von Nebenwirkungen und die Patientenzufriedenheit.

## 2.9 Fragestellungen

Im Folgenden sind die Fragestellungen bezüglich der Schmerzen, die mit Hilfe eines Testverfahrens untersucht werden, mit den jeweiligen Nullhypothesen notiert und aufgelistet:

$H_{0_1}$ : Es gibt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Schemata in Bezug auf den Ruheschmerz.

$H_{0_2}$ : Es gibt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Schemata in Bezug auf die Schmerzen beim Schlucken.

$H_{0_3}$ : Es gibt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Schemata in Bezug auf die erhaltene Gesamtmenge an Piritramid.

Die Auswertung der Daten, die sich mit Nebenwirkungen der Medikamente, der Zufriedenheit der Patienten, dem Einfluss des Geschlechts und des Rauchverhaltens auseinandersetzt, erfolgt mit Hilfe der deskriptiven Statistik.

### 3. MATERIAL UND METHODIK

#### 3.1 Studiendesign

Das Bestreben der vorliegenden Arbeit ist es, verschiedene etablierte Verfahren zu vergleichen, die an der Universitätsklinik des Saarlandes Homburg bereits Verwendung finden. Um die unterschiedlichen Standards miteinander vergleichen zu können, wurde eine im postoperativen Procedere ebenfalls übliche Vorgehensweise gewählt und die Medikation mit einer PCA-Pumpe ergänzt. Somit wurde es möglich, über die Menge der angeforderten Boli einen Mehrbedarf zur oralen Schmerzmedikation zu bestimmen.

Die Studiendaten wurden prospektiv im Zeitraum von 08/2012 bis 03/2014 in der Hals- Nasen- und Ohrenheilkunde unter der Leitung der Anästhesiologie an der Universitätsklinik des Saarlandes erhoben. Die Genehmigung zu vorliegender Studie wurde durch die Ethikkommission erteilt. Die Aufklärung zur Studie erfolgte im Rahmen der OP-Aufklärung durch die Ärzte der Hals- Nasen- und Ohren-Klinik.

#### 3.2 Patientenkollektiv

##### Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden volljährige Patienten, bei denen eine elektive Tonsillektomie ohne zeitgleichen weiteren operativen Eingriff vorgenommen wurde. Des Weiteren musste eine schriftliche Einwilligung zur Studie erfolgen.

##### Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten wegen Minderjährigkeit und bei Ablehnen der Studienteilnahme. Des Weiteren wurden Patienten mit kognitiven Einschränkungen, Taubheit, Analphabetismus oder Unkenntnis der deutschen Sprache, sofern die Kommunikation unmöglich erschien, ausgeschlossen. Als weitere Ausschlusskriterien sind zu nennen: Hypersensibilität gegenüber einem der eingesetzten Medikamente, bereits dauerhaft bestehende Schmerzmedikation,

COPD, kardiovaskuläre als auch gastrointestinale Vorerkrankungen, entzündliche Darmerkrankungen, Pankreas- und Gallenwegserkrankungen, Leberfunktionsstörung, Nierenschwäche, Gerinnungsstörung, Bluterkrankungen, Schädelverletzung, Krampfanfälle, Schwangerschaft oder Stillzeit.

#### Abbruchkriterien

Als Abbruchkriterien galten der Wunsch des Patienten, die Studie abubrechen, das Ausscheiden des Patienten aus der Studie durch Begründung des Studienleiters und mögliche Nebenwirkungen durch die verabreichten Medikamente. Allerdings führte eine relevante Unverträglichkeit von Piritramid mit Verzicht auf die PCA-Pumpe nur zum Ausschluss aus der Studie, wenn die restliche Analgesie insuffizient wurde und das Schmerzschema daraufhin umgestellt werden musste.

### 3.3 Verwendetes operatives Verfahren

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurden die Tonsillen mittels kalter Dissektion entfernt. Dabei wird die Tonsille zunächst am oberen Pol gefasst und nach medial luxiert, um anschließend eine Inzision der Schleimhaut am vorderen Gaumenbogen durch ein Skalpell oder eine Nasenschere durchzuführen. Nach Freilegung der Tonsillenkapsel wird der vordere Gaumenbogen inzidiert und in Richtung Zungengrund in die Tiefe präpariert. Daraufhin wird mit einer gebogenen Tonsillenschere streng an der Kapseloberfläche der obere Pol freigelegt, nach abwärts der hintere Gaumenbogen unterminiert und darauffolgend inzidiert. Nun wird die Tonsille mit Hilfe einer Faszszange gegriffen und nach medial gezogen, sodass sie mit einem Henke-Raspatorium, Stieltupfer oder einer Tonsillenschere entfernt werden kann. Sobald die Tonsille nur noch am unteren Pol verankert ist, wird sie mit einem Tonsillenschnürer unterhalb des unteren Pols abgetragen. Die Blutstillung erfolgt bei größeren Gefäßen mit einer Umstechung. Bei kleineren Blutungen kommt eine bipolare Koagulationspinzette zum Einsatz (Theissing 2006, S. 157).

Alle Fachärzte der HNO-Klinik führten während der Datenerhebung Tonsillektomien durch. Der operative Eingriff dauerte im Schnitt 20 Minuten und wurde ausschließlich in Allgemeinanästhesie durchgeführt.

### 3.4 Nomenklatur

In der Einleitung wurden bereits zwei wesentliche Behandlungsstrategien der postoperativen Schmerztherapie erörtert. Sowohl das WHO-Schema als auch die multimodale Therapie fanden bei der Auswahl der Studienmedikamente Beachtung.

Folgende Medikamente wurden bei der Behandlung eingesetzt:

#### A Ibuprofen (Ibuprofen®)

Ibuprofen ist ein sehr häufig verwendetes traditionelles NSAID und hat sich bei der postoperativen Schmerztherapie als effektiv herausgestellt (Derry et al. 2009). Es wird in vielen Krankenhäusern auch bei Tonsillektomien eingesetzt und repräsentiert am ehesten den momentanen Stand der Schmerzbehandlung.

Bei Ibuprofen handelt es sich sowohl um ein potentes Analgetikum und Antiphlogistikum als auch ein Antipyretikum. Zum Einsatz kommt es vor allem bei der Behandlung von akuten und chronischen Arthritiden, entzündlich-rheumatischen Wirbelsäulenerkrankungen, degenerativen Gelenkserkrankungen, durch Rheuma ausgelösten entzündlichen Weichteilerkrankungen, Schwellungen und Entzündungen nach Verletzung (HEXAL AG). Die HEXAL AG erhielt 1988 die Zulassung zur Vertreibung des Medikaments, die im Jahre 2003 verlängert wurde.

Pharmakologisch wird Ibuprofen als Derivat der 2-Arylpropionsäure der Gruppe der sauren antipyretisch-antiphlogistischen Analgetika zugeordnet. Der Wirkmechanismus von Ibuprofen gründet auf der nicht-selektiven kompetitiv-reversiblen Cyclooxygenase (COX)-Hemmung und damit auf der Hemmung der Prostaglandinsynthese. Durch die Blockierung der Entstehung von Prostaglandin ( $\text{PGE}_2$ ) und Prostazyklin ( $\text{PGI}_2$ ) wird maßgeblich die Sensibilisierung der Nozizeptoren gegenüber Schmerzmediatoren verhindert und somit die periphere Schmerzentstehung gehemmt (Aktories et al. 2009, S. 224). Des Weiteren wird die durch ADP-ausgelöste und kollageninduzierte Plättchenaggregation durch Ibuprofen gemindert (HEXAL AG).

Ibuprofen wird nach oraler Applikation vollständig resorbiert. Die Bioverfügbarkeit liegt bei 80 bis 100% (Aktories et al. 2009, S. 227). Der maximale Plasmaspiegel wird

ein bis zwei Stunden nach oraler Gabe erreicht. Die Metabolisierung läuft hauptsächlich über das CYP2C9 (Mutschler 2012), und zwar Hydroxylierung und Carboxylierung, zu inaktiven Metaboliten in der Leber (HEXAL AG). Die Ausscheidung erfolgt anschließend zum Großteil renal (90%), aber auch biliär (HEXAL AG). Die Plasmahalbwertszeit beträgt rund zwei Stunden. Ibuprofen hat eine hohe Plasmaeiweißbindung mit über 99% (Aktories et al. 2009, S. 224).

## B Etoricoxib (Arcoxia®)

Etoricoxib gehört zur Gruppe der Coxibe, die den Vorteil eine vergleichbar guten Analgesie wie traditionelle NSAIDs bieten (Sciulli et al. 2005). Allerdings haben sie ein besseres Nebenwirkungsprofil bei Tonsillektomien. Zum einen wird die Thrombozytenfunktion nicht beeinträchtigt (Graff et al. 2007). Zum anderen werden wesentlich seltener Ulzera hervorgerufen (Goldstein JL et al. 2004).

Etoricoxib ist für degenerative und entzündliche Gelenkerkrankungen, für Spondylitis ankylosans, aber auch für Schmerzen und Entzündungszeichen bei akuter Gichtarthritis zugelassen ist. Des Weiteren wird Etoricoxib auch bei mäßig starken Schmerzen nach Zahnoperationen eingesetzt, allerdings sollte die maximale Behandlungsdauer von drei Tagen nicht überschritten werden. Bei Etoricoxib handelt es sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament, welches im Jahr 2004 für Personen ab 16 Jahre zugelassen wurde. Seitdem wird es von MSD Sharp & Dohme GmbH in Deutschland vertrieben (MSD Sharp&Dohme GmbH).

Der Wirkstoff Etoricoxib hemmt bis zu einem bestimmten Dosierungsbereich selektiv die Cyclooxygenase-2 (COX-2). Diese induzierbare Isoform des Enzyms Cyclooxygenase ist für die Induktion proinflammatorischer Stimuli verantwortlich. Man nimmt an, dass sie vor allen Dingen für die Synthese prostanoider Mediatoren bei Schmerz, Entzündung und Fieber zuständig ist (MSD Sharp&Dohme GmbH).

Etoricoxib wird bei oraler Gabe gut resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit liegt bei rund 100%. Die Plasmaproteinbindung beträgt etwa 92% (MSD Sharp&Dohme GmbH). Der maximale Plasmaspiegel wird nach rund ein bis zwei Stunden erreicht. Die Plasmahalbwertszeit beträgt zwischen 20 und 26 Stunden (Mutschler 2012, S. 214). Die Metabolisierung von Etoricoxib erfolgt hauptsächlich mit Hilfe von CYP-

Enzymen, die die Bildung zu 6'-Hydroxymethyl-Derivaten ermöglichen. Die Elimination läuft fast ausschließlich über Metabolisierung mit anschließender renaler Ausscheidung (MSD Sharp&Dohme GmbH).

C Tapentadol (Palexia® retard) und Etoricoxib (Arcoxia®)

Beide Medikamente werden im Sinne einer multimodalen Therapie mit synergistischem Wirkungsprofil verwendet, sodass geringere Opioiddosen als bei einer Opioid-Monotherapie eingesetzt werden müssen. Zudem gehört Tapentadol zu den neuen Opioiden, die agonistisch am  $\mu$ -Opioid-Rezeptor wirken und gleichzeitig Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren sind. Auf Grund dieser Eigenschaften präsentiert sich Tapentadol gegenüber anderen Opioiden bei einer sehr guten Wirksamkeit mit einem weniger ausgeprägten Nebenwirkungsprofil (Argoff 2014; Vadivelu et al. 2010). Darüber hinaus wirkt dieses Medikament durch seine Molekularstruktur auch bei neuropathischen Schmerzen und hat somit auch einen Ko-analgetischen Effekt.

Bei Tapentadol handelt es sich um ein starkes Analgetikum der WHO-Stufe 3. Es wurde im Jahr 2010 durch den Pharmahersteller Grünenthal GmbH mit dem Handelsnamen Palexia® für die Behandlung starker chronischer Schmerzen bei Erwachsenen zugelassen. Das Medikament ist nur verschreibungspflichtig erhältlich und fällt unter das Betäubungsmittelgesetz (Grünenthal GmbH).

Tapentadol muss nicht in aktive Metaboliten verstoffwechselt werden, sondern ist sogleich analgetisch wirksam. Die Effizienz wurde in präklinischen Studien für nozizeptiven, neuropathischen, viszeralen und entzündlichen Schmerz festgestellt. Des Weiteren wurde Tapentadol in klinischen Studien mit Erfolg bei nozizeptiven und neuropathischen Schmerzen eingesetzt (Grünenthal GmbH).

Nach oraler Gabe einer Einfachdosis im nüchternen Zustand liegt die mittlere absolute Bioverfügbarkeit bei rund 32%, was die Folge eines ausgeprägten First-Pass-Effekts ist. Die maximale Serumkonzentration stellt sich nach drei bis sechs Stunden ein. Die Verteilung von Tapentadol findet im gesamten Körper statt. Die Serumproteinbindung ist mit 20% gering, sodass die Möglichkeit von Arzneimittelinteraktionen als gering einzustufen ist (Grünenthal GmbH). Die Biotransformation von Tapentadol erfolgt zu einem Großteil über eine Phase-2-

Reaktion, der Konjugation mit Glucuronsäure, die über die Uridin-Diphosphat-Transferase (UDT) erfolgt. Die Konjugation ist mit rund 70% nach oraler Anwendung der wichtigste Stoffwechselweg, bei dem zu 55% Glucuronid und zu 15% Sulfat von Tapentadol entsteht. Zusätzlich wird Tapentadol zu 15% durch CYP2C9, CYP2C19 und CYP2D6 metabolisiert. Von daher spielt der Metabolismus über das Cytochrom-P450-System eine weniger bedeutende Rolle als die Phase-2-Konjugation. Dies hat auch den positiven Effekt, dass klinisch relevante Interaktionen durch das Cytochrom-P450-System als eher unwahrscheinlich gelten. Die Elimination von Tapentadol und vor allem seiner Metaboliten (97%) erfolgt zu über 99% und damit fast ausschließlich über die Niere. Die Plasmahalbwertszeit beläuft sich auf fünf bis sechs Stunden nach oraler Gabe (Grünenthal GmbH).

#### Piritramid (Dipidolor®)

Piritramid ist ein Analgetikum aus der Klasse der Opiode (WHO-Stufe 3), das zur Behandlung starker bis stärkster Schmerzen eingesetzt wird. Es ist verschreibungspflichtig erhältlich und fällt unter das Betäubungsmittelgesetz. Seit September 2002 ist es in Deutschland zugelassen und wird von der Janssen-Cilag GmbH vertrieben (Janssen-Cilag GmbH).

Piritramid ist ein reiner  $\mu$ -Opioid-Rezeptor-Agonist, dessen analgetische Wirkung etwas geringer ausfällt als die von Morphin. Die Äquivalenzdosis zu Morphin (als Referenzsubstanz) beträgt 0,8. Der Wirkstoff aktiviert  $\mu$ -Opioid-Rezeptoren sowohl peripher als auch zentral. Das Nebenwirkungsspektrum ist opioidtypisch (Verstopfung, Übelkeit, Harnverhalt, Atemdepression, etc.). Im Bereich der therapeutischen Dosierung sind diese Nebenwirkungen allerdings nur gering ausgeprägt (Janssen-Cilag GmbH).

Der schmerzhemmende Effekt tritt nach intravenöser Gabe nach etwa ein bis zwei Minuten, bei intramuskulärer Gabe nach rund 10-15 Minuten ein und hält für ca. zwei bis drei Stunden an. Nach intramuskulärer Applikation wird der Spitzenplasmaspiegel nach 15 Minuten erreicht. Piritramid wird zu ungefähr 95% an Proteine gebunden. Metabolisiert wird Piritramid vor allem hepatisch. Die Plasmahalbwertszeit liegt zwischen vier und zehn Stunden und kann bei verlängerter Applikation auf bis zu 17,4 Stunden ansteigen. Die Clearance beträgt nach einem i.v.-Bolus rund 600

ml/min und kann auf bis zu 1100 ml/min nach verlängerter Verabreichung ansteigen. Bei der Gesamt-Clearance entfallen 1,4% auf die renale Clearance (Janssen-Cilag GmbH).

### 3.5 Postoperative Schmerztherapie

Die Zuteilung zu den verschiedenen Schmerzstandards erfolgte an Hand einer Phaseneinteilung. Durch diese ergaben sich drei Gruppen (TE Schmerz-Schema A-C). Die erste Gruppe wurde mit Ibuprofen behandelt, die zweite Gruppe mit Etoricoxib. Die dritte Gruppe bestand aus der Medikamentenkombination Etoricoxib und Tapentadol retard. Bei den genannten Medikamenten wurde ausschließlich die orale Applikationsform verwendet. Zusätzlich dazu bekamen alle Patienten nach der Operation im Aufwachraum durch einen Anästhesisten eine PCA-Pumpe mit Piritramid. Folgende Schmerzschemas wurden verwendet:

#### 1. TE Schmerz-Schema A

**Tabelle 1 TE Schmerz-Schema A**

Am Tag der OP morgens	Ibuprofen	800mg	
Am Tag der OP abends	Ibuprofen	400mg	
Ab dem 1. postoperativen Tag	Ibuprofen	400mg	1-1-1-1

#### 2. TE Schmerz-Schema B

**Tabelle 2 TE Schmerz-Schema B**

Am Tag der OP morgens	Etoricoxib	90mg	
Am Tag der OP abends	Etoricoxib	90mg	
Ab dem 1. postoperativen Tag	Etoricoxib	90mg	1-0-0

#### 3. TE Schmerz-Schema C

**Tabelle 3 TE Schmerz-Schema C**

Am Tag der OP morgens	Etoricoxib Tapentadol retard	90mg 100mg	
Am Tag der OP abends	Tapentadol retard	100mg	
Ab dem 1. postoperativen Tag	Etoricoxib Tapentadol retard	90mg 50mg	1-0-0 1-0-1

Bei allen drei Schemata durften sich die Patienten bei zusätzlichem Schmerzmittelbedarf das Analgetikum Piritramid über die PCA-Pumpe verabreichen. Der Gebrauch einer PCA-Pumpe ist in der Universitätsklinik des Saarlandes Standard. Des Weiteren konnten alle Patienten, falls über Übelkeit geklagt wurde, bei Bedarf bis zu drei Mal täglich entweder zehn Tropfen Metoclopramid (MCP®) und/oder eine Ampulle Dimenhydrinat (Vomex®) als Kurzinfusion erhalten.

### PCA-Pumpe

**Tabelle 4 Einstellung der PCA-Pumpe**

Medikamentenname	Piritramid I	Piritramid II
Konzentration	1mg/ml	1mg/ml
Bolus	3mg	1,5mg
Sperrzeit	30min	15min
24h Limit	144mg/24h	144mg/24h

In der Mitte der Datenerhebung kam es verstärkt zu Übelkeit. Auf Grund dessen wurde die PCA-Pumpe häufig sehr früh von den Patienten abgegeben. Um dieses Phänomen einzudämmen, wurde die Piritramiddosis von 3mg auf 1,5mg halbiert, da die Vermutung nahe lag, dass es sich anfangs um eine zu hohe Initialgabe des Opioides gehandelt hat.

Die Patienten wurden durch die Pflege der Anästhesiologie im Aufwachraum in die Handhabung der Pumpe eingewiesen.

### 3.6 Erfassung der postoperativen Schmerzintensität

Die Datenerhebung erfolgte durch einen präoperativen und fünf jeweils identische postoperative Fragebögen, die während der Aufklärung zur Studie an die Patienten ausgehändigt wurden. Die Patienten wurden gebeten, den präoperativen Bogen vor der Operation auszufüllen. Die postoperativen Fragebögen mussten täglich am Ende des Tages über die Zeit von fünf Tagen beantwortet werden. Zudem wurde die PCA-Pumpe täglich mittags zwischen 12 und 14 Uhr ausgelesen. Dabei wurden immer die angeforderten und abgegebenen Boli dokumentiert sowie das seit der Operation

applizierte Gesamtvolumen. Zudem wurde gemeinsam mit dem Auslesen der Pumpe der Patient zu seinem Ruheschmerz (NRS\_R) und seinen Schmerzen beim Schlucken (NRS\_B) befragt, die auf einer Skala von null bis zehn einzuordnen waren, wobei null keinen Schmerzen und zehn maximalen Schmerzen entspricht.

### Fragebögen

Bei der Erstellung des präoperativen und postoperativen Fragebogens wurde der standardisierte *PAIN OUT* Fragebogen (s. Anhang Nr.1) des *European Commission's 7th Framework Programme* als Orientierung genommen. *PAIN OUT* (Improvement in postoperative *PAIN OUT*come) ist ein multinationales Forschungsprojekt, das sich der Verbesserung der Behandlung von postoperativen Schmerzen verschrieben hat. Es wurde 2009 von der Europäischen Kommission ins Leben gerufen.

