



## Einleitung: Chronische Schmerzen nach Operationen

Jedes Jahr werden fast 40 Millionen Menschen operiert. Viele Jahrzehnte war der akute Schmerz nach einer Operation im primären Fokus der Wissenschaft; dass Schmerzen nach einer Operation auch chronisch werden können wurde erstmals von Macrae und Mitarbeitern [19] vor etwas mehr als 20 Jahren beschrieben. Seitdem konnten viele Fakten zu chronischen postoperativen Schmerzen identifiziert werden und auch die Prävention der Chronifizierung ist Thema vieler Untersuchungen. So existieren heute relativ gute Daten über die Inzidenz chronischer Schmerzen nach einem chirurgischen Eingriff [1]. Unter allen operierten Patienten entwickelt ungefähr ein Patient von 10 chronischen postoperativen Schmerzen (CPSP), und ein Patient von 100 leidet an starken und den Patienten in seiner Lebensqualität einschränkenden Schmerzen. Auch über die Charakteristiken chronischer Schmerzen nach Operation ist heute relativ viel bekannt. Zum Beispiel liegt bei 35 bis 57% der Patienten mit CPSP eine neuropathische Komponente vor [20], die die Stärke der Schmerzen erhöht und die Lebensqualität nochmal deutlich verschlechtert [1, 20]. Neueste Berichte von vereinzelt in z.B. einer kanadischen und einer finnischen Klinik etablierten organisatorischen Einheiten, die sich um Patienten mit einem hohen Risiko für eine solche Chronifizierung kümmert, stützen diese Ergebnisse [2].

Der Übergang von akuten zu chronischen Schmerzen nach Operation ist ein komplexer Prozess, der mehrere Mechanismen auf verschiedenen Ebenen umfasst [3]. Aktuelle Erkenntnisse deuten auf Mechanismen hin, die sowohl die periphere (an der Stelle des Gewebetraumas) als auch die zentrale (spinal und supraspinale) Sensibilisierung betreffen [4]. Auch psychosoziale Faktoren spielen eine Rolle [2]. Präventionsmaßnahmen sollten deshalb multimodal ausgerichtet sein, medikamentöse Präventionsstrategien sind aber die bisher am besten untersuchtesten. Zu den untersuchten medikamentösen Präventionsstrategien zählen sowohl Substanzen, die darauf abzielen, den spinalen Erregungsprozess zu unterbrechen, als auch solche, welche entzündungshemmende Eigenschaften aufweisen um dadurch die Freisetzung entzündungsfördernder Mediatoren durch periphere Immun- und zentrale Gliazellen zu modulieren [21]. Da die Intensität und Dauer akuter postoperativer Schmerzen häufig als Hauptrisikofaktor für CPSP angesehen wurde, konzentrierten sich die meisten Studien auf die Beeinflussung des akuten Prozesses als Präventionsstrategie [5].

## Prävention chronischer Schmerzen nach der Operation

Eine Operation ist eine häufige Ursache für starke akute und chronische Schmerzen [1, 19]. Da Operationen in der Mehrzahl geplant und somit das Trauma vorhersehbar ist, ist eine Anwendung von Präventionsstrategien zeitlich gut zu planen. Die meisten Studien untersuchten deshalb auch den Einsatz von Medikamenten (oder Regionalanästhesietechniken) in der unmittelbaren perioperativen

©Copyright 2020 Internationale Vereinigung für das Studium des Schmerzes. Alle Rechte vorbehalten. Die IASP bringt Wissenschaftler, Kliniker, Gesundheitsdienstleister und politische Entscheidungsträger zusammen, um die Erforschung von Schmerzen zu fördern und zu unterstützen und dieses Wissen in eine verbesserte Schmerzlinderung weltweit umzusetzen.

