

Aus der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Direktor: Univ. Prof. Dr. med. T. Volk

**Chronische Schmerzpatient\*innen in der postoperativen  
Akutschmerzversorgung  
Eine retrospektive Registeranalyse**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors in der Medizin  
der medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes**

2025

Vorgelegt von:

Silja Mahlstedt

geboren am 03.07.1996 in Bremen

Tag der Promotion:	24. März 2026
Dekan:	Univ.-Prof. Dr. med. dent. M. Hannig
Berichterstatter:	Prof. Dr. med. T. Volk Prof. Dr. med. S. Gottschling

Gewidmet meiner Mutter, die mir immer alles ermöglicht hat.

Danke.

Du fehlst mir jeden Tag.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	V
<b>Anlageverzeichnis</b> .....	VI
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	VII
<b>1. Zusammenfassung</b> .....	1
1.1 Zusammenfassung .....	1
1.2 Summary .....	3
<b>2. Einleitung</b> .....	5
2.1 Nozizeption und Schmerz .....	5
2.2 Chronischer Schmerz .....	5
2.2.1 Chronifizierung von Schmerzen .....	6
2.2.2 Therapie chronischer Schmerzen .....	7
2.3 Postoperativer Akutschmerz und Akutschmerztherapie .....	8
2.3.1 Grundlagen des postoperativen Schmerzmanagements .....	9
2.3.2 Schmerztherapeutische Verfahren .....	11
2.4 Chronischer Schmerz in der Akutschmerztherapie .....	13
<b>3. Fragestellung</b> .....	14
<b>4. Material &amp; Methoden</b> .....	15
4.1. Datenquelle und Ethikantrag .....	15
4.2. Netzwerk zur Sicherheit in der Regionalanästhesie und Akutschmerztherapie .....	15
4.2.1 Struktur der Datenerhebung .....	15
4.3. Datenaufbereitung und Plausibilitätsprüfung .....	16
4.3.1 Datenselektion, Ein- und Ausschlusskriterien .....	16
4.3.2 Variablenselektion, Aufbereitung und Berechnung zusätzlicher Variablen .....	17
4.3.3 Datenselektion und Plausibilitätsprüfungen .....	22
4.4. Studien-Gruppen .....	23
4.5. Studiendesign der ersten Teilstudie .....	24
4.5.1 Bildung des definitiven Studienkollektivs .....	24
4.5.2. Zielparameter und Covariablen .....	25
4.5.3 Statistische Verfahren .....	26
4.6 Studiendesign der zweiten Teilstudie .....	29
4.6.1 Bildung des definitiven Studienkollektivs .....	29
4.6.2 Zielparameter und Covariablen .....	31
4.6.3 Statistische Verfahren .....	32
<b>5. Ergebnisse</b> .....	35
5.1 Ergebnisse der ersten Teilstudie .....	35
5.1.1 Demographische und morphometrische Daten .....	35

5.1.2 Primäre Analyse: Ruheschmerz .....	37
5.1.3 Primäre Analyse: Belastungsschmerz .....	40
5.1.4 Sekundäre Analyse .....	43
5.1.5 Sensitivitätsanalyse.....	45
5.2 Ergebnisse der zweiten Teilstudie.....	46
5.2.1 Demographische und morphometrische Daten.....	46
5.2.2 Primäre Analyse: Postoperative schmerzbedingte Beeinträchtigung .....	48
5.2.3 Sekundäre Analyse: Postoperativer Mobilisierungsgrad und postoperativer Sedierungsgrad .....	52
5.2.4 Sensitivitätsanalyse.....	58
<b>6. Diskussion .....</b>	<b>60</b>
6.1 Methodenkritik und Limitationen.....	60
6.1.1 Datenqualität und Vollständigkeit.....	60
6.1.2 Selektionseffekte und Generalisierbarkeit.....	61
6.1.3 Datenheterogenität.....	61
6.1.4 Signifikanz vs. klinische Relevanz.....	62
6.1.5 Unkontrollierte Störfaktoren (Confounder).....	62
6.1.6 Weitere Limitationen.....	62
6.2 Diskussion der Ergebnisse.....	63
6.2.1 Demographische und morphometrische Daten.....	63
6.2.2 Erste Teilstudie: Primäre und sekundäre Analyse.....	64
6.2.3 Zweite Teilstudie: Primäre und sekundäre Analyse .....	67
6.3 Beantwortung der Fragestellung.....	74
6.4 Fazit und Ausblick.....	76
<b>7. Anlage.....</b>	<b>78</b>
7.1 Ergänzendes Datenmaterial .....	78
7.2 Auflistung aller am net-ra teilnehmenden Zentren.....	89
7.3 Ethikantrag .....	90
7.4 Auflistung aller im net-ra enthaltenen Variablen vor Datenbereinigung .....	93
7.5. Auszug aus der net-ra Legende zum Register 2.1 .....	100
<b>8. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>106</b>
<b>9. Publikationen.....</b>	<b>116</b>
<b>10. Danksagung.....</b>	<b>117</b>
<b>11. Lebenslauf.....</b>	<b>118</b>

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle I:</b> Demographische und morphometrische Daten der Patient*innen mit (CPS) und ohne präoperativ bestehendes chronisches Schmerzsyndrom (nonCPS).....	36
<b>Tabelle II:</b> Unabhängige Einflussfaktoren auf die Dauer bis zum Erreichen konstanter Schmerzfreiheit in Ruhe (NRS <4).....	39
<b>Tabelle III:</b> Unabhängige Einflussfaktoren auf die Dauer bis zum Erreichen konstanter Schmerzfreiheit unter Belastung (NRS <4).....	42
<b>Tabelle IV:</b> Maximaler Ruheschmerz pro Tag.....	43
<b>Tabelle V:</b> Maximaler Belastungsschmerz pro Tag .....	44
<b>Tabelle VI:</b> Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen der primären Outcomes (Ruhe- und Belastungsschmerz).....	45
<b>Tabelle VII:</b> Demographische und morphometrische Daten der Patient*innen mit (CPS) und ohne präoperativ bestehendes chronisches Schmerzsyndrom (nonCPS).....	47
<b>Tabelle VIII:</b> Beeinträchtigungen pro Aufenthalt.....	48
<b>Tabelle IX:</b> Unabhängige Einflussfaktoren auf die Dauer bis zum Erreichen konstanter Beeinträchtigungsfreiheit (bezüglich Mobilisation, Schlaf, Atmung).....	51
<b>Tabelle X:</b> Unabhängige Einflussfaktoren auf die Dauer bis zum Erreichen eines Mobilisierungsgrades konstant >1 („anhaltende Gehfähigkeit“) .....	54
<b>Tabelle XI:</b> Unabhängige Einflussfaktoren auf die Dauer bis zum Erreichen eines Sedierungsgrades konstant <2 („adäquate Vigilanz“).....	57
<b>Tabelle XII:</b> Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen der primären Outcomes (schmerzbedingte Beeinträchtigung und Mobilisierungsgrad).....	59
<b>Tabelle XIII:</b> Ergebnisse univariater Cox-Regressionsanalysen zur Untersuchung möglicher Einflussfaktoren auf die Dauer bis zum Erreichen konstanter Schmerzkontrolle (NRS <4) in Ruhe und unter körperlicher Belastung .....	78
<b>Tabelle XIV:</b> Ergebnisse univariater Cox-Regressionsanalysen zur Untersuchung potenzieller Einflussfaktoren auf die Dauer bis zum Erreichen anhaltender Beeinträchtigungsfreiheit (bezüglich Mobilisation, Schlaf, Atmung).....	79
<b>Tabelle XV:</b> Unabhängige Einflussfaktoren auf die Dauer bis zum Erreichen konstant beeinträchtigungsfreier Mobilisation (multivariable Cox-Regressionsanalyse) .....	81
<b>Tabelle XVI:</b> Unabhängige Einflussfaktoren auf die Dauer bis zum Erreichen eines konstant beeinträchtigungsfreien Schlafs (multivariable Cox-Regressionsanalyse) .....	83
<b>Tabelle XVII:</b> Unabhängige Einflussfaktoren auf die Dauer bis zum Erreichen konstant beeinträchtigungsfreier Atmung (multivariable Cox-Regressionsanalyse).....	85
<b>Tabelle XVIII:</b> Ergebnisse univariater Cox-Regressionsanalysen zur Untersuchung potenzieller Einflussfaktoren auf die Dauer bis zum Erreichen einer anhaltenden ausreichenden Mobilisationsfähigkeit (Mobilisierungsgrad >1) bzw. einer anhaltend adäquaten Vigilanz (Sedierungsgrad <2).....	86

<b>Tabelle XIX:</b> Maximaler Mobilisierungsgrad pro Tag .....	87
<b>Tabelle XX:</b> Minimaler Sedierungsgrad pro Tag .....	88

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung I:</b> Flussdiagramm der Datenselektion (Teilstudie 1).....	24
<b>Abbildung II:</b> Flussdiagramm der Datenselektion (Teilstudie 2) .....	30
<b>Abbildung III:</b> Kaplan-Meier kumulative Inzidenzkurve für die Zeit bis zum Erreichen akzeptabler Schmerzwerte in Ruhe (anhaltend NRS <4) .....	37
<b>Abbildung IV:</b> Kaplan-Meier kumulative Inzidenzkurve für die Zeit bis zum Erreichen akzeptabler Schmerzwerte unter körperlicher Belastung (anhaltend NRS <4) .....	41
<b>Abbildung V:</b> Schmerzbedingte Beeinträchtigungen pro Aufenthalt in Prozent (%) für die einzelnen Funktionsbereiche (Mobilisation, Schlaf und Atmung) .....	48
<b>Abbildung VI:</b> Kaplan-Meier kumulative Inzidenzkurve für die Zeit bis zum Erreichen schmerzbedingter Beeinträchtigungsfreiheit (aggregierter Parameter).....	50
<b>Abbildung VII:</b> Kaplan-Meier kumulative Inzidenzkurve für die Zeit bis zum Erreichen einer anhaltenden Gehfähigkeit (Mobilisierungsgrad anhaltend >1). .....	53
<b>Abbildung VIII:</b> Kaplan-Meier kumulative Inzidenzkurve für die Zeit bis zum Erreichen einer anhaltend vollen Vigilanz (Sedierungsgrad anhaltend <2).....	55
<b>Abbildung IX:</b> Kaplan-Meier kumulative Inzidenzkurve für die Zeit bis zum Erreichen beeinträchtigungsfreier Mobilisation.....	80
<b>Abbildung X:</b> Kaplan-Meier kumulative Inzidenzkurve für die Zeit bis zum Erreichen eines beeinträchtigungsfreien Schlafs.....	82
<b>Abbildung XI:</b> Kaplan-Meier kumulative Inzidenzkurve für die Zeit bis zum Erreichen beeinträchtigungsfreier Atmung.....	84

## **Anlageverzeichnis**

<b>Anlage 1: Ergänzendes Datenmaterial .....</b>	<b>78</b>
<b>Anlage 2: Auflistung aller am net-ra teilnehmenden Zentren .....</b>	<b>89</b>
<b>Anlage 3: Ethikantrag .....</b>	<b>90</b>
<b>Anlage 4: Auflistung aller im net-ra enthaltenen Variablen vor Datenbereinigung.....</b>	<b>93</b>
<b>Anlage 5: Auszug aus der net-ra Legende zum Register 2.1 .....</b>	<b>100</b>

## Abkürzungsverzeichnis

<b>adj.</b>	adjustiert
<b>ASA</b>	American Society of Anesthesiologists
<b>ASD</b>	Akutschmerzdienst
<b>BMI</b>	Body-Mass-Index
<b>CPS</b>	Chronic Pain Syndrome
<b>DGAI</b>	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.v.
<b>et al.</b>	et alii/aliae/alia
<b>HR</b>	Hazard Ratio
<b>iv-PCA</b>	intravenöse Patienten-kontrollierte Analgesie (engl. intravenous patient controlled analgesia)
<b>KI</b>	Konfidenzintervall
<b>net-ra</b>	Netzwerk zur Sicherheit in der Regionalanästhesie & Akutschmerztherapie in Deutschland
<b>NOPA</b>	Nicht-Opioid-Analgetika
<b>NRS</b>	Numerische Rating Skala
<b>PAVK</b>	periphere arterielle Verschlusskrankheit
<b>PCA</b>	Patienten-kontrollierte Analgesie
<b>PSM</b>	Propensity-Score-Matching
<b>TS</b>	Tumorschmerz
<b>VAS</b>	Visuelle Analogskala

# 1. Zusammenfassung

## 1.1 Zusammenfassung

### Hintergrund:

Chronische Schmerzen sind häufig und stellen in der perioperativen Akutschmerztherapie eine Herausforderung dar. In der Literatur gibt es Hinweise darauf, dass präoperativ bestehende chronische Schmerzen mit einem gesteigerten Risiko für eine erhöhte postoperative Schmerzintensität assoziiert sind und sich negativ auf den Genesungsverlauf und die körperliche Funktionsfähigkeit auswirken. Ziel dieser Studie war es deshalb, verschiedene Indikatoren der postoperativen Erholung – zu denen neben postoperativen Schmerzintensitäten auch schmerzbedingte Funktionseinschränkungen sowie die postoperative Mobilisationsfähigkeit und Vigilanz zählen – bei Patient\*innen mit und ohne chronischen Schmerz systematisch zu quantifizieren und zu vergleichen.

### Methoden:

Für die retrospektive Registeranalyse verwendeten wir Daten des Netzwerks für Sicherheit in der Regionalanästhesie und Akutschmerztherapie (net-ra). Der postoperative Beobachtungszeitraum wurde auf 10 Tage begrenzt. Die durchgeführte Untersuchung gliederte sich in zwei Teilstudien.

#### Teilstudie 1:

Eingeschlossen wurden 107.412 Patient\*innen, die im Zeitraum von 2007 bis 2019 nach einer größeren Operation von einem Akutschmerzdienst betreut wurden und für die mindestens ein postoperativer Ruhe- oder Belastungsschmerz dokumentiert war. Von diesen Patient\*innen berichteten 3,3% über chronische Schmerzen mit funktionellen oder psychischen Beeinträchtigungen.

Anhand adjustierter Cox-Proportional-Hazard-Regressionen und Kaplan-Meier-Analysen (unter Anwendung des Mantel-Cox-Log-Rank-Test) wurde die Zeit bis zum Erreichen einer anhaltend adäquaten Schmerzkontrolle (definiert als <4 Punkte auf der Numerischen Ratingskala) in körperlicher Ruhe sowie unter Belastung zwischen Patient\*innen mit und ohne chronischen Schmerz verglichen.

Als Sensitivitätsanalyse wurden die adjustierten Cox-Regressionen in einem nach Propensity-Score gematchtem Kollektiv wiederholt.

#### Teilstudie 2:

In die zweite Teilstudie wurden 168.252 Patient\*innen eingeschlossen, die im Zeitraum von 2007 bis 2019 nach einer größeren Operation von einem Akutschmerzdienst visitiert wurden und von denen 4.402 Patient\*innen (entsprechend 2,6%) ein chronisches Schmerzsyndrom aufwiesen.

Mittels adjustierter Cox-Proportional-Hazard-Regressionen und Kaplan-Meier-Analysen (unter Anwendung des Mantel-Cox-Log-Rank-Test) wurde die Zeit, die benötigt wurde, um subjektiv wahrgenommene schmerzbedingte Beeinträchtigungen der Mobilität, des Schlafs und der Atmung (einzeln und als kombinierter Endpunkt) zu überwinden, zwischen den Studiengruppen verglichen.

Ebenfalls verglichen wurde die Zeit bis zum Erreichen einer anhaltenden Gehfähigkeit und adäquaten Vigilanz zwischen Patient\*innen mit und ohne chronischen Schmerz.

Als Sensitivitätsanalyse wurden die adjustierten Cox-Regressionen für die beiden primären Endpunkte (schmerzbedingte Beeinträchtigungen, Erreichen einer anhaltenden Gehfähigkeit) in einem nach Propensity-Score-gematchten Kollektiv wiederholt.

## **Hauptergebnisse:**

### Teilstudie 1:

Die mediane Dauer bis zum Erreichen akzeptabler Schmerzwerte (NRS-Wert nachhaltig <4) war in körperlicher Ruhe für Patient\*innen mit chronischem Schmerz signifikant länger als in der Vergleichsgruppe (33 Stunden vs. 25 Stunden,  $p < 0,001$ ) und unter Belastung benötigten chronische Schmerzpatient\*innen mehr als doppelt so lange, um nachhaltig ein akzeptables Schmerzniveau zu erreichen (52 Stunden vs. 25 Stunden,  $p < 0,001$ ). Patient\*innen ohne chronischen Schmerz hatten in körperlicher Ruhe eine 42% (adj. HR 1,42; 95% KI 1,36-1,49) und unter Belastung eine 65% (adj. HR 1,65; 95% KI 1,56–1,75) höhere Chance auf eine anhaltende Schmerzkontrolle ( $p < 0,001$ ).

