

Aus der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde
des AMEOS Klinikum Halberstadt,
Akademisches Lehrkrankenhaus der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
(Chefarzt: Dr. med. J. Langer)

„Postoperative Analgesie nach Tonsillektomie – ein Vergleich
verschiedener Schmerztherapiekonzepte“

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
Dr. med.
(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Jörgen Kohl
aus Beckendorf-Neindorf
Magdeburg 2018

Für meine Großeltern
Ilse und Waldemar

Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung:

Kohl, Jörgen:

Postoperative Analgesie nach Tonsillektomie – ein Vergleich verschiedener Schmerztherapiekonzepte. -2018. - 75 Bl.: 29 Abb., 9 Tab.

In der vorliegenden Arbeit wurden unterschiedliche Schmerztherapiekonzepte nach Tonsillektomie miteinander verglichen. Auch wenn es sich bei dieser Operation um einen der häufigsten Eingriffe in der Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde handelt, existieren bisher keine exakten Therapieansätze hinsichtlich der Verwendung kurz und retardiert wirksamer Präparate. In dieser retrospektiven Studie wurden 340 Patienten, bei denen im Zeitraum vom 01.01.2012 bis 31.12.2015 eine beidseitige Tonsillektomie in der HNO-Klinik des AMEOS Klinikums Halberstadt durchgeführt wurde, hinsichtlich ihres Schmerzempfindens, der Häufigkeit von Nachblutungen und des Auftretens von unerwünschten Nebenwirkungen miteinander verglichen. Dabei konnten die Patienten in drei Gruppen eingeteilt werden, die jeweils eine bestimmte Kombination verschiedener Schmerzmittel erhielten.

Signifikante Unterschiede zeigten sich im Auftreten von Nachblutungen beim männlichen Geschlecht. Bezüglich der analgetischen Wirkung fand sich lediglich eine tendenzielle Überlegenheit in der Analgetikagruppe III mit Oxycodon retard und Voltaren resinat ohne statistische Signifikanz. Unterschiede konnten in allen drei Gruppen bezüglich des Nachblutungszeitpunktes und der Art der Blutstillung nachgewiesen werden, ein signifikanter Unterschied bezüglich der Blutungsrate in einer bestimmten Gruppe bestand jedoch nicht. Außerdem wurde eine signifikant erhöhte Rate an Nebenwirkungen, insbesondere obstipativer Beschwerden, in der Opioid-Gruppe registriert.

Die Arbeit zeigte, dass weiterhin dringender Forschungsbedarf besteht, um die Schmerztherapie nach Tonsillektomie fortwährend zu optimieren. Aufgrund des erhöhten Nebenwirkungsprofils konnte die Anwendung von Opioiden nur zusammen mit Laxantien empfohlen werden. Die geringen Gruppenunterschiede unterstreichen die gute Wirksamkeit von NSAR mit Anreicherung im sauren Milieu, welche durch die Anwendung von Opioiden nicht wesentlich verbessert werden kann.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	III

1. Einleitung

1.1	Anatomie und Funktion der Tonsillae palatinae.....	7
1.2	Tonsillektomie	
1.2.1	Historie.....	8
1.2.2	Indikationen.....	10
1.2.3	Durchführung.....	11
1.2.4	Komplikationen.....	11
1.3	postoperative Schmerztherapie.....	12
1.3.1	Erfassung der Schmerzstärke (NRS).....	12
1.3.2	Analgetika	
1.3.2.1	Paracetamol.....	13
1.3.2.2	Diclofenac.....	13
1.3.2.3	Metamizol.....	14
1.3.2.4	Oxycodon.....	15

2. Material und Methoden

2.1	Patienten.....	16
2.2	Ein- und Ausschlusskriterien.....	17
2.3	Datenbanken und Statistik.....	18
2.4	Operatives Vorgehen und Narkosetechnik.....	20
2.5	Nachblutung.....	20

3. Ergebnisse

3.1	Patientenkollektiv.....	21
3.1.1	Vergleich Alter und Geschlecht in Gruppen.....	23
3.1.2	Einfluss des Alters.....	25
3.1.2.1	Einfluss des Alters auf NRS.....	25
3.1.2.2	Einfluss des Alters auf Bedarfsanalgesie.....	26
3.1.2.3	Einfluss des Alters auf Nachblutungshäufigkeit.....	28

3.1.3	Einfluss des Geschlechts.....	28
3.1.3.1	Einfluss des Geschlechts auf NRS.....	28
3.1.3.2	Einfluss des Geschlechts auf Bedarfsanalgesie.....	29
3.1.3.3	Einfluss des Geschlechts auf die Nachblutungshäufigkeit.....	30
3.1.4	Einfluss des Jahresabschnittes auf die Nachblutungshäufigkeit.....	30
3.2	Analgetikawirkung.....	31
3.2.1	Vergleich der Umstellungsraten.....	31
3.2.2	Einfacher Gruppenvergleich zwischen drei Analgetikagruppen.....	32
3.2.2.1	Gruppenvergleich in Bezug auf NRS.....	32
3.2.2.2	Gruppenvergleich in Bezug auf Bedarfsanalgesie...	37
3.2.3	Varianzanalyse mit Geschlecht als Zusatzfaktor.....	38
3.2.3.1	Varianzanalyse in Bezug auf NRS.....	39
3.2.3.2	Varianzanalyse in Bezug auf Bedarfsanalgesie.....	40
3.3	Nachblutungsrate.....	41
3.3.1	Aufgliederung der Gruppen im globalen statistischen Vergleich.....	41
3.3.2	Aufgliederung der Gruppen im paarweisen Vergleich.....	43
3.4	Nebenwirkungsrate.....	44
4.	Diskussion	46
4.1	Patientenkollektiv.....	46
4.2	Analgetikawirkung.....	50
4.3	Nachblutungsrate.....	62
4.4	Nebenwirkungsrate.....	66
5.	Zusammenfassung	69
6.	Literaturverzeichnis	70
7.	Danksagung	75

Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	analysis of variance (Varianzanalyse)
COX	Cyclooxygenase
CUP	carcinoma of unknown primary
HNO	Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde
ITN	Intubationsnarkose
i.v.	intravenös
LA	Lokalanästhesie
NaCl	Natriumchlorid
NRS	Numerische Rating Skala
Δ NRS	Unterschiede innerhalb der Angaben in der numerischen Ratingskala
NSAR	nicht-steroidale Antirheumatika
OSAS	obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom
p.o.	per os
PONV	postoperative nausea and vomiting
TE	Tonsillektomie
t_{\max}	Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration
UPPP	Uvulo-Palato-Pharyngoplastik
VAS	visuelle Analogskala
VRS	verbale Ratingskala

1. Einleitung

1.1. Anatomie und Funktion der Tonsillae palatinae

Die Gaumenmandeln liegen als paariges Organ, begrenzt vom vorderen und hinteren Gaumenbogen, am Übergang von der Mundhöhle zum Oropharynx in der Fossa tonsillaris. Sie werden von einer bindegewebigen Kapsel in der Tiefe zur Rachenwand hin abgegrenzt [1].

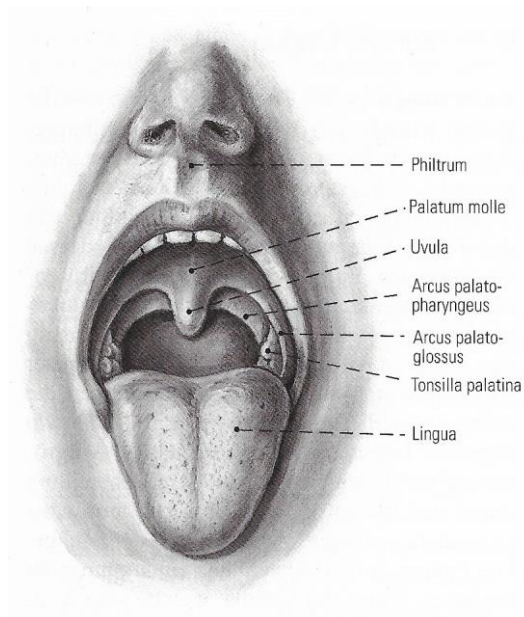


Abb. 1: Cavitas oris mit Lager der paarigen Tonsillae palatinae zwischen Arcus palatopharyngeus und Arcus palatoglossus, aus [1]

An der meist zerklüfteten Oberfläche findet sich ein mehrschichtiges unverhornendes Plattenepithel. Dieses zieht auch in die Krypten der Tonsillen, die deren Oberfläche vergrößern. Subepithelial befinden sich Ansammlungen von Lymphozyten, die in der Mitte ein Keimzentrum bilden. Diese Zellanhäufungen werden Sekundärfollikel (B-Zone) genannt. An diesen Stellen weist das Epithel sehr spezielle Besonderheiten auf. Die aufgelockerte Zellarchitektur ist hier sehr weitmaschig und die Basallamina an einigen Stellen unterbrochen. Zwischen den Epithelbausteinen finden sich eingewanderte, freie Zellen wie Makrophagen, Lymphozyten, Granulozyten und dendritische Zellen [2].

Funktionell sind die Gaumenmandeln Bestandteil des lymphatischen Rachenrings (Waldeyerscher Rachenring) und damit Teil des Immunsystems. Er gehört zu den sekundär lymphatischen Organen. Die in den primär lymphatischen Organen (Thymus

und Knochenmark) gebildeten Lymphozyten wandern in die peripheren Gewebe, wo sie einer funktionellen Reifung unterliegen. Bei Kontakt mit körperfremdem Gewebe erfolgt die Antigenaufnahme. Nach Verarbeitung werden diese durch zirkulierende Lymphozyten an das gesamte lymphatische System weitergeleitet. Die Bildung von Antikörpern ist dann Teil der spezifischen Immunabwehr [3].

Das Tonsillengewebe spielt somit bei der Ausreifung der B-Zellen bis etwa zum Ende des vierten Lebensjahres eine entscheidende Rolle. Im Erwachsenenalter erfolgt in den Krypten der Tonsillen eine Aufnahme von Antigenen durch Makrophagen und deren Weitergabe an immunkompetente Zellen. Nach Einwanderung in die Reaktionszentren proliferieren diese und bilden als Plasmazellen Antikörper [1]. Somit haben die Tonsillen im Erwachsenenalter eine Bedeutung bei der Immunabwehr.

Durch Kontakt mit bakteriellen (z.B. β -hämolyisierende Streptokokken der Gruppe A, Haemophilus influenzae, Staphylokokken) oder viralen Erregern (z.B. Adeno-, Rhino- und Coronaviren) kann es zu einer Infektion der Tonsillen mit nachfolgender Entzündung und Ausbildung einer akuten Tonsillitis kommen. Bei rezidivierenden Infekten geschieht ein schrittweiser Umbau des lymphoretikulären Parenchyms durch Narbenbildung und Sklerosierung mit stetigem Übergang zu verschiedenen Phasen der chronischen Tonsillitis (chronische Kryptentonsillitis, chronische Krypten-Parenchym-Tonsillitis, chronische Krypten-Parenchym-Paratonsillitis). In der Folge kommt es zu einem fortschreitenden Verlust des lymphatischen Gewebes zu Gunsten von bindegewebigen Strukturen [4]. Der Beitrag der Tonsillen zur Immunabwehr wird immer geringer und die Gaumenmandeln besitzen bei der rezidivierenden akuten Tonsillitis (früher chronische Tonsillitis, siehe [5]) keinen Nutzen mehr für das Immunsystem.

1.2. Tonsillektomie

1.2.1. Historie

Die Tonsillektomie ist nicht nur ein in jüngster Zeit kontrovers diskutiertes, sondern auch eines der ältesten operativen Verfahren in der Medizin. Eine erste Erwähnung findet sich im Atharvaveda, eine der vier heiligen Textsammlungen des Hinduismus und wird auf ca. 700 v. Chr. geschätzt [6]. Eine weitere Beschreibung operativer Maßnahmen an den Gaumenmandeln findet sich im Corpus Hippocraticum, einer Sammlung antiker Medizintexte aus dem 6. Jahrhundert v. Chr. bis zum 2. Jahrhundert n. Chr. [6]. Auch Aulus Cornelius Celsus erwähnt in seinem Werk „De

Medicina“ um 30 n. Chr. ein der Tonsillotomie ähnliches Verfahren, wobei die Tonsillen mit dem Finger, „*notfalls auch mit dem Messer*“ abgetrennt wurden [7]. Auf den byzantinischen Hofmedicus Aetius von Amida (502 – 575) geht die erste detaillierte Beschreibung der Tonsillotomie zurück [8]. Im Laufe des Mittelalters gerieten chirurgische Eingriffe an den Gaumenmandeln zunächst in Vergessenheit, bevor am Anfang des 19. Jahrhunderts die Erfindung zahlreicher Tonsillotome eine Renaissance der Tonsillenchirurgie einleitete [8]. Während bis zum Anfang des 20. Jahrhunderts fast ausschließlich Teilentfernungen der Gaumenmandeln durchgeführt wurden, etablierten sich seit der Erfindung der Äthermaskennarkose auch Verfahren zur kompletten Entfernung der Tonsillen. Die Mitte des 20. Jahrhunderts war geprägt von kontroversen Diskussionen zu Vor- und Nachteilen der Tonsillektomie bzw. Tonsillotomie [8]. Das operative Verfahren der Wahl stellte die „kalte Technik“ mit Verwendung eines Raspatoriums nach vorheriger Inzision des vorderen Gaumenbogens in Lokalanästhesie dar (Abb. 2). Als Indikationen wurden schon 1940 die „*chronische Tonsillitis [...], Tonsillen als Fokalherd [...], rezidivierende Anginen, Chorea minor*“ definiert [9].

Die Diskussion um das korrekte operative Vorgehen führte Ende des 20. Jahrhunderts schließlich zu einer fast vollständigen Abkehr von der Teilentfernung der Gaumenmandeln, nachdem einige Lehrbuchautoren die Durchführung der Tonsillotomie als „ärztlichen Kunstfehler“ betrachteten [10]. In den 90er Jahren kam es zu einem konstanten Anstieg der Operationszahlen in vielen Regionen Deutschlands mit teilweiser Verdopplung der jährlichen Fallzahlen [11].

Im Jahre 2015 wurde in Deutschland eine neue Leitlinie zur „Behandlung entzündlicher Erkrankungen der Gaumenmandeln“ veröffentlicht (siehe [5]), in der die Indikation zur Tonsillektomie strenger definiert wurde als in den bisher geltenden „Paradise-Kriterien“. Diese Einschränkung in der Indikationsstellung führte zu einem erneuten Anstieg der Rate an Tonsillotomien.

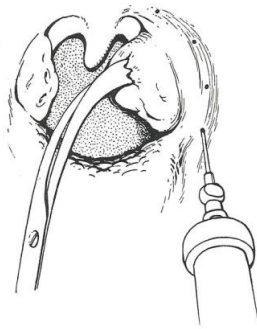


Abb. 198. Tonsillektomie I. Nach Herausziehen der Tonsille wird das Mandelbett mit Novokain-Adrenalin umspritzt. Einstichstellen durch schwarze Punkte markiert.

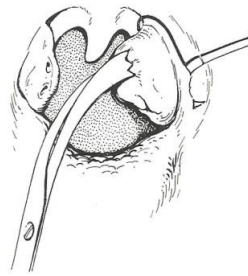


Abb. 199. Tonsillektomie II. Einschnitt des vorderen Gaumenbogens, entweder von unten nach oben oder wie hier von oben nach unten.

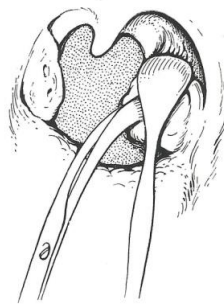


Abb. 200. Tonsillektomie III. Der Tonsillenspatel hat in der richtigen Schicht zwischen Tonsillenkapsel und peritonsillärem Bindegewebe die Tonsille oben aus ihrem Bett gelöst.

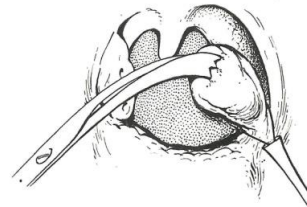


Abb. 201. Tonsillektomie IV. Die vollständig herausgeschälte Tonsille haftet nur noch mit einigen Bindegewebssträngen am Zungengrund. Sie wird mit der Faßzange nach oben und medial gezogen. Die umgelegte Schlinge des Tonsillenschnürers schnürt sie endgültig ab.

Abb. 2: Verfahren zur Tonsillektomie, aus [9]

1.2.2. Indikationen

Die häufigste Indikation zur Tonsillektomie ist die rezidivierende akute Tonsillitis (früher: chronische Tonsillitis). Dieses Krankheitsbild ist im Wesentlichen durch das Auftreten rezidivierender, antibiotikapflichtiger Tonsillitiden mehr als sechsmal pro Jahr gekennzeichnet. Eine mögliche operative Indikation ergibt sich bei drei bis sechs antibiotikapflichtigen Anginen. Als Beobachtungszeitraum werden stets die zurückliegenden zwölf Monate vor erstmaliger Vorstellung definiert [5]. Begleitend können im infektfreien Intervall eine Dysphagie, der Abgang von Detritus mit bitterem Geschmack im Mund und Foetor ex ore sowie persistierende Halsschmerzen beklagt werden. Bei der klinischen Untersuchung imponieren meist atrophe, zerklüftete,

schwer luxierbare Tonsillen mit einer peritonsillären Rötung, aus denen auf Druck weißlich-gelbes Exprimat entleert werden kann.

Weitere Gründe für die komplette Entfernung der Gaumenmandeln können die symptomatische Tonsillenhypertrophie mit Atemwegsobstruktion, Schluckbeschwerden und Rhinophonia clausa sowie ein tonsillär bedingter Foetor ex ore sein [4]. Hierbei kommt jedoch nach Veröffentlichung der neuen S2k-Leitlinie „Therapie entzündlicher Erkrankungen der Gaumenmandeln – Tonsillitis“ immer häufiger die Tonsillotomie zum Einsatz. Sollte bei einer ausgeprägten Größendifferenz im Seitenvergleich oder im Rahmen der Abklärung eines CUP-Syndroms der Verdacht auf eine maligne Entartung bestehen ist ebenfalls eine Tonsillektomie indiziert. Des Weiteren wird bei abszedierenden Entzündungen wie dem Peritonsillarabszess, der tonsillo-genen Phlegmone [4] oder beim Verdacht auf Erkrankungen mit tonsillo-genem Fokus (z.B. Psoriasis, Pustulosis palmoplantaris) eine TE durchgeführt [12].

1.2.3. Durchführung

Die klinische Forschung hat in den letzten Jahrzehnten zahlreiche alternative Methoden zur klassischen Tonsillektomie hervorgebracht. Dazu zählen beispielsweise die Coblationstonsillektomie [13–17], die TE mittels Koagulationsschere [18] , die Hydrodissektionstechnik [19], die Argon-Plasma-Koagulation [20] sowie die TE mittels Ultraschallskalpell [21,22]. Keines der operativen Verfahren konnte sich jedoch eindeutig gegenüber der klassischen Technik mittels Schere und Raspatorium durchsetzen. Von den meisten Experten wird dieses „kalte“ Verfahren und eine möglichst schonende Hämostase ohne Anwendung „heißer“ Techniken favorisiert [23,24].

Auch zur Technik der intraoperativen Blutstillung existieren zahlreiche Verfahren wie die bipolare Koagulation, die Umstechungsligatur oder die Gaumenbogennaht [25].

1.2.4. Komplikationen

Die häufigste Komplikation der Tonsillektomie ist die Nachblutung, deren Auftreten in der Literatur mit durchschnittlich 1,5-4% angegeben wird [11] und die eine Mortalitätsrate von 1:20 000 besitzt. Dabei existiert in der Literatur jedoch eine erhebliche Schwankungsbreite bezüglich der Nachblutungshäufigkeit [24]. Es hat sich

eine Unterscheidung in Primär- und Sekundärnachblutung durchgesetzt [26]. Während die primäre Blutungskomplikation in den ersten 24 Stunden nach Operation auftritt, wird die Sekundärnachblutung ab dem zweiten postoperativen Tag beobachtet. Als Ursache für diese spätere Komplikation wird die Lösung von Fibrinbelägen von den Tonsillenbetten betrachtet. Gerade in den ersten postoperativen Tagen berichten die Patienten über teils ausgeprägte Schmerzen. Von der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Schmerztherapie (DIVS) e.V. wird die Tonsillektomie als Eingriff mit hoher zu erwartender Schmerzintensität (WHO Grad III) eingeordnet [27]. Diese ausgeprägte Schmerzsymptomatik führt nicht nur zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität des Patienten, sondern auch zu einer unzureichenden Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme mit drohender Exsikkose. Die klinische Erfahrung zeigt, dass die höchsten Schmerzintensitäten am Nachmittag des OP-Tages sowie in den Morgenstunden nach dem Aufstehen bestehen.

1.3. postoperative Schmerztherapie

Laut der S3-Leitlinie „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“ (AWMF-Register Nr. 041/001, Stand: 21.05.2007) wird für die Therapie leichter Schmerzen die Gabe von NSAR, bei mittelstarken bis starken Schmerzen der Einsatz von Opioiden in Kombination mit einem NSAR empfohlen [27]. Dabei soll die Verwendung nicht-steroidaler Antirheumatika der Einsparung von Opioiden dienen. Für die Schmerztherapie nach Tonsillektomie können u.a. Paracetamol, Diclofenac, Metamizol sowie Oxycodon verwendet werden.

1.3.1. Erfassung der Schmerzstärke

Eine suffiziente postoperative Schmerztherapie ist aus verschiedenen Gründen unerlässlich. Zum einen fördert ein geringer postoperativer Schmerz die Zufriedenheit des Patienten und die postoperative Genesung, zum anderen ist eine standardisierte postoperative Analgesie Bestandteil eines ganzheitlichen Behandlungskonzeptes und Merkmal der Qualitätssicherung. Zur Dokumentation der Schmerzen werden nach einer Operation eindimensionale Skalen gefordert. Dabei stehen die visuelle Analogskala (VAS), die verbale Ratingskala (VRS), sowie die numerische Ratingskala (NRS) zur Verfügung [27]. Alle erwähnten Skalen erfordern eine Selbsteinschätzung des Patienten und sind damit subjektiv geprägt, ermöglichen jedoch einerseits einen

Vergleich verschiedener Schmerztherapiekonzepte als auch eine Beurteilung des Verlaufs der Schmerzen.

1.3.2. Analgetika

1.3.2.1. Paracetamol

Paracetamol ist ein Arzneistoff aus der Gruppe der Nicht-Opioid-Analgetika mit guter antipyretischer und analgetischer, jedoch fehlender antiinflammatorischer Wirkung. Die Bezeichnung wurde vom chemischen Namen Para-Acetylamino-Phenol abgeleitet. Paracetamol wird seit seiner Markteinführung 1956 als Medikament gegen leichte bis mäßig starke Schmerzen sowie bei Fieber angewandt. Es wirkt sowohl durch selektive Hemmung der Cyclooxygenase, Isoenzym COX-2, als auch im endogenen Cannabinoid-System als Anandamid-Wiederaufnahmehemmer. Nach oraler Applikation erfolgt eine rasche Resorption im Magen-Darm-Trakt mit einer Bioverfügbarkeit von bis zu 90% und einem Erreichen der maximalen Plasmakonzentration t_{max} nach 30-60 min. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 1-3 h und es erfolgt eine Ausscheidung über den Urin nach rein hepatischer Metabolisation. Relative oder absolute Anwendungsbeschränkungen ergeben sich bei schwerem Leberversagen, dem Gilbert-Meulengracht-Syndrom, chronischem Nierenversagen (Creatinin-Clearance unter 10ml/min) oder einem chronischem Alkoholabusus [28]. Überdosierungen sind gerade wegen der Lebertoxizität zu vermeiden.

Paracetamol steht in Tablettenform in verschiedenen Stärken, als Suppositorium zu 75 mg, 125 mg, 250 mg und 500 mg oder als Kurzinfusion (Perfalgan®) zu 1 g zur Verfügung, wobei die Tagesmaximaldosis von 4 g nicht überschritten werden darf. Aufgrund seiner guten Verträglichkeit und verschiedener Applikationsformen eignet es sich hervorragend als standardisiertes Bedarfsanalgetikum nach Tonsillektomie.

1.3.2.2. Diclofenac

Diclofenac ist ein NSAR aus der Gruppe der Arylessigsäure-Derivate, das in Form seines Natriumsalzes (Diclofenac-Natrium) angewandt wird. Die schmerzstillende Wirkung beruht auf einer nichtselektiven Hemmung der Cyclooxygenasen 1 und 2. Die Tageshöchstdosis für Diclofenac-Natrium beträgt 150 mg und sollte auf zwei bis drei Einzeldosen aufgeteilt werden.

Diclofenac darf nicht bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff bzw. bei bekannten bronchospastischen Reaktionen nach der Einnahme von Acetylsäure und anderen NSAR in der Vergangenheit angewandt werden. Zu den weiteren Kontraindikationen zählen u.a. ungeklärte Blutbildungsstörungen, das gehäufte Auftreten peptischer Ulcera in der Eigenanamnese sowie schwere Leber- und Nierenfunktionsstörungen.

Zu den typischen Nebenwirkungen gehören Beschwerden des Magen-Darm-Traktes wie Übelkeit, Erbrechen und Blähungen. Selten kommt es zur Bildung gastrointestinaler Ulcera bis hin zu Blutungen und Perforationen. Sehr selten werden Störungen der Blutbildung (Panzytopenie, Agranulozytose u.a.) bzw. Leberfunktionsstörungen (Transaminasenerhöhung) beobachtet.

Mit Voltaren® Dispers und Voltaren® Resinat stehen zwei orale Präparate des Wirkstoffes Diclofenac unterschiedlicher Pharmakokinetik zur Verfügung.

Voltaren® Dispers ist eine Tablette zur Herstellung einer Suspension zur oralen Einnahme und enthält 46,5 mg Diclofenac (entsprechend 50 mg Diclofenac-Natrium). Der Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration t_{max} beträgt 0,33 h. Ungefähr 120 min nach Einnahme wird eine Plasmakonzentration von 1000 nmol/l unterschritten [29]. Grund ist eine rasche Anreicherung im sauren Milieu.

