

Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
der Universität zu Köln
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. J. P. Klußmann

Patientenkontrollierte intravenöse Analgesie (PCIA) mit Morphin nach Tonsillektomie – überfällig oder übertrieben?

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Tanya Elisabeth Bentley
aus London, UK

promoviert am 21. Juni 2022

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachter: Professor Dr. med. R. J. Pfister
2. Gutachter: Privatdozent Dr. med. H. Herff

Erklärung:

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Herr PD Dr. med. Antoniu-Oreste Gostian

Herr Dr. med Johannes Löser

Frau Dr. med. Magdalena Gostian

Frau Dr. Magdalene Ortmann

Die dieser Arbeit zugrundeliegenden Daten wurden mit meiner Mitarbeit in der Klinik für Hals, Nasen- und Ohrenklinik ermittelt. Die Operationen und Nachuntersuchungen wurden von den Ärzten der Klinik für Hals, Nasen- und Ohrenklinik durchgeführt. Die Anlage und Nachuntersuchung der PCIA-Pumpen wurden durch die Ärzte der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin durchgeführt. Bei der statistischen Auswertung erhielt ich Unterstützung von Herrn PD Dr. med. Antoniu-Oreste Gostian, Frau Dr. med. Magdalena Gostian und Frau Dr. Magdalene Ortmann.

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin / eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten der Universität zu Köln gelesen und sie bei der Durchführung der Dissertation beachtet habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 01.12.2021

.....
Tanya Elisabeth Bentley

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Privatdozent Antoniu-Oreste Gostian, Frau Dr. med. Magdalena Gostian und Herrn Dr. med. Johannes Löser für die hervorragende Betreuung und enorme Unterstützung bei der Umsetzung der Arbeit. Dieser Dank gilt auch Frau Dr. Magdalene Ortman für ihre umfangreiche Hilfe.

Außerdem möchte ich mich herzlich bei Frau Stefanie Veith und Frau Carola Albert für die Wegbegleitung bedanken.

Meinen Eltern danke ich für ihre Unterstützung während des Studiums.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1. ZUSAMMENFASSUNG	9
2. EINLEITUNG	11
2.1. Vorwort	11
2.2. Historisches zur Tonsillektomie	12
2.3. Die Tonsilla palatina	12
2.4. Indikationen für eine Tonsillektomie	14
2.5. Kontraindikationen für eine Tonsillektomie	15
2.6. Spezielle Patientenaufklärung und Risiken	15
2.7. Operationstechniken im Vergleich	16
2.8. Fragestellungen und Ziel der Arbeit	17
3. MATERIAL UND METHODEN	18
3.1. Studien-Design und Patientenkollektiv	18
3.2. Operationstechnik	18
3.3. Anästhesie	19
3.4. Postoperative Behandlung	19
3.5. Postoperative Schmerztherapie	19
3.5.1. Orales analgetisches Stufenkonzept	19
3.5.2. PCIA	21
3.6. Primäre und sekundäre Endpunkte	21
3.7. Datenerhebung	22
3.7.1. NRS-Schmerz-Tagesprotokoll	22
3.7.2. SF-36-Fragebogen	22
3.7.3. QUIPS-Fragebogen	23

3.7.4.	Deskriptive Daten	24
3.7.5.	Statistische Auswertung	24
4.	STATISTISCHE ANALYSE UND ERGEBNISSE	26
4.1.	Deskriptive Daten	26
4.1.1.	Patientenkollektiv	26
4.1.2.	Demographische Daten	26
4.1.3.	Klinische, operative und anästhesiologische Daten	27
4.2.	Primärer Endpunkt: Postoperative Schmerzintensität	28
4.3.	Sekundäre Endpunkte	32
4.3.1.	Analgetikaverbrauch	32
4.3.2.	Therapiebedingte Nebenwirkungen	35
4.3.3.	Erträglichkeit der Schmerzen	40
4.3.4.	QUIPS-Fragebögen	41
4.3.5.	SF-36-Fragebogen	42
5.	DISKUSSION	44
5.1.	Zusammenfassung der Ergebnisse	44
5.2.	Vergleich mit der aktuellen Literatur	47
5.2.1.	Nicht-Opioid und Opioid Analgetika	47
5.2.2.	Peritonsilläre Injektion	48
5.2.3.	Alternative Ansätze	48
5.3.	Limitationen und Stärken	49
5.4.	Schlussfolgerungen	50
6.	LITERATURVERZEICHNIS	51
7.	ANHANG	63
7.1.	Abbildungsverzeichnis	63
7.2.	Tabellenverzeichnis	63
8.	VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN	65

Abkürzungsverzeichnis

A.	arteria
Abb.	Abbildung
ANOVA	analysis of variance/Varianzanalyse
ASA	American Society of Anesthesiologists
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaft
AWR	Aufwachraum
BMI	Body-Mass-Index
C	Celsius
CD-TE	cold-dissection tonsillectomy
cm	Zentimeter
d	days/Tage
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
et al.	et alii
h	hours/Stunden
HE	Haupteffekt
HNO	Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
IBM	International Business Machines
iv	intravenös
kg	Kilogramm
KSK	Körperlicher Summenscore
MALT	Mukosa-assoziierten lymphatischen Gewebe
MÄq	Analgetikaverbrauch in oralem Morphinäquivalent
µg	Microgramm
mg	Milligramm
min	Minuten
MOS	Medical Outcome Study
n.Chr.	nach Christus
n	Anzahl
N.	nervus
NRS	numerische Rating-Skala
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
NW	Nebenwirkung
OH	Ohio
PCA	patientenkontrollierte Analgesie

PCIA	patientenkontrollierte intravenöse Analgesie
po	per os
POT	postoperativer Tag
PSK	Psychischer Summenscore
QUIPS	Qualitätsverbesserung in der postoperativen Schmerztherapie
Rr.	rami
SF-36	Short Form 36
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TE	Tonsillektomie
V.	vena
v.Chr.	vor Christus
vs	versus
WHO	World Health Organisation
x	mal
y	years/Jahre

1. Zusammenfassung

Tonsillektomien (TE) gehören zu den häufigsten operativen Eingriffen Deutschlands [1]. Trotz hoher postoperativer Schmerzintensitäten besteht kein einheitliches evidenz-basiertes Konzept zur Schmerztherapie [2-4]. Das Ziel dieser prospektiven klinischen Studie war es, die Effektivität und Einsetzbarkeit einer patientenkontrollierten intravenösen Analgesie (PCIA) mit Morphin nach TE im Vergleich zu einem standardisierten, abgestuften Schmerzkonzept zu evaluieren.

Es wurden 60 konsekutive Patienten, welche eine elektive und beidseitige TE erhielten, in die Studie eingeschlossen. Postoperativ erhielten die ersten 30 konsekutiven Patienten eine orale Schmerzmedikation gemäß eines standardisierten, eskalierenden Stufenschemas (Nicht-PCIA-Gruppe) und die folgenden 30 konsekutiven Patienten eine PCIA mit Morphin in Kombination mit einer oralen Basismedikation (PCIA-Gruppe). Der Beobachtungszeitraum betrug die ersten drei postoperativen Tage (POT 1-3). Es wurden die primären Endpunkte durchschnittliche und maximale postoperative Schmerzintensität sowie die sekundären Endpunkte Analgetikaverbrauch, therapiebedingte Nebenwirkungen, Patientenzufriedenheit mit der Schmerztherapie sowie der subjektive präoperativen und postoperative körperliche und psychische Gesundheitsstatus erfasst.

Die Auswertung der deskriptiven demographischen und perioperativen Daten ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen der Nicht-PCIA- und PCIA-Gruppe und damit eine gute Vergleichbarkeit zwischen den Gruppen. Beide Patientengruppen waren bezüglich der durchschnittliche Schmerzintensität für den jeweiligen POT vergleichbar (POT 1: 4,48 vs. 4,71; $p=0,68$; POT 2: 4,75 vs. 4,22; $p=0,32$; POT 3: 4,44 vs. 4,25; $p=0,71$). Die angegebenen durchschnittlichen Schmerzintensitäten waren weder vom Vorhandensein einer PCIA noch vom postoperativen Untersuchungstag abhängig (Mixed Modell ANOVA mit Interaktion postoperativer Tag (POT) x Gruppe: $F(1,69; 97,83)=1,29$; $p=0,28$). Auch bezüglich der maximalen Schmerzintensität unterschieden sich die Patientengruppen an POT 1-3 nicht signifikant (Mixed Modell ANOVA mit Interaktion POT x Gruppe: $F(2;116)=0,45$; $p=0,64$). Erwartungsgemäß verbrauchten Patienten mit einer PCIA deutlich mehr potente Analgetika (POT 1: 13,33mg vs. 50,50mg, $p=0,00$; POT 2: 21,50mg vs. 45,91mg, $p=0,008$; POT 3: 24,33mg vs. 35,54mg, $p=0,13$; Mixed Modell ANOVA mit Interaktion POT x Gruppe: $F(2;116)=4,92$; $p=0,009$). Trotz des höheren Verbrauchs an potenten Analgetika in der PCIA-Gruppe unterschieden sich die Patientengruppen nur bezüglich der Intensität der Nebenwirkung Verstopfung und nur an POT 2 und 3 signifikant (POT 1: 0,35 vs. 0,97; $p=0,1$; POT 2: 0,86 vs. 2,10; $p=0,047$; POT 3: 0,80 vs. 2,23; $p=0,02$). Bezüglich der Patientenzufriedenheit und des subjektiv empfundenen Gesundheitsstatus zeigte sich kein Vorteil für den Einsatz einer PCIA.

Zusammenfassend führte der Einsatz einer PCIA mit Morphin zu keiner signifikanten Reduktion der Schmerzen nach TE. Der Einsatz einer PCIA mit Morphin war jedoch ohne eine relevant erhöhte Rate an Nebenwirkungen möglich. Die standardisierte Anwendung der PCIA nach TE in Erwachsenen wird nicht empfohlen, kann jedoch als Behandlungsalternative in therapierefraktären Einzelfällen erwogen werden.

2. Einleitung

2.1. Vorwort

Tonsillektomien (TEs) sind eine der am häufigsten durchgeführten operativen Eingriffe in Deutschland [1]. Für das Jahr 2018 zählte das Statistische Bundesamt (Destatis) 61.336 durchgeführte TEs (ohne Adenotomie) in Deutschland (Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik, DRG-Statistik, 2019). Bisher besteht kein einheitliches evidenzbasiertes Konzept zur Behandlung der postoperativen Schmerzen nach TE, obwohl diese regelmäßig eine sehr hohe Intensität erreichen [2-4]. Besonders hohe Schmerzintensitäten werden vor Allem während der ersten vier postoperativen Tage (POT) beschrieben [5, 6]. Der genaue Schmerzmechanismus ist noch nicht völlig verstanden, aber die Kombination aus Schleimhautschädigung, möglicher Irritation der pharyngealen und vagalen Nervenfasern, der mechanischen Stimulation durch Mobilisation der Pharynx-Muskulatur, sowie der resultierenden Entzündungsreaktion wird als grundlegender Mechanismus der Schmerzentwicklung beschrieben [7-9].

Obwohl verschiedene Studien bereits postoperative Schmerztherapiekonzepte nach TE durch die Kombination von Nicht-Opioiden mit niedrigpotenten Opioiden, sowie die Kombination verschiedener Nicht-Opiode vor Allem bei Kindern untersucht haben [10-14], gibt es bisher keine Studien, welche den Effekt hochpotenter Opiode im Rahmen der Schmerzbehandlung von Erwachsenen untersuchten. Auch der Einsatz einer patientenkontrollierten intravenösen Analgesie (PCIA) wurde bisher nicht untersucht.

In der Hals-Nasen-Ohren-Klinik (HNO) der Universitätsklinik Köln wurde eine PCIA bisher nur bei wenigen, therapierefraktären Fällen, welche trotz umfassender oraler Schmerztherapie hohe Schmerzintensitäten angaben, eingesetzt. Hierbei erfolgte die postoperative Handhabung und Applikation der PCIA problemlos. Die Reduktion der sehr hohen Schmerzintensitäten dieser Patienten und Patientinnen (fortan gemeinsam als Patient/Patienten bezeichnet) sowie ihre Zufriedenheit mit der Therapie wurden dabei stets als sehr positiv bewertet. Die PCIA hat sich in multiplen Disziplinen bereits als sichere und effektive Möglichkeit der Schmerzmittelapplikation erwiesen [15]. Die PCIA ist per definitionem eine Möglichkeit der PCA (patientenkontrollierte Analgesie), bei welcher die Applikation der Analgetika intravenös erfolgt. Die PCA als solche ist ein Konzept, welches nicht auf ein Analgetikum oder eine Applikationsform reduziert ist [15]. In der zweiten Hälfte des letzten Jahrhunderts hatte man festgestellt, dass bereits geringe Dosen von intravenös verabreichten Opioiden einen Vorteil zur bis dahin herkömmlichen intramuskulären Applikation darstellte [15, 16]. Dies führte dazu, dass man den Effekt der intravenösen Verabreichung jeweils kleiner Dosen von Opioiden auf Patientenwunsch untersuchte, zunächst durch eine manuelle

Verabreichung durch das Pflegepersonal und dann durch eine maschinelle Verabreichung ab Ende der 1960er Jahren [15, 17-19]. Die erste kommerziell erhältliche PCIA-Pumpe war der „Cardiff Palliator“, die 1976 an der Welsh National School of Medicine entwickelt wurde [15, 20]. Seitdem haben sich die PCIA-Systeme bezüglich der verwendeten Technologie, Handhabung und Flexibilität stark weiterentwickelt [15]. Der Einsatz einer PCIA ist im Vergleich zu konventionellen Schmerzbehandlungs-Konzepten mit einer besseren Schmerzkontrolle und Patientenzufriedenheit assoziiert [21-23]. Eine unzureichende postoperative Schmerztherapie kann zu einer niedrigen Patientenzufriedenheit führen, die Rate an Komplikationen erhöhen, gegebenenfalls zu einer Chronifizierung der Schmerzen führen und letztendlich auch die Lebensqualität negativ beeinflussen [5, 24].

Das Ziel dieser Studie war es, ein neues Schmerztherapie-Konzept nach TE bei Erwachsenen durch den Einsatz einer PCIA mit Morphin kombiniert mit einer Basismedikation aus peripher-wirkenden Analgetika zu untersuchen und gegebenenfalls als neuen Therapiestandard zu diskutieren.

2.2. Historisches zur Tonsillektomie

Die Entfernung der Tonsillen wurde bereits seit der Antike praktiziert. So finden sich Schriften zur Behandlung entzündeter Tonsillen mittels operativer Entfernung bereits bei Atharvaveda (700 v.Chr.), Corpus Hippocraticum (400 v.Chr.), bei Cornelius Celsus (30 n.Chr.), Aetius von Amida (500 n.Chr.) und Paulus von Aegina (600 n.Chr.) [25, 26]. Während Cornelius Celsus noch eine einfache Entfernung des Tonsillengewebes mit dem Finger beschreibt [26-28], hat sich die TE durch die Weiterentwicklung der Operationswerkzeuge und vor Allem der anästhesiologischen Möglichkeiten Anfang des 20. Jahrhunderts zu der bevorzugten Behandlung verschiedener respiratorischer und systemischer Erkrankung entwickelt [25, 26, 29, 30]. Obwohl die TE noch die häufigste stationäre Operation (OP) im Kindes- und Jugendalter darstellt [31], ist durch die Entdeckung und Entwicklung von Antibiotika und einer kritischeren Evaluierung der TE-Indikationen, die Rate der durchgeführten TEs heutzutage eher rückläufig, zeigt jedoch regional starke Unterschiede [26, 29-31].

2.3. Die Tonsilla palatina

Die paarigen Gaumenmandeln (Tonsillae palatinae) sind jeweils im lateralen Oropharynx lokalisiert. Hier liegen sie in einer Nische (Fossa tonsillaris), welche durch die beiden Gaumenbögen nach ventral (Arcus palatoglossus) und dorsal (Arcus palatopharyngeus) begrenzt wird. Diese beiden anatomischen Grenzen werden durch den Musculus

palatoglossus und Musculus palatopharyngeus gebildet, welche kontinuierlich nach kranial zum Dach des Oropharynx ziehen [32]. In der Tiefe ist die Tonsilla palatina durch eine bindegewebige Kapsel von der Rachenwand abgegrenzt, von welcher aus feine Septen in ihr Gewebe ziehen [33]. Die Oberfläche des Organs besteht aus mehrschichtigem unverhorntem Plattenepithel, welches sich in ca. 15-20 Krypten fortsetzt und somit ein großes internes Oberflächenareal aufweist [32, 33].

Die Tonsillae palatinae gehören mit der jeweils unpaarigen Tonsilla lingualis (Zungenmandel) und Tonsilla pharyngealis (Rachenmandel), sowie der paarigen Tonsilla tubaria (Tubenmandel), welche sich nach kranial in die „Seitenstränge“ fortsetzt, zum Waldeyer-Rachenring. Dieser lymphatische Rachenring umgibt die Eingänge in den Epi- und Mesopharynx und gehört zu dem Mukosa-assoziierten lymphatischen Gewebe (MALT) [32, 33]. Die Tonsillen gelten somit als erster Berührungspunkt mit oral aufgenommenen oder inhalierten Mikroorganismen [32, 34]. MALT findet sich als organisiertes lymphatisches Gewebe in der Lamina propria verschiedener Schleimhäute wieder (z.B. Tonsillen, Peyer-Plaques der Darmschleimhaut und solitäre Lymphknoten) [33]. Unter dem Kryptenepithel der Tonsillen findet sich ein für MALT typischer Aufbau des Gewebes aus Sekundärfollikeln (B-Zone) mit meist großem Keimzentrum, einer interfollikulären Zone (T-Zone) und einem Gerüst aus retikulärem Bindegewebe [33]. Die B-Zellen der Sekundärfollikel können bei Antigenpräsentation einen Reifungsprozess zu allen Isotypen der Antikörper (IgA, IgE, IgG und IgM) durchlaufen [32, 35]. Aktuelle Studien konnten auch die Evidenz eines T-Zell-Reifungsprozesses innerhalb des Tonsillengewebes, wie in Thymus und Knochenmark, zeigen [32, 36].

Die arterielle Versorgung der Tonsilla palatina erfolgt zum Großteil aus dem Ramus (R.) tonsillaris der Arteria (A.) facialis. Daneben sind auch die A. palatina minor aus der A. palatina descendens, die A. maxillaris, sowie die Rami (Rr.) pharyngeales aus der A. pharyngea ascendens an der arteriellen Versorgung der Tonsilla palatina beteiligt [32, 37]. Die A. facialis, A. pharyngea ascendens und A. maxillaris sind Äste der A. carotis externa, welche gemeinsam mit der A. carotis interna etwa in Höhe des vierten Halswirbelkörpers aus der A. carotis communis entspringen [37].

Der venöse Abfluss des Kopfs und Halses erfolgt über die drei Jugularvenen. Das Blut aus der Tonsilla palatina erreicht über einen peritonsillären Venenplexus, welcher über den Plexus pterygoideus und die Vena (V.) facialis drainiert, die V. jugularis interna [32, 37]. Es besteht über den Plexus pterygoideus und die V. ophthalmica inferior eine venöse Anastomose zwischen Venen der Tonsilla palatina und dem intrakraniell gelegenen Sinus cavernosus [37]. Der lymphatische Abfluss der Tonsilla palatina erfolgt über den Nodus jugulodigastricus, einen Lymphknoten der tiefen Halslymphknoten (Nodi lymphatici cervicales profundi), welcher inferior des Kieferwinkels lokalisiert ist [32, 37, 38]. Diese tiefen Halslymphknoten gehören zu

der Gruppe der tiefen seitlichen Lymphknoten entlang der V. jugularis interna (Nodi lymphatici jugulares laterales). Sie sind meist Sammellymphknoten und drainieren die Lymphe in den Truncus jugularis dexter bzw. sinister. Der rechte Truncus jugularis mündet in den Ductus lymphaticus dexter und dann in den rechten Venenwinkel. Der linke Truncus jugularis mündet in den Ductus thoracicus und dann in den linken Venenwinkel.