### Teilstudie 2:

Patient\*innen ohne chronische Schmerzen erholten sich signifikant schneller von schmerzbedingten Beeinträchtigungen (adj. HR 1,19; 95% KI 1,15-1,24,  $p < 0,001$ ) und hatten eine 29% höhere Chance, eine beständige Gehfähigkeit zu erlangen (adj. HR 1,29; 95% KI 1,22-1,36,  $p < 0,001$ ). Patient\*innen ohne chronischen Schmerz benötigten außerdem weniger Zeit, um Sedierung und Müdigkeit nachhaltig zu überwinden und eine anhaltend adäquate Vigilanz zu erreichen (adj. HR 1,08; 95% KI 1,02-1,13,  $p < 0,004$ ).

## **Zusammenfassung:**

Patient\*innen mit chronischem Schmerz benötigen mehr Zeit, um eine anhaltend adäquate Schmerzkontrolle in körperlicher Ruhe und unter Belastung zu erreichen. Sie erholen sich langsamer von schmerzbedingten Beeinträchtigungen und benötigen mehr Zeit, um eine beständige Gehfähigkeit zu erlangen sowie Müdigkeit und Sedierung nachhaltig zu überwinden.

## 1.2 Summary

### Chronic pain patients in acute pain management - a retrospective registry analysis

#### Background

Chronic pain is common and presents a significant challenge in perioperative acute pain management. The literature suggests that preexisting chronic pain is associated with an increased risk of heightened postoperative pain intensity and may negatively impact recovery and physical functioning. The aim of this study was therefore to systematically quantify and compare various indicators of postoperative recovery in patients with and without chronic pain. These indicators included not only postoperative pain intensity, but also pain-related functional impairments, postoperative mobility, and levels of alertness.

#### Methods

This retrospective registry analysis utilized data from the Network for Safety in Regional Anesthesia and Acute Pain Therapy (net-ra). The postoperative observation period was limited to 10 days. The analysis was divided into two sub-studies.

##### Sub-study 1

This sub-study included 107,412 patients who, between 2007 and 2019, underwent major surgery and received postoperative care from an acute pain service. All patients had at least one documented measure of pain at rest or during mobilization. Of these, 3.3% reported chronic pain accompanied by functional or psychological impairment.

Using adjusted Cox proportional hazards regression and Kaplan–Meier analyses (with Mantel–Cox log-rank test), we compared the time to achieving sustained adequate pain control – defined as a score of <4 on the Numeric Rating Scale (NRS) – at rest and during mobilization between patients with and without chronic pain. As a sensitivity analysis, the adjusted Cox regressions were repeated in a propensity score–matched cohort.

##### Sub-study 2

This sub-study included 168,252 patients, who underwent major surgery and were followed postoperatively by acute pain service between 2007 and 2019. Of these, 4,402 patients (2.6%) were diagnosed with a chronic pain syndrome.

Using adjusted Cox proportional hazards regression and Kaplan–Meier analyses (with Mantel–Cox log-rank test), we compared the time required to overcome subjectively reported pain-related impairments in mobility, sleep, and respiration – analyzed both individually and as a combined endpoint – between the groups. We also compared the time to achieve sustained mobilization from the bed (specifically measured by the ability to walk) and to overcome sedation and fatigue between patients with and without chronic pain. As a sensitivity analysis, the adjusted Cox regressions for the two primary endpoints (pain-

related impairment and achievement of sustained ambulation) were repeated in a propensity score-matched cohort.

## **Main Results**

### Sub-study 1

The median time to achieving acceptable pain levels (sustained NRS <4) was significantly longer in patients with chronic pain than in those without, both at rest (33 hours vs. 25 hours,  $p<0.001$ ) and during mobilization, where chronic pain patients required more than twice as long (52 hours vs. 25 hours,  $p<0.001$ ). Patients without chronic pain had a 42% higher chance of achieving sustained pain control at rest (adjusted HR 1.42; 95% CI 1.36–1.49) and a 65% higher chance during mobilization (adjusted HR 1.65; 95% CI 1.56–1.75;  $p<0.001$  for both).

### Sub-study 2

Patients without chronic pain recovered significantly faster from pain-related impairments (adjusted HR 1.19; 95% CI 1.15–1.24;  $p<0.001$ ) and had a 29% higher likelihood of achieving sustained mobilization (adjusted HR 1.29; 95% CI 1.22–1.36;  $p<0.001$ ). They also required less time to overcome sedation and fatigue and to regain adequate alertness (adjusted HR 1.08; 95% CI 1.02–1.13;  $p=0.004$ ).

## **Conclusion**

Patients with chronic pain require more time to achieve sustained and adequate pain control, both at rest and during mobilization. They recover more slowly from pain-related impairments, need longer to regain consistent ambulatory function, and take more time to overcome sedation and fatigue.

## **2. Einleitung**

### **2.1 Nozizeption und Schmerz**

Aus neurophysiologischer Perspektive dient die nozizeptive Schmerz Wahrnehmung als essenzielles Warnsystem des Körpers. Nozizeption als Sinnesmodalität beruht auf spezifischen Sinnesrezeptoren und Leitungsbahnen, die über objektivierbare neuronale Vorgänge – sowohl auf peripherer als auch zentraler Ebene des Nervensystems – zur Entstehung nozizeptiver Reize führen. Auf diesem Wege werden beispielsweise drohende Gewebeschädigungen vom Körper als Akutschmerz wahrgenommen, welcher dazu führt, dass die schädigende Einwirkung auf den Körper gemieden wird[67,104]. Schmerz ist jedoch mehr als nur eine sensorische Schutzreaktion. Die Internationale Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (IASP) definiert Schmerz als „eine unangenehme sensorische und emotionale Erfahrung, die mit einer tatsächlichen oder potenziellen Gewebeschädigung verbunden ist oder dieser ähnelt“[127]. Damit wird Schmerz als ein komplexes Phänomen beschrieben, das nicht nur physiologische, sondern auch psychologische sowie soziale Faktoren umfasst und durch verschiedene Schmerzerfahrungen geprägt wird. Es gilt deshalb die „reine Nozizeption“ vom Phänomen „Schmerz“ abzugrenzen[127]. Die Wahrnehmung von Schmerz und der Umgang mit ihm ist individuell.

Schmerz kann fortbestehen, auch wenn der akute Anlass nicht mehr besteht. Während der Akutschmerz als Warnsignal des Körpers eine biologisch sinnvolle Funktion erfüllt, verliert der pathologische, immer wiederkehrende oder chronische Schmerz seine ursprünglich protektive Funktion und kann sich zu einem eigenen Krankheitsbild entwickeln[68,122].

### **2.2 Chronischer Schmerz**

Chronische Schmerzen sind häufig. Abhängig von der verwendeten Definition reicht die Prävalenz von 27% (Chronischer Schmerz definiert als Schmerzen >3 Monate) bis zu 3% der Bevölkerung (Chronischer Schmerz definiert als Schmerzen einhergehend mit funktionellen und psychologischen Beeinträchtigungen)[41].

In der seit Januar 2022 gültigen Version der Internationalen Klassifikation von Krankheiten (ICD-11) wird chronischer Schmerz erstmals als eigenständige Krankheitsentität geführt und nicht nur als Symptom erfasst. Um dies zu ermöglichen, wurde durch eine Arbeitsgruppe der IASP eine umfangreiche Klassifikation chronischer Schmerzen entwickelt. Als Grundlage der Klassifikation dient die Definition chronischer Schmerzen als länger als drei Monate andauernde oder wiederkehrende Schmerzen, die mit erheblichem Leidensdruck oder funktioneller Beeinträchtigung einhergehen[112].

Die Klassifikation der IASP unterscheidet den primären chronischen Schmerz, der durch chronischen Schmerz als Hauptsymptom gekennzeichnet ist, von einem sekundären chronischen Schmerz, der auf eine andauernde körperliche Beeinträchtigung mit dauerhafter Nozizeption zurückzuführen ist, wie beispielsweise ein Tumorleiden oder eine Erkrankung des muskuloskelettalen-Systems[112,113].

Eine bessere Charakterisierung und systematische Einordnung chronischer Schmerzen soll zukünftig sowohl die Datenerhebung zu Forschungszwecken erleichtern, als auch den Zugang zu einer multimodalen Therapie verbessern, da die Art des chronischen Schmerzes die Wahl einer geeigneten Therapie maßgeblich beeinflusst[42,112].

## **2.2.1 Chronifizierung von Schmerzen**

### **Neurobiologische Aspekte**

Physiologischerweise lässt die akute Schmerzempfindung mit fortschreitender Heilung nach, bis sie schließlich vollständig abklingt. Anhaltender, intensiver Schmerz kann jedoch Mechanismen in Gang setzen, die zu einer Überempfindlichkeit (Allodynie), einer verstärkten Schmerzreaktion (Hyperalgesie) und einer gestörten Schmerzverarbeitung (Hyperpathie) führen können. Verursacht wird die verstärkte Empfindlichkeit der Nervenzellen durch neuronale Veränderungen, unter anderem durch die Mechanismen der synaptischen Plastizität. Hierbei handelt es sich um Veränderungen der Signalübertragung zwischen der prä- und postsynaptischen Nervenzelle, wobei der vermehrten Aktivierung von N-Methyl-D-Aspartat (NMDA-)Kanälen an den postsynaptischen Nervenzellen eine besondere Bedeutung zukommt: Anhaltende nozizeptive Signale führen zu einer vermehrten Aktivierung des NMDA-Kanals, welche wiederum intrazelluläre Signalkaskaden in Gang setzt, die zu einer erhöhten Erregbarkeit der schmerzverarbeitenden Neurone und zu einer langanhaltenden Verstärkung der synaptischen Aktivität führen (sogenannte Langzeitpotenzierung (LTP))[69,119]. Die zugrundeliegenden Vorgänge ähneln denen, die auch bei gewünschten Lernprozessen im Nervensystem auftreten – ein Zusammenhang, der zur Prägung des Begriffs „Schmerzgedächtnis“ geführt hat[69]. Die beschriebenen neuronalen Prozesse finden hierbei nicht nur auf Ebene des Rückenmarks statt, sondern können prinzipiell an allen synaptischen Übertragungsstellen in der Schmerzbahn auftreten[69].

### **Bio-psycho-soziales-Modell**

In den letzten Jahrzehnten erweiterte sich das Verständnis der Pathogenese chronischer Schmerzen um das „bio-psycho-soziale-Modell“. (Chronischer) Schmerz wird als multidimensionales Geschehen verstanden, das sowohl körperliche als auch psychische, soziale und kulturelle Faktoren umfasst. Diese beeinflussen die Entstehung und Aufrechterhaltung chronischer Schmerzen. So gehen chronische Schmerzen nicht nur mit körperlichen Einschränkungen, sondern auch mit psychosozialen Problemen wie sozialem Rückzug, Vermeidungsverhalten oder Depressionen einher, die die Lebensqualität einschränken und die Schmerzwahrnehmung verstärken können[19,29,105,106,112,113]. Eine vorangegangene Studie konnte zeigen, dass Patient\*innen, die passive Bewältigungs- und Vermeidungsstrategien wie „körperliche Ruhe und Medikamenteneinnahme“ verfolgten, dreimal so viele medizinische Leistungen in Anspruch nahmen und eine doppelt so hohe durch Schmerzen bedingte Beeinträchtigung aufwiesen, als Patient\*innen die auf aktive Strategien und Bewegung setzten[9]. Mithilfe einer großen Übersichtsarbeit konnten eine Reihe von demographischen und klinischen Faktoren identifiziert werden, die die Chronifizierung von Schmerzen begünstigen, zu denen unter

anderem weibliches Geschlecht, vorbestehende akute oder chronische Schmerzen, Multimorbidität und Übergewicht, aber auch sozio-ökonomische Benachteiligung und psychische Erkrankungen zählen[71]. Aufgrund der Wechselwirkung zwischen chronischen Schmerzen und psychischen Erkrankungen sollte in beiden Fällen eine gezielte Diagnostik erfolgen: Menschen mit chronischen Schmerzen sollten auf psychische Belastungen untersucht werden, ebenso wie Personen mit psychischen Erkrankungen auf mögliche chronische Schmerzen[82].

### **2.2.2 Therapie chronischer Schmerzen**

In der Behandlung chronischer Schmerzen gewinnen interdisziplinäre Schmerz-Management-Programme zunehmend an Bedeutung, um Schmerzen langfristig auf ein erträgliches Niveau zu regulieren[19,29]. Neben gezielter medikamentöser Behandlung kommen physio-, ergo- und psychotherapeutische Verfahren zum Einsatz[19,29,105]. Insbesondere spezialisierte Schmerzkliniken haben sich die Umsetzung multimodaler Therapiekonzepte zum Ziel gemacht[49].

Eine uneinheitliche und heterogene Versorgungsstruktur in der ambulanten und stationären schmerzmedizinischen Versorgung erschwert jedoch den Zugang zu einer multidimensionalen Schmerztherapie[84,98]. Je nach wohnortnahen Gegebenheiten steht chronischen Schmerzpatient\*innen ein unterschiedliches therapeutisches Angebot zur Verfügung[54,98]. Um diesen Strukturdefiziten entgegenzuwirken und die Quantität und Qualität der schmerztherapeutischen Angebote zu verbessern, wurde bereits 2016 durch die Gemeinsame Kommission der Fachgesellschaften und Verbände für Qualität in der Schmerzmedizin ein Konsenspapier über die Anforderungen an eine einheitliche schmerzmedizinische Versorgungsstruktur in Deutschland veröffentlicht[73].

#### **Medikamentöse Analgesie**

Der erste therapeutische Schritt ist in der Regel der Einsatz konventioneller Analgetika gemäß dem Stufenschema der World Health Organisation (WHO), das ursprünglich für Tumorschmerzen entwickelt wurde, aber auf die meisten chronischen Schmerzen anwendbar ist[49]. Das Schema empfiehlt die orale Einnahme der Schmerzmedikation, vorzugsweise mit langwirksamen (retardierten) Präparaten nach einem festen Zeitplan. Die Auswahl der Arzneimittel sollte der Schmerzintensität angepasst werden, bis eine adäquate Schmerzkontrolle erzielt wurde. Der Stufenplan sieht vor, Schmerzen initial mit einem Nicht-Opioid-Analgetikum (NOPA, Stufe I) zu behandeln. Führt der Einsatz eines NOPA in angemessener Dosierung und Einnahmefrequenz nicht zu einer ausreichenden Schmerzkontrolle, kann zunächst ein niedrig-potentes Opioid verordnet werden (Stufe II). Reicht dieses nicht aus, ist ein Wechsel in die nächsthöhere Stufe und somit der Einsatz eines hoch-potenten Opioids (Stufe III) notwendig. Um eine effektive Analgesie zu erreichen, rät die WHO auch in den Stufen II und III zur zusätzlichen Einnahme eines Nicht-Opioid-Analgetikums in den Stufen II und III und zum Einsatz von Koanalgetika[8,49].

Dementsprechend schließt die medikamentöse Therapie chronischer Schmerzen eine Vielzahl von Medikamentengruppen ein. Neben Nicht-Opioid-Analgetika wie Paracetamol, Nicht-Steroidalen-Antirheumatika (kurz NSAR, z.B. Ibuprofen, Diclofenac, Naproxen, ASS), selektiven COX-2-Hemmern oder Metamizol kommen vor allem niedrig- und hochpotente Opioide zum Einsatz. Zu den niedrig-potenten Opioiden zählen unter anderem Tramadol, Tilidin, und Dihydrocodein, zu den hochpotenten Opioiden die Wirkstoffe Morphin, Oxycodon, Levomethadon, Fentanyl, Pethidin, Buprenorphin und Piritramid[3,58,128]. Unter den NOPA besitzt Metamizol die stärkste analgetische und eine ausgeprägte antipyretische Wirksamkeit und wirkt zusätzlich spasmolytisch[10]. Koanalgetika (Adjuvantien) sind Substanzen, die für sich genommen kaum bis gar keine analgetische Wirksamkeit besitzen, jedoch über verschiedenste Wirkmechanismen, wie beispielsweise Anxiolyse oder sedierende Effekte, auf die medikamentöse Analgesie wirken können[10]. Zu den im Zuge der modernen Schmerztherapie bedeutendsten Wirkstoffgruppen gehören: Antidepressiva, Antikonvulsiva, Bisphosphonate, Muskelrelaxanzien, Glukokortikoide, Laxanzien und Antiemetika[97].

### **2.3 Postoperativer Akutschmerz und Akutschmerztherapie**

Schmerz ist eines der häufigsten Symptome, das postoperativ zu einer Beeinträchtigung von Patient\*innen führt[20].