#### Präoperativer Fragebogen

Der präoperative Fragebogen (s. Anhang Nr.2) erfasste Schmerzen im Zeitraum von vier Wochen vor der Operation. Damit greift er die Idee von Frage P13 des standardisierten Erfassungsbogens *PAIN OUT* auf, die jedoch mit vier Fragen detaillierter aufgeschlüsselt wurde. Der Umgang mit den Schmerzen in besagtem Zeitraum findet sich in gekürzter Form in Frage P12 wieder. Bei der Erhebung des Schmerzausmaßes wurde in der Regel eine elf-stufige Schmerzskala von null, kein Schmerz, bis zehn, der am schlimmsten vorstellbare Schmerz, verwendet, wie sie in Abbildung 6 zu sehen ist.

Zusätzlich wurden die Patienten nach ihrem Geschlecht und ihrem Rauchverhalten befragt. Es existieren bereits Studien, die geschlechterspezifische Unterschiede für die Behandlungsergebnisse in der Schmerztherapie nachweisen (Schopper et al. 2013). Auch beim Rauchverhalten kann man im klinischen Alltag einen erhöhten Schmerzmittelbedarf bei Rauchern im Gegensatz zu Nichtrauchern beobachten. Da beide Variablen den Erfolg der Schmerztherapie beeinflussen können, werden sie für die statistische Auswertung benötigt, um so ihren Einfluss auf die Ergebnisse objektivieren zu können.

## Postoperativer Fragebogen

Frage P1-P3, P7 und P11 des PAIN OUT Fragebogens wurden ohne jegliche Änderung für den postoperativen Fragebogen (s. Anhang Nr. 3) übernommen. Bei Frage P6 wurden 6a und 6b belassen, jedoch wurden als weitere Nebenwirkungen Verstopfung (6c) aufgeführt und Probleme mit dem Schlucken (6d) ergänzt. Auch hier wurde eine elf-stufige Skala verwendet.

### 3.7 Statistik

Die statistische Auswertung der Daten sowie die graphische und tabellarische Darstellung der Ergebnisse erfolgte mit SPSS Statistics 22 für Windows 7 und Microsoft Office Excel 2007. Zunächst wurden die zu untersuchenden Daten mit Hilfe der deskriptiven Statistik ausgewertet. Dieser Vorgang hilft, den Datensatz auf Eingabefehler hin zu überprüfen und einen Überblick über die Daten zu gewinnen. Die Auswertung der metrisch-skalierten Merkmale Ruheschmerz, Schmerzen beim Schlucken und dem Gesamtverbrauch an Piritramid wurde mittels linearer Regression mit Bootstrapping ( $n=5000$  und BCa-Konfidenzintervall) (Efron und Tibshirani 1993) durchgeführt. Für die Merkmale Ruheschmerz und Schmerzen beim Schlucken ist hinzuzufügen, dass für jeden einzelnen Patienten über die Aufenthaltsdauer ein Median gebildet wurde. Diese erzeugten Mediane dienen, auf Grund ihrer Robustheit gegenüber Ausreißern, als Grundlage für die lineare Regression und die deskriptive Statistik.

Zudem wurden die Merkmale Geschlecht, Rauchverhalten und Alter in Hinblick auf ihre Verteilung innerhalb der vier Schemata untersucht. Bei den kategorialen Variablen Geschlecht und Rauchverhalten wurde der Chi-Quadrat-Test, bei der metrisch-skalierten Variable Alter der Kruskal-Wallis-Test, angewendet. Das Ausmaß und die Verteilung der Nebenwirkungen wurden, wie auch der Aspekt der Zufriedenheit, mit Hilfe der deskriptiven Statistik ausgewertet. Auch hier wurde der Median für die genannten metrisch-skalierten Variablen pro Patient bestimmt und für die folgenden Auswertungen verwendet.

Um die Robustheit der Ergebnisse des vorliegenden Datensatzes zu evaluieren, wurde zudem eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der alle Patienten ausgeschlossen wurden, die die PCA-Pumpe unfreiwillig abgeben mussten.

Als Signifikanzniveau wurde bei allen Fragestellungen  $p < 0,05$  angenommen, wobei es sich um 2-seitige p-Werte handelt. Um die Kumulation des  $\alpha$ -Fehlers bei der Verwendung von Testverfahren zu berücksichtigen, erfolgte zum Schluss eine Korrektur der p-Werte nach Bonferroni (Field 2009, S. 372 f.).

Allerdings ergab sich eine Einschränkung bei der Auswertung der Daten, die sich durch folgenden Umstand erklären lässt: Im Schema B trat bei der ersten Hälfte der Patienten gehäuft Übelkeit nach Benutzung der Pumpe auf, was zu einer verfrühten Abgabe der Pumpe führte. Um den Aspekt der Übelkeit besser in den Griff zu bekommen, wurde die Bolusgröße daraufhin von den ursprünglichen 3mg auf 1,5mg halbiert. Durch diese Veränderung des Studiendesigns während der Datenerhebung war die Auswertung des Datensatzes deutlich eingeschränkt. Es war nun nicht mehr möglich, die ursprünglichen drei Gruppen mit Hilfe eines Testverfahrens zu vergleichen, da diese sich zum Teil sowohl in der oralen Medikation als auch in der Bolusmenge unterschieden und man daher auftretende Effekte nicht mehr genau einer bestimmten Variablen zuordnen konnte.

**Tabelle 5 Übersicht der alten und neuen Behandlungsschemata**

Ursprünglicher Name des Schemas	Orale Medikation	Bolusgröße	Neuer Name des Schemas
Schema A	A	3mg	Schema 1 (S1)
Schema B / (B1)	B	3mg	Schema 2 (S2)
Schema B / (B2)		1,5mg	Schema 3 (S3)
Schema C	C	1,5mg	Schema 4 (S4)

Aus diesem Grund wurden bei der statistischen Auswertung die Daten nun nicht mehr in Abhängigkeit von den ursprünglichen drei Gruppen, sondern von den neu entstandenen vier Schemata verglichen.

Um möglichen später auftretenden Missverständnissen bei der Präsentation der Ergebnisse durch die veränderte Gruppenbildung vorzubeugen, soll die jetzt geltende Nomenklatur kurz beschrieben werde:

- Die ursprünglichen drei Schemata werden weiterhin alphabetisch benannt.
- Die neu entstandenen vier Schemata werden numerisch als Schema 1 – 4 bezeichnet.

### Rechenverfahren

Bei der bereits oben erwähnten Rechenmethode handelt es sich um eine lineare Regression mit Bootstrapping (n=5000 und BCa-Konfidenzintervallen). Bei diesem Verfahren handelt es sich um eine Stichprobenwiederholungstechnik mit n=5000, bei der durch wiederholte Ziehung von Stichproben aus einer vorliegenden Stichprobe die Verteilungsfunktion eines Schätzers gewonnen wird. Bei „Bias corrected accelerated“ (BCa)-Intervallen handelt es sich um eine Verallgemeinerung der Perzentilmethode mit weniger strikten Annahmen (Hilger 2009). Diese Art der Rechnung ist auch bei fehlender Normalverteilung zulässig und bietet die Möglichkeit Unterschiede zwischen den Schemata bei relativ geringer Stichprobenanzahl herauszuarbeiten. Eine Übersicht findet sich in Tab. 6.

**Tabelle 6 Überblick über das verwendete statistische Rechenverfahren**

Name	Welche Schemata werden verglichen?	Welche Vergleiche sind sinnvoll?
Lineare Regression mit Bootstrapping n= 5000; BCa-Methode	(S1) und (S2) (S3) und (S4)	Ja, da unterschiedliche orale Medikation bei gleicher Bolusgröße
	(S1) und (S3) (S1) und (S4) (S2) und (S4)	Bedingt, da unterschiedliche Medikation bei unterschiedlicher Bolusgröße – auftretende Effekte können nicht klar zugeordnet werden
	(S2) und (S3)	Nein, da gleiche orale Medikation und unterschiedliche Bolusgröße – Rückschlüsse auf Pumpe nicht auf Medikation möglich

Bei dem Verfahren wird eine Einflussgröße abhängig von den unterschiedlichen Schemata, Geschlecht und Rauchverhalten als eine sogenannte multiple Regression untersucht. Die zwei zuletzt genannten Variablen werden in die Rechnung integriert, da durch sie eine Beeinflussung der Ergebnisse zu erwarten ist. Diese Merkmale

werden daher auch als Störfaktoren bezeichnet. Die für die Studie zu Grunde liegende Regressionsgleichung lautet:

Outcome = Konstante

- + a\*Schema (S2)
- + b\*Schema (S3)
- + c\*Schema (S4)
- + d\*Geschlecht
- + e\*Rauchverhalten

Dabei werden die Schemata (S2), (S3) und (S4) in Hinblick auf Schema (S1) untersucht. Daraus folgt, dass bei einer konkreten Fragestellung vier Rechnungen durchgeführt werden müssen, damit alle Schemata untereinander verglichen werden können. Die Störgrößen werden zusätzlich jeweils separat modelliert.

## 4. ERGEBNISSE

### 4.1 Beschreibung der Patientenpopulation

Das Patientenkollektiv besteht aus 130 Patienten. Zu den beschreibenden Merkmalen der Population gehören das Geschlecht, das Alter und das Rauchverhalten. Die Verteilung der Merkmale in den unterschiedlichen Schemata können aus Tab. 7 entnommen werden.

**Tabelle 7 Häufigkeitsverteilung des Patientenkollektivs**

Gruppe	Schema (S1)/(A)	Schema (B)	Schema (S2)/(B1)	Schema (S3)/(B2)	Schema (S4)/(C)	fehlend
Anzahl	45	44	20	24	41	
Geschlecht (w)	25	25	11	14	20	
Geschlecht (m)	20	19	9	10	21	
Alter	27,72 ± 10,06	27,12 ± 8,06	29,00 ± 8,44	25,41 ± 7,49	30,80 ± 10,50	4
Nichtraucher	28	29	12	17	26	3
Raucher	16	13	8	5	15	

Angaben für Anzahl, Geschlecht und Rauchverhalten als absolute Häufigkeiten;

Alter als Mittelwert ± Standardabweichung

Da in Tab. 7 nur der Mittelwert und die Standardabweichung des Alters aufgeführt werden, soll die graphische Darstellung in Abb. 11 einen besseren Überblick über die Altersverteilung im gesamten Patientenkollektiv geben.

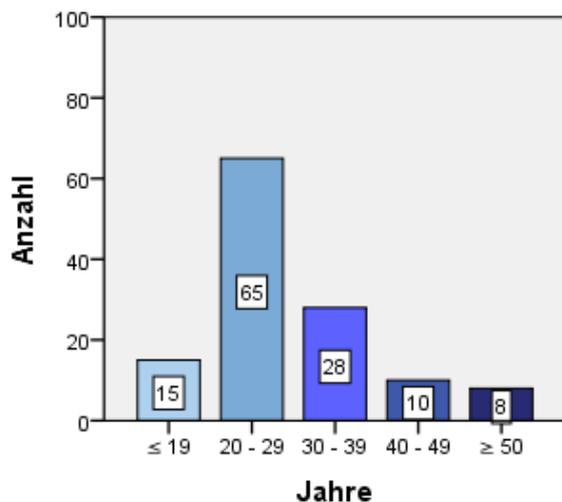


Abbildung 11 Altersverteilung im Patientenkollektiv

Um Unterschiede in der Verteilung von Geschlecht, Alter und Rauchverhalten zwischen den vier Gruppen zu beurteilen, wurden für die Merkmale Geschlecht und Rauchverhalten ein Chi-Quadrat-Test nach Pearson durchgeführt, dessen Ergebnis nicht signifikant war. Für die Verteilung beim Alter wurde ein Kruskal-Wallis-Test, ein nicht-parametrisches Testverfahren, verwendet. Auch hier zeigte sich kein signifikantes Ergebnis, sodass man davon ausgehen kann, dass die untersuchten Merkmale gleichmäßig innerhalb der unterschiedlichen Schemata verteilt sind. Dies ist wichtig zu wissen, da falls diese Variablen weitere zu untersuchende Variablen beeinflussen, eine daraus resultierende Verzerrung zwischen den Schemata ausgeschlossen werden kann.

## 4.2 Schmerzen

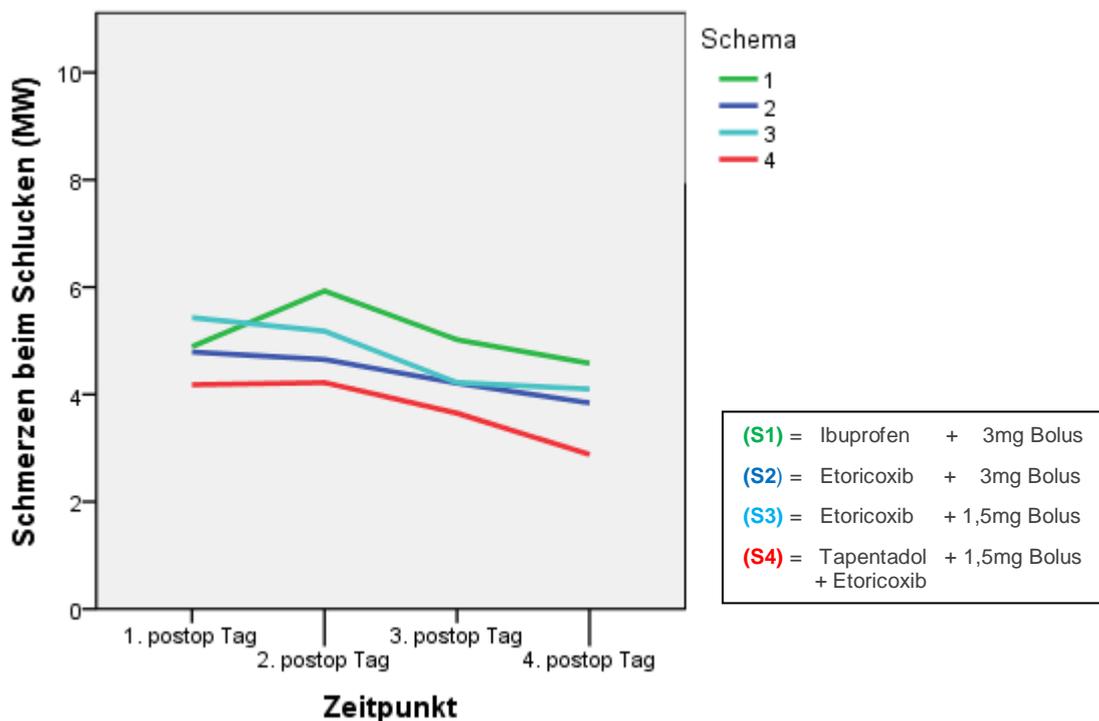
Mit Hilfe der graphischen Darstellung lässt sich der zeitliche Verlauf der Schmerzintensitäten in Ruhe und beim Schlucken abhängig von den unterschiedlichen Schemata nachvollziehen. In Abb. 12 wurden auf der y-Achse die gemittelten Intensitäten der Schluckbeschwerden in Ruhe (NRS\_R) gegen die Zeit aufgetragen. Dabei lässt sich feststellen, dass sowohl Schema (S2) - (S4) Schema (S1) überlegen ist. Zudem zeigt sich bei der Betrachtung des zeitlichen Verlaufes eine Überlegenheit von Schema (S4) gegenüber allen weiteren Schemata.



**Abbildung 12 Zeitlicher Verlauf der Schmerzen in Ruhe**

postop = postoperativ, MW = Mittelwert

Auch bei der Intensität der Schmerzen beim Schlucken in Abb. 13 finden sich bei Schema (S4) stets geringere Werte im Vergleich zu den weiteren Schemata. Die Schmerzintensitäten beim Schlucken sind generell stärker ausgeprägt als in Ruhe.



**Abbildung 13 Zeitlicher Verlauf der Schmerzen beim Schlucken**

postop= postoperativ, MW = Mittelwert

Bei der linearen Regression mit Bootstrapping wurde festgestellt, dass bei der Untersuchung des Ruheschmerzes, Schema (S1) Schema (S3) und Schema (S4) unterlegen ist ((S3)  $p_a=0,034$ ; (S4)  $p_a=0,021$ ). Schema (S3) und Schema (S4) zeigen sich gegenüber Schema (S1) überlegen ((S3)  $p_a=0,013$ ; (S4)  $p_a=0,025$ ). Der Regressionskoeffizient bewegt sich dabei zwischen  $|1,252|$  und  $|1,328|$ . Bei der Auswertung der Schmerzen beim Schlucken zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Schemata.

Der Regressionskoeffizient der Schemata bezieht sich auf den durchschnittlichen Unterschied zum Referenzschema, in vorliegendem Fall zusätzlich für das Geschlecht und das Rauchverhalten korrigiert. Ob der Regressionskoeffizient einen positiven oder negativen Wert annimmt, entscheidet über die Richtung des Effekts. In diesem Fall macht die Richtung die Aussage, ob beispielsweise Schema (S1) Schema (S4) über- oder unterlegen ist. Anhand der Größe des Regressionskoeffizienten lässt sich das Ausmaß des Effektes abschätzen. Bei einem Regressionskoeffizienten von +1 und einer zu Grunde liegenden elfstufigen

Messskala, bedeutet dieser Wert, dass das Referenzschema auf der Skala im Schnitt einen Punkt beziehungsweise 0,9% über dem Wert des untersuchten Schemas liegt.

Bei der Durchführung der multiplen Regression konnte nachgewiesen werden, dass das Geschlecht als Störfaktor einen signifikanten Einfluss auf die Schmerzen in Ruhe als auch auf die Schmerzen beim Schlucken hat. Bei der anschließenden separaten Modellierung des Merkmals konnte die Tendenz, dass Frauen signifikant stärkere Schmerzen als Männer haben, bestätigt werden. Dabei weisen Frauen signifikant stärkere Schmerzen bei einem Regressionskoeffizient von |0,628| mit einem p-Wert von 0,025 in Ruhe und einem Regressionskoeffizient von |1,094| mit einem p-Wert von 0,004 beim Schlucken im Gegensatz zu Männern auf. Allerdings bleiben nach der Anwendung der Bonferroni-Korrektur keine der signifikanten Unterschiede bestehen. Beim Rauchverhalten konnten weder bei der multiplen noch bei der separaten Regression signifikante Unterschiede nachgewiesen werden.

### Zeitanteil an starken Schmerzen seit der Operation in Prozent (Q3)

Bei dieser Variablen werden die Unterschiede zwischen den Schemata mit Hilfe der deskriptiven Statistik erzeugt und tabellarisch, siehe Tab. 8, aufgeführt.