Die somatoafferente (somatosensible) Versorgung der Schleimhaut der Tonsilla palatina erfolgt über die Rami (Rr.) tonsillares des Nervus (N.) glossopharyngeus (Hirnnerv IX). Diese Afferenzen pseudounipolarer Ganglienzellen aus dem Ganglion superius (intrakraniell) oder Ganglion inferius (extrakraniell) des N. glossopharyngeus enden im Nucleus spinalis nervi trigemini [37].

2.4. Indikationen für eine Tonsillektomie

Unter einer TE versteht man die vollständige Entfernung der Gaumenmandel mit ihrer chirurgischen Kapsel [39]. Folgende Operations-Indikationen finden sich in der „HNO-Operationslehre“ von Rettinger et al.:

- Rezidivierende akute Tonsillitiden, definiert durch die aktuell gültige Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaft (AWMF) [25, 39].
 - o Entscheidungsgrundlage nach Anzahl der Episoden in den letzten 12 Monaten [25].
 - o Eine Episode gilt als eine ärztlich diagnostizierte und mit einer Antibiose behandelte eitrige Tonsillitis [25].
 - Bei < 3 Episoden ist die TE keine Option [25].
 - Bei 3-5 Episoden ist die TE eine mögliche Option, sollte in den nächsten 6 Monaten die Zahl 6 erreicht werden [25].
 - Bei 6 oder >6 Episoden ist die TE eine Option [25].
- Symptomatische Tonsillenhyperplasie mit oberer Atemwegsobstruktion (wenn Tonsillotomie nicht indiziert) [25, 39].
- Tonsillogener Foetor ex ore [39, 40].
- Tonsillogene Lymphadenitis colli [39].
- Komplizierter Peritonsillarabszess oder Peritonsillarabszess mit erfolgloser vorheriger Therapie [39, 40].
- Tonsillogene Sepsis oder Phlegmone [39, 40].
- Mononucleosis infectiosa, wenn eine klinisch relevante Atem- und Schluckbehinderung besteht [39, 40].
- Malignomverdacht [39, 40].

- Tonsilläre Tuberkulose [39, 40].
- Träger von Diphtherie-Bakterien [40].

Die häufigste Indikation für eine TE bei Erwachsenen ist die rezidivierende akute Tonsillitis [41-44], auch wenn der beschriebene prozentuale Anteil in der Literatur variiert. In einer Studie von Karaman et al. waren 76,5% der untersuchten TEs aufgrund von rezidivierenden Tonsillitiden erfolgt [43]. Hoddeson et. al sprachen in ihrer Studie von 57% der Fälle bei Erwachsenen [42].

2.5. Kontraindikationen für eine Tonsillektomie

Folgende Kontraindikationen für eine TE finden sich in „HNO-Operationslehre“ von Rettinger et al. [39]:

- Kardiovaskuläre Insuffizienz und extreme arterielle Hypertonie
- Schwere Allgemeinerkrankung
- Leukämie und Agranulozytose
- Leberinsuffizienz
- Gerinnungsstörungen
- Offene, operierte oder submuköse Gaumenspalte
- Ausgeprägte Pharyngitis sicca
- Zustand sechs Wochen nach Poliomyelitis-Schutzimpfung

2.6. Spezielle Patientenaufklärung und Risiken

Alle Patienten müssen vor einer TE über die eingriffsspezifischen Risiken aufgeklärt werden. Zu den wichtigsten und gefährlichsten Komplikationen gehören die postoperativen Nachblutungen [41, 45]. Hierbei variieren die Raten und Definitionen einer postoperativen Blutung nach TE innerhalb der Literatur sehr stark [45]. Francis et al. beschreiben in ihrem Review und Metaanalyse zu post-TE Blutungen bei Kindern (< 15 Jahren, bei den Indikationen chronische Tonsillitis und Obstruktive Schlafapnoe) Nachblutungsraten von durchschnittlich 4,2% (1,3% innerhalb der ersten 24 Stunden nach TE, 4,8% nach 24 Stunden nach TE, 2,7% ohne zeitliche Angabe) [45]. Seshamani et al. untersuchten in ihrer Studie die Komplikationsraten nach TE bei Erwachsenen einer großen Stichprobe (36.210 Patienten, welche zwischen 2002-2007 eine TE aufgrund chronischer Tonsillitiden oder Schlaf-Apnoe-Syndrom erhalten hatten). Hier lagen die Raten für eine Nachblutung innerhalb der ersten 14 postoperativen Tage bei 6,2% [46]. In der Literatur werden bei TEs aufgrund chronischer Tonsillitiden höhere Nachblutungsraten beschrieben, als bei anderen Indikationen [42, 43].

Diese Assoziation erreicht jedoch häufig kein Signifikanzniveau [41, 43]. Postoperative Nachblutungen können zu Aspiration, Hypoxie und Volumenmangelschock führen [47], welche mit einer hohen Morbidität und Mortalität einhergehen [39, 45]. Präoperativ sollte immer eine vollständige Gerinnungsanamnese und gegebenenfalls eine laborchemische Kontrolle der Gerinnungsparameter erfolgen [39].

Neben dem Nachblutungsrisiko, gehört der hohe postoperative Schmerz zu den häufigsten und wichtigsten Komplikationen nach TE. Die Raten und Intensitäten variieren auch hier in der Literatur stark [42, 46, 48]. Hallenstål et al. berichten, dass innerhalb der ersten 30 postoperativen Tagen nach TE 31,5% der Erwachsenen aufgrund der starken Schmerzen einen Arzt aufgesucht haben [44], während dies in der Studie von Haye et al. auf 23,6% der erwachsenen Patienten zutraf und in der Studie von Seshamani et al. nur 11% der Patienten betraf [46].

Weitere allgemeine Risiken einer TE sind entzündliche Komplikationen wie eine Infektion des Wundbettes, eine Lymphadenitis colli, Retro- bzw. Pharyngealabszesse, eine Halsphlegmone oder eine Mediastinitis [39]. Haye et al. berichten, dass 10,9% der untersuchten Erwachsenen postoperativ aufgrund einer Infektion einen Gesundheitsdienst aufsuchten [48]. In der Studie von Hallenstål et al. hatten sogar 14,8% der erwachsenen Patienten in den ersten 30 Tagen nach TE einen Gesundheitsdienst aufgesucht und in 71,8% der Fälle ein Antibiotikum erhalten [44]. Eine gegebenenfalls perioperative Antibiose sollte in die OP-Planung miteinbezogen werden [39]. Weitere mögliche allgemeine postoperative Risiken sind Dehydrierung und Sauerstoffsättigungsabfälle [42]. Der Patient sollte auch über mögliche Schmeck-, Schluck-, Zungenbeweglichkeits- und Sensibilitätsstörungen im OP-Gebiet aufgeklärt werden [39]. Auch kann es zu Zahnschäden, Kiefergelenksschäden, einer velopalatinalen Insuffizienz und Sprechstörungen sowie einer Sprachklangänderung (besondere Aufklärung für berufstätige Sänger) kommen [39].

2.7. Operationstechniken im Vergleich

Die Dissektion der Tonsillen kann in „kalter“ oder „heißer“ Technik erfolgen. Die klassische „kalte“ Dissektionstechnik („cold dissection“/CD-TE) zeichnet sich dadurch aus, dass die Schleimhautinzision und Dissektion der Tonsillen mit einer chirurgischen Schere geschieht und auf die Verwendung von elektrischem Strom verzichtet wird [39, 49, 50]. Die Blutstillung erfolgt mit Nähten, Ligaturen oder elektrochirurgischen Verfahren [25, 49, 50], zum Beispiel bipolar mit einer kleinflächigen Koagulationspinzette [39]. Die CD-TE stellt die älteste und heute noch am häufigsten angewendete Methode dar [51, 52]. „Heiße“ Techniken sind neuere Verfahren, welche sich auf eine simultane Entfernung der Tonsille und Blutstillung fokussieren [49, 50]. Es werden hierbei elektrochirurgische Instrumente genutzt, wie beispielsweise die

monopolare oder bipolare Kauterisation [50]. Ein weiteres Verfahren ist die Coblation-Technik, bei welcher durch Radiofrequenzenergie und Kochsalzlösung das Gewebe abgetragen wird [53]. Coblation und bipolare Elektrochirurgie haben gemeinsam, dass durch Wechselstrom zwischen den Elektroden des jeweiligen Gerätes das umliegende Gewebe zerstört wird. Der Unterschied ist, dass bei bipolarer Elektrochirurgie weitaus höhere lokale Temperaturen von 400-600°C im Gegensatz zu 60-70°C bei der Coblations-Technik entstehen [54]. Weitere Verfahren sind TE mittels Laserverfahren (CO₂-Laser-/Dioden-Laser [55] oder Kaliumtitanylphosphat-Laser [56]) sowie mittels Ultraschalltechnik [57].

Es gibt eine Vielzahl an Studien, welche die verschiedenen Techniken miteinander in Bezug auf bestimmte Outcomes verglichen haben. Die Literatur bezüglich der beiden wichtigsten Komplikationen, der postoperativen Nachblutungsrate und der postoperativen Schmerzen ist uneinheitlich [49, 50]. Ende des letzten Jahrhunderts hatten die neuen „heißen“ diathermischen Techniken stark an Popularität gewonnen [51], obwohl es bereits in den 1980er Jahren Hinweise auf eine erhöhte sekundäre Nachblutungsrate (> 24h nach TE) gab [58]. Seitdem haben Studien signifikant erhöhte Nachblutungsraten für Patienten nach einer TE mit elektrochirurgischen, diathermischen Techniken [51, 59] sowie nach TE mit Coblation-Technik [51, 60] im Gegensatz zu Patienten nach CD-TE gefunden. Es gibt jedoch auch Studien, bei welchen kein signifikanter Unterschied bezüglich der Nachblutungsraten bei Patienten nach TE mit elektrochirurgischen Techniken gegenüber der CD-TE gefunden wurden [8, 61, 62]. Bezüglich der postoperativen Schmerzen konnten Cardozo et al. zeigen, dass eine erhöhte Menge intraoperativ applizierter bipolarer Diathermie während des Eingriffs zu signifikant höheren postoperativen Schmerzen führte [63]. Auch weitere Studien assoziieren die CD-TE mit geringeren postoperativen Schmerzen verglichen mit den elektrochirurgischen Techniken [50, 61]. Doch auch bezüglich der postoperativen Schmerzen ist die Literatur uneinheitlich [8, 64]. Die CD-TE wird gegenüber der Elektrochirurgie und Coblation-Technik mit weniger anfallendem medizinischen Abfall und geringeren Kosten assoziiert [65].

2.8. Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Die folgenden Dissertationsarbeit befasst sich mit der Fragestellung, ob die Anwendung einer PCIA mit Morphin im Vergleich zu einem Schmerztherapiekonzept nach WHO-Stufenschema zu einer signifikanten Reduktion der Schmerzintensitäten führt, ob sich dabei kein Nachteil bezüglich therapiebezogener Nebenwirkungen ergibt, ob die Patientenzufriedenheit signifikant höher ist und ob der subjektive Gesundheitsstatus positiver eingeschätzt wird.

Zusammenfassend wird die folgende Arbeit die Hypothese prüfen, ob eine PCIA mit Morphin nach Tonsillektomien in Erwachsenen als neuer Therapiestandard etabliert werden kann.

3. Material und Methoden

3.1. Studien-Design und Patientenkollektiv

Diese prospektive klinische Studie wurde im Juli 2016 der Ethikkommission der Universität zu Köln (Registrierungsnummer 16-190) vorgestellt und genehmigt. Im Deutschen Register Klinischer Studien (DRKS) wurde die Studie unter der Nummer DRKS 00011092 registriert. Zwischen September 2016 und November 2018 konnten 60 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Die Auswahl der Studienteilnehmer erfolgte nach definierten Einschlusskriterien. Eingeschlossen wurden Patienten ab einem Mindestalter von 18 Jahren, welche zu einer elektiven beidseitigen TE geplant und nach Abschluss der präoperativen Untersuchung freigegeben wurden. Nach detaillierter Aufklärung über die Studie wurden alle rekrutierten Patienten gebeten die Einwilligungserklärung zu unterschreiben, welche zum Einschluss vorliegen musste. Weitere Einschlusskriterien waren ein „American Society of Anesthesiologists“ (ASA)-Status von I-III und ein Körpergewicht von 50-120 kg. Ausschlusskriterien waren vorbestehende chronische Schmerzen, relevante Systemerkrankungen (insbesondere ZNS-Erkrankungen, OSAS), ein Alter von unter 18 Jahren und Patienten, welche die Einwilligungserklärung nicht unterschrieben haben oder nach der Prämedikationsvisite nicht für den operativen Eingriff freigegeben wurden. Patienten mit einseitigen TEs und onkologische TEs wurden nicht mit in die Studie eingeschlossen. Postoperativ erhielten die ersten 30 eingeschlossenen Patienten (Nicht-PCIA-Gruppe) eine orale Schmerztherapie nach dem geltenden analgetischen Stufenkonzept der Kölner HNO-Klinik. Die folgenden 30 Patienten (PCIA-Gruppe) erhielten eine Schmerztherapie mit einer bedarfsgesteuerten Morphin-PCIA kombiniert mit einer peripher wirksamen Basismedikation. Die Patienten erhielten keine routinemäßige intraoperative Antibiose.

3.2. Operationstechnik

Der operative Eingriff erfolgte bei allen Patienten in der sogenannten „kalten“ Dissektionstechnik (CD-TE). Die OP-Technik erfolgte, wie beschrieben in „HNO-Operationslehre“ von Rettinger et al. [39]:

„Die Lagerung des Patienten erfolgt in leichter Kopftieflagerung und Kopfreklination während der Operateur am Kopfende des Patienten sitzt. Nach Exposition des Operationsgebietes durch Anbringen eines Mundsperrers erfolgt der Schnitt. Das Tonsillengewebe wird mit einer Klemme am oberen Pol gefasst und nach medial herausluxiert. Es erfolgt eine longitudinale Schleimhautinzision entlang der medialen Begrenzung des vorderen Gaumenbogens. Nach tangentialem Aufspreizen und Abschieben der Muskulatur, wird die Kapsel dargestellt und das

Gewebe in der Kapselschicht aufgespreizt. Die Schleimhautinzision entlang des vorderen Gaumenbogens wird nach kaudal bis zur Plica glossotonsillaris fortgeführt. Die Tonsillen werden am oberen Pol unter Zug der Tonsille freigelegt und in kaudaler Richtung vom hinteren Gaumenbogen abpräpariert. Nach Präparation des Tonsillengewebes erfolgt die Absetzung dieser. Die Blutstillung größerer, spritzender Gefäße erfolgt durch Unterbindung oder Umstechung. Hierbei muss aufgrund drohender Gefäß- und Nervenverletzungen darauf geachtet werden, dass die Nadel nicht unkontrolliert in die Tiefe geführt wird. Kleinere Blutungen können bipolar koaguliert werden. “

3.3. Anästhesie

Alle TEs wurden in Intubationsnarkose durchgeführt. Die Narkoseeinleitung erfolgte mit Propofol (2-3 mg/kg Körpergewicht) und Fentanyl (2-3 µg/kg Körpergewicht) und wurde mit Sevofluran (1,7-2,0 Vol% in einem Luft-Sauerstoff-Gemisch) und bedarfsadaptierter Gabe von Fentanyl Boli (1 µg/kg Körpergewicht) aufrechterhalten. Die neuromuskuläre Relaxation erfolgte mit Atracurium (0,5 mg/kg Körpergewicht).

3.4. Postoperative Behandlung

Während der postoperativen Behandlung erfolgte eine Überwachung der Patienten mit Wundbettinspektion, Kontrolle indirekter Blutungszeichen, Dokumentation der Schmerzintensität, Abwägung einer antibiotischen Therapie bei Hinweisen auf ein entzündliches Geschehens, Flüssigkeitssubstitution und Vermeidung körperlicher Aktivität [39].

3.5. Postoperative Schmerztherapie

3.5.1. Orales analgetisches Stufenkonzept

Die 30 Patienten des ersten Studienarms (Nicht-PCIA-Gruppe) erhielten eine postoperative Schmerztherapie nach dem 2015 entwickelten Schmerzkonzept der HNO-Klinik und Klinik für Anästhesiologie der Universitätsklinik Köln. Dieses Konzept richtet sich nach der zu erwartenden und angegebenen Schmerzintensität auf der Numerischen Rating-Skala (NRS, 0 „kein Schmerz“ bis 10 „stärkster vorstellbarer Schmerz“). Als Basistherapie erhielten alle Patienten demnach standardmäßig dreimal täglich Ibuprofen 600 mg per os (po), sowie bis zu viermal täglich Novalgin 30 Tropfen (750 mg) po. Zusätzlich erhielt jeder Patient den

Protonenpumpeninhibitor Pantoprazol 40 mg einmal täglich po zur Prävention gastrointestinaler Nebenwirkungen. Alle Patienten wurden täglich zur Intensität der postoperativen Schmerzen befragt. Bei Angabe von Schmerzen auf der NRS von > 3 in Ruhe (bzw. > 5 bei Belastung), wurde die Medikation auf die nächst höhere Stufe eskaliert. Ab Stufe 1 des Schmerzkonzeptes erhielten die Patienten ein niedrigpotentes Opioid-Analgetikum der WHO-Stufe 2: Tramadol retard 100 mg zweimal täglich. Wurden trotz dieser Eskalationsstufe weiterhin Schmerzen angegeben, erhielten sie ein hochpotentes Opioid-Analgetikum der WHO-Stufe 3: Morphin retard 20 mg bis zu dreimal täglich. Gaben die Patienten noch Schmerzen auf der NRS von > 5 in Ruhe an, kam die sog. „Rescuemedikation“ zum Einsatz für eine schnellwirksame Analgesie. Diese bestand aus unretardiertem Morphin 10 mg bis zu sechsmal täglich. Gegebenenfalls hätte an dieser Stelle auch der Akut-Schmerzdienst informiert und der Einsatz einer PCIA erwogen werden können.

Abbildung 1: Schmerzkonzept

NRS 1-3 Basismedikation	NRS > 3 in Ruhe und/ oder NRS > 5 bei Belastung		NRS > 5 bei Ruhe Rescuemedikation
	Stufe 1	Stufe 2	
Metamizol 750 mg p.o. 1-1-1-1 + Ibuprofen 600 mg p.o. 1-1-1 + Pantoprazol 40 mg p.o. 1-0-0 Bei Magensonde/ Dysphagie: Ibuprofen 600 mg gemörsert oder als Saft 4% 1-1-1 Metamizol 30 Tropfen p.o. / 750 mg i.v. 1-1-1-1	Tramadol retard 100 mg p.o. 1-0-1 Bei Magensonde/ Dysphagie: Tramadol 20 Tropfen / 50 mg i.v. 1-1-1-1	Morphin retard 20 mg p.o. 1-0-1 Bei Magensonde/ Dysphagie: Morphin 2% 16 Tropfen/ 20 mg retard Granulat 1-0-1	Morphin unretardiert 10 mg p.o. (max. 6x/d) Bei Magensonde/ Dysphagie: Morphin 2% 4-8 Tropfen (max. 6x/d)

Abb. 1: Schmerzkonzept HNO-Klinik und Klinik für Anästhesiologie, UK Köln. (Abkürzungen: NRS – Numerische Rating-Skala; mg – Milligramm; p.o. – per os; i.v. – intravenös; max. – maximal; d – Tag).

3.5.2. PCIA

Die 30 Patienten des zweiten Studienarms (PCIA-Gruppe) erhielten zur postoperativen Schmerztherapie eine Kombination aus einer PCIA-Pumpe (CADD-Solis Ambulatory Infusion Pump; Smiths Medical, Dublin, OH) (manufactures smiths medical, pump CADD-Solis 2110) und einer peripher wirksamen Basisedikation analog zur Nicht-PCIA-Gruppe.