Nach aktuellem Wissensstand beeinflussen peri- und postoperative Schmerzen maßgeblich die physische und psychische Genesung von Patient\*innen. Turan et al. zeigten in einer Studie, dass eine ausgeprägte postoperative Schmerzbelastung durch die Aktivierung des sympathischen Nervensystems den myokardialen Sauerstoffverbrauch erhöht und auch bei nicht-kardialen Eingriffen mit einer Myokardschädigung assoziiert ist[114]. Unzureichend behandelte postoperative Schmerzen können die Langzeitrehabilitation erheblich beeinträchtigen, insbesondere dann, wenn Rehabilitationsmaßnahmen wie Physiotherapie nicht toleriert werden[14,20]. Beeinträchtigungen des Schlafs können zu Erschöpfungszuständen führen, die das Risiko für depressive Verstimmungen erhöhen[110]. Zudem führen unzureichend kontrollierte Schmerzen zu Adaptations- und Sensibilisierungsprozessen des nozizeptiven Systems, welche die postoperative Entstehung chronischer, oft schwer behandelbarer Schmerzen begünstigen[20,26,85,89,110]. Dies kann zu Medikamentenfehl- oder Übergebrauch sowie zu einer erheblich eingeschränkten Funktionalität und Lebensqualität führen[20,83] (vgl. Kapitel 2.2). Die Ziele der postoperativen Schmerztherapie umfassen somit nicht nur die Linderung postoperativer Schmerzen und die Förderung der Erholung, sondern auch die Reduktion der Inzidenz chronischer Schmerzen und die Vermeidung postoperativer Komplikationen[14,110]. Die Umsetzung einer interdisziplinären und multimodalen perioperativen Schmerztherapie gewinnt dabei zunehmend an Bedeutung, wobei die Berücksichtigung eingriffsspezifischer Besonderheiten sowie die Etablierung einer individualisierten Schmerztherapie, die auf die individuellen Bedürfnisse und Begleiterkrankungen der Patient\*innen abgestimmt ist, einen zentralen Bestandteil moderner schmerztherapeutischer Konzepte darstellt[20].

## 2.3.1 Grundlagen des postoperativen Schmerzmanagements

### Schmerzanamnese

Die Grundlage eines erfolgreichen Schmerzmanagements stellt die Erhebung einer Schmerzanamnese dar, welche Bestandteil der allgemeinen klinischen Anamnese sein sollte[20,102].

Die präoperative Schmerzanamnese dient unter anderem der Evaluation aktueller beziehungsweise chronischer Schmerzen sowie analgetischer (Dauer-)Therapien, um die vorbestehende Analgetika-Medikation in das postoperative Konzept zu integrieren[3,20,93]. Wenn zum Anamnesezeitpunkt Schmerzen bestehen oder Patient\*innen unter chronischem Schmerz leiden, sollten folgende Aspekte erfragt werden[20,102]:

- Schmerzcharakteristika: Lokalisation, Ausstrahlung, Schmerzcharakter, Intensität der Schmerzen in Ruhe und bei Belastung, Schmerzdauer sowie mögliche Auslöser oder Verstärker
- Begleitsymptome wie beispielsweise Übelkeit oder Erbrechen
- Schmerzbedingte funktionelle Beeinträchtigungen von täglichen Aktivitäten, Schlaf oder Atmung
- Bisherige medikamentöse Therapieversuche: Dosis, Häufigkeit der Medikamenteneinnahme, Wirksamkeit, Nebenwirkungen
- Nicht-medikamentöse Therapieversuche wie beispielsweise Physio- oder Psychotherapie

Richtungsweisend für die Auswahl des geeigneten schmerztherapeutischen Verfahrens sind außerdem die Evaluation von früheren Schmerzerfahrungen sowie Erwartungen der Patient\*innen und ihrer Angehörigen an das Ergebnis der Schmerzbehandlung. Dabei sollte die Vielschichtigkeit des Schmerzerlebens berücksichtigt werden, einschließlich psychosozialer Faktoren wie Angst, Depression, sozialer Unterstützung und individuellen Schmerz-Bewältigungsstrategien[3,20,102]. Neben der umfassenden Schmerzanamnese bildet die präoperative Aufklärung über verfügbare Therapieoptionen mitsamt ihrer Möglichkeiten und Limitationen die Basis für eine erfolgreiche Akutschmerztherapie[3,20]. Studien zeigen, dass Kenntnisse über den möglichen Schmerzverlauf und dessen Beeinflussbarkeit die Schmerztoleranz erhöhen und eine Schmerzreduktion bewirken können[47,90]. Gleichzeitig kann eine gezielte Information über Operationstechniken und Schmerztherapien Ängste mindern[20,77] und das Risiko depressiver Verstimmungen senken[20,36]. Demgegenüber können Ängste vor starken postoperativen Schmerzen zu einem höheren postoperativen Schmerzlevel führen[20,47]. Um Schmerzkatastrophisierung zu vermeiden, ist es wichtig, ein realistisches Bild des Schmerzverlaufs zu vermitteln[20].

Negative Einstellungen gegenüber Schmerzmedikamenten, die häufig auf Ängste vor Abhängigkeit oder mangelndem Vertrauen in die Wirksamkeit beruhen, können die Schmerzbehandlung beeinträchtigen und Nozeboeffekte auslösen[7,40]. Mittels gezielter Aufklärung über eingesetzte Analgetika kann Vertrauen geschaffen und der Nozeboeffekt reduziert werden[20,48].

## Schmerzerfassung

Bei allen schmerzverursachenden Prozeduren und schmerztherapeutischen Maßnahmen sollten die Schmerzen im zeitlichen Verlauf erfasst werden. Zur Einschätzung der Schmerzintensität stehen verschiedene Instrumente zur Verfügung, wobei jede Schmerzerfassung mit einem für die Zielgruppe spezifischen Instrument erfolgen sollte. Bestenfalls erfolgen die präoperative Erfassung und die postoperative Verlaufserfassung der Schmerzlaster mit dem gleichen Messinstrument und unter vergleichbaren Bedingungen[20]. Am häufigsten wird von der visuellen Analogskala (VAS) und der numerischen Ratingskala (NRS) Gebrauch gemacht. Beide setzen Bewusstseinsklarheit und Kommunikationsfähigkeit der Patient\*innen voraus. Der VAS und NRS liegt eine Skala von 0 bis 10 zugrunde, wobei die Zahl 0 dem Äquivalent „momentan kein Schmerz“ und die 10 dem „schlimmsten vorstellbaren Schmerz“ beziehungsweise „unerträglichem Schmerz“ entspricht. Während bei der NRS befragte Patient\*innen einen Zahlenwert zwischen 0 und 10 nennen sollen, um ihre Schmerzen einzuordnen, markiert bei der VAS der oder die Befragte sein Schmerzempfinden durch das Setzen einer Markierung auf einer Linie oder einem Balken, dessen Endpunkte die beiden Extreme (0 und 10) darstellen. Der angegebene Wert wird anschließend durch den Untersuchenden mittels einer definierten Skala (meist analog zur NRS Zahlenwerte von 0-10) oder über eine Prozentzahl quantifiziert[110]. Für die NRS konnte in Studien eine geringe Fehlerquote, einfache Handhabung und hohe Sensitivität nachgewiesen werden[46], sodass sie nach Leitlinie bevorzugt verwendet werden sollte[20].

Besonders herausfordernd ist die Schmerzerfassung bei Patient\*innen mit eingeschränktem Bewusstsein oder eingeschränkter Kommunikationsfähigkeit[20,72]. Generell gilt, dass auch bei kognitiv eingeschränkten Personen eine Selbsteinschätzung bevorzugt werden sollte, sofern die individuellen Fähigkeiten dies zulassen[20,15]. Bei schwereren Einschränkungen kommen systematische Fremdeinschätzungsinstrumente wie das BESD (Beurteilung von Schmerzen bei Demenz) oder die Beobachtungsskala PAINAD (Pain Assessment in Advanced Dementia) zum Einsatz[20,126]. Fremdeinschätzungsinstrumente erfassen typische Schmerzreaktionen wie Gesichtsausdruck, Körpersprache und schmerzbedingte Lautäußerungen wie beispielsweise Weinen oder Stöhnen[20].

Die Schmerzintensität sollte immer in Ruhe und unter Belastung (z.B. während der Mobilisation oder Umlagerung) erhoben werden, da die Werte deutlich voneinander abweichen können. Zudem ist es wichtig zu klären, ob der Schmerz für die Patient\*innen erträglich ist (Schmerzakzeptanz) und ob oder in welchem Ausmaß schmerzbedingte Funktionseinschränkungen bestehen[20,110]. Die Erfassung der Schmerzwerte sollte in individuell festgelegten Intervallen regelmäßig erfolgen. Die Häufigkeit hängt dabei von der Schmerzintensität und ihren Schwankungen sowie der Schwere des operativen Eingriffs ab[15,22]. Die Leitlinie zur Therapie perioperativer und posttraumatischer Schmerzen nennt als Orientierungshilfe unter anderem folgende Richtwerte: Innerhalb der ersten 24 Stunden sollten nach einem größeren operativen Eingriff engmaschige Kontrollen erfolgen, zum Beispiel alle 2 Stunden. Bei neuauftretenden oder zunehmenden Schmerzen sollten sowohl die Intensität als auch die Schmerzqualität erfasst werden. Weiterhin sollten vor und nach jeder Schmerzmittelgabe entsprechend

der Wirkzeit der Medikamente und, bei bestehender Schmerztherapie, mindestens einmal in jeder Schicht Kontrollen des aktuellen Schmerzniveaus erfolgen[20].

Eine vollständige Schmerzfreiheit (NRS 0) wird inzwischen nicht mehr als Ziel einer angemessenen Schmerztherapie angesehen. Stattdessen steht die Reduktion der Schmerzen auf ein für die Patient\*innen akzeptables Niveau im Vordergrund, um eine möglichst geringe Beeinträchtigung postoperativer Funktionen, wie Atmung, Mobilisierung und Schlaf zu erzielen[20]. Vorangegangene Studien konnten zeigen, dass Patient\*innen, die postoperativ mit ihrer Schmerztherapie zufrieden waren, eine mittlere Schmerzintensität von NRS 3 angaben. Der Schwellenwert von moderaten zu starken Schmerzen lag bei  $NRS \geq 4$ , sodass ein  $NRS < 4$  auf eine tolerierbare Schmerzlast hindeutet[31]. Schmerzwerte  $> 4$  auf der NRS gehen zudem mit einem erhöhten Risiko für schmerzbedingte Funktionseinschränkungen und einer vermehrten Unzufriedenheit mit der Schmerztherapie einher[31]. Um relevante Beeinträchtigungen systematisch zu erheben, können mehrdimensionale Skalen wie das Brief Pain Inventory (BPI)[20,65] oder einfache „Ja/Nein-Fragen“ verwendet werden (z.B. „Beeinträchtigen Schmerzen Ihren Schlaf?“)[20,95].

### **2.3.2 Schmerztherapeutische Verfahren**

#### **Regionalanästhesieverfahren und Patienten-kontrollierte Analgesie (PCA)**

Für den Einsatz von Regionalanästhesieverfahren in der Akutschmerztherapie konnte in der Literatur ein günstiger Einfluss auf den perioperativen Verlauf bestätigt werden[14,110].

Gängige Regionalanästhesie-Verfahren sind sowohl Techniken zur Blockade von Nerven der oberen Extremität, der unteren Extremität oder der Thoraxwand als auch die Epiduralanalgesie. Diese stellt das am häufigsten zur postoperativen Schmerztherapie angewandte Verfahren dar. Die Fortführung der bereits prä- oder intraoperativ begonnenen Lokalanästhesie gelingt in der Regel über die Einlage eines Katheters[14]. Die Verwendung geeigneter Pumpensysteme ermöglicht sowohl eine kontinuierliche als auch eine bedarfsorientierte Applikation der Wirkstoffe mittels intermittierender Bolusgabe. Hierbei kann zwischen einer durch Pflegekräfte kontrollierten Analgesie (Nurse controlled analgesia) und Patient\*innen-kontrollierter Analgesie (Patient controlled analgesia – kurz PCA) unterschieden werden. Letztere eignet sich vor allem dann, wenn ein postoperativ erhöhter Schmerzmittelbedarf zu erwarten ist, beispielsweise bei Eingriffen mit erfahrungsgemäß hoher Schmerzlast oder bei Patient\*innen mit bestehender Opioid-Vormedikation[110].

Neben Plexus- und Periduralkathetern stellen intravenöse PCA-Pumpen (kurz iv-PCA) eine weitere Möglichkeit der Patient\*innen-kontrollierten Analgesie dar. In diesem Fall erfolgt die Gabe eines Opioids über eine Schmerzpumpe, die direkt an eine periphere Venenverweilkanüle oder einen zentralen Venenkatheter angeschlossen wird[20]. In vorangegangenen Studien konnte jedoch für die PCEA (Patient controlled epidural analgesia) eine im Vergleich zur iv-PCA erhöhte analgetische Wirksamkeit nachgewiesen werden[13,14].

Im Idealfall sollte in jeder operativ tätigen Klinik ein anästhesiologischer Akutschmerzdienst (ASD) tätig sein[20]. Zu den Aufgaben des ASD gehört es, die mit Regionalanästhesieverfahren versorgten

Patient\*innen (mehrmals) täglich zu visitieren, eine gründliche Schmerzerfassung durchzuführen und – wenn nötig – die bestehende Medikation anzupassen. Seit einem 2020 verfassten Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gehört das Akutschmerz-Management verbindlich zum Qualitätsmanagement der Kliniken[30]. Dementsprechend wird zur Prozessoptimierung auch die Teilnahme an Benchmarking-Tools empfohlen[20]: Anonymisierte Daten werden an eine Datenbank übermittelt und auf diesem Wege ein Vergleich der eigenen Ergebnisse mit anderen Kliniken ermöglicht (beispielsweise über das Netzwerk für Regionalanästhesie und Akutschmerztherapie (net-ra)).

### **Klassische Analgetikatherapie**

Die Grundlage der perioperativen medikamentösen Schmerztherapie ist in der Regel das Konzept der „balancierten Analgesie“[3], wobei das perioperativ etablierte Vorgehen als „umgekehrtes WHO-Stufenschema“ bezeichnet wird[110]: Nach der intra- und frühpostoperativen Gabe starker Opioide wird bereits im Aufwachraum ein Nicht-Opioide-Analgetikum ergänzt. Während des Aufenthalts auf der (chirurgischen) Normalstation erfolgt dann die Gabe eines NOPA als Basisanalgetikum, häufig kombiniert mit einem niedrig potenten Opioid. Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), Cyclooxygenase-2-Hemmer und Metamizol sollen laut aktueller Leitlinien wegen ihrer besseren Analgesiequalität gegenüber Paracetamol bevorzugt werden[3,20,63]. Eine effektive Analgesie kann postoperativ oft nur mit Tageshöchst dosierungen erzielt werden, wobei eine Überschreitung dieser Tageshöchstdosis das Nebenwirkungsrisiko erhöht, jedoch nicht zu einer Zunahme der analgetischen Wirksamkeit führt[20].

Die Schmerztherapie sollte individuell auf die Patient\*innen abgestimmt sein. Dies bedeutet, dass die Schmerzintensität regelmäßig evaluiert werden muss, um Schmerzspitzen frühzeitig abzufangen und die Medikation anzupassen, wenn ein Schwellenwert überschritten oder keine Schmerzakzeptanz gegeben ist. Bei unzureichender Wirksamkeit kann, unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen, die Dosierung erhöht oder auf ein potenteres Opioid umgestellt werden. Standardisierte Therapiepläne erleichtern die Anpassung der Schmerzmedikation sowie die rechtzeitige Reduktion bei Besserung der Beschwerden[20,110].

### **Nicht-medikamentöse Verfahren**

Für die Umsetzung einer erfolgreichen, interdisziplinären Schmerztherapie sollten – je nach individuellem Bedarf – psychotherapeutische und physiotherapeutische Maßnahmen einbezogen werden[20,102]. Psychotherapeutische Maßnahmen, die in der Literatur zur Behandlung akuter und perioperativer Schmerzen diskutiert werden, sind neben ausreichender Informationsvermittlung[20,55] unter anderem Entspannungs- und Hypnosetechniken oder das Erlernen von Stressbewältigungsstrategien[17,20,102]. Nachgewiesenermaßen kann das präoperative Antrainieren von Schmerzbewältigungsstrategien postoperative Schmerzen, den Verbrauch an Analgetika und negative Stimmungen reduzieren[20,102].

Physiotherapie und physikalische Maßnahmen sind ein zentraler Bestandteil der postoperativen Schmerztherapie. Maßnahmen wie Mobilisierung, Bewegungsübungen, TENS (transkutane elektrische Nervenstimulation) oder Thermotherapie helfen Komplikationen zu vermeiden und die Rehabilitation zu fördern[20,38,52,88]. Da physiotherapeutische Maßnahmen anfangs schmerzhaft sein können, ist eine bedarfsgerechte Anpassung der medikamentösen Analgesie wichtig[20].