Phase. Aus den bis heute vorliegenden Daten ist allerdings nur begrenzt eine Aussage darüber zu machen, ob und welche Präventionsstrategie chronische Schmerzen nach Operationen wirklich konsequent und bei allen oder zumindest einer Vielzahl von Patienten effektiv senken kann [6]. Ein kritischer Aspekt ist hier das Studiendesign der Untersuchungen; so werden in der Regel alle Patienten (und nicht nur Risikopatienten oder Patientensubgruppen mit gleichen Risiken) behandelt und alle gleich. Eine Prävention mit vorselektierten Patienten (z.B. mit einem hohen Risiko für eine Chronifizierung) könnte deutlich besser einen präventiven Erfolg einer Behandlungsstrategie aufzeigen. Da eine Risikoabschätzung (Art der Operation; Patientenmerkmale) - zumindest teilweise – heute möglich ist, sollten solche stratifizierten Studien in Zukunft durchgeführt werden.

Mechanistisch gesehen spielen N-Methyl-D-Aspartat (NMDA) -Rezeptorantagonisten eine zentrale Rolle bei zentralen Sensibilisierungsprozessen, die zu starken und anhaltenden, chronischen Schmerzen beitragen. Sie modulieren darüber hinaus auch Entzündungsprozesse. Perioperatives intravenöses Ketamin reduziert – in klinischen Studien eingesetzt – entsprechend auch den Analgetikaverbrauch und die Schmerzintensität von Patienten in der frühen Phase nach Operationen. Auch für die Prävention chronischer Schmerzen scheint Ketamin einen Nutzen zu haben; in verschiedenen Studien konnte perioperativ eingesetztes Ketamin als eine der Interventionen identifiziert werden, die einen möglichen Nutzen bei der Prävention haben. Mit Ketamin wurden auch erste stratifizierte Untersuchungen durchgeführt und es konnte gezeigt werden, dass die Substanz insbesondere bei sehr schmerzhaften Operationen, z.B. große orthopädische Eingriffe [7] und bei Patienten mit präoperativen Schmerzen und präoperativer chronischer Opioidaufnahme, die Entstehung chronischer Schmerzen abschwächt [8,9]. Derzeit läuft eine große randomisierte kontrollierte Studie („ROCKeT-Studie“ genannt), um diese Ergebnisse zu validieren und eine konkrete Aussage zum Ketamin machen zu können [10].

In einigen Studien wurde die präventive Wirkung von Methadon auf postoperative Schmerzen untersucht. Methadon stellt ein Opioid mit weiteren interessanten Eigenschaften (wie z.B. einem NMDA-Rezeptor antagonistischen Effekt und eine Wiederaufnahmehemmung von Noradrenalin) dar, dessen intraoperative Verabreichung die postoperativen Schmerzen bis zu 30 Tagen reduzieren konnte [11].

Gabapentinoide, die während der perioperativen Phase verabreicht wurden (Pregabalin und Gabapentin) wirken sich wenn dann nur gering auf (chronische) postoperative Schmerzen aus. Während sie zwar den Opioidbedarf von Patienten nach einer Operation senken, scheinen sie die Entwicklung chronischer Schmerzen nicht zu verhindern [12]. Größere Studien müssen klären, ob sie möglicherweise die Inzidenz von chronischer postoperativen Schmerzen mit einer neuropathischen Komponente beeinflussen können [12].

Intravenöses Lidocain wird heute als alternatives Analgesieverfahren verwendet, wenn ein epidurales Analgesieverfahren nicht möglich ist, um postoperative Schmerzen zu reduzieren. Allerdings sind, so zeigt eine relativ neue Meta-Analyse, die Auswirkungen bei Anwendung intravenösen Lidocains auf akute Schmerzen nur begrenzt [13]. Eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse unterstützt allerdings die Verwendung einer perioperativen Lidocain-Infusion zur Verringerung von Schmerzen 3 Monate nach der Operation, insbesondere nach einer Brustkrebsoperation. Auch für Lidocain sind die Daten

©Copyright 2020 Internationale Vereinigung für das Studium des Schmerzes. Alle Rechte vorbehalten. Die IASP bringt Wissenschaftler, Kliniker, Gesundheitsdienstleister und politische Entscheidungsträger zusammen, um die Erforschung von Schmerzen zu fördern und zu unterstützen und dieses Wissen in eine verbesserte Schmerzlinderung weltweit umzusetzen.