**Tabelle 8 Zeitanteil an starken Schmerzen seit der Operation in [%]**

	Tag 1		Tag 2		Tag 3	
Schema	MW ± SD	Median / IQR	MW ± SD	Median / IQR	MW ± SD	Median / IQR
(S1)	32,95 ± 22,06	30 / 30	39,33 ± 24,06	40 / 40	44,44 ± 23,70	40 / 40
(S2)	39,50 ± 29,82	30 / 55	40,00 ± 21,03	40 / 30	44,00 ± 20,62	35 / 38
(S3)	38,75 ± 18,95	40 / 28	46,67 ± 22,20	40 / 35	42,08 ± 25,19	40 / 38
(S4)	34,75 ± 26,89	30 / 48	31,50 ± 20,95	30 / 38	33,00 ± 20,15	30 / 30

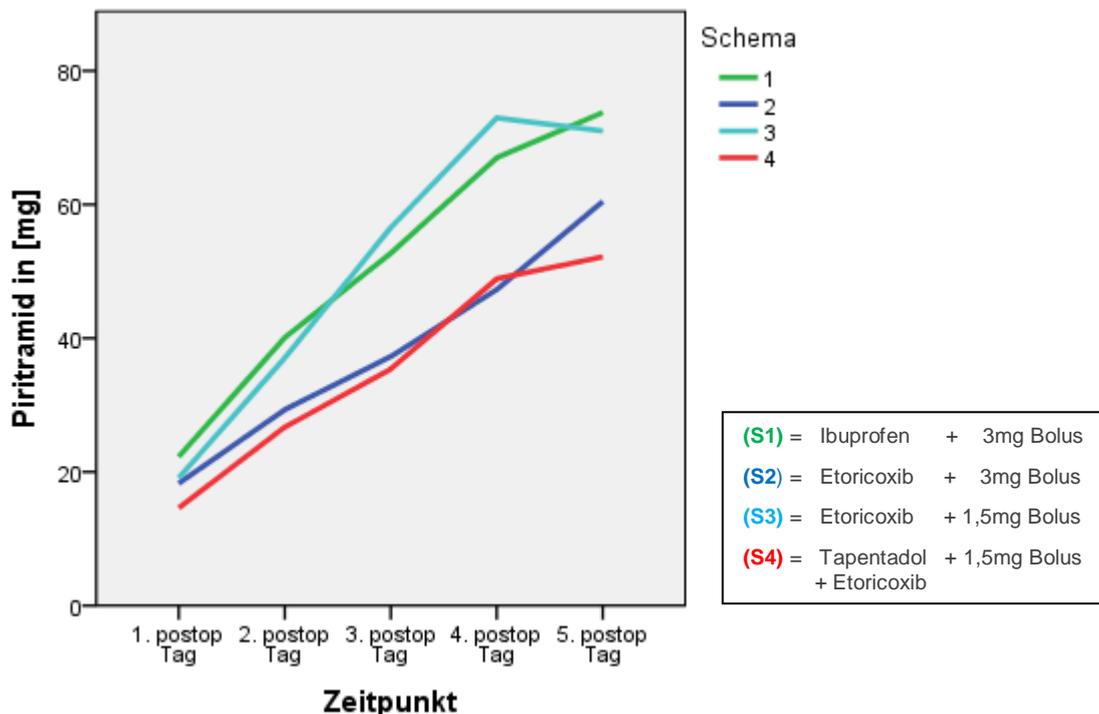
	Tag 4		Tag 5		Gesamte Zeit	
Schema	MW ± SD	Median / IQR	MW ± SD	Median / IQR	MW ± SD	Median / IQR
(S1)	43,86 ± 24,33	40 / 45	42,82 ± 22,36	40 / 40	42,22 ± 22,22	40 / 35,00
(S2)	39,00 ± 22,69	40 / 38	40,56 ± 21,00	45 / 33	42,00 ± 19,08	40 / 27,50
(S3)	40,83 ± 23,39	40 / 35	42,63 ± 25,57	40 / 40	42,08 ± 21,21	40 / 27,50
(S4)	36,00 ± 24,47	30 / 30	34,05 ± 23,39	30 / 30	34,75 ± 21,48	30 / 30,00

Angaben als Mittelwerte ± Standardabweichung (SD) und Median / Interquartilabstand (IQR)

Während sich der Median, der sich durch seine Robustheit gegenüber Ausreißern auszeichnet, recht stabil zwischen 30% und 45% bewegt, werden bei der Beurteilung des Mittelwertes und der Standardabweichung geringe Unterschiede zwischen den Schemata sichtbar. Während sich die Standardabweichung meist zwischen 20 und 25% bewegt, zeigt sich für den Mittelwert bei der Mehrzahl der Tage ein besseres Abschneiden für Schema (S4).

### 4.3 Auswertung der Pumpendaten

In Abb. 14 kann man den zeitlichen Verlauf der applizierten Piritramid-Menge nachvollziehen. Auf der x-Achse findet sich die täglich erhaltene Menge an Piritramid, die sich über die Zeit hinweg aufsummiert. In der Grafik zeichnet sich eine deutlich geringere Gesamtmenge an Bedarfsmedikation bei Schema (S2) und Schema (S4) ab. Die Kurven von Schema (S2) und Schema (S3) verlaufen deutlich voneinander entfernt, obwohl die gleiche orale Medikation zugrunde liegt.



**Abbildung 14** Zeitverlauf der gesamten aufsummierten Menge an Piritramid

postop = postoperativ

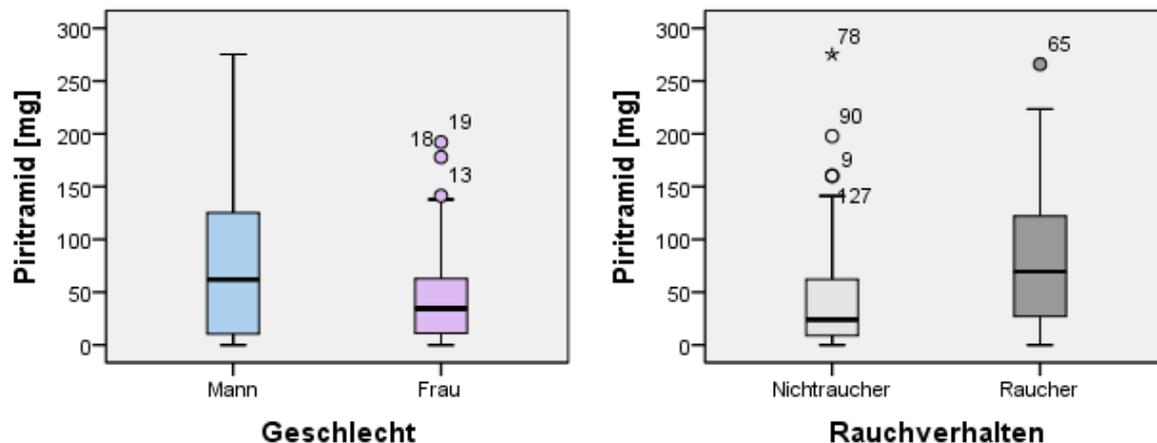
Da sich der Verbrauch von Piritramid zwischen den Schemata deutlich voneinander unterscheidet, werden in Tab. 9 die Mengenangaben des Schmerzmittels abhängig von den Schemata aufgeführt.

**Tabelle 9 Aufsummierte Piritramidmenge pro Tag abhängig von den Schemata**

Schema	1. postop Tag	2. postop Tag	3. postop Tag	4. postop Tag	5. postop Tag
(S1)	22,3	40,1	52,7	67,0	73,8
(S2)	18,3	29,3	37,3	47,3	60,5
(S3)	19,1	37,1	56,6	73,0	71,0
(S4)	14,6	26,7	35,4	48,9	52,2

Piritramid in mg

In den folgenden zwei Boxplots in Abb. 15 ist der Verbrauch von Piritramid abhängig von Geschlecht und Rauchverhalten dargestellt. Es ist zu erkennen, dass Männer einen höheren Verbrauch an Piritramid haben als Frauen. Auch Raucher weisen einen höheren Piritramidkonsum im Gegensatz zu Nichtrauchern auf. Dieser Effekt fällt vor allem bei weiblichen Nichtrauchern im Vergleich zu männlichen Rauchern ins Gewicht.



**Abbildung 15 Gesamtmenge an Piritramid abhängig von Geschlecht bzw. Rauchverhalten**

Median: M = 67mg, F = 35mg; NR = 24mg, R = 70mg

Mit Hilfe der linearen Regression mit Bootstrapping wurde die Gesamtmenge von Piritramid ebenfalls anhängig von Schema, Geschlecht und Rauchverhalten untersucht. Die Auswertung kann somit der inferentiellen Statistik zugeordnet werden. Bei der Berechnung konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Schemata nachgewiesen werden. Allerdings zeigt sich bei der multiplen Regression mit den Störgrößen Geschlecht und Rauchverhalten, dass Frauen und Nichtraucher

signifikant weniger Bedarfsmedikation als Männer und Raucher konsumieren. Die separate Modellierung beider Merkmale kann dies bestätigen. Für das Geschlecht liegt der Regressionskoeffizient bei  $[33,178]$  mit einem p-Wert von 0,003. Beim Rauchverhalten liegt der Regressionskoeffizient bei  $[36,713]$  mit einem p-Wert von 0,002. Nach Durchführung der Bonferroni-Korrektur bleibt jedoch nur der signifikante Unterschied in Bezug auf die erhaltene Gesamtmenge an Piritramid bei Rauchern bestehen ( $p_a=0,034$ ).

#### 4.4 Nebenwirkungen

Das Ausmaß der Nebenwirkungen wurde auf einer elf-stufigen Skala erfasst und wird nun in Abb. 16 in einem Boxplot dargestellt. Hierbei ist zu erkennen, dass die Schluckbeschwerden von den Patienten mit Abstand am beeinträchtigendsten empfunden werden. Jedoch führen „Übelkeit“, „Benommenheit“ und „Verstopfung“ bei einzelnen Patienten ebenfalls zu einem hohen Leidensdruck.

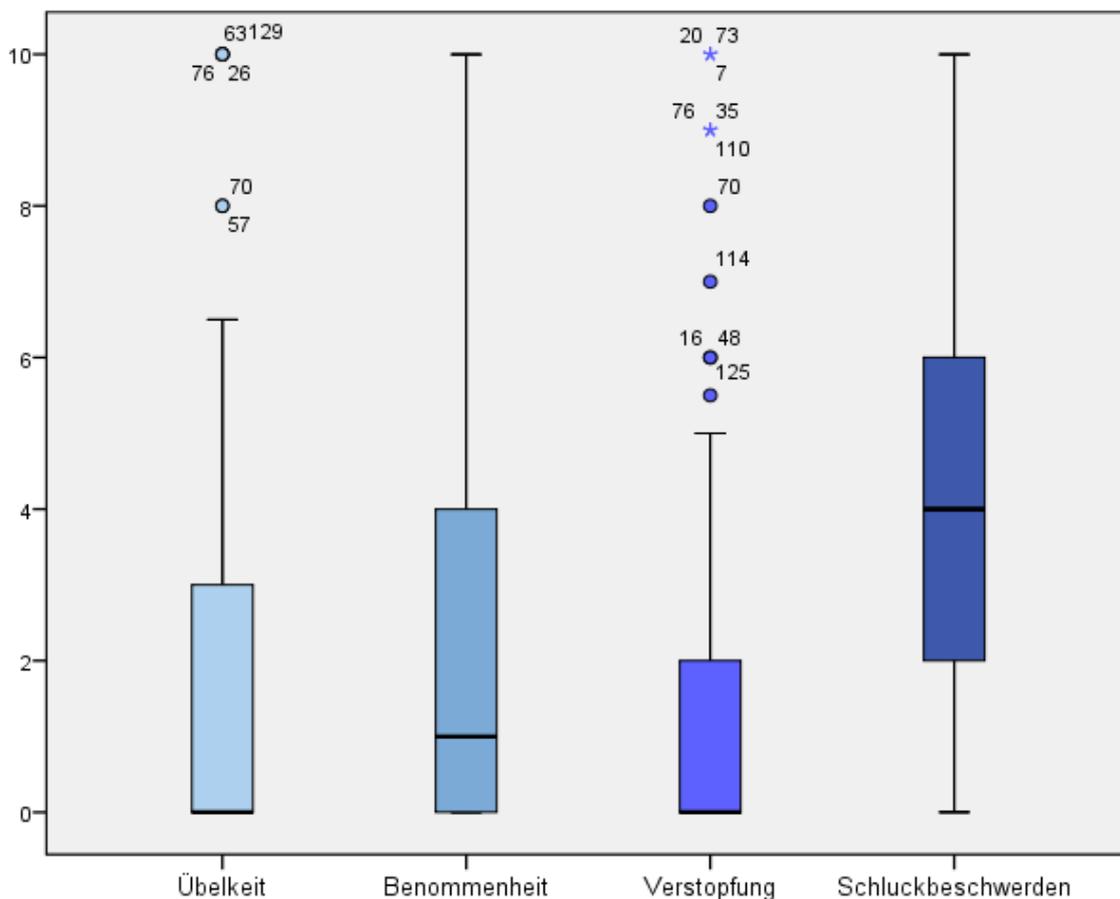


Abbildung 16 Häufigkeitsverteilung des Ausmaßes an Nebenwirkungen

In der abgebildeten Tab. 10 werden die Häufigkeiten betrachtet, mit denen die unterschiedlichen Nebenwirkungen auftraten. Dabei wurde die elfstufige Skala in drei Grade eingeteilt, die folgenden Skalenabschnitten entsprechen:

0 – 3 = Grad I/leicht; 4 – 6 = Grad II/mittel; 7 – 10 = Grad III/schwer.

Anhand der Tabelle ist es nun möglich, die Anzahl und die Prozentzahl an Patienten einer bestimmten Nebenwirkung zuzuordnen. Dadurch kann man feststellen, dass 22,8% der Patienten schwerwiegende Schluckbeschwerden hatten, jedoch mehr als 90% der Patienten nur leichte bis mittlere Beschwerden bei Übelkeit, Benommenheit und Verstopfung angaben.

**Tabelle 10 Schweregradeinteilung der Nebenwirkungen**

	Übelkeit		Benommenheit		Verstopfung		Schluckbeschwerden	
	Anzahl	Kumulierte Prozen-te	Anzahl	Kumulierte Prozen-te	Anzahl	Kumulierte Prozen-te	Anzahl	Kumulierte Prozen-te
Grad I	105	82,7%	88	69,3%	107	84,3%	56	43,8%
Grad II	16	95,3%	34	96,1%	11	92,9%	42	77,2%
Grad III	6	100%	5	100%	9	100%	30	100%
Gesamt	127		127		127		128	

Angaben als Häufigkeiten und kumulierte Prozen-te

Es schließt sich die Frage an, ob bestimmte Nebenwirkungen gehäuft einem Schema zuzuordnen sind. In Tab. 11 findet sich daher ein Überblick der Nebenwirkungen abhängig von den vier Schemata. Allerdings lassen sich bei der Betrachtung der Daten keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Schemata ableiten.

**Tabelle 11 Übersichtstabelle der Nebenwirkungen abhängig von den vier Schemata**

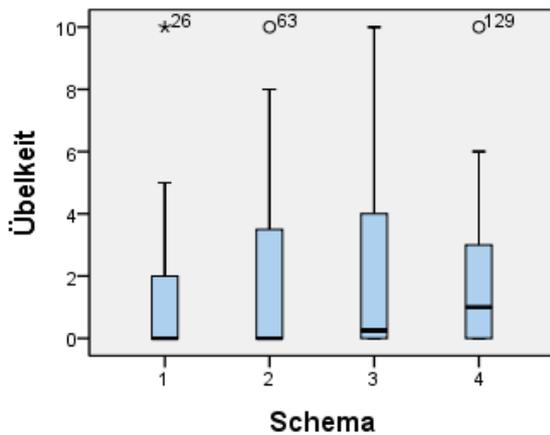
Schema	Übelkeit		Benommenheit	
	MW ± SD	Median / IQR	MW ± SD	Median / IQR
(S1)	1,24 ± 2,08	0 / 2,00	2,26 ± 2,25	2 / 4
(S2)	2,00 ± 3,13	0 / 3,75	1,45 ± 2,26	0 / 4
(S3)	2,13 ± 3,00	0,25 / 4	2,63 ± 2,86	1,75 / 5
(S4)	1,64 ± 2,22	1 / 3	2,17 ± 2,07	2 / 4

Schema	Verstopfung		Schluckbeschwerden	
	MW ± SD	Median / IQR	MW ± SD	Median / IQR
(S1)	1,49 ± 2,81	0 / 2	4,16 ± 2,78	4 / 4
(S2)	0,70 ± 1,59	0 / 0	4,63 ± 3,00	4,75 / 5
(S3)	1,40 ± 3,08	0 / 0,38	4,46 ± 3,19	5 / 4,75
(S4)	1,55 ± 2,38	0 / 3	3,73 ± 2,46	3,5 / 3

Angaben als Mittelwerte ± Standardabweichung (SD) und Median / Interquartilabstand (IQR)

Die graphische Auswertung der Nebenwirkungen erfolgt mit Hilfe eines Boxplots, der Gruppenvergleiche übersichtlich und einfach darstellt. Zunächst wird die Nebenwirkung „Übelkeit“ differenziert betrachtet. Auf Grund der Studiendesignänderung in der ersten Hälfte des ursprünglichen Schemas B kann vermutet werden, dass in Schema (S2) vergleichsweise viele Patienten an starker Übelkeit leiden. Bei der Betrachtung von Abb. 17a, bei der der Median über die gesamte Aufenthaltsdauer zugrunde liegt, lässt sich diese Vermutung nicht bestätigen. Allerdings zeigt sich in Abb. 17b, die den ersten postoperativen Tag abbildet, an dem die „Übelkeit“ als Nachwirkung von Narkosemedikamenten ausgeschlossen werden kann, ein leicht erhöhtes Ausmaß an Übelkeit für Schema (S2) und (S4).

a)



b)

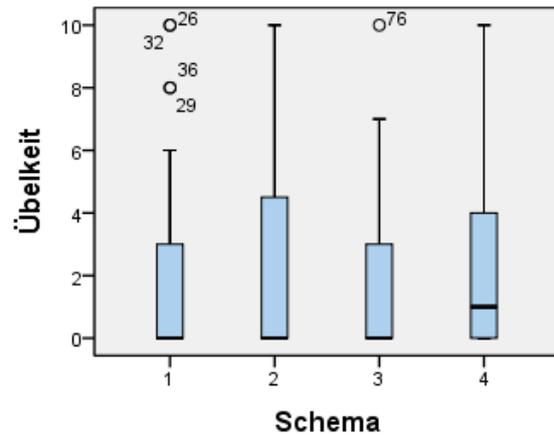


Abbildung 17 Übelkeit bis zum 5.Tag bzw. für den 2.Tag  
a) gesamte Aufenthaltsdauer; b) 2.Tag

Bei dem Aspekt der „Benommenheit“ fällt auf, dass Schema (S2) einen deutlich niedrigeren Median als alle weiteren Schemata aufweist. Das Problem der „Verstopfung“ macht sich bei den meisten Patienten nicht bemerkbar, jedoch gibt es mindestens sieben Patienten, die unter dem Zustand sehr zu leiden hatten, wie in Abb. 18 zu sehen ist.

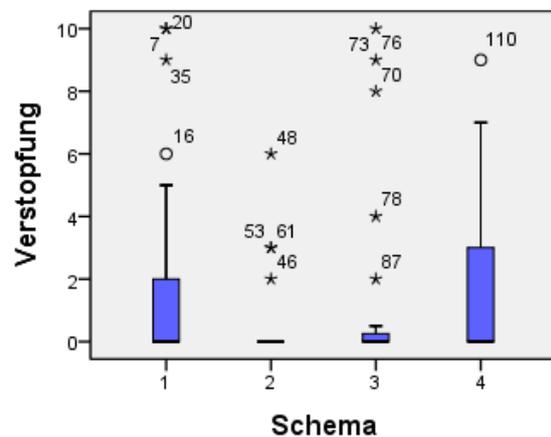
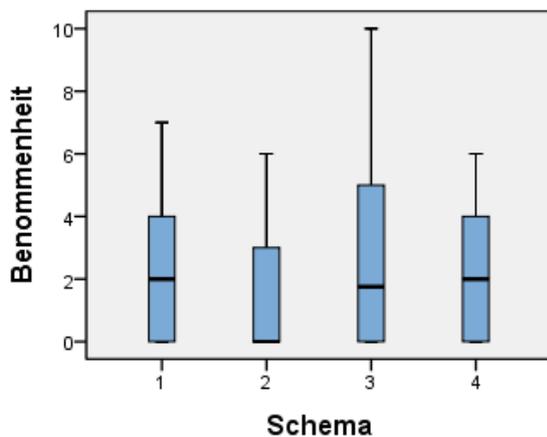
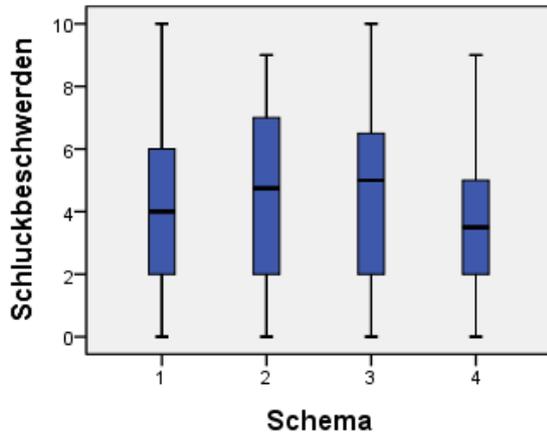


Abbildung 18 Benommenheit bzw. Verstopfung über die gesamte Aufenthaltsdauer

Bei der graphischen Darstellung der „Schluckbeschwerden“ wird der Median pro Patient in Abb. 19a für den gesamten Zeitraum aufgeführt. In Abb. 19b wird ausschließlich die Auswertung für den fünften Tag abgebildet. Während sich eine Überlegenheit des Schemas (S4) über alle Tage hinweg mit einem diskret geringeren

Median andeutet, zeigt sich am fünften Tag ein geringerer Median und eine zu geringeren Werten hin verschobene Box.

a)



b)

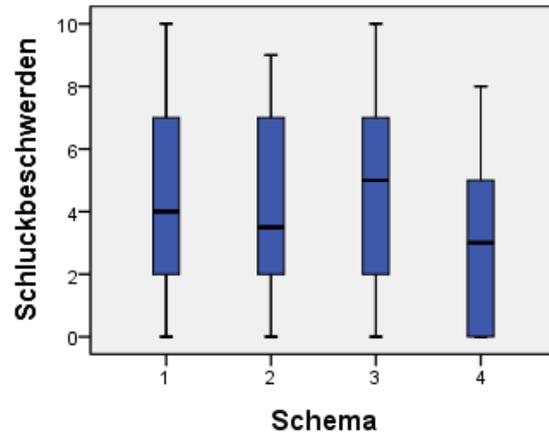


Abbildung 19 Schluckbeschwerden bis zum 5.Tag bzw. für den 5.Tag  
a) gesamte Aufenthaltsdauer; b) 5.Tag

#### 4.5 Zufriedenheit

Bei der Untersuchung der „Zufriedenheit“ finden sich nur geringe Unterschiede bei der deskriptiven Auswertung der Daten, wie Tab. 12 zu entnehmen ist, obwohl es bei der täglichen Befragung nach Schmerzen in Ruhe und bei Belastung signifikante Unterschiede zwischen den Schemata gibt. Es existieren mehrere Möglichkeiten diesen Umstand zu erklären. Zum einen könnte der „response bias“ zu Verzerrungen der Daten führen, da diese nicht anonym erhoben wurden. Zum anderen wird die Zufriedenheit von Patienten durch viele verschiedene Einflussgrößen wie zum Beispiel Umgang des Personals, Stimmung des Patienten, Essen und/oder Besuch beeinflusst und kann ebenfalls Verzerrungen hervorrufen.