## **2.4 Chronischer Schmerz in der Akutschmerztherapie**

Patient\*innen mit chronischem Schmerz stellen eine besondere Patientengruppe in der Akutschmerztherapie dar[87]. Chronischer Schmerz verursacht plastische Veränderungen im nozizeptiven System, die zu einer veränderten Schmerzwahrnehmung führen[75] und sich somit auf den postoperativen Akutschmerz auswirken können. Präoperativ bestehender chronischer Schmerz konnte in vorangegangenen Studien als Risikofaktor für eine erhöhte Schmerzlasterlast am ersten postoperativen Tag identifiziert werden[18,32,101] und zeigte einen negativen Einfluss auf die Genesung der Patient\*innen[109]. Eine hohe Schmerzintensität führt nachweislich zu einer erheblichen Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten und zu einer reduzierten Behandlungszufriedenheit[18]. Chronischer Schmerz geht häufig mit einer langfristigen Einnahme von Opioid-Analgetika einher, sodass chronische Schmerzpatient\*innen nicht selten in die Gruppe der „Opioid-gewöhnten“ Patient\*innen zählen. Eine regelmäßige präoperative Opioid-Einnahme führt nicht nur zu einer Sensibilisierung des Nervensystems gegenüber Schmerzreizen sondern auch zu einer Toleranzentwicklung gegenüber Opioid-Analgetika[2,34,86] und stellt selbst einen Risikofaktor für starke postoperative Schmerzen dar[86,101]. Um eine suffiziente Schmerztherapie zu erreichen, sind häufig höhere Opioid-Dosierungen erforderlich, die deutlich über den Basisbedarf „Opioid-naiver“ Patient\*innen hinaus gehen können. Die präoperative Basisanalgesie muss deshalb postoperativ in jedem Fall fortgeführt und – je nach Bedarf – deutlich gesteigert werden. Damit eine bedarfsgerechte Anpassung der medikamentösen Analgesie erzielt werden kann, sollte besonderer Wert auf die regelmäßige Schmerzerfassung (inklusive Erhebung von Schmerz-Scores) und die Beurteilung Opioid-bedingter Nebenwirkungen gelegt werden[93].

Eine adäquate perioperative Analgesie von Patient\*innen mit chronischen Schmerzen ist auch deshalb so bedeutend, da vorbestehende chronische Schmerzen einen Risikofaktor für weitere postoperative Schmerzchronifizierung darstellen[5,43,80,100,101]. Dieses Risiko ist nicht nur durch die oben beschriebenen neuroplastischen Veränderungen und Mechanismen der Opioid-Gewöhnung gegeben, sondern wird zusätzlich durch die häufig begleitend vorliegenden psychologischen Komorbiditäten wie Depressivität und Angst (inklusive Schmerzkatastrophisierung) verstärkt, die ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für die Chronifizierung von Schmerzen einhergehen[33,44].

### 3. Fragestellung

Das adäquate Management postoperativer Schmerzen ist komplex und stellt auch heute noch eine Herausforderung dar[53]. Viele Patient\*innen erhalten postoperativ keine angemessene Schmerzbehandlung[16,17].

Basierend auf den genannten wissenschaftlichen Erkenntnissen kann davon ausgegangen werden, dass chronische Schmerzpatient\*innen sich sowohl bezüglich der postoperativen Schmerzintensität als auch in Hinblick auf ihren Genesungsprozess von Patient\*innen ohne chronischen Schmerz unterscheiden. Dennoch gibt es unter den behandelnden Ärzt\*innen und dem Pflegepersonal im perioperativen Setting kaum klare Handlungsanweisungen für den Umgang mit dem Risikofaktor „chronische Schmerzen“ [79]. Studien zu diesem Thema sind rar und konzentrieren sich vor allem auf die ersten 24 Stunden postoperativ[32,101]. Die Begrenzung auf einen entsprechend kurzen Beobachtungszeitraum könnte jedoch dazu führen, die Auswirkungen vorbestehender chronischer Schmerzen auf den perioperativen Verlauf zu unterschätzen. Bislang liegen zudem keine wissenschaftlichen Arbeiten vor, die systematisch erfassen und quantifizieren, in welchem Maße Patient\*innen mit chronischem Schmerz postoperativ eine besondere Belastung im Hinblick auf Schmerzintensität sowie schmerzbedingte funktionelle Einschränkungen erfahren.

Mit dieser Studie sollen deshalb folgende Fragen beantwortet werden:

1. Beeinflusst chronischer Schmerz postoperativ die Dauer bis zum Erreichen einer anhaltend akzeptablen Schmerzlast (entsprechend <4 Punkten auf der 11-stufigen numerischen Schmerzbewertungsskala) in körperlicher Ruhe und unter körperlicher Belastung?
2. Weisen Patient\*innen mit chronischem Schmerz während eines postoperativen Beobachtungszeitraums von zehn Tagen eine im Mittel höhere Schmerzlast auf als Patient\*innen ohne chronischen Schmerz?
3. Hat präexistierender chronischer Schmerz postoperativ einen Einfluss auf die Dauer bis zum Erreichen einer andauernden schmerzbedingten Beeinträchtigungsfreiheit hinsichtlich postoperativer Mobilisation, Schlaf und Atmung?
4. Benötigen Patient\*innen mit chronischem Schmerz postoperativ mehr Zeit, um eine beständige Gehfähigkeit (entsprechend einer Mobilisation ins Gehen) zu erreichen?
5. Ist chronischer Schmerz postoperativ ein Risikofaktor für eine längere Dauer bis zum Erreichen einer anhaltend vollen Vigilanz?

## **4. Material & Methoden**

### **4.1. Datenquelle und Ethikantrag**

Die für die vorliegende retrospektive Kohortenstudie verwendeten Daten entstammen dem Register des Qualitätssicherungsprojekts „Netzwerk zur Sicherheit in der Regionalanästhesie und Akutschmerztherapie“ (net-ra). Auf Grundlage des eingereichten Studienprotokolls wurde die Analyse am 04.06.2020 durch den wissenschaftlichen Beirat des Netzwerks genehmigt und der Datensatz (01.01.2007 bis 31.01.2019) freigegeben. Die zuständige Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes in Saarbrücken, Deutschland, genehmigte die Studie am 17.07.2020 (Kennnummer 153/20, Vorsitzender Prof. Dr. U. Grundmann, Anlage 7.3). Eine schriftliche patientenseitige Zustimmung war gemäß geltender Datenschutzverordnung (Verordnung (EU) 2016/679 des Europäischen Parlaments und des Rates) nicht notwendig, da ausschließlich anonym erhobene Daten analysiert wurden.

### **4.2. Netzwerk zur Sicherheit in der Regionalanästhesie und Akutschmerztherapie**

Das Netzwerk für Regionalanästhesie (NRA) wurde im Jahr 2006 von der Deutschen Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin (DGAI) gemeinsam mit dem Berufsverband Deutscher Anesthesisten (BDA) initiiert[117] und 2019 in „Netzwerk zur Sicherheit in der Regionalanästhesie & Akutschmerztherapie“ (net-ra) umbenannt[56]. Ziel des Projekts ist seit jeher eine kontinuierliche Dokumentation von Verfahrensabläufen zur Überprüfung und Verbesserung der Sicherheit regionalanästhesiologischer Verfahren und aufwändiger postoperativer Schmerztherapie (kontinuierliche Regionalanästhesie und intravenöse patientenkontrollierte Analgesie). Der Zusammenschluss verschiedener Kliniken aus ganz Deutschland zu einem gemeinsamen Netzwerk ermöglicht eine systematische und standardisierte Erfassung relevanter Daten inklusive einer Vielzahl perioperativer Parameter mit Bezug zu regionalanästhesiologischen und postoperativen Akutschmerztherapie-Verfahren[117]. Zudem wird über ein komplexes Benchmark-Tool (anonymer Vergleich teilnehmender Kliniken) eine kontinuierliche Qualitätssicherung ermöglicht. Das Register dient somit als Grundlage für die Identifikation von Risikofaktoren für Komplikationen und Optimierung von Verfahrensabläufen sowie als Grundlage für wissenschaftlichen Austausch und klinische Studien[117,129]. Dank der Teilnahme vieler medizinischer Zentren und dem stetigen Wachstum der Registerdatenbank werden große Fallzahlen generiert, die repräsentative Analysen und Auswertungen ermöglichen[118].

#### **4.2.1 Struktur der Datenerhebung**

Erhoben werden eine Vielzahl perioperativer Parameter, die sich auf die Anlage von Regionalanästhesieverfahren und die aufwändige postoperative Akutschmerztherapie beziehen[56]. Um eine einheitliche, standardisierte Erhebung der Daten sicherzustellen, wurden die Inhalte der Registerdatenbank initial von einer Arbeitsgruppe des Wissenschaftlichen Arbeitskreises Regionalanästhesie der DGAI in einem mehrstufigen Delphi-Prozess festgelegt[117]. Die

Datenerfassung in den teilnehmenden Kliniken erfolgt im Rahmen der alltäglichen Patientenversorgung und Aktenführung durch das zuständige ärztliche und pflegerische Personal. Die zu erfassenden Parameter gliedern sich dabei in die Bereiche der „Anlage-Dokumentation“, „Visiten-Dokumentation“ und „Nachbeobachtungs-Dokumentation“[117].

Die „Anlage-Dokumentation“ erfasst patientenbezogene Informationen (zum Beispiel Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen, Hausmedikation) sowie Details zur Durchführung der Regionalanästhesie (beispielsweise Angaben zur genauen Lokalisation, der angewandten Technik, den hygienischen Standards oder verwendeten Materialien und Medikamenten). Die „Visiten-Dokumentation“ hält postoperative Beobachtungen zur Wirksamkeit der Therapie (insbesondere Schmerzwerte, Mobilisierungsgrad, Beeinträchtigungen durch den Schmerz), zu Nebenwirkungen und Komplikationen fest. In der „Nachbeobachtungs-Dokumentation“ werden Komplikationen erfasst, die nach Beendigung des Verfahrens beziehungsweise nach dem Entlassungszeitpunkt auftreten[117].

Der Datentransfer aus der Routinedokumentation der teilnehmenden Zentren in die Registerdatenbank kann auf drei Wegen erfolgen:

1. Digital direkt aus der Patient\*innen-Akte des lokalen Dokumentationssystems. Der strukturierte Ex- und Import der anonymisierten Daten erfolgt hierbei über eine (https-verschlüsselte) XML-Datei[117,130,131].
2. Direkte Eingabe in das Online-Register via Webapplikation (Zugang über [www.net-ra.eu](http://www.net-ra.eu) mittels Nutzernamen und Passwort)[117,130,131].
3. Papiergebunden über maschinenlesbare Protokolle, die ebenfalls anonymisiert digitalisiert werden. Der strukturierte Export erfolgt hier ebenfalls über die Schnittstelle einer anonymisierten XML-Datei[117,130,131].

Teilnehmende Zentren können ihre eigenen Daten jederzeit aus dem Register exportieren, um sie für individuelle Analysen zu nutzen. Ein zentrumsübergreifender Export für multizentrische Studien ist nach Genehmigung durch den wissenschaftlichen Beirat des Registers möglich[118].

### **4.3. Datenaufbereitung und Plausibilitätsprüfung**

Der Studiendatensatz wurde dem Studienteam als Excel-Tabelle zur Verfügung gestellt, sodass die initiale Bearbeitung des Datensatzes ebenfalls mit Excel erfolgte (Excel 2016, Microsoft Corporation, Redmond, USA). Vor der Aufbereitung der Daten enthielt der Datensatz 215 538 eindeutig identifizierbare Patient\*innenfälle aus 26 Krankenhäusern mit insgesamt 849 Variablen.

#### **4.3.1 Datenselektion, Ein- und Ausschlusskriterien**

Die vorliegende Studie gliedert sich in zwei Teilstudien. Teilstudie 1 analysiert die Schmerzbelastung anhand von Schmerzwerten im postoperativen Verlauf, Teilstudie 2 beschäftigt sich mit schmerzbedingten Beeinträchtigungen sowie der postoperativen Mobilisierung und Sedierung.

Für Teilstudie 1 wurden alle Fälle eingeschlossen, denen eine eindeutige Identifikationsnummer (SYS-ID) zugeordnet werden konnte und für die postoperative Schmerzwerte verfügbar waren. Für Teilstudie 2 wurden alle Patient\*innen eingeschlossen, für die eine gültige Identifikationsnummer und Angaben zu postoperativen schmerzbedingten Beeinträchtigungen vorlagen. Aus beiden Studien wurden im Anschluss Kinder und Jugendliche (Alter <18 Jahre), Fälle aus Zentren mit weniger als 100 dokumentierten Fällen sowie Fälle mit implausiblen Zeitstempeln (zum Beispiel negative Behandlungsdauern aufgrund von Datumsfehlern) ausgeschlossen.

### **4.3.2 Variablenselektion, Aufbereitung und Berechnung zusätzlicher Variablen**

Für die Anfertigung des Studienprotokolls waren bereits im Vorfeld in einem mehrstufigen Prozess alle Variablen definiert worden, die für die Durchführung der Studie relevant erschienen. Hierunter fielen alle Variablen, die als mögliche Confounder in Erwägung gezogen oder als Zielparameter definiert wurden. Alle Variablen, die für die Studie nicht benötigt wurden, konnten dementsprechend im nächsten Schritt aus dem Datensatz entfernt (gelöscht) werden. Anlage 7.4 zeigt eine Übersicht aller Variablen, die vor Beginn der Datenbereinigung im net-ra Register verfügbar waren. Die für die Studie relevanten Variablen finden sich – inklusive der vom Register vorgegebenen Definitionen – in der Anlage 6.5 (Auszug aus der Legende 2.1 des net-ra Registers).

Zusätzlich wurden für die Analyse weitere Variablen benötigt, die durch das Studienteam gemäß Studienprotokoll berechnet wurden. Nachfolgend findet sich eine Definition aller neu berechneten Variablen.

#### **Berechnete Parameter**

**Zentrumscode:** Aus der Variablen *SYSID* wurde die enthaltene Zentrumskenung herausgefiltert und als eigene Variable gespeichert.

**Alter:** Berechnet als Jahresdifferenz der Variablen *GEBURTSJAHR* (YYYY) und *ANLAGEDATUM* (DD.MM.YYYY). Lediglich das Anlagejahr des Anlagedatums wurde für die Berechnung berücksichtigt. Eine durch das Fehlen eines genauen Geburtsdatums mögliche Verzerrung des Patientenalters um maximal ein Jahr muss akzeptiert werden. In der Einheit „Jahr“ angegeben.

**BMI:** Body-Mass-Index, wurde mit der Formel  $BMI = \text{Gewicht [kg]} : (\text{Größe [cm]} : 100)^2$  berechnet. Er wird in der Einheit  $[\text{kg}/\text{m}^2]$  angegeben.

**Anlagezeitpunkt (ANLAGEZEITPUNKT):** Berechnet aus den Variablen *ANLAGEDATUM* (DD.MM.YYYY) und *ANLAGEUHRZEIT* (hh:mm:ss). Einheit des Anlagezeitpunkts: DD.MM.YYYY hh:mm:ss.

**Anlagejahr:** Aus dem *ANLAGEDATUM* (DD.MM.YYYY) wurde die Jahresangabe herausgefiltert und als eigenständige Variable gespeichert. In der Einheit „Jahr“ (YYYY) angegeben.

**Postoperativer Tag (*POSTOP\_Tag*):** Der postoperative Tag wurde aus der Tagesdifferenz der Variablen *ANLAGEDATUM* (DD.MM.YYYY) und *VISITENZEITPUNT* (DD.MM.YYYY hh:mm:ss) berechnet. Dabei wurde der Anlagetag mit dem OP-Tag gleichgesetzt und dementsprechend als postoperativer Tag 0 definiert. Die durch das Fehlen eines genauen OP-Datums entstehende Unschärfe wird akzeptiert.

**Maximaler Ruheschmerz pro Tag (*NRS\_RUHE\_MAX\_proTag\_alleLok*) und maximaler Belastungsschmerz pro Tag (*NRS\_BELASTUNG\_MAX\_proTag\_alleLok*):** Das net-ra Register liefert postoperative Schmerzwerte in Ruhe und bei körperlicher Belastung, die bei jedem Besuch des Akutschmerzdienstes auf einer 11-stufigen numerischen Bewertungsskala (NRS, Wertebereich 0=keine Schmerzen bis 10=schlimmste vorstellbare Schmerzen) dokumentiert werden sollen. Gemäß der Registerdefinition (siehe Anlage 7.5) handelt es sich bei Schmerzen in Ruhe um Schmerzen im Bereich des erwarteten Ausbreitungsgebietes der Regionalanästhesie ohne jegliche Art von Anstrengung oder Bewegungsaktivität. Schmerzen unter Belastung sind definiert als Schmerzen im Bereich des Ausbreitungsgebietes der Regionalanästhesie, die bei Muskelanstrengung auftreten. Für jeden Patienten können im Register maximal vier verschiedene Lokalisationen, das heißt gleichzeitig verwendete Regionalanästhesieverfahren oder/und eine iv-PCA erfasst werden. Insgesamt können dementsprechend pro Visite für jeden Patienten vier Schmerzwerte in Ruhe (*NRS\_RUHE\_1-NRS\_RUHE\_4*) und vier Schmerzwerte bei körperlicher Anstrengung (*NRS\_BELASTUNG\_1-NRS\_BELASTUNG\_4*) dokumentiert werden. Unter Berücksichtigung aller vier möglichen Lokalisationen wurde über den Abgleich des Visitendatums und der SYSID für jeden Patienten ein Tagesmaximalwert für den Ruhe- und den Belastungsschmerz berechnet. In die Berechnung der maximalen Schmerzwerte pro Tag gingen dementsprechend alle Schmerzwerte ein, die für einen Patient oder eine Patientin an einem postoperativen Tag erhoben wurden.