Die PCIA-Pumpe hatte ein Füllungsvolumen von 100 ml und wurde mit Morphin (Konzentration 1 mg/ml) befüllt. Pro Bolus erhielten die Patienten eine Dosis von 1 mg Morphin mit einer Sperrzeit von 5 Minuten. Die Maximaldosis, welche innerhalb von 4 Stunden verabreicht werden konnte, betrug 30 mg Morphin. Auf eine Loading- oder Basisinfusion wurde verzichtet, um die Opioid-Einnahme und opioidbedingte Nebenwirkungen zu minimieren [66, 67]. In die korrekte Handhabung der Pumpe wurden die Patienten präoperativ eingewiesen. Der anwesende Anästhesist schloss die Pumpe im Aufwachraum an die liegende periphere Venenverweilkanüle an. Somit konnten die Patienten sich bereits im Aufwachraum mit entsprechenden Boli selbst versorgen. Die Pumpe wurde anschließend über POT 1-3 belassen.

Als Basisedikation erhielten die Patienten der PCIA-Gruppe analog zur Nicht-PCIA-Gruppe dreimal täglich Ibuprofen 600 mg po, sowie viermal täglich Novalgin 30 Tropfen (750 mg) po. Die Patienten wurden während ihrer Versorgung mit der PCIA ein- bis zweimal täglich vom Akutschmerzdienst des Schmerzzentrums der Uniklinik Köln visitiert. Die visitierenden Anästhesisten kontrollierten hierbei die Funktionsfähigkeit der Pumpe und den Opioidverbrauch.

Die Pflegekräfte der HNO-Klinik wurden im Vorfeld der Studie ebenfalls in der Handhabung der PCIA-Pumpen geschult. Die Einstichstelle der peripheren Venenverweilkanüle wurde täglich auf Zeichen einer Infektion oder Extravasation überprüft.

3.6. Primäre und sekundäre Endpunkte

Die primären Endpunkte der Studie waren die durchschnittliche und maximale Schmerzintensität an POT 1-3. Sekundäre Endpunkte waren der Analgetikaverbrauch in oralem Morphinäquivalent (MÄq) an POT 1-3, das Auftreten und die Intensität therapiebedingter Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Verstopfung, Konzentrationsstörung, Schlafstörung und Schwindel) und die Erträglichkeit der Schmerzen an POT 1-3, die Patientenzufriedenheit, das subjektiv empfundene Maß der Beteiligung an der Schmerztherapie und der Wunsch nach mehr Schmerztherapie, sowie der präoperative und postoperative körperliche und psychische Gesundheitsstatus.

3.7. Datenerhebung

3.7.1. NRS-Schmerz-Tagesprotokoll

Die tägliche Befragung der Patienten erfolgte mit einem standardisierten Fragebogen. Dieses sogenannte Schmerz-Tagesprotokoll wurde von Herrn Dr. med. Johannes Löser im Rahmen seiner Tätigkeit als Leitender Oberarzt des Schmerzzentrums der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universität zu Köln, 2015 entwickelt.

Die durchschnittlichen und maximalen Schmerzintensitäten werden auf der NRS (0 „kein Schmerz“ bis 10 „stärkster vorstellbarer Schmerz“) abgefragt. Entsprechend Bodian et al., wurden nicht nur die absoluten Werte erhoben, sondern die Schmerzintensitäten in verschiedene Kategorien unterteilt [68]. In Kategorie 1 fallen alle Schmerzintensitäten zwischen 0-3, in Kategorie 2 Schmerzintensitäten zwischen 4-6 und in Kategorie 3 Schmerzintensitäten zwischen 7-10 auf der NRS. Neben den unterschiedlichen Schmerzintensitäten sollte die subjektive Erträglichkeit der Schmerzen beurteilt werden. Hierzu konnten die Patienten folgende Aussagen für sich wählen: 1. „Entfällt, ich habe keine Schmerzen“, 2. „Ich kann sie gut ertragen“, 3. „Ich kann sie gerade noch ertragen“, 4. „Ich kann sie schlecht ertragen“. Das Tagesprotokoll wurde auch zur Ermittlung der Intensität aufgetretener Nebenwirkungen genutzt. Hierbei sollten die Patienten mit einer Zahl zwischen 0 („keine Nebenwirkung“) und 10 („stärkstes vorstellbares Ausmaß der Nebenwirkung“) angeben, wie stark die Nebenwirkung während des Tagesverlaufs (bzw. in der Tageshälfte) aufgetreten ist. Zu den im Rahmen unserer Studie untersuchten Nebenwirkungen zählten: Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Verstopfung, Konzentrationsstörung, Schlafstörungen und Schwindel.

Erhoben wurde das Tagesprotokoll an POT 1-3 zweimal wochentags und einmal am Wochenende. Für Tage, an welchen zwei Werte für einen Parameter vorlagen, wurde der Mittelwert gebildet. Das Tagesprotokoll wurde auch gemeinsam mit der Einverständniserklärung bereits präoperativ einmalig durch den Patienten ausgefüllt. Hierbei sollten Patienten mit chronischen Schmerzen im Operationsgebiet detektiert und aus der Studie ausgeschlossen werden.

3.7.2. SF-36-Fragebogen

Für die Erhebung der „Lebensqualität“, des körperlichen und psychischen Gesundheitsstatus, nutzten wir den SF-36-Fragebogen „Short Form 36“ (SF-36) -Fragebogen. Der SF-36-Fragebogen ist ein allgemeines, weitläufig verbreitetes Selbsteinschätzungs-Instrument zur Erhebung des Gesundheitsstatus [69].

Bei der ersten Version des SF-36 handelt es sich um eine Weiterentwicklung des Short-Form-20-Scores der Medical Outcome Study (MOS) aus dem Jahre 1988 [70-72]. Der SF-36 Fragebogen bildet acht Gesundheitskonzepte ab, welche aus den ursprünglich 40 Gesundheitskonzepten des MOS, ausgewählt wurden [72, 73]. Eine Überarbeitung führte 1996 dann zur Entwicklung des von uns genutzten, SF-36 v2.0 [73].

Der SF-36 v2.0 beinhaltet 36 Fragen aus acht unterschiedlichen Gesundheitskonzepten: fünf Fragen zur „Allgemeinen Gesundheitswahrnehmung“, zehn Fragen zur „physischen Gesundheit“, vier Fragen zu „eingeschränkter physisch-bedingter Rollenfunktion“, zwei Fragen zu „körperlichen Schmerzen“, vier Fragen zur „Vitalität“, fünf Fragen zur „mentalenen Gesundheit“, drei Fragen zu „eingeschränkte emotional-bedingte Rollenfunktion“ und zwei Fragen zur „sozialen Funktionsfähigkeit“. Die Auswertung des Fragebogens erfolgt mit Hilfe der „International Business Machines“ (IBM)-Software „Statistical Package for the Social Sciences“ (SPSS). Als Resultat erhält man für jeden Patienten Scores zu den acht Gesundheitskonzepten, sowie jeweils einen körperlichen (KSK) und einen psychischen Summen-Score (PSK). Hierbei entspricht ein niedriger Wert höheren gesundheitlichen Einschränkungen [74-76].

In unserer Studie füllten die Patienten den SF-36 Fragebogen sowohl präoperativ als auch an POT 3 aus. Somit diente der Fragebogen der Erhebung der psychischen und körperlichen Befindlichkeit der Patienten prä- und postoperativ, sowie der Analyse einer Änderung dieser Befindlichkeiten von präoperativ zu postoperativ.

3.7.3. QUIPS-Fragebogen

Zur Erhebung der Patientenzufriedenheit, des subjektiv empfundenen Maßes der Beteiligung an der Schmerztherapie und des Wunsches nach mehr Schmerztherapie nutzten wir den sogenannten „Qualitätsverbesserung in der postoperativen Schmerztherapie“ (QUIPS) - Fragebogen. Das QUIPS-Projekt ist ein Benchmarking-Projekt [77, 78]. Es wurde 2003 gegründet und konnte durch eine deutschlandweite Förderung des Bundesministeriums für Gesundheit professionalisiert und weiter ausgedehnt werden und wurde anschließend von den Gesellschaften und Berufsverbänden der deutschen Anästhesisten und Chirurgen übernommen und weiter ausgebaut [79]. QUIPS ermöglicht Krankenhäusern, durch eine standardisierte und validierte Erhebung von Ergebnisparametern und den anschließenden Vergleich mit anderen Krankenhäusern, ihre postoperative Schmerztherapie zu evaluieren [4, 78]. QUIPS steht jeder operativen Klinik zur Teilnahme offen [4] und hat sich mit aktuell (2021) Daten von circa 625.675 Patienten aus rund 224 Kliniken zu einem der größten Akutschmerzregister weltweit entwickelt [80],[77]. Der Fragebogen gliedert sich in zwei Teile,

den QUIPS-Ergebnisfragebogen und den QUIPS-Prozessparameter- Bogen, welche beide an POT 3 erhoben werden.

Der QUIPS-Ergebnisfragebogen wird vom Patienten selbst ausgefüllt. Er umfasst 16 Fragen und erfasst Informationen über die postoperativen Schmerzen, Einschränkungen durch die Schmerzen und eine Selbsteinschätzung der Schmerztherapie. Wir schlossen drei Fragen zur Einschätzung der erhaltenen Schmerztherapie in unsere Auswertung ein. Die Patienten sollten auf der NRS angeben, ob sie in ihrem gewünschten Maß an ihrer Schmerztherapie beteiligt wurden und wie zufrieden sie mit ihrer Schmerztherapie waren. In einer dichotom konzipierten Frage sollten die Patienten beantworten, ob sie sich mehr Schmerztherapie gewünscht hätten. Der QUIPS-Prozessparameter-Bogen wird vom Befragenden ausgefüllt und erfolgt, nachdem der Patient den QUIPS-Ergebnisfragebogen ausgefüllt hat. Der Fragebogen dient der Erfassung anonymisierter, patientenbezogener, soziodemographischer Daten. Es wurden Geschlecht, Alter, OPS-verschlüsselte Operation, Informationen zur Anästhesie sowie zum stationären Aufenthalt erhoben. Zusätzlich gibt es einen Freifeld-Bereich, in welchem eigene, individuell für eine Studie interessante Fragestellungen eingefügt werden können.

3.7.4. Deskriptive Daten

Folgende deskriptive soziodemographische und klinische Daten wurden erhoben: Geschlecht, Größe, Gewicht, Alter, Vorerkrankungen und die Dauer des stationären Aufenthaltes (ab POT 1). Auch die Rate einer stationären Antibiose wurde ausgewertet. Zu den erhobenen perioperativen und anästhesiologischen Daten zählten die Schnitt-Naht-Zeit, der intraoperative Fentanyl-Verbrauch, sowie die im Aufwachraum verabreichte Piritramid-Dosis. Während der POT 1-3 wurden für jeden Patienten die erhaltenen Analgetika und die mögliche Verordnung einer Antibiose dokumentiert. Der Verbrauch an Opioiden wurde zur statistischen Auswertung für jeden Patienten in ein orales Morphinäquivalent (MÄq) umgerechnet. Die Formel lautete "Dosis pro Gabe \times (Anzahl der Gaben/POT (oder insgesamt über POT 1-3)) \times MÄq Umrechnungsfaktor = MÄq pro POT (oder insgesamt über POT 1-3). Hierbei betrug der Umrechnungsfaktor für Morphin po 1, für Morphin iv 3 und für Tramadol po 0,2.

3.7.5. Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung der erhobenen Daten nutzten wir das Programm SPSS (IBM SPSS Statistics 24.0; IBM, New York; NY). Für die graphische Darstellung wurden die Programme SPSS und Excel (Microsoft Excel 15.27; Microsoft Corporation, Redmond, Washington) genutzt. Die statistische Auswertung der primären Endpunkte durchschnittliche

Schmerzintensität, durchschnittliche Schmerzintensität in Kategorien und maximale Schmerzintensität im Gruppenvergleich wurde mit einer Mixed Modell ANOVA (englisch: analysis of variance/ deutsch: Varianzanalyse) mit dem Haupteffekt (HE) „Zeitpunkt“ (POT 1 vs. POT 2 vs. POT 3) und dem HE „Gruppe“ (Nicht-PCIA vs. PCIA) vorgenommen. Da jeweils eine ANOVA mit Messwiederholungen vorlag, erfolgte hierbei zuvor jeweils der Mauchly-Test auf Sphärizität. Auch die sekundären Endpunkte Analgetikaverbrauch in MÄq, Intensität therapiebedingter Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Verstopfung, Konzentrationsstörungen, Schlafstörungen, Schwindel) und Erträglichkeit der Schmerzen wurden mit Hilfe einer Mixed Modell ANOVA mit dem HE „Zeitpunkt“ (POT 1 vs. POT 2 vs. POT 3) und dem HE „Gruppe“ (Nicht-PCIA vs. PCIA), ausgewertet. Die Analyse der mit dem SF-36 Fragebogen erfassten sekundären Endpunkte „Körperlicher Summenscore“ (KSK) und „psychischer Summenscore“ (PSK) erfolgte ebenfalls durch eine Mixed Modell ANOVA mit dem HE „Zeitpunkt“ (präoperativ vs. POT 3) und dem HE „Gruppe“ (Nicht-PCIA vs. PCIA). Nominal-skalierte dichotome Items (ja/nein-Fragen) wurden durch die Berechnung von Kreuztabellen analysiert und durch einen Chi-Quadrat-Test oder ggf. Fischer-Exakt-Test auf Signifikanz geprüft. Metrisch-skalierte Items (beispielsweise 0-10 auf der NRS) wurden durch einen Mittelwertvergleich mit Standardabweichung und Spannweite analysiert und durch einen t-Test für unabhängige Stichproben auf Signifikanz geprüft. Numerische Werte wurden in Mittelwerten (Spannweite) \pm Standardabweichung dargestellt. Das Ergebnis wurde ab einem Wert von $p < 0,05$ als statistisch signifikant gewertet. P-Werte $\leq 0,05$ und $\leq 0,001$ wurden mit (*) bzw. (**) gekennzeichnet.

4. Statistische Analyse und Ergebnisse

4.1. Deskriptive Daten

4.1.1. Patientenkollektiv

Gzgzg

Während des Rekrutierungszeitraums von September 2016 bis November 2018 wurden 64 Patienten für unsere TE-Studie aufgeklärt, da sie alle Einschlusskriterien erfüllten. Zwei Patienten brachen die Studie aufgrund starker Nebenwirkungen, einmal aufgrund von starker Übelkeit und einmal aufgrund von starkem Schwindel, vor Ablauf des dritten postoperativen Tages ab (ursprünglich PCIA-Gruppe). Ein Patient entließ sich gegen ärztlichen Rat vor Ablauf des dritten postoperativen Tages und wurde aus der statistischen Auswertung ausgeschlossen (ursprünglich Nicht-PCIA-Gruppe). Ein weiterer Patient wurde aufgrund unvollständiger Daten nicht in die statistische Auswertung aufgenommen (ursprünglich PCIA-Gruppe). Somit konnten 60 Patienten (30 Nicht-PCIA-Gruppe und 30 PCIA-Gruppe) in der statistischen Analyse berücksichtigt werden.

4.1.2. Demographische Daten

Tabelle 1 zeigt die demographischen Charakteristika beider Patientenkollektive. Hierbei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. In der Nicht-PCIA-Gruppe betrug der Prozentsatz weiblicher Patienten 63,3% vs. 60% in der PCIA-Gruppe. Das durchschnittliche Alter beim Zeitpunkt der Operation betrug 25,33 Jahre (18-36 Jahre (y)) in der Nicht-PCIA-Gruppe vs. 24,90 Jahre (18-45 y) in der PCIA-Gruppe.

Tabelle 1: Demographische Daten

Merkmal	Nicht-PCIA-Gruppe (n=30)	PCIA-Gruppe (n=30)	Statistischer Vergleich
Geschlecht ♀ (n / %)	19/ 63,3%	18/ 60%	$\chi^2(1) = 0,07$; p= 0,79
Alter (y)	25,33 (18-36) ± 5,05	24,90 (18-45) ± 7,03	t(58) = 0,27; p= 0,79
Größe (cm)	172,77 (159-188) ± 7,17	175,60 (150-200) ± 11,44	t(48,74) = - 1,15; p= 0,26
Gewicht (kg)	76,75 (46,50-120) ± 17,34	77,40 (50-105) ± 14,28	t(58) = - 0,16; p= 0,86

Tabelle. 1: Demographische Daten beider Gruppen (Nicht-PCIA-Gruppe vs. PCIA-Gruppe) mit Spannweite und Standardabweichung metrisch skalierten Parameter und statistischer Signifikanzprüfung. (Abkürzungen: PCIA – Patienten-kontrollierte intravenöse Analgesie; n – Anzahl; y – Jahre; cm – Zentimeter; kg - Kilogramm).

4.1.3. Klinische, operative und anästhesiologische Daten

Tabelle 2 zeigt die klinischen, operativen und anästhesiologischen Daten beider Patientenkollektive. Die statistische Auswertung ergab hierbei keine signifikanten Unterschiede der beiden Gruppen bezüglich Dauer des stationären Aufenthaltes ab dem ersten POT, Rate an stationären Nachblutungen, Rate einer stationären Antibiose, Schnitt-Naht-Zeit, Piritramid-Gabe im Aufwachraum (AWR), Fentanyl-Gabe intraoperativ und „American Society of Anesthesiologist“ (ASA)- Status.

Tabelle 2: Klinische, operative und anästhesiologische Daten

Merkmal	Nicht-PCIA-Gruppe (n=30)	PCIA-Gruppe (n=30)	Statistischer Vergleich
Stationärer Aufenthalt ab POT1 (d)	4,70 (3-9) ± 1,58	4,43 (3-11) ± 1,33	t(58) = 0,71; p= 0,48
Nachblutung stationär (n/ %)	4/ 13,3%	5/ 16,7%	$\chi^2(1) = 0,13$; p= 0,72
Antibiose stationär (n/ %)	3/ 10%	7/ 23,3%	$\chi^2(1) = 1,92$; p= 0,17
Schnitt-Naht-Zeit (min)	37,67 (12-57) ± 11,65	38,87 (10-63) ± 13,61	t(58) = - 0,37; p= 0,72
Piritramid-Gabe im AWR (mg)	2,30 (0-8,5) ± 3,03	1,75 (0-20) ± 4,31	t(58) = 0,57; p= 0,57
Fentanyl-Gabe intraoperativ (mg)	0,38 (0,2-0,5) ± 0,10	0,41 (0,25-1) ± 0,15	t(58) = - 0,92; p= 0,36
ASA-Status (n/ %)	I: 20/ 66,7% II: 10/ 33,3%	I: 24/ 82,8% II: 5/ 17,2%	$\chi^2(1) = 2,01$; p= 0,16

Tabelle. 2: Klinische, operative und anästhesiologische Daten beider Gruppen (Nicht PCIA-Gruppe vs. PCIA-Gruppe) mit Spannweite und Standardabweichung metrisch skaliertes Parameter und statistischer Signifikanzprüfung. (Abkürzungen: PCIA – Patienten-kontrollierte intravenöse Analgesie; n – Anzahl; POT – postoperativer Tag; d – Tage; min – Minuten; AWR – Aufwachraum; mg – Milligramm; ASA – American Society of Anesthesiologists).

4.2. Primärer Endpunkt: Postoperative Schmerzintensität

Es ergaben sich in der statistischen Analyse der durchschnittlichen Schmerzintensität, der durchschnittlichen Schmerzintensität in Kategorien und der maximalen Schmerzintensität, betrachtet an den POT 1, 2 und 3 keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (siehe Tabelle 3). Tabelle 4 zeigt die statistische Analyse mittels Mixed Modell ANOVA für die beiden Haupteffekte Gruppe (Nicht-PCIA-, und PCIA-Gruppe) und postoperativer Tag (POT 1-3). Auch hier konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich der Merkmale durchschnittliche Schmerzintensität, durchschnittliche Schmerzintensität in Kategorien und maximale Schmerzintensität gezeigt werden. Die Abbildungen 2-4 zeigen eine graphische Darstellung dieser Ergebnisse.