**Tabelle 12 Patientenzufriedenheit mit der Schmerzmedikation**

Schema	Patientenzufriedenheit	
	MW ± SD	Median / IQR
(S1)	7,36 ± 2,11	7 / 3
(S2)	7,10 ± 2,57	8 / 4
(S3)	6,96 ± 2,00	7 / 3
(S\$)	7,18 ± 2,49	8 / 3

Angaben als Mittelwerte ± Standardabweichung (SD) und Median / Interquartilabstand (IQR)

#### 4.6 Geschlecht und Rauchverhalten

In der bisher erfolgten Auswertung wurden die Variablen Geschlecht und Rauchverhalten bereits in Hinblick auf ihre Verteilung zwischen den Schemata untersucht. Zudem konnte mit Hilfe der inferentiellen Statistik nachgewiesen werden, dass Raucher die Pumpe deutlich häufiger benötigten als Nichtraucher. Um festzustellen, ob das Geschlecht und das Rauchverhalten auch weitere Variablen beeinflussen, schließen sich im Folgenden weitere deskriptive Auswertungen an, die in Tab. 13 aufgelistet werden.

**Tabelle 13 Einfluss von Geschlecht und Rauchverhalten**

	Geschlecht				Rauchverhalten			
	Mann		Frau		Nichtraucher		Raucher	
	Median / IQR	Median / IQR	Median / IQR					
Schmerzen in Ruhe	1	2	2	2,75	1,25	3	1,25	1,5
Schmerzen beim Schlucken	4	3	5	3,13	4,25	2,63	4,75	3,5
Zeitanteil an starken Schmerzen	30	30	40	30	30	30	50	30
Übelkeit	0	2	0,75	3,13	0	2	1	3,75
Benommenheit	1	4	1	4	1	4	3	5
Verstopfung	0	1	0	2	0	2	0	2,25
Schluckbeschwerden	4	4	4	5	4	4	5	5,5
Zufriedenheit	7	3	7	3	7	3	7	3,5

Angaben als Median / Interquartilabstand (IQR)

Es lässt sich erkennen, dass das weibliche Geschlecht stärker unter Schmerzen zu leiden hat als das männliche. Frauen weisen beim Ruhe- und Belastungsschmerz sowie dem „Zeitanteil an starken Schmerzen“ durchweg höhere Werte auf als Männer. Zudem tritt „Übelkeit“ in einem stärkeren Ausmaß als bei Männern auf. Bei den weiteren Variablen lassen sich keine wesentlichen geschlechterspezifischen Unterschiede feststellen.

Raucher schneiden besonders beim Ausmaß der Nebenwirkungen schlechter als Nichtraucher ab. Vor allem der Aspekt der Benommenheit scheint eng mit dem Rauchen zu korrelieren. Aber auch bei Übelkeit und Schluckbeschwerden gaben Raucher höhere Intensitäten an.

#### 4.7 Sensitivitätsanalyse

Nachdem die Auswertung für den gesamten Datensatz bereits durchgeführt wurde, soll nun eine Sensitivitätsanalyse angeschlossen werden, um die Robustheit der bisherigen Ergebnisse zu beurteilen. Verantwortlich für diese Entscheidung ist der Abgabegrund der PCA-Pumpe. Bei der bereits erfolgten Auswertung wurden alle Patienten zugelassen, unabhängig davon, ob sie die Pumpe nach subjektivem Bedarf nutzen konnten oder nicht. Wenn Patienten daher durch Nebenwirkungen gezwungen waren, die Pumpe abzugeben, können keine Rückschlüsse mehr aus den Pumpendaten auf die zu Grunde liegenden Schmerzen gezogen werden. Dementsprechend herrschen ungleiche Bedingungen zwischen Patienten, die die Pumpe uneingeschränkt verwenden konnten, und jenen, denen dies versagt blieb, woraus sich Verzerrungen bei der Auswertung ergeben können. Ob dies so ist, soll nun mit der Sensitivitätsanalyse geklärt werden. Während die Auswertung des Gesamtkollektivs als „Intention-to-treat-Analyse“ bezeichnet wird, handelt es sich bei der Sensitivitätsanalyse nun um eine „Per-protocol-Analyse“.

In Tab. 14 werden die Gründe für die Beendigung der Pumpe aufgeführt. Dabei waren 31 Patienten durch „Nebenwirkungen“ und „sonstige Gründe“ gezwungen, ihre Pumpe unfreiwilligerweise abzugeben, die für die folgende Sensitivitätsanalyse ausgeschlossen werden.

**Tabelle 14 Gründe für die Abgabe der PCA-Pumpe**

Gründe für die Abgabe der PCA-Pumpe	Schema (S1)	Schema (S2)	Schema (S3)	Schema (S4)
Therapieende nach 5. Tag	17	8	11	22
Kaum Schmerzen	13	4	7	17
Nebenwirkungen	3	3	5	1
Sonstige Gründe	12	5	1	1

Angaben als absolute Häufigkeiten

Das nun zugrundeliegende Patientenkollektiv wird in Tab. 15 vorgestellt. Für die Verteilung der Merkmale Geschlecht und Rauchverhalten konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Schemata bei Durchführung eines Pearson-Chi-Quadrat-Tests nachgewiesen werden. Ebenso fanden sich keine signifikanten Unterschiede bei der Verteilung des Alters zwischen den Schemata, was mit Hilfe eines Kruskal-Wallis-Tests berechnet wurde.

**Tabelle 15 Häufigkeitsverteilung des Patientenkollektivs (SA)**

Gruppe	Schema (S1)	Schema (S2)	Schema (S3)	Schema (S4)	fehlend
Anzahl	30	12	18	39	
Geschlecht (w)	16	8	9	18	
Geschlecht (m)	14	4	9	21	
Alter	27,72 ± 10,54	28,75 ± 9,09	24,88 ± 7,91	31,23 ± 10,56	3
Nichtraucher	20	6	12	25	1
Raucher	10	6	5	14	

Angaben für Anzahl, Geschlecht und Rauchverhalten als absolute Häufigkeiten;

Alter als Mittelwert ± Standardabweichung

## Schmerzen

Bei der Beurteilung des Zeitverlaufs der Schmerzen in Ruhe und beim Schlucken in Abb. 20 und Abb. 21 finden sich keine wesentlichen Abweichungen zum zeitlichen Schmerzverlauf des Gesamtkollektivs.

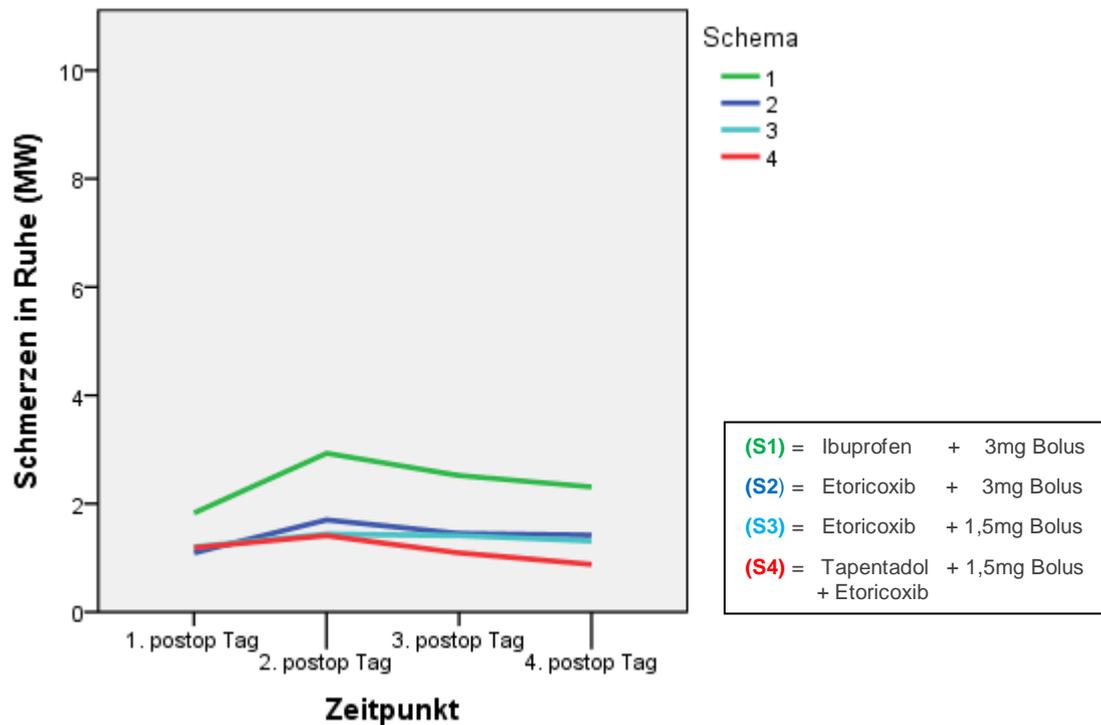


Abbildung 20 Zeitlicher Verlauf der Schmerzen in Ruhe (SA)

postop = postoperativ, MW = Mittelwert

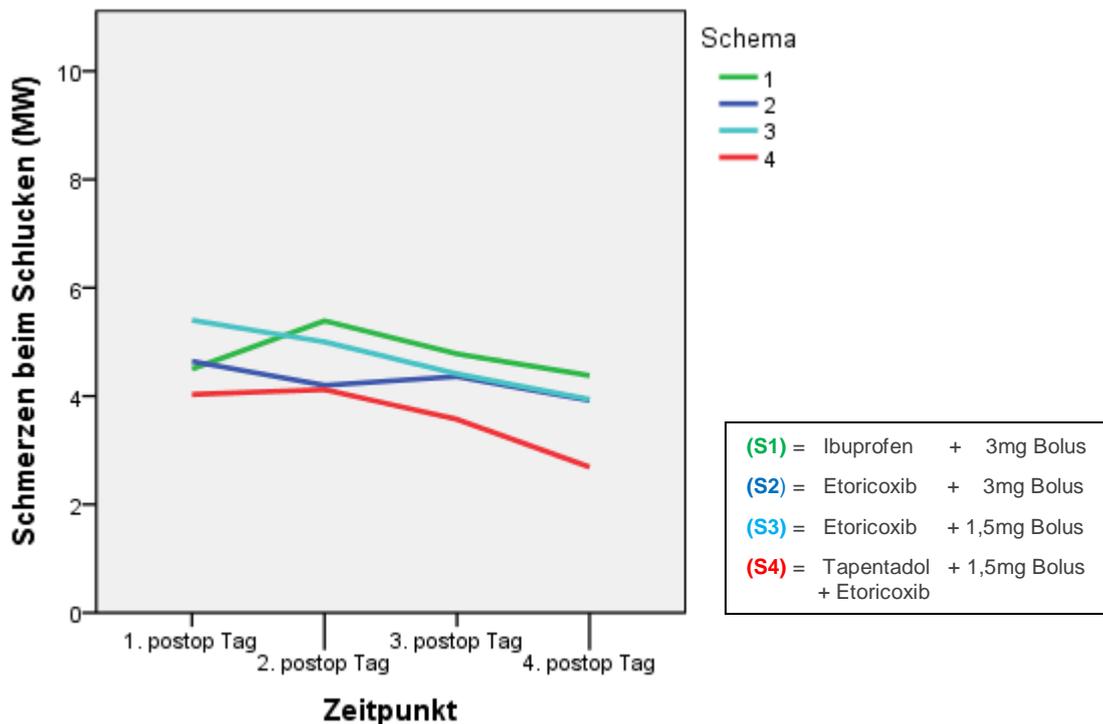


Abbildung 21 Zeitlicher Verlauf der Schmerzen beim Schlucken (SA)

postop = postoperativ, MW = Mittelwert

Wie auch bei der inferentiellen Statistik des ursprünglichen Datensatzes finden sich auch diesmal signifikante Unterschiede zwischen den Schemata. Bei der Untersuchung des Ruheschmerzes zeigt jedoch nur Schema (S4) eine signifikante Überlegenheit gegenüber Schema (S1) ((S4)  $p_a=0,039$ ). Somit kann auch eine signifikante Unterlegenheit von Schema (S1) gegenüber Schema (S4) festgestellt werden ((S1)  $p_a=0,039$ ). Abweichungen zum Gesamtkollektiv ergeben sich nur durch den nicht nachweisbaren Unterschied zwischen Schema (S3) und Schema (S1). Bei den Schmerzen beim Schlucken können wie bei der kumulativen Datenanalyse keine signifikanten Unterschiede zwischen den Schemata festgestellt werden.

In Tab. 16 ist der „Zeitanteil an starken Schmerzen seit der Operation in Prozent“ angegeben, wobei zur Berechnung der Median pro Teilnehmer herangezogen wurden. Auch diese deskriptiven Ergebnisse entsprechen denen des Gesamtkollektivs.

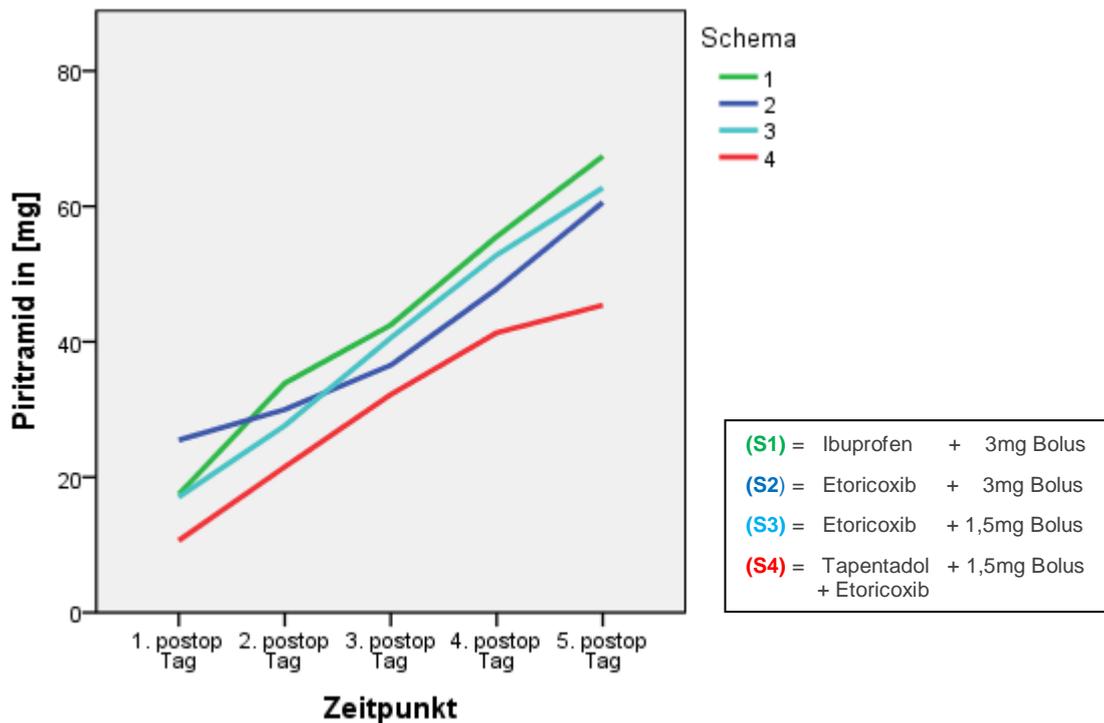
**Tabelle 16 Zeitanteil an starken Schmerzen seit der Operation in [%] (SA)**

Schema	Zeitanteil an starken Schmerzen	
	MW ± SD	Median / IQR
(S1)	40,83 ± 22,67	40 / 40
(S2)	40,00 ± 19,54	40 / 27,50
(S3)	38,89 ± 19,89	40 / 23,75
(S4)	32,89 ± 20,39	30 / 30

Angaben als Mittelwerte ± Standardabweichung (SD) und Median / Interquartilabstand (IQR)

### Auswertung der Pumpendaten

In Abb. 22 zeigt sich der geringere Piritramidverbrauch von Schema (S4), der schon bei der Untersuchung des Gesamtkollektivs nachzuweisen war. Bei dem Vergleich der Schemata unter Zuhilfenahme der inferentiellen Statistik waren in Hinblick auf die insgesamt erhaltene Menge an Piritramid, wie auch bei der Untersuchung des Gesamtkollektivs, keine Unterschiede auf Signifikanzniveau nachzuweisen.



**Abbildung 22 Zeitverlauf der gesamten aufsummierten Menge an Piritramid (SA)**

postop = postoperativ

## Nebenwirkungen

Wie auch bei der Auswertung des Gesamtkollektivs wird das Ausmaß der unterschiedlichen Nebenwirkungen in einem Boxplot in Abb. 23 dargestellt. Graphisch lassen sich zu Abb. 16 nur minimale Unterschiede nachweisen. Bei dem Aspekt der „Übelkeit“ zeigen sich bei der Sensitivitätsanalyse beispielsweise geringere Werte. Während beim Gesamtkollektiv 50% der Patienten das Ausmaß an Übelkeit zwischen null und drei beziffern, geben 50% der Patienten bei der Sensitivitätsanalyse das Ausmaß zwischen null und zwei an.

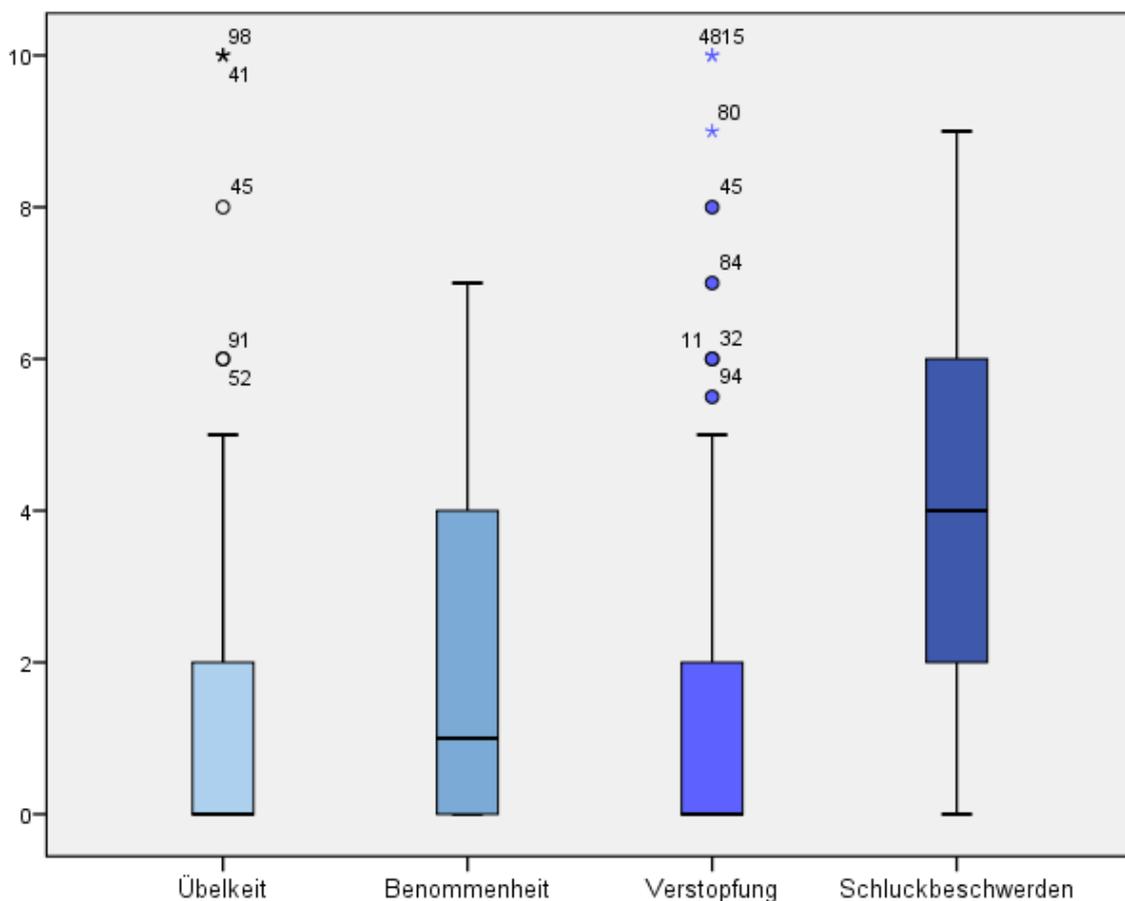


Abbildung 23 Häufigkeitsverteilung des Ausmaßes an Nebenwirkungen (SA)

Um die Verteilung der Nebenwirkungen abhängig von den Schemata beurteilen zu können, werden die Daten als deskriptive Statistik in Tab. 17 aufbereitet. Auch hier lassen sich keine bemerkenswerten Unterschiede im Vergleich zu Tab. 11 feststellen. Bei dem Patientenkollektiv der Sensitivitätsanalyse finden sich sowohl bei „Übelkeit“ als auch bei den „Schluckbeschwerden“ dezent geringere Werte über alle Schemata hinweg.