**Anhaltend angemessene Schmerzkontrolle in körperlicher Ruhe (*SCHMERZKONTROLLE\_RUHE*) und bei körperlicher Belastung (*SCHMERZKONTROLLE\_BELASTUNG*):** Schmerzwerte <4 auf der numerischen Bewertungsskala weisen auf ein erträgliches Schmerzniveau hin[31]. Wir definierten die Schmerzen in Ruhe und unter körperlicher Anstrengung als angemessen kontrolliert, sobald die NRS-Werte für den Ruhe- beziehungsweise Belastungsschmerz konstant unter 4 Punkten gehalten werden konnten. Da, wie vorangegangen beschrieben, im Register pro Visite für vier verschiedene Lokalisationen ein Ruhe- und ein Belastungsschmerzwert erfasst werden kann, wurde – unter Berücksichtigung aller dokumentierten Lokalisationen – zunächst für jede Visite der maximale Ruhe- und Belastungsschmerzwert ermittelt (*NRS\_RUHE\_MAX\_alleLok* (0=keine Schmerzen und 10=schlimmste vorstellbare Schmerzen) und *NRS\_BELASTUNG\_MAX\_alleLok* (0=keine Schmerzen und 11=schlimmste vorstellbare Schmerzen)). Ob im postoperativen Verlauf eine anhaltend angemessene Schmerzkontrolle erzielt werden konnte, wurde unter Berücksichtigung der SYSID und der maximalen Schmerzwerte (*NRS\_RUHE\_MAX\_alleLok* bzw. *NRS\_BELASTUNG\_MAX\_alleLok*) pro Visite berechnet und dichotom ausgegeben (1=Schmerzkontrolle erreicht, 0=keine Schmerzkontrolle).

Diese Variable diente als Grundlage für die Berechnung der Dauer (Ereigniszeit), bis eine adäquate Schmerzkontrolle in Ruhe und unter körperlicher Belastung erreicht werden konnte (Indexereignis).

**Beeinträchtigung durch Schmerz (*BEEINTRÄCHTIGUNG\_SCHMERZ\_proVisite*, aggregierter Parameter):** Aggregierter Parameter, der zusammenfasst, ob eine schmerzbedingte Beeinträchtigung in einem der drei Bereiche Mobilisation, Atmung oder Schlaf vorliegt (siehe Anlage 7.5). Der Parameter wird als positiv gewertet (1=ja), sobald pro Visite in einem der drei Bereiche eine Beeinträchtigung dokumentiert wurde.

**Beeinträchtigungsfreiheit (*BEEINTRÄCHTIGUNGSFREIHEIT*), beeinträchtigungsfreie Mobilisation (*BEEINTRÄCHTIGUNGSFREIHEIT\_MOBILISATION*), beeinträchtigungsfreie Atmung (*BEEINTRÄCHTIGUNGSFREIHEIT\_ATMUNG*), beeinträchtigungsfreier Schlaf (*BEEINTRÄCHTIGUNGSFREIHEIT\_SCHLAF*):** Das Ziel der postoperativen Akutschmerztherapie besteht unter anderem darin, die schmerzbedingten Beeinträchtigungen wesentlicher Körperfunktionen wie Atmung, Bewegungsfähigkeit (Mobilisation) und Schlaf so gering wie möglich zu halten[20]. Gemäß net-ra Registerstandard sollen Patient\*innen in jeder Visite des Akutschmerzdienstes nach diesen Beeinträchtigungen befragt und die berichteten Beeinträchtigungen dokumentiert werden. Patient\*innen wurden für die Analyse als frei von schmerzbedingten Beeinträchtigungen ihrer Mobilisation, ihres Schlafs oder ihrer Atmung definiert, sobald in den Visiten durchgehend keine entsprechenden Einschränkungen mehr dokumentiert wurden. Analysiert wurden die net-ra Variablen *SCHMERZ\_MOBIL*, *SCHMERZ\_RESP* und *SCHMERZ\_ATMUNG* (alle Variablen mit dichotomer Ausprägung: 1=ja oder leer=nein, Definition siehe Anlage 7.5) jeweils isoliert und als aggregierter Parameter „Beeinträchtigung durch Schmerz“ (*BEEINTRÄCHTIGUNG\_SCHMERZ\_proVisite\_aggregiert*). Ob im postoperativen Verlauf eine Beeinträchtigungsfreiheit im Hinblick auf Mobilisation, Schlaf oder Atmung erreicht werden konnte, wurde unter Berücksichtigung der SYSID berechnet und pro Visite dichotom ausgegeben (1=Beeinträchtigungsfreiheit erreicht, 0=weiterhin beeinträchtigt). Diese Variablen bildeten die Grundlage für die Berechnung der Dauer (Ereigniszeit), bis eine andauernde Beeinträchtigungsfreiheit erreicht werden konnte (Indexereignis).

**Maximaler Mobilisierungsgrad pro Tag (*VISITE\_MOBILISATION\_MAX\_proTag*):** Im Netzwerk für Regionalanästhesie und Akutschmerztherapie kann in jeder Visite durch den Akutschmerzdienst ein Mobilisierungsgrad dokumentiert werden (Variable *VISITE\_MOBILISATION*), der angibt, wie weit der Patient bis zum Zeitpunkt der Visite bereits mobilisiert werden kann. Der verwendete Score reicht von 0 bis 3 (0=liegt, 3=kann uneingeschränkt gehen, siehe Anlage 7.5). Über einen Abgleich des Visitendatums und der SYSID wurde für jeden dokumentierten postoperativen Tag eines Falls ein maximaler Mobilisierungsgrad berechnet.

**Erreichen einer anhaltenden Gehfähigkeit (*MOBILISIERUNG\_erreicht*):** Die frühzeitige postoperative Mobilisierung verringert das Risiko postoperativer Komplikationen und verkürzt die Verweildauer im Krankenhaus[61,111]. Wir definierten das Wiedererlangen einer anhaltenden Gehfähigkeit als adäquate postoperative Mobilisation, die erreicht wurde, sobald der dokumentierte Mobilisierungsgrad (*VISITE\_MOBILISATION*) in den Visiten konstant  $\geq 2$  Punkte betrug (entsprechend einer eingeschränkten beziehungsweise uneingeschränkten Gehfähigkeit, net-ra Definition siehe Anlage 7.5). Ob eine anhaltende Mobilisation ins Gehen erreicht werden konnte, wurde für jede Visite unter Berücksichtigung der SYSID berechnet und dichotom ausgegeben (zwei Ausprägungen, 1=anhaltende Steh- und Gehfähigkeit erreicht, 0=keine anhaltende Steh- und Gehfähigkeit). Diese Variable diente als Grundlage für die Berechnung der Dauer (Ereigniszeit), bis eine anhaltende Gehfähigkeit erzielt werden konnte (Indexereignis).

**Minimaler Sedierungsgrad pro Tag (*SEDIERUNGSGRAD\_MIN\_proTag*):** Analog zum Mobilisierungsgrad stellt das net-ra Register auch ein Scoring-System für den Grad der Sedierung zur Verfügung, sodass dieser in jeder Visite durch den Akutschmerzdienst erhoben werden und unter der Variable *SEDIERUNGSGRAD* erfasst werden kann. Die Skala reicht von 1 bis 4 (1=wach, 4=schwer erweckbar) und beinhaltet auch die Option „S“= Patient schläft (siehe Anlage 7.5). Über einen Abgleich des Visitendatums und der SYSID wurde für jeden Patienten und Behandlungstag ein minimaler Sedierungsgrad berechnet. Schlafende Patient\*innen wurden für unsere Analyse nicht berücksichtigt.

**Postoperatives Erreichen der vollen Vigilanz (*WACHHEIT\_erreicht*):** Eine häufige unerwünschte Wirkung der Opiat-Therapie ist eine zentrale Sedierung, die sich durch eine dosisabhängige Beeinträchtigung der Vigilanz und eine reduzierte Reaktionsfähigkeit manifestieren kann[39]. Durch sorgfältige Dosistitration schwerwiegende Nebenwirkungen wie Atemdepression und Sedierung zu vermeiden, ist somit ein essenzieller Bestandteil einer erfolgreichen perioperativen Schmerztherapie[60].

Wir definierten einen Patienten als anhaltend voll vigilant, sobald er in allen Visiten des Akutschmerzdienstes wach und ohne Anhalt für eine Sedierungskomplikation angetroffen wurde (*SEDIERUNGSGRAD*=1, siehe Anlage 7.5). Der physiologische Schlaf („S“) blieb dabei in der Analyse unberücksichtigt. Ob eine volle Vigilanz erreicht werden konnte, wurde für jede Visite unter Berücksichtigung der SYSID berechnet und dichotom ausgegeben (1=anhaltend volle Vigilanz, 0=keine volle Vigilanz). Diese Variable bildete die Grundlage für die Berechnung der Dauer (Ereigniszeit), bis eine adäquate Vigilanz erreicht werden konnte (Indexereignis).

**Postoperative orale Gabe von Nicht-Opioid-Analgetika (*VISITE\_NOPA*, aggregierter Parameter):** Berechnet aus den Variablen *VISITE\_PARACETAMOL*, *VISITE\_METAMIZOL*, *VISITE\_NSAIDS* *VISITE\_COANALGETIKA* (alle Variablen mit dichotomer Ausprägung: 1=ja oder leer=nein). Es handelt sich um einen aggregierten Parameter, der die Ausprägung 1 annimmt, sobald in einer Visite zusätzlich zur Regionalanästhesie oder iv-PCA ein Nicht-Opioid-Analgetikum eingenommen wurde. Die

zusätzliche Einnahme von Opioid-Analgetika (*VISITE\_OPIOIDE*) wurde nicht in den aggregierten Parameter aufgenommen, sondern separat betrachtet.

**Zusätzliche Einnahme von Nicht-Opioid-Analgetika, berechnet pro Tag (*VISITE\_NOPA\_proTag*), zusätzliche Einnahme einer Opioid-Medikation, berechnet pro Tag (*VISITE\_OPIOIDE\_proTag*):** Betrachtet wurden die Variablen *VISITE\_NOPA* (dichotome Ausprägung: 1=ja oder leer=nein) beziehungsweise *VISITE\_OPIOIDE* (dichotome Ausprägung: 1=ja oder leer=nein), die der Einnahme von Nicht-Opioid-Analgetika oder Opioid-Analgetika zusätzlich zur Regionalanästhesie oder iv-PCA entsprechen. Die Dokumentation einer Zusatzmedikation mit NOPA oder Opioiden ist in jeder Visite des Akutschmerzdienstes und dementsprechend für jeden Patienten mehrmals täglich möglich. Nach Neuberechnung der Variablen *VISITE\_NOPA\_proTag* und *VISITE\_OPIOIDE\_proTag* gilt, dass die Variable die Ausprägung 1 annimmt, sobald in einer Visite des betrachteten postoperativen Tages die zusätzliche Einnahme von NOPA beziehungsweise Opioiden dokumentiert ist. Ermöglicht wurde die Berechnung pro Tag und Patient über einen Abgleich des Visitendatums und der SYSID (s.o.).

**ivPCA:** Betrachtet wurden die Variablen *LOKALISATION\_1* bis *LOKALISATION\_4*. Der Parameter wurde als positiv gewertet (1=ja), sobald in einer der vier möglichen Lokalisation die Anlage einer iv-PCA dokumentiert wurde.

**Katheterverfahren (*KathVerfahren*, aggregierter Parameter) und Single-shot (*SingleShot*, aggregierter Parameter):** Betrachtet wurden die Variablen *KATHETER\_1* bis *KATHETER\_4*, die die Ausprägungen „Katheterverfahren“ oder „single shot“ aufweisen (Definition siehe Anlage 7.5). Der jeweilige Parameter wurde als positiv gewertet (1=ja), sobald in einer der vier möglichen Lokalisationen die Verwendung eines Regionalanästhesie-Verfahrens in Kathetertechnik beziehungsweise Single-shot-Technik angewendet wurde.

### **Umcodierte Variablen**

Um eine weitere Analyse des Datensatzes in SPSS (IBM SPSS Statistics, Version 25) zu ermöglichen, mussten einige Variablen umcodiert werden. Zunächst erfolgte eine Transformation der net-ra Variable *Geschlecht* (m=männlich, w=weiblich) in die neue Variable *Geschlecht\_codiert* mit den Ausprägungen 0=männlich und 1=weiblich. Zum Zeitpunkt der Datenfreigabe war die Geschlechtsoption divers („d“) noch nicht im net-ra Register etabliert und ist daher kein Inhalt der Analyse.

Anschließend wurden alle kategorialen Variablen umcodiert, die im Originaldatensatz die dichotome Ausprägung 1=ja und „leer“ aufwiesen. Diese Variablen werden im Register nur mit „ja“ erfasst, wenn der erfragte Umstand vorliegt, und bleiben im Falle eines Nicht-Vorliegens als Leerwert bestehen. Für folgende Variablen wurde der Leerwert durch eine 0 ersetzt, sodass die Variablen nach Abschluss der Umcodierung die Ausprägungen 1=ja und 0=nein aufwiesen:

*CPS, OPIOIDE, NSAIDS, TS, PAVK, RHEUMA, ALKOHOL, DROGEN, ivPCA, KathVerfahren, SingleShot, VISITE\_NOPA, VISITE\_OPIOIDE.*

### 4.3.3 Datenselektion und Plausibilitätsprüfungen

Nach Aufarbeitung aller Variablen erfolgte die Plausibilitätsprüfung der für die Analyse relevanten Parameter anhand definierter Plausibilitätsgrenzen. Daten, die in der Plausibilitätsprüfung als nicht plausibel eingestuft wurden, wurden inklusive aller von ihnen abhängigen oder berechneten Variablen geblanct. „Blanken“ entspricht dem Entfernen der unplausiblen Daten aus einem Fall. Somit muss dieser nicht komplett aus dem Datensatz gelöscht werden, sondern kann mit den gültigen Werten weiterhin für geeignete Analysen verwendet werden.

Die Plausibilitätsprüfungen für die metrischen Parameter des Datensatzes wurden nach den folgenden Regeln durchgeführt:

**Körpergröße und Gewicht:** Der zulässige Bereich für die Körpergröße lag bei 154 bis 249 cm für Frauen beziehungsweise 166 bis 249 cm für Männer, basierend auf der 3. Perzentile der Körpergröße von Frauen und Männer im Alter von 18 Jahren (Untergrenze) sowie den maximalen Grenzwerten des Registers (Obergrenze). Für das Körpergewicht betrug der zulässige Bereich 47 kg bis 249 kg für Frauen und 55 kg bis 249 kg für Männer, ebenfalls basierend auf der 3. Perzentile des Körpergewichts für 18-jährige Frauen und Männer (Untergrenze) sowie den maximalen Grenzwerten des Registers (Obergrenze). Werte außerhalb dieses Bereichs wurden geblanct, ebenso der aus Größe und Gewicht berechnete BMI.

**BMI:** Für den aus Größe und Gewicht berechneten BMI wurden Grenzwerte von 17,5 kg/m<sup>2</sup> für Frauen bzw. 17,8 kg/m<sup>2</sup> für Männer (Untergrenze, festgelegt anhand der 3. Perzentile für Männer und Frauen im Alter von 18 Jahren) bis maximal 85 kg/m<sup>2</sup> (berechnet aus dem maximal erlaubten Gewicht und der Durchschnittsgröße für Männer und Frauen in Deutschland) als plausibel betrachtet.

**Alter:** Akzeptiert wurde der Wertebereich 18-119 Jahre (entsprechend der Studien-Vorgabe Alter>18 Jahre und der net-ra Restriktion für das Geburtsjahr >1900).

**Fachrichtung:** Für die Fachrichtung „Geburtshilfe“ wurde nur das weibliche Geschlecht als plausibel gewertet. Bei Angabe eines männlichen Patientengeschlechts in der Geburtshilfe wurden sowohl das Geschlecht als auch die Fachrichtung geblanct.

**Visitenzeitpunkt:** Plausibilitätsprüfung über den Parameter *POSTOP\_Tag*, der aus der Datumsdifferenz *VISITE\_ZEITPUNKT* – *ANLAGEDATUM* berechnet wurde. Liegt der Visitenzeitpunkt vor dem Anlagedatum, berechnet sich der entsprechende postoperative Tag als negativer Wert. Im Falle von negativen Werten und Werten >365 Tagen wurden alle Visitenangaben nach dem entsprechenden Visitenzeitpunkt geblanct.