Voltaren® Resinat beinhaltet 145,6 mg Diclofenac-Colestyramin (entsprechend 75 mg Diclofenac-Natrium) in einer Hartkapsel. Durch die retardierte Wirkstofffreisetzung wird nach $t_{max} = 1,25$ h eine maximale Plasmakonzentration erreicht. Diese beträgt ungefähr ein Drittel der Äquivalenzdosis von Voltaren® 50 mg [30].

1.3.2.3. Metamizol

Metamizol gehört chemisch zu den Pyrazolonderivaten und wird der Gruppe der nichtsauren Nicht-Opioidanalgetika zugeordnet. Unter diesen besitzt es die höchste analgetische und antipyretische Potenz. Metamizol greift ebenfalls in den Arachidonsäurestoffwechsel ein, zusätzlich besitzt es eine zentral wirksame analgetische Wirkung [31]. In Form seines Natriumsalzes wird es in unterschiedlichen Darreichungsformen (Tabletten, Tropfen, Injektionslösung etc.) zur Therapie starker akuter oder chronischer Schmerzen, bei Koliken sowie bei hohem Fieber angewandt.

Metamizol darf u.a. nicht bei Störungen der Knochenmarkfunktion, bei genetisch bedingtem Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel, bei akuter hepatischer Porphyrie sowie im dritten Schwangerschaftstrimenon verschrieben werden.

Als seltene Nebenwirkungen werden anaphylaktische Reaktionen unterschiedlichen Ausmaßes, hypotensive Beschwerden sowie sehr selten Störungen der Hämatopoese (z.B. Leukopenie, Agranulozytose) genannt [32].

In der postoperativen Schmerztherapie nach Tonsillektomie findet Metamizol als Novaminsulfon® 500 mg/ml Verwendung. Der Vorteil besteht hier in der Darreichungsform als Tropfen, die eine minimale Beeinträchtigung des Patienten bei oraler Einnahme des Präparates ermöglichen soll.

1.3.2.4. Oxycodon

Oxycodon ist ein stark wirksames Opioid-Analgetikum und wird zur Behandlung starker bis sehr starker Schmerzen der WHO-Gruppe III angewandt. Daher ist es insbesondere zur Behandlung starker zu erwartender postoperativer Schmerzen geeignet. Oxycodon wirkt als Agonist an den zentralen Opioidrezeptoren, wobei die analgetische Potenz das Zweifache von Morphin beträgt. Nach oraler Aufnahme beträgt die Bioverfügbarkeit 60 bis 90% und die maximale Plasmakonzentration t_{max} des retardierten Präparates ca. 3 h. Die Eliminationshalbwertszeit für die Retard-tabletten beträgt 4 bis 5 h, dabei werden Steady-State-Werte nach etwa 1 Tag erreicht. Nach hepatischer Metabolisation über das P450-Cytochrom-System erfolgt eine Ausscheidung über Stuhl und Urin [33]. Bei Anwendung des Oxycodons kommt es zu den klassischen Opioid-Nebenwirkungen, wobei die Obstipation mit bis zu 90% am häufigsten auftritt und die sehr viel seltenere Atemdepression die größte klinische Relevanz besitzt.

Laut der S3-Leitlinie „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“ besteht für die Schmerztherapie nach Tonsillektomie folgende Empfehlung: *„Bei starken Schmerzen soll eine Schmerzbekämpfung mittels eines Opioides in Kombination mit einem Nichtopioid erfolgen, GoR: A“* [27].

2. Material und Methoden

2.1. Patienten

In einer retrospektiven Analyse wurden alle erwachsenen Patienten, bei denen vom 01.01.2012 bis 31.12.2015 eine Tonsillektomie in der HNO-Klinik des AMEOS Klinikums Halberstadt durchgeführt wurde, ausgewertet. Bei stationärer Aufnahme wurde vom indikationsstellenden Arzt ein Analgetikaregime mit prä- und postoperativer Analgesie festgelegt und mit dem Patienten besprochen. Dabei wurde in der HNO-Klinik Halberstadt regelmäßig eine Zweifachkombination aus NSAR und einem Analgetikum einer anderen Wirkstoffgruppe (Pyrazolonderivat, Opioid) verwendet. Dieses Vorgehen folgte im Wesentlichen den Empfehlungen der S3-Leitlinie „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“ [27], wobei die analgetische Therapie bei starken Schmerzen mit der Kombination eines Opioids mit einem Nichtopioid erfolgen sollte. Als Bedarfsanalgetikum wurde standardmäßig Paracetamol verwendet, da dieses sowohl oral als auch intravenös appliziert werden kann.

Am Operationstag erhielten die Patienten eine präoperative Analgesie in Gruppe II und III zusammen mit der durch den Anästhesisten zuvor festgelegten Prämedikation. Am Nachmittag des Operationstages erfolgte im Rahmen der postoperativen Visite durch den diensthabenden Arzt eine Dokumentation des Schmerzes anhand der NRS. Ab dem ersten postoperativen Tag wurden die Patienten während der morgendlichen Visite nach Einnahme der Frühmedikation durch den Stationsarzt nach ihren Schmerzen befragt und ebenfalls eine Dokumentation mittels NRS vorgenommen. Standardmäßig erfolgte eine Dokumentation der Bedarfsmedikation durch die Pflegekräfte der Station gemäß Expertenstandard. Dabei wurde der Patient aufgefordert, die empfundenen Schmerzen auf einer Skala von 0 („gar keine Schmerzen“) bis 10 („stärkste vorstellbare Schmerzen“) einzuschätzen. Eine entsprechende Dokumentation erfolgt in der Kurve des Patienten.

2.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Als Einschlusskriterien für die retrospektive Analyse wurden definiert:

- vollendetes 18. Lebensjahr
- beidseitige Tonsillektomie in ITN mittels Schere und Raspatorium
- reguläre, dokumentierte Gabe von zwei Analgetika sowie eines Bedarfsanalgetikums über sechs postoperative Tage

Ausschlusskriterien für die Studie waren folgende:

- Kinder und Jugendliche vor vollendetem 18. Lebensjahr
- Tonsillektomie in LA
- einseitige Tonsillektomie oder Kombination mit einem weiteren operativen Verfahren
- Tonsillektomie mittels Coblationstechnik
- Verwendung eines einzelnen Analgetikums
- Entlassung aus dem stationären Aufenthalt vor dem sechsten postoperativen Tag (gegen ärztlichen Rat)
- Durchführung einer Rest-Tonsillektomie während des stationären Aufenthaltes

Nach Erfassung der Dokumentation aller im oben genannten Zeitraum operierten Patienten erfolgte eine Selektion anhand der Ein- und Ausschlusskriterien, wobei Patientengruppen mit den drei häufigsten Analgetikakombinationen definiert werden konnten:

- Gruppe I: Diclofenac dispers 50 mg dreimal täglich per os plus Metamizol viermal täglich 1000 mg per os
- Gruppe II: Diclofenac retard 75 mg zweimal täglich per os plus Metamizol viermal täglich 1000 mg per os
- Gruppe III: Diclofenac retard 75 mg zweimal täglich per os plus Oxycodon retard 10 mg zweimal täglich per os.
- Bedarfsanalgetikum: Paracetamol 1000 mg per os oder per infusionem in allen drei Gruppen

In der Gruppe II und III erfolgte die Gabe des retardierten Analgetikums stets zusammen mit der Prämedikation.

	Prämedikation, 1 h präoperativ	OP, Aufwachraum, Station	Abend des OP-Tages
Gruppe I	keine	standardisiertes	Voltaren dispers, Novaminsulfon-Tropfen
Gruppe II	Voltaren resinat	OP-Verfahren, individuelles	Voltaren resinat, Novaminsulfon-Tropfen
Gruppe III	Voltaren resinat, Oxycodon retard	Narkoseverfahren	Voltaren resinat, Oxycodon retard

Tab. 1: Darstellung der Medikationszeitpunkte in den drei Analgetikagruppen

Ziel der Untersuchung war es einerseits, den Vorteil eines bzw. zweier retardiert wirkender Medikamente in der Schmerztherapie am Nachmittag des OP-Tages sowie in den Morgenstunden nachzuweisen. Andererseits sollte überprüft werden, ob die Gabe eines Opiates für den Patienten einen Vorteil in der Schmerztherapie nach TE erbringen kann.

2.3. Datenbanken und Statistik

Alle Patientendaten wurden in einer Tabelle mit dem Programm Microsoft Excel (Version 2017) erfasst. Eine statistische Analyse erfolgte mit IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Version 24.0.

Im Rahmen der Datenerhebung wurden folgende Parameter registriert:

- Geschlecht
- Alter zum Entlassungszeitpunkt
- Altersgruppe zum Entlassungszeitpunkt
- Monat der Operation
- Jahresabschnitte der Operation
- verwendete Analgetika

- Umstellung der postoperativen Schmerztherapie
- Schmerzstärke anhand der NRS an den Tagen 0 (OP-Tag) bis 6 (Entlassungstag)
- Anzahl der abgeforderten Bedarfsanalgetika an den Tagen 0 (OP-Tag) bis 6 (Entlassungstag)
- Nachblutungseignis
- Primär- oder Sekundärnachblutung
- Verfahren zur Blutstillung: Konservativ oder operativ
- Medikamentennebenwirkungen
- Art der Nebenwirkung

Zur statistischen Datenanalyse erfolgte zunächst eine Charakterisierung der Patientengruppen mittels deskriptiver Statistik. Bei Testung von kategorialen Daten auf Gruppenunterschiede (z.B. Verteilung von Altersgruppen und Geschlecht in den drei Analgetikagruppen) wurde der Chi-Quadrat-Test angewandt. Metrische Variablen wurden beim Vergleich zwischen zwei Gruppen (z.B. Einfluss des Geschlechts auf NRS und Bedarfsanalgetika) mittels Mann-Whitney-Test verglichen, bei mehr als zwei Gruppen (z.B. Einfluss der Altersgruppen auf NRS und Bedarfsanalgesie) entsprechend mittels Kruskal-Wallis-Test.

Bezüglich des Hauptziels der Arbeit, der Bewertung der Wirksamkeit der Schmerztherapie, erfolgte dann zunächst ein einfacher Vergleich der NRS-Werte und der Menge der abgeforderten Einheiten an Bedarfsanalgesie zwischen den drei Analgetikagruppen mittels Kruskal-Wallis-Test. Um einen möglichen verzerrenden Einfluss der unterschiedlichen Geschlechtsverteilung in den Analgetikagruppen zu verhindern, erfolgte des Weiteren eine zweifaktorielle Varianzanalyse (analysis of variance, ANOVA) mit den Faktoren Analgetikagruppe und Geschlecht.

Zusätzlich zu den zeitpunktweisen Vergleichen der drei Gruppen erfolgte eine Varianzanalyse für wiederholte Messungen, welche den kompletten Zeitverlauf zwischen den drei Gruppen unter Berücksichtigung des Geschlechts verglich.

Für die Tests wurde jeweils ein Signifikanzlevel von $p < 0,05$ angenommen.

2.4. Operatives Vorgehen und Narkosetechnik

Die Operation wurde stets in klassischer, „kalter“ Technik mittels Schere und Raspatorium durchgeführt. Nach Intubation erfolgte die Lagerung in unterstützter Reklination und das Einsetzen des Mundsperrers nach McIvor. Die Tonsille wurde mit einer Zange gefasst und der Schleimhautschnitt im Bereich des vorderen Gaumenbogens durchgeführt. Nach Darstellung des oberen Tonsillenpols erfolgte die stumpfe Präparation entlang der Kapsel vom oberen zum unteren Pol. Die Tonsille wurde vom unteren Pol mit dem Tonsillenschnürer abgesetzt. Die Blutstillung erfolgte durch Tupferdruck und bipolare Koagulation.

Die Eingriffe wurden stets in Intubationsnarkose durchgeführt. Sowohl die Wahl des intraoperativen Schmerzmittels im Rahmen der Narkose als auch die postoperative Analgesie im Aufwachraum erfolgten individuell unterschiedlich. Eine Verlegung aus dem Aufwachraum auf die periphere Station erfolgte stets bei Angabe von Schmerzen unter 5 anhand der NRS.

2.5 Nachblutung

Im Falle einer Nachblutung kamen bei den erwachsenen Patienten zunächst konservative Maßnahmen in Betracht. Dabei wurde versucht, eine Blutstillung mittels Tupferdruck, Spülung mit einem Antifibrinolytikum, bipolarer Koagulation oder Unterspritzung mit einem Vasokonstringens herbeizuführen. Gelingt dies nicht bzw. war der Patient unzureichend kooperativ, so erfolgte eine operative Blutstillung in Intubationsnarkose. Gemäß der geltenden Klassifikation [25] erfolgte eine Aufteilung der Blutungen in Primär- (<24 h postoperativ) und Sekundärblutung (>24 h postoperativ).

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Vom 01.01.2012 bis 31.12.2015 wurde bei insgesamt 499 erwachsenen Patienten eine Tonsillektomie durchgeführt. Ausgeschlossen wurden 68 Patienten, die nur ein einzelnes Analgetikum oder ein alternatives Bedarfsanalgetikum erhielten. Insgesamt 12 Patienten verließen die Klinik gegen ärztlichen Rat vor dem sechsten postoperativen Tag. Bei drei Patienten wurde die Tonsillektomie mit einem anderen operativen Verfahren verbunden bzw. durchgeführt. In zwei Fällen wurde ein Tonsillenresiduum während des stationären Aufenthaltes entfernt. Nach Anwendung der Ausschlusskriterien verblieben insgesamt 414 Patienten im Alter von 18 bis 77 Jahren (Mittelwert 34,0 Jahre), davon 119 Männer (28,7%) und 295 Frauen (71,3%).

Eine Verteilung auf die Monate, in denen die Operation stattfand, ergab eine leichte Häufung in den Monaten Januar bis März und die geringsten Fallzahlen in den Monaten August und Dezember.

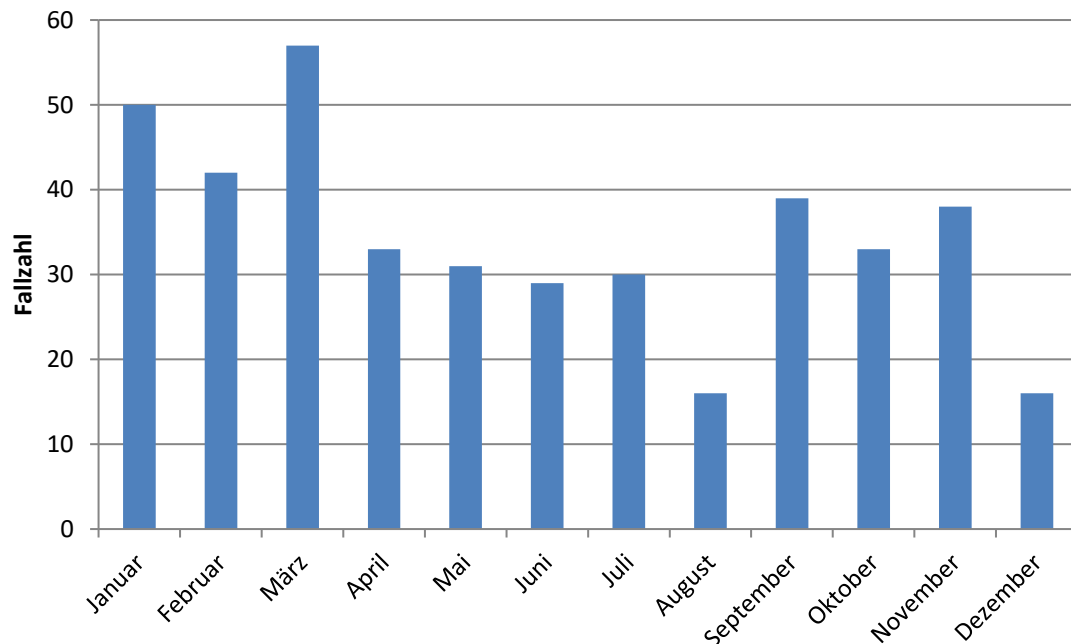


Abb. 3: Aufteilung der Patientenzahlen auf Monate

Nach Einteilung in drei Jahresabschnitte ergab sich eine leichte Häufung der OP-Zahlen in den gemäßigten Jahresabschnitten Frühjahr/Herbst gegenüber den kalten Wintermonaten. Die geringsten Fallzahlen fanden sich in den Sommermonaten.

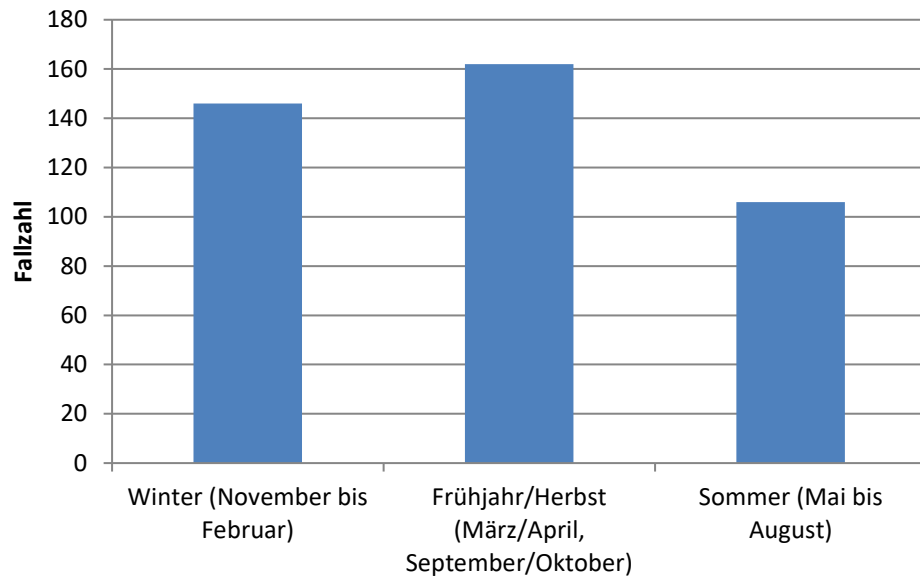


Abb. 4: Aufteilung der Patientenzahlen auf Jahresabschnitte

Eine Aufteilung in drei Altersgruppen erbrachte eine starke Dominanz der jüngsten Patientengruppe (18 bis 34 Jahre) und die geringsten Fallzahlen in der Gruppe der über 50-Jährigen.

Altersgruppe	Fallzahl
18 bis 34 Jahre	257
35 bis 49 Jahre	99
≥ 50 Jahre	58

Tab. 2: Aufteilung der Patientenzahlen auf drei Altersgruppen

3.1.1 Vergleich Alter und Geschlecht in Analgetikagruppen

Für die weiteren Berechnungen erfolgte ein Ausschluss der Patienten, bei denen eine Umstellung der Analgetikatherapie während der Behandlung erfolgen musste (74 Patienten). Dementsprechend verbleiben 340 Patienten für die weitere Analyse.

Ausschlusskriterium	Ausgeschlossene Fälle	Fallzahl
einzelnes Analgetikum bzw. alternatives Bedarfsanalgetikum	499 - 68	431
Entlassung gegen ärztlichen Rat	- 12	419
anderes operatives Verfahren	- 3	416
Entfernung eines Tonsillenresiduums	- 2	414
Umstellung der Analgetikatherapie	- 74	340

Tab. 3: Übersicht über Ausschlusskriterien

Bezüglich der Geschlechtsverteilung ergab sich in Gruppe I ein Verhältnis von 33% Männern (38 Patienten) zu 67% Frauen (77 Patienten). In Gruppe II fanden sich 23,2% Männer (26 Patienten) und 76,8% Frauen (86 Patienten). Der Gruppe III wurden 42,5% Männer (48 Patienten) und 57,5% Frauen (65 Patienten) zugeordnet. Der Unterschied bezüglich der Geschlechter ist nach Anwendung des Chi-Quadrat-Testes statistisch signifikant ($p=0,009$). Diese Tatsache wird bei der Berechnung der Analgetikawirkung in den drei Gruppen berücksichtigt.

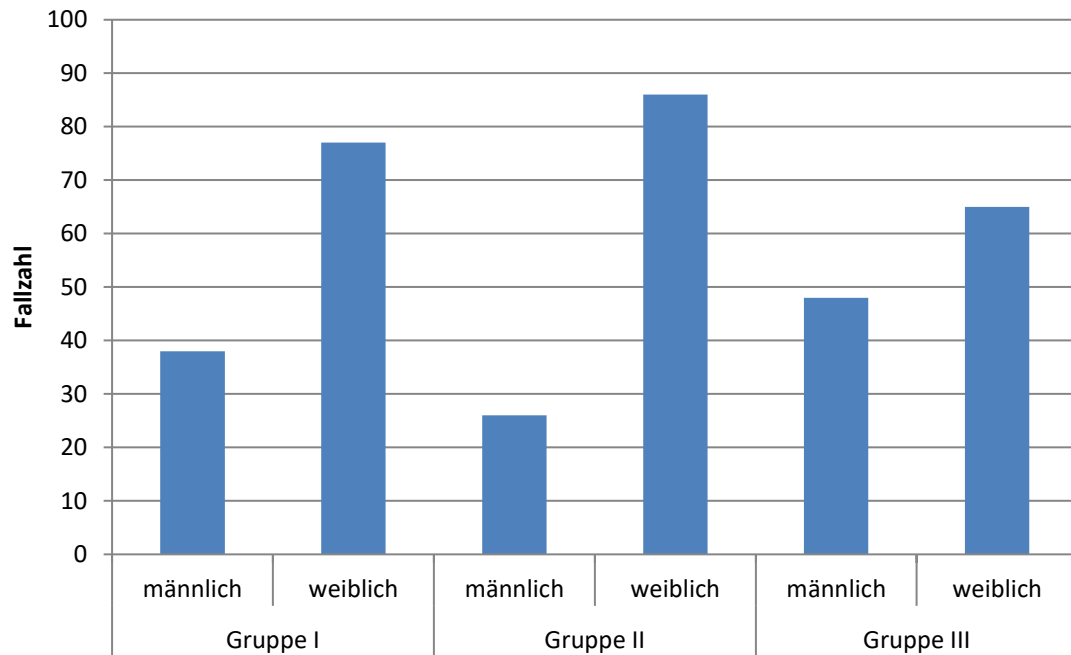


Abb. 5: Geschlechterverhältnis in Analgetikagruppen I bis III

Die Zahl der 18- bis 34-Jährigen betrug in Gruppe I 78 (67,8%), in Gruppe II 66 (58,9%) und in Gruppe III 66 Patienten (58,4%). Von den 35- bis 49-Jährigen befanden sich in Gruppe I 25 (21,7%), in Gruppe II 24 (21,4%) und in Gruppe III 30 Patienten (26,5%). Der Anteil der über 50-Jährigen betrug in Gruppe I 10,4% (12 Patienten), in Gruppe II 19,6% (22 Patienten) und in Gruppe III 15,0% (17 Patienten). Bezüglich der Verteilung auf die drei Altersgruppen ergab sich eine Gleichverteilung ohne Unterschiede statistischer Signifikanz ($p=0,283$).

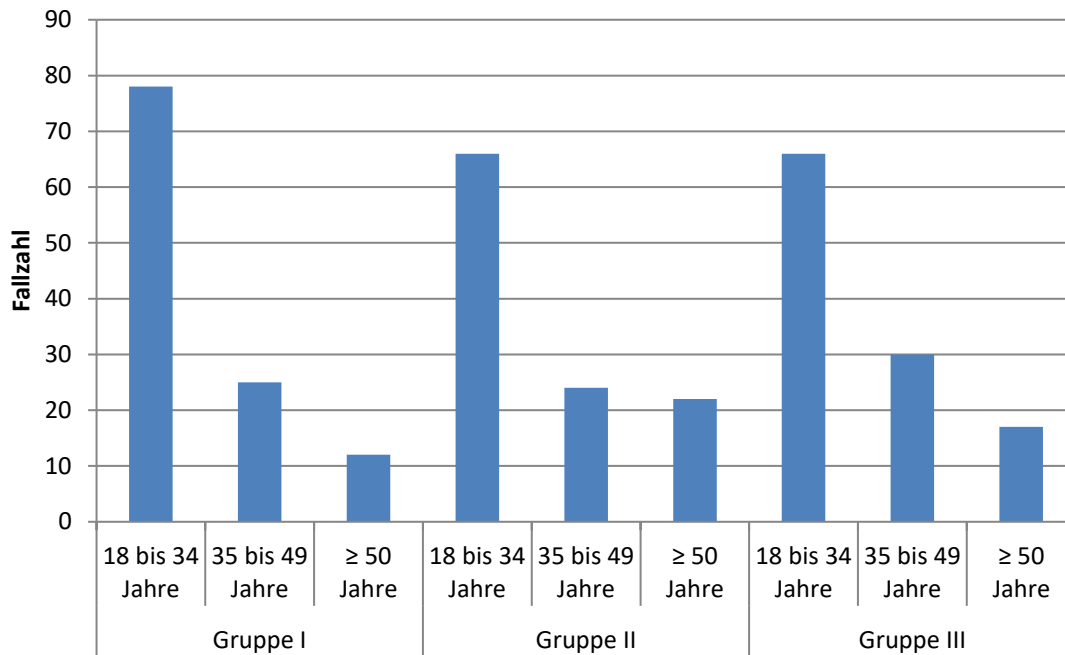


Abb. 6: Aufteilung der Altersgruppen auf Analgetikagruppen

3.1.2 Einfluss des Alters

Die Befragung nach der Schmerzstärke am Operationstag (Tag 0) erfolgte am Nachmittag des Eingriffes. Unter anderem sollte der Effekt einer präoperativen Analgesie mit einem bzw. zwei analgetischen Retardpräparaten untersucht werden. Für die weitere Betrachtung der Analgetikawirkung erfolgte daher ein Ausschluss der Patienten (n=43), die am Operationstag keine präoperative Analgesie in Gruppe II (Voltaren resinat) und Gruppe III (Voltaren resinat und Oxycodon retard) erhielten.