**Tabelle 17 Übersichtstabelle der Nebenwirkungen abhängig von den vier Schemata (SA)**

Schema	Übelkeit		Benommenheit	
	MW ± SD	Median / IQR	MW ± SD	Median / IQR
(S1)	1,18 ± 1,36	0,8 / 2,2	2,06 ± 2,06	1,4 / 3,4
(S2)	0,97 ± 1,92	0 / 1,55	1,47 ± 1,76	1,1 / 2,8
(S3)	1,54 ± 1,84	0,85 / 2,55	2,48 ± 2,21	1,8 / 3,27
(S4)	2,04 ± 2,22	1 / 3,57	2,34 ± 1,90	2,2 / 3,45

Schema	Verstopfung		Schluckbeschwerden	
	MW ± SD	Median / IQR	MW ± SD	Median / IQR
(S1)	1,46 ± 2,44	0,4 / 1,9	3,99 ± 2,34	3,6 / 2,8
(S2)	0,82 ± 0,75	0 / 0,75	3,90 ± 8,82	3,7 / 4,9
(S3)	1,46 ± 2,77	0 / 2,25	4,14 ± 2,60	4,25 / 3,85
(S4)	1,39 ± 1,93	0,4 / 2,2	3,66 ± 2,18	3,2 / 3,1

Angaben als Mittelwerte ± Standardabweichung (SD) und Median / Interquartilabstand (IQR)

### Zufriedenheit

Auch bei der jetzigen deskriptiven Auswertung zeigt sich wenig Spielraum zwischen den Schemata. Dennoch fallen die Werte der Ergebnisse tendenziell minimal höher aus als beim Gesamtkollektiv, wie in Tab. 18 nachzuvollziehen ist.

**Tabelle 18 Patientenzufriedenheit mit der Schmerzmedikation (SA)**

	Schema (S1)	Schema(S2)	Schema (S3)	Schema (S4)
Mittelwert ± SD	7,67 ± 1,94	7,58 ± 2,97	7,28 ± 1,80	7,26 ± 2,52
Median / IQR	8 / 3,25	8,5 / 3,25	7 / 3	8 / 3

Angaben mit Mittelwert ± Standardabweichung (SD) und Median / Interquartilabstand (IQR)

### Geschlecht und Rauchverhalten

Wie bereits für das Gesamtkollektiv beschrieben, haben Geschlecht und Rauchverhalten einen nachweislichen Einfluss auf bestimmte bereits untersuchte Variablen. Ob dies auch nach der Veränderung des Datensatzes der Fall ist, wird sich im Folgenden klären, siehe Tab. 19.

**Tabelle 19 Einfluss von Geschlecht und Rauchverhalten (SA)**

	Geschlecht				Rauchverhalten			
	Mann		Frau		Nichtraucher		Raucher	
	Median / IQR		Median / IQR		Median / IQR		Median / IQR	
Schmerzen in Ruhe	1	2	1,5	3	1	2,63	1,5	2
Schmerzen bei Belastung	4	3,5	4,5	3	4	3,5	4,5	3,5
Zeitanteil an starken Schmerzen	30	35	40	30	30	30	47,50	30
Piritramidmenge [ml]	81	125	38	65	32	76	81	99
Übelkeit	0	1,75	0,25	3	0	2	1	3,5
Benommenheit	1	4	1	4	1	4	3	5
Verstopfung	0	1,5	0	2	0	1,25	0	3
Schluckbeschwerden	4	4	3,5	3,63	3,5	3	4	4,75
Zufriedenheit	8	3	8	4	8	3,25	8	3

Angaben als Median / Interquartilabstand (IQR)

Zunächst kann man feststellen, dass Frauen auch bei der Auswertung der Sensitivitätsanalyse an stärkeren Schmerzen als Männer leiden. Zudem zeigen sie und Nichtraucher weiterhin einen wesentlich geringeren Konsum an Piritramid (Dipidolor®) im Gegensatz zu Männern und Rauchern. Bei dem Aspekt der Übelkeit weist das weibliche Geschlecht ein geringfügig ausgeprägteres Ausmaß als das männliche Geschlecht auf. Des Weiteren treten bei Rauchern vermehrt Nebenwirkungen im Vergleich zu Nichtrauchern auf und auch der Zeitanteil an starken Schmerzen ist bei ihnen größer, wie in der Auswertung des Gesamtkollektivs ebenfalls festgestellt werden konnte.

## Fazit zur Sensitivitätsanalyse

Ursächlich für die Durchführung einer Sensitivitätsanalyse waren die unterschiedlichen Gründe für die vorzeitige Beendigung der Pumpe. Dabei wurden für die folgende Analyse 31 von 130 Teilnehmern ausgeschlossen, was rund 24%, also knapp ein Viertel des Patientenkollektives, ausmacht. Es ist naheliegend, dass bei einer überschaubaren Stichprobenanzahl, wie sie hier vorliegt, kaum identische Ergebnisse produziert werden können. Es geht vielmehr darum zu beurteilen, ob grundlegende Tendenzen des Gesamtkollektives robust genug sind, um auch in der Sensitivitätsanalyse reproduziert werden zu können. Bei den bereits aufgeführten Vergleichen zwischen dem Gesamtkollektiv und dem Kollektiv der Sensitivitätsanalyse konnten keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Ergebnissen festgestellt werden. Dies bedeutet, dass die zum Teil eingeschränkte Benutzung der Pumpe zu keiner relevanten Verzerrung der Auswertung führte.

## 5. DISKUSSION

In der vorliegenden Untersuchung ging es um den Vergleich unterschiedlicher oraler Medikamentenschemata. Die Ergebnisse werden nun zusammengefasst, interpretiert und in den Kontext des aktuellen Wissensstandes eingeordnet. Zudem werden Schwächen der Studie herausgearbeitet, eine weitere Behandlungsmethode beurteilt und schlussendlich ein Fazit gezogen.

### 5.1 Interpretation der Ergebnisse und deren Vergleich mit der Literatur

Die Analyse und Interpretation der Ergebnisse basiert auf der graphischen Auswertung und der deskriptiven wie auch inferentiellen Statistik. Zur inferentiellen Statistik ist hinzuzufügen, dass es sich bei den bisher aufgeführten p-Werten mehrheitlich um bereits adjustierte Werte ( $p_a$ -Wert) durch eine Korrektur nach Bonferroni handelt. Nicht adjustierte Werte werden als p-Werte bezeichnet. Das Korrekturverfahren hilft dazu, der Alphafehler-Kumulierung bei multiplen Testen entgegenzuwirken. Allerdings ist anzumerken, dass die Korrektur der Auswertung des Gesamtkollektivs (Intention-to-treat-Analyse) unabhängig von der Korrektur der Sensitivitätsanalyse (Per-Protocol-Analyse) durchgeführt wurde. Dieses Vorgehen wird damit begründet, dass es sich bei der Korrektur nach Bonferroni um ein sehr konservatives Verfahren handelt. Und da die Sensitivitätsanalyse vornehmlich beim Beurteilen der Robustheit der Ergebnisse des Gesamtkollektivs eine Rolle spielt, werden die Korrekturen separat durchgeführt. Somit erhofft man sich, dass relevante signifikante Ergebnisse durch die Fehlerkorrektur nicht untergehen.

In der Zusammenschau der Ergebnisse zeigt sich Schema (S4) zur postoperativen Schmerztherapie als am effektivsten. Bei der graphischen Auswertung von Abb. 12 und Abb. 13 können geringere Schmerzen für Schema (S4) in Ruhe und beim Schlucken gegenüber allen weiteren Schemata festgestellt werden. Bei der Befragung nach Schmerzen in Ruhe schneidet Schema (S4) bei der inferentiellen Statistik signifikant besser ab als Schema (S1). Da der Regressionskoeffizient dabei Werte zwischen  $|1,252|$  und  $|1,328|$  annimmt, ist von einer klinischen Relevanz auszugehen.

Auch bei der deskriptiven Statistik des „Zeitanteils an starken Schmerzen seit der Operation“ finden sich bei Schema (S4) geringer Werte.

Des Weiteren ergibt sich für den Aspekt der Schluckbeschwerden, der bei der Erhebung der Nebenwirkungen abgefragt wurde, ein geringeres Ausmaß im Vergleich zu den Schemata (S1) bis (S3), wie in Tab. 11 nachzuvollziehen ist.

Bei der Betrachtung der graphischen Auswertung der über die Tage aufsummierten Menge an Piritramid, in Abb. 14 zu sehen, schneidet auch hier Schema (S4) mit 8mg vor Schema (S2), mit 19mg vor Schema (S3) und mit 22mg vor Schema (S1) am besten ab. Diese Werte leiten sich aus Tab. 9 ab.

Wichtig bei der Interpretation der Ergebnisse ist der Umstand, dass die Schemata unterschiedliche Bolusgrößen bei der Benutzung der PCA-Pumpe enthalten haben, wie in Tab. 5 nachzulesen ist. Wenn nun Patienten in Schema (S4) deutlich geringere Schmerzen als Patienten in den anderen Schemata aufweisen, sie jedoch nur die halbierte Bolusmenge von Schema (S1) und Schema (S2) erhalten haben und zudem ein geringerer Bedarf an Piritramid verzeichnet wird, spricht dies deutlich für die effektive Analgesie der oralen Medikation von Schema (S4). Hätte ein Schema mit einer Bolusgröße von 3ml am besten abgeschnitten, wäre der Rückschluss, dass die orale Medikation besser sei als die der anderen Schemata, nicht möglich gewesen, da dieser Effekt auch auf die Bolusgröße hätte zurückgeführt werden können.

Bei der Beurteilung der Nebenwirkungen zeigen sich für Schema (S4) minimal erhöhte Werte für das Ausmaß an Übelkeit mit einem Median von 1 im Gegensatz zu den anderen Schemata, die einen Median von 0 aufweisen, was klinisch vermutlich zu vernachlässigen ist. Bei weiteren Aspekten der Nebenwirkungen, und zwar Benommenheit und Verstopfung, zeigen sich die Ergebnisse weitestgehend homogen. Es kann festgestellt werden, dass die Vermutung, dass Schema (S4) auf Grund des Opioids in der oralen Medikation ein erhöhtes Ausmaß an Nebenwirkungen zu verzeichnen hat, in unserer Untersuchung keine Rolle zu spielen scheint.

Ein direkter Literaturvergleich der postoperativen Schmerzintensitäten mit anderen Studien ist auf Grund unterschiedlicher Methoden der Datenerhebung und deren Darstellung nur eingeschränkt möglich. Dennoch ist ein Vergleich von großem

Interesse. Bei der Literaturrecherche sind zwei wesentliche Umstände zu beachten. Zum einen gibt es nur eine sehr geringe Anzahl von veröffentlichten Studien zur Thematik der postoperativen Schmerztherapie bei Tonsillektomien. Zum anderen weisen diese Studien typischerweise ein anderes Patientenkollektiv im Gegensatz zur vorliegenden Untersuchung auf. Während dieses Mal ausschließlich Erwachsene untersucht wurden, werden bei den meisten anderen Studien nur Kinder eingeschlossen (Mattos et al. 2014; Moss et al. 2014; Kelly et al. 2015; Vallée et al. 2007). Die Schwierigkeit bei der Beurteilung der Wirksamkeit und dem Ausmaß an Nebenwirkungen von Medikamenten leitet sich unter anderem aus deren Dosierung ab. Während bei Kindern körperlsgewichtsadaptiert dosiert wird, werden bei Erwachsenen kaum noch gewichtsabhängige Unterschiede gemacht. Daher sollten und können Rückschlüsse aus Untersuchungen mit Kindern nicht einfach auf Erwachsene übertragen werden. Es verbleiben also nur wenige Studien, die einen Vergleich ermöglichen. Diese werden im Folgenden vorgestellt.

Eine Studie von Aho et al. befasst sich mit dem Vergleich der Medikamente Ibuprofen (800mg; 1-0-1) und Nimesulid (100mg; 1-0-1) bei Patienten zwischen 14 und 58 Jahren (Aho et al. 2003). Dabei konnte festgestellt werden, dass sich die Gruppen weder wesentlich bei den Schmerzintensitäten noch bei der Zufriedenheit mit den Medikamenten am ersten postoperativen Tag (Ibuprofen: MW 3,1 +/- SD 2,4; Nimesulid: MW 2,9 +/- SD 2,5) unterscheiden. Bei der Datenerhebung wurde wie bei der vorliegenden Untersuchung eine elfstufige Skala verwendet. Jedoch zeigte sich bei der jetzt durchgeführten Behandlung mit Ibuprofen (400mg; 1-1-1-1) für die Gesamtdauer der Therapie ein Mittelwert von  $7,67 \pm 1,94$ . Daraus ergibt sich in der vorliegenden Untersuchung eine deutliche Überlegenheit bei der Zufriedenheit im Gegensatz zu Aho et al.. Das Ausmaß an Schmerzen kann auf Grund unterschiedlich erhobener Parameter nicht miteinander verglichen werden. Weshalb es zu großen Unterschieden bei der Zufriedenheit zwischen den Studien kommt, ist bei einer geringen Informationsdichte nicht nachzuvollziehen.

Etoricoxib wurde zum derzeitigen Wissenstand noch nicht wissenschaftlich bei Tonsillektomien untersucht. Jedoch gibt es mehrere Studien, die Rofecoxib oder Celecoxib verwendeten (Vallée et al. 2007; Louizos et al. 2006; Naesh et al. 2005; Nikanne et al. 2005), welches wie Etoricoxib zur Gruppe der Coxibe zählt.

Bei Louizos et al. handelt es sich um eine Studie, bei der entweder Rofecoxib oral oder Ketoprofen i.m. präoperativ bei Tonsillektomien appliziert wurde (Louizos et al. 2006). Anschließend wurden die Schmerzintensitäten mehrmals postoperativ innerhalb von 24 Stunden in Ruhe als auch beim Schlucken auf einer Skala von 0 bis 100 ermittelt. Wenn die Patienten das Ausmaß der Schmerzen mit über 40 bewerteten, bekamen die Patienten eine Bedarfsmedikation in Form von Oxycodon. Für Rofecoxib zeigten sich in den ersten 24 Stunden Mittelwerte und Standardabweichungen von 16 – 36 +/- 11 – 20 in Ruhe und Werte von 16 – 42 +/- 11 – 26 beim Schlucken. Zudem zeigten sich bei der Hälfte der einzelnen Untersuchungen für Rofecoxib signifikant niedrigere Werte als für Ketoprofen. Während bei der Studie von Louizos et al. Mittelwert und Standardabweichung zur Beschreibung der Ergebnisse herangezogen wurde, liegen bei der vorliegenden Untersuchung die Mittelwerte der Mediane zu Grunde. Dabei finden sich für den ersten Tag beim Ruheschmerz fast nur Werte deutlich unter zwei ((S1) 2,05; (S2) 1,32; (S3) 1,14; (S4) 1,36). Bei den Schmerzen beim Schlucken hingegen variieren die Werte um die fünf ((S1) 4,89; (S2) 4,79; (S3) 5,43; (S4) 4,18) und fallen im Vergleich deutlich höher aus. Ein direkter Vergleich der zwei Studien ist wesentlich durch die unterschiedlichen Medikamente, den Applikationszeitpunkt und die Zeitpunkte der Datenerhebung eingeschränkt. Dennoch ist es interessant zu sehen, wie die beiden Studien im groben Vergleich zueinander stehen. Die Ergebnisse der Ruheschmerzen können sehr gut mit den Ergebnissen von Louizos et al. mithalten, auch wenn deren Belastungsschmerzen innerhalb der ersten 24 Stunden deutlich geringer ausfallen.

Um die Wirksamkeit von Etoricoxib im Vergleich zu Ibuprofen darstellen zu können, muss wegen nicht vorhandener Tonsillektomie-Studien auf Studien anderer operativer Fächer zurückgegriffen werden. Zum einen gibt es eine Studie von Brown et al., die sich mit der Schmerzbehandlung nach Extraktion von Weisheitszähnen auseinandersetzt (Brown et al. 2013). Relevant ist dabei der Medikamentenvergleich von Etoricoxib 120mg, Etoricoxib 90mg und Ibuprofen 600mg. Dabei konnte nachgewiesen werden, dass innerhalb der ersten 24 Stunden, beide Medikamente ähnlich erfolgreich sind. Auch eine Studie von Rawal befasst sich mit der Fragestellung, ob Etoricoxib bei der Schmerztherapie gleichwertig zu Ibuprofen anzusehen ist (Rawal 2013). Hierbei wurden die Medikamente nach einer Knie-TEP

(totale Endoprothese) eingesetzt. Hier ist man ebenfalls der Meinung, dass die Ergebnisse von Etoricoxib nicht schlechter sind als jene von Ibuprofen.

Ebenso wie Etoricoxib bisher noch nicht in Studien zum Thema Tonsillektomien verwendet wurde, so kam auch Tapentadol noch nicht zum Einsatz. Typischerweise werden Opioide bei diesem Eingriff nur als Bedarfsmedikation eingesetzt (Louizos et al. 2006; Naesh et al. 2005; Aho et al. 2003). Neben diesen gibt es allerdings auch einige wenige Studien, bei denen Opioide zur fixen Medikation gehören (Kelly et al. 2015; Friedrichsdorf et al. 2015; Hasnain et al. 2012). Diese Studien untersuchen jedoch nur Kinder und nicht Erwachsene. Während Kelly et al. Sicherheitsbedenken für das Benutzen von Morphin äußert, berichtet Friedrichsdorf et al. bei dem Gebrauch von Tramadol und einer Kombination aus Codein und Acetaminophen von geringen Nebenwirkungen und einem guten Sicherheitsprofil.

Mit Tapentadol wurden Studien für akute als auch chronische Schmerzen durchgeführt, die sich sowohl mit postoperativen Schmerzen, Rückenschmerzen der unteren Wirbelsäule, chronischer Osteoarthritis und diabetischer Neuropathie befassten (Biondi et al. 2013; Schwartz et al. 2011; Wild et al. 2010; Daniels et al. 2009). Dabei fand die schnell verfügbare Variante ebenso wie auch die retardierte Form Verwendung. Biondi et al. und Daniels et al. konnten zeigen, dass Tapentadol eine ähnlich gute Analgesie und Medikamentensicherheit wie Oxycodon bereitstellt. Zudem weist Tapentadol ein besseres Nebenwirkungsprofil, vor allem in Hinblick auf Übelkeit und Obstipation, auf. Eine Studie von Etropolski et al. konnte desweiteren feststellen, dass die schnell verfügbare Variante (IR = immediate-release) und die retardierte Form (ER = extendet-release) gleichermaßen analgetisch wirksam sind (Etropolski, M.,S. et al. 2010).