#### **4.4. Studien-Gruppen**

Die Einteilung der Studiengruppen erfolgte anhand des Parameters „CPS“ in Patienten mit vorbestehendem chronischen Schmerzsyndrom (CPS) und die Kontrollgruppe aus Patienten ohne vorbestehenden chronischen Schmerz (nonCPS).

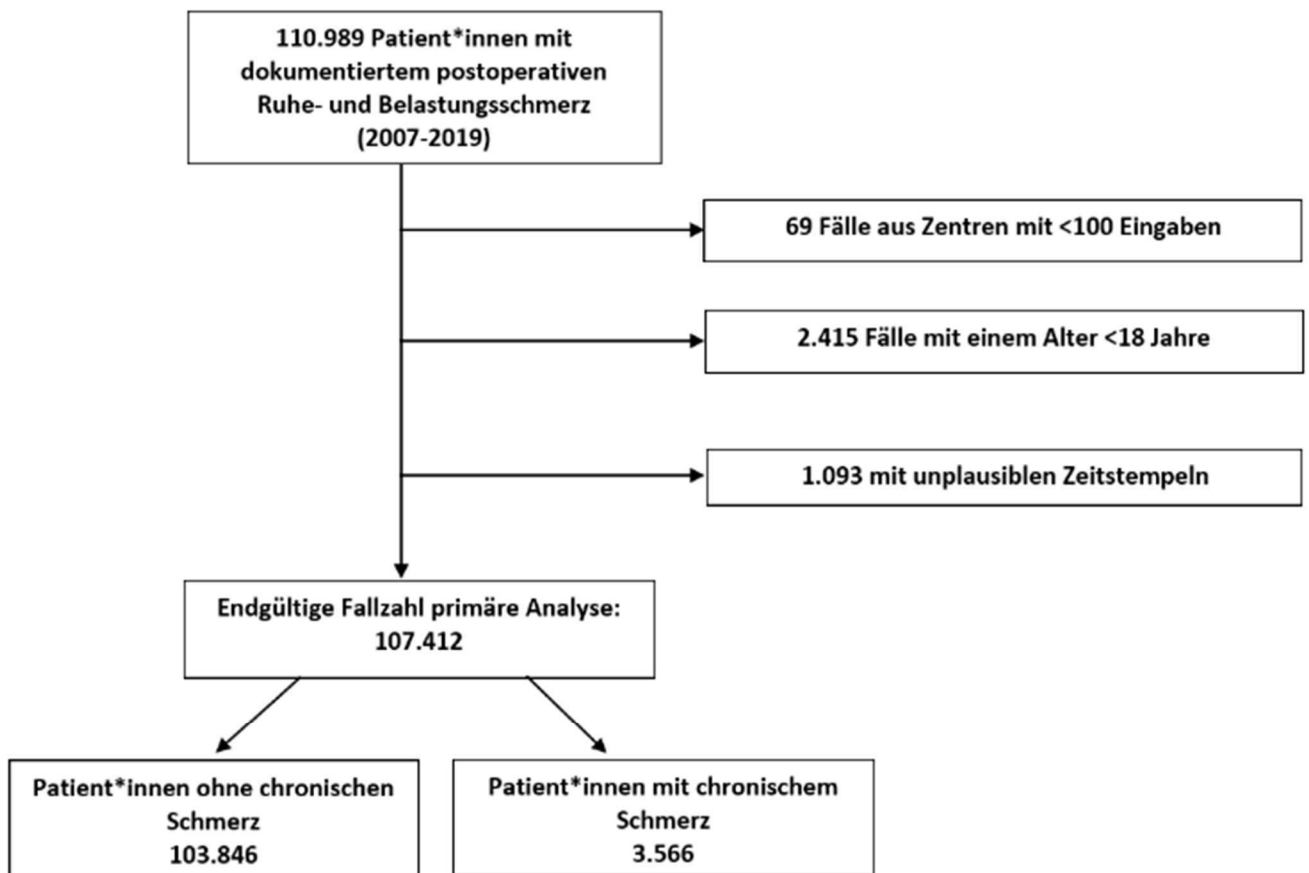
Die Definition des chronischen Schmerzsyndroms im net-ra Register (Schmerzen, die länger als drei Monate anhalten und zu funktionellen und/oder psychischen Beeinträchtigungen führen) entspricht den Kriterien der Deutschen Schmerzgesellschaft[21] und der International Association for the study of pain[51]. Die Entscheidung, ob ein Patient die Kriterien für ein chronisches Schmerzsyndrom erfüllt, treffen die behandelnden Anästhesist\*innen auf Grundlage der verfügbaren Informationen durch Anamnese, Arztberichte und Vormedikation.

## 4.5. Studiendesign der ersten Teilstudie

### 4.5.1 Bildung des definitiven Studienkollektivs

Die erste Teilstudie widmete sich der Fragestellung, ob sich Patient\*innen mit und ohne vorbestehende chronische Schmerzen in Bezug auf postoperative Akutschmerzen voneinander unterscheiden. Aus dem Registerdatensatz wurden daher alle Fälle extrahiert, die durch den Akutschmerzdienst visitiert worden waren und für die postoperative Schmerzwerte (in Ruhe und bei Belastung) dokumentiert wurden.

Nach Anwenden der Ausschlusskriterien ergab sich die finale Studienpopulation mit 107.412 Fällen, davon zählten 3.566 Patient\*innen (entsprechend 3,3%) zur CPS-Gruppe.



**Abbildung I:** Flussdiagramm der Datenselektion (Teilstudie 1).  
Modifiziert nach Kubulus et al. 2023. © Elsevier 2023.

#### 4.5.2. Zielparameter und Covariablen

Als primäre Zielparameter (primäres Outcome) wurden die Dauer bis zum Erreichen einer adäquaten, im weiteren postoperativen Verlauf konstanten Schmerzkontrolle (entsprechend einem NRS-Wert von <4, siehe 3.3.2) in Ruhe und unter körperlicher Belastung definiert.

Als Grundlage für die Berechnung der Dauer dient der Visitenzeitpunkt, ab dem erstmalig und im weiteren Verlauf dauerhaft eine adäquate Schmerzkontrolle in körperlicher Ruhe beziehungsweise unter körperlicher Belastung erzielt werden konnte (Indexereignis). Die Dauer bis zum Erreichen einer konstanten Schmerzkontrolle konnte anschließend aus der Differenz zwischen dem entsprechenden Visitenzeitpunkt und dem Anlagezeitpunkt berechnet werden (Einheit: Minuten). Der postoperative Beobachtungszeitraum wurde auf 10 Tage begrenzt, da wir davon ausgingen, dass anschließend keine eindeutige Zuordnung der Schmerzen zur Operation mehr möglich ist.

Als sekundäre Zielparameter (sekundäre Outcomes) wurden die fallbezogenen Tagesmaximalwerte für den Ruhe- und den Belastungsschmerz (NRS-Skala, siehe 4.3.2) in beiden Gruppen betrachtet.

Die nachfolgend aufgelisteten Covariablen konnten, wie im Studienprotokoll geplant, verwendet werden: Anlagejahr (Operationsjahr), Klinikzentrum (Zentrumscode), Geschlecht, Alter, ASA-Status (American Society of Anaesthesiologists physical status), präoperative Einnahme von Opioiden oder Nicht-Opioid-Analgetika, präoperative Tumorschmerzen, Diabetes, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Rheuma sowie Alkohol- und/oder Drogenmissbrauch. Die Variablen „präoperative Schmerzwerte“ und „Körpergröße“ konnten aufgrund einer zu geringen Anzahl an Einträgen nicht berücksichtigt werden. Da die präoperativ erfassten Schmerzwerte im net-ra Register unspezifisch sind, das heißt sich nicht auf das Operationsgebiet beziehungsweise das Ausbreitungsgebiet der Regionalanästhesie beziehen, sondern jegliche Arten von Schmerzen zum Zeitpunkt des Narkosevorgesprächs erfassen, wurde der Ausschluss für die Analyse als unkritisch bewertet. Die hohe Zahl an fehlenden Werten für die Körpergröße führte dazu, dass der abhängig berechnete Body-Mass-Index (BMI) ebenfalls eine hohe Zahl fehlender Werte aufwies und im multivariablen Modell zu einer relevanten Reduktion der analysierbaren Fälle geführt hätte. Da der BMI in den untersuchten Studiengruppen jedoch keinen signifikanten Unterschied aufwies, wurde er nicht als Variable verwendet.

### **4.5.3 Statistische Verfahren**

Die statistische Auswertung erfolgte mit IBM SPSS Statistics 26 (IBM, USA). Zur Bewertung der statistischen Signifikanz wurde ein zweiseitiges Signifikanzniveau von  $\alpha=0,05$  festgelegt.

Entsprechend wurden p-Werte  $<0,05$  als statistisch signifikant interpretiert.

#### **Fallzahlschätzung**

Im Rahmen der Erstellung des Studienprotokolls wurde für die primäre Analyse eine a priori Fallzahlschätzung mit PASS 2019 (v19.01, NCSS, USA) durchgeführt. Unter der Annahme, dass 4% der Fälle erwartbar zur CPS-Gruppe gehören und 80% der Kontrollgruppe das Indexereignis erreichen, ist eine Mindestfallzahl von 2025 Fällen notwendig (Statische Power von 80% bei einem Signifikanzniveau von 0,050 und einer kalkulierten Hazard Ratio (HR) von 0,7). Aufgrund der initialen Fallzahl von 110.989 Fällen war die Durchführung der Studie ohne Bedenken möglich.

#### **Demographische Daten**

Zur Beschreibung der Studienpopulation wurden demographische und klinische Daten verwendet. Für alle aufgeführten Variablen wurde ein Einfluss auf das postoperative Outcome (anhaltend adäquate Schmerzkontrolle in Ruhe und bei Bewegung) erwartet. Metrische Variablen (Alter, BMI und Anlagejahr) wurden mit Mittelwert und Standardabweichung sowie 95%-Konfidenzintervall des Mittelwertes beschrieben. Da keine Normalverteilung vorlag, erfolgte die Berechnung von Gruppenunterschieden mittels Mann-Whitney-U-Test. Kategoriale Variablen wurden in absoluten und relativen Häufigkeiten beschrieben und Gruppenunterschiede mittel  $\chi^2$ -Test berechnet.

#### **Multikollinearitätsanalyse**

Um mögliche Zusammenhänge zwischen den Einflussvariablen zu überprüfen, wurde eine Multikollinearitätsanalyse durchgeführt.

#### **Primäre Analyse**

In der primären Analyse wurde der Einfluss eines chronischen Schmerzsyndroms auf die Dauer bis zum Erreichen adäquat niedriger Schmerzwerte in Ruhe und unter körperlicher Belastung (primäre Zielparame-ter, siehe 3.5.1) analysiert. Dabei wurde für jedes primäre Outcome ein separates statistisches Modell angepasst. Zur Schätzung der adjustierten Hazard Ratios (HR) und der dazugehörigen 95%-Konfidenzintervalle wurden multivariable Cox-Regressionen mit schrittweiser Vorwärtsselektion nach dem Wald-Kriterium verwendet (p-Wert  $<0,05$ , Forward-Wald-Verfahren).

Mit Ausnahme des BMI und der präoperativen Schmerzwerte (siehe 3.5.2) wurden alle – a priori definierten – potenziellen Störfaktoren zunächst einer univariaten Cox-Regre-ssionsanalyse unterzogen und somit auf einen möglichen Einfluss auf die Zielvariable geprüft. Um eine Überanpassung des statistischen Modells zu vermeiden, wurden anschließend abweichend von der Planung im Studienprotokoll nicht nur die univariat signifikanten Covariablen in das multivariable Modell aufgenommen, sondern alle Störfaktoren berücksichtigt.

Folgende Referenzwerte wurden für die Covariablen festgelegt:

- **Zentrumscode:** Zentrum 11 (höchste Fallzahl)
- **Geschlecht:** Männliches Geschlecht
- **ASA:** ASA I
- **Präoperative Opioide:** Keine Einnahme von Opioidanalgetika über einen Zeitraum >1 Monat
- **Präoperative NOPA:** Keine Einnahme von Nicht-Opioid-Analgetika (NOPA) über einen Zeitraum >1 Monat vor der präoperativen anästhesiologischen Visite
- **Tumorschmerz:** Kein präoperativer Tumorschmerz vorhanden
- **Diabetes:** Kein Diabetes vorhanden
- **Periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK >IIa):** Klinisch symptomatische pAVK liegt nicht vor
- **Rheuma:** Keine rheumatische Erkrankung
- **Alkohol- und/oder Drogenmissbrauch:** Ein schädlicher Gebrauch von Alkohol- und/oder Drogen liegt nicht vor

Wir definierten den frühesten Zeitpunkt, an dem eine adäquate und im weiteren Verlauf stabile Schmerzkontrolle (Indexereignis) erzielt wurde. Die für die Cox-Regression benötigte Dauer bis zum Erreichen des Indexereignisses wurde anschließend über die Differenz zwischen dem Anlagezeitpunkt und dem korrespondierenden Visitenzeitpunkt berechnet.

Kaplan-Meier-Kurven zur kumulativen Inzidenz wurden erstellt, um den Anteil an Patient\*innen mit einem anhaltend adäquaten Schmerzniveau (NRS <4) im zeitlichen Verlauf zu beschreiben. Der Vergleich der Gruppen erfolgt anhand des Medians und durch Anwendung des Mantel-Cox-Log-Rank-Tests (unter Annahme einer Fehlerwahrscheinlichkeit von 5%). Der Median beschreibt den Zeitpunkt, zu dem 50% der Patient\*innen und Patienten das definierte Ereignis (Indexereignis) erreicht haben.

### **Sekundäre Analyse**

In der sekundären Analyse wurden die fallbezogenen Tagesmaximalwerte des Ruhe- und Belastungsschmerzes zwischen den Gruppen (CPS vs. non-CPS) verglichen.

Für jeden postoperativen Tag wurden die gruppenbezogenen Mittelwerte der Variablen „**maximaler Ruheschmerz pro Tag**“ und „**maximaler Belastungsschmerz pro Tag**“ mit Standardabweichung und 95%-Konfidenzintervall berechnet. Da die Daten keine Normalverteilung aufwiesen, wurde der Mann-Whitney-U-Test zur Bestimmung von Gruppenunterschieden angewandt. Die Betrachtung der maximalen Schmerzwerte in Ruhe und bei Belastung erfolgte separat für jeden postoperativen Tag. In die Untersuchung gingen dementsprechend nur die Fälle ein, für die ein entsprechender Tagesmaximalwert in Ruhe und/oder bei Belastung vorlag.

## **Sensitivitätsanalyse**

In einer post hoc Sensitivitätsanalyse wurden die Cox-Regressionsanalysen in einem Propensity-Score-gematchten Kollektiv wiederholt. Zur Berechnung der Propensity Scores (Wahrscheinlichkeitswerte zur Abschätzung von Gruppenzugehörigkeiten) mithilfe einer logistischen Regression wurden alle potenziellen Störfaktoren berücksichtigt, die auch in der zuvor angepassten multivariablen Cox-Regressionsanalyse verwendet worden waren (vgl. 3.5.2).

Anschließend erfolgte die Bildung von gepaarten Vergleichsgruppen durch 1:1-Nächster-Nachbar-Matching auf Basis dieser Propensity Scores, wobei ein Caliper von  $0,01 * SD(PS)$  verwendet und kein Ersetzen zugelassen wurde (without replacement).

In den gematchten Gruppen wurden daraufhin erneut multiple Cox-Regressionen durchgeführt, um den Einfluss chronischer Schmerzen auf die Dauer bis zum Erreichen einer adäquaten und im weiteren Verlauf stabilen Schmerzkontrolle für postoperative Ruhe- und Bewegungsschmerzen zu prüfen. Berechnet wurden Hazard Ratios mit 95%-Konfidenzintervall. Zweiseitige p-Werte  $<0,05$  wurden als statistisch signifikant gewertet.