(auch zur Dosis und Dauer der Anwendung) zu Schmerzprävention aber noch rudimentär und ein genereller Einsatz kann bisher nicht empfohlen werden [14].

In Bezug auf Regionalanalgiesieverfahren kann die Epiduralanästhesie möglicherweise chronische Schmerzen nach Thorakotomie verringern [15]. Des Weiteren scheinen (verschiedene) regionale Analgesietechniken chronische Schmerzen nach einer Brustkrebsoperation zu verringern. Eine kontinuierliche Wundinfiltration kann auch chronische Schmerzen nach Kaiserschnitt und nach Knochenspanentnahme aus dem Beckenkamm verringern [15, 22].

Schließlich wurde der Nutzen von Antidepressiva zur Vorbeugung von akuten und chronischen Schmerzen nach Operationen diskutiert [16]. Jüngste Veröffentlichungen legen nahe, dass perioperatives Duloxetin die Qualität der Genesung verbessern und die Entwicklung chronischer Schmerzen bei Patienten mit präoperativem zentral sensibilisiertem Zustand verringern könnte [17].

Bisher wurden nur sehr wenige Studien mit Clonidin, Dexmedetomidin, Nefopam oder anderen Antihyperalgetika durchgeführt; hier bleibt ein möglicher Effekt, e.g. bezüglich Prävention chronischer Schmerzen, abzuwarten.

Was bisher insgesamt offen bleibt, ist die Dosis und Dauer der Behandlung, die erforderlich ist um chronische Schmerzen zu verhindern (egal um welche Präventionsmaßnahme es sich handelt). Falls der Einsatz einer dieser Substanzen, die sich in diesen hier vorgestellten ersten Untersuchungen als möglicherweise wirksam herausgestellt haben, bei einem Patienten individuell erwogen wird, sollte eine gute Risiko-Nutzen-Analyse erfolgen und die Entscheidung für oder gegen einen Einsatz unter der Betrachtung von (möglicher) Wirksamkeit und Sicherheit vorgenommen werden. Alle hier diskutierten Medikamente sind, das soll hier betont werden, für die perioperative Anwendung nicht zugelassen. Daher müssen Patienten über einen off-label Einsatz informiert werden und mit dem Einsatz einverstanden sein.

Medikamente und regionale Analgesieverfahren perioperativ sind nicht die einzigen Möglichkeiten, um eine Chronifizierung zu beeinflussen. In der Tat ist es sehr wichtig zu erkennen, dass die Chronifizierung von Schmerzen ein biopsychosozialer Prozess ist, der einen multidisziplinären Ansatz erfordert. Bei chronischen Schmerzen nach der Operation muss in Zukunft der genaue Beitrag jedes Aspekts und die biopsychosozialen Interventionsstrategien nachgewiesen werden, die erforderlich sind, um sie zu verhindern.

## Fazit

Die Schmerzprävention, sowohl bzgl. starker akuter Schmerzen als auch der Entwicklung von chronischen postoperativen Schmerzen, bleibt ein Bereich mit weiterhin hohem Bedarf. Einige Hauptgründe für das Scheitern von Präventionsstrategien sind bereits bekannt; hierzu gehört die fehlende Individualisierung/Stratifizierung der Behandlung [7,17] und die fehlende Information über eine geeignete Dauer der Anwendung der Präventionsbehandlung [17]. Darüber hinaus sollte auch die (chronische) Einnahme von postoperativen Opioiden, die zur Schmerzpersistenz beitragen könnte, in Studien untersucht werden. Hier ist eine wesentliche Frage, ob die Therapie von Akutschmerzen mit Opioiden eine Schmerzchronifizierung verhindert oder im Gegensatz eher begünstigt. Die oben genannten Studienergebnisse stellen die Beziehung zwischen akuter

©Copyright 2020 Internationale Vereinigung für das Studium des Schmerzes. Alle Rechte vorbehalten. Die IASP bringt Wissenschaftler, Kliniker, Gesundheitsdienstleister und politische Entscheidungsträger zusammen, um die Erforschung von Schmerzen zu fördern und zu unterstützen und dieses Wissen in eine verbesserte Schmerzlinderung weltweit umzusetzen.