Tabelle 3: Analyse der primären Endpunkte an POT 1-3

Merkmal	Nicht-PCIA- Gruppe (n=30)	PCIA-Gruppe (n=30)	Statistischer Vergleich
Durchschnittliche Schmerzintensität (NRS)			
POT 1	4,48 (0-8,5) ± 2,04	4,71 (1-9) ± 2,11	t(58) = - 0,42; p= 0,68
POT 2	4,75 (0-9) ± 2,31	4,22 (1-7) ± 1,74	t(58) = 1,01; p= 0,32
POT 3	4,44 (0-8,5) ± 2,19	4,25 (1-9) ± 1,76	t(58) = 0,37; p= 0,71
Durchschnittliche Schmerzintensität in Kategorien (1-3)			
POT 1	1,90 (1-3) ± 0,71	1,93 (1-3) ± 0,74	t(58) = - 0,18; p= 0,86

POT 2	1,97 (1-3) ± 0,77	1,80 (1-3) ± 0,71	t(58) = 0,87; p= 0,39
POT 3	1,83 (1-3) ± 0,77	1,77 (1-3) ± 0,63	t(58) = 0,32; p= 0,71
Maximale Schmerzintensität (NRS)			
POT 1	6,27 (2,5-10) ± 2,26	6,21 (1-9) ± 2,34	t(58) = 0,10; p= 0,92
POT 2	6,16 (0-10) ± 2,36	5,78 (2-9) ± 2,01	t(58) = 0,66; p= 0,51
POT 3	6,23 (1,5-10) ± 2,37	5,69 (1-10) ± 2,19	t(58) = 0,92; p= 0,36

Tabelle. 3: Analyse der primären Endpunkte durchschnittliche Schmerzintensität, durchschnittliche Schmerzintensität in Kategorien und maximale Schmerzintensität beider Gruppen (Nicht-PCIA-Gruppe vs. PCIA-Gruppe) an POT 1-3 mit Spannweite, Standardabweichung und statistischer Signifikanzprüfung. (Abkürzungen: PCIA – Patientenkontrollierte intravenöse Analgesie; n – Anzahl; POT – postoperativer Tag; durchschn. – durchschnittlich; max. – maximal; NRS – Numerische Rating-Skala).

Tabelle 4: Analyse der primären Endpunkte mittels Mixed Modell ANOVA

Merkmal	Interaktion POT x Gruppe	HE POT	HE Gruppe
Durchschnittliche Schmerzintensität	F(1,69; 97,83)=1,29; p= 0,28	F(1,69; 97,83)= 0,56; p= 0,55	F(1; 58)= 0,14; p= 0,71
Durchschnittliche Schmerzintensität in Kategorien	F(2;116)= 0,61; p= 0,55	F(2;116)= 0,88; p= 0,42	F(1,58)= 0,19; p= 0,67
Maximale Schmerzintensität	F(2;116)= 0,45; p= 0,64	F(2;116)= 0,73; p= 0,48	F(1;58)= 0,42; p= 0,52

Tabelle. 4: Analyse der primären Endpunkte durchschnittliche Schmerzintensität, durchschnittliche Schmerzintensität in Kategorien und maximale Schmerzintensität beider Gruppen (Nicht-PCIA-Gruppe vs. PCIA-Gruppe) mittels Mixed Modell ANOVA. (Abkürzungen:

ANOVA – englisch: analysis of variance/ deutsch: Varianzanalyse; PCIA – Patientenkontrollierte intravenöse Analgesie; n – Anzahl; POT – postoperativer Tag; HE – Haupteffekt)

Abbildung 2: Durchschnittliche Schmerzintensität (NRS)

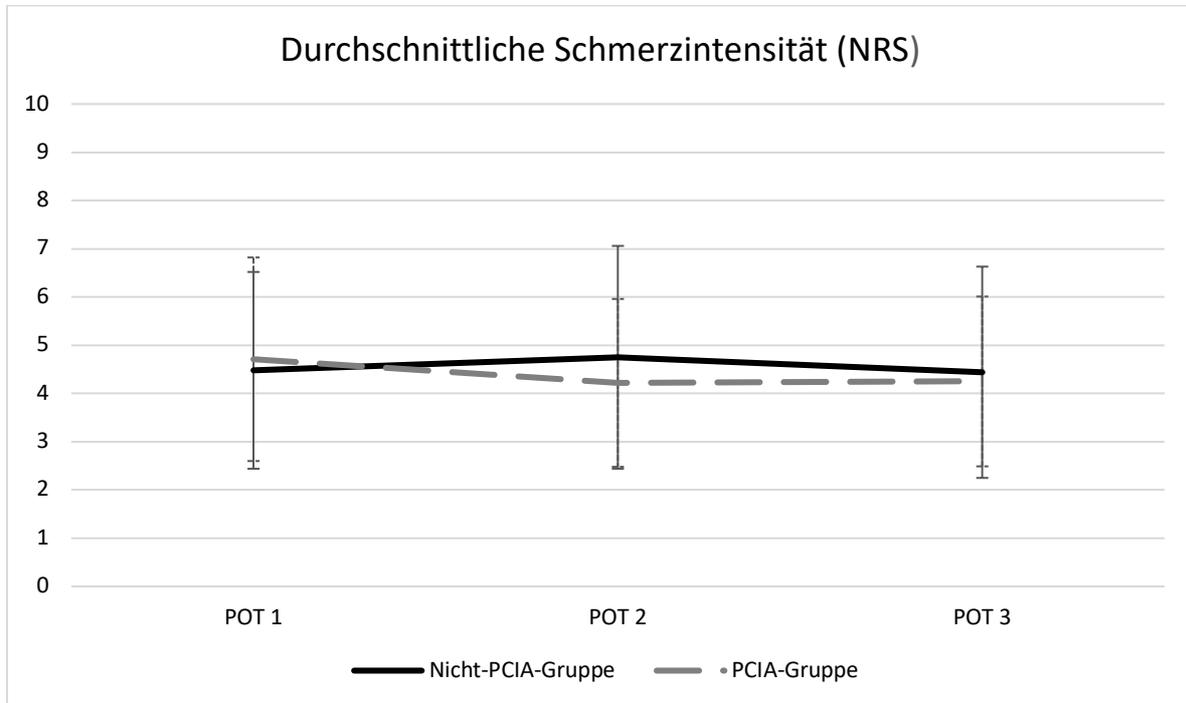


Abb. 2: Durchschnittliche Schmerzintensität (NRS 0 „kein Schmerz“ - 10 „stärkster vorstellbarer Schmerz“) beider Gruppen (Nicht-PCIA-Gruppe vs. PCIA-Gruppe) an POT 1-3 mit Standardabweichung. X-Achse: Zeit; y-Achse: NRS (Abkürzungen: PCIA – Patientenkontrollierte intravenöse Analgesie; POT – postoperativer Tag; NRS – Numerische Rating-Skala).

Abbildung 3: Durchschnittliche Schmerzintensität in Kategorien (1-3)

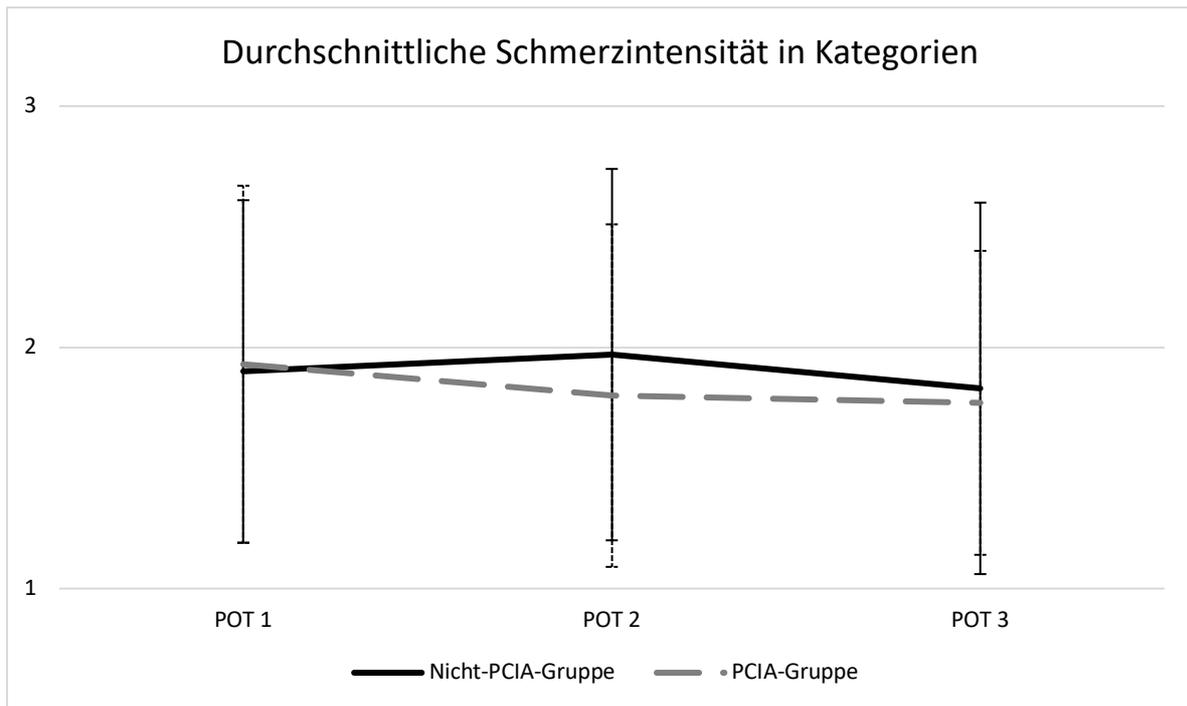


Abb. 3: Durchschnittliche Schmerzintensität unterteilt in Kategorien (Kategorie 1 entspricht 0-3 auf der NRS, Kategorie 2 entspricht 4-6 auf der NRS, Kategorie 3 entspricht 7-10 auf der NRS) beider Gruppen (Nicht-PCIA-Gruppe vs. PCIA-Gruppe) an POT 1-3 mit Standardabweichung. X-Achse: Zeit; y-Achse: Kategorie. (Abkürzungen: PCIA – Patientenkontrollierte intravenöse Analgesie; POT – postoperativer Tag; NRS – Numerische Rating-Skala).

Abbildung 4: Maximale Schmerzintensität (NRS)

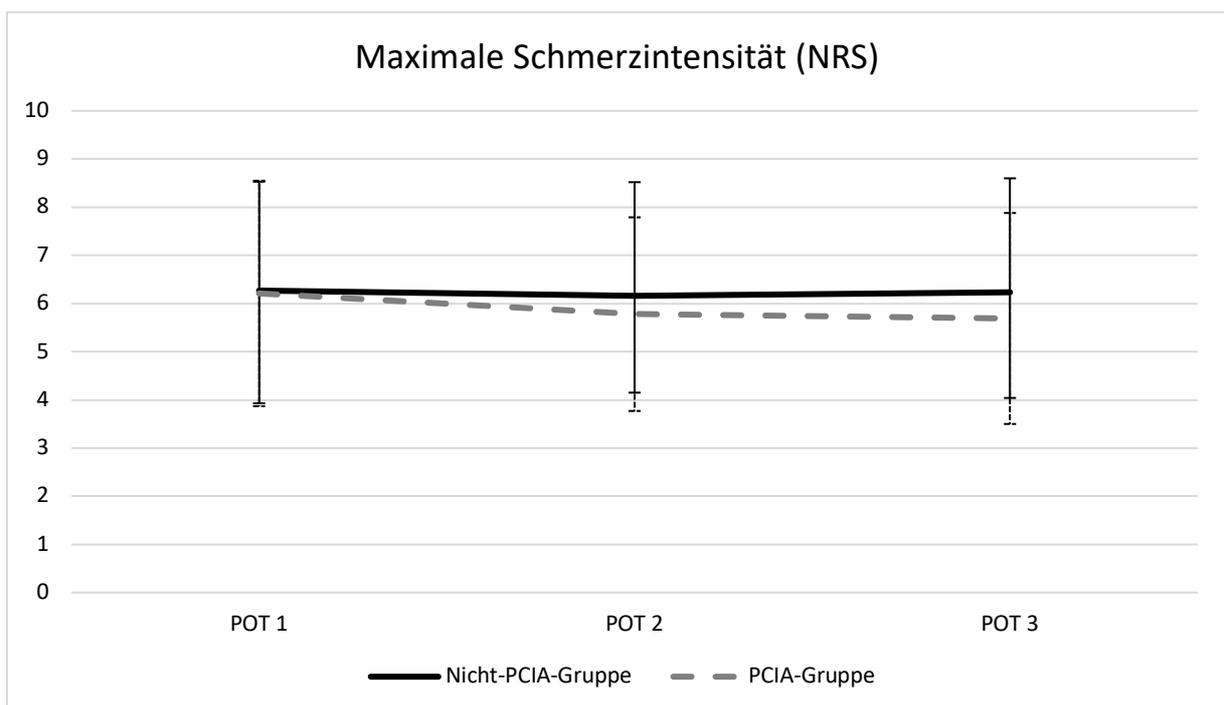


Abbildung 4: Maximale Schmerzintensität (NRS 0 „kein Schmerz“- 10 „stärkster vorstellbarer Schmerz“) beider Gruppen (Nicht-PCIA-Gruppe vs. PCIA-Gruppe) an POT 1-3 mit Standardabweichung. X-Achse: Zeit; y-Achse: NRS. (Abkürzungen: PCIA – Patientenkontrollierte intravenöse Analgesie; POT – postoperativer Tag; NRS – Numerische Rating-Skala).

4.3. Sekundäre Endpunkte

4.3.1. Analgetikaverbrauch

Tabelle 5 zeigt die Häufigkeitsanalyse der postoperativ verabreichten Schmerzmedikamente Ibuprofen, Novalgin, Tramadol, Morphin po und Morphin iv. Hierbei wurde jeweils der prozentuale Anteil der Patienten betrachtet, welcher während der POT 1-3 mindestens einmal ein Analgetikum erhalten hat, unabhängig von Häufigkeit oder Dosis. Alle Patienten (Nicht-PCIA- und PCIA-Gruppe) erhielten täglich eine Basismedikation von drei Mal 600 mg Ibuprofen und vier Mal 750 mg (30 Tropfen) Novalgin po. Die Analyse ergab einen signifikanten Unterschied bezüglich der Einnahme an Ibuprofen. So erhielten 100% der Nicht-PCIA-Gruppe Ibuprofen und nur 86,7% der PCIA Gruppe Ibuprofen, da bei drei Patienten eine Allergie gegen nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) bestand und ein Patient dieser Gruppe unter einer chronischen Gastritis litt. Signifikant mehr Patienten der Nicht-PCIA-Gruppe erhielten ein niedrigpotentes Opioid-Analgetikum. Signifikant mehr Patienten der PCIA-Gruppe erhielten Morphin intravenös. Bezüglich des Morphins po zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Tabelle 5: Analyse der Häufigkeit des Analgetikaverbrauchs an POT 1-3

Merkmal	Nicht-PCIA Gruppe (n=30)	PCIA-Gruppe (n=30)	Statistischer Vergleich
Ibuprofen po (n/ %)	30/ 100%	26/ 86,7%	$\chi^2(1) = 4,29$; p= 0,04 (*)
Novalgin po (n/ %)	30/ 100%	29/ 96,7%	$\chi^2(1) = 1,02$; p= 0,31
Tramadol po (n/ %)	22/ 73,3%	7/ 23,3%	$\chi^2(1) = 15,02$; p= 0,00 (**)
Morphin po (n/ %)	4/ 13,3%	1/ 3,3%	$\chi^2(1) = 1,96$; p= 0,16

Morphin iv (n/ %)	0/ 0%	30/ 100%	$\chi^2(1) = 60,$ $p = 0,00 (**)$
-------------------	-------	----------	--------------------------------------

Tabelle. 5: Analyse der Häufigkeiten des Verbrauchs von Ibuprofen po, Novalgin po, Tilidin po, Tramadol po, Morphin po und Morphin iv beider Gruppen (Nicht-PCIA-Gruppe vs. PCIA-Gruppe) an POT 1-3 mit Signifikanztestung. (Abkürzungen: PCIA – Patienten-kontrollierte intravenöse Analgesie; n – Anzahl; po – per os; iv – intravenös).

Um den Opioidverbrauch der beiden Gruppen besser zu vergleichen, wurden alle verabreichten niedrigpotenten und hochpotenten Opiode in orales Morphinäquivalent (MÄq) in mg umgerechnet und für jeden Patienten und jeden POT berechnet.

Tabelle 6 zeigt die Analyse des Analgetikaverbrauchs in MÄq zwischen den beiden Gruppen an den POT 1-3. Abbildung 5 zeigt die zugehörige graphische Darstellung. Während an POT 1 und 2 die PCIA-Gruppe im Vergleich zur Nicht-PCIA-Gruppe signifikant mehr orales MÄq verbrauchte, ergab der Vergleich an POT 3 keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Tabelle 6: Analyse des Analgetikaverbrauchs in MÄq an POT 1-3

Merkmal	Nicht-PCIA-Gruppe (n=30)	PCIA-Gruppe (n=30)	Statistischer Vergleich
MÄq (mg)			
POT 1	13,33 (0-45) ± 17,24	50,50 (6-204) ± 47,90	$t(36,39) = - 4,0;$ $p = 0,00 (**)$
POT 2	21,50 (0-80) ± 23,38	45,91 (0-174) ± 42,29	$t(45,22) = - 2,77;$ $p = 0,008 (*)$
POT 3	24,33 (0-60) ± 20,07	35,54 (0-111) ± 34,01	$t(46,96) = - 1,55;$ $p = 0,13$

Tabelle. 6: Analyse des Analgetikaverbrauchs in MÄq beider Gruppen (Nicht-PCIA-Gruppe vs. PCIA-Gruppe) an POT 1-3 mit Spannweite, Standardabweichung und Signifikanzprüfung. (Abkürzungen: MÄq – orales Morphinäquivalent; mg – Milligramm; PCIA – Patienten-kontrollierte intravenöse Analgesie; n – Anzahl; POT – postoperativer Tag).

Abbildung 5: Analgetikaverbrauch in MÄq

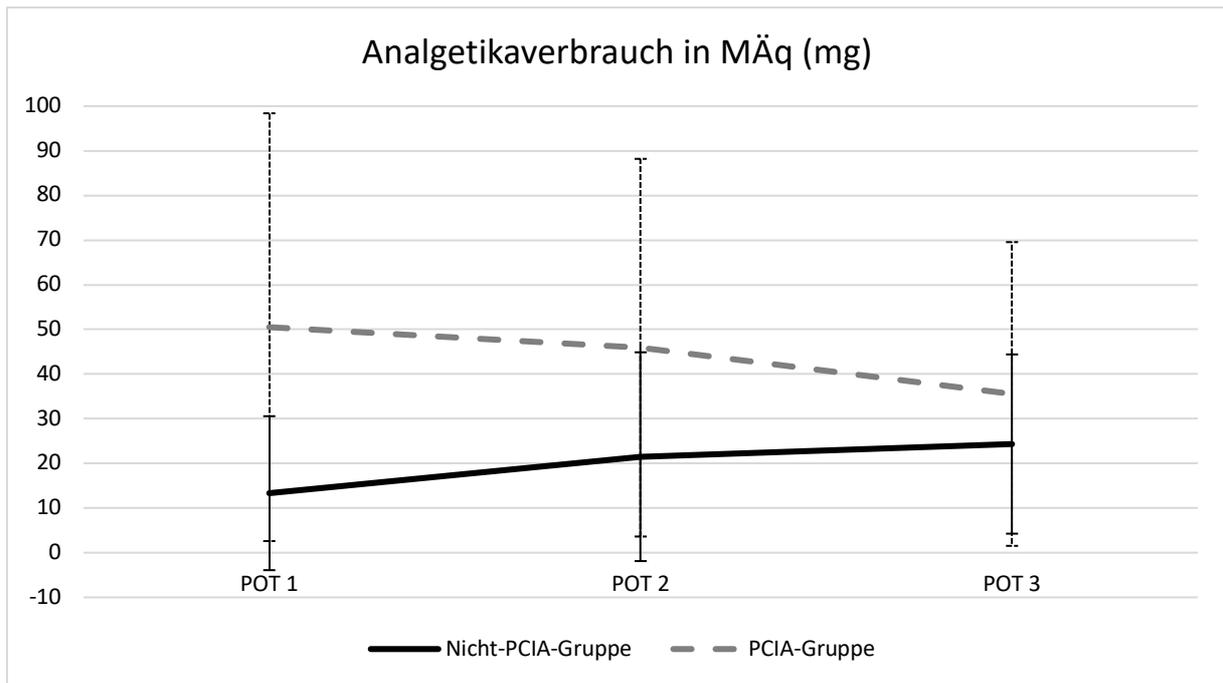


Abbildung 5: Analgetikaverbrauch in MÄq (mg) beider Gruppen (Nicht-PCIA-Gruppe vs. PCIA-Gruppe) an POT 1-3 mit Standardabweichung. X-Achse: Zeit; y-Achse: Analgetikaverbrauch in MÄq (mg). (Abkürzungen: MÄq – orales Morphinäquivalent; mg – Milligramm; PCIA – Patienten-kontrollierte intravenöse Analgesie; POT – postoperativer Tag).