3.1.2.1 Einfluss des Alters auf NRS

Um eine suffiziente Aussage bezüglich der Unterschiede in den drei Analgetikagruppen zu treffen, wurde zunächst der Einflussfaktor „Alter“ auf die Bewertung der Schmerzen anhand der NRS untersucht. Während am OP-Tag in der jüngsten Altersgruppe die höchsten Schmerzwerte angegeben wurden, fanden sich an den Tagen 1 bis 4 in der mittleren Gruppe die geringsten Angaben. Am Entlassungstag wurden nahezu identische Werte in allen Altersklassen angegeben. Nach Anwendung des Kruskal Wallis Tests fand sich an keinem Tag ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den drei Altersgruppen ($p=0,176$ bis $p=0,8$). Somit konnte ein Einfluss des Alters auf die Schmerzangabe in dieser retrospektiven Betrachtung

ausgeschlossen werden. In allen Altersklassen fand sich während der stationären Behandlung ein konsequenter Rückgang der Schmerzwerte in der NRS ohne erneuten Anstieg im Verlauf.

	NRS Tag 0	NRS Tag 1	NRS Tag 2	NRS Tag 3	NRS Tag 4	NRS Tag 5	NRS Tag 6
18 bis 34 Jahre	5,74 ±0,37	4,45 ±0,24	4,52 ±0,25	3,85 ±0,24	3,63 ±0,26	3,25 ±0,26	2,79 ±0,23
35 bis 49 Jahre	5,3 ±0,65	4,15 ±0,36	4,05 ±0,38	3,59 ±0,32	3,29 ±0,38	3,28 ±0,4	2,77 ±0,39
≥ 50 Jahre	5,08 ±0,68	4,47 ±0,51	4,49 ±0,53	3,79 ±0,5	3,6 ±0,43	3,52 ±0,55	2,87 ±0,47

Tab. 4: Mittelwerte und Standardabweichungen der NRS-Werte bei drei Altersgruppen

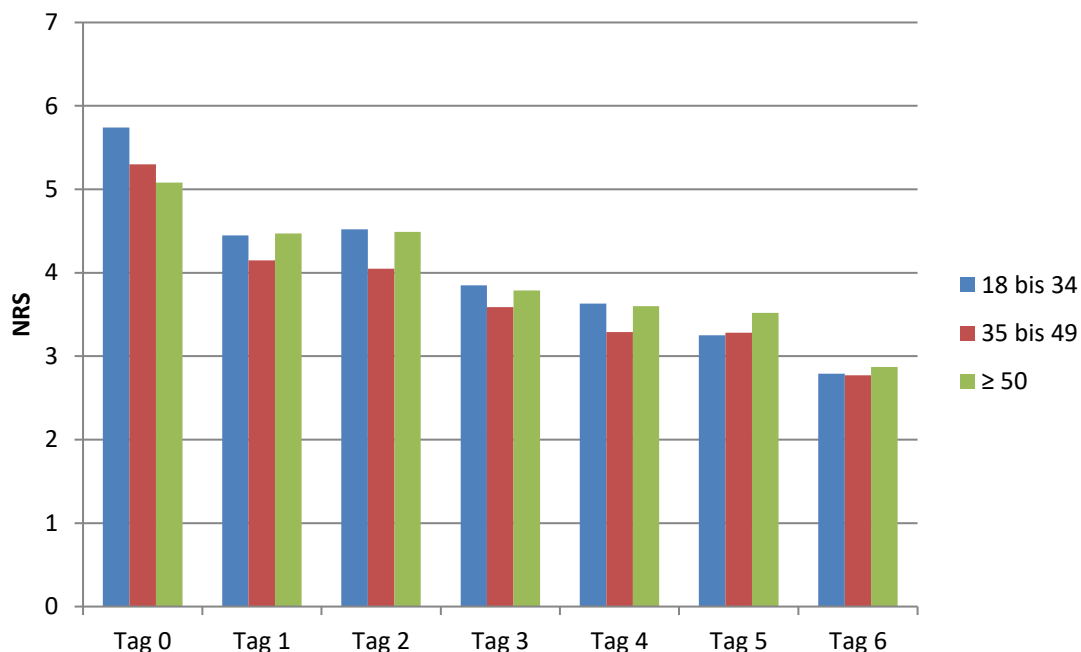


Abb. 7: Mittelwerte der NRS-Werte an den Tagen 0 (OP-Tag) bis 6 im Vergleich zwischen drei Altersgruppen

3.1.2.2 Einfluss des Alters auf Bedarfsanalgesie

Im weiteren Verlauf erfolgte eine äquivalente Analyse bezüglich der Häufigkeit der abgeforderten Bedarfsanalgetika. Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied am ersten postoperativen Tag zwischen den drei Altersgruppen ($p=0,012$). Dabei wurden in der Altersgruppe der über 50-Jährigen signifikant weniger

Bedarfsanalgetika abgefordert. An den anderen Tagen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Altersgruppen. Tendenziell wurden in der jüngsten Altersgruppe die meisten Bedarfsanalgetika abgefordert. Der Verlauf der abgeforderten Bedarfsanalgetika während der stationären Behandlung zeigte in allen Altersklassen einen leichten Anstieg des Bedarfs am vierten und fünften postoperativen Tag.

	Bedarfs-analg. Tag 0	Bedarfs-analg. Tag 1	Bedarfs-analg. Tag 2	Bedarfs-analg. Tag 3	Bedarfs-analg. Tag 4	Bedarfs-analg. Tag 5	Bedarfs-analg. Tag 6
18 bis 34 Jahre	0,67 ±0,12	0,4 ±0,09	0,39 ±0,08	0,37 ±0,09	0,48 ±0,1	0,47 ±0,1	0,09 ±0,04
35 bis 49 Jahre	0,44 ±0,14	0,33 ±0,13	0,39 ±0,15	0,28 ±0,13	0,34 ±0,15	0,33 ±0,14	0,13 ±0,07
≥ 50 Jahre	0,51 ±0,19	0,16 ±0,15	0,31 ±0,17	0,29 ±0,16	0,35 ±0,14	0,31 ±0,17	0,06 ±0,05

Tab. 5: Mittelwerte und Standardabweichungen der Anzahl der abgeforderten Bedarfsanalgetika bei drei Altersgruppen

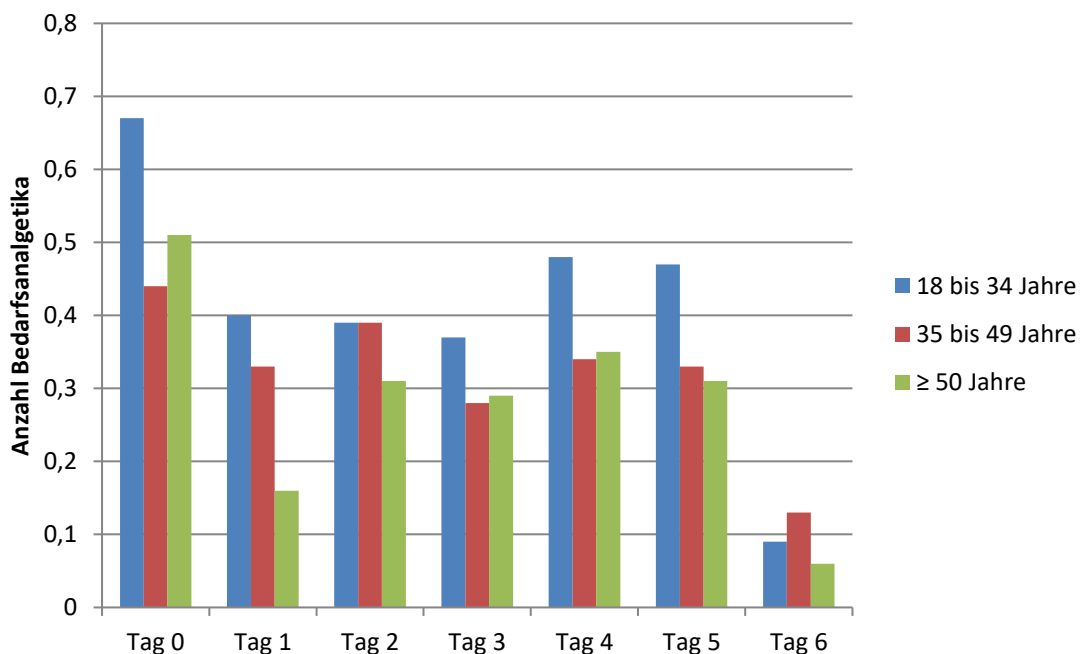


Abb. 8: Mittelwerte der abgeforderten Bedarfsanalgetika an den Tagen 0 (OP-Tag) bis 6 im Vergleich zwischen drei Altersgruppen

3.1.2.3 Einfluss des Alters auf Nachblutungshäufigkeit

Es erfolgte eine Analyse der Nachblutungshäufigkeit in den drei Altersgruppen. Ohne Berücksichtigung des Faktors „Analgesie“ fand sich in Altersgruppe I (18 bis 34 Jahre) eine Nachblutungshäufigkeit von 10,5%. Die Patienten in Altersgruppe II (35 bis 49 Jahre) erlitten in 11,4% eine Nachblutung, während bei den über 50-Jährigen in 7,8% eine Nachblutungsepisode zu verzeichnen war. Die Unterschiede zwischen den drei Gruppen waren statistisch nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test, $p=0,789$).

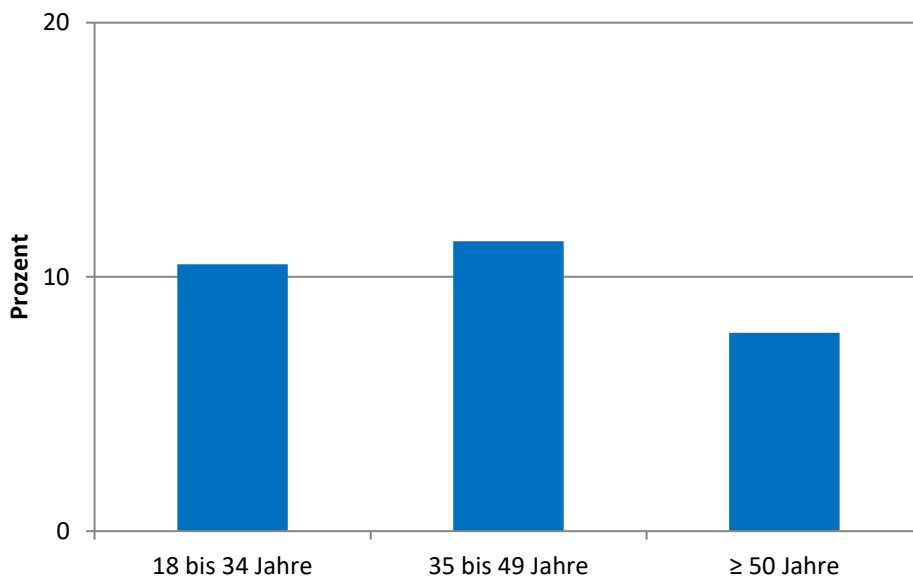


Abb. 9: Vergleich der Nachblutungsraten in den drei Altersgruppen

3.1.3 Einfluss des Geschlechts

Auf Grund des statistisch signifikanten Unterschiedes der Geschlechter in den drei Analgetikagruppen sollte zunächst eine Analyse des Einflusses auf die Parameter „NRS“, „abgeforderte Bedarfsanalgetika“ und „Nachblutungshäufigkeit“ erfolgen.

3.1.3.1 Einfluss des Geschlechts auf NRS

Um eine unterschiedliche Bewertung der Schmerzen anhand der NRS in beiden Geschlechtern zu untersuchen, erfolgte zunächst eine Darstellung der angegebenen Werte bei Männern und Frauen. Außer am Operationstag fand sich eine tendenziell höhere Angabe von Schmerzwerten bei Frauen. Dieser Unterschied war am ersten und zweiten sowie vom vierten bis sechsten postoperativen Tag statistisch signifikant. Der Unterschied am dritten Tag erreicht das Signifikanzniveau nicht ($p=0,058$).

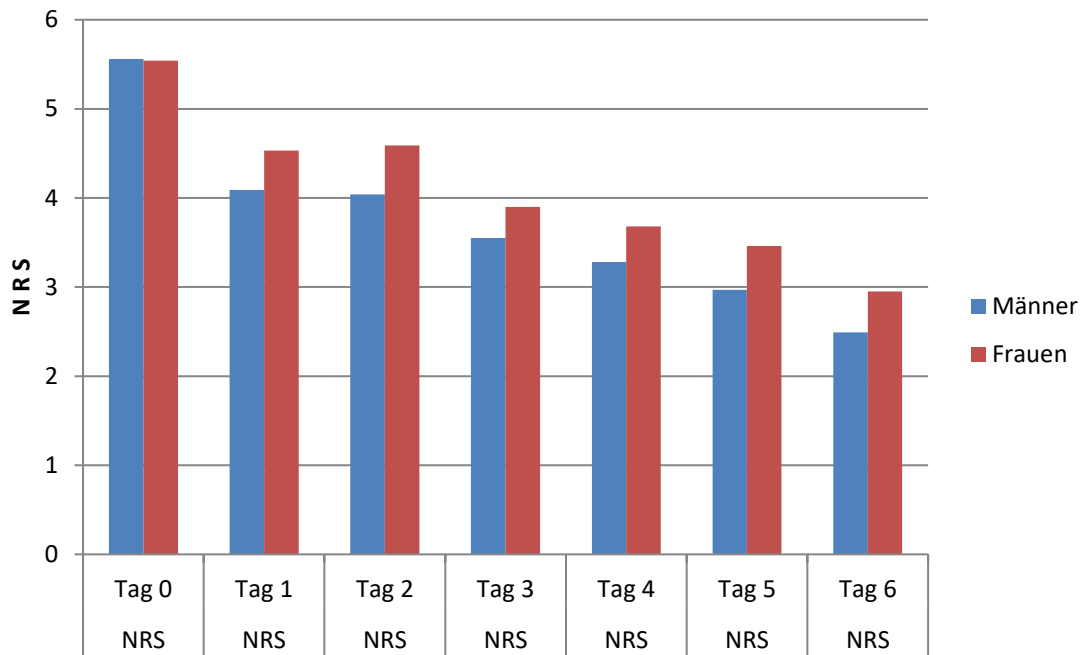


Abb. 10: Vergleich der angegebenen mittleren NRS-Werte zwischen beiden Geschlechtern

3.1.3.2 Einfluss des Geschlechts auf Bedarfsanalgesie

Eine äquivalente Analyse erfolgte zum Vergleich der Anzahl der abgeforderten Bedarfsanalgetika zwischen männlichem und weiblichem Geschlecht.

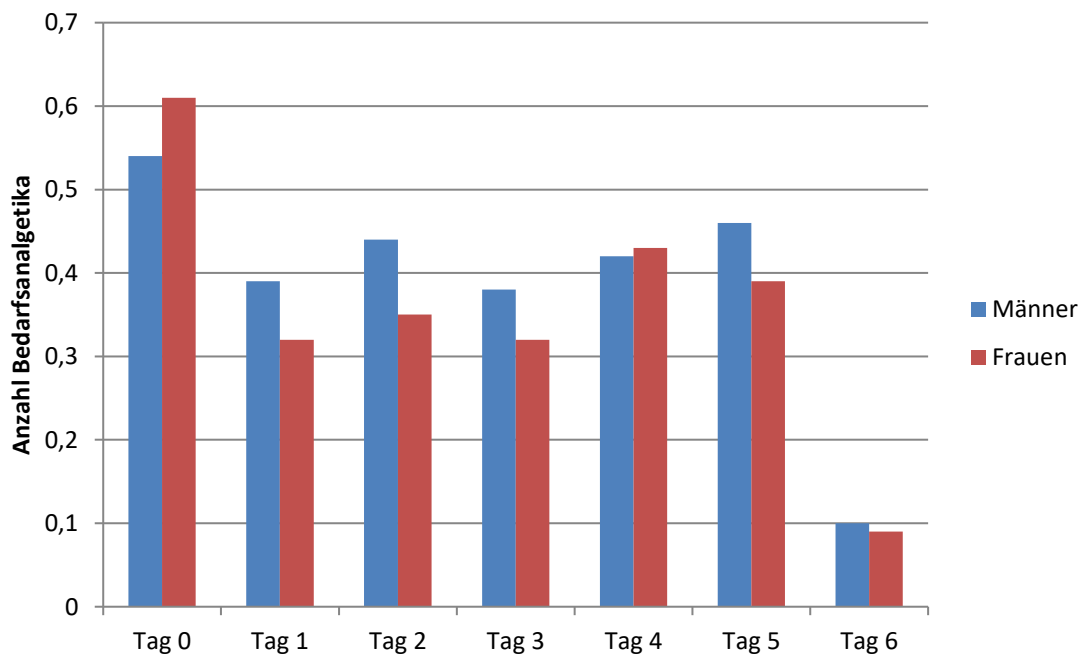


Abb. 11: Vergleich der abgeforderten Bedarfsanalgetika zwischen beiden Geschlechtern

An den Tagen 1, 2, 3, 5 und 6 wurden von den Männern mehr Analgetika abgefordert. Am OP-Tag bestand jedoch bei den Frauen ein erhöhter Bedarf. Dabei konnte zu keinem Zeitpunkt ein Unterschied von statistischer Signifikanz erhoben werden ($p=0,203$ bis $p=0,762$).

3.1.3.3 Einfluss des Geschlechts auf die Nachblutungshäufigkeit

In dieser Studie konnte eine erhöhte Nachblutungsrate bei Männern festgestellt werden. Während lediglich 7,0% der Frauen ($n=16$) eine Nachblutung erlitten, konnte bei 17,0% ($n=19$) des männlichen Kollektivs ein Blutungsereignis festgestellt werden. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p=0,005$).

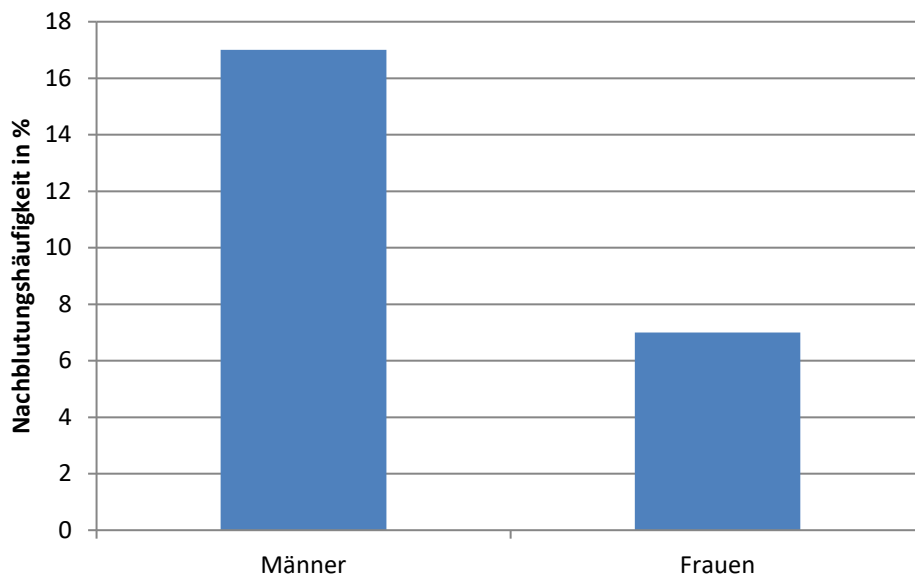


Abb. 12: Nachblutungshäufigkeit in Abhängigkeit vom Geschlecht

3.1.4 Einfluss des Jahresabschnittes auf die Nachblutungshäufigkeit

Zur genaueren Differenzierung der Einflussfaktoren erfolgte abschließend eine Analyse der Nachblutungen in Abhängigkeit vom Jahresabschnitt. Dabei wurde eine Aufteilung der 12 Monate in drei Kategorien vorgenommen: Kalte Wintermonate (November bis Februar), warme Sommermonate (Mai bis August) und mäßige Frühlings- und Herbstmonate (März, April, September, Oktober). Die Nachblutungsrate betrug in den Wintermonaten 7,0% ($n=8$), in den Sommermonaten 9,7% ($n=9$) und in den mäßig warmen Monaten 13,6% ($n=18$). Die Unterschiede waren statistisch jeweils nicht signifikant (Chi-Quadrat Test, $p=0,221$).

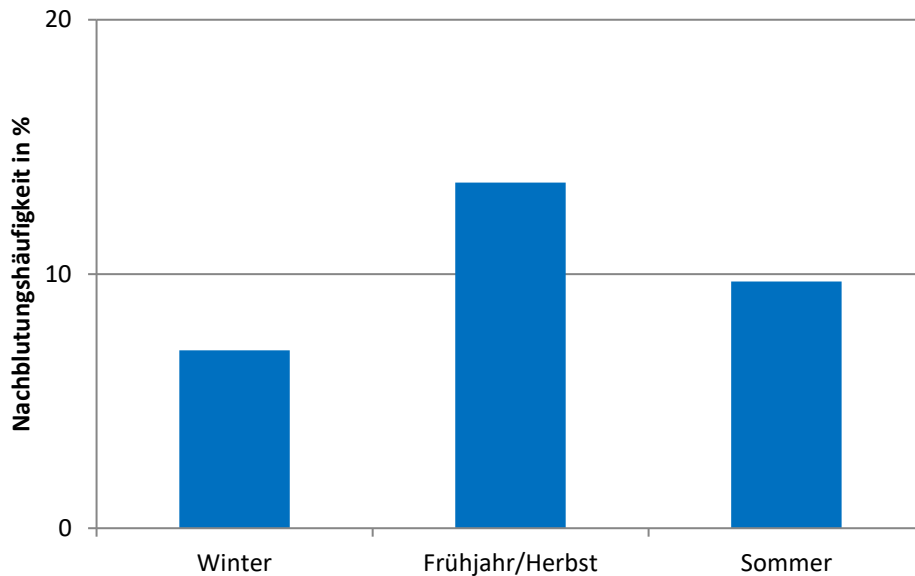


Abb. 13: Vergleich der Nachblutungsraten zwischen den Jahresabschnitten

3.2 Analgetikawirkung

Als Kernanalyse fand ein Vergleich der Analgetikagruppen miteinander statt. Dabei wurden die Parameter „Umstellungsrate“, „Wirksamkeit anhand von Angaben entsprechend der NRS“ und der „Bedarfsanalgesie“ sowie „Nachblutungsrate“ und „Nebenwirkungsprofil“ betrachtet.

3.2.1 Vergleich der Umstellungsraten

Da die Häufigkeit der Umstellung auf eine andere Medikation einen möglichen Rückschluss auf die Zufriedenheit des Patienten bzw. auf die Wirksamkeit der Analgetikatherapie zulässt, erfolgte zunächst ein Vergleich der Umstellungsraten der Analgetikagruppen. Dabei musste in Gruppe I die Therapie in 19% der Fälle, in Gruppe II in 11,8% der Fälle und in Gruppe III in 22,1% der Fälle verändert werden. Insgesamt erfolgte in 17,9% der Fälle eine Anpassung auf ein alternatives Analgetikum bzw. ein komplettes Beenden der Schmerztherapie. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,082$).

	Therapie umgestellt	Therapie belassen
Gruppe I	19% (n=27)	81% (n=115)
Gruppe II	11,8% (n=15)	88,2% (n=112)
Gruppe III	22,1% (n=32)	77,9% (n=113)
gesamt	17,9% (n=74)	82,1% (n=340)

Tab. 6: Vergleich der Umstellungsraten zwischen drei Analgetikagruppen

3.2.2 Einfacher Gruppenvergleich zwischen drei Analgetikagruppen

Zunächst erfolgte ein Vergleich der Analgetikawirkung zwischen den drei Therapiegruppen ohne Berücksichtigung des Einflussfaktors „Geschlecht“ (siehe Kap. 3.1.2). Um einen eventuellen Vorteil einer präoperativen Gabe eines Retardpräparates zu eruieren, wurden die Patienten aus der Analyse ausgeschlossen, die keine analgetische Prämedikation in der Gruppe II (Voltaren resinat) und Gruppe III (Voltaren resinat und Oxycodon retard) erhielten. Einerseits fand die erste Befragung zur Bewertung der Schmerzen anhand der NRS am Nachmittag des OP-Tages statt, zum anderen sollte ein besonderer Fokus auf die Betrachtung der Schmerzen unmittelbar nach dem Eingriff erfolgen (Tag 0).

3.2.2.1 Gruppenvergleich in Bezug auf NRS

Insgesamt konnte im Verlauf des stationären Aufenthaltes in allen drei Gruppen ein deutlicher Rückgang der Schmerzen im Verlauf des stationären Aufenthaltes verzeichnet werden. Die stärksten Schmerzen wurden am Nachmittag des OP-Tages registriert. Die angegebenen Werte betragen hier im Mittel 5,5 (Gruppe II und III) bzw. 5,7 (Gruppe I) ohne statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,154$). Die größte Reduktion der Schmerzen konnte am ersten postoperativen Tag erreicht werden (Δ NRS Gruppe I = 1,2; Δ NRS Gruppe II = 1,0; Δ NRS Gruppe III = 1,4). Am zweiten postoperativen Tag kam es zu einem leichten Anstieg der Schmerzen in Gruppe II und III (Δ NRS=0,1), während in Gruppe I durchschnittlich identische Schmerzen im Vergleich zum Vortag angegeben wurden. Ab dem zweiten postoperativen Tag konnte dann ein kontinuierlicher Rückgang der Schmerzen in allen drei Gruppen verzeichnet werden.