Diese aufgeführten Studien legen eine vergleichbare Wirksamkeit zwischen Ibuprofen und Coxiben nahe. Demnach ähneln sie den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung. Zwar schneidet Ibuprofen beim Ausmaß an Schmerzen und Bedarfsmedikation im zeitlichen Verlauf schlechter ab als Etoricoxib, der Zeitanteil an Schmerzen fällt jedoch geringer aus. Auch die Einschränkungen durch Nebenwirkungen sind sehr ähnlich einzuschätzen. Tapentadol in Kombination mit Etoricoxib schneidet, wie bereits beschrieben, besser als Ibuprofen oder Etoricoxib ab. Dementsprechend scheint die in dieser Studie verwendete

Medikamentenkombination einen wirklichen Fortschritt für die postoperative Schmerztherapie bedeuten zu können.

Zusätzlich zum Vergleich der Schmerzschemas untereinander wurden die Daten abhängig von den Einflussgrößen Geschlecht und Rauchverhalten untersucht. Dass Frauen vermehrt an postoperativen Schmerzen leiden als Männer, wird in Studien bereits nahegelegt (Fillingim et al. 2009). Bei der hier vorliegenden Studie konnten zwar keine rechnerisch signifikanten Unterschiede nach der Bonferroni-Korrektur beibehalten werden, jedoch zeigen Frauen bei Schmerzen in Ruhe, beim Schlucken und beim Zeitanteil an starken Schmerzen einen um einen Punkt bzw. um zehn Punkte erhöhten Medianwert, sodass eine klinische Relevanz dennoch wahrscheinlich erscheint. Und obwohl Frauen stärkere Schmerzen haben, benutzen sie die Pumpe seltener. Während bei Männern der Verbrauch an Piritramid bei einem Median von 67mg (IQR: 115mg) liegt, haben Frauen mit einem Median von 35mg (IQR: 53mg) nur einen Verbrauch von etwas mehr als der Hälfte. Bei der durchgeführten linearen Regression zu dieser Thematik betrug der Regressionskoeffizient  $|33,178|$  mit einem p-Wert von 0,003. Nach der Korrektur nach Bonferroni konnte das signifikante Ergebnis nicht beibehalten werden. Dennoch zeugt der Regressionskoeffizient von einem deutlichen Effekt auf den Konsum der Bedarfsmedikation. Dieses Phänomen wurde bereits bei Schnabel et al. beschrieben (Schnabel et al. 2012). In dieser Untersuchung zeigten Frauen ein signifikant stärkeres Ausmaß an postoperativen Schmerzen, dem jedoch keine klinische Relevanz beigemessen wurde. Trotzdem war die Nutzung einer PCA bei Frauen geringer als bei Männern. Begleitend dazu verzeichneten die Frauen ein vermehrtes Auftreten an Übelkeit und motorischen Blockaden. Auch in der vorliegenden Studie betraf der Aspekt der Übelkeit mehrheitlich das weibliche Geschlecht. Aus dieser Konstellation ergibt sich die Überlegung, ob es nicht sinnvoll wäre, allen operierten Patientinnen eine PONV-Prophylaxe zukommen zu lassen und ein verstärktes Augenmerk auf postoperativ auftretende Übelkeit zu legen. Damit würde eine wesentliche Einschränkung der Schmerztherapie minimiert werden und einer Verbesserung der Behandlung möglicherweise zuträglich sein.

Bei Rauchern zeigen sich für den „Zeitanteil an starken Schmerzen seit der Operation“ deutlich höhere Werte (Median: 50%) im Unterschied zu Nichtrauchern (Median: 30%). Zudem leiden Raucher wesentlich ausgeprägter an Benommenheit

(R: Median 3 / NR: Median 1). Eine mögliche Erklärung könnte der hohe Piritramidkonsum von durchschnittlich 70mg im Gegensatz zu 24mg bei Nichtrauchern sein. Dieser Unterschied konnte bei der linearen Regression auf Signifikanzniveau, mit einem Regressionskoeffizienten von  $|36,713|$ , was für einen deutlichen Effekt spricht, festgestellt werden. Gegen diesen Erklärungsansatz spricht jedoch, dass Männer, die einen vergleichbar ausgeprägten Piritramidverbrauch wie Raucher haben, nicht verstärkt an Benommenheit leiden. Dementsprechend lässt sich ein kausaler Zusammenhang zwischen Rauchen und der Nebenwirkung Benommenheit durch die Narkose oder die orale Medikation vermuten. Nun bleibt nur noch die Frage bestehen, weshalb Raucher einen deutlich erhöhten Konsum an Bedarfsmedikation haben. Einerseits könnte das Suchtverhalten (Nikotin) ursächlich sein. Ebenso wie es beim Rauchen zu einem angenehmen Gefühl beim Anfluten des Nikotins kommen kann, so können auch Opiode eine Gefühl der Euphorie auslösen. Möglicherweise reagieren Raucher stärker auf diesen Reiz als Nichtraucher, sodass sie in der Folge die PCA-Pumpe häufiger benutzen. Ein anderes Erklärungsmodell geht von einer erhöhten Schmerzsensibilität aus, die zu einer verstärkten Benutzung der Pumpe führt.

## 5.2 Schwächen des Studiendesigns

Ein wesentliches Problem der Studie ist die Änderung des Studiendesigns während der Datenerhebung. Wie bereits schon angesprochen, wurde in der Hälfte der zweiten Gruppe die Bolusgröße der PCA-Pumpe von 3mg auf 1,5mg halbiert, was zu vier Gruppen anstelle der geplanten drei Gruppen geführt hat. Daraus ergaben sich Beeinträchtigungen bei der statistischen Auswertung der Daten. Zum einen wurde die Mindestanzahl von 40 Teilnehmern pro Gruppe verfehlt. Diese Anzahl wurde bei einer vorher durchgeführten Power-Studie ermittelt. Des Weiteren beeinflusst die Gruppenanzahl die rechnerische Auswertung. Da bei der Benutzung der linearen Regression mit Bootstrapping alle Schemata gegen ein Schema getestet werden, müssen bei einer Fragestellung zwölf Tests durchgeführt werden. Bei drei Gruppen wären es nur 9 Tests gewesen. Im Endeffekt wurden drei Tests für die Verteilung von Geschlecht, Rauchverhalten und Alter zwischen den Schemata sowie drei Fragestellung abhängig von den vier Schemata, Geschlecht und Rauchverhalten durchgeführt. Somit wurden 21 Testverfahren nötig. Bei drei Gruppen wären es nur

18 Tests gewesen. Die Anzahl der Testverfahren ist wiederum für das Korrekturverfahren nach Bonferroni wichtig, das wie folgt lautet: Anzahl der Testverfahren \* p-Wert = p-Wert(korrigiert) < 0,05. Aus dieser Formel wird ersichtlich, dass, je mehr Testverfahren benutzt werden, die Wahrscheinlichkeit geringer ist, primär signifikante Ergebnisse auch nach der Korrektur beibehalten zu können.

Ein weiterer Kritikpunkt wird durch die Einführung einer PCA-Pumpe bedingt. Wie oben bereits beschrieben, kam es zu einer Änderung des Studiendesigns, da Patienten über starke Übelkeit nach der Benutzung der Pumpe klagten. Da in dieser Studie die PCA-Pumpe nicht als Teil der zu untersuchenden Medikation gezählt wird, sondern lediglich zur objektiven Erfassung der zusätzlichen Bedarfsmedikation beigetragen hat, kann es zu Verzerrungen bei den gemessenen Schmerzintensitäten und Nebenwirkungen gekommen sein. Durch die Sensitivitätsanalyse, bei der Patienten mit eingeschränkter Möglichkeit der Benutzung der Pumpe ausgeschlossen wurden, konnten jedoch keine wesentlichen Unterschiede in Bezug auf die primäre Untersuchung festgestellt werden.

### 5.3 Beurteilung von Injektionsverfahren als alternative Behandlungsmethode

Bereits im Kapitel „verwendete Medikamente bei Tonsillektomien“ wurde auf Injektionen als weitere Therapieform eingegangen. In einer Studie von Hiller konnte gezeigt werden, dass die postoperative Applikation von Bupivacain der präoperativen Applikation sowie der Einlage eines mit Lokalanästhetikum getränkten Tupfers für die postoperative Schmerztherapie signifikant überlegen ist (Hiller 2009). Als Bedarfsmedikation konnten Patienten auf Paracetamol und Novaminsulfon zurückgreifen. Mit dieser Behandlungsform wurden für den vierten postoperativen Tag Schmerzintensitäten zwischen drei und vier gemessen. In der vorliegenden Untersuchung findet sich bei Schema (S4) für Schmerzen in Ruhe ein Wert von 1,0 und bei Belastung ein Wert von 2,9. Demzufolge scheint Schema (S4) der postoperativen Injektion von Bupivacain überlegen zu sein.

## 5.4 Fazit

Es ist gelungen, einen Vergleich etablierter Schmerzmedikamente an der Universität des Saarlandes Homburg mit Hilfe einer PCA-Pumpe und valider Fragebögen der PAIN OUT Forschungsgruppe durchzuführen. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zeigen eine Überlegenheit der Medikamentenkombination Tapentadol und Etoricoxib (Schema (S4)) gegenüber den anderen getesteten Schemata. Trotz der Änderung im Studiendesign und der damit einhergehenden eingeschränkten Auswertungsmöglichkeit ist eine klinische Relevanz der Ergebnisse zu vermuten. Um diese zu verifizieren, müsste allerdings eine Untersuchung mit einer größeren Stichprobenanzahl durchgeführt werden. Beispielsweise würde für einen Vergleich von Tapentadol und Etoricoxib mit Ibuprofen für die bis zum fünften Tag erhaltene Menge an Piritramid (Dropouts nicht mit eingerechnet) die minimal benötigte Fallzahl 118 Patienten pro Gruppe betragen und zwar bei einem alpha-Fehler von 0,05 und einer Power von 0,8 (t-Test für unabhängige Stichproben). Diese Berechnung beruht auf der beobachteten Differenz der Mittelwerte der Vergleichsgruppen und einer Normalverteilungsannahme. Bei schiefer Verteilung würde sich die benötigte Anzahl auf 137 Patienten pro Gruppe erhöhen (Mann-Whitney U Test). Die zugrundeliegenden Berechnungen erfolgten mit G\*Power3.1 (Faul et al. 2007). Zudem bestünde dann auch die Möglichkeit, Tapentadol nicht mehr nur als Palexia® retard in Tablettenform, sondern auch in flüssiger Form zu verabreichen. Dies wäre sicherlich vorteilhaft für Patienten mit ausgeprägten Schluckbeschwerden.

## 6. LITERATURVERZEICHNIS

Cancer pain relief. With a guide to opioid availability (1996). 2nd ed. Geneva: World Health Organization.

Aho, Mikko; Kokki, Hannu; Nikanne, Elina (2003): Nimesulide versus Ibuprofen for Postoperative Tonsillectomy Pain. A Double-Blind, Randomised, Active Comparator-Controlled Clinical Trial. In: *Clin Drug Investig* 23 (10), S. 651–660.

Aktories, Klaus; Forth, Wolfgang; Allgaier, Clemens (2009): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Für Studenten der Medizin, Veterinärmedizin, Pharmazie, Chemie und Biologie sowie für Ärzte, Tierärzte und Apotheker : mit 305 Tabellen. 10., überarb. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer.

Allareddy, Veerajalandhar; Martinez-Schlurmann, Natalia; Rampa, Sankeerth; Nalliah, Romesh P.; Lidsky, Karen B.; Allareddy, Veerasathpurush; Rotta, Alexandre T. (2015): Predictors of Complications of Tonsillectomy With or Without Adenoidectomy in Hospitalized Children and Adolescents in the United States, 2001-2010: A Population-Based Study. In: *Clinical Pediatrics*. DOI: 10.1177/0009922815616885.

Al-Mujadi, Hussain; A-Refai, Abdul Rahman; Katzarov, Mario Gueorguiev; Dehrab, Najat Abbas; Batra, Yatindra Kumar; Al-Qattan, Abdul Rahim (2006): Preemptive gabapentin reduces postoperative pain and opioid demand following thyroid surgery. In: *Can J Anaesth* 53 (3), S. 268–273. DOI: 10.1007/BF03022214.

Anderson, Brian J. (2004): Comparing the efficacy of NSAIDs and paracetamol in children. In: *Paediatr Anaesth* 14 (3), S. 201–217.

Angster, R.; Hainsch-Müller, I. (2005): Postoperatives Schmerzmanagement. In: *Anaesthesist* (54), S. pp 505-533.

Apfelbaum, Jeffrey L.; Chen, Connie; Mehta, Shilpa S.; Gan, Tong J. (2003): Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. In: *Anesth. Analg.* 97 (2), S. 534-40, table of contents.

Arana, A.; Morton, N. S.; Hansen, T. G. (2001): Treatment with paracetamol in infants. In: *Acta Anaesthesiol Scand* 45 (1), S. 20–29.

Araujo, Leila Fernandes; Soeiro, Alexandre de Matos; Fernandes, Juliano de Lara; Serrano Júnior, Carlos Vicente (2005): Eventos cardiovasculares: um efeito de classe dos inibidores de COX-2. In: *Arquivos brasileiros de cardiologia* 85 (3), S. 222–229.

Argoff, Charles E. (2014): Recent management advances in acute postoperative pain. In: *Pain Pract* 14 (5), S. 477–487. DOI: 10.1111/papr.12108.

Atef, Ahmed; Fawaz, Ahmed Aly (2008): Intravenous paracetamol is highly effective in pain treatment after tonsillectomy in adults. In: *Eur Arch Otorhinolaryngol* 265 (3), S. 351–355. DOI: 10.1007/s00405-007-0451-5.

Auf, I.; Osborne, J. E.; Sparkes, C.; Khalil, H. (1997): Is the KTP laser effective in tonsillectomy? In: *Clinical otolaryngology and allied sciences* 22 (2), S. 145–146.

Aydin, S.; Taskin, U.; Altas, B.; Erdil, M.; Senturk, T.; Celebi, S.; Oktay, M. F. (2014): Post-tonsillectomy morbidities: randomised, prospective controlled clinical trial of cold dissection versus thermal welding tonsillectomy. In: *J Laryngol Otol* 128 (2), S. 163–165. DOI: 10.1017/S0022215113003253.

Bäck, L.; Paloheimo, M.; Ylikoski, J. (2001): Traditional tonsillectomy compared with bipolar radiofrequency thermal ablation tonsillectomy in adults: a pilot study. In: *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 127 (9), S. 1106–1112.

Bathala, S.; Eccles, R. (2013): A review on the mechanism of sore throat in tonsillitis. In: *J Laryngol Otol* 127 (3), S. 227–232. DOI: 10.1017/S0022215112003003.

Beigh, Zafarullah; Ul Islam, Mudasir; Ahmad, Shakil; Ahmad Pampori, Rafiq (2013): Effects of Peritonsillar Injection of Tramadol and Adrenaline before Tonsillectomy. In: *Iran J Otorhinolaryngol* 25 (72), S. 135–140.

Belloso, Antonio; Chidambaram, A.; Morar, P.; Timms, M. S. (2003): Coblation tonsillectomy versus dissection tonsillectomy: postoperative hemorrhage. In: *Laryngoscope* 113 (11), S. 2010–2013.

Benrath, Justus (2012): Repetitorium Schmerztherapie. Zur Vorbereitung auf die Prüfung "Spezielle Schmerztherapie". 3., vollständig überarbeitete Aufl. Berlin: Springer.

Benzon, Honorio T.; Rathmell, James P.; Wu, Christopher L.; Turk, Dennis C.; Argoff, Charles E.; Hurley, Robert W.: Practical management of pain. Fifth edition.

Bergler, W.; Huber, K.; Hammerschmitt, N.; Hörmann, K. (2001): Tonsillectomy with argon plasma coagulation (APC): evaluation of pain and hemorrhage. In: *Laryngoscope* 111 (8), S. 1423–1429. DOI: 10.1097/00005537-200108000-00019.

Berner, Reinhard; Steffen, Gregor; Toepfner, Nicole; Waldfahrer, F.; Windfuhr, J. P. (2015): Therapie entzündlicher Erkrankungen der Gaumenmandeln - Tonsillitis. AWMF online Das Portal der wissenschaftlichen Medizin. Online verfügbar unter [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/017-024I\\_S2k\\_Tonsillitis\\_Gaumenmandeln\\_2015-08\\_01.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-024I_S2k_Tonsillitis_Gaumenmandeln_2015-08_01.pdf), zuletzt geprüft am 26.10.2015.

Bertolini, Alfio; Ferrari, Anna; Ottani, Alessandra; Guerzoni, Simona; Tacchi, Raffaella; Leone, Sheila (2006): Paracetamol: new vistas of an old drug. In: *CNS drug reviews* 12 (3-4), S. 250–275. DOI: 10.1111/j.1527-3458.2006.00250.x.

Beydoun, Ahmad; Backonja, Misha-Miroslav (2003): Mechanistic stratification of antineuralgic agents. In: *Journal of pain and symptom management* 25 (5 Suppl), S. S18-30.

Biondi, David; Xiang, Jim; Benson, Carmela; Etropolski, Mila; Moskovitz, Bruce; Rauschkolb, Christine (2013): Tapentadol immediate release versus oxycodone immediate release for treatment of acute low back pain. In: *Pain Physician* 16 (3), S. E237-46.

Bowling, David M. (2002): Argon beam coagulation for post-tonsillectomy hemostasis. In: *Otolaryngol Head Neck Surg* 126 (3), S. 316–320.

Brack, A.; Rittner, H. L.; Schäfer, M. (2004): Nichtopioidanalgetika zur perioperativen Schmerztherapie Risiken und rationale Grundlagen für den Einsatz bei Erwachsenen. In: *Anaesthesist* 53 (3), S. 263–280. DOI: 10.1007/s00101-003-0641-5.

Brown, J.; Daniels, S.; Bandy, D.; Ko, A.; Gammaitoni, A.; Mehta, A. et al. (2013): Evaluation of multiday analgesia with etoricoxib in a double-blind, randomized controlled trial using the postoperative third-molar extraction dental pain model. In: *Clin J Pain*.

Burton, M. J.; Doree, C. (2007): Coblation versus other surgical techniques for tonsillectomy. In: *Cochrane Database Syst Rev* (3), S. CD004619. DOI: 10.1002/14651858.CD004619.pub2.

Carr, D. B.; Goudas, L. C. (1999): Acute pain. In: *Lancet* 353 (9169), S. 2051–2058. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)03313-9.

Chang, Connie Y.; Challa, Chaitanya K.; Shah, Janki; Eloy, Jean Daniel (2014): Gabapentin in acute postoperative pain management. In: *BioMed research international* 2014, S. 631756. DOI: 10.1155/2014/631756.

Charaklias N; Mamais C; Kumar BN (2011): The Art of Tonsillectomy: The UK Experience for the Past 100 Years. In: *Otolaryngology Head And Neck Surgery: Official Journal Of American Academy Of Otolaryngology Head And Neck Surgery*.

Chinpairoj, S.; Feldman, M. D.; Saunders, J. C.; Thaler, E. R. (2001): A comparison of monopolar electrosurgery to a new multipolar electrosurgical system in a rat model. In: *Laryngoscope* 111 (2), S. 213–217. DOI: 10.1097/00005537-200102000-00005.

Cho, Hye Kyung; Kim, Kyu Won; Jeong, Yeon Min; Lee, Ho Seok; Lee, Yeon Ji; Hwang, Se Hwan (2014): Efficacy of ketamine in improving pain after tonsillectomy in children: meta-analysis. In: *PLoS ONE* 9 (6), S. e101259. DOI: 10.1371/journal.pone.0101259.

Collison, Patrick J.; Weiner, Robin (2004): Harmonic scalpel versus conventional tonsillectomy: a double-blind clinical trial. In: *Ear, nose, & throat journal* 83 (10), S. 707–710.

Cullen, Karen A.; Hall, Margaret J.; Golosinskiy, Aleksandr (2009): National Health Statistics Reports. Ambulatory Surgery in the United States, 2006. Number 11. January 28, 2009-Revised September 4, 2009.

Curtin, J. M. (1987): The history of tonsil and adenoid surgery. In: *Otolaryngologic clinics of North America* 20 (2), S. 415–419.

Dahl, J. B.; Kehlet, H. (1991): Non-steroidal anti-inflammatory drugs: rationale for use in severe postoperative pain. In: *Br J Anaesth* 66 (6), S. 703–712.

Dahl, J. B.; Rosenberg, J.; Dirkes, W. E.; Mogensen, T.; Kehlet, H. (1990): Prevention of postoperative pain by balanced analgesia. In: *Br J Anaesth* 64 (4), S. 518–520.

Daniels, Stephen E.; Upmalis, David; Okamoto, Akiko; Lange, Claudia; Häeussler, Jürgen (2009): A randomized, double-blind, phase III study comparing multiple

doses of tapentadol IR, oxycodone IR, and placebo for postoperative (bunionectomy) pain. In: *Current medical research and opinion* 25 (3), S. 765–776. DOI: 10.1185/03007990902728183.