Tabelle 7 zeigt die statistische Analyse des Merkmals Analgetikaverbrauch in MÄq mittels Mixed Modell ANOVA mit den Haupteffekten Zeit (POT 1-3) und Gruppe (Nicht-PCIA- und PCIA-Gruppe). Es ergaben sich signifikante Ergebnisse in der Interaktion zwischen den Haupteffekten Zeit und Gruppe, sowie für den Haupteffekt Gruppe in der Nicht-PCIA Gruppe.

Tabelle 7: Analyse des MÄq mittels Mixed Modell ANOVA

Merkmals	Interaktion POT x Gruppe	HE POT	HE Gruppe
Analgetikaverbrauch in MÄq	F(2;116)= 4,92; p= 0,009	F(2;116)=0,42; p=0,66	F(1;58)=11,95; p= 0,001 (**)

Tabelle. 7: Analyse des Analgetikaverbrauchs in MÄq beider Gruppen (Nicht-PCIA-Gruppe vs. PCIA-Gruppe) mittels Mixed Modell ANOVA. (Abkürzungen: MÄq – orales Morphinäquivalent; ANOVA – englisch: analysis of variance/ deutsch: Varianzanalyse; POT – postoperativer Tag; HE – Haupteffekt).

Bezüglich des signifikanten Ergebnisses des Haupteffektes Gruppe erfolgte eine Follow-up-Analyse über eine Repeated Measure ANOVA für jede Gruppe einzeln. Hier ergaben sich nur signifikante Unterschiede innerhalb der Nicht-PCIA-Gruppe (siehe Tabelle 8). Eine weitere Follow-up-Analyse dieses Ergebnisses mittels gepaarter T-Tests ($p_{\text{CRIT}} = 0,05/3 = 0,0167$ Bonferroni-Korrektur) ergab signifikante Unterschiede bezüglich des Analgetikaverbrauchs in MÄq zwischen POT 1 und 2 sowie zwischen POT 1 und 3 innerhalb der Nicht-PCIA-Gruppe.

Tabelle 8: Follow-up Analyse des MÄq mittels Repeated Measure ANOVA und gepaarter T-Test

Gruppe	HE POT	Follow-up-Analyse gepaarter T-Test
Nicht-PCIA	$F(2;58)=4,41; p= 0,017$	POT1 vs. POT2: $t(29)= - 2,05; p= 0,049 (*)$ POT2 vs. POT3: $t(29)= - 0,73; p= 0,475$ POT1 vs. POT3: $t(29)= - 3,00; p= 0,005 (**)$
PCIA	$F(2;58)= 2,19; p= 0,12$	-

Tabelle. 8: Follow-up Analyse des Analgetikaverbrauchs in MÄq beider Gruppen (Nicht-PCIA-Gruppe vs. PCIA-Gruppe) mittels Repeated Measure ANOVA und gepaarter T-Test. (Abkürzungen: MÄq – orales Morphinäquivalent; ANOVA – englisch: analysis of variance/ deutsch: Varianzanalyse; POT – postoperativer Tag; HE – Haupteffekt; PCIA – Patientenkontrollierte intravenöse Analgesie).

4.3.2. Therapiebedingte Nebenwirkungen

Tabelle 9 zeigt die Analyse der Intensität therapiebedingter Nebenwirkungen an den POT 1-3 sowie die Ergebnisse der Signifikanztestung. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bezüglich der Nebenwirkungen Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Konzentrationsstörung, Schlafstörung und Schwindel. Bezüglich der NW Verstopfung gaben die Patienten der PCIA-Gruppe an POT 2 und 3 signifikant höhere Intensitäten auf der NRS an. Insgesamt befanden sich die Intensitäten in beiden Gruppen jedoch auf sehr niedrigem Niveau.

Tabelle 9: Analyse der Intensität therapiebedingter Nebenwirkungen an POT 1-3

Merkmal	Nicht-PCIA-Gruppe (n=30)	PCIA-Gruppe (n=30)	Statistischer Vergleich
NW Übelkeit (NRS)			
POT 1	1,28 (0-8) ± 2,36	2,30 (0-10) ± 3,00	t(58) = -1,46; p= 0,15
POT 2	1,54 (0-7) ± 2,12	2,07 (0-9) ± 2,72	t(58) = -0,83; p= 0,41
POT 3	1,77 (0-6,5) ± 2,25	1,62 (0-8) ± 2,48	t(58) = 0,25; p= 0,81
NW Erbrechen (NRS)			
POT 1	0,42 (0-9) ± 1,69	0,98 (0-8) ± 2,21	t(58) = -1,12; p= 0,27
POT 2	0,75 (0-7,5) ± 1,86	0,50 (0-9,5) ± 1,82	t(58) = 0,53; p= 0,60
POT 3	0,42 (0-4,5) ± 1,11	0,48 (0-5,5) ± 1,30	t(58) = -0,21; p= 0,83
NW Verstopfung (NRS)			
POT 1	0,35 (0-2,5) ± 0,72	0,97 (0-7) ± 1,82	t(36,36)= -1,65; p=0,1
POT 2	0,86 (0-6,5) ± 1,73	2,10 (0-9) ± 2,81	t(46,27)= -2,04; p=0,047 (*)
POT 3	0,80 (0-7,5) ± 1,83	2,23 (0-8) ± 2,57	t(50,53)= -2,46; p=0,02 (*)
NW Müdigkeit (NRS)			
POT 1	3,90 (0-8) ± 2,51	4,27 (0-10) ± 2,78	t(58) = -0,54; p= 0,59
POT 2	4,57 (0-8,5) ± 2,20	3,93 (0-9,5) ± 2,83	t(58) = 0,97; p= 0,38

POT 3	3,87 (0-8,5) ± 2,38	3,65 (0-10) ± 2,61	t(58) = 0,34; p= 0,74
NW Konzentrationsstörung (NRS)			
POT 1	1,06 (0-6,5) ± 1,79	1,70 (0-7) ± 1,98	t(58) = -1,32; p= 0,19
POT 2	1,49 (0-8) ± 2,21	1,68 (0-8) ± 2,10	t(58) = -0,35; p= 0,73
POT 3	1,32 (0-8) ± 2,30	1,95 (0-8) ± 2,28	t(58) = -1,08; p= 0,29
NW Schlafstörung (NRS)			
POT 1	2,87 (0-8) ± 2,73	2,88 (0-8) ± 2,74	t(58) = -0,24; p= 0,98
POT 2	2,39 (0-8) ± 2,38	2,07 (0-7) ± 2,22	t(57,74) = 0,55; p= 0,59
POT 3	2,07 (0-7) ± 2,15	2,57 (0-8) ± 2,74	t(58) = -0,79; p= 0,44
NW Schwindel (NRS)			
POT 1	1,38 (0-7,25) ± 1,91	1,63 (0-8,5) ± 2,45	t(58) = -0,44; p= 0,66
POT 2	1,25 (0-7) ± 1,88	1,52 (0-8) ± 2,34	t(58) = -0,49; p= 0,63
POT 3	1,16 (0-5,5) ± 1,78	1,43 (0-8) ± 2,41	t(58) = -0,50; p= 0,62

Tabelle. 9: Analyse der Intensität der therapiebedingten Nebenwirkungen Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Müdigkeit, Konzentrationsstörung, Schlafstörung und Schwindel beider Gruppen (Nicht-PCIA-Gruppe vs. PCIA-Gruppe) an POT 1-3 mit Spannweite, Standardabweichung und statistischer Signifikanzprüfung. (Abkürzungen: PCIA – Patienten-kontrollierte intravenöse Analgesie; n – Anzahl; POT – postoperativer Tag; NW – Nebenwirkung; NRS – Numerische Rating-Skala).

Tabelle 10 zeigt die Ergebnisse der Analysen der Intensitäten der therapiebedingten Nebenwirkungen Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Müdigkeit, Konzentrationsstörung, Schlafstörung und Schwindel mittels Mixed Modell ANOVA. Die Haupteffekte waren POT (1-3) und Gruppe (Nicht-PCIA- und PCIA-Gruppe). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Intensitäten der Nebenwirkungen Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Konzentrationsstörung, Schlafstörung und Schwindel. Es zeigten sich signifikante Unterschiede bezüglich der Nebenwirkung Verstopfung sowohl im Haupteffekt POT als auch im Haupteffekt Gruppe, jedoch nicht in der Interaktion POT x Gruppe.

Tabelle 10: Analyse der Intensität therapiebedingter Nebenwirkungen mittels Mixed Modell ANOVA

Merkmal	Interaktion POT x Gruppe	HE POT	HE Gruppe
NW Übelkeit	F(2;116)= 1,33; p= 0,27	F(2;116)= 0,06; p= 0,94	F(1;58)= 0,87; p= 0,35
NW Erbrechen	F(2;116)= 1,26; p= 0,29	F(2;116)= 0,49; p=0,61	F(1;58)= 0,16; p= 0,69
NW Verstopfung	F(2;114)= 1,38; p=0,26	F(2;114)= 7,10; p= 0,001 (**)	F(1;57)= 6,4; p= 0,014 (*)
NW Müdigkeit	F(2;114)= 1,56; p= 0,22	F(2;114)= 1,52; p=0,22	F(1;58)= 0,07; p= 0,80
NW Konzentrationsstörung	F(2;116)= 0,70; p= 0,50	F(2;116)= 0,78; p=0,46	F(1;58)= 1,02; p= 0,32
NW Schlafstörung	F(2;116)= 0,63; p= 0,50	F(2;116)= 1,79; p=0,18	F(1;58)= 0,02; p= 0,90
NW Schwindel	F(2;116)= 0,001; p= 1,00	F(2;116)= 0,38; p=0,69	F(1;58)= 0,31; p= 0,58

Tabelle. 10: Analyse der Intensität der therapiebedingten Nebenwirkungen Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Müdigkeit, Konzentrationsstörungen, Schlafstörungen und Schwindel der beiden Gruppen (Nicht-PCIA-Gruppe vs. PCIA-Gruppe) mittels Mixed Modell ANOVA. (Abkürzungen: ANOVA – englisch: analysis of variance/ deutsch: Varianzanalyse; POT – postoperativer Tag, HE – Haupteffekt).

Tabelle 11 zeigt die Analyse der Häufigkeiten der therapiebedingten Nebenwirkungen mittels Chi-Quadrat-Test. Die Analyse der Nebenwirkung Verstopfung ergab einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. So gaben 43,3% der Nicht-PCIA-Gruppe vs. 73,3% der PCIA-Gruppe mindestens einmal an POT 1-3 an unter der Nebenwirkung Verstopfung gelitten zu haben. Bezüglich der Nebenwirkungen Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Konzentrationsstörungen, Schlafstörungen und Schwindel ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Tabelle 11 zeigt auch eine Analyse therapiebedingter Nebenwirkungen mittels t-Test nach Fallausschluss der Patienten, welche NRS=0 angaben. Beispielsweise gaben in der Nicht-PCIA Gruppe 66,7% an, während POT 1-3 mindestens einmal unter der Nebenwirkung Müdigkeit gelitten zu haben (mit einer durchschnittlichen Intensität von NRS 2,30) vs. 63,3% in der PCIA-Gruppe (mit einer durchschnittlichen Intensität von 3,15). Hierbei zeigten sich für keine der Nebenwirkungen signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

Tabelle 11: Analyse therapiebedingter Nebenwirkungen nach Fallausschluss für NRS=0

Merkmal	Nicht-PCIA-Gruppe (n=30)	PCIA-Gruppe (n=30)	Statistischer Vergleich
NW Übelkeit (n / %)	20/ 66,7%	19/ 63,3%	$\chi^2(1) = 0,07$; p= 0,79
Intensität (NRS)	2,30 ± 1,39	3,15 ± 2,03	t(37)= 1,54; p= 0,13
NW Erbrechen (n / %)	7/ 23,3%	10/ 33,3%	$\chi^2(1) = 0,74$; p= 0,39
Intensität (NRS)	2,26 ± 1,42	1,97 ± 1,67	t(15)= 0,38; p= 0,71
NW Verstopfung (n / %)	13 /43,3%	22/ 73,3%	$\chi^2(1) = 5,55$; p= 0,02 (*)
Intensität (NRS)	1,55 ± 1,07	2,44 ± 2,15	t(32)= - 1,39; p= 0,17
NW Müdigkeit (n / %)	28/ 96,6%	28/ 93,3%	Fischers exakter Test p>0.999
Intensität (NRS)	4,25 ± 1,98	4,23 ± 2,23	t(54)= 0,032; p= 0,98

NW Konzentrationsstörung (n / %)	14/ 46,7%	21/ 70%	$\chi^2(1) = 3,36; p = 0,07$
Intensität (NRS)	$2,76 \pm 1,85$	$2,54 \pm 1,76$	$t(33) = 0,36; p = 0,72$
NW Schlafstörung (n / %)	29/ 96,7%	26 /86,7%	$\chi^2(1) = 1,96; p = 0,16$
Intensität (NRS)	$2,53 \pm 1,77$	$2,89 \pm 1,82$	$t(53) = -0,76; p = 0,45$
NW Schwindel (n / %)	18/ 60%	17/ 56,7%	$\chi^2(1) = 0,07; p = 0,79$
Intensität (NRS)	$2,11 \pm 1,53$	$2,70 \pm 2,12$	$t(33) = -0,95; p = 0,35$

Tabelle. 11: Häufigkeitsanalyse und Analyse der Intensität therapiebedingter Nebenwirkungen Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Müdigkeit, Konzentrationsstörungen, Schlafstörungen und Schwindel beider Gruppen (Nicht-PCIA-Gruppe vs. PCIA-Gruppe) nach Fallausschluss für NRS = 0 an POT 1-3 mit Standardabweichung metrisch skalierten Parameter. (Abkürzungen: PCIA – Patienten-kontrollierte intravenöse Analgesie; n – Anzahl; NW – Nebenwirkung; NRS – Numerische Rating-Skala).

4.3.3. Erträglichkeit der Schmerzen

Tabelle 12 zeigt die Analyse der subjektiven Erträglichkeit der Schmerzen an den POT 1-3 sowie die Ergebnisse der Signifikanztestung. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied an POT 3 zugunsten der PCIA-Gruppe. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen an POT 1 und 2.

Tabelle 12: Analyse der Erträglichkeit der Schmerzen an POT 1-3

Merkmal	Nicht-PCIA-Gruppe (n=30)	PCIA Gruppe (n=30)	Statistischer Vergleich
Erträglichkeit der Schmerzen (1-4)			

POT 1	2,55 (2-4) ± 0,58	2,37 (1,5-4) ± 0,54	t(58) = 1,27; p= 0,21
POT 2	2,58 (1-4) ± 0,66	2,32 (1-4) ± 0,58	t(58) = 1,67; p= 0,10
POT 3	2,72 (2-4) ± 0,68	2,38 (2-3) ± 0,47	t(51,5) = 2,22; p= 0,031 (*)

Tabelle. 12: Analyse der Erträglichkeit der Schmerzen beider Gruppen (Nicht-PCIA-Gruppe vs. PCIA-Gruppe) an POT 1-3 mit Spannweite, Standardabweichung und statistischer Signifikanzprüfung (1 „Entfällt, ich habe keine Schmerzen“, 2 „Ich kann sie gut ertragen“, 3 „Ich kann sie gerade noch ertragen“, 4 „Ich kann sie schlecht ertragen“). (Abkürzungen: PCIA – Patienten-kontrollierte intravenöse Analgesie; n – Anzahl; POT – postoperativer Tag).

Tabelle 13 zeigt die Ergebnisse der Analyse der Erträglichkeit der Schmerzen mittels Mixed Modell ANOVA. Die Haupteffekte waren POT (1-3) und Gruppe (Nicht-PCIA-, und PCIA-Gruppe). Es zeigte sich keine signifikante Interaktion.

Tabelle 13: Analyse der Erträglichkeit der Schmerzen mittels Mixed Modell ANOVA

Merkmal	Interaktion POT x Gruppe	HE POT	HE Gruppe
Erträglichkeit der Schmerzen	F(2;116)= 0,35; p=0,71	F(2,116)= 0,76; p= 0,47	F(1,58)= 5,56; p=0,022 (*)

Tabelle. 13: Analyse der Erträglichkeit der Schmerzen beider Gruppen (Nicht-PCIA-Gruppe vs. PCIA-Gruppe) mittels Mixed Modell ANOVA (Abkürzungen: ANOVA – englisch: analysis of variance/ deutsch: Varianzanalyse; POT – postoperativer Tag, HE – Haupteffekt).

4.3.4. QUIPS-Fragebögen

Tabelle 14 zeigt die Analyse der Parameter des QUIPS-Ergebnisfragebogens an POT 3. Hierbei zeigten sich für keinen der Parameter Patientenzufriedenheit, subjektiv empfundenes Maß der Beteiligung an der Schmerztherapie und Wunsch nach mehr Schmerztherapie signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Tabelle 14: Analyse der Parameter des QUIPS-Fragebogens an POT 3

Merkmal	Nicht-PCIA Gruppe (n=30)	PCIA Gruppe (n=30)	Statistischer Vergleich
Patientenzufriedenheit (NRS)	7,38 (1-10) ± 2,65	7,9 (5-10) ± 1,79	t(51,36)= - 0,90; p=0,38
Maß der Beteiligung an Schmerztherapie (NRS)	7,66 (1-10) ± 1,99	8,43 (4-10) ± 1,68	t(57)= - 1,63 p= 0,11
Wunsch nach mehr Schmerztherapie (n/%)	5/ 16,7%	7/ 23,3%	$\chi^2(1) = 0,42; p= 0,52$

Tabelle. 14: Analyse der Merkmale Patientenzufriedenheit, subjektives Maß der Beteiligung an Schmerztherapie und Wunsch nach mehr Schmerztherapie beider Gruppen (Nicht-PCIA-Gruppe vs. PCIA-Gruppe) an POT 3 mit Spannweite und Standardabweichung metrisch skaliertes Parameter und statistischer Signifikanzprüfung. (Abkürzungen: PCIA – Patientenkontrollierte intravenöse Analgesie; n – Anzahl; NRS – Numerische Rating-Skala).

4.3.5. SF-36-Fragebogen

Tabelle 15 zeigt die Analyse der ermittelten Körperlichen Summenskala (KSK) und Psychischen Summenskala (PSK) sowie eine Testung auf Signifikanz zwischen den Gruppen präoperativ und an POT 3. Eine Analyse mittels Mixed Modell ANOVA (siehe Tabelle 16) mit den beiden Haupteffekten Zeitpunkt (präoperativ und POT 3) und Gruppe (Nicht-PCIA und PCIA) ergab auch keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bezüglich der Interaktion zwischen dem Zeitpunkt und der Gruppe bezüglich der KSK und PSK.