Ein paarweiser Vergleich zwischen den einzelnen Tagen untereinander, inklusive Bonferroni-Korrektur, zeigte hoch signifikante Unterschiede zwischen folgenden Tagen:

Unterschied zwischen..	...und...	Signifikanz
OP-Tag	1. postoperativem Tag	$p < 0,001$ (hoch signifikant)
2. postoperativem Tag	3. postoperativem Tag	$p < 0,001$ (hoch signifikant)
4. postoperativem Tag	5. postoperativem Tag	$p < 0,001$ (hoch signifikant)
5. postoperativem Tag	6. postoperativem Tag	$p < 0,001$ (hoch signifikant)

Tab. 7: Darstellung der Signifikanzunterschiede beim Vergleich der NRS-Werte zwischen zwei Tagen

Kein signifikanter Unterschied bestand lediglich zwischen dem 1. und 2. ($p=1,000$) sowie zwischen dem 3. und 4. ($p=1,000$) postoperativen Tag. Der Verlauf der Schmerzkurven ist in allen drei Gruppen nahezu identisch, signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bestanden zu keinem Zeitpunkt.

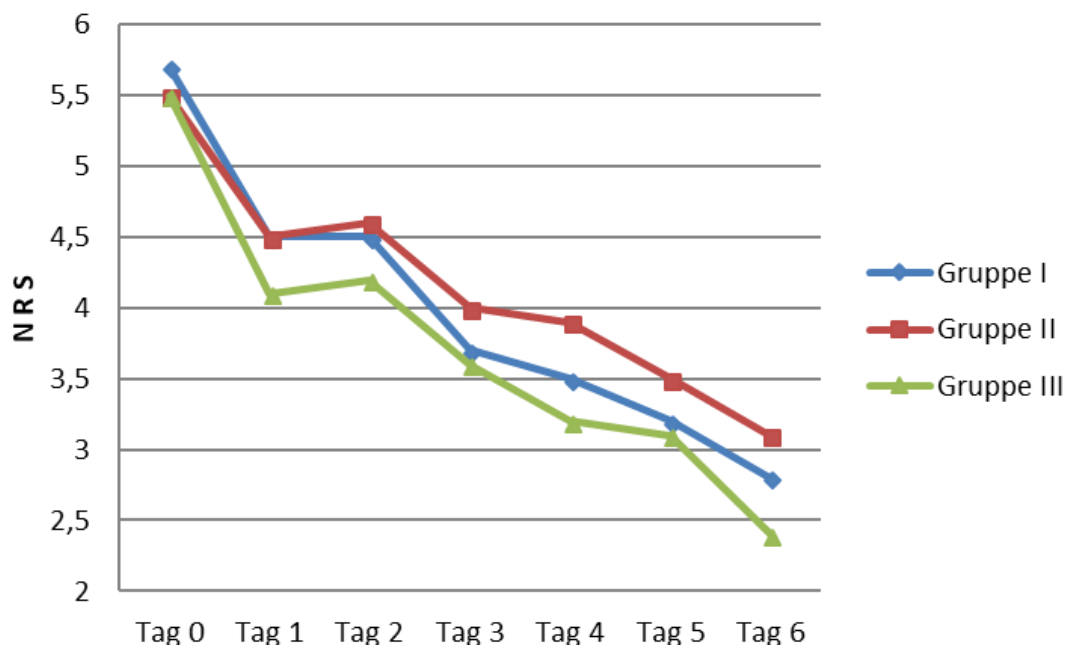


Abb. 14: Verlauf der Angaben anhand der NRS während des stationären Aufenthaltes

Eine Tendenz zu geringeren Werten in der NRS war in Gruppe III zu sehen. Die Mittelwerte lagen während der gesamten Zeit unterhalb derer von Gruppe I und II. Der größte Unterschied fand sich zwischen Gruppe II und III am vierten postoperativen Tag (Δ NRS= 0,6).

Eine erhebliche Streubreite der empfundenen Schmerzen konnte in allen drei Gruppen an allen Tagen des stationären Aufenthaltes gesehen werden. Eine Boxplot-Darstellung der angegebenen Schmerzen findet sich in Abb. 15 bis 21 für den OP-Tag und die weiteren postoperativen Tage 1 bis 6.

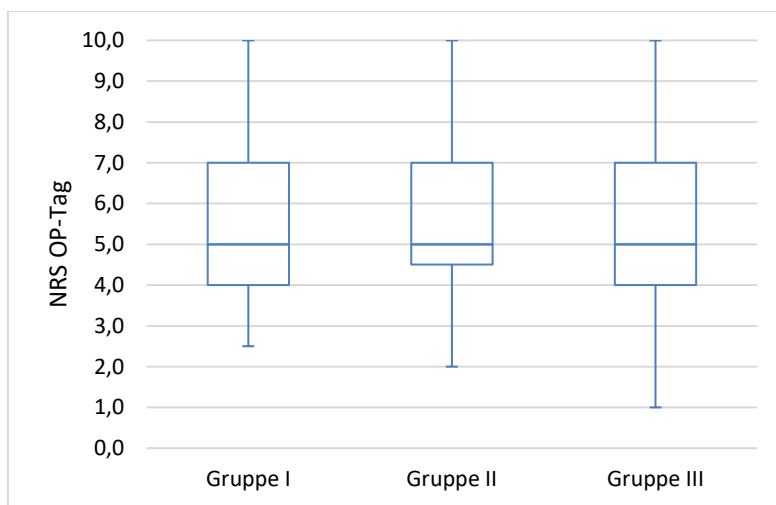


Abb. 15: Darstellung der angegebenen Werte anhand der NRS am OP-Tag

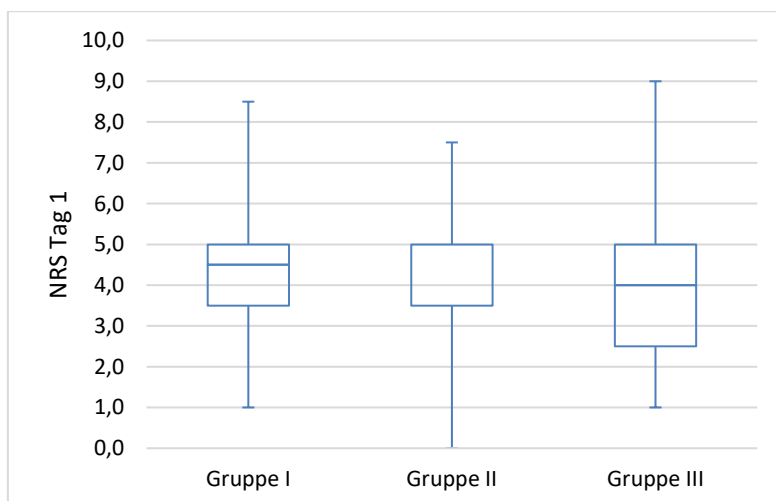


Abb. 16: Darstellung der angegebenen Werte anhand der NRS am ersten postoperativen Tag

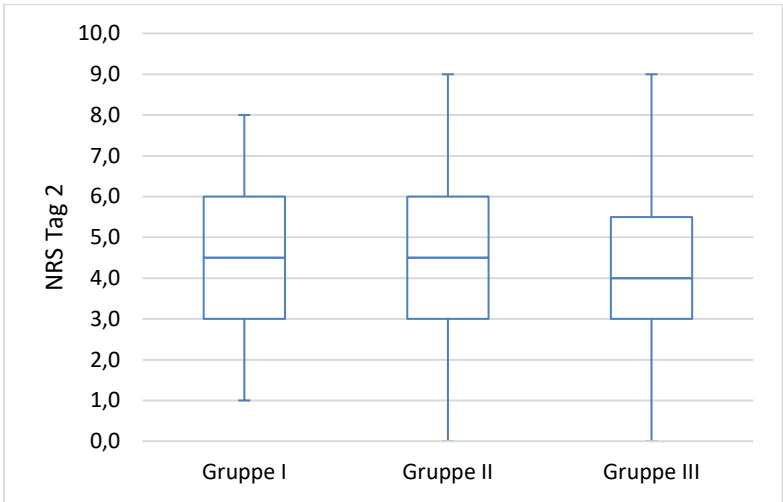


Abb. 17: Darstellung der angegebenen Werte anhand der NRS am zweiten postoperativen Tag

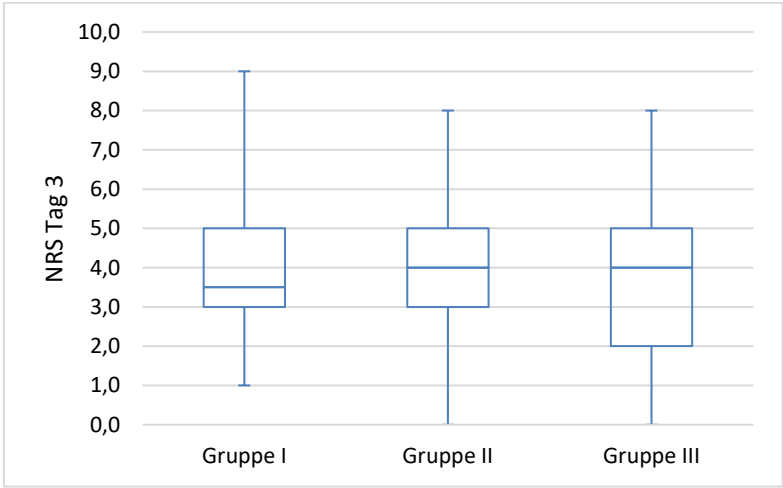


Abb. 18: Darstellung der angegebenen Werte anhand der NRS am dritten postoperativen Tag

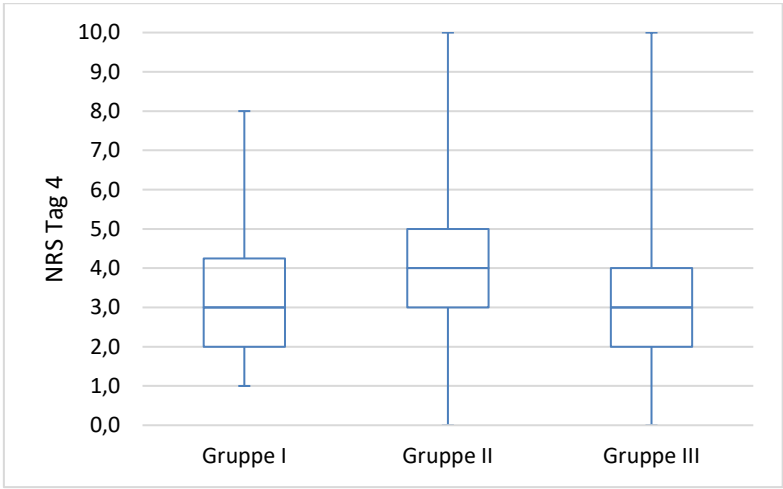


Abb. 19: Darstellung der angegebenen Werte anhand der NRS am vierten postoperativen Tag

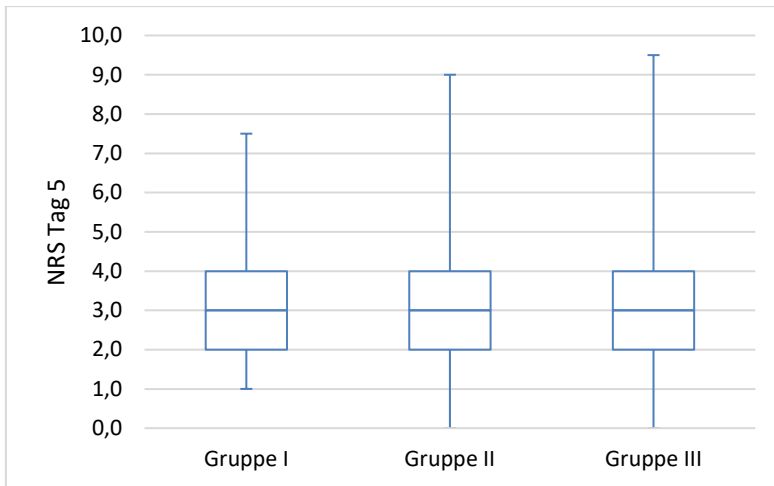


Abb. 20: Darstellung der angegebenen Werte anhand der NRS am fünften postoperativen Tag

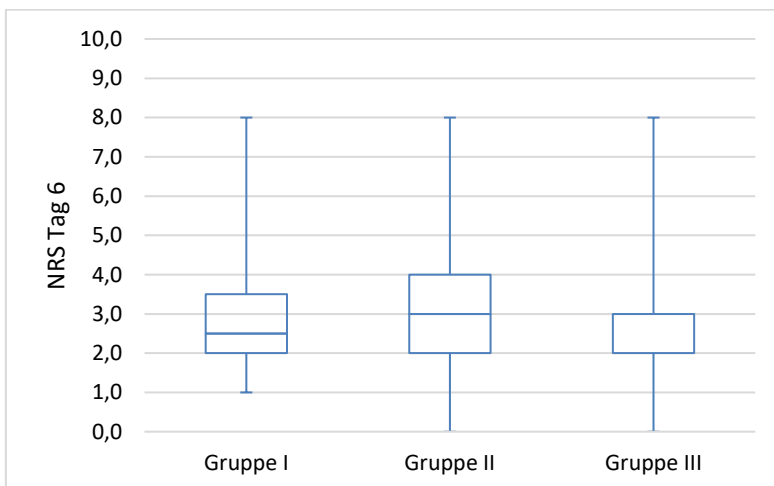


Abb. 21: Darstellung der angegebenen Werte anhand der NRS am sechsten postoperativen Tag

Eine zusätzliche Untersuchung der Angaben anhand der NRS wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit der Schmerztherapie zu betrachten und Unterschiede zwischen den drei Gruppen zu eruieren. Es wurde mit dem Wert von $NRS=4$ eine Grenze bestimmt, die eine ausreichende von einer unzureichenden Schmerzbekämpfung trennen sollte. Dann kamen die prozentualen Verteilungen der Patienten mit Werten von $NRS \geq 4,5$ in den drei Analgetikagruppen zur Untersuchung. Dabei konnte am OP-Tag der größte Anteil von Patienten mit Schmerzen von NRS über 4 in allen drei Analgetikagruppen gesehen werden. Er betrug in den Gruppen I und II über 70%. Dieser Anteil war dann im weiteren Verlauf kontinuierlich rückläufig, zeigte jedoch auch am Entlassungstag noch über 10% an Patienten mit Schmerzwerten größer 4. Es bestand eine tendenzielle Überlegenheit der Gruppe III, insbesondere gegenüber der Gruppe II mit

maximalem Unterschied von 9,7% am ersten postoperativen Tag. Ein statistisch signifikanter Unterschied fand sich zu keinem Zeitpunkt.

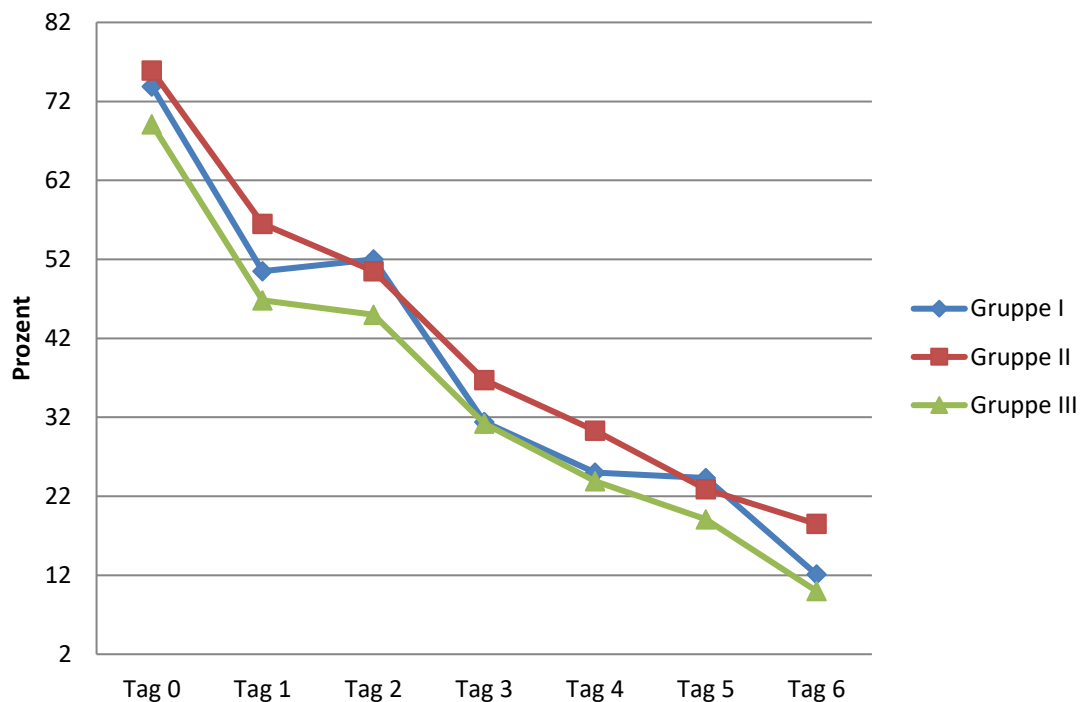


Abb. 22: Darstellung der prozentualen Anteile von Patienten mit Schmerzangaben $NRS \geq 4,5$ in Abhängigkeit von der Analgetikagruppe

3.2.2.2 Gruppenvergleich in Bezug auf Bedarfsanalgesie

Bei Betrachtung der abgeforderten Bedarfsanalgetika konnte in keiner der drei Analgetikagruppen ein konsequenter Rückgang der Bedarfsanalgetika vom OP-Tag bis zum sechsten postoperativen Tag gesehen werden. Die Unterschiede zwischen den drei Gruppen bezüglich der Anzahl der abgeforderten Analgetika betragen zu keinem Zeitpunkt mehr als 0,1. Allen drei Gruppen war ein Anstieg des Analgetikaverbrauchs jenseits des OP-Tages gemein. Während in Gruppe II und III am vierten postoperativen Tag ein steigender Bedarf im Vergleich zum Vortag gesehen werden konnte (Δ Anzahl Bedarfsanalgetika = 0,1), stieg der Bedarf in Gruppe I vom 3. zum 4. (Δ Anzahl Bedarfsanalgetika = 0,1) sowie vom 4. zum 5. (Δ Anzahl Bedarfsanalgetika = 0,2) postoperativen Tag stetig an. Die geringste Menge an Bedarfsanalgetika wurde am Entlassungstag abgefordert (Anzahl Bedarfsanalgetika Gruppe I bis III = 0,1).

Ein jeweils paarweiser Vergleich der einzelnen Tage konnte signifikante Unterschiede lediglich zwischen dem OP-Tag und dem 1. postoperativen Tag ($p = 0,006$) sowie zwischen 6. und 7. postoperativen Tag ($p < 0,001$) zeigen.

Ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Analgetikagruppen bestand zu keinem Zeitpunkt.

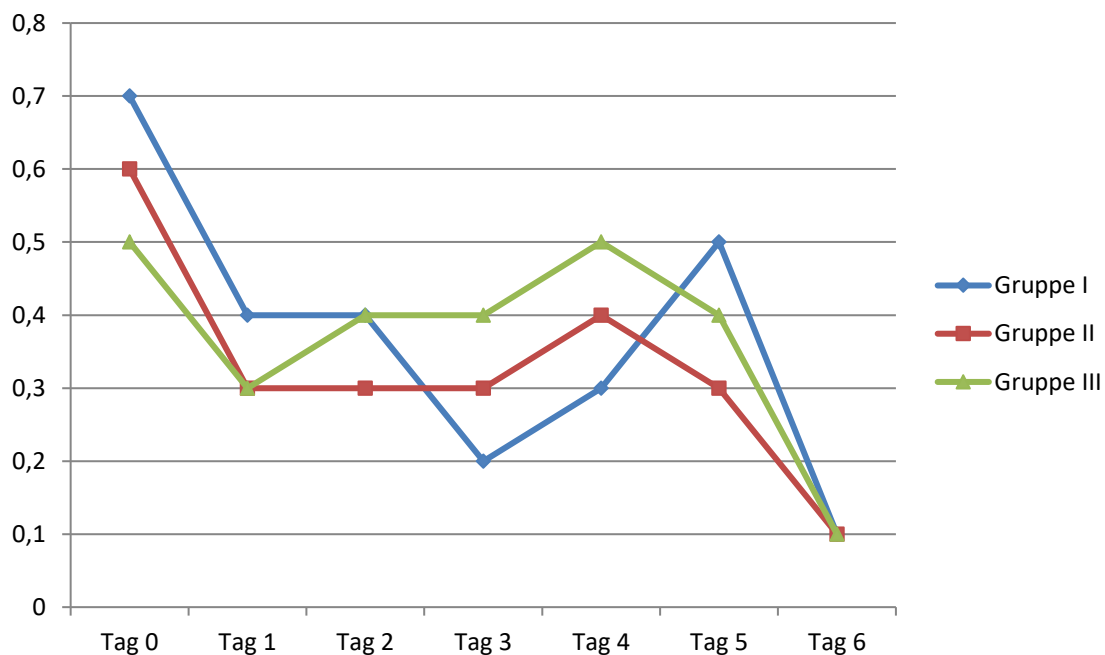


Abb. 23: Verlauf der abgeforderten Bedarfsanalgetika während des stationären Aufenthaltes

3.2.3 Varianzanalyse mit Geschlecht als Zusatzfaktor

Da innerhalb der drei Analgetikagruppen ein statistisch signifikanter Unterschied in der Geschlechterverteilung bestand, erfolgte eine mehrfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA), die den Faktor „Geschlecht“ als mögliche Einflussgröße berücksichtigt. Als abhängige Variablen wurden dabei zunächst „NRS“, später „Anzahl der abgeforderten Bedarfsanalgetika“, als unabhängige Variablen in beiden Fällen „Altersgruppe“ und „Geschlecht“ definiert.

3.2.3.1 Varianzanalyse in Bezug auf NRS

Es erfolgten Varianzanalysen über den gesamten Zeitverlauf sowie nachgestellt für die einzelnen Zeitabschnitte.

Bei der Analyse über alle Zeitpunkte (Verlaufsbeschreibung) wurde zur Prüfung der Sphärizität zunächst ein Mauchly Test durchgeführt. Dieser erbrachte eine Signifikanz von $p < 0,001$, womit beim Innersubjekt-Vergleich eine Korrektur der Freiheitsgrade nach Greenhouse-Geisser erforderlich war. Eine Analyse der Zwischensubjekt-Effekte erfolgte zunächst, um eine über die Zeit bestehende Beeinflussung der Angaben anhand der NRS durch die Faktoren „Analgetikagruppe“ und „Geschlecht“ aufzudecken. Der Test erbrachte keine Signifikanz für die beiden Einzelfaktoren „Analgetika“ ($p=0,193$) und „Geschlecht“ ($p=0,454$) sowie für die Wechselwirkung zwischen beiden Faktoren ($p=0,550$). Damit war im Mittel über die Zeit kein Einfluss der beiden Faktoren „Analgetika“ und „Geschlecht“ nachweisbar.

Bei der Analyse der Innersubjekt-Effekte war zwar ein deutlicher Unterschied über die Zeit erkennbar ($p < 0,001$), aber keine Beeinflussung dieses Verlaufs zwischen den Analgetika ($p=0,835$), zwischen den Geschlechtern ($p=0,362$) oder zum kombinierten Effekt aus beiden Faktoren ($p=0,679$). Damit waren ebenfalls keine Abweichungen im Verlaufsprofil der NRS-Werte zwischen den Geschlechtern oder Analgetikagruppen erkennbar.

Die mehrfaktorielle Varianzanalyse erfolgte weiterhin für den OP-Tag sowie für alle sechs postoperativen Tage. Auch dabei zeigten sich keine Effekte des Geschlechts und der Analgetikagruppe, lediglich am dritten postoperativen Tag war eine Wechselwirkung aus beiden Faktoren signifikant ($p=0,036$). Die zugehörige Darstellung der mittleren Effekte ist in Tab. 8 gegeben:

Analgetikagruppe	Geschlecht	Mittelwert NRS
Gruppe I	männlich	3,11
	weiblich	4,06
Gruppe II	männlich	4,24
	weiblich	3,89
Gruppe III	männlich	3,49
	weiblich	3,73

Tab. 8: Darstellung der mittleren Effekte der NRS-Werte am dritten postoperativen Tag nach Analgetikagruppe und Geschlecht

Damit ist am dritten postoperativen Tag ein gegensätzliches Phänomen in Gruppe I und II zu sehen. Während in Gruppe I tendenziell bei den Frauen höhere Werte in der NRS angegeben wurden, fanden sich diese höheren Angaben in Gruppe II bei den Männern. Diese Tendenz war jedoch in der o.g. Betrachtung über den Gesamtverlauf nicht signifikant. Eine entsprechende Analyse ergab keine Signifikanz an den Tagen 0 bis 2, sowie 4 bis 6 ($p > 0,05$).

3.2.3.2 Varianzanalyse in Bezug auf Bedarfsanalgesie

Eine weitere mehrfaktorielle Varianzanalyse erfolgte, um auch eine Beeinflussung des Faktors „Geschlecht“ auf die Anzahl der abgeforderten Bedarfsanalgetika zu untersuchen. In einem analogen Vorgehen zu Kap. 3.2.3.1 erfolgten Varianzanalysen für den gesamten Verlauf sowie für die einzelnen Tage.

Bei der Verlaufsbeschreibung erbrachte die Sphärizitätsprüfung mittels Mauchly Test ebenfalls eine Signifikanz von $p < 0,001$, womit auch beim Innersubjekt-Vergleich eine Korrektur der Freiheitsgrade nach Greenhouse-Geisser erforderlich war. Die über die Zeit gemittelten Vergleiche der Zwischensubjekt-Faktoren zeigten wieder keine Unterschiede bezüglich Analgetika ($p = 0,600$), Geschlecht ($p = 0,803$) oder eine Wechselwirkung zwischen beiden Faktoren ($p = 0,989$). Eine Testung auf Innersubjekt-Effekte erbrachte erneut eine deutliche Veränderung über die Zeit ($p < 0,001$), aber keine Wechselwirkung mit der Variablen „Geschlecht“ ($p = 0,242$) sowie der Kombination „Analgetika + Geschlecht“ ($p = 0,16$). Jedoch bestand eine Signifikanz für den Faktor „Analgetika“ ($p = 0,021$). Damit musste man feststellen, dass sich keine Unterschiede im zusätzlichen Analgetikaverbrauch zwischen den Geschlechtern finden ließen. Beim Vergleich zwischen den Analgetikagruppen ließ sich zwar kein globaler Unterschied über den Zeitverlauf feststellen, aber gerade im mittleren Zeitabschnitt zeigte die Opioid-Gruppe (Gruppe III) einen Verlauf, der von den anderen beiden Gruppen abwich. Das wurde in den zeitpunktweisen Vergleichen insofern unterstützt, dass an diesen beiden Beobachtungstagen jeweils mit einem p-Wert von 0,068 tendenziell ein Einfluss der Analgetikagruppe erkennbar war, aber zu keinem Zeitpunkt ein Einfluss des Geschlechts.