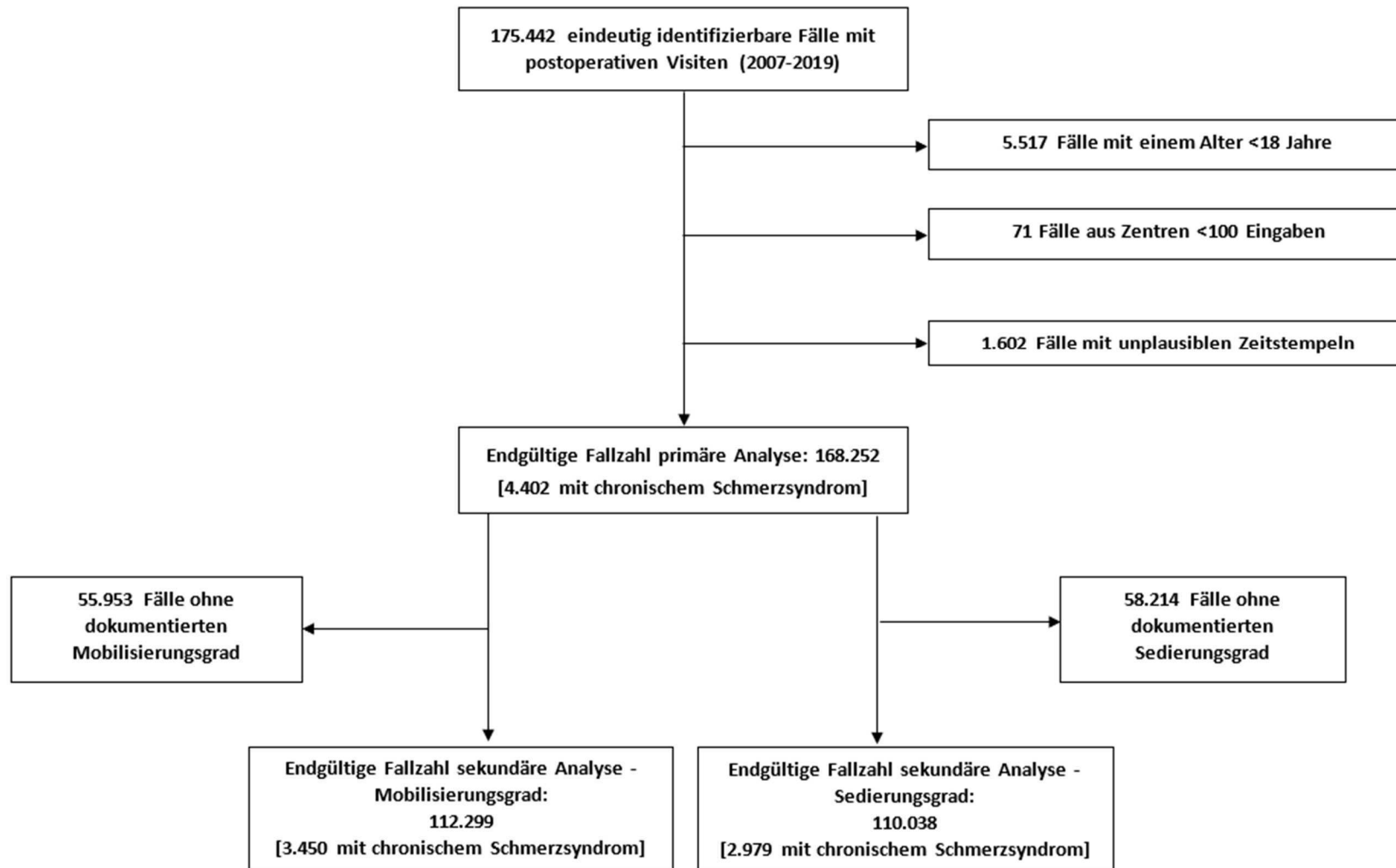
## **4.6 Studiendesign der zweiten Teilstudie**

### **4.6.1 Bildung des definitiven Studienkollektivs**

Die zweite Teilstudie widmete sich zunächst der Fragestellung, ob sich Patient\*innen mit und ohne vorbestehende chronische Schmerzen postoperativ in Bezug auf schmerzbedingte Funktionseinschränkungen in den Bereichen Mobilisation, Schlaf und Atmung voneinander unterscheiden. Aus dem Registerdatensatz wurden daher alle Fälle extrahiert, die durch den Akutschmerzdienst visitiert worden waren.

Nach Anwenden der Ausschlusskriterien ergab sich eine finale Studienpopulation von 168.252 Fällen, davon zählten 4.402 Patient\*innen (entsprechend 2,6%) zur CPS-Gruppe.

Im Anschluss wurde der Einfluss eines präoperativen chronischen Schmerzes auf den postoperativen Mobilisierungs- und Sedierungsgrad analysiert. Hierfür wurden alle Fälle extrahiert, für die durch den Akutschmerzdienst postoperativ mindestens ein Mobilisierungsgrad beziehungsweise mindestens ein Sedierungsgrad dokumentiert wurde. Weiterhin wurden für den Sedierungsgrad alle Visiten mit der Angabe „physiologischer Schlaf“ als Sedierungsgrad („S“ im Datensatz) nicht berücksichtigt, da der Sedierungsgrad während des physiologischen Schlafs nicht beurteilt werden kann. Dementsprechend belief sich die finale Studienpopulation für die Untersuchung des Mobilisierungsgrades auf 112.299 Patient\*innen von denen 3.450 zur CPS-Gruppe zählten (3,1%). Für die Untersuchung des Sedierungsgrades verblieben 100.038 Fälle, davon 2.979 CPS (entsprechend 2,9%).



**Abbildung II:** Flussdiagramm der Datenselektion (Teilstudie 2).

## 4.6.2 Zielparameter und Covariablen

### Primäre Analyse:

Als primärer Zielparameter (primäres Outcome) der zweiten Teilstudie wurde die Dauer bis zum Erreichen eines kontinuierlichen Zustands ohne schmerzbedingte Beeinträchtigung definiert. Mithilfe des neu berechneten Parameters „Beeinträchtigung durch Schmerz“ wurden hierfür schmerzbedingte Beeinträchtigungen aus den drei möglichen Bereichen Mobilisation, Atmung und Schlaf zusammengefasst (siehe unter 4.3.2). Als Grundlage für die Berechnung der Dauer diente der Visitenzeitpunkt, ab dem erstmalig und im weiteren Verlauf konstant keine dokumentierte schmerzbedingte Beeinträchtigung mehr vorlag (Indexereignis). Analog zur ersten Teilstudie wurde die Dauer bis zum Erreichen einer anhaltenden Beeinträchtigungsfreiheit aus der Differenz des entsprechenden Visitenzeitpunkts und dem Anlagezeitpunkt berechnet (Einheit: Minuten). Der postoperative Beobachtungszeitraum wurde auf 10 Tage begrenzt, da wir davon ausgingen, dass anschließend keine sichere Zuordnung der Beeinträchtigung zur Operation mehr möglich ist.

Darüber hinaus erfolgte eine separate Betrachtung der möglichen schmerzbedingten Beeinträchtigungen. Dementsprechend wurden folgende Endpunkte als sekundäre Outcomes definiert:

- 1.) Die Dauer bis zum Erreichen eines stabilen Zustands ohne schmerzbedingte Beeinträchtigung der Mobilisation.
- 2.) Die Dauer bis zum Erreichen eines stabilen Zustands ohne schmerzbedingte Beeinträchtigung des Schlafs.
- 3.) Die Dauer bis zum Erreichen eines stabilen Zustands ohne schmerzbedingte Beeinträchtigung der Atmung.

Die Berechnung der Dauer erfolgte wie für den aggregierten Parameter mithilfe des Indexereignisses (Visitenzeitpunkt, zu dem erstmalig und dann anhaltend keine Beeinträchtigung der Mobilisation bzw. des Schlafs bzw. der Atmung mehr vorlag) und dem Anlagezeitpunkt (siehe unter 4.3.2).

### Sekundäre Analyse:

Als primäres Outcome der sekundären Analyse wurde die Dauer bis zum Erreichen einer anhaltend adäquaten Mobilisierung entsprechend einer anhaltenden Gehfähigkeit (Mobilisierungsgrad $>$ 1) definiert.

Die Dauer bis zum Erreichen einer anhaltend vollen Vigilanz (Sedierungsgrad  $<$ 2) wurde als sekundäres Outcome festgelegt. Als Grundlage für die Berechnungen des primären und sekundären Outcomes erfolgte auch hier die Bestimmung der Indexereignisse (Visitenzeitpunkt, zu dem erstmalig und im Verlauf dauerhaft eine adäquate Mobilisierung beziehungsweise volle Vigilanz erzielt wurde) und anschließend die Berechnung der Dauer aus dem korrespondierenden Visitenzeitpunkt und dem Anlagedatum (siehe unter 4.3.2). Der postoperative Beobachtungszeitraum wurde ebenfalls auf 10 Tage begrenzt.

Zur rein deskriptiven Betrachtung wurden ergänzend fallbezogene Tagesmittelwerte für den Mobilisierungsgrad sowie den Sedierungsgrad (siehe unter 4.3.2) berechnet und zwischen den Gruppen verglichen.

### **Covariablen**

In der zweiten Teilstudie konnten, analog zur ersten Teilstudie, die folgenden Covariablen verwendet werden: Anlagejahr (Operationsjahr), Klinik (Zentrumscode), Geschlecht, Alter, ASA-Status (American Society of Anaesthesiologists physical status), präoperative Einnahme von Opioiden oder Nicht-Opioid-Analgetika, präoperative Tumorschmerzen, Diabetes, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Rheuma sowie Alkohol- und/oder Drogenmissbrauch.

Die Variablen „präoperative Schmerzwerte“ und „Körpergröße“ konnten aufgrund einer zu geringen Anzahl an Einträgen auch für die zweite Teilstudie nicht berücksichtigt werden. Dies galt auch für den abhängig von der Körpergröße berechneten Body-Mass-Index (BMI), der ebenfalls eine hohe Zahl fehlender Werte aufwies. Da der BMI auch in der zweiten Teilstudie keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen aufwies, war es vertretbar, ihn nicht für das multiple Modell als Covariable zu berücksichtigen.

### **4.6.3 Statistische Verfahren**

Die statistische Auswertung erfolgte (mit Ausnahme der Fallzahlschätzung) mit IBM SPSS Statistics 26 (IBM, USA). Zur Bewertung der statistischen Signifikanz wurde ein zweiseitiges Signifikanzniveau von  $\alpha=0,05$  festgelegt. Entsprechend wurden p-Werte  $<0,05$  als statistisch signifikant interpretiert.

### **Fallzahlschätzung**

Analog zur ersten Teilstudie wurde im Rahmen der Erstellung des Studienprotokolls die a priori durchgeführte Fallzahlschätzung mit PAS 2019 (v19.01, NCSS, USA) auch für die primäre Analyse der zweiten Teilstudie angewandt: Unter der Annahme, dass 4% der Fälle erwartbar zur CPS-Gruppe gehören und 80% der Kontrollgruppe das Indexereignis erreichen, ist eine Mindestfallzahl von 2025 Fällen notwendig (Statische Power von 80% bei einem Signifikanzniveau von 0,05 und einer kalkulierten Hazard Ratio (HR) von 0,7). Aufgrund der initialen Zahl von 175.422 Fällen mit postoperativen Visiten war die Durchführung der Studie bedenkenlos möglich.

### **Demographische Daten**

Zur Beschreibung der Studienpopulation wurden demographische und klinische Daten verwendet. Kategoriale Variablen wurden in absoluten relativen Häufigkeiten beschrieben und Gruppenunterschiede mittels  $\chi^2$ -Test berechnet. Die metrischen Variablen (Alter, BMI und Anlagejahr) wurden mit Mittelwert und Standardabweichung sowie 95%-Konfidenzintervall des Mittelwertes beschrieben. Da keine Normalverteilung vorlag, erfolgte die Analyse von Gruppenunterschieden mittels Mann-Whitney-U-Test.

## **Multikollinearitätsanalyse**

Ein möglicher Zusammenhang zwischen einzelnen Einflussvariablen wurde mithilfe einer Multikollinearitätsanalyse untersucht.

## **Primäre Analyse**

In der primären Analyse wurde der Einfluss eines chronischen Schmerzsyndroms auf die Dauer bis zum Erreichen eines anhaltenden Zustands ohne schmerzbedingte Beeinträchtigungen analysiert (Primary Outcome, siehe 4.6.2).

Zunächst erfolgte in beiden Gruppen die Berechnung absoluter und relativer Häufigkeiten für die Beeinträchtigung von Mobilisation, Schlaf oder Atmung während der Behandlungsdauer sowie für die einzelnen postoperativen Tage 1-10. Gruppenunterschiede wurden unter Anwendung des  $\chi^2$ -Test geprüft ( $p < 0,05$ ).

Zur Schätzung der adjustierten Hazard Ratios (HR) und der dazugehörigen 95%-Konfidenzintervalle wurden multivariable Cox-Regressionen mit schrittweiser Vorwärtsselektion nach dem Wald-Kriterium verwendet ( $p$ -Wert  $< 0,05$ , Forward-Wald-Verfahren).

Wie auch für die erste Teilstudie erfolgte zunächst für alle Covariablen eine univariate Cox-Regressionsanalyse, um einen möglichen Einfluss auf die Zielvariable zu prüfen. Abweichend vom Studienprotokoll gingen auch in der zweiten Teilstudie unabhängig vom Ergebnis der univariaten Analyse alle potenziellen Störfaktoren in das multiple Modell ein, um eine Überanpassung des statistischen Modells zu vermeiden.

Da die für die zweite Teilstudie berücksichtigten Covariablen identisch zu denen der ersten Teilstudie waren, sind die verwendeten Referenzen dem Abschnitt 4.5.3 zu entnehmen.

Der Zeitpunkt, an dem eine im weiteren Verlauf konstante Beeinträchtigungsfreiheit vorlag, wurde als Indexereignis definiert und die Dauer bis zum Eintreten des Indexereignisses aus der Differenz zwischen dem korrespondierenden Visitenzeitpunkt und dem Anlagezeitpunkt berechnet (Einheit: Minuten).

Um den Anteil der Patient\*innen mit anhaltender Freiheit von schmerzbedingter Beeinträchtigung zu beschreiben, wurde eine Kaplan-Meier-Kurve zur kumulativen Inzidenz erstellt. Der Vergleich der Gruppen erfolgt anhand des Medians und durch Anwendung des Mantel-Cox-Log-Rank-Tests (unter Annahme einer Fehlerwahrscheinlichkeit von 5%). Der Median beschreibt den Zeitpunkt, zu dem 50% der Patient\*innen und Patienten das definierte Ereignis (Indexereignis) erreicht haben.

Die Untersuchung des Einflusses chronischer Schmerzen auf die Dauer bis zum Erreichen einer beeinträchtigungsfreien Mobilisation bzw. eines beeinträchtigungsfreien Schlafs bzw. einer beeinträchtigungsfreien Atmung (sekundäre Outcomes, siehe 4.6.2) erfolgte nach demselben Prinzip: Wir verwendeten adjustierte Cox-Regressionen (adjustierte HR inklusive 95%-Konfidenzintervall) unter Berücksichtigung der oben genannten Covariablen und Kaplan-Meier-Kurven zur Darstellung der kumulativen Inzidenz (Mantel-Cox-Log-Rank-Test). Dabei wurde für jedes sekundäre Outcome ein separates statistisches Modell angepasst.

## **Sekundäre Analyse**

In der sekundären Analyse wurde der Einfluss eines präoperativ bestehenden chronischen Schmerzes auf die Dauer bis zum Erreichen einer adäquaten Mobilisationsfähigkeit (entsprechend einer anhaltenden Gehfähigkeit, Mobilisierungsgrad >1) untersucht (primäres Outcome, siehe 3.6.2). Nach univariater Testung aller potenziellen Störfaktoren wurde eine adjustierte Cox-Regression (Vorwärtswald-Typ-Test mit einer Fehlerwahrscheinlichkeit von 5%) zur Schätzung der adjustierten Hazard Ratios (HR) und der dazugehörigen 95%-Konfidenzintervalle modelliert, in die letztendlich alle unter 4.6.2 genannten potenziellen Confounder unabhängig vom Ergebnis der univariaten Analyse eingingen.

Der Zeitpunkt, an dem eine anhaltende Mobilisierung ins Gehen erreicht werden konnte, wurde als Indexereignis definiert und die Dauer bis zum Erreichen dieses Indexereignis aus dem korrespondierenden Visitenzeitpunkt und dem Anlagezeitpunkt berechnet (Einheit: Minuten).

Zur Beschreibung der kumulativen Inzidenz diente eine Kaplan-Meier-Kurve. Der Gruppenvergleich erfolgte anhand des Medians und durch Anwendung des Mantel-Cox-Log-Ranks (unter Annahme einer Fehlerwahrscheinlichkeit von 5%).

Nach dem gleichen Schema wurde der Einfluss eines chronischen Schmerzsyndroms auf die Dauer bis zum Erreichen einer anhaltend vollen Vigilanz (sekundäres Outcome vgl. 4.6.2) analysiert.

Ergänzend erfolgte eine deskriptive Darstellung der Tagesmittelwerte des postoperativen Mobilisierungs- und Sedierungsgrades für die postoperativen Tage 1-10 (Mittelwertberechnung inklusive Standardabweichung). Zur Überprüfung von Gruppenunterschieden kam der Mann-Whitney-U-Tests zum Einsatz ( $p < 0,05$ ).

## **Sensitivitätsanalyse**

In einer abschließend durchgeführten Sensitivitätsanalyse wurden für die primären Outcomes der zweiten Teilstudie die Cox-Regressionsanalysen in einem Propensity-Score-gematchten Kollektiv wiederholt. Zur Berechnung der Propensity Scores (Wahrscheinlichkeitswerte zur Abschätzung von Gruppenzugehörigkeiten) mithilfe einer logistischen Regression wurden alle potenziellen Störfaktoren berücksichtigt, welche auch in den zuvor angepassten multivariablen Cox-Regressionsanalysen verwendet worden waren (vgl. 4.6.2).