Tabelle 15: Analyse der Parameter des SF-36 Fragebogens präoperativ und an POT 3

Merkmal	Nicht-PCIA-Gruppe (n=30)	PCIA-Gruppe (n=30)	Statistischer Vergleich
KSK			
Präoperativ	50,75 (33,10-63,50) ± 8,04	49,12 (29,26-58,30) ± 7,60	t(57)=0,80; p=0,43
POT 3	36,23 (21,96-55,21) ± 9,41	34,80 (19,55-53,55) ± 10,21	t(58)=0,67; p=0,51

PSK			
Präoperativ	49,37 (27,60-62,98) ± 9,42	49,02 (21,54-60,29) ± 10,27	t(57)=0,14; p=0,89
POT 3	49,17 (25,78-62,44) ± 9,50	48,69 (22,86-67,60) ± 12,09	t(58)=14; p=0,89

Tabelle. 15: Analyse der KSK und PSK beider Gruppen (Nicht-PCIA-Gruppe vs. PCIA-Gruppe) präoperativ und an POT 3 mit Spannweite, Standardabweichung und statistischer Signifikanzprüfung. (Abkürzungen: PCIA – Patienten-kontrollierte intravenöse Analgesie; n – Anzahl; KSK – Körperliche Summenskala; PSK – Psychische Summenskala; POT – postoperativer Tag).

Tabelle 16: Analyse des SF-36 Fragebogens mittels Mixed Modell ANOVA

Merkmal	Interaktion Zeitpunkt x Gruppe	HE Zeitpunkt	HE Gruppe
SF-36 KSK	F(1;57)= 0,006; p=0,94	F(1,57)= 110,96; p= 0,00 (**)	F(1,57)= 0,68; p=0,41
SF-36 PSK	F(1;57)= 0,003; p=0,96	F(1,57)= 0,05; p= 0,83	F(1,57)= 0,03; p=0,86

Tabelle. 16: Analyse der KSK und PSK beider Gruppen (Nicht-PCIA-Gruppe vs. PCIA-Gruppe) präoperativ und an POT 3 mittels Mixed Modell ANOVA. (Abkürzungen: KSK – Körperliche Summenskala; PSK – Psychische Summenskala; POT – postoperativer Tag).

5. Diskussion

5.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Ziel dieser Studie war es zu überprüfen, ob die Verwendung einer PCIA mit Morphin einen positiven Effekt auf die postoperative Schmerzintensität nach TE bei Erwachsenen hat. Die Auswertung der demographischen (Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht), klinischen, operativen und anästhesiologischen Daten (stationärer Aufenthalt ab POT 1, Nachblutungsrate stationär, Rate einer stationären Antibiose, Schnitt-Naht-Zeit, intraoperativer Fentanyl-Verbrauch, Piritramid-Verbrauch im AWR, ASA-Status) ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen der Nicht-PCIA- und PCIA-Gruppe. Dies ist wichtig, da in der Literatur verschiedene Parameter als Risikofaktoren für höhere postoperative Schmerzen, beschrieben wurden. Yang et al. identifizierten in ihrem systematischen Review und Metaanalyse präoperative Prädiktoren für eine schlechte postoperative Schmerzkontrolle bei Erwachsenen nach verschiedenen operativen Eingriffen. Hierbei wurden ein jüngeres Erwachsenenalter (< 20 Jahre), das weibliche Geschlecht, ein Nikotinabusus, eine Depression oder Angsterkrankung in der Vorgeschichte, Schlafstörungen, ein hoher Body-Mass-Index (BMI), chronische Schmerzen und eine präoperative häusliche Schmerzmedikation mit einer schlechten postoperativen Schmerzkontrolle assoziiert [81]. Frauen sollen neben höheren postoperativen Schmerzen [82-84] auch eine höhere Rate an therapiebedingten Nebenwirkungen [82] und einen höheren postoperativen Opioidverbrauch haben [85]. Interessanter Weise konnten Chia et al. in ihrer Studie zeigen, dass der Faktor weibliches Geschlecht den stärksten prädiktiven Faktor für den postoperativen intravenösen Morphin-Verbrauch darstellt. Hierbei zeigten Frauen jedoch nach verschiedenen operativen Eingriffen einen signifikant niedrigeren Morphin-Verbrauch in den ersten drei postoperativen Tagen als Männer [86]. Guntinas-Lichius et al. haben in ihrer prospektiven Kohorten-Studie auf Basis des deutschlandweiten QUIPS-Registers das weibliche Geschlecht, ein jüngeres Alter, chronische Schmerzen, einen niedrigeren ASA-Status, eine kürzere OP-Dauer und eine Analgesie (Nicht-Opioide und Opioide) im AWR mit stärkeren postoperativen Schmerzintensitäten an POT 1 bei Erwachsenen identifiziert [82].

Die statistische Analyse der primären Endpunkte durchschnittliche Schmerzintensität, durchschnittliche Schmerzintensität in Kategorien und maximale Schmerzintensität ergab keinen signifikanten Vorteil für die PCIA-Gruppe. Trotz der allgemein als hoch einzuschätzenden Werte, sind die ermittelten durchschnittlichen und maximalen Schmerzintensität mit den Werten aus der deutschlandweiten QUIPS-Datenbank aus den Jahren 2014 und 2016 vergleichbar [2, 3, 82]. Hierbei wurde die Schmerzintensität allerdings nur an POT 1 erhoben.

Wie erwartet, zeigte sich die Analyse des Opioidverbrauchs mittels Mixed Modell ANOVA in der PCIA-Gruppe signifikant höher. Interessanter Weise ergab eine follow-up-Analyse dieser ANOVA, sowie ein Vergleich der beiden Gruppen bezüglich des MÄq an jedem POT einzeln, dass es keinen signifikanten Unterschied bezüglich des MÄq zwischen den beiden Gruppen an POT 3 gab. Somit bleibt die Frage offen, ob sich das MÄq bei einer stationären Behandlung über drei Tage hinaus weiterhin angleichen würde. Auch ist bemerkenswert, dass weder die Nicht-PCIA-Gruppe noch die PCIA-Gruppe trotz der hohen Schmerzintensitäten die maximal verfügbare Schmerztherapie ausschöpften. Der Grund für diese Zurückhaltung könnte eine generelle Medikationsverweigerung, eine übersteigerte Angst vor unerwünschten Arzneimittelwirkungen, sowie unrealistische Vorstellungen über Suchterkrankungen sein [87, 88]. Bereits bei der Aufklärung entstand der Eindruck, dass die Patienten der PCIA-Gruppe sich eher kritisch gegenüber der Einnahme von Morphin zeigten.

Morad et al. beschreiben einen positiven Effekt einer PCIA gegenüber einer Bedarfsmedikation (pro re nata, PRN-Medikation) bezüglich der Schmerzintensität nach Operationen der hinteren Schädelgrube, welche mit einem erhöhten Opioid-Verbrauch in der PCIA- Gruppe einherging [89, 90]. Im Gegensatz dazu erreichte die PCIA-Gruppe in unserer Studie trotz des höheren Verbrauchs von Opioiden keine Linderung der postoperativen Schmerzen. Es bleibt die Frage offen, weshalb bei einem signifikant erhöhten Verbrauch an Morphin eine Schmerzreduktion ausblieb. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass das Wundbett nach TE nicht ruhiggestellt werden kann. Chia et al. haben gezeigt, dass Patienten mit postoperativen Schmerzen, welche in Ruhe durch den Gebrauch einer PCIA mit Morphin adäquat behandelt werden konnten, bei Mobilisation keine erfolgreiche Schmerzreduktion erfuhren [86]. Zudem ist der genaue Pathomechanismus der hohen Schmerzintensitäten nach TE noch nicht völlig verstanden. Daher sind unter anderem auch eine Schmerzkomponente, die nicht opioid-sensibel ist, eine neuropathische [91] oder inflammatorische [92] Schmerzkomponente denkbar.

Betrachtet man die durchschnittliche Schmerzintensität und das MÄq an POT 1-3, fällt auch die hohe Varianz innerhalb beider Gruppen auf. Eine große Streubreite bezüglich verabreichter Opiode vor Allem bei Gebrauch einer PCIA wird auch in der Literatur beschrieben [93, 94]. Die genaue Ursache hierfür ist nicht bekannt. Insgesamt sprechen die großen Unterschiede in der Opioid-Einnahme jedoch für einen Vorteil der PCIA, da sie eine individuelle Anpassung der Schmerztherapie ermöglicht.

Bezüglich der therapiebedingten Nebenwirkungen unterschieden sich die beiden Gruppen nur in der Nebenwirkung Verstopfung signifikant. Patienten der PCIA-Gruppe gaben signifikant häufiger an unter Verstopfung zu leiden. Dies war zu erwarten, da Verstopfung die häufigste Nebenwirkung bei einer Behandlung mit Opioiden ist [95]. Betrachtet man die durchschnittliche Intensität der Nebenwirkung Verstopfung auf der NRS an den jeweils einzelnen Tagen,

unterschieden sich die Gruppen jedoch nur an POT 2 und 3 signifikant (siehe Tabelle 9). Analog zu der Einteilung von Schmerzintensitäten auf der NRS nach Gerbershagen et al. [87] ist die durchschnittliche Intensität der Nebenwirkungen Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Müdigkeit, Schlafstörungen, Konzentrationsstörungen und Schwindel als mild einzustufen (NRS 1-4, Tabelle 9). Der prozentuale Anteil an Patienten, welcher über POT 1-3 mindestens einmal eine therapieinduzierte Nebenwirkung angab, ist im Vergleich zu anderen Studien, welche typische opioidinduzierte Nebenwirkungen nach PCIA untersuchten, sehr hoch [95, 96]. Dies könnte daran liegen, dass der Beobachtungszeitraum in der Literatur meist nur wenige Stunden (<24 h) beträgt und nicht mehrere POT abbildet. Neben Verstopfung gelten Müdigkeit/Sedierung und Übelkeit/Erbrechen als typische opioidbedingte NW [95, 96]. Dies ist weitgehend kongruent mit unseren Ergebnissen, wobei ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nicht belegt werden konnte. Es ist jedoch wichtig zu beachten, dass zwei Patienten nicht in die Studie miteingeschlossen wurden, da die PCIA-Behandlung mit Morphin vor POT 3 von den Patienten aufgrund zu starker NW abgebrochen wurde. In einem Fall war starkes Erbrechen und in dem anderen Fall starker Schwindel als Grund für den vorzeitigen Abbruch angegeben worden.

Bezüglich der mit Hilfe des QUIPS- Fragebogens erhobenen Parameter ist interessant, dass die ermittelte Patientenzufriedenheit in beiden Gruppen hoch ist. Die Patientenzufriedenheit, der Wunsch nach mehr Schmerztherapie und das erfahrene Maß der Beteiligung an der Schmerztherapie waren in beiden Gruppen vergleichbar. Guntinas-Lichius et al. hatten hohe Schmerzintensitäten mit dem Wunsch nach mehr Schmerztherapie und einer niedrigeren Patientenzufriedenheit assoziiert [82]. In der weiteren Literatur wird hingegen eine geringe Korrelation zwischen Schmerzintensität und Patientenzufriedenheit beschrieben [97] und Patienten scheinen trotz hoher Schmerzintensitäten eine hohe Patientenzufriedenheit anzugeben [98-101]. Schwenkglenks et al. haben in ihrer Studie drei Faktoren ermittelt, die mit einer hohen Patientenzufriedenheit assoziiert zu sein scheinen: eine hohe Schmerzerleichterung, eine hohe Beteiligung an der Schmerztherapie und der fehlende Wunsch nach mehr Schmerztherapie [101].

Die Erhebung des SF-36 Fragebogens präoperativ und an POT 3 diente der Ermittlung von gesundheitlichen Einschränkungen vor und nach der Operation im Gruppenvergleich, sowie der Erhebung des körperlichen und psychischen Gesundheitsstatus. Der Gruppenvergleich blieb hierbei bezüglich der KSK und PSK sowohl präoperativ als auch postoperativ ohne Signifikanz. Interessanter Weise blieb die PSK innerhalb der Gruppen von präoperativ zu postoperativ auch ohne signifikanten Unterschied. Die KSK unterschied sich allerdings innerhalb beider Gruppen von präoperativ zu postoperativ signifikant. Somit lässt sich aus dem Fragebogen erschließen, dass das gesamte Patientenkollektiv keine Verstärkung gesundheitlicher Einschränkungen bezüglich der Psychischen Elemente des Fragebogens

von prä- zu postoperativ angab, jedoch eine Verstärkung gesundheitlicher Einschränkungen bezüglich der körperlichen Elemente des Fragebogens.

5.2. Vergleich mit der aktuellen Literatur

5.2.1. Nicht-Opioid und Opioid Analgetika

Sowohl die Nicht-PCIA-Gruppe als auch die PCIA-Gruppe erhielten Ibuprofen und Novalgin als Basismedikation. Die Evidenz ist hoch, dass der Einsatz oraler NSAR mit einer suffizienten Reduktion postoperativer Schmerzen bei Erwachsenen einhergeht [102]. Eine solche Basismedikation wirkt in multimodalen Therapiekonzepten auch opioidsparend und ist mit einer Reduktion opioidbedingter Nebenwirkungen assoziiert [103-107]. Die Datenlage bezüglich des postoperativen Einsatzes von Novalgin nach TE ist gering, es gibt jedoch Studien welche keine Überlegenheit von NSAR über Novalgin in der postoperativen Schmerzbehandlung belegen konnten [108] und Novalgin auch in der Applikation über eine PCIA mit einer suffizienten Schmerzreduktion assoziieren [109].

Niedrigpotente Opioid-Analgetika der WHO-Stufe 2 werden zur Schmerzbehandlung schwacher bis mittelstarker Schmerzen eingesetzt [110]. Die Patienten der Nicht-PCIA-Gruppe erhielten als erste Eskalationsstufe, somit Stufe 1 des Schmerzkonzeptes, niedrigpotente Opioid-Analgetika zusätzlich zu der Basismedikation. Es erhielten signifikant mehr Patienten der Nicht-PCIA-Gruppe niedrigpotente Opioid-Analgetika während der POT 1-3. Walrave et al. konnten keine Überlegenheit von Tramadol in Kombination mit Paracetamol gegenüber Ibuprofen mit Paracetamol bei pädiatrischen Patienten nachweisen [111]. In einem Vergleich zwischen einer PCIA mit Morphin oder Tramadol bei pädiatrischen Patienten wurde Tramadol als mögliche Alternative zu Morphin beschrieben, welche zu einer geringeren postoperativen Schmerzreduktion führte, aber mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Übelkeit assoziiert war [112].

Bezüglich der Einnahme von hochpotenten Opioid-Analgetika der WHO-Stufe 3, erhielten signifikant mehr Patienten der PCIA-Gruppe Morphin an POT 1-3. In der S3-Leitlinie „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“ (AWMF-Leitlinie 041/001) wird die Anwendung hochpotenter Opioide bei zu erwartenden hohen postoperativen Schmerzen empfohlen. Auch wird in dieser Leitlinie die Applikation von PCIA-Systemen nach endopharyngealen Operationen empfohlen [113].

Die Bousgröße in unserem Studiendesign betrug 1 mg Morphin. In Studien wurde diese Dosierung als bester Kompromiss zwischen suffizienter Analgesie und Atemdepression ermittelt [67]. Wir verzichteten auch auf eine kontinuierliche Infusionsrate, da nach Studienlage

kein zusätzlicher analgetischer Effekt bei einer höheren Menge an aufgenommenen Opioiden gefunden werden konnte [66, 114]. Die Studienlage zur Gabe systemischer hochpotenter Opioide zur Schmerztherapie nach TE ist gering. Einige Studien an pädiatrischen Patienten zeigten eine suffizientere Analgesie bei einer postoperativen Schmerztherapie mit Morphin po zusätzlich zu Ibuprofen und Paracetamol im Gegensatz zu einer Schmerztherapie nur mit Ibuprofen und Paracetamol [115, 116].

Einige Studien, welche den Vorteil eines Opioids gegenüber einem anderen bei Gebrauch einer PCIA nach verschiedenen operativen Eingriffen untersuchten, fanden keine Überlegenheit einer Substanz [96, 117, 118]. In Deutschland wird Piritramid als häufigstes Opioid zur postoperativen Schmerzbehandlung eingesetzt [3, 4]. Es finden sich jedoch keine Daten zum Einsatz von Piritramid im Rahmen der postoperativen Schmerztherapie nach TE.

5.2.2. Peritonsilläre Injektion

Eine weitere Methode zur Analgesie nach TE ist die perioperative peritonsilläre Injektion des Wundbetts mit einem Opioid oder einem Lokalanästhetikum, häufig kombiniert mit einem Katecholamin (meist Adrenalin) zur Förderung der Hämostase [119]. Während der Effekt der Katecholamine auf die Blutstillung demonstriert werden konnte, blieben die Ergebnisse bezüglich einer Reduktion postoperativer Schmerzintensitäten uneinheitlich [120, 121]. Bei einer Infiltration des Wundbettes mit Morphin konnte beispielsweise keine signifikante Schmerzreduktion festgestellt werden [122], während eine Infiltration von Bupivacain [123, 124] und Tramadol [119, 125, 126] zu einer signifikanten postoperativen Schmerzreduktion geführt hat. Bei einer Infiltration mit Ropivacain haben Studien teilweise eine signifikante Schmerzreduktion belegt [127], während in anderen Studien eine signifikante Schmerzreduktion ausblieb [128, 129]. Daher empfiehlt die AWMF-Leitlinie eine Wundinfiltration mit einem langwirksamen Lokalanästhetikum mit dem Empfehlungsgrad C [130].

5.2.3. Alternative Ansätze

Es gibt eine Vielzahl alternativer Ansätze zur Schmerzreduktion nach TE. In der Literatur findet man beispielsweise Studien mit Ketamin [92, 131, 132], Montelukast [133], Sucralfat [134, 135], Honig [136, 137] oder intraoperativer Akupunktur [103]. Keiner der beschriebenen Ansätze führte jedoch zu einer suffizienten Analgesie.

Der perioperative Einsatz von Steroiden zur postoperativen Schmerzreduktion wurde in vielen Studien untersucht und wird von den meisten internationalen Leitlinien empfohlen [113, 138,

139]. Titirungruang et al. haben in ihrem systematischen Review und Metaanalyse randomisierter Studien 2019 den Effekt von Kortikosteroiden auf mögliche postoperative Komplikationen nach TE untersucht und eine signifikante Schmerzreduktion bei allen Applikationsformen (intravenös/lokal) innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ gefunden [140]. Demgegenüber steht eine potentiell höhere Rate schwerwiegender Nachblutungen, wie in dem systematischen Review und Metaanalyse von Plante et al. im Jahr 2012 beschrieben wird [141].

Aufgrund der einheitlichen Studienlage [142, 143], wird der Einsatz einer systemischen Antibiose in den meisten internationalen Leitlinien ausdrücklich nicht empfohlen [138, 139, 144].

5.3. Limitationen und Stärken

Eine Limitation dieser Studie ist die fehlende Randomisierung und Verblindung der beiden Patientengruppen. Es zeigten sich bei der statistischen Betrachtung beider Gruppen jedoch keine signifikanten Unterschiede bezüglich demographischer, klinischer, operativer und anästhesiologischer Daten. Somit erscheinen die Gruppen trotzdem vergleichbar zu sein.

Zudem ist ein möglicher Placebo-Effekt durch den Einsatz einer PCIA nicht sicher auszuschließen, da das Ausmaß an Aufmerksamkeit durch medizinisches Personal, an Dokumentation, an Involvierung des Patienten und an Information für den Patienten Auswirkungen auf die Patientenzufriedenheit und damit auch auf die Schmerztherapie haben können [145, 146].