Dempster, J. H. (1988): Post-tonsillectomy analgesia: the use of benzocaine lozenges. In: *J Laryngol Otol* 102 (9), S. 813–814.

Derry, Christopher; Derry, Sheena; Moore, R. Andrew; McQuay, Henry J. (2009): Single dose oral ibuprofen for acute postoperative pain in adults. In: *Cochrane Database Syst Rev* (3), S. CD001548. DOI: 10.1002/14651858.CD001548.pub2.

Dey, I.; Lejeune, M.; Chadee, K. (2006): Prostaglandin E2 receptor distribution and function in the gastrointestinal tract. In: *British journal of pharmacology* 149 (6), S. 611–623. DOI: 10.1038/sj.bjp.0706923.

Divi, Venu; Benninger, Michael (2005): Postoperative tonsillectomy bleed: coblation versus noncoblation. In: *Laryngoscope* 115 (1), S. 31–33. DOI: 10.1097/01.mlg.0000150682.62517.0e.

Efron, Bradley; Tibshirani, Robert J. (1993): An introduction to the bootstrap. 3. [print.]. New York NY u.a.: Chapman & Hall (Monographs on statistics and applied probability, 57).

Eide, P. K.; Stubhaug, A. (1997): Relief of glossopharyngeal neuralgia by ketamine-induced N-methyl-aspartate receptor blockade. In: *Neurosurgery* 41 (2), S. 505–508.

Erlenwein, J.; Emons, M.; Hecke, A.; Nestler, N.; Wirz, S.; Bauer, M. et al. (2015): Behandlungsstandards in der postoperativen Akutschmerztherapie: Analyse von Inhalten standardisierter medikamentöser Konzepte. In: *Anaesthesist* 64 (3), S. 218–226. DOI: 10.1007/s00101-014-2413-9.

Etropolski, M.,S.; Okamoto, A.; Shapiro, D.; Rauschkolb, C. (2010): Dose Conversion Between Tapentadol Immediate and Extended Release for Low Back Pain. In: *Pain Physician*.

Faigel H (1966): Tonsillectomy - A bloody mess. In: *Clinical Pediatrics*.

Farin, G.; Grund, K. E. (1994): Technology of argon plasma coagulation with particular regard to endoscopic applications. In: *Endoscopic surgery and allied technologies* 2 (1), S. 71–77.

- Faul, Franz; Erdfelder, Edgar; Lang, Albert-Georg; Buchner, Axel (2007): G\*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. In: *Behavior research methods* 39 (2), S. 175–191.
- Feldmann, H. (1997): 2000 Jahre Geschichte der Tonsillektomie. Bilder aus der Geschichte der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, dargestellt an Instrumenten aus der Sammlung im Deutschen Medizinhistorischen Museum in Ingolstadt. In: *Laryngorhinootologie* 76 (12), S. 751–760. DOI: 10.1055/s-2007-997520.
- Field, Andy P. (2009): *Discovering statistics using SPSS. (and sex and drugs and rock 'n' roll)*. 3rd ed. Los Angeles [i.e. Thousand Oaks, Calif.], London: SAGE Publications (Introducing statistical methods).
- Fillingim, Roger B.; King, Christopher D.; Ribeiro-Dasilva, Margarete C.; Rahim-Williams, Bridgett; Riley, Joseph L. (2009): Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings. In: *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 10 (5), S. 447–485. DOI: 10.1016/j.jpain.2008.12.001.
- Forrest, J. A.; Clements, J. A.; Prescott, L. F. (1982): Clinical pharmacokinetics of paracetamol. In: *Clinical pharmacokinetics* 7 (2), S. 93–107.
- Friedrichsdorf, Stefan J.; Postier, Andrea C.; Foster, Laurie Pane; Lander, Timothy A.; Tibesar, Robert J.; Lu, Yi; Sidman, James D. (2015): Tramadol versus codeine/acetaminophen after pediatric tonsillectomy: A prospective, double-blinded, randomized controlled trial. In: *J Opioid Manag* 11 (4), S. 283–294. DOI: 10.5055/jom.2015.0277.
- Fries, Susanne; Grosser, Tilo (2005): The cardiovascular pharmacology of COX-2 inhibition. In: *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, S. 445–451. DOI: 10.1182/asheducation-2005.1.445.
- Gerbershagen, Hans J. (2013): *Chronifizierung postoperativer Schmerzen. Physiologie, Risikofaktoren und Prävention*. Hg. v. Springer Verlag.
- Gerbershagen, Hans J.; Aduckathil, Sanjay; van Wijck, Albert J M; Peelen, Linda M.; Kalkman, Cor J.; Meissner, Winfried (2013): Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures. In: *Anesthesiology* 118 (4), S. 934–944. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31828866b3.

Gerbershagen, Hans J.; Ozgür, Enver; Dagtekin, Oguzhan; Straub, Karin; Hahn, Moritz; Heidenreich, Axel et al. (2009): Preoperative pain as a risk factor for chronic post-surgical pain - six month follow-up after radical prostatectomy. In: *European journal of pain (London, England)* 13 (10), S. 1054–1061. DOI: 10.1016/j.ejpain.2008.11.020.

Goldstein JL; Eisen GM; Agrawal N; Stenson WF; Kent JD; Verburg KM (2004): Reduced incidence of upper gastrointestinal ulcer complications with the COX-2 selective inhibitor, valdecoxib. In: *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*.

Graff, J.; Skarke, C.; Klinkhardt, U.; Watzer, B.; Harder, S.; Seyberth, H. et al. (2007): Effects of selective COX-2 inhibition on prostanoids and platelet physiology in young healthy volunteers. In: *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 5 (12), S. 2376–2385. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02782.x.

Gründer, Gerhard; Benkert, Otto (Hg.) (2012): Handbuch der psychiatrischen Pharmakotherapie. Mit 157 Tabellen. 2., vollst. überarb. und aktualisierte Aufl. Heidelberg: SpringerMedizin.

Grünenthal GmbH: Fachinformation Palexia retard 100mg. Stand: November 2012. Grünenthal GmbH, Aachen. Zulassungsnummer: 76262.00.00.

Haegner, U.; Handrock, M.; Schade, H. (2002): Die "Ultraschalltonsillektomie" im Vergleich zur konventionellen Tonsillektomie. In: *HNO* 50 (9), S. 836–843.

Harden, R. Norman; Bruehl, Stephen; Stanos, Steven; Brander, Victoria; Chung, Ok Yung; Saltz, Samuel et al. (2003): Prospective examination of pain-related and psychological predictors of CRPS-like phenomena following total knee arthroplasty: a preliminary study. In: *Pain* 106 (3), S. 393–400.

Hasnain, Faeza; Janbaz, Khalid Hussain; Qureshi, Mamoon Akbar (2012): Analgesic effect of ketamine and morphine after tonsillectomy in children. In: *Pak J Pharm Sci*.

Heiba, M. H.; Atef, A.; Mosleh, M.; Mohamed, R.; El-Hamamsy, M. (2012): Comparison of peritonsillar infiltration of tramadol and lidocaine for the relief of post-tonsillectomy pain. In: *J Laryngol Otol* 126 (11), S. 1138–1141. DOI: 10.1017/S0022215112002058.

HEXAL AG: Fachinformation IbuHEXAL 400mg. Stand: Oktober 2009. HEXAL AG, Holzkirchen. Zulassungsnummer: 12738.01.00.

Hilger, Norbert (2009): Schätzung von Effektgrößen. Empirische Untersuchungen zu standardisierten Lagedifferenzen und zur stochastischen Überlegenheit bei unverbundenen und verbundenen Stichproben. @Bonn, Univ., Diss., 2009. Online verfügbar unter <http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:hbz:5-20681>.

Hiller, Joachim (2009): Wirksamkeit intraoperativ applizierter, lokaler Analgetika bei Tonsillektomie. Eine prospektive, randomisierte, doppelt verblindete, klinische Studie.

Ho KY; Gan TJ; Habib AS (2006): Gabapentin and postoperative pain - a systematic review of randomized controlled trials. In: *Pain*.

Hoddeson EK; Gourin CG (2009): Adult tonsillectomy: Current indications and outcomes. In: *Otolaryngology Head And Neck Surgery: Official Journal Of American Academy Of Otolaryngology Head And Neck Surgery*.

Hoppe, F.; Knuf, M. (2013): Tonsillektomie und Tonsillotomie: HNO-ärztliche und pädiatrische Sicht. In: *HNO* 61 (2), S. 173-85; quiz 86. DOI: 10.1007/s00106-012-2661-4.

Ikoma, Ryo; Sakane, Sayaka; Niwa, Kazutomo; Kanetaka, Sayaka; Kawano, Toshiro; Oridate, Nobuhiko (2014): Risk factors for post-tonsillectomy hemorrhage. In: *Auris, nasus, larynx* 41 (4), S. 376–379. DOI: 10.1016/j.anl.2014.02.007.

Jäckel, M. C.; Petzold, S.; Dimmer, V.; Mall, G.; Reck, R. (2003): Die mikrochirurgische Tonsillektomie mit dem CO<sub>2</sub>-Laser. Eine Analyse klinischer und morphologischer Daten. In: *HNO* 51 (8), S. 634–639. DOI: 10.1007/s00106-002-0789-3.

Janssen-Cilag GmbH: Fachinformation Dipidolor 15mg. Stand: November 2010. Janssen-Cilag GmbH, Neuss. Zulassungsnummer: 6762359.00.00.

Kehlet, Henrik; Jensen, Troels S.; Woolf, Clifford J. (2006): Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. In: *Lancet* 367 (9522), S. 1618–1625. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68700-X.

Kelly, Lauren E.; Sommer, Doron D.; Ramakrishna, Jayant; Hoffbauer, Stephanie; Arbab-Tafti, Sadaf; Reid, Diane et al. (2015): Morphine or Ibuprofen for post-tonsillectomy analgesia: a randomized trial. In: *Pediatrics* 135 (2), S. 307–313. DOI: 10.1542/peds.2014-1906.

Köckerling W.; Hohenberger W (1998): Videoendoskopische Chirurgie: Grundlagen – Prinzipien – Perspektiven. Feil W - Das harmonische Skalpell.: Barth.

Larkai, E. N.; Smith, J. L.; Lidsky, M. D.; Graham, D. Y. (1987): Gastroduodenal mucosa and dyspeptic symptoms in arthritic patients during chronic nonsteroidal anti-inflammatory drug use. In: *The American journal of gastroenterology* 82 (11), S. 1153–1158.

Lavy, J. A. (1997): Post-tonsillectomy pain: the difference between younger and older patients. In: *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 42 (1), S. 11–15. DOI: 10.1016/S0165-5876(97)00107-9.

Lee, Kelvin C.; Bent, John P.; Dolitsky, Jay N.; Hinchcliffe, Annette M.; Mansfield, Eric L.; White, Ann K.; Younis, Ramzi (2004): Surgical advances in tonsillectomy: report of a roundtable discussion. In: *Ear, nose, & throat journal* 83 (8 Suppl 3), S. 4-13; quiz 14-5.

Lewis, Sharon R.; Nicholson, Amanda; Cardwell, Mary E.; Siviter, Gretchen; Smith, Andrew F. (2013): Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and perioperative bleeding in paediatric tonsillectomy. In: *Cochrane Database Syst Rev* 7, S. CD003591. DOI: 10.1002/14651858.CD003591.pub3.

Louizos, Antonios A.; Pandazi, Ageliki B.; Koraka, Christina P.; Davilis, Dimitrios I.; Georgiou, Loucas G. (2006): Preoperative administration of rofecoxib versus ketoprofen for pain relief after tonsillectomy. In: *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 115 (3), S. 201–204.

Lüllmann, Heinz; Mohr, Klaus; Hein, Lutz (2006): Pharmakologie und Toxikologie. Arzneimittelwirkungen verstehen - Medikamente gezielt einsetzen : ein Lehrbuch für Studierende der Medizin, der Pharmazie und der Biowissenschaften, eine Informationsquelle für Ärzte, Apotheker und Gesundheitspolitiker. 16., vollst. überarb. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme.

Maier, Christoph; Nestler, Nadja; Richter, Helmut; Hardinghaus, Winfried; Pogatzki-Zahn, Esther; Zenz, Michael; Osterbrink, Jürgen (2010): The quality of pain management in German hospitals. In: *Deutsches Ärzteblatt international* 107 (36), S. 607–614. DOI: 10.3238/arztebl.2010.0607.

- Mantzke, U. S.; Brambrink, A. M. (2002): Paracetamol im Kindesalter Aktueller Wissensstand und Hinweise für einen rationalen Einsatz zur postoperativen Analgesie. In: *Anaesthesist* 51 (9), S. 735–746. DOI: 10.1007/s00101-002-0359-9.
- Masferrer, J. L.; Zweifel, B. S.; Manning, P. T.; Hauser, S. D.; Leahy, K. M.; Smith, W. G. et al. (1994): Selective inhibition of inducible cyclooxygenase 2 in vivo is antiinflammatory and nonulcerogenic. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 91 (8), S. 3228–3232.
- Mathews J; Lancaster J; Sherman I; Sullivan GO (2002): Guillotine tonsillectomy: a glimpse into its history and current status in the United Kingdom. In: *J Laryngol Otol*.
- Mathisen LC; Skjelbred P; Skoglund LA; Oye I (1995 May): Effect of ketamine, an NMDA receptor inhibitor, in acute and chronic orofacial pain. In: *Pain*.
- Mattos, Jose L.; Robison, Jacob G.; Greenberg, Jesse; Yellon, Robert F. (2014): Acetaminophen plus ibuprofen versus opioids for treatment of post-tonsillectomy pain in children. In: *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 78 (10), S. 1671–1676. DOI: 10.1016/j.ijporl.2014.07.017.
- Maxwell, Simon R J; Webb, David J. (2005): COX-2 selective inhibitors--important lessons learned. In: *Lancet* 365 (9458), S. 449–451. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)17876-3.
- McNeill, R. A. (1960): A History of Tonsillectomy: Two Millenia of Trauma, Haemorrhage and Controversy. In: *The Ulster medical journal* 29 (1), S. 59–63.
- Meissner, Winfried (2011): Qualitätsverbesserung in der postoperativen Schmerztherapie. In: *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 105 (5), S. 350–353. DOI: 10.1016/j.zefq.2011.05.017.
- Merry, Alan F.; Edwards, Kylie-Ellen; Ahmad, Zahoor; Barber, Colin; Mahadevan, Murali; Frampton, Chris (2013): Randomized comparison between the combination of acetaminophen and ibuprofen and each constituent alone for analgesia following tonsillectomy in children. In: *Can J Anaesth* 60 (12), S. 1180–1189. DOI: 10.1007/s12630-013-0043-3.
- Merskey, Harold; Bogduk, Nikolai (1994): Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. 2nd ed. Seattle: IASP Press.

Metternich, F. U.; Brusis, T.; Parandeh-Shab, F. (1998): Schmerztherapie nach Tonsillektomie beim Erwachsenen. In: *HNO* 46 (1), S. 50–55.

Mikkelsen, S.; Hilsted, K. L.; Andersen, P. J.; Hjortsø, N-C; Enggaard, T. P.; Jørgensen, D. G. et al. (2006): The effect of gabapentin on post-operative pain following tonsillectomy in adults. In: *Acta Anaesthesiol Scand* 50 (7), S. 809–815. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2006.01057.x.

Morgan CJ; Curran HV (2012): Ketamine use: a review. In: *Addiction (Abingdon, England)*.

Morita, Ikuo (2002): Distinct functions of COX-1 and COX-2. In: *Prostaglandins & other lipid mediators* 68-69, S. 165–175.

Moss, Jonathan R.; Watcha, Mehernoor F.; Bendel, Laima P.; McCarthy, Denise L.; Witham, Stacy L.; Glover, Chris D. (2014): A multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled, single dose trial of the safety and efficacy of intravenous ibuprofen for treatment of pain in pediatric patients undergoing tonsillectomy. In: *Paediatr Anaesth* 24 (5), S. 483–489. DOI: 10.1111/pan.12381.

MSD Sharp&Dohme GmbH: Fachinformation Arcoxia 90mg. Stand: März 2013. MSD Sharp&Dohme GmbH, Haar. Zulassungsnummer: 59863.01.00.

Mutschler, Ernst (2012): Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie, der klinischen Pharmakologie und Toxikologie ; mit einführenden Kapiteln in die Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie. 10. vollst. neu bearb. und erw. Aufl. Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges.

Myssiorek, David; Alvi, Aijaz (1996): Post-tonsillectomy hemorrhage: an assessment of risk factors. In: *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 37 (1), S. 35–43. DOI: 10.1016/0165-5876(96)01364-X.

Naesh, O.; Niles, L. A.; Gilbert, J. G.; Ammar, M. M.; Phibbs, P. W.; Phillips, A. M. et al. (2005): A randomized, placebo-controlled study of rofecoxib with paracetamol in early post-tonsillectomy pain in adults. In: *Eur J Anaesthesiol* 22 (10), S. 768–773.

Nikanne, Elina; Kokki, Hannu; Salo, Juha; Linna, Timo-Jussi (2005): Celecoxib and ketoprofen for pain management during tonsillectomy: a placebo-controlled clinical trial. In: *Otolaryngol Head Neck Surg* 132 (2), S. 287–294. DOI: 10.1016/j.otohns.2004.09.005.

- Nolting, Hans-Dieter; Zich, Karsten; Deckenbach, Bernd (2013): Faktencheck Gesundheit. Entfernung der Gaumenmandeln bei Kindern und Jugendlichen. Hg. v. Bertelsmann Stiftung. Online verfügbar unter [https://faktencheck-gesundheit.de/fileadmin/files/BSt/Publikationen/GrauePublikationen/GP\\_Faktencheck\\_Gesundheit\\_Gaumenmandeln.pdf](https://faktencheck-gesundheit.de/fileadmin/files/BSt/Publikationen/GrauePublikationen/GP_Faktencheck_Gesundheit_Gaumenmandeln.pdf), zuletzt geprüft am 26.10.2015.
- O'Banion, M. K.; Sadowski, H. B.; Winn, V.; Young, D. A. (1991): A serum- and glucocorticoid-regulated 4-kilobase mRNA encodes a cyclooxygenase-related protein. In: *The Journal of biological chemistry* 266 (34), S. 23261–23267.
- Oderda, Gary (2012): Challenges in the management of acute postsurgical pain. In: *Pharmacotherapy* 32 (9 Suppl), S. 6S-11S. DOI: 10.1002/j.1875-9114.2012.01177.x.
- Oláh, I.; Surján, L.; Törö, I. (1972): Electronmicroscopic observations on the antigen receptors in the tonsillar tissue. In: *Acta biologica Academiae Scientiarum Hungaricae* 23 (1), S. 61–73.
- Orntoft, S.; Løngreen, A.; Møiniche, S.; Dhal, J. B. (1994): A comparison of pre- and postoperative tonsillar infiltration with bupivacaine on pain after tonsillectomy. A preemptive effect? In: *Anaesthesia* 49 (2), S. 151–154.
- Pandey, Chandra Kant; Priye, Shio; Singh, Surendra; Singh, Uttam; Singh, Ram Badan; Singh, Prabhat Kumar (2004): Preemptive use of gabapentin significantly decreases postoperative pain and rescue analgesic requirements in laparoscopic cholecystectomy. In: *Can J Anaesth* 51 (4), S. 358–363. DOI: 10.1007/BF03018240.
- Parker, Noah P.; Walner, David L. (2011): Trends in the indications for pediatric tonsillectomy or adenotonsillectomy. In: *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 75 (2), S. 282–285. DOI: 10.1016/j.ijporl.2010.11.019.
- Parsons, Stephen P.; Cordes, Susan R.; Comer, Brett (2006): Comparison of posttonsillectomy pain using the ultrasonic scalpel, coblator, and electrocautery. In: *Otolaryngol Head Neck Surg* 134 (1), S. 106–113. DOI: 10.1016/j.otohns.2005.09.027.
- Pinder, Darren K.; Wilson, Helena; Hilton, Malcolm P. (2011): Dissection versus diathermy for tonsillectomy. In: *Cochrane Database Syst Rev* (3), S. CD002211. DOI: 10.1002/14651858.CD002211.pub2.