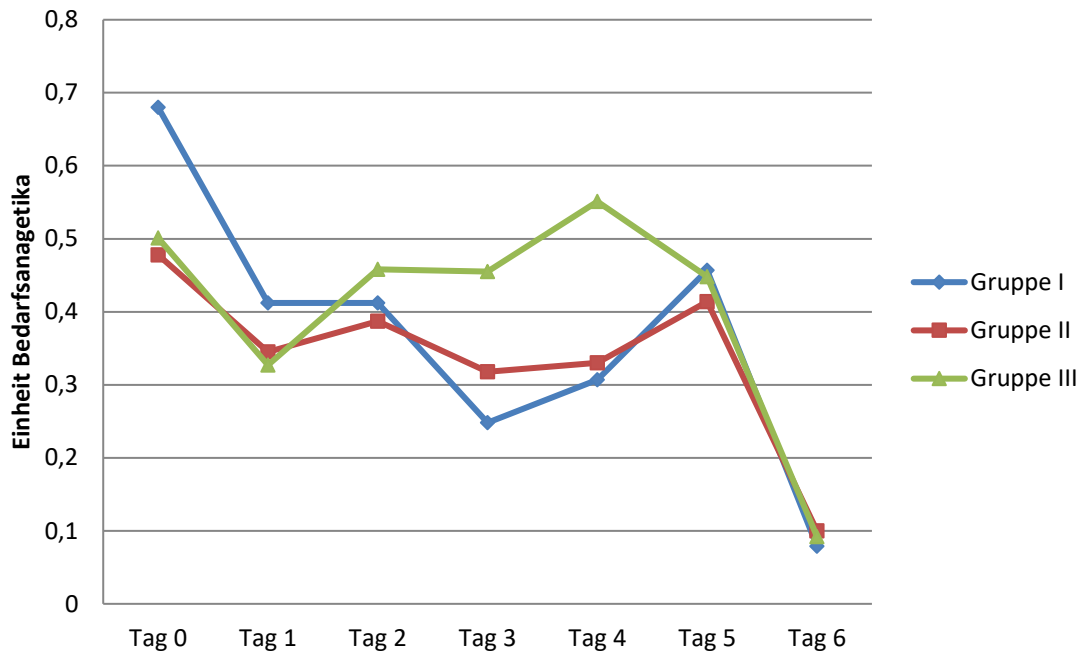


Abb. 24: Graphische Darstellung der um den Faktor „Geschlecht“ korrigierten und gemittelten Werte für die Anzahl der abgeforderten Bedarfsanalgetika an den Tagen 0 bis 6

3.3 Nachblutungsrate

Da die Häufigkeit postoperativer Blutungen ein entscheidender Faktor bei der Auswahl des Analgetikums sein kann, erfolgte eine entsprechende Analyse der Nachblutungsrate. Dabei wurde die Art der Nachblutung (Primärblutung, Sekundärblutung, multiple Blutungen) sowie die Art der Blutstillung (konservativ oder operativ) zunächst in einem globalen statistischen, später in einem paarweisen Vergleich betrachtet.

3.3.1 Aufgliederung der Gruppen im globalen statistischen Vergleich

Die Nachblutungsrate betrug in Gruppe I 8,7% und in Gruppe II 8,0%. In Gruppe III kam es in 14,2% der Fälle zu einem Nachblutungsereignis. Die Unterschiede in den einzelnen Gruppen waren statistisch nicht signifikant ($p=0,27$). Eine genauere Analyse der Art der Nachblutungen zeigte eine Rate von Primärblutungen in Gruppe I von 40%, in Gruppe II von 11,1% und in Gruppe III von 62,5%. Die Häufigkeit von Sekundärblutungen betrug in Gruppe I 20%, in Gruppe II 66,7% und in Gruppe III 31,3%. Zu multiplen Nachblutungen kam es in Gruppe I in 40%, in Gruppe II in 22,2% und in Gruppe III in 6,3%. In der globalen Analyse über alle drei Analgetikagruppen

fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied in den Raten an Primär- und Sekundärnachblutungen ($p=0,037$).

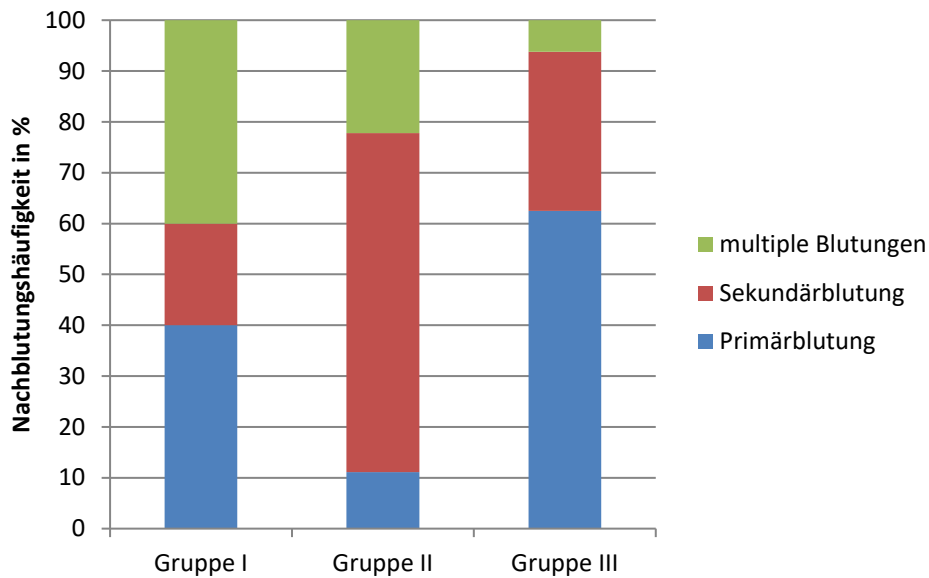


Abb. 25: Vergleich der Nachblutungsraten in den drei Analgetikagruppen

Eine Analyse der Blutstillungsverfahren konnte eine Rate von konservativen Methoden in Gruppe I von 70%, in Gruppe II von 77,8% und in Gruppe III von 43,8% nachweisen. Die Rate an operativ zu stillenden Blutungen betrug in Gruppe I 30%, in Gruppe II 22,2% und in Gruppe III 56,2%. Die Unterschiede in den Blutstillungsverfahren waren statistisch nicht signifikant ($p=0,205$).

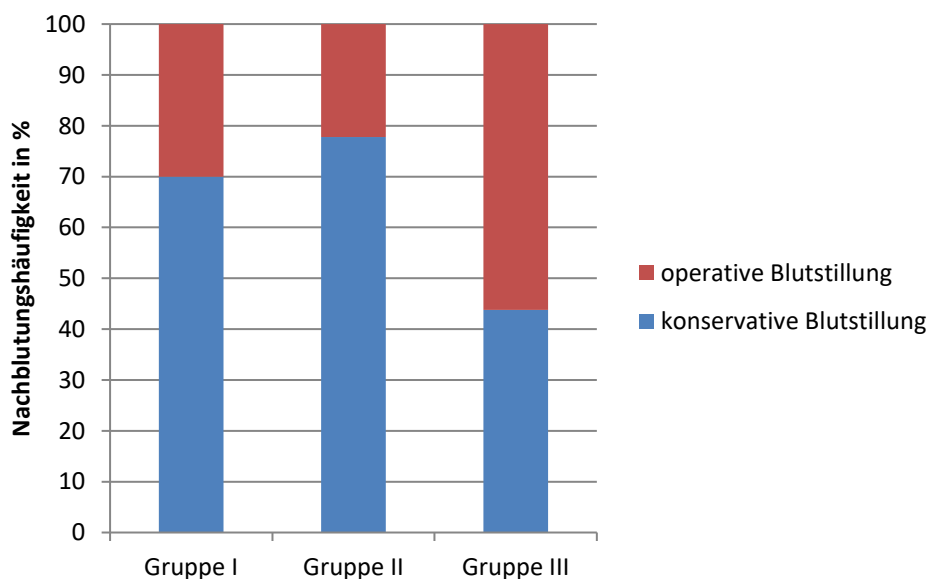


Abb. 26: Vergleich der Blutstillungsverfahren zwischen drei Analgetikagruppen

3.3.2 Aufgliederung der Gruppen im paarweisen Vergleich

Da der globale Vergleich einen signifikanten Unterschied in der Rate der Primär- und Sekundärblutungen zeigte, wurde ein differenzierter paarweiser Vergleich zwischen den einzelnen Analgetikagruppen durchgeführt. Dabei konnte bei keinem der drei direkten Vergleiche ein statistisch signifikanter Unterschied gesehen werden (siehe Tab. 9). Damit ließ sich keine Aussage über eine erhöhte Nachblutungsrate in einer konkreten Analgetikagruppe treffen.

verglichene Gruppen	Signifikanz p
Gruppe I und II	0,157 (nicht signifikant)
Gruppe I und III	0,154 (nicht signifikant)
Gruppe II und III	0,070 (nicht signifikant)

Tab. 9: Signifikanzen der Analyse der Häufigkeiten von Primär- und Sekundärnachblutungen

3.4 Nebenwirkungsrate

Die verwendeten Analgetika zeigten erhebliche Unterschiede im Auftreten von Nebenwirkungen. Tabellarisch wurde einerseits das generelle Auftreten von Nebenwirkungen festgehalten, andererseits wurde die Art der unerwünschten Wirkung „Übelkeit“ und/oder „Obstipation“ vermerkt.

In Gruppe I kam es in 4,3% der Fälle zu einer Nebenwirkung, während in Gruppe II in 8,9% der Fälle unerwünschte Folgen der Medikamenteneinnahme registriert wurden. Die Nebenwirkungsrate in Gruppe III betrug dagegen 28,3%. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch hoch signifikant ($p < 0,001$).

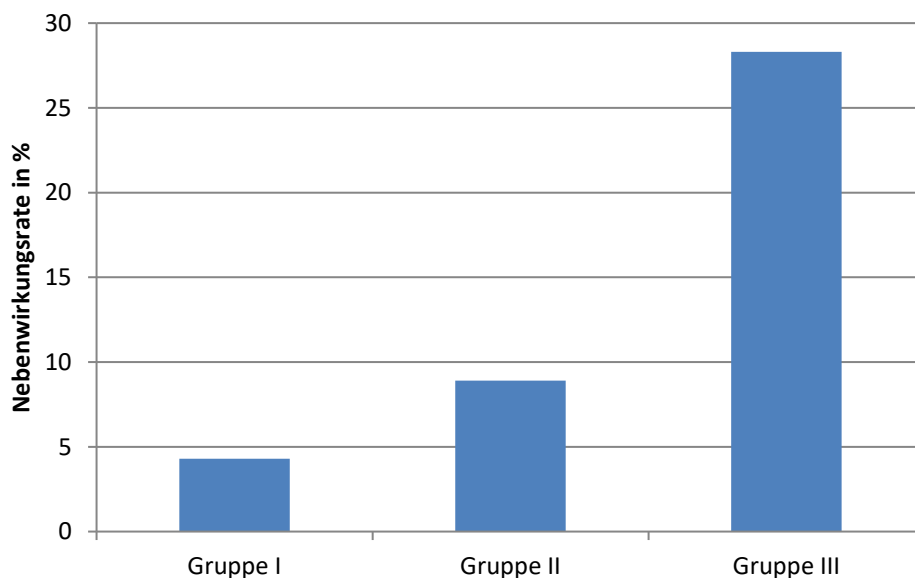


Abb. 27: Vergleich der Nebenwirkungsraten zwischen drei Analgetikagruppen für das Auftreten von Übelkeit und Obstipation

Bei genauerer Aufgliederung der Art der Nebenwirkungen trat die Obstipation in Gruppe I in 1,7% der Fälle auf, während in Gruppe II 8,0% der Patienten und in Gruppe III 24,8% der Patienten obstipative Beschwerden angaben. Auch hier war der Unterschied zwischen den Gruppen statistisch hoch signifikant ($p = 0,000$).

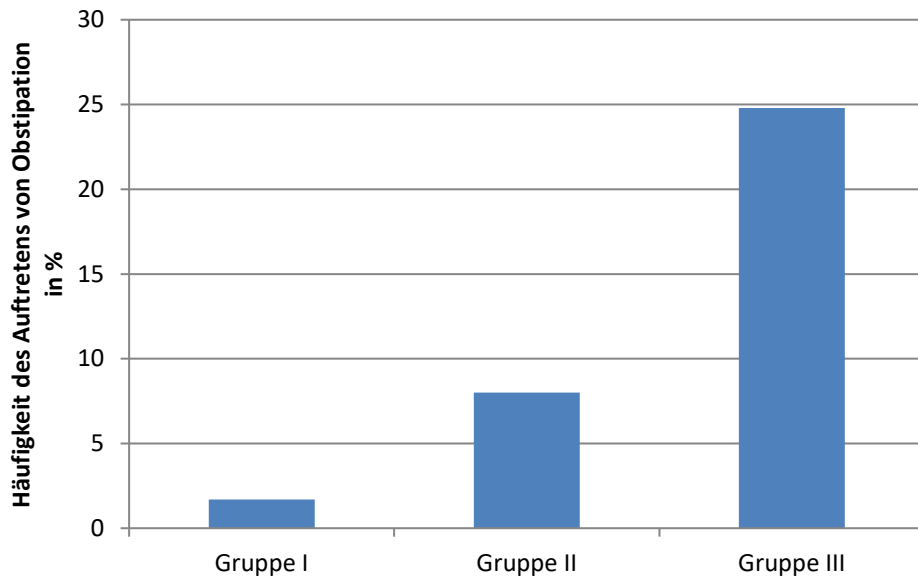


Abb. 28: Vergleich der Häufigkeit des Auftretens von obstipativen Beschwerden zwischen drei Analgetikagruppen

Die Nebenwirkung „Übelkeit“ wurde in Gruppe I bei 2,6% der Patienten dokumentiert, während in Gruppe II nur 0,9% der Patienten und in Gruppe III 3,5% der Patienten von dieser unerwünschten Wirkung betroffen waren. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren in diesem Fall nicht statistisch signifikant ($p=0,414$).

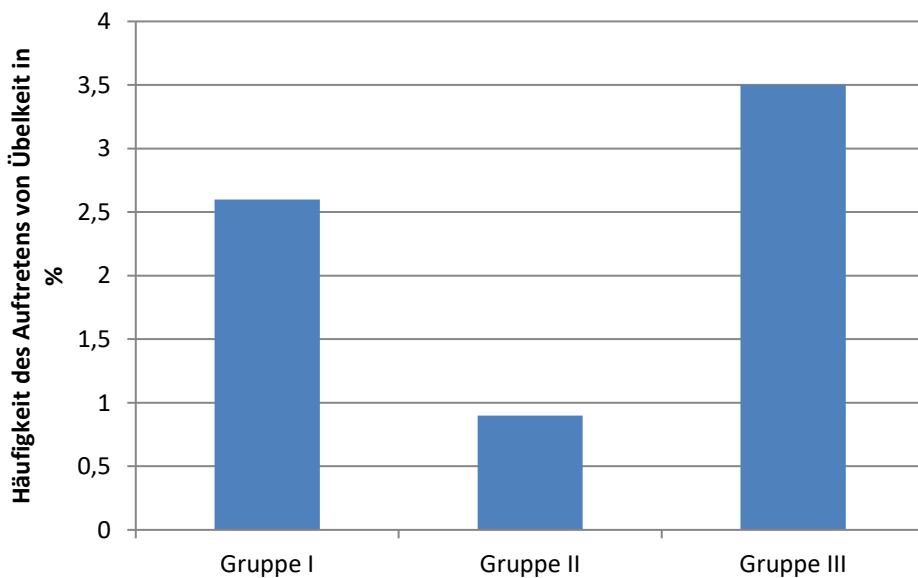


Abb. 29: Häufigkeit des Auftretens von Übelkeit in den drei Analgetikagruppen

4. Diskussion

Die vorliegende Arbeit zeigt die Ergebnisse einer retrospektiven Analyse von drei verschiedenen Schmerztherapiekonzepten nach Tonsillektomie. Dabei bestanden die Unterschiede in den Therapiegruppen einerseits in der Verwendung eines Opioids in Analgetikagruppe III und andererseits in der präemptiven Gabe eines Retardpräparates in Analgetikagruppe II und III. Die Annahme war, dass eine suffizientere Analgesie unmittelbar postoperativ und in den frühen Morgenstunden mittels retardierter Wirkstofffreisetzung und Verwendung eines Opiates gewährleistet werden kann.

Zahlreiche andere, überwiegend internationale Arbeiten, hatten die Evaluation eines bestimmten Schmerztherapiekonzeptes zum Thema. Dies waren in den meisten Fällen randomisierte, doppelblinde und zum Teil placebokontrollierte prospektive Studien. Ein Ansatz zur Linderung der Schmerzen in den ersten Stunden postoperativ war die präemptive bzw. präoperative Gabe eines Analgetikums. Andere Arbeitsgruppen versuchten, die Schmerzen direkt nach dem Eingriff mittels perioperativ applizierter Lokalanästhetika zu minimieren. Weitere Studien untersuchten, ob die Schmerztherapie durch die Verwendung lokal applizierbarer oder systemisch wirksamer Adjuvantien zu verbessern sei.

In nahezu allen Studien erfolgte die Schmerzmessung analog zur vorliegenden Arbeit mittels einer Schmerzskala, wobei die VAS und die NRS am häufigsten zur Verwendung kamen. Einige Arbeiten lieferten zudem Angaben über den Verbrauch an Bedarfsanalgetika.

Die Vielzahl der Studien, die Höhe der gemessenen Schmerzen in den Analysen sowie die Ergebnisse einiger Übersichtsarbeiten zum Thema „postoperative Schmerztherapie“ lassen die weiterhin vorherrschende Relevanz des Themas und einen fortbestehenden Forschungsbedarf erkennen.

4.1 Patientenkollektiv

Die Geschlechterverteilung im analysierten Patientenkollektiv erbrachte ein Verhältnis von 28,7% Männern zu 71,3% Frauen.

Ein ähnliches Verhältnis der Geschlechter (37% Männer, 63% Frauen) konnte in der retrospektiven Analyse von Soudry et al. [34] zur Analyse der Einflussfaktoren auf Nachblutungen nach Tonsillektomie zeigen. Insbesondere konnten hier höhere

Patientenzahlen in der TE-Gruppe bei den Frauen nachgewiesen werden (90% vs. 77%).

In der Studie von Schulze et al. [12] wird der Effekt der Tonsillektomie zur Fokussanierung bei bestimmten Hauterkrankungen (u.a. Psoriasis) untersucht. Auch in dieser Arbeit findet sich eine ausgeprägte Dominanz des weiblichen Geschlechts. Die prospektive Multicenter-Studie von Guntinas-Lichius et al. [35] aus dem Jahr 2016 hatte die unterschiedlichen Schmerzerfahrungen nach TE an verschiedenen HNO-Kliniken zum Thema. Dabei wurden die Angaben anhand der NRS am ersten postoperativen Tag miteinander verglichen. Auch diese Studienpopulation zeigte ein Überwiegen des weiblichen Geschlechts (60,1%).

Kontroverse Ergebnisse mit deutlich höheren Patientenzahlen beim männlichen Geschlecht liefern die Arbeiten von Metternich et al. [22] sowie von Tisch et al. [26] zum Vergleich operativer Verfahren zur Tonsillektomie sowie des Nachblutungsrisikos in Abhängigkeit des Narkoseverfahrens.

Die meisten prospektiven Analysen zeigen ausgeglichene Geschlechterverhältnisse bei jedoch meist kleinen Fallzahlen [36–38].

Da Tonsillektomien auch zur Fokussanierung bei chronisch entzündlichen Hauterkrankungen durchgeführt werden, kann eine höhere Anzahl von Frauen im Patientenkollektiv u.a. durch ein gehäuftes Vorkommen von derartigen Autoimmunerkrankungen beim weiblichen Geschlecht (siehe Schulze et al. [12]) begründet sein.

In dieser retrospektiven Analyse konnte eine geringere Anzahl von Tonsillektomien in den warmen Sommermonaten festgestellt werden. Zwar finden sich in der Literatur einige Arbeiten zum Einfluss des Wetters auf Nachblutungen nach TE (Lee et al. [39], Cadd et al. [40]), jedoch sind keine Angaben zur Häufigkeit der Eingriffe in den einzelnen Monaten bzw. Jahreszeiten zu finden. Die geringere Häufigkeit von Tonsillektomien in den Monaten Mai bis August kann mit den allgemein niedrigeren Patientenzahlen bei elektiven Eingriffen in den Sommermonaten, der geringeren Bereitschaft zu planbaren Operationen bei wärmeren Temperaturen und der Urlaubszeit begründet werden.

Die Gruppe der 18- bis 34-Jährigen stellte in dieser Arbeit mit 62% den größten Anteil am gesamten Patientenkollektiv dar. Eine Aussage über die prozentuale

Altersverteilung fand sich in keiner der recherchierten Arbeiten. Einige Studien liefern jedoch Angaben über den Altersdurchschnitt. Das mittlere Alter dieses Patientenkollektivs lag mit 34 Jahren im oberen Durchschnitt, es betrug in anderen Untersuchungen 29 Jahre (Salonen et al. [41]) bis 35,5 Jahre (Poller et al. [42]). In der Literatur werden für die chronische bzw. rezidivierende akute Tonsillitis zwei Altersgipfel genannt: Kinder unterhalb des 15. Lebensjahres und Erwachsene in der dritten Lebensdekade [4]. Da dieses Krankheitsbild die häufigste Indikation für eine TE darstellt, fand sich die Altersgruppe der 18- bis 35-Jährigen auch überproportional häufig in der vorliegenden Arbeit.

Generell fanden sich nur geringe Unterschiede bei den angegebenen Schmerzen und den abgeforderten Bedarfsanalgetika zwischen den drei Altersgruppen. Lediglich am ersten postoperativen Tag wurden in der Gruppe der über 50-Jährigen signifikant weniger Schmerzmittel abgefordert. Auch in der Arbeit von Topal et al. [43] zur Untersuchung des Effekts einer postoperativen Analgesie mit Tramadol versus Dexamethason konnte kein Einfluss des Alters auf die angegebenen Schmerzen nachgewiesen werden.

Eine Analyse der Nachblutungshäufigkeit in Abhängigkeit vom Patientenalter zeigte in dieser Studie keinen signifikanten Unterschied zwischen den drei Altersgruppen. Im Gegensatz dazu konnte in einer Analyse von Windfuhr et al. [11] mit Patienten im Alter von 10 bis 30 Jahren eine Altersgruppe identifiziert werden, die ein erhöhtes Nachblutungsrisiko aufwies. Denkbar ist hier ein erhöhtes Risikoverhalten (höherer Alkohol- und Nikotinkonsum) in den jüngeren Altersgruppen, was zu einer verzögerten Wundheilung in der postoperativen Phase und damit zu einem Ablösen der Fibrinbeläge mit folgender Sekundärblutung führte. In einer Schweizerischen Gesundheitsbefragung aus dem Jahr 2014 konnten für die Altersgruppen der 15- bis 24-Jährigen sowie für die 25- bis 34-Jährigen die höchste Rate an risikoreichem Alkoholkonsum nachgewiesen werden [44].

In der vorliegenden Arbeit wurden in der Gruppe der Frauen höhere Werte in der NRS bei der Bewertung der Schmerzen an den postoperativen Tagen angegeben. Dieser Unterschied war bis auf den dritten postoperativen Tag signifikant. Keine signifikanten Unterschiede fanden sich dagegen bei den abgeforderten Bedarfsanalgetika. Zu

einem ähnlichen Ergebnis kamen Guntinas-Lichius et al. [35] in ihrer Multicenter-Studie zum Vergleich der NRS-Werte am ersten postoperativen Tag. Auch hier war das weibliche Geschlecht mit einem höheren Schmerzempfinden signifikant korreliert. Dieses als „gender effect“ bezeichnete Phänomen konnte bereits in einer früheren Arbeit von Guntinas-Lichius et al. [45] altersabhängig untersucht werden: Während der Effekt im Erwachsenenalter sehr ausgeprägt war ($p < 0,001$), in der Adoleszenzphase geringer wurde ($p = 0,046$), war er schließlich im Kindesalter (< 16 Jahre) nicht mehr nachweisbar ($p = 0,094$). Gründe dafür könnten eine stärkere Identifizierung mit der Geschlechterrolle („gender role“) sowie Veränderungen im Hormonhaushalt sein.

Im Vergleich der Nachblutungshäufigkeit zwischen den Geschlechtern bestand ein statistisch signifikanter Unterschied. Dabei kam es bei den Männern häufiger zu einem Blutungsereignis. Dieses Ergebnis wird durch einige andere Arbeiten unterstützt.

In der Arbeit von Soudry et al. [34] konnte ebenfalls eine höhere Nachblutungsrate bei Männern (37% vs. 21%) nachgewiesen werden.

In einer Analyse von 229 Fällen einer Nachblutung nach TE durch Windfuhr et al. [11] konnte das männliche Geschlecht außerdem als Risikofaktor für eine erhöhte Nachblutungsgefahr identifiziert werden.

In einigen anderen Studien fanden sich jedoch auch ausgeglichene Blutungsraten bei den Geschlechtern. Arbeiten über ein erhöhtes Blutungspotenzial bei Frauen existieren nicht.