Schmerzkontrolle und Entwicklung chronischer Schmerzen zumindest teilweise in Frage. Sie unterstützen zudem die Notwendigkeit einer Patientenstratifizierung und sprechen sich für eine engmaschige Überwachung besonders gefährdeter Patienten, multimodal und auch intersektoral aus, z.B. durch einen wie in einzelnen Kliniken in Finnland und Kanada exemplarisch eingeführte Organisationseinheit eines „Transitional Pain Service“ [18]. Ein wichtiger Schritt konnte durch die Aufnahme chronischer Schmerzen unabhängig von ihrer Entstehung in die nächste internationale Klassifikation von Krankheiten (ICD-11) unternommen werden [1]. Dies wird die Sichtbarkeit von chronischen postoperativen Schmerzen in Zukunft deutlich erhöhen und die Forschung auf diesem Gebiet sowie die Entwicklung von Präventionsstrategien und Therapiemaßnahmen für betroffene Patienten unterstützen.

## Referenzen

1. Schug SA, Lavand'homme P, Barke A, Korwisi B, Rief W, et al. (2019) The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic postsurgical or posttraumatic pain. *Pain* 160: 45-52.
2. Tiippana E, Hamunen K, Heiskanen T, Nieminen T, Kalso E, et al. (2016) New approach for treatment of prolonged postoperative pain: APS Out-Patient Clinic. *Scand J Pain* 12: 19-24.
3. Glare P, Aubrey KR, Myles PS (2019) Transition from acute to chronic pain after surgery. *Lancet* 393: 1537-1546.
4. Pogatzki-Zahn EM, Segelcke D, Schug SA (2017) Postoperative pain-from mechanisms to treatment. *Pain Rep* 2: e588.
5. Gilron I, Vandenkerkhof E, Katz J, Kehlet H, Carley M (2017) Evaluating the Association Between Acute and Chronic Pain After Surgery: Impact of Pain Measurement Methods. *Clin J Pain* 33: 588-594.
6. Steyaert A, Lavand'homme P (2018) Prevention and Treatment of Chronic Postsurgical Pain: A Narrative Review. *Drugs* 78: 339-354.
7. McNicol ED, Schumann R, Haroutounian S (2014) A systematic review and meta-analysis of ketamine for the prevention of persistent post-surgical pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 58: 1199-1213.
8. Loftus RW, Yeager MP, Clark JA, Brown JR, Abdu WA, et al. (2010) Intraoperative ketamine reduces perioperative opiate consumption in opiate-dependent patients with chronic back pain undergoing back surgery. *Anesthesiology* 113: 639-646.
9. Nielsen RV, Fomsgaard JS, Nikolajsen L, Dahl JB, Mathiesen O (2019) Intraoperative S-ketamine for the reduction of opioid consumption and pain one year after spine surgery: A randomized clinical trial of opioid-dependent patients. *Eur J Pain* 23: 455-460.
10. Schug SA, Peyton P (2017) Does perioperative ketamine have a role in the prevention of chronic postsurgical pain: the ROCKET trial. *Br J Pain* 11: 166-168.
11. Murphy GS, Szokol JW (2019) Intraoperative Methadone in Surgical Patients: A Review of Clinical Investigations. *Anesthesiology* 131: 678-692.
12. Martinez V, Pichard X, Fletcher D (2017) Perioperative pregabalin administration does not prevent chronic postoperative pain: systematic review with a meta-analysis of randomized trials. *Pain* 158: 775-783.
13. Kranke P, Jokinen J, Pace NL, Schnabel A, Hollmann MW, et al. (2015) Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery. *Cochrane Database Syst Rev*: CD009642.
14. Bailey M, Corcoran T, Schug S, Toner A (2018) Perioperative lidocaine infusions for the prevention of chronic postsurgical pain: a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *Pain* 159: 1696-1704.
15. Weinstein EJ, Levene JL, Cohen MS, Andreae DA, Chao JY, et al. (2018) Local anaesthetics and regional anaesthesia versus conventional analgesia for preventing persistent postoperative pain in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 6: CD007105.
16. Wong K, Phelan R, Kalso E, Galvin I, Goldstein D, et al. (2014) Antidepressant drugs for prevention of acute and chronic postsurgical pain: early evidence and recommended future directions. *Anesthesiology* 121: 591-608.
17. Koh IJ, Kim MS, Sohn S, Song KY, Choi NY, et al. (2019) Duloxetine Reduces Pain and Improves Quality of Recovery Following Total Knee Arthroplasty in Centrally Sensitized Patients: A Prospective, Randomized Controlled Study. *J Bone Joint Surg Am* 101: 64-73.
18. Katz J, Weinrib A, Fashler SR, Katznelson R, Shah BR, et al. (2015) The Toronto General Hospital Transitional Pain Service: development and implementation of a multidisciplinary program to prevent chronic postsurgical pain. *J Pain Res* 8: 695-702.
19. Crombie IK, Davies HT, Macrae WA. Cut and thrust: antecedent surgery and trauma among patients attending a chronic pain clinic. *Pain*. 1998;76(1-2):167-71
20. Haroutiunian S, Nikolajsen L, Finnerup NB, Jensen TS. The neuropathic component in persistent postsurgical pain: a systematic literature review. *Pain*. 2013 Jan;154(1):95-102.
21. Chaparro LE, Smith SA, Moore RA, Wiffen PJ, Gilron I. Pharmacotherapy for the prevention of chronic pain after surgery in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jul 24;(7):CD008307.