- Psaty, Bruce M.; Furberg, Curt D. (2005): COX-2 inhibitors--lessons in drug safety. In: *The New England journal of medicine* 352 (11), S. 1133–1135. DOI: 10.1056/NEJMe058042.
- Raffa, R. B.; Pergolizzi, J. V. (2014): A modern analgesics pain 'pyramid'. In: *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*.
- Raffa, Robert B.; Clark-Vetri, Rachel; Tallarida, Ronald J.; Wertheimer, Albert I. (2003): Combination strategies for pain management. In: *Expert opinion on pharmacotherapy* 4 (10), S. 1697–1708. DOI: 10.1517/14656566.4.10.1697.
- Rawal, Narinder (2013): Evaluation of etoricoxib in patients undergoing total knee replacement surgery in a double-blind, randomized controlled trial. In: *BMC Musculoskeletal Disorders*.
- Riggin, L.; Ramakrishna, J.; Sommer, D. D.; Koren, G. (2013): A 2013 updated systematic review & meta-analysis of 36 randomized controlled trials; no apparent effects of non steroidal anti-inflammatory agents on the risk of bleeding after tonsillectomy. In: *Clin Otolaryngol* 38 (2), S. 115–129. DOI: 10.1111/coa.12106.
- Ruschitzka, Frank (2007): Painful lessons: COX-2 inhibitors, NSAIDs, and hypertension. In: *Current hypertension reports* 9 (1), S. 41–44.
- Saito, T.; Honda, N.; Saito, H. (1999): Advantage and disadvantage of KTP-532 laser tonsillectomy compared with conventional method. In: *Auris, nasus, larynx* 26 (4), S. 447–452.
- Sarny, S.; Ossimitz, G.; Habermann, W.; Stammberger, H. (2013): Die Österreichische Tonsillenstudie Teil 3: Operations-technik und Nachblutung nach Tonsillektomie. In: *Laryngorhinootologie* 92 (2), S. 92–96. DOI: 10.1055/s-0032-1330031.
- Sarny, Stephanie; Ossimitz, Guenther; Habermann, Walter; Stammberger, Heinz (2011): Hemorrhage following tonsil surgery: a multicenter prospective study. In: *Laryngoscope* 121 (12), S. 2553–2560. DOI: 10.1002/lary.22347.
- Scadding, G. K. (1990): Immunology of the tonsil: a review. In: *Journal of the Royal Society of Medicine* 83 (2), S. 104–107.

- Schafer, A. I. (1995): Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on platelet function and systemic hemostasis. In: *Journal of clinical pharmacology* 35 (3), S. 209–219.
- Schnabel, Alexander; Poepping, Daniel M.; Gerss, Joachim; Zahn, Peter K.; Pogatzki-Zahn, Esther M. (2012): Sex-related differences of patient-controlled epidural analgesia for postoperative pain. In: *Pain* 153 (1), S. 238–244. DOI: 10.1016/j.pain.2011.10.022.
- Schopper, M.; Fleckenstein, J.; Irnich, D. (2013): Geschlechtsspezifische Aspekte bei akuten und chronischen Schmerzen. Implikationen für Diagnose und Therapie. In: *Schmerz (Berlin, Germany)* 27 (5), S. 456–466. DOI: 10.1007/s00482-013-1361-7.
- Schwartz, Sherwyn; Etropolski, Mila; Shapiro, Douglas Y.; Okamoto, Akiko; Lange, Robert; Haeussler, Juergen; Rauschkolb, Christine (2011): Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. In: *Current medical research and opinion* 27 (1), S. 151–162. DOI: 10.1185/03007995.2010.537589.
- Sciulli, Maria G.; Capone, Marta L.; Tacconelli, Stefania; Patrignani, Paola (2005): The future of traditional nonsteroidal antiinflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors in the treatment of inflammation and pain. In: *Pharmacological reports : PR* 57 Suppl, S. 66–85.
- Shi, Shaojun; Klotz, Ulrich (2008): Clinical use and pharmacological properties of selective COX-2 inhibitors. In: *European journal of clinical pharmacology* 64 (3), S. 233–252. DOI: 10.1007/s00228-007-0400-7.
- Sinatra, R. S. (1998): Acute pain management and acute pain services. In: M. J. Cousins und P. O. Bridenbaugh (Hg.): *Neural blockade in clinical anaesthesia and management of pain*. 3. Aufl. Philadelphia: Lippincott-Raven, Philadelphia.
- Smith, Howard S. (2009): *Current therapy in pain*. Philadelphia: Saunders/Elsevier (Expert consult. Online and print).
- Sooriakumaran, P. (2006): COX-2 inhibitors and the heart: are all coxibs the same? In: *Postgraduate medical journal* 82 (966), S. 242–245. DOI: 10.1136/pgmj.2005.042234.

- Steinbrook, R. A. (1998): Epidural anesthesia and gastrointestinal motility. In: *Anesth. Analg.* 86 (4), S. 837–844.
- Strunk, C. L.; Nichols, M. L. (1990): A comparison of the KTP/532-laser tonsillectomy vs. traditional dissection/snare tonsillectomy. In: *Otolaryngol Head Neck Surg* 103 (6), S. 966–971.
- Sycha, Thomas; Gharabaghi, Miriam (2001): Neurologische Grundlagen des neuropathischen Schmerzes und seiner Behandlung. Hg. v. Springer Verlag.
- Theissing, Jürgen (2006): HNO-Operationslehre. Mit allen wichtigen Eingriffen. 4., vollständig überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme.
- Thomas, T.; Robinson, C.; Champion, D.; McKell, M.; Pell, M. (1998): Prediction and assessment of the severity of post-operative pain and of satisfaction with management. In: *Pain* 75 (2-3), S. 177–185.
- Timms, M. S.; Temple, R. H. (2002): Coblation tonsillectomy: a double blind randomized controlled study. In: *J Laryngol Otol* 116 (6), S. 450–452. DOI: 10.1258/0022215021911031.
- Turan, Alparslan; Karamanlioğlu, Beyhan; Memiş, Dilek; Usar, Pinar; Pamukçu, Zafer; Türe, Mevlüt (2004): The analgesic effects of gabapentin after total abdominal hysterectomy. In: *Anesth. Analg.* 98 (5), S. 1370-3, table of contents.
- Vadivelu, Nalini; Mitra, Sukanya; Narayan, Deepak (2010): Recent advances in postoperative pain management. In: *Yale J Biol Med* 83 (1), S. 11–25.
- Vallée, Estelle; Carignan, Marisol; Lafrenaye, Sylvie; Dorion, Dominique (2007): Comparative study of acetaminophen-morphine versus rofecoxib-morphine for post-tonsillectomy pain control. In: *J Otolaryngol* 36 (5), S. 264–269.
- Vargas-Schaffer, Grisell (2010): Is the WHO analgesic ladder still valid? Twenty-four years of experience. In: *Canadian family physician Médecin de famille canadien* 56 (6), S. 514-7, e202-5.
- Weingarten, C. (1997): Ultrasonic tonsillectomy: rationale and technique. In: *Otolaryngol Head Neck Surg* 116 (2), S. 193–196.
- Whittle, B. J.; Boughton-Smith, N. K.; Moncada, S.; Vane, J. R. (1978): Actions of prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) and its product, 6-oxo-PGF<sub>1</sub>α on the rat gastric mucosa in vivo and in vitro. In: *Prostaglandins* 15 (6), S. 955–967.

- Wild, James E.; Grond, Stefan; Kuperwasser, Brigitte; Gilbert, Jane; McCann, Bettyanne; Lange, Bernd et al. (2010): Long-term safety and tolerability of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain or osteoarthritis pain. In: *Pain Pract* 10 (5), S. 416–427. DOI: 10.1111/j.1533-2500.2010.00397.x.
- Windfuhr, J. P.; Deck, J. C.; Krabs, C.; Sadra, R.; Remmert, S. (2006): Coblation-Tonsillektomie. Ergebnisse einer Pilotstudie. In: *HNO* 54 (3), S. 190–197. DOI: 10.1007/s00106-005-1308-0.
- Windfuhr, J. P.; Sesterhenn, K. (2001): Blutung nach Tonsillektomie Analyse von 229 Fällen. In: *HNO* 49 (9), S. 706-712. DOI: 10.1007/s001060170041.
- Wolfensberger, M. (2001): Gedanken zur Hospitalisationsdauer nach Tonsillektomie. In: *HNO* 49 (9), S. 701-703. DOI: 10.1007/s001060170039.
- Woolf, C. J.; Mannion, R. J. (1999): Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. In: *Lancet (London, England)* 353 (9168), S. 1959–1964. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)01307-0.
- Wu, Christopher L.; Raja, Srinivasa N. (2011): Treatment of acute postoperative pain. In: *Lancet (London, England)* 377 (9784), S. 2215–2225. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60245-6.
- Xie, W.; Robertson, D.; Simmons, D. (1992): Mitogen-inducible prostaglandin G/H synthase: A new target for nonsteroidal antiinflammatory drugs. In: *Drug Development Research* (25), S. pages 249–265.
- Younis, Ramzi T.; Lazar, Rande H. (2002): History and current practice of tonsillectomy. In: *Laryngoscope* 112 (8 Pt 2 Suppl 100), S. 3–5. DOI: 10.1002/lary.5541121403.
- Zengel, P.; Betz, C. S.; Berghaus, A.; Leunig, A. (2008): Wundheilungsstörung nach Tonsillektomie. In: *HNO* 56 (7), S. 717–718. DOI: 10.1007/s00106-007-1568-y.

## 7. ANHANG

### Nr.1) PAIN OUT Fragebogen

PACIENTEN - FRAGEBOGEN										
PACIENT CODE: <input style="width: 100px;" type="text"/>										
<b>Bei den folgenden Fragen geht es um Ihren Schmerz seit Ihrer Operation.</b>										
<b>P1.</b> Bitte kreuzen Sie hier den <b>stärksten Schmerz</b> an, den Sie seit Ihrer Operation hatten:										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>kein Schmerz</b>						<b>schlimmstmöglicher Schmerz</b>				
<b>P2.</b> Bitte kreuzen Sie hier den <b>geringsten Schmerz</b> an, den Sie seit Ihrer Operation hatten:										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>kein Schmerz</b>						<b>schlimmstmöglicher Schmerz</b>				
<b>P3.</b> Wie oft hatten Sie seit Ihrer Operation <b>starke Schmerzen</b> ? Bitte schätzen Sie den Zeitanteil, in dem Sie unter <b>starken Schmerzen</b> gelitten haben, und kreisen Sie den Wert ein:										
0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
<b>nie starke Schmerzen</b>						<b>ständig starke Schmerzen</b>				
<b>P4.</b> Kreisen Sie den Wert ein, der am besten beschreibt, wie sehr Schmerzen Sie seit Ihrer Operation bei den folgenden Aktivitäten <b>beeinträchtigt haben</b> , bzw. wie sehr diese Aktivitäten durch Schmerzen <b>verhindert wurden</b> :										
<b>a. Aktivitäten im Bett</b> wie z. B. umdrehen, aufsetzen, Position wechseln:										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>keine Beeinträchtigung</b>						<b>völlige Beeinträchtigung</b>				
<b>b. Tief einatmen</b> oder <b>husten</b> :										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>keine Beeinträchtigung</b>						<b>völlige Beeinträchtigung</b>				
<b>c. Schlafen</b> :										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>keine Beeinträchtigung</b>						<b>völlige Beeinträchtigung</b>				
<b>d. Haben Sie seit Ihrer Operation das Bett verlassen?</b>										
<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein										
Falls ja, wie sehr haben Schmerzen Sie bei Aktivitäten <b>außerhalb des Bettes</b> wie z. B. gehen, auf einem Stuhl sitzen, am Waschbecken stehen <b>beeinträchtigt</b> , bzw. wie sehr wurden diese Aktivitäten durch Schmerzen <b>verhindert</b> ?										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>keine Beeinträchtigung</b>						<b>völlige Beeinträchtigung</b>				
Version2.6 110225										

**PATIENTEN - FRAGEBOGEN**

**P5.** Schmerz kann unsere Stimmung und unsere Gefühle beeinflussen.  
Bitte kreisen Sie den Wert ein, der am besten widerspiegelt, wie sehr **Schmerzen** seit Ihrer Operation die **folgenden Gefühle bewirkt** haben:

**a. Verunsicherung**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>gar nicht</b>										
<b>extrem</b>										

**b. Hilflosigkeit**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>gar nicht</b>										
<b>extrem</b>										

**P6.** Haben Sie eine der folgenden **Nebenwirkungen** seit Ihrer Operation beobachtet?  
Bitte kreisen Sie bei Nein "0" ein; bei Ja, bitte den einen Wert, der am besten die Intensität der Nebenwirkung widerspiegelt:

**a. Übelkeit**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>gar nicht</b>										
<b>stark</b>										

**b. Benommenheit**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>gar nicht</b>										
<b>stark</b>										

**c. Juckreiz**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>gar nicht</b>										
<b>stark</b>										

**d. Schwindel**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>gar nicht</b>										
<b>stark</b>										

**P7.** Wie groß war seit der Operation Ihre **Schmerzlinderung**?  
Bitte kreisen Sie den einen Wert ein, der am besten widerspiegelt, wie sehr Ihr Schmerz **aufgrund der kombinierten Schmerztherapie** (medikamentöse und nicht-medikamentöse Behandlung) gelindert wurde:

0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
<b>keine Linderung</b>										
<b>völlige Schmerzfreiheit</b>										

**P8.** Hätten Sie sich **MEHR Schmerztherapie** gewünscht, als Sie erhalten haben?

- Ja     Nein

**P9.** Wurden Sie über die verschiedenen **Möglichkeiten Ihrer Schmerztherapie informiert**?

- Ja     Nein

**PATIENTEN - FRAGEBOGEN**

**P10.** Wurden Sie in dem von Ihnen gewünschten Maß an **Entscheidungen** zu Ihrer **Schmerztherapie beteiligt**?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

**gar nicht**

**völlig ausreichend**

**P11.** Bitte kreisen Sie ein, wie **zufrieden** Sie mit dem Ergebnis Ihrer **Schmerztherapie** seit Ihrer Operation sind:

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

**extrem unzufrieden**

**sehr zufrieden**

**P12.** Haben Sie **nicht-medikamentöse** Methoden zur **Schmerzlinderung** benutzt oder erhalten?

- Ja     Nein

Falls ja, welche?

- |  |                                      |   |
|--|--------------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> Kühlkompressen                                      | <input type="checkbox"/> Meditation  | <input type="checkbox"/> tiefes Atmen       |
| <input type="checkbox"/> Wärme   | <input type="checkbox"/> Akupunktur  | <input type="checkbox"/> Beten              |
| <input type="checkbox"/> Gespräche mit medizinischem Personal                | <input type="checkbox"/> Umhergehen  | <input type="checkbox"/> Massage            |
| <input type="checkbox"/> Gespräche mit Freunden oder Verwandten              | <input type="checkbox"/> Entspannung | <input type="checkbox"/> Vorstellungsbilder |
| <input type="checkbox"/> TENS (Transkutane elektrische Nervenstimulation)    |                                      |   |
| <input type="checkbox"/> Ablenkung (wie z. B. fernsehen, Musik hören, lesen) |                                      |   |
| <input type="checkbox"/> Sonstiges (bitte beschreiben): <input type="text"/> |                                      |   |

**P13.** Hatten Sie **ständige Schmerzen**, die **drei Monate oder länger** andauerten, bevor Sie wegen dieser Operation ins Krankenhaus gekommen sind?

- Ja     Nein

a. Falls ja, **wie stark** waren diese Schmerzen meistens?

Bitte kreisen Sie den Wert ein, der Ihre Schmerzintensität am besten widerspiegelt.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

**kein Schmerz**

**schlimmstmöglicher Schmerz**

b. Falls ja, **wo** traten diese **ständigen Schmerzen** auf?

- an der Körperstelle, die operiert wurde     an einer anderen Körperstelle  
 beides (Operationsstelle und woanders)

**Vielen Dank für Ihre Teilnahme**

To be filled in by the research assistant

Research assistant code:

Patient was interviewed:     Yes     No

If yes, please mark the reason(s):

- Too ill / weak     Too much pain     Requested assistance     Did not understand scales  
 Technical reasons (patient has no eyeglasses / is blind; can not sit up; is illiterate; arm is in cast; etc)

## Nr.2) Präoperativer Fragebogen

Patientenfragebogen – präoperativ

Seite 1

**Bitte ausfüllen:**

**Name:** \_\_\_\_\_

**Rauchen Sie?**

- Ja**  
 **Nein**

**Datum beim Ausfüllen:** \_\_\_\_\_

1. Bitte kreuzen Sie hier an, wie Sie die Halsschmerzen der letzten 4 Wochen empfunden haben:

- Schmerzen nicht vorhanden  
 Leichte Schmerzen  
 Mittlere Schmerzen  
 Starke Schmerzen  
 Sehr starke Schmerzen

2. Bitte kreuzen Sie hier den **stärksten** Schmerz an, den Sie in den letzten Tagen hatten:



3. Bitte kreuzen Sie hier den **geringsten** Schmerz an, den Sie in den letzten Tagen hatten:



4. Wie lange haben Sie in den letzten Tagen unter den Schmerzen gelitten?

- Nie  
 Weniger als 1 Stunde  
 1-2 Stunden  
 Die Hälfte der Zeit  
 Die meiste Zeit

5. a) Haben Sie nichtmedikamentöse Methoden zur Schmerzlinderung benutzt oder erhalten?

- Ja
- Nein

b) Falls ja, welche?

- Kühle
- Wärme
- Ablenkung (wie z.B. fernsehen, Musik hören, lesen)
- Entspannung
- Beten
- Sonstiges (bitte beschreiben): \_\_\_\_\_

**Bei stationärer Aufnahme werden Ihnen mehrere Schmerzfragebögen ausgehändigt, die Sie bitte täglich abends ausfüllen.**

**Vielen Dank für Ihre Teilnahme!**

### Nr. 3) Postoperativer Fragebogen

BITTE FRAGEBOGEN **ABENDS** AUSFÜLLEN!

**Bitte vom Patienten auszufüllen:** Name: \_\_\_\_\_  
Uhrzeit beim Ausfüllen: \_\_\_\_\_

<b>PATIENTEN-FRAGEBOGEN</b>										
<b>Bitte beantworten Sie die Fragen <u>abends</u>!</b>										
<b>Bei den folgenden Fragen geht es um Ihren <u>Halsschmerz</u> seit Ihrer Operation.</b>										
1. Bitte kreuzen Sie hier den <b>stärksten Schmerz</b> an, den Sie seit Ihrer Operation hatten:										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
kein Schmerz						schlimmstmöglicher Schmerz				
2. Bitte kreuzen Sie hier den <b>geringsten Schmerz</b> an, den Sie seit Ihrer Operation hatten:										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
kein Schmerz						schlimmstmöglicher Schmerz				
3. Wie oft hatten Sie seit Ihrer Operation <b>starke Schmerzen</b> ? Bitte schätzen Sie den <b>Zeitanteil</b> , in dem Sie unter starken Schmerzen gelitten haben, und kreisen Sie den Wert ein:										
0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
nie starke Schmerzen								ständig starke Schmerzen		
4. Haben Sie eine der folgenden <b>Nebenwirkungen</b> seit der Medikamenteneinnahme beobachtet? Bitte kreuzen Sie bei Nein „0“ an; bei Ja, bitte den einen Wert, der am besten die Intensität der Nebenwirkung widerspiegelt:										
<b>a. Übelkeit</b>										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
gar nicht										stark
<b>b. Benommenheit</b>										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
gar nicht										stark
<b>c. Verstopfung</b>										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
gar nicht										stark
<b>d. Probleme mit dem Schlucken</b>										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
gar nicht										stark

BITTE FRAGEBOGEN **ABENDS** AUSFÜLLEN!

Bitte vom Patienten auszufüllen: Name: \_\_\_\_\_

PATIENTEN-FRAGEBOGEN											
5. Wie groß war seit der Operation Ihre <b>Schmerzlinderung</b> ?											
Bitte kreisen Sie den einen Wert ein, der am besten widerspiegelt, wie sehr Ihr Schmerz aufgrund der Medikamente gelindert wurde:											
0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%	
keine Linderung											völlige Schmerzfreiheit
6. Bitte kreisen Sie ein, wie <b>zufrieden</b> Sie mit dem Ergebnis der <b>Schmerzmedikation</b> seit Ihrer Operation sind:											
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
extrem unzufrieden											sehr zufrieden
<b>Vielen Dank für Ihre Teilnahme!</b>											

## 8. DANK

An dieser Stelle möchte ich mich recht herzlich bei meinem Doktorvater, Herrn Professor Volk, für die freundliche Überlassung des Themas und die gute Betreuung bedanken.

Ein großer Dank gilt außerdem Herrn Dr. Bialas, der mir als Betreuer immer mit Rat und Tat zur Seite stand.

Desweiteren danke ich Herrn Professor Bumm, Frau Dipl. psych. Welsch und Herrn M.Sc. Schöpe für ihre Hilfe.

Zum Schluss gilt ein besonderer Dank meiner Familie und meinen Freunden für die immerwährende Unterstützung und Motivation.