Das höhere Nachblutungsrisiko bei Männern ist einerseits der niedrigeren Compliance für das Befolgen postoperativer Verhaltensmaßnahmen zuzuschreiben. In der vorliegenden Analyse fanden sich in der Gruppe der Patienten, die die Station vor dem geplanten Entlassungstermin verließen, 62% Männer. Bezüglich der Nachblutungsgefahr stellten auch Wahlers et al. [46] als Nebeneffekt ihrer Analyse eine erhöhte Rate bei den Patienten fest, die den stationären Aufenthalt gegen ärztlichen Rat abbrachen. Auch dieser Zusammenhang unterstützt in Kenntnis der o.g. Geschlechterverteilung bei Reversentlassungen die Theorie zur erhöhten Nachblutungsgefahr aufgrund geringerer Compliance bei Männern.

Andererseits zeigt das männliche Geschlecht auch ein erhöhtes Risikoverhalten bezüglich des Konsums von Alkohol und Zigaretten. Die bereits erwähnte Schweizerische Gesundheitsbefragung [44] erbrachte für das männliche Geschlecht eine fast doppelt so hohe Rate an täglichem Alkoholkonsum (Männer 17,4% versus

Frauen 8,8%) sowie ein deutlich erhöhtes Vorkommen an Rauschtrinken mehr als einmal im Monat (Männer 17% versus Frauen 5,6%). Der allgemeine Alkoholkonsum lag in der Arbeit von Soudry et al. [34] bei den Männern um den Faktor 2,2 höher und konnte damit als Einflussfaktor auf eine erhöhte Nachblutungsrate identifiziert werden. Die negativen Auswirkungen des Zigarettenkonsums auf die postoperative Morbidität konnte Cinamon et al. [47] in einer Studie nachweisen. Dabei fanden sich in der Gruppe der Raucher nicht nur signifikant mehr Patienten mit chronischer bzw. rezidivierender akuter Tonsillitis, sondern auch eine erhöhte Tendenz zu Sekundärnachblutungen nach TE. Laut der GEDA-Studie (Gesundheit in Deutschland aktuell) des Robert-Koch-Institutes [48] fand sich in der Allgemeinbevölkerung eine Prävalenz des Rauchens bei 31% der Männer und 24% der Frauen. Mit der erhöhten Raucherquote bei Männern und der mit dem Tabakkonsum verbundenen verzögerten Wundheilung kann die erhöhte Gefahr von (Sekundär-)Nachblutungen beim männlichen Geschlecht erklärt werden.

Ein Vergleich der Nachblutungsraten in den einzelnen Jahresabschnitten zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen kalten, gemäßigten und warmen Monaten. Eine Analyse von Cadd et al. [40] untersuchte den Einfluss verschiedener atmosphärischer Werte, wie relative Luftfeuchtigkeit und Temperatur, auf die Nachblutungsrate. Auch hier konnte kein signifikanter Zusammenhang gesehen werden.

Zusammenfassend zu den Ergebnissen der hier vorgestellten Arbeit bezüglich des Patientenkollektivs fanden sich beim weiblichen Geschlecht signifikant höhere Werte bei der Bewertung der Schmerzen anhand der NRS ohne wesentliche Unterschiede bei den abgeforderten Bedarfsanalgetika. Sowohl die dominierende Altersgruppe der 18- bis 34-Jährigen als auch die erhöhte Nachblutungsrate bei Männern entspricht den Erkenntnissen anderer Arbeiten.

4.2 Analgetikawirkung

Im klinischen Alltag stellt die Schmerztherapie nach TE für den behandelnden Arzt eine wichtige Aufgabe dar. Dabei werden durch die Patienten stets die nächtlichen und morgendlichen Schmerzen als problematisch und am meisten störend angegeben (Abbad et al. [49]). Dies stellt immer wieder eine besondere Herausforderung in der

postoperativen Schmerztherapie dar (Nikanne et al. [50]). Als ursächlich für die Schmerzen werden die Zerstörung der Schleimhaut durch die Operation, eine einsetzende Entzündungsreaktion (Baumann et al. [24]), eine Irritation frei liegender Nerven sowie Spasmen der exponierten pharyngealen Muskulatur angesehen (Courtney et al. [51]). Eine umfangreiche Analyse postoperativer Schmerzen in verschiedenen Fachdisziplinen durch Gerbershagen et al. [52] konnte die Tonsillektomie als einen der 25 schmerzhaftesten Eingriffe definieren. Die mittlere Schmerzintensität wird hier mit 5,89/10 (NRS) auf demselben Niveau, wie z.B. offene Rekonstruktionen an der Schulter angegeben. Innerhalb der HNO-Eingriffe wird die TE als Eingriff mit „*hoher zu erwartender Schmerzintensität*“ gezählt (Send et al. [53]). In derselben Kategorie werden größere Mittelgesichtsfrakturen und tumorchirurgische Eingriffe genannt.

Die Erkenntnisse dieser wissenschaftlichen Arbeiten decken sich mit den klinischen Erfahrungen. Immer wieder werden von den Patienten sehr starke Schmerzen, vor allem in den frühen Morgenstunden, beschrieben. Dieses Phänomen ist durch die kurze Wirksamkeit der am häufigsten eingesetzten Analgetika (Diclofenac, Ibuprofen, Metamizol etc.) in den Abendstunden zu erklären. Ein weiteres Problem stellt die Analgesie unmittelbar nach dem Eingriff dar. Wird in der postoperativen Überwachungseinheit noch eine engmaschige Betreuung durch das Anästhesiepflegepersonal mit häufiger Befragung nach den Schmerzen gewährleistet, so ist die schmerztherapeutische Betreuung auf Normalstation eine große Herausforderung. Ein Ergebnis der Arbeit von Gerbershagen et al. [52] war, dass kleinere chirurgische Eingriffe (z.B. laparoskopische Operationen im Bauchraum, Tonsillektomien) häufig eine insuffiziente Schmerztherapie erfahren, da die Intensität der postoperativen Schmerzen durch das Pflegepersonal unterschätzt wird und eine ausreichende Bedarfsanalgesie, z.B. mit Verwendung von Opioiden, nicht angeboten wird.

Hauptziel der Arbeit war es daher zu analysieren, ob diese Lücken durch ein Analgetikum bzw. zwei Analgetika mit retardierter Freisetzung von Wirkstoffen geschlossen werden können und ob Unterschiede zwischen der Gabe eines Opioids und eines Pyrazolonderivates bestehen.

Die NSAR stellen ohne Zweifel eine wichtige Säule in der postoperativen Schmerztherapie dar. In einer frühen Studie konnten Atef et al. [54] den Vorteil einer

regelmäßigen postoperativen Gabe von Paracetamol i.v. ohne signifikante Erhöhung des Nachblutungsrisikos am ersten postoperativen Tag nachweisen. Einschränkend ist hier jedoch anzuführen, dass für den Vergleich der Nachblutungsereignisse nur relativ kleine Fallzahlen abgebildet wurden (jeweils 38 Patienten).

Kontroverse Ergebnisse lieferte die Arbeit von Nikanne et al. [55] von 2003, in der zunächst die Wirksamkeit von Ketoprofen für die postoperative Schmerztherapie nach TE und UPPP beschrieben wurde. Einerseits wurde die Insuffizienz einer alleinigen Therapie mit Ketoprofen anhand immer wiederkehrender Angaben von >5 in der NRS aufgeführt, andererseits wurde auch eine Störung des Schlafzyklus durch eine zu kurze Wirksamkeit sowie der fragliche Einfluss auf die Blutgerinnung kritisiert (ausführliche Diskussion des Nachblutungsrisikos erfolgt in Kapitel 4.3). Diese Ergebnisse von Nikanne et al. unterstützen die Notwendigkeit einer ergänzenden Schmerztherapie mit (niedrig potenten) möglichst lang wirksamen Opioiden. Zwei Jahre später veröffentlichte dieselbe Arbeitsgruppe eine prospektive Studie, in der ein möglicher Benefit bei der Gabe eines selektiven COX2-Inhibitors (Celecoxib) gegenüber Ketoprofen nachgewiesen werden sollte [50]. Hier konnte ein Vorteil von Ketoprofen bezüglich der Schmerzlinderung (Angaben anhand der NRS) lediglich in den ersten 24 Stunden nach Operation erhoben werden, während Celecoxib eine frühere Rückkehr zur normalen alltäglichen Aktivität (Essen und Trinken, Sprechen, Schlaf etc.) ermöglichte. Außerdem fand sich ein signifikant niedrigeres Nachblutungsrisiko in der Gruppe mit Celecoxib bei gleichem Risiko anderweitiger Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, allergische Reaktionen etc.).

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen van Daele et al. [56] in ihrer Studie, in der ein geringerer Verbrauch von Bedarfsanalgetika, insbesondere oraler Morphine in der Celecoxib-Gruppe, verglichen mit einer Placebogruppe, registriert werden konnte. Einschränkend ist hier die sehr geringe Fallzahl sowie eine ausgeprägte Ungleichverteilung der Geschlechter (15 Frauen, 2 Männer) zu nennen.

Einen ersten direkten Vergleich zwischen einem NSAR und Opioid erfolgte 2001 durch Courtney et al. [51]. In dieser einfach verblindeten, prospektiven, randomisierten Studie wurden die VAS-Werte sowie die Wiederaufnahme- und Nachblutungsraten zwischen einer Diclofenac-Gruppe und einer Tramadol-Gruppe erfasst. Dabei fanden sich keine signifikanten Unterschiede in den Schmerzangaben sowie in den Nachblutungsraten oder der Anzahl erneuter stationärer Aufnahmen aufgrund unkontrollierbarer Schmerzen. Die Autoren schlussfolgern, dass orales Tramadol eine

gute Alternative in der Schmerztherapie ist, um die Nebenwirkungen von NSAR (Reduktion des renalen Blutflusses, Hervorrufen eines NSAR-induzierten Asthma bronchiale) und anderen höher potenten Opioid-Analgetika (Übelkeit, Atemdepression) zu vermeiden.

Eine Arbeit von Kelly et al. [37] hatte die Untersuchung der atemdepressiven Wirkung von Morphin und Ibuprofen bei Kindern nach TE aufgrund eines kindlichen OSAS zum Inhalt. Auch hier konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen NSAR und Opioid in den Schmerzeinschätzungen anhand einer visuellen Skala gesehen werden. Jedoch fanden sich in der Morphin-Gruppe signifikant häufiger Abfälle des Sauerstoffpartialdruckes in der ersten postoperativen Nacht. Als Konsequenz wird der zurückhaltende Einsatz von Opioiden bei Kindern in der Schmerztherapie nach OP angeraten.

In der vorliegenden Arbeit konnte bei erwachsenen Patienten ebenfalls kein signifikanter Unterschied in der Schmerzreduktion zwischen Analgetikagruppen mit und ohne Opioide gefunden werden. Dennoch war eine Tendenz zu geringeren Werten in der NRS für die Opioid-Gruppe (Analgetikagruppe III) zu verzeichnen ($p=0,082$). Daher decken sich die eigenen Ergebnisse mit denen anderer prospektiver Arbeiten, wobei in der Studie von Kelly et al. [37] ausschließlich Kinder < 18 Jahren untersucht wurden und Courtney et al. [51] lediglich ein niedrig potentes Opioid mit einem NSAR verglichen. Die von Kelly et al. beschriebenen Atemdepressionen konnten in der vorliegenden Analyse zu keinem Zeitpunkt gesehen werden. Daher kann kein direkter Rückschluss auf das erwachsene Patientenkollektiv erfolgen.

Die ermittelten erheblichen Streubreiten mit Angaben von bis zu 10 auf der NRS („die schlimmsten vorstellbaren Schmerzen“) am OP-Tag zeigen jedoch auch eine nicht suffiziente Schmerztherapie bei einzelnen Patienten unmittelbar postoperativ an. Dabei liegen die Mittelwerte von 5,5 (Gruppe II und III) bzw. 5,7 (Gruppe I) geringfügig oberhalb eines akzeptablen Wertes von 5/10. Jedoch nicht nur die maximalen Angaben von NRS=10 am OP-Tag bei 1,25% der Patienten zeigten an, dass Optimierungsbedarf bei der Schmerztherapie einzelner Patienten besteht. Auch an den anderen Tagen fanden sich immer wieder Werte von NRS>8. Bisher existieren keine einheitlichen Empfehlungen zu „Zielwerten“ in den Analogskalen, die eine suffiziente von einer unzureichenden postoperativen Schmerztherapie unterscheiden. In der vorliegenden Arbeit wurde für die Analyse eine Grenze von NRS=4 für eine

zufriedenstellende Schmerzbekämpfung gesetzt. Auch in der großen interdisziplinären Arbeit von Gerbershagen et al. [52] wurde eine maximale Schmerzintensität von NRS=4 als akzeptabel angesehen. Diese Zahl wurde außerdem als Interventionsgrenze in der S3-Leitlinie zur „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“ vorgeschlagen [27].

In der Untersuchung zur Wirksamkeit der Schmerztherapie mit Paracetamol im Vergleich zu einem Placebo definierten Atef et al. [54] eine Grenze von VAS=3 in Ruhe und von VAS=5 bei Schlucken als Grenze für eine suffiziente Schmerztherapie. Dabei wurde dieser Wert unmittelbar postoperativ in 50 bis 70% der Fälle überschritten und ähnelte damit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit.

Naesh et al. [57] fanden in ihrer Analyse, die den Benefit einer zusätzlichen Prämedikation mit Rofecoxib untersuchte, in 25 bis 60% Angaben von Schmerzen über 5 anhand der VAS in den ersten postoperativen Stunden.

Aussagen über die ausreichende Wirksamkeit einer Schmerztherapie am ersten postoperativen Tag lieferte die Arbeit von Nikanne et al. [55]. Hier wurden Werte von über 5 anhand der VAS als unzureichende Therapie angesehen und für die TE-Gruppe, die lediglich Ketoprofen als alleinige feste Medikation erhielt, in nur 36% der Fälle überschritten. In der vorliegenden Arbeit, in der stets eine duale Medikation erfolgte, wurde die Grenze von NRS=4 am ersten Tag nach OP in durchschnittlich 51% der Fälle überschritten.

In einer weiteren Analyse von Nikanne et al. [50] zur Verwendung von Celecoxib und Ketoprofen konnten Aussagen über die Wirksamkeit der Therapie auch am sechsten postoperativen Tag gefunden werden. Hier fanden sich in der Celecoxib-Gruppe in 29 bzw. 37% der Fälle Schmerzen >3 in Ruhe bzw. >5 beim Schlucken. In der Ketoprofen-Gruppe wurden diese Grenzen in 49% der Fälle überschritten und liegen damit deutlich über den in der vorliegenden Arbeit ermittelten Werten von durchschnittlich 13% am sechsten postoperativen Tag.

Eine interessante Aussage zur prä- oder postoperativen Gabe eines NSAR fand sich in der Studie von Salonen et al. [41]. Generell konnte der Benefit einer intravenösen Applikation von Ketoprofen im Vergleich zu einem Placebo bewiesen werden, da der Anteil der Patienten in den Verumgruppen mit Schmerzen < 3 in Ruhe bzw. <5 beim Schlucken signifikant geringer waren. Der Benefit einer präoperativen (präemptiven) Gabe des Medikamentes konnte jedoch nicht bewiesen werden.

Da in der vorliegenden Arbeit auch die Umstellungsraten, d.h. ein Wechsel des Schmerztherapieregimes, registriert wurden, konnte ein indirekter Schluss auf die subjektive Zufriedenheit mit der postoperativen Analgesie gezogen werden. Die Annahme war, dass ein Wechsel des Schmerzmittels nur aufgrund einer Unzufriedenheit des Patienten erforderlich war. Da die Umstellungsraten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen zeigten, wurde auf eine ähnliche Patientenzufriedenheit in allen drei Gruppen geschlossen. Es kann jedoch keine Aussage darüber getroffen werden, ob die Therapie aufgrund einer unzureichenden Schmerzlinderung oder aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen umgestellt werden musste.

Das Problem der unmittelbar postoperativen Schmerztherapie, d.h. innerhalb der ersten 24 h nach dem Eingriff, war ebenfalls Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. Ansatzpunkt in dieser Arbeit war die Verabreichung eines Retardpräparates vor der OP, sodass der verzögerte Wirkeintritt eine bessere Schmerzfreiheit postoperativ bewirkt.

Ein ähnliches Ziel verfolgte die erwähnte Studie von Salonen et al. [41], wobei ein genereller Nutzen einer perioperativen Gabe von Ketoprofen i.v. im Vergleich zu einem Placebo (Natriumchloridlösung) aufgezeigt werden konnte. Dabei waren sowohl die Schmerzreduktion als auch der Verbrauch an Bedarfsanalgetika in den Verum-Gruppen signifikant niedriger. Kein Unterschied bestand hingegen zwischen einer prä- und einer postoperativen Gabe des Medikaments.

Zu dem gleichen Ergebnis kommt die Arbeitsgruppe um Nishiike et al. [58], die eine intravenöse Gabe von Flurbiprofen präoperativ mit der Verabreichung von physiologischer Kochsalzlösung verglich. Hier konnte in der Verumgruppe eine signifikante Reduktion der postoperativen Schmerzen in den ersten vier Stunden nachgewiesen werden. Dieser Effekt verschwand jedoch ab der fünften Stunde und erbrachte keine adäquate Reaktion in der Nacht nach dem Eingriff. Bei beiden Studien ist einschränkend zu sagen, dass eine Reduktion der Schmerzen mehrere Stunden postoperativ bei einer intravenösen Gabe aufgrund des raschen enzymatischen Abbaus nicht zu erwarten ist.

Um einen längerfristigen analgetischen Effekt zu eruieren, verglichen Schmidt et al. [59] die präoperative Gabe von rektalem Diclofenac und Paracetamol. Zwar war der analgetische Effekt in beiden Gruppen gleich, jedoch waren die Operationszeit und der

intraoperative Blutverlust in der Diclofenac-Gruppe höher als in der Paracetamol-Gruppe. Hier wurde eine mögliche Hemmung der Thrombozytenaggregation durch Diclofenac diskutiert.

Den Vorteil einer oralen Prämedikation mit Rofecoxib gegenüber intramuskulärem Ketoprofen erwiesen Louizos et al. [60] in ihrer Arbeit zum Vergleich der Schmerzreduktion nach vier, acht und zwölf Stunden postoperativ. Dabei zeigten die Patienten, die Rofecoxib erhielten, signifikant geringere Schmerzwerte in der VAS sowie einen geringeren Verbrauch von Opioiden bei Bedarf. Erwähnenswert ist, dass dieser Vorteil lediglich auf der Station (drei bis zwölf Stunden postoperativ) und nicht im Aufwachraum (eine bis drei Stunden postoperativ) nachweisbar war.

In der Untersuchung von Naesh et al. [57] konnte ein positiver Effekt einer präoperativen Gabe von Rofecoxib und Paracetamol im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit einer alleinigen Gabe von Paracetamol nachgewiesen werden. Die Überlegenheit der analgetischen Prämedikation zeigte sich lediglich am OP-Tag, wo für die Rofecoxib-Gruppe ein signifikant geringerer Verbrauch an Bedarfsanalgetika (Morphin intravenös) in den ersten 12 h postoperativ gezeigt werden konnten. Außerdem wurden in der Kontrollgruppe von mehr Patienten Schmerzen über 5 anhand der NRS in den ersten 8 Stunden postoperativ angegeben.

Die Arbeit von Nikanne et al. [50] untersuchte den analgetischen Effekt von Celecoxib und Ketoprofen sowie deren Einfluss auf die Nachblutungsrate und die Aktivitäten des täglichen Lebens. Analog zur vorliegenden Arbeit erfolgte die Gabe von Celecoxib 200 mg, Ketoprofen 100 mg oder Placebo jeweils eine Stunde präoperativ in oraler Form. Primärer Endpunkt war der Verbrauch von Bedarfsanalgetika (Oxycodon i.m. oder i.v.) in den ersten 24h postoperativ. Als Ergebnis dieser randomisierten doppelblinden Studie konnte ein Vorteil für die Ketoprofen-Gruppe in den ersten 24 h nach dem Eingriff und ein Vorteil für die Celecoxib-Gruppe jenseits des ersten postoperativen Tages gesehen werden (frühere Rückkehr zur normalen Alltagsaktivität). Als Gründe für diesen Effekt wurden die unterschiedlichen pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Parameter der beiden Medikamente herangezogen. Während Ketoprofen seine maximale Plasmakonzentration schon nach kürzester Zeit erreicht, besitzt Celecoxib einen wesentlich langsameren Anstieg. Da auch ein konstanter Plasmaspiegel („steady-state“) bei Celecoxib erst nach zwei bis drei Tagen erreicht wird, kann der volle analgetische Effekt auch erst dann zum Tragen kommen. Beide Medikamente sind in

Deutschland lediglich für die Behandlung von Reizzuständen bei degenerativen Gelenkerkrankungen (z.B. Arthrose), rheumatoider Arthritis und Spondylitis ankylosans, jedoch nicht für die postoperative Schmerztherapie zugelassen [61].

Tarkkila et al. [62] untersuchten den analgetischen Effekt für Ketoprofen, Diclofenac und Ketorolac als unmittelbar präoperative, intravenöse Gabe in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie an 80 Patienten. Analog der vorliegenden Arbeit waren der Verbrauch einer standardisierten Bedarfsanalgesie sowie die Angaben anhand der VAS und VRS primäre Endpunkte. Analog zu den Ergebnissen der vorliegenden retrospektiven Analyse fanden Tarkkila et al. Differenzen bezüglich der analgetischen Wirksamkeit: Während ein deutlich signifikanter Unterschied im Analgetikaverbrauch gesehen werden konnte, fanden sich keine Unterschiede in den Angaben anhand der Schmerzskalen, außer in der Diclofenac-Gruppe verglichen mit der Placebo-Gruppe bezüglich der Zufriedenheit mit der Schmerztherapie. Die Ergebnisse dieser Arbeit unterstützen damit die Resultate der vorliegenden Arbeit: Bei einer ausführlichen Aufklärung über das postoperative Schmerzmanagement inklusive einer suffizienten Bedarfsanalgesie kommt die Patientenzufriedenheit unabhängig von der festen Schmerzmedikation in niedrigen Angaben in den Schmerzskalen zum Ausdruck.

In der vorliegenden Arbeit konnte kein Vorteil einer präoperativen Gabe, weder von retardiertem Diclofenac, noch von Oxycodon retard plus Diclofenac retard, gesehen werden. Gerade am OP-Tag war der Unterschied zwischen allen drei Analgetikagruppen am wenigsten ausgeprägt, während sich an den anderen Tagen ein geringer, jedoch nicht signifikanter Vorteil der Opioidgruppe (Analgetikagruppe III) herausstellte. Die Unterschiede waren dabei zwischen den beiden Retardgruppen (Analgetikagruppe II und III) am geringsten ausgeprägt. Nahezu keine Unterschiede gab es bezüglich der Anzahl der abgeforderten Bedarfsanalgetika. Auch ohne Betrachtung der Signifikanzniveaus kann ein maximaler Unterschied von durchschnittlich 0,1 Einheit (1 Einheit entspricht 1g Paracetamol i.v. oder p.o.) nicht als Vorteil eines bestimmten Analgetikaregimes gewertet werden. Die geringe Anzahl von abgeforderten Bedarfsanalgetika am sechsten postoperativen Tag konnte darauf zurückgeführt werden, dass die Entlassung der Patienten in der Regel in den Mittagsstunden erfolgte und dementsprechend keine Bedarfsmedikation auf der Station mehr eingenommen wurde.

Insgesamt konnte in der vorliegenden Arbeit ein konsequenter Rückgang der Schmerzen während des gesamten postoperativen Verlaufs beobachtet werden. Dies konnte sowohl bei der Betrachtung der NRS-Werte, als auch bei prozentualer Erfassung der Patienten mit Schmerzen $\geq 4,5$ gezeigt werden. Zu fast identischen Kurvenverläufen kamen Abbad et al. [49] in ihrer retrospektiven Analyse der Schmerzangaben an den ersten zehn postoperativen Tagen. Nach einem geringen Anstieg der Schmerzen vom ersten zum zweiten Tag nach dem Eingriff, kam es auch hier zu einer stetigen Besserung der Schmerzintensität mit durchschnittlichen Angaben von 3,5 bis 5 anhand einer zehnstufigen Schmerzskala.

Einen weiteren Ansatz, die unmittelbaren postoperativen Schmerzen zu reduzieren, liefern einige Arbeiten, die den Effekt einer intraoperativen Lokalanästhesie untersuchen.

Einen positiven Effekt von Bupivacain mit Epinephrin (1:200 000) auf die Schmerzen 24 h postoperativ konnten Kasapoglu et al. [36] beweisen. Im Vergleich zur Placebogruppe ohne jegliche Infiltration hatten die Patienten, bei denen präoperativ Bupivacain in das Tonsillenbett injiziert wurde, signifikant weniger Schmerzen anhand der VAS sowie eine geringere Anzahl von Bedarfsmedikation. Negative oder positive Auswirkungen auf die Operationszeit oder den intraoperativen Blutverlust konnten nicht gesehen werden. Kritisch ist hier die geringe Einwirkzeit (Abstand zwischen Einspritzung und Schnitt) von fünf Minuten zu nennen.

Einen ähnlich positiven Effekt konnten Kursat et al. [63,64] für Ropivacain, u.a. im Vergleich mit Bupivacain nachweisen.

Ob die Art und der Zeitpunkt der Applikation von Bupivacain einen Einfluss auf die postoperativen Schmerzen haben, untersuchten Stelter et al. [65]. Hier gaben die Patienten, die postoperativ eine Infiltration der Tonsillenbetten erhielten, signifikant geringere Schmerzen im Vergleich zu den Patienten an, die eine präoperative Infiltration oder eine postoperative lokale Applikation mittels getränktem Tupfer erhielten.

Doch nicht nur klassische Infiltrationsanästhetika kamen auf der Suche nach einer optimalen postoperativen Schmerztherapie zum Einsatz. Die Gruppe um Ugur et al. [66] verglich die schmerzstillende Wirkung von Tramadol intramuskulär mit einer postoperativen Infiltrationsanästhesie dieses niedrig potenten Opioids in das Tonsillenbett sowie eines Placebos. Hier konnten beide Verumgruppen einen

signifikanten Vorteil gegenüber der Kontrollgruppe bei den Angaben der Schmerzen anhand einer VAS erzielen. Dabei waren keine Unterschiede zwischen den beiden Applikationsorten zu verzeichnen, sodass wohl eher von einer systemischen analgetischen Wirkung und nicht von einer lokalen Wirkung ausgegangen werden muss. Auch die Rate an postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV) war in den Verumgruppen nicht höher als in der Placebogruppe.