Eine Stärke dieser Studie ist, dass mit drei postoperativen Tagen ein längerer Nachbeobachtungszeitraum gewählt wurde als in anderen Studien, welche Patienten häufig nur in den ersten 24 Stunden postoperativ untersuchten. Trotzdem sind auch drei postoperative Tage nur ein limitierter Beobachtungszeitraum. Das beteiligte medizinische Personal dieser Studie hatte subjektiv das Gefühl, dass es den Patienten der PCIA-Gruppe langfristig besser ging als den Patienten der Nicht-PCIA-Gruppe, da manche Patienten der Nicht-PCIA-Gruppe noch langwierige Verläufe mit spätstationär eingesetzten Opioiden hatten. Diese Verläufe wurden in dieser Studie allerdings nicht abgebildet.

Auch bezüglich des Analgetikaverbrauchs sind Limitationen zu verzeichnen. Zur Ermittlung des Analgetikaverbrauchs eines Patienten wurden die eingesetzten Analgetika der WHO-Stufen 2 und 3 über die POT 1-3 in das MÄq umgerechnet und dieser Parameter zum Vergleich der insgesamt erhaltenen Analgetika verwendet. Hierbei wurde die eingesetzte Basisedikation von drei Mal 600 mg Ibuprofen und vier Mal 750 mg Novalgin nicht berücksichtigt. Jedoch ist hier nicht auszuschließen, dass Patienten gelegentlich eine Ausgabe verpasst oder nicht eingenommen haben und sich somit die tatsächlich verbrauchten Mengen an Ibuprofen und Novalgin zwischen den Patienten unterscheiden. Auch erhielten signifikant

mehr Patienten der Nicht-PCIA-Gruppe Ibuprofen, da bei drei Patienten der PCIA-Gruppe eine Allergie gegen NSAR bestand und ein Patient dieser Gruppe unter einer chronischen Gastritis litt. Somit könnte dies auch das Ergebnis des Vergleiches der erhaltenen Schmerzmedikation beeinflusst haben.

Die Kosteneffizienz durch den Einsatz einer PCIA-Pumpe wurde im Rahmen dieser Studie nicht untersucht. Potenziell höhere Kosten bei Gebrauch einer PCIA durch die anfallenden Kosten für das eingesetzte Schmerzmittel, die zusätzliche Zeit für die Anbringung und Wartung der Pumpe, sowie für die Pumpe selbst, müssten potenziellen Einsparungen durch ein besseres Schmerz-Management, weniger Komplikationen, verkürzten Krankenhaus-Aufenthalte oder reduzierten Chronifizierungsraten gegenüber gestellt werden [147]. Während unserer Studie ergaben sich keine Funktionsausfälle der Pumpen oder damit verbundene Komplikationen, Nebenwirkungen oder Überdosierungen. Jedoch war unser Patientenkollektiv zu klein, um eine definitive Aussage bezüglich der Sicherheit der Pumpen treffen zu können.

5.4. Schlussfolgerungen

Tonsillektomien (TEs) sind eine der am häufigsten durchgeführten operativen Eingriffe in Deutschland [1]. Trotz der regelmäßig hohen postoperativen Schmerzintensitäten gibt es noch kein einheitliches evidenz-basiertes Konzept der Schmerzbehandlung [2-4]. Ziel dieser Studie war es den Einsatz einer PCIA mit Morphin kombiniert mit einer peripher wirksamen oralen Basismedikation im Vergleich zu einer oralen Schmerztherapie nach Stufenschema nach TE bei Erwachsenen zu untersuchen und als neuen Schmerztherapiestandard zu evaluieren. In der S3-Leitlinie „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“ (AWMF Leitlinie 041/001) wird die Anwendung hochpotenter Opiode bei zu erwartenden hohen postoperativen Schmerzen, sowie die Applikation von PCIA-Systemen nach endopharyngealen Operationen ausdrücklich empfohlen [130]. Obwohl in unserer Studie keine signifikante Verbesserung der postoperativen Schmerzen durch den routinemäßigen Einsatz einer PCIA bestätigt werden konnte, bietet sie dennoch eine mögliche und sichere Alternative zur Behandlung postoperativer Schmerzen nach TE bei Erwachsenen und kann als ultima ratio bei fehlendem Ansprechen auf eine orale Medikation in begründeten Einzelfällen angewandt werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Windfuhr JP (2016). Specified data for tonsil surgery in Germany. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 15: p. Doc08.
2. Gerbershagen HJ, Aduckathil S, van Wijck AJ, Peelen LM, Kalkman CJ, Meissner W (2013). Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures. *Anesthesiology.* 118(4): p. 934-944.
3. Guntinas-Lichius O, Geissler K, Preussler NP, Meissner W (2016). [Optimal Postoperative Pain Management After Tonsillectomy: An Unsolved Problem]. *Laryngorhinootologie.* 95(1): p. 15-23.
4. Poller K, Volk GF, Wittekindt C, Meissner W, Guntinas-Lichius O (2011). [Estimation of postoperative pain after tonsillectomy in adults using QUIPS: an instrument to improve postoperative pain management]. *Laryngorhinootologie.* 90(2): p. 82-89.
5. Sommer M, Geurts JW, Stessel B, Kessels AG, Peters ML, Patijn J, van Kleef M, Kremer B, Marcus MA (2009). Prevalence and predictors of postoperative pain after ear, nose, and throat surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 135(2): p. 124-130.
6. Hamers JP, Abu-Saad HH (2002). Children's pain at home following (adeno) tonsillectomy. *Eur J Pain.* 6(3): p. 213-219.
7. Constant I, Ayari Khalfallah S, Brunaud A, Deramoudt V, Fayoux P, Giovanni A, Mareau C, Marianowski R, Michel J, Mondain M, Paganelli A, Pondaven S, Schultz P, Treluyer JM, Wood C, Nicolas R (2014). How to replace codeine after tonsillectomy in children under 12 years of age? Guidelines of the French Oto-Rhino-Laryngology--Head and Neck Surgery Society (SFORL). *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 131(4): p. 233-238.
8. Alvarez Palacios I, Gonzalez-Orus Alvarez-Morujo R, Alonso Martinez C, Ayala Mejias A, Arenas Britez O (2017). Postoperative Pain in Adult Tonsillectomy: Is There Any Difference Between the Technique? *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 69(2): p. 187-193.
9. Rakesh S, Anand TS, Payal G, Pranjali K (2012). A Prospective, Randomized, Double-Blind Study of Coblation versus Dissection Tonsillectomy in Adult Patients. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 64(3): p. 290-294.
10. Tarkkila P, Saarnivaara L (1999). Ketoprofen, diclofenac or ketorolac for pain after tonsillectomy in adults? *Br J Anaesth.* 82(1): p. 56-60.
11. Vallee E, Carignan M, Lafrenaye S, Dorion D (2007). Comparative study of acetaminophen-morphine versus rofecoxib-morphine for post-tonsillectomy pain control. *J Otolaryngol.* 36(5): p. 264-269.
12. Pickering AE, Bridge HS, Nolan J, Stoddart PA (2002). Double-blind, placebo-controlled analgesic study of ibuprofen or rofecoxib in combination with paracetamol for tonsillectomy in children. *Br J Anaesth.* 88(1): p. 72-77.

13. Oztekin S, Hepaguslar H, Kar AA, Ozzeybek D, Artikaslan O, Elar Z (2002). Preemptive diclofenac reduces morphine use after remifentanyl-based anaesthesia for tonsillectomy. *Paediatr Anaesth.* 12(8): p. 694-699.
14. Pendeville PE, Von Montigny S, Dort JP, Veyckemans F (2000). Double-blind randomized study of tramadol vs. paracetamol in analgesia after day-case tonsillectomy in children. *Eur J Anaesthesiol.* 17(9): p. 576-582.
15. Grass JA (2005). Patient-controlled analgesia. *Anesth Analg.* 101(5 Suppl): p. S44-61.
16. Roe BB (1963). ARE POSTOPERATIVE NARCOTICS NECESSARY? *Arch Surg.* 87: p. 912-915.
17. Sechzer PH (1971). Studies in pain with the analgesic-demand system. *Anesth Analg.* 50(1): p. 1-10.
18. Forrest WH, Jr., Smethurst PW, Kienitz ME (1970). Self-administration of intravenous analgesics. *Anesthesiology.* 33(3): p. 363-365.
19. Keeri-Szanto M (1971). Apparatus for demand analgesia. *Can Anaesth Soc J.* 18(5): p. 581-582.
20. Evans JM, Rosen M, MacCarthy J, Hogg MI (1976). Apparatus for patient-controlled administration of intravenous narcotics during labour. *Lancet.* 1(7949): p. 17-18.
21. McNicol ED, Ferguson MC, Hudcova J (2015). Patient controlled opioid analgesia versus non-patient controlled opioid analgesia for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev.* (6): p. Cd003348.
22. Hudcova J, McNicol E, Quah C, Lau J, Carr DB (2006). Patient controlled opioid analgesia versus conventional opioid analgesia for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev.* (4): p. Cd003348.
23. Abrolat M, Eberhart LHJ, Kalmus G, Koch T, Nardi-Hiebl S (2018). [Patient-controlled Analgesia (PCA): an Overview About Methods, Handling and New Modalities]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 53(4): p. 270-280.
24. Peters ML, Sommer M, de Rijke JM, Kessels F, Heineman E, Patijn J, Marcus MA, Vlaeyen JW, van Kleef M (2007). Somatic and psychologic predictors of long-term unfavorable outcome after surgical intervention. *Ann Surg.* 245(3): p. 487-494.
25. Berner R, Steffen G, Toepfner N, Waldfahrer F, Windfuhr JP. *S2k-Leitlinie „Therapie entzündlicher Erkrankungen der Gaumenmandel- Tonsillitis“.* 2015 08/2015 [cited 2019 28.03.2019]; Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-024l_S2k_Tonsillitis_Gaumenmandeln_2015-08_01.pdf.
26. Younis RT, Lazar RH (2002). History and current practice of tonsillectomy. *Laryngoscope.* 112(8 Pt 2 Suppl 100): p. 3-5.
27. Thornval A (1969). Wilhelm Meyer and the adenoids. *Arch Otolaryngol.* 90(3): p. 383-386.

28. Curtin JM (1987). The history of tonsil and adenoid surgery. *Otolaryngol Clin North Am.* 20(2): p. 415-419.
29. Kornblut AD (1987). A traditional approach to surgery of the tonsils and adenoids. *Otolaryngol Clin North Am.* 20(2): p. 349-363.
30. Macbeth RG (1950). The tonsil problem. *Proc R Soc Med.* 43(5): p. 324-328.
31. Nolting H-D, Zich K, Deckenbach B (2013). Faktencheck Gesundheit Entfernung der Gaumenmandeln bei Kindern und Jugendlichen. ed. Series. ed. Vol. Gütersloh: Bertelsmann Stiftung. 120.
32. Meegalla N, Downs BW, *Anatomy, Head and Neck, Palatine Tonsil (Faucial Tonsils)*, in *StatPearls*. 2019, StatPearls Publishing

StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).

33. Lüllmann-Rauch R (2012). Taschenlehrbuch Histologie. ed. Series. ed. Vol. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
34. Hellings P, Jorissen M, Ceuppens JL (2000). The Waldeyer's ring. *Acta Otorhinolaryngol Belg.* 54(3): p. 237-241.
35. Jovic M, Avramovic V, Vlahovic P, Savic V, Velickov A, Petrovic V (2015). Ultrastructure of the human palatine tonsil and its functional significance. *Rom J Morphol Embryol.* 56(2): p. 371-377.
36. McClory S, Hughes T, Freud AG, Briercheck EL, Martin C, Trimboli AJ, Yu J, Zhang X, Leone G, Nuovo G, Caligiuri MA (2012). Evidence for a stepwise program of extrathymic T cell development within the human tonsil. *J Clin Invest.* 122(4): p. 1403-1415.
37. Schünke M, Schulte E, U S, Voll M, Wesker K (2015). Prometheus Kopf, Hals und Neuroanatomie. ed. Series. ed. Vol. Stuttgart: Georg Thieme Verlag
38. Coordes A, Soudry J, Hofmann VM, Lenarz M (2015). [Tonsillectomy in adults: Length of hospital stay has no influence on the frequency of postoperative hemorrhage]. *Hno.* 63(12): p. 841-844, 846-849.
39. G R, W H, K H, A WJ (2018). HNO-Operationslehre. ed. Series. ed. Vol. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
40. Behrbohm H, Kaschke O, Nawka T (2012). Kurzlehrbuch Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. 2 ed. Series. ed. Vol. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
41. Galindo Torres BP, De Miguel Garcia F, Whyte Orozco J (2018). Tonsillectomy in adults: Analysis of indications and complications. *Auris Nasus Larynx.* 45(3): p. 517-521.
42. Hoddeson EK, Gourin CG (2009). Adult tonsillectomy: current indications and outcomes. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 140(1): p. 19-22.

43. Karaman M, Tek A, Tuncel A, Oysu C, Sheidaei S (2012). Adult tonsillectomy: relationship between indications and postoperative hemorrhage. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg.* 22(1): p. 21-25.
44. Hallenstal N, Sunnergren O, Ericsson E, Hemlin C, Hessen Soderman AC, Nerfeldt P, Odhagen E, Ryding M, Stalfors J (2017). Tonsil surgery in Sweden 2013-2015. Indications, surgical methods and patient-reported outcomes from the National Tonsil Surgery Register. *Acta Otolaryngol.* 137(10): p. 1096-1103.
45. Francis DO, Fannesbeck C, Sathe N, McPheeters M, Krishnaswami S, Chinnadurai S (2017). Postoperative Bleeding and Associated Utilization following Tonsillectomy in Children. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 156(3): p. 442-455.
46. Seshamani M, Vogtmann E, Gatwood J, Gibson TB, Scanlon D (2014). Prevalence of complications from adult tonsillectomy and impact on health care expenditures. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 150(4): p. 574-581.
47. Fritsche P (1981). [Postoperative bleeding after adeno-tonsillectomy from the anaesthetist's point of view (author's transl)]. *Hno.* 29(12): p. 397-400.
48. Haye R, Dosen LK, Gay C, TarAngen M, Shiryaeva O (2020). Self-Reported Complications after Tonsillectomy: Comparison of Responders and Nonresponders to a Mailed Questionnaire. *Int J Otolaryngol.* 2020: p. 4561858.
49. Pinder D, Hilton M (2001). Dissection versus diathermy for tonsillectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* (4): p. Cd002211.
50. Pinder DK, Wilson H, Hilton MP (2011). Dissection versus diathermy for tonsillectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* (3): p. Cd002211.
51. Lowe D, van der Meulen J (2004). Tonsillectomy technique as a risk factor for postoperative haemorrhage. *Lancet.* 364(9435): p. 697-702.
52. WORTHINGTON TC (1907). A SIMPLE METHOD OF EXCISION OF THE FAUCIAL TONSIL. *Journal of the American Medical Association.* XLVIII(21): p. 1761-1762.
53. Metcalfe C, Muzaffar J, Daultrey C, Coulson C (2017). Coblation tonsillectomy: a systematic review and descriptive analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 274(6): p. 2637-2647.
54. Belloso A, Chidambaram A, Morar P, Timms MS (2003). Coblation tonsillectomy versus dissection tonsillectomy: postoperative hemorrhage. *Laryngoscope.* 113(11): p. 2010-2013.
55. D'Eredita R, Marsh RR (2004). Contact diode laser tonsillectomy in children. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 131(5): p. 732-735.
56. Hegazy HM, Albirmawy OA, Kaka AH, Behiry AS (2008). Pilot comparison between potassium titanyl phosphate laser and bipolar radiofrequency in paediatric tonsillectomy. *J Laryngol Otol.* 122(4): p. 369-373.

57. Haegner U, Handrock M, Schade H (2002). ["Ultrasound tonsillectomy" in comparison with conventional tonsillectomy]. *Hno.* 50(9): p. 836-843.
58. Carmody D, Vamadevan T, Cooper SM (1982). Post tonsillectomy haemorrhage. *J Laryngol Otol.* 96(7): p. 635-638.
59. Windfuhr JP, Wienke A, Chen YS (2009). Electrosurgery as a risk factor for secondary post-tonsillectomy hemorrhage. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 266(1): p. 111-116.
60. Sarny S, Ossimitz G, Habermann W, Stammberger H (2011). Hemorrhage following tonsil surgery: a multicenter prospective study. *Laryngoscope.* 121(12): p. 2553-2560.
61. Leinbach RF, Markwell SJ, Colliver JA, Lin SY (2003). Hot versus cold tonsillectomy: a systematic review of the literature. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 129(4): p. 360-364.
62. Dadgarnia MH, Aghaei MA, Atighechi S, Behniafard N, Vahidi MR, Meybodan M, Zand V, Vajihinejad M, Ansari A (2016). The comparison of bleeding and pain after tonsillectomy in bipolar electrocautery vs cold dissection. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 89: p. 38-41.
63. Cardozo AA, Hallikeri C, Lawrence H, Sankar V, Hargreaves S (2007). Teenage and adult tonsillectomy: dose-response relationship between diathermy energy used and morbidity. *Clin Otolaryngol.* 32(5): p. 366-371.
64. Pynnonen M, Brinkmeier JV, Thorne MC, Chong LY, Burton MJ (2017). Coblation versus other surgical techniques for tonsillectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 8: p. Cd004619.
65. Meiklejohn DA, Chavarri VM (2019). Cold Technique in Adult Tonsillectomy Reduces Waste and Cost. *Ear Nose Throat J.* p. 145561319882779.
66. Krenn H, Oczenski W, Jellinek H, Krumpl-Stroher M, Schweitzer E, Fitzgerald RD (2001). Nalbuphine by PCA-pump for analgesia following hysterectomy: bolus application versus continuous infusion with bolus application. *Eur J Pain.* 5(2): p. 219-226.
67. Owen H, Plummer JL, Armstrong I, Mather LE, Cousins MJ (1989). Variables of patient-controlled analgesia. 1. Bolus size. *Anaesthesia.* 44(1): p. 7-10.
68. Bodian CA, Freedman G, Hossain S, Eisenkraft JB, Beilin Y (2001). The visual analog scale for pain: clinical significance in postoperative patients. *Anesthesiology.* 95(6): p. 1356-1361.
69. Treanor C, Donnelly M (2015). A methodological review of the Short Form Health Survey 36 (SF-36) and its derivatives among breast cancer survivors. *Qual Life Res.* 24(2): p. 339-362.
70. Hays RD, Sherbourne CD, Mazel RM (1993). The RAND 36-Item Health Survey 1.0. *Health Econ.* 2(3): p. 217-227.