©Copyright 2020 Internationale Vereinigung für das Studium des Schmerzes. Alle Rechte vorbehalten. Die IASP bringt Wissenschaftler, Kliniker, Gesundheitsdienstleister und politische Entscheidungsträger zusammen, um die Erforschung von Schmerzen zu fördern und zu unterstützen und dieses Wissen in eine verbesserte Schmerzlinderung weltweit umzusetzen.

22. Hussain N, Shastri U, McCartney CJL, Gilron I, Fillingim RB, Clarke H, Katz J, Juni P, Laupacis A, Wijeyesundera D, Abdallah FW. Should thoracic paravertebral blocks be used to prevent chronic postsurgical pain after breast cancer surgery? A systematic analysis of evidence in light of IMMPACT recommendations. *Pain*. 2018 Oct;159(10):1955-1971.

#### **AUTOREN**

Professor Esther Pogatzki-Zahn, MD, PhD Department of Anesthesiology, Intensive Care and Pain Medicine, University Hospital Muenster Muenster, Germany

Professor Patricia Lavandhomme MD, PhD, Department of Anesthesiology and Postoperative Pain Service Cliniques Universitaires St Luc Université Catholique de Louvain Brussels, Belgium

#### **KORREKTURLESER**

Stephan A. Schug, MD Emeritus Professor University of Western Australia Perth, Western Australia, Australia

Ian Gilron, MD, MSc, FRCPC Professor Anesthesiology & Perioperative Medicine Queen's University Kingston, Ontario, Canada

#### **Übersetzer**

Professor Esther Pogatzki-Zahn, MD, PhD Department of Anesthesiology, Intensive Care and Pain Medicine, University Hospital Muenster Muenster, Germany

©Copyright 2020 Internationale Vereinigung für das Studium des Schmerzes. Alle Rechte vorbehalten. Die IASP bringt Wissenschaftler, Kliniker, Gesundheitsdienstleister und politische Entscheidungsträger zusammen, um die Erforschung von Schmerzen zu fördern und zu unterstützen und dieses Wissen in eine verbesserte Schmerzlinderung weltweit umzusetzen.