Einen interessanten Ansatz verfolgten Topal et al. [43] mit einer Untersuchung, in der die postoperative Infiltration von Tramadol und Dexamethason in das Tonsillenbett bei Kindern verglichen wurde. Dabei konnte ein Vorteil in der Applikation von Tramadol nach sechs und 24 h postoperativ nachgewiesen werden. In der unmittelbaren Phase nach OP (15 und 30 min, eine und zwei Stunden) konnte kein Vorteil gegenüber Dexamethason nachgewiesen werden.

Generell ist die Gabe von Kortikoiden wie Dexamethason ein häufig untersuchtes und kontrovers diskutiertes Thema. Hier ist auf die Übersichtsarbeit von Windfuhr [67] zu verweisen, der in einer Metaanalyse 31 Studien miteinander verglich. Die Arbeiten unterschieden sich durch die Applikationsform, die Art des Steroids und zum Teil erheblich in der Dosierung der Medikamente. Untersuchungskriterien waren neben der Schmerzreduktion auch PONV, Schleimhautödem und Fieber sowie die Wiederaufnahme einer regelhaften Kostform. Als Ergebnis dieser umfangreichen Analyse wurde den Steroiden ein „tendenziell positiver Effekt“ für die postoperative Therapie nach TE bescheinigt. Eine Überlegenheit gegenüber neuen Hypnotika (Propofol) und Antiemetika (5HT-Antagonisten) oder eine generelle Empfehlung zur perioperativen Gabe kann jedoch nicht ausgesprochen werden. Daher spielten Kortikosteroide als Therapieadjuvans in der vorliegenden Arbeit und im klinischen Alltag der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde Halberstadt bisher keine Rolle.

Weitere Versuche einer systemischen adjuvanten Therapie zur Verbesserung der Schmerztherapie nach TE wurden mit den Antiepileptika Gabapentin und Pregabalin durchgeführt. Beide Medikamente besitzen neben der Therapie der Epilepsie eine Indikation zur Behandlung peripherer neuropathischer Schmerzen [65,66] und werden als Adjuvans bei chronischen Schmerzen angewandt. Die „Leitlinie zur Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“ [27] spricht eine Empfehlung Grad B (GoR: B) für die Verwendung von Gabapentin in der Schmerztherapie nach

Wirbelsäuleneingriffen nach Abwägung der Komorbiditäten des Patienten aus. Daneben existieren Hinweise auf eine ähnliche Wirkung von Pregabalin [68]. Einschränkend ist das Nebenwirkungsspektrum dieser Medikamente mit Kreislaufdysregulation sowie Müdigkeit, Sedierung und daraus folgenden Einschränkungen bei der Verkehrstauglichkeit zu nennen.

Jeon et al. [69] untersuchten den Einfluss einer präoperativen Applikation von Gabapentin auf die postoperativen Schmerzen nach TE unter Berücksichtigung der potentiellen Nebenwirkungen. Hier konnte ein positiver Effekt auf die Schluckschmerzen lediglich zwei und vier Stunden postoperativ sowie eine Reduktion des Opioidverbrauchs nachgewiesen werden. Die Ruheschmerzen und die Angaben in der VAS jenseits des OP-Tages unterschieden sich nicht in den Gruppen. Erwähnenswert war ein Auftreten von Nebenwirkungen (Müdigkeit, Übelkeit und Erbrechen) in bis zu 97% der Fälle trotz einer relativ geringen Dosierung von Gabapentin (600 mg am Abend vor dem OP-Tag und eine Stunde vor dem Eingriff).

In einer Studie von Mikkelsen et al. [70] wurden Dosierungen von 3 x 600 mg Gabapentin sowie 1200 mg unmittelbar präoperativ verwendet. Auch in dieser Untersuchung konnte ein signifikant höherer Verbrauch von Bedarfsanalgetika in der Kontrollgruppe bestimmt werden. Unterschiede in den Angaben in der Schmerzskala fanden sich nicht, jedoch konnte ebenfalls ein deutlich erhöhtes Auftreten von Nebenwirkungen verzeichnet werden.

Ein positiver Einfluss von Pregabalin sowie Pregabalin plus Dexamethason auf die Schmerzen zwei und vier Stunden postoperativ sowie eine Reduktion des Opioidverbrauchs konnte von Mathiesen et al. [71] nachgewiesen werden. Im Gegensatz zu anderen Studien fand sich hier nur ein geringgradig erhöhtes Auftreten von Nebenwirkungen.

Daher kann für die Antiepileptika Gabapentin und Pregabalin eine Reduktion der unmittelbaren postoperativen Schmerzen bis zu vier Stunden nach dem Eingriff bescheinigt werden. Eine weitere Fortsetzung der adjuvanten Therapie ab dem ersten postoperativen Tag kann aufgrund des Nebenwirkungsprofils und des fehlenden Nachweises eines Benefits nicht empfohlen werden.

Um die für die Patienten belastenden Nebenwirkungen einer systemischen Therapie zu umgehen und dennoch einen positiven Effekt auf die postoperativen Schmerzen

und die Nachblutungsquote zu erzielen, gab es einige Therapieversuche mit lokal applizierbaren Adjuvantien.

Dabei konnte beispielsweise für Polyglykolsäure ein negativer Effekt auf die Schmerzen nach TE ohne Beeinflussung der Nachblutungsrate beobachtet werden (Miyaguchi et al. [72]).

Kein positiver Einfluss auf die Schmerzangaben konnte für die topische Applikation von Ethanol in das Tonsillenbett (Purser et al. [73]) und für eine Mundspülung mit Wasserstoffperoxid (H₂O₂, Zahi et al. [74]) erbracht werden.

Lediglich für die Versiegelung des Tonsillenbetts mit einer Gelatine-Thrombin-Matrix konnten Mozet et al. [75] einen positiven Effekt auf die postoperativen Schmerzen, die Schmerzdauer und die OP-Zeit, jedoch nicht auf die Nachblutungsquote, nachweisen. Einschränkend ist zu erwähnen, dass in der Kontrollgruppe die Blutstillung am Ende der OP mittels bipolarer Elektrokoagulation erfolgte. Dieses Verfahren zur Hämostase ist im Vergleich mit „kalten Techniken“ wie Tupferdruck und Ligatur generell mit einem erhöhten Schmerzempfinden nach TE verbunden [76]. Gründe dafür sind eine thermische Schädigung der freien Nervenenden in der Mukosa sowie eine Nekrose der Schleimhaut in der Umgebung der Bipolarionsstelle.

Einen sehr interessanten Ansatz verfolgten Ozlugedik et al. [77], die in einer Studie mit Kindern den positiven Einfluss von Honig auf die Schmerzangaben und den Verbrauch an Bedarfsanalgetika ermitteln konnten. Den Kindern wurde durch die Eltern stündlich ein Teelöffel Honig ab dem Zeitpunkt verabreicht, wo eine orale Nahrungsaufnahme möglich war. Da keine nachteiligen Effekte auf die Nachblutungsquote beobachtet wurden, konnten die Autoren eine Empfehlung für die Gabe von Honig nach TE bei Kindern aussprechen. Gegensätzliche Ergebnisse fanden sich in der Literatur nicht. Sieht man von dem erheblichen zeitlichen Aufwand (stündliche Gabe von Honig) ab, ist dieses Verfahren durchaus eine gute Möglichkeit der adjuvanten Schmerztherapie. Eine ähnliche Studie an einem erwachsenen Patientenkollektiv konnte nicht gefunden werden.

Zusammenfassend konnte bisher kein eindeutiger Vorteil einer bestimmten Schmerztherapie bzw. einer bestimmten Gruppe von Analgetika (NSAR, Opioide etc.) nachgewiesen werden, wenngleich eine gewisse Überlegenheit von COX2-Inhibitoren sowie von Ketoprofen zu bestehen scheint. Sowohl in der vorliegenden Arbeit als auch in anderen Untersuchungen konnte kein Benefit in der Verwendung von Opioiden

gezeigt werden. In den eigenen Ergebnissen konnte zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen der Opioidgruppe (Analgetikagruppe III) und den Nicht-Opioidgruppen (Analgetikagruppen I und II) festgestellt werden. Wahrscheinlich ist die generelle Verwendung von Diclofenac in allen drei Schmerztherapien Grund für die geringen Differenzen. Eine wesentliche Eigenschaft des Wirkstoffes ist die rasche Anreicherung im sauren Milieu, wie es z.B. im Rahmen einer postoperativen Entzündungsreaktion entstehen kann. Die ausgesprochen effektive Wirkung dieses NSAR für die Behandlung von Schmerzen nach TE deckt sich mit den eigenen und auswärtigen klinischen Erfahrungen (Windfuhr [76]).

Vielversprechende Ergebnisse für die Schmerzlinderung in den ersten postoperativen Stunden lieferten lokal applizierte Infiltrationsanästhetika und Antiepileptika. Eine Optimierung der postoperativen Schmerztherapie nach TE sollte auch in Anbetracht der hohen Anzahl von Angaben $NRS > 5$ Ansatz zu weiteren Forschungen sein.

4.3 Nachblutungsrate

Immer wieder wird die Rolle der NSAR in der postoperativen Schmerztherapie nach TE aufgrund der potentiellen Erhöhung der Nachblutungsquote diskutiert. Entsprechend des WHO-Stufenschemas [27] stellen NSAR die erste und damit basale Stufe einer jeden Akutschmerztherapie dar. Die einfache Verfügbarkeit, geringe Interaktionen und Kontraindikationen, die fehlende Notwendigkeit einer Überwachung von Atmung und Kreislauf sowie die Vielfalt von Applikationsformen (z.B. lösliche Präparate) haben zu einer breiten Anwendung und guten Akzeptanz im klinischen Alltag geführt. Kontrovers wird dabei jedoch stets eine mögliche Erhöhung der Blutungsneigung durch Hemmung der Plättchenaggregation gesehen. Windfuhr fasste 2009 in einem Zeitschriftenbeitrag (siehe [76]) zum Thema „Erhöhte Blutungskomplikation durch Diclofenac“ einige Arbeiten und Metaanalysen zusammen. Als Probleme beim Vergleichen von derartigen Studien wurden die unterschiedlichen Definitionen einer Nachblutung (Blutbeimengung im Speichel vs. operationspflichtige Blutung), die unterschiedlichen Applikationsformen (i.v., i.m., oral, perioperativ, postoperativ, Einmalgabe, Dauergabe), fehlende Angaben zu den OP-Verfahren sowie Unterschiede bei den Nachbeobachtungszeiträumen und Endpunkten angesprochen. Die Datenlage zur Beurteilung von Diclofenac war daneben uneinheitlich. Einige Studien stellten einen negativen Einfluss auf die Nachblutungshäufigkeit heraus, andere widerlegten ihn. In einer abschließenden

Bewertung wurde die standardmäßige Verwendung von Diclofenac als sicher eingestuft.

In der vorliegenden Arbeit betrug die Nachblutungsquote 10,3% und lag damit in der Mitte der von Tisch [26] zitierten Häufigkeit von 1 bis 20%. Dabei wurden auch geringe, selbst limitierende Blutungsereignisse (z.B. Blutbeimengung im Speichel) registriert und im Falle einer Blutung nach erfolgter Entlassung der erneuten stationären Aufnahme zugeführt. Eine graphische Darstellung (siehe Abb. 25) konnte zwar eine gewisse Ungleichverteilung der Primär- und Sekundärblutungen zwischen den einzelnen Analgetikagruppen zeigen, jedoch erbrachte der paarweise Vergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Lediglich die Betrachtung der Primärnachblutungen hätte einen tendenziellen Einfluss einer analgetischen Prämedikation mit Diclofenac (Gruppe II und III) ergeben können. Da in den ersten 24 h aber auch in Gruppe I eine Gabe von löslichem Diclofenac am Abend des OP-Tages erfolgte, müssen etwaige Unterschiede vorsichtig interpretiert werden. Eine Kontrollgruppe ohne jegliche Gabe von Diclofenac gab es nicht, war aber auch nicht primäres Ziel der Betrachtung. Nun zeigte sich ein deutlicher Unterschied in der Primärnachblutungsrate zwischen Gruppe II (11,1%) und Gruppe III (62,5%). Da beide Gruppen Diclofenac retard als Prämedikation erhielten, konnte die erhöhte Primärnachblutungsrate in Gruppe III nicht ursächlich diesem Medikament zugeordnet werden. Möglich erscheint hier die Ursache in der Verwendung von Oxycodon zu liegen. Unterstützende Arbeiten, die ebenfalls eine erhöhte Nachblutungsrate bei der Verwendung von Opioiden beschreiben, existieren jedoch bisher nicht. Daher ist dieser Zusammenhang kritisch zu betrachten. Insgesamt waren jedoch auch die Patientenzahlen mit Nachblutungsepisode in den einzelnen Analgetikagruppen zu klein für eine sichere statistische Analyse. Darum fanden sich trotz der auffälligen prozentualen Unterschiede auch keine statistisch signifikanten Differenzen.

Auch andere Arbeitsgruppen erforschten den Effekt einer präoperativen Gabe von NSAR auf die Nachblutungsrate sowie die Schmerzen unmittelbar nach dem Eingriff. In der bereits erwähnten Arbeit von Nikanne et al. [50] über den analgetischen Effekt von Celecoxib und Ketoprofen erfolgte ebenfalls eine Analyse der Nachblutungsrate. Wie auch in der vorliegenden Arbeit erfolgte die Gabe der Analgetika jeweils eine Stunde präoperativ in oraler Form. Die TE und die postoperative Blutstillung erfolgten jedoch mittels Elektrodisektion bzw. Kauterisation. Es wurde ein negativer Einfluss

von Ketoprofen auf die Sekundärnachblutungsrate gesehen und dieser mit der Selektivität des COX-2-Inhibitors Celecoxib und damit der fehlenden Beeinflussung der Plättchenaggregation begründet. Jedoch war die Anzahl der Sekundärnachblutungen mit insgesamt sechs Patienten sehr gering.

Eine weitere Arbeit zur Analyse einer präoperativen Gabe von Diclofenac vs. Paracetamol rektal untersuchten Schmidt et al. [59]. Primärer Endpunkt war auch hier der Vergleich der unmittelbar postoperativen Schmerzlinderung, wobei keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen in den Angaben der NRS für die ersten vier Stunden nach dem Eingriff gesehen werden konnten. In dem Kollektiv von 80 Patienten konnte für die Diclofenac-Gruppe eine signifikant längere OP-Zeit (+7min) sowie ein erhöhter intraoperativer Blutverlust gesehen werden. Auch die Nachblutungsrate war in der Diclofenac-Gruppe erhöht, wobei zu erwähnen ist, dass es lediglich zwei Blutungsepisoden gab. Jedoch wurde das operative Verfahren nicht beschrieben („established surgical technique“), eine Beeinflussung der Blutungsrate durch eine eventuell zur Anwendung gekommene „heiße“ Technik ist möglich.

Auch die zitierte Studie von Tarkkila et al. [62] zur Untersuchung des analgetischen Effekts von Ketoprofen, Diclofenac und Ketorolac lieferte Aussagen über eine Beeinflussung der Nachblutungsrate. Im Gegensatz zur Studie von Schmidt et al. [59] konnten hier keine negativen Auswirkungen auf die Primärnachblutungsrate, insbesondere in der Diclofenac-Gruppe, gezeigt werden. Die Ergebnisse dieser Studie bezogen sich jedoch nur auf die ersten 24 h nach Operation. Aussagen über eine eventuelle Erhöhung der Sekundärnachblutungsrate wurden nicht getroffen.

Auch die Arbeit von Nishiike et al. [58] zeigte für die unmittelbar präoperative Gabe von Flurbiprofen keine signifikante Erhöhung des primären Nachblutungsrisikos im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne Medikation. Bezüglich der analgetischen Wirkung fand sich lediglich eine zeitliche Verschiebung des Verbrauchs an Bedarfsanalgetika zu einem späteren Zeitpunkt in der Verumgruppe. Die Gesamtmenge an abgeforderten Schmerzmitteln war in beiden Gruppen über 24 h identisch. Auch diese Studie untersuchte lediglich die ersten 24 h postoperativ. Aussagen über eine eventuelle Beeinflussung der Sekundärnachblutungsrate fehlen ebenso wie Angaben zum operativen Verfahren.

Aufgrund dieser kontroversen Ergebnisse kann also ein negativer Einfluss eines NSAR wie Diclofenac auf die Blutungsneigung weder bewiesen noch widerlegt werden. Da

die postoperativen Schmerzen zu einem Teil auch durch die einsetzende Entzündungsreaktion hervorgerufen werden, Diclofenac eine sehr gute anti-inflammatorische Wirkung hat und eine Akkumulation in entzündetem Gewebe geschieht, kann die Anwendung des Medikamentes in Übereinstimmung mit den klinischen Erfahrungen von Windfuhr [76] als sicher und empfehlenswert gelten. Auch die Möglichkeit einer löslichen Applikationsform spricht für die Anwendung in der postoperativen Schmerztherapie nach TE, wo großvolumige Präparate (z.B. Ibuprofen 800 mg) vom Patienten nur schwer und schmerzhaft geschluckt werden können.

In der deutschsprachigen Fachliteratur existieren drei große Arbeiten zur Analyse von Nachblutungen nach TE ohne Betrachtung der postoperativen Schmerztherapie. Windfuhr und Sesterhenn [11] untersuchten 2001 retrospektiv insgesamt 229 Fälle von Nachblutungen in einem Beobachtungszeitraum von elf Jahren. Analog zur vorliegenden Arbeit wurde die TE mittels Schere und Raspatorium durchgeführt, eine intraoperative Blutstillung erfolgte jedoch stets durch Umstechungsligatur. Auch in dieser Analyse war eine Häufung der Blutungskomplikationen beim männlichen Geschlecht zu finden (62%). Auffallend ist die hohe Anzahl von Gefäßligaturen der Arteria carotis externa (21 von 229 Fällen), die nötig war, um eine Nachblutung definitiv zu stoppen. In einem Fall kam es zu einer Blutung mit letalem Ausgang. Einige Jahre später untersuchten Deitmer und Neuwirth [78] ebenfalls 105 Fälle von TE-Nachblutungen am eigenen Patientenkollektiv mit dem Ziel, Umstände, Ausmaß, Verlauf und Zeitpunkt der Blutungsereignisse genauer zu charakterisieren. Erwähnenswert ist die geringe Zahl von Nachblutungen, die sich innerhalb des sechstägigen stationären Aufenthaltes ereigneten (28 von 105 Fällen). Da der größere Anteil von Blutungen zu einem späteren Zeitpunkt in teilweise erheblichem Ausmaß auftrat, wurde auf die Wichtigkeit eines suffizienten klinischen Managements dieser Komplikation hingewiesen.

Eine Studie von Tisch et al. [26] widmete sich dem Vergleich von Nachblutungsraten bei Intubationsnarkose und Lokalanästhesie. In einem über 1000 Patienten umfassenden Klientel konnte dabei ein höheres Blutungsrisiko bei lokaler Betäubung (7,55% vs. 4,12%) verzeichnet werden, jedoch kam es in dieser Gruppe zu keinerlei Spätblutungen jenseits des sechsten postoperativen Tages.

Zahlreiche Autoren waren in ihren Studien bemüht, Patientengruppen und Einflussfaktoren zu detektieren, die auf ein erhöhtes Nachblutungsrisiko schließen lassen könnten. In Kenntnis der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit und der recherchierten Literatur konnten zusammenfassend Männer zwischen 18 und 30 Jahren als Risikogruppe identifiziert werden. Einerseits fand sich, wie auch in anderen Arbeiten (Soudry et al. [34]), in dieser Studie ein erhöhtes Nachblutungsrisiko bei Männern. Andererseits wurde diese Altersgruppe in der Analyse von Windfuhr und Sesterhenn [11] als Risikogruppe identifiziert.

Andere Autoren untersuchten den Wert einer präoperativen Gerinnungsanalyse (Bestimmung von Quick-Wert, partieller Thromboplastinzeit etc.) zur Früherkennung von Patienten mit potentiell erhöhtem Nachblutungsrisiko. Sehr eindeutig wurde in drei Arbeiten aus dem deutschsprachigen Raum [38,79,80] die Schlussfolgerung gezogen, dass diese Art von präoperativer Gerinnungsanalyse nicht zur Erfassung eines erhöhten Nachblutungsrisikos dienen kann. Vielmehr wurde auf den Wert einer ausführlichen Gerinnungsanamnese, ggf. unter Zuhilfenahme von Fragebögen, hingewiesen.

4.4 Nebenwirkungsrate

Die Bewertung der Häufigkeit von Nebenwirkungen einer analgetischen Therapie erfolgt regelmäßig im Rahmen einer Nebenbetrachtung einer klinischen Studie. Neben der bereits erwähnten Hemmung der Plättchenaggregation stehen bei NSAR das gehäufte Auftreten von gastrointestinalen Ulcera sowie die Reduktion des renalen Blutflusses im Vordergrund. Dagegen spielen bei Opioiden Übelkeit, Schwindel, Obstipation, Müdigkeit und Atemdepression eine wesentliche Rolle. In dieser retrospektiven Analyse konnten hoch signifikante Unterschiede in den Nebenwirkungsraten zwischen der Opioid-Gruppe (Analgetikagruppe III) und den Nicht-Opioidgruppen (Analgetikagruppe I und II) gezeigt werden. Dabei war das Auftreten von Übelkeit nicht signifikant unterschiedlich, jedoch traten obstipative Beschwerden in der Gruppe III signifikant häufiger auf als in den anderen beiden Gruppen. Die klinische Erfahrung zeigte, dass sich diese Nebenwirkungen sehr gut mit laxierenden Tropfen beheben bzw. diesen entgegenwirken ließen. Im untersuchten Patientenkollektiv dieser Arbeit gab es keinen Fall von Atemdepression und Abfall der Sauerstoffsättigung.

Die Studie von Kelly et al. [37] hatte zum Ziel, Unterschiede in der postoperativen Messung der Sauerstoffsättigung und der Apnoephasen nach TE bei Kindern mit Tonsillenhypertrophie in Abhängigkeit vom verwendeten Schmerzmittel (Morphine vs. Ibuprofen) zu untersuchen. Die prospektive randomisierte Studie wurde von der Datensicherheitsüberwachung nach einem Zwischenfall abgebrochen, nachdem ein zehnjähriges Mädchen mit einem Sättigungsabfall auf 76% sowie Pneumonie in die Notaufnahme aufgenommen wurde. Angaben über weitere unerwünschte Wirkungen lieferte die Studie nicht. Eine prospektive Arbeit von Ng et al. [81] untersuchte den Effekt einer zusätzlichen Gabe von Celecoxib zu einer regulären Schmerzmedikation mit Paracetamol und Endone (aktiver Metabolit des Oxycodon) nach TE. Hierbei konnte kein Benefit in der Schmerzbekämpfung, jedoch eine signifikant höhere Rate von Erbrechen in der Celecoxib-Gruppe gesehen werden. Andere Nebenwirkungen (Obstipation, Diarrhoe, Müdigkeit etc.) waren nicht erhöht. Ein ähnliches Ergebnis lieferte die Arbeit von Atef et al. [54]. Hier konnte für die Placebogruppe im Vergleich zur Verumgruppe (Paracetamol i.v.) eine gering höhere Inzidenz von Übelkeit und Erbrechen (PONV), jedoch ohne statistische Signifikanz, nachgewiesen werden. Zu erklären war diese Abweichung mit einem höheren Bedarf an dem niedrig potenten Opioid Pethidin in der Placebogruppe, wobei keine Korrelation zur applizierten Menge des Medikamentes festgestellt werden konnte. Den gleichen negativen Effekt von Opioiden stellten Courtney et al. [51] in ihrem direkten Vergleich von Tramadol und Diclofenac fest. Hier war die Häufigkeit von Erbrechen in der Tramadolgruppe signifikant höher. Einen ähnlichen Einfluss auf die Häufigkeit von unerwünschten Wirkungen zeigten die Arbeiten von Mikkelsen et al. [70] sowie Jeon et al. [69], wobei höhere Raten an Schwindel, Übelkeit und Kopfschmerzen nach der Verabreichung von Gabapentin als Adjuvans zu einer Schmerztherapie gesehen werden konnten.

Die meisten Studien, die eine präoperative Medikamentengabe untersuchten, lieferten Aussagen über eine eventuelle Erhöhung der Nebenwirkungsrate. Analog zu den Ergebnissen von Ng et al. [81] zeigten Louizos et al. [60] ebenfalls ein erhöhtes Auftreten von Übelkeit in der Patientengruppe, die den COX2-Inhibitor Rofecoxib als Prämedikation erhielt. Dieses Untersuchungsergebnis konnte von Nikanne et al. [50] im Vergleich von Ketoprofen und Celecoxib bestätigt werden. Dagegen konnten Tarkkila et al. [62] keine Erhöhung der Nebenwirkungsrate für alle drei NSAR im Vergleich zur Placebogruppe nachweisen.

Gastrointestinale Nebenwirkungen spielten damit die größte Rolle in der Betrachtung der unerwünschten Effekte einer postoperativen Schmerztherapie und konnte für alle drei großen Gruppen - NSAR, selektive COX2-Inhibitoren, Opioide – in bestimmtem Maße nachgewiesen werden. Die Studien zeigten dabei ein deutlich erhöhtes Risiko für Übelkeit und Erbrechen bei der Gabe von COX2-Inhibitoren. Aussagen über ein gehäuftes Auftreten von Obstipation bei der Gabe von Opioiden im Vergleich zu NSAR fanden sich lediglich in der vorliegenden Arbeit. Zwar fanden sich in der S3-Leitlinie „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“ [27] keine speziellen Empfehlungen zur Behandlung einer Obstipation bei Opioidgabe, jedoch wird von vielen Schmerztherapeuten eine standardmäßige zusätzliche Gabe von Laxantien angeraten. Die klinische Erfahrung zeigte, dass obstipative Beschwerden zwar von einem großen Teil der mit Morphinderivaten behandelten Patienten angegeben werden, sich diese jedoch leicht und suffizient mit Laxantien therapieren lassen.