71. Stewart AL, Hays RD, Ware JE, Jr. (1988). The MOS short-form general health survey. Reliability and validity in a patient population. *Med Care.* 26(7): p. 724-735.
72. Stewart AL, Greenfield S, Hays RD, Wells K, Rogers WH, Berry SD, McGlynn EA, Ware JE, Jr. (1989). Functional status and well-being of patients with chronic conditions. Results from the Medical Outcomes Study. *Jama.* 262(7): p. 907-913.
73. Ware JE, Jr. (2000). SF-36 health survey update. *Spine (Phila Pa 1976).* 25(24): p. 3130-3139.
74. Hays RD, Shapiro MF (1992). An overview of generic health-related quality of life measures for HIV research. *Qual Life Res.* 1(2): p. 91-97.
75. Ware JE, Jr., Sherbourne CD (1992). The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 30(6): p. 473-483.
76. RAND Health Care DPSH. *36-Item Short Form Survey (SF-36) Scoring Instructions RAND.* 23.05.2021]; Available from: https://www.rand.org/health/surveys_tools/mos/36-item-short-form/scoring.html.
77. Romer R, Komann M, Weinmann C, Meissner W (2020). [Postoperative pain therapy after total knee arthroplasty : Is the local infiltration anesthesia the best therapy?]. *Schmerz.* 34(1): p. 33-40.
78. Meissner W (2011). [QUIPS: quality improvement in postoperative pain management]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes.* 105(5): p. 350-353.
79. Meissner W, Mescha S, Rothaug J, Zwacka S, Goettermann A, Ulrich K, Schleppers A (2008). Quality improvement in postoperative pain management: results from the QUIPS project. *Dtsch Arztebl Int.* 105(50): p. 865-870.
80. Meißner PDmW. *QUIPS-Datensätze.* 09.03.2021]; Available from: <http://www.quips-projekt.de/de/quipsstatistic>.
81. Yang MMH, Hartley RL, Leung AA, Ronksley PE, Jetté N, Casha S, Riva-Cambrin J (2019). Preoperative predictors of poor acute postoperative pain control: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 9(4): p. e025091.
82. Guntinas-Lichius O, Volk GF, Zaslansky R, Meissner W (2014). The first postoperative day: prospective evaluation of pain in adult otorhinolaryngologic surgery. *Clin J Pain.* 30(11): p. 978-986.
83. Gerbershagen HJ, Pogatzki-Zahn E, Aduckathil S, Peelen LM, Kappen TH, van Wijck AJ, Kalkman CJ, Meissner W (2014). Procedure-specific risk factor analysis for the development of severe postoperative pain. *Anesthesiology.* 120(5): p. 1237-1245.
84. Tighe PJ, Riley JL, 3rd, Fillingim RB (2014). Sex differences in the incidence of severe pain events following surgery: a review of 333,000 pain scores. *Pain Med.* 15(8): p. 1390-1404.

85. Cepeda MS, Carr DB (2003). Women experience more pain and require more morphine than men to achieve a similar degree of analgesia. *Anesth Analg.* 97(5): p. 1464-1468.
86. Chia YY, Chow LH, Hung CC, Liu K, Ger LP, Wang PN (2002). Gender and pain upon movement are associated with the requirements for postoperative patient-controlled iv analgesia: a prospective survey of 2,298 Chinese patients. *Can J Anaesth.* 49(3): p. 249-255.
87. Gerbershagen HJ, Rothaug J, Kalkman CJ, Meissner W (2011). Determination of moderate-to-severe postoperative pain on the numeric rating scale: a cut-off point analysis applying four different methods. *Br J Anaesth.* 107(4): p. 619-626.
88. Kant J, Dombagolla M, Lai F, Hendarto A, Taylor DM (2019). Analgesia in the emergency department: why is it not administered? *Emerg Med J.* 36(1): p. 12-17.
89. Morad A, Winters B, Stevens R, White E, Weingart J, Yaster M, Gottschalk A (2012). The efficacy of intravenous patient-controlled analgesia after intracranial surgery of the posterior fossa: a prospective, randomized controlled trial. *Anesth Analg.* 114(2): p. 416-423.
90. Morad AH, Winters BD, Yaster M, Stevens RD, White ED, Thompson RE, Weingart JD, Gottschalk A (2009). Efficacy of intravenous patient-controlled analgesia after supratentorial intracranial surgery: a prospective randomized controlled trial. *Clinical article. J Neurosurg.* 111(2): p. 343-350.
91. Hwang SH, Park IJ, Cho YJ, Jeong YM, Kang JM (2016). The efficacy of gabapentin/pregabalin in improving pain after tonsillectomy: A meta-analysis. *Laryngoscope.* 126(2): p. 357-366.
92. Tolska HK, Hamunen K, Takala A, Kontinen VK (2019). Systematic review of analgesics and dexamethasone for post-tonsillectomy pain in adults. *Br J Anaesth.* 123(2): p. e397-e411.
93. Sittl R, Tillig J, Huber H, Griessinger N, Braun G, Katalinic A (1995). [PRN analgesic drug administration and PCA in children and adults following surgery for funnel chest.]. *Schmerz.* 9(4): p. 179-184.
94. Lehmann KA, Paral F, Sabatowski R (2001). [Postoperative pain therapy with hydromorphone and metamizole. A prospective randomized study in intravenous patient-controlled analgesia (PCA)]. *Anaesthesist.* 50(10): p. 750-756.
95. Peng Z, Zhang Y, Guo J, Guo X, Feng Z (2018). Patient-Controlled Intravenous Analgesia for Advanced Cancer Patients with Pain: A Retrospective Series Study. *Pain Res Manag.* 2018: p. 7323581.
96. Sebastian H (2014). [Piritramide versus oxycodone for patient-controlled intravenous analgesia. Opioid-induced side effects]. *Schmerz.* 28(6): p. 614-621.
97. Carlson J, Youngblood R, Dalton JA, Blau W, Lindley C (2003). Is patient satisfaction a legitimate outcome of pain management? *J Pain Symptom Manage.* 25(3): p. 264-275.

98. Sauaia A, Min SJ, Leber C, Erbacher K, Abrams F, Fink R (2005). Postoperative pain management in elderly patients: correlation between adherence to treatment guidelines and patient satisfaction. *J Am Geriatr Soc.* 53(2): p. 274-282.
99. Svensson I, Sjostrom B, Haljamae H (2001). Influence of expectations and actual pain experiences on satisfaction with postoperative pain management. *Eur J Pain.* 5(2): p. 125-133.
100. Comley AL, DeMeyer E (2001). Assessing patient satisfaction with pain management through a continuous quality improvement effort. *J Pain Symptom Manage.* 21(1): p. 27-40.
101. Schwenkglenks M, Gerbershagen HJ, Taylor RS, Pogatzki-Zahn E, Komann M, Rothaug J, Volk T, Yahiaoui-Doktor M, Zaslansky R, Brill S, Ullrich K, Gordon DB, Meissner W (2014). Correlates of satisfaction with pain treatment in the acute postoperative period: results from the international PAIN OUT registry. *Pain.* 155(7): p. 1401-1411.
102. Moore RA, Derry S, Aldington D, Wiffen PJ (2015). Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(9): p. Cd008659.
103. Tsao GJ, Messner AH, Seybold J, Sayyid ZN, Cheng AG, Golianu B (2015). Intraoperative acupuncture for posttonsillectomy pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Laryngoscope.* 125(8): p. 1972-1978.
104. Martinez L, Ekman E, Nakhla N (2019). Perioperative Opioid-sparing Strategies: Utility of Conventional NSAIDs in Adults. *Clin Ther.* 41(12): p. 2612-2628.
105. Hallway A, Vu J, Lee J, Palazzolo W, Waljee J, Brummett C, Englesbe M, Howard R (2019). Patient Satisfaction and Pain Control Using an Opioid-Sparing Postoperative Pathway. *J Am Coll Surg.* 229(3): p. 316-322.
106. Elia N, Lysakowski C, Tramer MR (2005). Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analyses of randomized trials. *Anesthesiology.* 103(6): p. 1296-1304.
107. Marret E, Kurdi O, Zufferey P, Bonnet F (2005). Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on patient-controlled analgesia morphine side effects: meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology.* 102(6): p. 1249-1260.
108. Geißler K, Ducke M, Volk GF, Meißner W, Guntinas-Lichius O (2019). Pain on the first postoperative day after tonsillectomy in adults: A comparison of metamizole versus etoricoxib as baseline analgesic. *PLoS One.* 14(8): p. e0221188.
109. Sener M, Kocum A, Caliskan E, Yilmaz I, Caylakli F, Aribogan A (2015). Administration of paracetamol versus dipyrone by intravenous patient-controlled analgesia for postoperative pain relief in children after tonsillectomy. *Braz J Anesthesiol.* 65(6): p. 476-482.

110. Jage J, Laufenberg-Feldmann R, Heid F (2008). [Drugs for postoperative analgesia: routine and new aspects: Part 2: opioids, ketamine and gabapentinoids]. *Anaesthesist*. 57(5): p. 491-498.
111. Walrave Y, Maschi C, Bailleux S, Falk AT, Hayem C, Carles M, De la Brière F (2018). Pain after tonsillectomy: effectiveness of current guidelines? *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 275(1): p. 281-286.
112. Ozalevli M, Unlüğenç H, Tuncer U, Güneş Y, Ozcengiz D (2005). Comparison of morphine and tramadol by patient-controlled analgesia for postoperative analgesia after tonsillectomy in children. *Paediatr Anaesth*. 15(11): p. 979-984.
113. Laubenthal H, Neugebauer E, *S3-Leitlinie Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen (AWMF-Reg.-Nr. 041/001)*. 2007, Dt. Ärzte-Verlag: Köln.
114. Owen H, Szekely SM, Plummer JL, Cushnie JM, Mather LE (1989). Variables of patient-controlled analgesia. 2. Concurrent infusion. *Anaesthesia*. 44(1): p. 11-13.
115. Syed MI, Magos TA, Singh J, Montague ML (2016). A new analgesia regimen after (adeno) tonsillectomy in children: a pilot study. *Clin Otolaryngol*. 41(6): p. 660-665.
116. Wei Chern Gan R, Kamani T, Daniel M (2017). Analgesia following adenotonsillar surgery in children: is Oramorph required in addition to paracetamol and ibuprofen? *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 134(1): p. 23-25.
117. Hong D, Flood P, Diaz G (2008). The side effects of morphine and hydromorphone patient-controlled analgesia. *Anesth Analg*. 107(4): p. 1384-1389.
118. Oifa S, Sydoruk T, White I, Ekstein MP, Marouani N, Chazan S, Skornick Y, Weinbroum AA (2009). Effects of intravenous patient-controlled analgesia with buprenorphine and morphine alone and in combination during the first 12 postoperative hours: a randomized, double-blind, four-arm trial in adults undergoing abdominal surgery. *Clin Ther*. 31(3): p. 527-541.
119. Beigh Z, Ul Islam M, Ahmad S, Ahmad Pampori R (2013). Effects of Peritonsillar Injection of Tramadol and Adrenaline before Tonsillectomy. *Iran J Otorhinolaryngol*. 25(72): p. 135-140.
120. Broadman LM, Patel RI, Feldman BA, Sellman GL, Milmoie G, Camilon F (1989). The effects of peritonsillar infiltration on the reduction of intraoperative blood loss and post-tonsillectomy pain in children. *Laryngoscope*. 99(6 Pt 1): p. 578-581.
121. Grainger J, Saravanappa N (2008). Local anaesthetic for post-tonsillectomy pain: a systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol*. 33(5): p. 411-419.
122. Akural EI, Alahuhta S, Ohtonen P, Löppönen H (2016). Peritonsillar morphine infiltration to prevent early postoperative pain after tonsillectomy: A randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol*. 33(8): p. 607-609.

123. Tuhanioglu B, Erkan SO (2018). Tonsillectomy pain control with IV dexamethasone, infiltrated dexamethasone and infiltrated bupivacaine; a randomised, double-blind, placebo controlled, prospective clinical trial. *J Pak Med Assoc.* 68(7): p. 1002-1008.
124. Bayram A, Doğan M, Cihan C, Karataş D, Gökahmetoğlu G, Özcan I (2015). The Efficacy of Levobupivacaine Hydrochloride-Dexamethasone Infiltration for Post-Tonsillectomy Pain in Adults. *J Craniofac Surg.* 26(7): p. e651-653.
125. Atef A, Fawaz AA (2008). Peritonsillar infiltration with tramadol improves pediatric tonsillectomy pain. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 265(5): p. 571-574.
126. Ugur MB, Yilmaz M, Altunkaya H, Cinar F, Ozer Y, Beder L (2008). Effects of intramuscular and peritonsillar injection of tramadol before tonsillectomy: a double blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 72(2): p. 241-248.
127. Yao WC, Corbitt CA, Takashima M (2017). Role of intraoperative ropivacaine in adult post-tonsillectomy pain control: A randomized controlled trial. *Ear Nose Throat J.* 96(4-5): p. E39-e43.
128. Arikan OK, Ozcan S, Kazkayasi M, Akpınar S, Koc C (2006). Preincisional infiltration of tonsils with ropivacaine in post-tonsillectomy pain relief: double-blind, randomized, placebo-controlled intraindividual study. *J Otolaryngol.* 35(3): p. 167-172.
129. Tolska HK, Takala A, Blomgren K, Hamunen K, Kontinen V (2017). Topical Ropivacaine in Prevention of Post-Tonsillectomy Pain in Adults. *Anesth Analg.* 124(5): p. 1459-1466.
130. Laubenthal H, Neugebauer E, e.V. DIVfSD (2007). S3-Leitlinie Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen (AWMF-Reg.-Nr. 041/001). ed. Series. ed. Vol. Köln: Dt. Ärzte-Verlag.
131. Kimiaei Asadi H, Nikooseresht M, Noori L, Behnoud F (2016). The Effect of Administration of Ketamine and Paracetamol Versus Paracetamol Singly on Postoperative Pain, Nausea and Vomiting After Pediatric Adenotonsillectomy. *Anesth Pain Med.* 6(1): p. e31210.
132. Cho HK, Kim KW, Jeong YM, Lee HS, Lee YJ, Hwang SH (2014). Efficacy of ketamine in improving pain after tonsillectomy in children: meta-analysis. *PLoS One.* 9(6): p. e101259.
133. Ince I, Yoruk O, Ahiskalioglu A, Aksoy M, Dostbil A, Celik M (2015). Does Montelukast Have an Effect on Post-tonsillectomy Pain Control in Children? A Randomized Trial Study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 153(2): p. 269-274.
134. Siupsinskiene N, Zekoniene J, Padervinskis E, Zekonis G, Vaitkus S (2015). Efficacy of sucralfate for the treatment of post-tonsillectomy symptoms. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 272(2): p. 271-278.

135. Miura MS, Saleh C, de Andrade M, Assmann M, Ayres M, Lubianca Neto JF (2009). Topical sucralfate in post-adenotonsillectomy analgesia in children: a double-blind randomized clinical trial. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 141(3): p. 322-328.
136. Mohebbi S, Nia FH, Kelantari F, Nejad SE, Hamed Y, Abd R (2014). Efficacy of honey in reduction of post tonsillectomy pain, randomized clinical trial. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 78(11): p. 1886-1889.
137. Ozlugedik S, Genc S, Unal A, Elhan AH, Tezer M, Titiz A (2006). Can postoperative pains following tonsillectomy be relieved by honey? A prospective, randomized, placebo controlled preliminary study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 70(11): p. 1929-1934.
138. Ericsson E, Brattwall M, Lundeberg S (2015). Swedish guidelines for the treatment of pain in tonsil surgery in pediatric patients up to 18 years. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 79(4): p. 443-450.
139. Mitchell RB, Archer SM, Ishman SL, Rosenfeld RM, Coles S, Finestone SA, Friedman NR, Giordano T, Hildrew DM, Kim TW, Lloyd RM, Parikh SR, Shulman ST, Walner DL, Walsh SA, Nnacheta LC (2019). Clinical Practice Guideline: Tonsillectomy in Children (Update). *Otolaryngol Head Neck Surg.* 160(1_suppl): p. S1-s42.
140. Titirungruang C, Seresirikachorn K, Kasemsuwan P, Hirunwiwatkul P (2019). The use of steroids to reduce complications after tonsillectomy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 276(2): p. 585-604.
141. Plante J, Turgeon AF, Zarychanski R, Lauzier F, Vigneault L, Moore L, Boutin A, Fergusson DA (2012). Effect of systemic steroids on post-tonsillectomy bleeding and reinterventions: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj.* 345: p. e5389.
142. Dhiwakar M, Clement WA, Supriya M, McKerrow W (2012). Antibiotics to reduce post-tonsillectomy morbidity. *Cochrane Database Syst Rev.* 12: p. Cd005607.
143. Abdelhamid AO, Sobhy TS, El-Mehairy HM, Hamid O (2019). Role of antibiotics in post-tonsillectomy morbidities; A systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 118: p. 192-200.
144. Paganelli A, Ayari Khalfallah S, Brunaud A, Constant I, Deramoudt V, Fayoux P, Giovanni A, Mareau C, Marianowski R, Michel J, Mondain M, Schultz P, Treluyer JM, Wood C, Pondaven S, Nicollas R (2014). Guidelines (short version) of the French Oto-Rhino-Laryngology--Head and Neck Surgery Society (SFORL) for the management of post-tonsillectomy pain in adults. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 131(4): p. 227-232.
145. Gritsenko K, Khelemsky Y, Kaye AD, Vadivelu N, Urman RD (2014). Multimodal therapy in perioperative analgesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 28(1): p. 59-79.

146. Gil Z, Smith DB, Marouani N, Khafif A, Fliss DM (2006). Treatment of pain after head and neck surgeries: control of acute pain after head and neck oncological surgeries. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 135(2): p. 182-188.
147. Lehmann KA (2005). Recent developments in patient-controlled analgesia. *J Pain Symptom Manage.* 29(5 Suppl): p. S72-89.

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: Schmerzkonzept HNO-Klinik und Klinik für Anästhesiologie, UK Köln, vereinfachte Darstellung
- Abb. 2: Durchschnittliche Schmerzintensität beider Gruppen an POT 1-3 mit Standardabweichung
- Abb. 3: Durchschnittliche Schmerzintensität in Kategorien beider Gruppen an POT 1-3 mit Standardabweichung
- Abb. 4: Maximale Schmerzintensität beider Gruppen an POT 1-3 mit Standardabweichung
- Abb. 5: Analgetikaverbrauch in MÄq beider an POT 1-3 mit Standardabweichung

7.2. Tabellenverzeichnis

- Tb. 1: Demographische Daten beider Gruppen
- Tb. 2: Klinische, operative und anästhesiologische Daten beider Gruppen
- Tb. 3: Analyse der primären Endpunkte durchschn. Schmerzintensität, durchschn. Schmerzintensität in Kategorien und max. Schmerzintensität beider Gruppen
- Tb. 4: Analyse der primären Endpunkte durchschn. Schmerzintensität, durchschn. Schmerzintensität in Kategorien und max. Schmerzintensität beider Gruppen mittels Mixed Modell ANOVA
- Tb. 5: Analyse des Analgetikaverbrauchs von Ibuprofen po, Novalgin po, Tilidin po, Tramadol po, Morphin po und Morphin iv beider Gruppen
- Tb. 6: Analyse des Analgetikaverbrauchs in MÄq beider Gruppen mittels t-Test für unabhängige Stichproben an POT 1-3
- Tb. 7: Analyse des Analgetikaverbrauchs in MÄq beider Gruppen (Nicht-PCIA-Gruppe vs. PCIA-Gruppe) mittels Mixed Modell ANOVA
- Tb. 8: Follow-up Analyse des Analgetikaverbrauchs in MÄq beider Gruppen mittels Repeated Measure ANOVA und gepaarter T-Test
- Tb. 9: Analyse der Intensität herapiebedingter Nebenwirkungen beider Gruppen an POT 1-3
- Tb. 10: Analyse der Intensität ttherapiebedingter Nebenwirkungen beider Gruppen mittels Mixed Modell ANOVA
- Tb. 11: Analyse der therapiebedingten Nebenwirkungen beider Gruppen mittels chi-Quadrat-Test und t-Test nach Fallausschluss für NRS = 0
- Tb. 12: Analyse der Erträglichkeit der Schmerzen beider Gruppen an POT 1-3

- Tb. 13: Analyse der Erträglichkeit beider Gruppen mittels Mixed Modell ANOVA
- Tb. 14: Analyse der Merkmale Patientenzufriedenheit, subjektives Maß der Beteiligung an Schmerztherapie und Wunsch nach mehr Schmerztherapie beider Gruppen
- Tb. 15: Analyse der KSK und PSK beider Gruppen präoperativ und an POT 3
- Tb. 16: Analyse der KSK und PSK beider Gruppen präoperativ und an POT 3 mittels Mixed-Modell ANOVA

8. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

Gostian M, Loeser J, Bentley T, Wolber P, Schwarz D, Balk M, Gostian AO. Analgesia after tonsillectomy with controlled intravenous morphine - overdue or exaggerated? *Braz J Otorhinolaryngol.* 2021 Oct 18:S1808-8694(21)00154-3. doi: 10.1016/j.bjorl.2021.08.002. Epub ahead of print. PMID: 34716112.