Zusammenfassend konnte dargestellt werden, dass die Schmerztherapie nach TE trotz der ausreichenden Verfügbarkeit suffizienter Analgetika, der Kenntnis ihrer Wirkungsweise und den zahlreichen Studien zur Optimierung der postoperativen Analgesie immer noch eine große Herausforderung darstellt. Auch der Einsatz von Opioiden und Retardpräparaten sowie die Verwendung systemischer und lokal wirkender Adjuvantien besitzt trotz überlegener Wirksamkeit häufig Einschränkungen aufgrund des Nebenwirkungsspektrums der Medikamente. Eine Fortführung der intensiven Forschungsarbeit und eine ausführliche Aufklärung der Ärzte und des Pflegepersonals über die aktuellen Möglichkeiten und Erkenntnisse der Schmerztherapie sind dabei zwei wichtige Säulen, um eine für den Patienten optimale Linderung der Schmerzen zu ermöglichen.

5. Zusammenfassung

Die Schmerztherapie und der Umgang mit Komplikationen nach Tonsillektomie sind alltägliche Herausforderungen in der klinischen Arbeit eines HNO-Arztes. In der Literatur wurde immer wieder die Schwierigkeit und Wichtigkeit einer suffizienten Schmerztherapie nach TE unterstrichen.

Die vorliegende retrospektive Arbeit sollte der Frage nachgehen, ob durch die Gabe retardierter Präparate (NSAR und Opioid) eine signifikante Reduktion der Schmerzen unmittelbar postoperativ sowie in den Morgenstunden erreicht werden kann. Primäres Augenmerk waren dabei die Angaben der Schmerzen anhand der NRS sowie die Anzahl der abgeforderten Bedarfsanalgetika. Außerdem wurden Einflüsse auf die Nachblutungs- und Nebenwirkungsrate registriert.

Insgesamt konnten 340 Patienten, bei denen im Zeitraum vom 01.01.2012 bis 31.12.2015 eine beidseitige TE in der HNO-Klinik des AMEOS Klinikums Halberstadt durchgeführt wurde, eingeschlossen werden. Es wurden drei Analgetikagruppen gebildet: Diclofenac dispers plus Metamizol (Gruppe I), Diclofenac retard plus Metamizol (Gruppe II) sowie Diclofenac retard plus Oxycodon retard (Gruppe III). Dabei erfolgte die Gabe der Retardpräparate in Gruppe II und III präoperativ zusammen mit der Prämedikation. Die TE erfolgte mittels Schere und Raspatorium, die Blutstillung mittels Tupferdruck und bipolarer Koagulation.

Eine Analyse des Einflusses von Alter und Geschlecht zeigte statistisch signifikant höhere Angaben anhand der NRS bei Frauen sowie eine erhöhte Nachblutungsrate bei Männern. Beim Vergleich der NRS-Werte zwischen den Analgetikagruppen fand sich eine leichte Überlegenheit der Opioid-Gruppe ohne Nachweis eines statistisch signifikanten Unterschieds. Die einzelnen Analgetikagruppen zeigten unterschiedliche Nachblutungsprofile ohne direkten Nachweis einer erhöhten Primär- und Sekundärnachblutungsrate. Ein statistisch deutlich signifikant erhöhtes Auftreten von Obstipation konnte für die Opioidgruppe nachgewiesen werden.

Zusammenfassend konnte auch unter Berücksichtigung der aktuellen Fachliteratur keine eindeutige Empfehlung für die Verwendung von Opioiden und Retardpräparaten für die Schmerztherapie nach TE ausgesprochen werden. Ansatzpunkte für eine verbesserte Analgesie sind eine Fortführung der intensiven Forschung sowie die Aufklärung von Patienten und medizinischem Personal über Wesen und Möglichkeiten einer modernen Schmerztherapie.

6. Literaturverzeichnis

1. Fanghänel J: Waldeyer: Anatomie des Menschen. S. 311. Walter de Gruyter GmbH Co.KG. Berlin (2002)
2. Lüllmann-Rauch R: Histologie. S. 359-360. Georg Thieme Verlag. Stuttgart (2015)
3. Vollmar A: Immunologie: Grundlagen und Wirkstoffe. S. 29 ff. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft. Stuttgart (2012)
4. Reiß M: Facharztwissen HNO-Heilkunde: Differenzierte Diagnostik und Therapie. S. 495-498. Springer Verlag. Berlin, Heidelberg (2009)
5. Deutsche Gesellschaft für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde: Therapie entzündlicher Erkrankungen der Gaumenmandeln - Tonsillitis (2015)
6. Hippocrates, Diller H, Leven K-H: Ausgewählte Schriften. Reclam. Stuttgart (1994)
7. Brauer J, Kaschke O: Die moderne Tonsillektomie: Indikationen und Techniken. *internistische praxis*. 51. 527–535 (2011)
8. Eisfeld W, Deitmer T: Von der Mandelkappung über die Tonsillektomie zur Tonsillotomie. *Laryngorhinootologie*. 89. 137–144 (2010)
9. Eicken C von: Atlas der Hals-, Nasen-, Ohrenkrankheiten: Eine Sammlung typischer Krankheitsbilder mit topographischen, diagnostischen und therapeutischen Hinweisen. S. 93. Georg Thieme Verlag. Leipzig (1940)
10. Eckert-Möbius A: Lehrbuch der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde für Studenten und praktische Ärzte. Georg Thieme Verlag. Leipzig (1968)
11. Windfuhr JP, Sesterhenn K: Blutung nach Tonsillektomie: Analyse von 229 Fällen. *HNO*. 49. 706–712 (2001)
12. Schulze W: Tonsillektomie zur Fokussanierung bei der Psoriasis, der atopischen Dermatitis und der chronischen Urtikaria. Hamburg (2012)
13. Mekonnen B, Seidel C, Marschner J, Mehnert S: Coblationsassistierte Mikro-Tonsillektomie und intrakapsuläre Laser-Tonsillektomie versus klassischer Dissektionstonsillektomie im Kindesalter: Vorstellung eines Behandlungskonzeptes
14. Windfuhr JP, Herzog C: Coblation-Tonsillektomie. *HNO*. 55. 333-336 (2007)
15. Mösges R, Albrecht K, Hellmich M, Allekotte S, Vogtel M: Nachblutungsrate nach Coblation-Tonsillektomie: Eine Metaanalyse publizierter Studien. *HNO*. 58. 799–805 (2010)
16. Wagner J: Einfluss des Coblation®-Verfahrens bei der Tonsillektomie auf die Häufigkeit von Nachblutungen und postoperativen Schmerzen. Düsseldorf (2012)
17. Windfuhr JP, Deck JC, Krabs C, Sadra R, Remmert S: Coblation-Tonsillektomie: Ergebnisse einer Pilotstudie. *HNO*. 54. 190–197 (2006)
18. Heyden Hv, Schäfer E, Jecker P, Gosepath J, Mann WJ: Tonsillektomie mit Koagulationsschere oder Raspatorium: Ergebnisse einer Fallkontrollstudie bei 138 Patienten. *HNO*. 55. 684–689 (2007)

19. Lorenz KJ, Kresz A, Maier H: Tonsillektomie in Hydrodissektionstechnik: Ergebnisse einer Pilotstudie - intraoperativer Blutverlust, postoperative Schmerzsymptomatik und Nachblutungsrisiko. HNO. 53. 423–427 (2005)
20. Bergler W, Huber K, Hammerschmitt N, Hölzl M, Hörmann K: Tonsillektomie mit dem Argon-Plasma-Koagulations-Raspatorium. HNO. 48. 135–141 (2000)
21. Haegner U, Handrock M, Schade H: Die "Ultraschalltonsillektomie" im Vergleich zur konventionellen Tonsillektomie. HNO. 50. 836–843 (2002)
22. Metternich FU, Sagowski C, Wenzel S, Jäkel K: Tonsillektomie mit dem ultraschallaktivierten Skalpell: Erste Ergebnisse zur Technik mit dem Ultracision Harmonic Scalpel®. HNO. 49. 465–470 (2001)
23. Windfuhr JP: Neue Instrumente zur Tonsillektomie. HNO. 53. 408–411 (2005)
24. Baumann I: Outcome nach Tonsillektomie bei chronischer Tonsillitis. HNO. 53. 405–407 (2005)
25. Senska G: Die routinemäßige Gaumenbogennaht nach Tonsillektomie zur Reduktion der Nachblutungsquote. Rostock (2009)
26. Tisch M, Bruder M, Maier H: Nachblutungsrisiko bei Tonsillektomie: Ein Vergleich zwischen Vollnarkose und lokaler Betäubung. HNO. 50. 230–232 (2002)
27. Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Schmerztherapie: S3-Leitlinie "Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen"
28. Sandoz: Fachinformation Paracetamol 500mg
29. Novartis: Fachinformation Voltaren dispers 50mg
30. Hexal: Fachinformation Diclofenac retard 75mg
31. Burgis E: Intensivkurs allgemeine und spezielle Pharmakologie: Mit 288 Tabellen und 50 Praxisfällen. S. 428. Elsevier Urban & Fischer. München (2008)
32. Sanofi: Fachinformation Novalgin Tropfen
33. Aliud Pharma: Fachinformation Oxycodon-HCl Retardtabletten
34. Soudry J: Nachblutungshäufigkeit nach Tonsillektomie/Abszess tonsillektomie und Dauer der stationären Überwachung bei Erwachsenen. Berlin (2016)
35. Guntinas-Lichius O, Geißler K, Komann M, Schlattmann P, Meissner W: Inter-Hospital Variability of Postoperative Pain after Tonsillectomy: Prospective Registry-Based Multicentre Cohort Study. PLoS ONE. 11. 1-16 (2016)
36. Kasapoglu F, Demir UL, Kaya FN, Cetin YS, Yavascaoglu B: The effects of levobupivacaine infiltration on post-tonsillectomy pain relief in adults: A single-blinded, randomized, and controlled clinical study. Eur Arch Otorhinolaryngol. 270. 761–766 (2013)
37. Kelly LE, Sommer DD, Ramakrishna J, Hoffbauer S, Arbab-Tafti S, Reid D, Maclean J, Koren G: Morphine or Ibuprofen for post-tonsillectomy analgesia: A randomized trial. Pediatrics. 135. 307–313 (2015)
38. Papaspyrou K, Creytz H von, Kolonko K, Mewes T, Mann W, Scharrer I: Nachblutungen und Gerinnungsstörungen bei Tonsillektomien. HNO. 60. 511–517 (2012)

39. Lee MSW, Montague ML, Hussain SSM: The influence of weather on the frequency of secondary post-tonsillectomy haemorrhage. *Journal of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*. 119. 889–894 (2005)
40. Cadd B, Rogers M, Patel H, Crossland G: (Ton)silly seasons? Do atmospheric conditions actually affect post-tonsillectomy secondary haemorrhage rates? *J Laryngol Otol*. 129. 702–705 (2015)
41. Salonen A, Kokki H, Tuovinen K: I.V. ketoprofen for analgesia after tonsillectomy: comparison of pre- and post-operative administration. *British Journal of Anaesthesia*. 86. 377–381 (2001)
42. Poller K, Volk GF, Wittekindt C, Meissner W, Guntinas-Lichius O: Verbesserung der Schmerztherapie nach Tonsillektomie bei Erwachsenen durch Schmerzmessung mit QUIPS ("Qualitätsverbesserung in der postoperativen Schmerztherapie"). *Laryngorhinootologie*. 90. 82–89 (2011)
43. Topal K, Aktan B, Sakat MS, Kilic K, Gozeler MS: Post-operative pain control after tonsillectomy: Dexametasone vs Tramadol. *Acta Otolaryngol*. 137. 618–622 (2017)
44. Bundesamt für Statistik, Schweizerische Gesundheitsbefragung: Schweizerische Gesundheitsbefragung Alkoholkonsum (2014)
45. Guntinas-Lichius O, Volk GF, Geissler K, Komann M, Meissner W: Pain after pediatric otorhinolaryngologic surgery: A prospective multi-center trial. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 271. 2049–2060 (2014)
46. Wahlers A: Zur stationären Behandlung bei Tonsillektomie aus Sicht der Patienten. *HNO*. 52. 153–155 (2004)
47. Cinamon U, Goldfarb A, Marom T: The Impact of Tobacco Smoking Upon Chronic/Recurrent Tonsillitis and Post Tonsillectomy Bleeding. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 21. 165–170 (2017)
48. Robert Koch-Institut (RKI): GEDA 2012 - Faktenblatt (2012)
49. Abbad GT, Blanshard J, Eynon-Lewis N, Bridger MW: Post-tonsillectomy pain: the first ten days. *J Laryngol Otol*. 109. 963–964 (1995)
50. Nikanne E, Kokki H, Salo J, Linna T-J: Celecoxib and ketoprofen for pain management during tonsillectomy: A placebo-controlled clinical trial. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 132. 287–294 (2005)
51. Courtney MJ, Cabraal D: Tramadol vs Diclofenac for Posttonsillectomy Analgesia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 127. 385–388 (2001)
52. Gerbershagen HJ, Aduckathil S, van Wijck AJM, Peelen LM, Kalkman CJ, Meissner W: Pain Intensity on the First Day after Surgery: A Prospective Cohort Study Comparing 179 Surgical Procedures. *Anesthesiology*. 118. 934–944 (2013)
53. Send T, Bootz F, Thudium MO: Postoperative Schmerztherapie nach Hals-Nasen-Ohren-ärztlichen Eingriffen. *HNO*. 61. 883–891 (2013)
54. Atef A, Fawaz AA: Intravenous paracetamol is highly effective in pain treatment after tonsillectomy in adults. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 265. 351–355 (2008)
55. Nikanne E, Virtaniemi J, Aho M, Kokki H: Ketoprofen for postoperative pain after uvulopalatopharyngoplasty and tonsillectomy: Two-week follow-up study. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 129. 577–581 (2003)

56. van Daele DJ, Bodeker KL, Trask DK: Celecoxib Versus Placebo in Tonsillectomy: A Prospective, Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 125. 785–800 (2016)
57. Naesh O, Niles LA, Gilbert JG, Ammar MM, Phibbs PW, Phillips AM, Khrapov AV, Robert AJ, McClintock A: A randomized, placebo-controlled study of rofecoxib with paracetamol in early post-tonsillectomy pain in adults. *European Journal of Anaesthesiology.* 22. 768–773 (2005)
58. Nishiike S, Kato T, Nagai M, Nakagawa A, Konishi M, Sakata Y, Shimada F, Kida H, Ota M, Harada T: Preoperative flurbiprofen for pain prevention after tonsillectomy in adults. *J Clin Anesth.* 19. 596–600 (2007)
59. Schmidt A, Bjoerkman S, Åkeson J: Preoperative rectal diclofenac versus paracetamol for tonsillectomy: effects on pain and blood loss. *Acta Anaesthesiol Scand.* 45. 48–52 (2001)
60. Louizos AA, Pandazi AB, Koraka CP, Davilis DI, Georgiou LG: Preoperative administration of rofecoxib versus ketoprofen for pain relief after tonsillectomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 115. 201–204 (2006)
61. Pfizer Pharma PFE GmbH: Fachinformation CELEBREX® 100 mg/200 mg Hartkapseln
62. Tarkkila P, Saarnivaara L: Ketoprofen, Diclofenac or Ketorolac for Pain After Tonsillectomy in Adults? *Survey of Anesthesiology.* 43. 307–308 (1999)
63. Kursat Arikan O, Sahin S, Kazkayasi M, Muluk NB, Akpinar S, Kilic R: High-Dose Ropivacaine versus Bupivacaine for Posttonsillectomy Pain Relief in Adults. *Journal of Otolaryngology-Head & Neck Surgery.* 37. 836–843 (2008)
64. Kursat Arikan O, Ozcan S, Kazkayasi M, Akpinar S, Koc C: Preincisional Infiltration of Tonsils with Ropivacaine in Post-Tonsillectomy Pain Relief: Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Intraindividual Study. *The Journal of Otolaryngology.* 35. 167–172 (2006)
65. Stelter K, Hempel JM, Berghaus A, Andratschke M, Luebbers CW, Hagedorn H: Application methods of local anaesthetic infiltrations for postoperative pain relief in tonsillectomy: A prospective, randomised, double-blind, clinical trial. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 266. 1615–1620 (2009)
66. Ugur MB, Yilmaz M, Altunkaya H, Cinar F, Ozer Y, Beder L: Effects of intramuscular and peritonsillar injection of tramadol before tonsillectomy: A double blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology.* 72. 241–248 (2008)
67. Windfuhr JP: Steroide zur Reduktion der Morbidität nach Tonsillektomie. *HNO.* 56. 43–53 (2008)
68. Agarwal A, Gautam S, Gupta D, Agarwal S, Singh PK, Singh U: Evaluation of a single preoperative dose of pregabalin for attenuation of postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. *British Journal of Anaesthesia.* 101. 700–704 (2008)
69. Jeon E-j, Park Y-S, Park SS, Lee S-K, Kim D-H: The effectiveness of gabapentin on post-tonsillectomy pain control. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 266. 1605–1609 (2009)

70. Mikkelsen S, Hilsted KL, Andersen PJ, Hjortsø N-C, Enggaard TP, Jørgensen DG, Hansen M, Henriksen J, Dahl JB: The effect of gabapentin on post-operative pain following tonsillectomy in adults. *Acta Anaesthesiol Scand.* 50. 809–815 (2006)
71. Mathiesen O, Jørgensen DG, Hilsted KL, Trolle W, Stjernholm P, Christiansen H, Hjortsø NC, Dahl JB: Pregabalin and dexamethasone improves post-operative pain treatment after tonsillectomy. *Acta Anaesthesiol Scand.* 55. 297–305 (2011)
72. Miyaguchi S-I, Horii A, Kambara R, Takemoto N, Akazawa H, Takahashi N, Baba H, Inohara H: Effects of Covering Surgical Wounds with Polyglycolic Acid Sheets for Posttonsillectomy Pain. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 155. 876–878 (2016)
73. Purser S, Royse CF, Velkov HA, Roberts LF: Topical application of ethanol to the tonsillar bed immediately following tonsillectomy does not improve post-operative analgesia. *J. Laryngol. Otol.* 114. 671–674 (2000)
74. Zahi Abou Chacra MD: Hydrogen Peroxide Mouth Rinse: An Analgesic Post-Tonsillectomy. *The Journal of Otolaryngology.* 34. 178–182 (2005)
75. Mozet C, Prettin C, Dietze M, Dietz A: Gelatine-Thrombin-Matrix zur Blutstillung: Einsatz bei der Tonsillektomie. *HNO.* 61. 416–424 (2013)
76. Windfuhr JP: Diclofenacgabe bei Tonsillektomien. *Anaesthesist.* 58. 93–94 (2009)
77. Ozlugedik S, Genc S, Unal A, Elhan AH, Tezer M, Titiz A: Can postoperative pains following tonsillectomy be relieved by honey? A prospective, randomized, placebo controlled preliminary study. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology.* 70. 1929–1934 (2006)
78. Deitmer T, Neuwirth C: Untersuchungen an 105 Fällen von Nachblutungen nach Tonsillektomie. *Laryngorhinootologie.* 89. 424–428 (2010)
79. Scheckenbach K, Bier H, Hoffmann TK, Windfuhr JP, Bas M, Laws H-J, Plettenberg C, Wagenmann M: Risiko von Blutungen nach Adenotomie und Tonsillektomie: Aussagekraft der präoperativen Bestimmung von PTT, Quick und Thrombozytenzahl. *HNO.* 56. 312–320 (2008)
80. Eberl W, Wendt I, Schroeder H-G: Präoperatives Screening auf Gerinnungsstörungen vor Adenotomie und Tonsillektomie. *Klin Padiatr.* 217. 20–24 (2005)
81. Ng T-T, Diamantaras D, Priestley J, Redman J, Silva N de, Mahanta V: Is celecoxib a useful adjunct in the treatment of post-tonsillectomy pain in the adult population? A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *J Laryngol Otol.* 131. 18-28 (2017)

7. Danksagung

Mein Dank gilt all jenen Menschen in meinem alltäglichen Umfeld, die mir dabei geholfen haben, diese Arbeit zu vollenden. In der finalen Phase haben mir mein Kollege Dr. Uwe Sierig sowie meine ehemalige Lehrerin Ruth Surm durch ihr fachliches und grammatikalisches Lektorat sehr geholfen. Auch Prof. Dr. rer. nat. Siegfried Kropf hat eine hervorragende Arbeit bei der Unterstützung mit den statistischen Analysen geleistet und mir immer wieder seine wertvolle Zeit zur Lösung meiner zahlreichen Fragen gewidmet.

Der größte Dank gilt meinem Doktorvater, Mentor und großem Vorbild Prof. Dr. med. Dr. h. c. Klaus Begall. Er trug in erheblichem Maße zum Gelingen dieser Arbeit bei, wobei er es vermochte, seine Kritik stets auf humorvolle Art und Weise vorzubringen. Ich danke ihm für die jahrelange Förderung und das entgegengebrachte Vertrauen.

Doch auch den Menschen, die mich geprägt und gefördert haben, gilt mein Dank! Diese Arbeit ist meinen Großeltern, Ilse und Waldemar Kohl gewidmet. Meine Oma ist eine der stärksten Menschen, die ich kenne und mit ihren 96 Jahren ein wichtiger Mensch in meinem Leben, von dem ich immer noch etwas lernen kann. Mein Opa war in meiner Kindheit und Jugend immer für mich und meine Familie da und ich habe ihn als humorvollen und liebevollen Menschen in meiner Erinnerung.

Mein Partner Patrick ist für mich mein Ruhepol in meinem häufig sehr bewegten Leben und ich bin ihm sehr dankbar für seinen Sinn für Harmonie und seine moralische Unterstützung.

Ich danke meiner Mutti und meinem Vati, dass sie mir essentielle Werte in ihrer Erziehung mitgegeben haben und in vielerlei Hinsicht Vorbilder für mein späteres Leben waren. Immer noch sind meine Schwester Kristina und meine Mutter Christa mein Fels in der Brandung und sie geben mir immer wieder ein Gefühl der familiären Wärme und Geborgenheit. Der große Dank, den ich für meine Mutti empfinde, kann gar nicht in Worte gefasst werden. Sie hat für meine Schwester und mich nach unserem frühen Verlust Unglaubliches geleistet!

Darstellung des Bildungsweges und der wissenschaftlichen Leistungen

Persönliche Informationen

Geburtsdatum: 08.08.1982
Geburtsort: Beckendorf-Neindorf
Familienstand: verheiratet

Ausbildung und Studium

1989 bis 1993: Grundschule der Ernst-Thälmann-Oberschule Harbke
1993 bis 2002: Allertalgymnasium Völpke/Eilsleben, Erlangen der allgemeinen Hochschulreife
2002 bis 2003: Zivildienst, Krankenpflegehelfer Kreiskrankenhaus Helmstedt
2003 bis 2009: Studium der Humanmedizin an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Staatsexamen
Abschlussnote: 2,0
November 2009: Approbation als Arzt

Berufliche Aus- und Weiterbildung

2010 bis 2015: Arzt in Weiterbildung Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, AMEOS Klinikum Halberstadt, Prof. Dr. K. Begall
2015 bis 2016: Facharzt für HNO-Heilkunde, AMEOS Klinikum Halberstadt, Prof. Dr. K. Begall
seit 01.10.2016: Oberarzt für HNO-Heilkunde, AMEOS Klinikum Halberstadt, Prof. Dr. K. Begall

Wissenschaftliche Leistungen und Veröffentlichungen

- September 2012 Vortrag „Das Cholesteatom – Indikation oder Kontraindikation für eine CI-Versorgung“, Deutsch-Spanischer HNO-Kongress, Dresden
- Mai 2013 Fallpräsentation „Rezidivierende Nachblutung nach Tonsillektomie unter therapeutischer Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin“, 84. Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V., Nürnberg
- Juni 2013 Retrospektive Analyse der Vor- und Nachteile unterschiedlicher OP-Verfahren knochenverankerter Hörsysteme (BAHA), Vortrag „BAHA surgery and complications depending on different strategies of surgery“, CI-Congress, München
- Juni 2013 Vortrag „Blutung nach Tonsillektomie – Systematik und Ursachen“, 13. Jahrestagung der Norddeutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Magdeburg
- Mai 2014 Retrospektive Analyse der Altersstruktur der CI-Patienten der HNO-Klinik Halberstadt, Vortrag „Änderung der Altersstruktur unserer CI-Kandidaten, Herausforderung für Klinik und Betroffene“, 6. Interdisziplinäres CI-Meeting, Halberstadt
- Mai 2014 Fallpräsentation „Rezidivierende Epistaxis aufgrund einer Metastase eines Nierenzellkarzinoms in der linken Nasenhöhle“, 85. Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V., Dortmund
- Juni 2014 Vortrag „BAHA surgery and complications depending on different strategies of surgery“, Deutsch-Spanischer HNO-Kongress, Valencia
- Mai 2015 Retrospektive Analyse „Vergleich der histologischen Befunde nach Laser-Tonsillotomie und Tonsillektomie“, 86. Jahresversammlung der

Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-
Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V., Berlin

Mai 2016

Fallpräsentation „Dysphagie bei oberer
Oesophagusstenose – interdisziplinäre Ansätze
anhand zweier Fallbeispiele“, 87.

Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für
Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-
Chirurgie e. V., Düsseldorf

Halberstadt, den 03. Oktober 2018

Jörgen Kohl

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Postoperative Analgesie nach Tonsillektomie – ein Vergleich verschiedener Schmerztherapiekonzepte“

in der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde des AMEOS Klinikum Halberstadt, Akademisches Lehrkrankenhaus der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg (Chefarzt: Dr. med. J. Langer)

mit Unterstützung durch Prof. Dr. med. Dr. h.c. K. Begall

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 03.10.2018

Jörgen Kohl