Anschließend erfolgte unter Anwendung des 1:1-Nächster-Nachbar-Matchings, wobei ein Caliper von  $0,02 * SD(PS)$  verwendet und kein Ersetzen zugelassen wurde (without replacement), die Bildung übereinstimmender Paare. In den gematchten Gruppen erfolgten daraufhin erneut multiple Cox-Regressionen, um den Einfluss chronischer Schmerzen auf die Dauer bis zum Erreichen einer schmerzbedingten Beeinträchtigungsfreiheit und adäquaten Mobilisationsfähigkeit zu untersuchen. Berechnet wurden Hazard Ratios mit 95%-Konfidenzintervall. Zweiseitige p-Werte  $< 0,05$  wurden als statistisch signifikant gewertet.

## 5. Ergebnisse

### 5.1 Ergebnisse der ersten Teilstudie

#### 5.1.1 Demographische und morphometrische Daten

**Tabelle I** zeigt eine Gegenüberstellung der demographischen und morphometrischen Daten der beiden Studiengruppen (CPS und nonCPS) des Studienkollektivs der ersten Teilstudie (107.412 Patient\*innen mit postoperativ dokumentiertem Ruhe- und Belastungsschmerz).

In der CPS-Gruppe war der Anteil weiblicher Patientinnen im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant höher (58% vs. 53%,  $p < 0,001$ ). Die Patient\*innen waren im Durchschnitt älter (61 vs. 58 Jahre,  $p < 0,001$ ) und hatten höhere ASA-Scores (59% in ASA-Kategorie 3 und 4 vs. 33%,  $p < 0,001$ ).

Bezüglich des Body-Mass-Index (BMI) bestand hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (27,86 kg/m<sup>2</sup> vs. 27,81 kg/m<sup>2</sup>,  $p = 0,127$ ).

Auch hinsichtlich präoperativer Komorbiditäten bestanden signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ( $p < 0,001$ ). Patient\*innen mit chronischem Schmerz berichteten häufiger von vorbestehendem Tumorschmerz (2% vs. 0,1%), Diabetes mellitus (19% vs. 12%), peripherer arterieller Verschlusskrankheit (5% vs. 0,9%), rheumatischen Erkrankungen (2% vs. 0,3%) sowie Alkohol- und Drogenabusus (3% vs. 1%).

Die präoperativ in der CPS-Gruppe erhobenen NRS-Schmerzwerte waren für den Ruhe-, insbesondere aber für den Belastungsschmerz signifikant höher als in der nonCPS-Gruppe (MW Ruheschmerz: 1,7 vs. 0,5; MW Belastungsschmerz: 2,9 vs. 0,8). 34% der Patient\*innen nahmen präoperativ regelmäßig Opioide ein, während dies in der Kontrollgruppe nur bei 0,4% der Patient\*innen zutraf. Auch der Gebrauch von Nicht-Opioide-Analgetika (NOPA) war in der CPS-Gruppe mit 12% im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 0,3% deutlich höher.

Das postoperative analgetische Management beinhaltete in der Gruppe der Patient\*innen mit chronischem Schmerz häufiger die Anwendung einer intravenösen patientenkontrollierten Analgesie (6% vs. 2%,  $p < 0,001$ ) sowie die häufigere Verordnung einer Zusatzanalgesie mit oralen Opioid und Nicht-Opioide-Analgetika (31% vs. 18% Opioide bzw. 33% vs. 26% NOPA,  $p < 0,001$ ).

**Tabelle I:** Demographische und morphometrische Daten der Patient\*innen mit (CPS) und ohne präoperativ bestehendes chronisches Schmerzsyndrom (nonCPS)

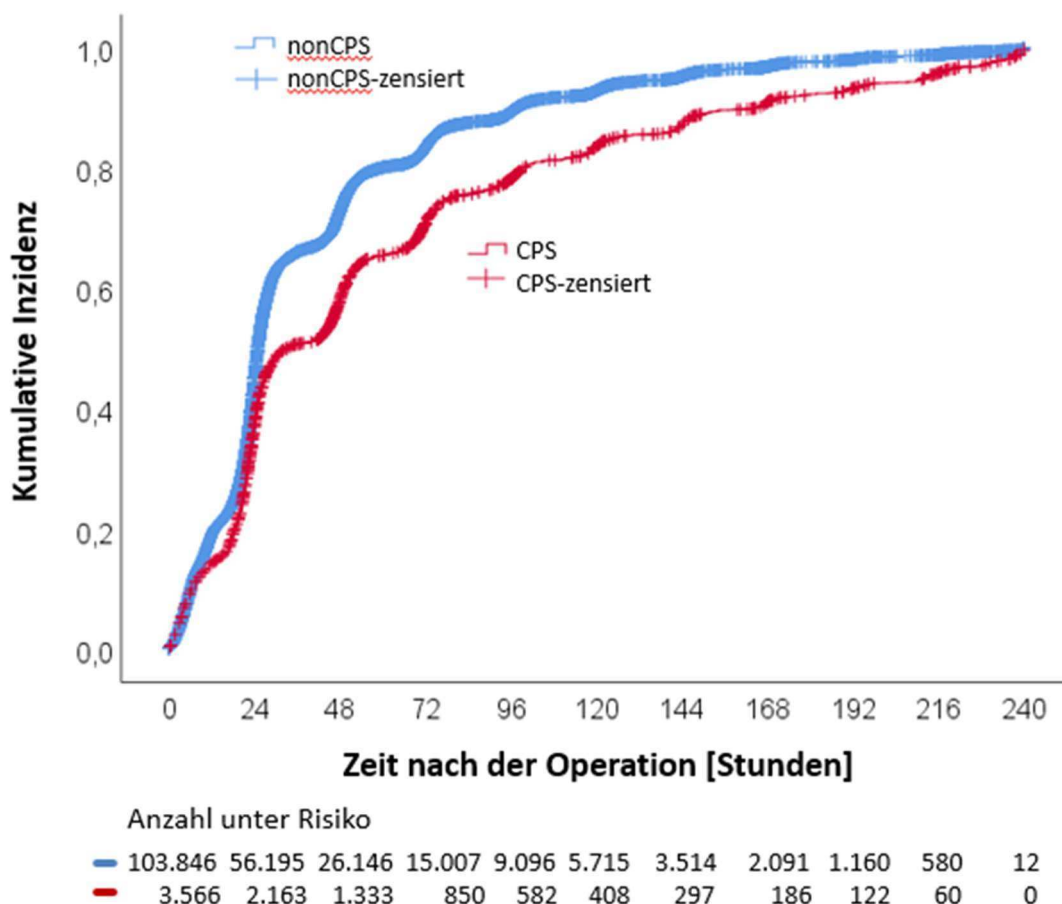
	<b>CPS (n= 3.566)</b>	<b>nonCPS (n= 103.846)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Demographische Daten</b>			
Weibliches Geschlecht n (%)	2.074 (58)	54.713 (53)	<0,001
Alter [Jahre] Mittelwert (95% KI) ±SD	60,9 (60,4-61,4) ±5,4	57,6 (57,5-57,7) ±17,0	<0,001
BMI [kg/m <sup>2</sup> ] Mittelwert (95% KI) ±SD	27,86 (27,58-28,14) ±6,65	27,81 (27,76-27,86) ±5,93	<b>0,127</b>
ASA n (%)			<0,001
ASA 1	183 (6)	11.748 (17)	
ASA 2	996 (35)	34.059 (50)	
ASA 3	1568 (55)	22.004 (32)	
ASA 4	122 (4)	990 (1)	
<b>Präoperativ bestehende Komorbiditäten</b>			
Tumorschmerz n (%)	78 (2)	137 (0,1)	<0,001
Diabetes n (%)	666 (19)	12.412 (12)	<0,001
PAVK n (%)	190 (5)	926 (0,9)	<0,001
Rheuma n (%)	77 (2)	326 (0,3)	<0,001
Alkohol- und/oder Drogenabusus	101 (3)	900 (1)	<0,001
<b>Weitere präoperative Einflussfaktoren</b>			
Präoperativ Opioide >1 Monat n (%)	1218 (34)	406 (0,4)	<0,001
Präoperativ NOPA > 1 Monat n (%)	412 (12)	331 (0,3)	<0,001
Ruhschmerz (NRS)			
Mittelwert (95% KI) ±SD	1,72 (1,59–1,85) ±2,45	0,52 (0,50-0,54) ±1,53	<0,001
Belastungsschmerz (NRS)			
Mittelwert (95% KI) ±SD	2,87 (2,68-3,07) ±3,60	0,85 (0,83-0,88) ±2,22	<0,001
<b>Intraoperative und postoperative Faktoren</b>			
Fachrichtung n (%)			<0,001
<i>Unfallchirurgie und Orthopädie</i>	1.520 (43)	36.5850 (35)	
<i>Allgemeinchirurgie</i>	812 (23)	26.861 (26)	
<i>Gynäkologie</i>	141 (4)	9.514 (9)	
<i>Urologie</i>	81 (2)	7.438 (7)	
<i>Herzchirurgie</i>	12 (0,3)	650 (0,6)	
<i>Andere</i>	991 (28)	22.798 (22)	
Angewendetes Verfahren n (%)			
<i>iv-PCA</i>	204 (6)	2.390 (2)	<0,001
<i>Katheterverfahren</i>	3.168 (89)	95.734 (92)	<0,001
<i>Singleshot</i>	61 (2)	3.199 (3)	<0,001
Operationsjahr Mittelwert (±SD)	2014 (±3)	2014 (±3)	<b>0,739</b>
Opioide postoperativ n (%)	1.112 (31)	18.666 (18)	<0,001
NOPA postoperativ n (%)	1.197 (33)	27.338 (26)	<0,001

SD (Standardabweichung), BMI (Body-Mass-Index), ASA (American Society of Anaesthesiologists), PAVK (Periphere arterielle Verschlusskrankheit), NRS (Numerische-Rating-Skala), iv-PCA (intravenöse patientenkontrollierte Analgesie), NOPA (Nichtopioid-Analgetika)

### 5.1.2 Primäre Analyse: Ruheschmerz

In der Gruppe der Patient\*innen mit chronischem Schmerzsyndrom betrug die mediane Dauer bis zum Erreichen eines adäquaten Schmerzniveaus in Ruhe (NRS-Wert dauerhaft <4) 33 Stunden (95% KI 29,65-35,02). Für die Gruppe der Patient\*innen ohne chronischen Schmerz lag sie bei 25 Stunden (95% KI 29,94-25,1). Die Differenz belief sich demnach auf etwa acht Stunden ( $p < 0,001$ ).

Die Kaplan-Meier-Kurve (**Abbildung III**) zeigt, dass 24 Stunden postoperativ bei 45,2% der Patient\*innen ohne chronischen Schmerz und bei 37,3% der Patient\*innen mit chronischem Schmerz ein akzeptables Schmerzniveau erreicht werden konnte (Kaplan-Meier-Schätzer nach 24 Stunden: nonCPS 0,548, CPS 0,627). Nach 48 Stunden war für 72,9% der Patient\*innen ohne chronischen Schmerz und für 58,1% der Patient\*innen mit chronischem Schmerz eine adäquate Schmerzkontrolle realisiert (Kaplan-Meier-Schätzer nach 48 Stunden: nonCPS 0,271, CPS 0,419). Der Unterschied zwischen den Gruppen belief sich demnach nach 24 Stunden auf 7,9% und nach 48 Stunden auf 14,8%. Die ereignisfreien Zeiten unterschieden sich zwischen beiden Gruppen statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ).



**Abbildung III:** Kaplan-Meier kumulative Inzidenzkurve für die Zeit bis zum Erreichen akzeptabler Schmerzwerte in Ruhe (anhaltend NRS <4). Die vertikalen Linien zeigen zensierte Patient\*innen an. Die Hazard Ratio beträgt 1,42 (95% KI 1,36-1,49) für Patient\*innen ohne chronischen Schmerz ( $p < 0,001$ ). Modifiziert nach Kubulus et al. 2023. © Elsevier 2023.

Die **Tabelle II** zeigt die Ergebnisse der multivariaten Cox-Regression unter Berücksichtigung der Einflussgröße **CPS** wie auch aller weiteren signifikanten Confounder. Angegeben sind die adjustierten Hazard Ratios (HR), inklusive 95%-Konfidenzintervall und das Signifikanzniveau.

Unter Einbeziehung aller Störfaktoren lag die bereinigte Hazard Ratio (HR) für das Erreichen akzeptabler Schmerzwerte in Ruhe für Patient\*innen ohne chronische Schmerzen bei 1,42 (95% KI 1,36-1,49,  $p < 0,001$ , >99% Power bei einem Signifikanzniveau von 0,05). Die Wahrscheinlichkeit ein adäquates Schmerzniveau zu erreichen war dementsprechend für die non-CPS-Gruppe im Vergleich zur CPS-Gruppe zu jedem Beobachtungszeitpunkt um 42% erhöht.

Die adjustierte Cox-Regression zeigte außerdem, dass ein jüngeres Alter der Patient\*innen (HR 0,999 [0,998-0,999]), weibliches Geschlecht (HR 1,03 [1,02-1,05]), ein späteres Anlagejahr des Schmerztherapieverfahrens (HR 1,040 [1,026-1,044]) und der präoperative Gebrauch von Nicht-Opioid-Analgetika (HR 1,12 [1,03-1,23]) einen positiven Einfluss auf die Schmerzdauer hatten. Ein höherer ASA-Status war dagegen mit einer verlängerten Schmerzdauer assoziiert (HR *ASA* 2: 0,86 [0,84-0,88]; HR *ASA* 3: 0,73 [0,71-0,75]; HR *ASA* 4: 0,55 [0,51-0,59]). Für einen vorbestehenden Tumorschmerz (HR 0,74 [0,62-0,88]), eine vorbekannte klinisch relevante PAVK (HR 0,92 [0,86-0,98]) sowie den präoperativen Konsum von Opioid-Analgetika (HR 0,85 [0,79-0,91]) und Alkohol- und/oder Drogenmissbrauch (HR 0,88 [0,81-0,95]) konnte ebenso eine zu jedem Zeitpunkt des Beobachtungszeitraums verringerte Chance auf das Erreichen einer adäquaten Schmerzkontrolle nachgewiesen werden. Das Signifikanzniveau lag für alle hier aufgeführten Covariablen bei  $p < 0,05$ .

Für die Komorbiditäten Diabetes und Rheuma zeigte sich in der multivariaten Analyse kein signifikanter Einfluss auf die Schmerzdauer ( $p > 0,05$ ).

**Tabelle II:** Unabhängige Einflussfaktoren auf die Dauer bis zum Erreichen konstanter Schmerzfreiheit in Ruhe (NRS <4)

Einflussfaktor	Multiple Regression	
	Adj.* HR (95% KI)	p-Wert
<b>nonCPS</b>	<b>1,42 (1,36-1,49)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Zentrumscode</b>		<0,001
<b>Anlagejahr</b>	1,040 (1,036-1,044)	<0,001
<b>Weibliches Geschlecht</b>	1,03 (1,02-1,05)	<0,001
<b>Alter</b>	0,999 (0,998 – 0,999)	<0,001
<b>ASA</b>		<0,001
<i>ASA 1</i>	Referenz	
<i>ASA 2</i>	0,86 (0,84-0,88)	<0,001
<i>ASA 3</i>	0,73 (0,71-0,75)	<0,001
<i>ASA 4</i>	0,55 (0,51-0,59)	<0,001
<b>Vorbestehender Tumorschmerz</b>	0,74 (0,62-0,88)	<0,001
<b>Diabetes</b>	0,99 (0,96-1,01)	0,270
<b>PAVK</b>	0,92 (0,86-0,98)	0,010
<b>Rheuma</b>	0,99 (0,88-1,11)	0,806
<b>Alkohol- und/oder Drogenabusus</b>	0,88 (0,81-0,95)	<0,001
<b>Präoperativ Opioid &gt;1 Monat</b>	0,85 (0,79-0,91)	<0,001
<b>Präoperativ NOPA &gt; 1 Monat</b>	1,12 (1,03-1,23)	0,010

Adj. HR (adjustierte Hazard Ratio), 95% KI (95%-Konfidenzintervall), BMI (Body-Mass-Index), ASA (American Society of Anaesthesiologists), PAVK (Periphere arterielle Verschlusskrankheit), nonCPS (Patient\*innen ohne chronischen Schmerz)

\* Statistisches Modell adjustiert nach Alter, Geschlecht, ASA-Status, Komorbiditäten (Tumorschmerz, Diabetes, PAVK, Rheuma, Alkohol- und/oder Drogenabusus), präoperativer Opioid-Einnahme >1 Monat, präoperativer NOPA-Einnahme >1 Monat, Anlagejahr und teilnehmendem Zentrum

### 5.1.3 Primäre Analyse: Belastungsschmerz

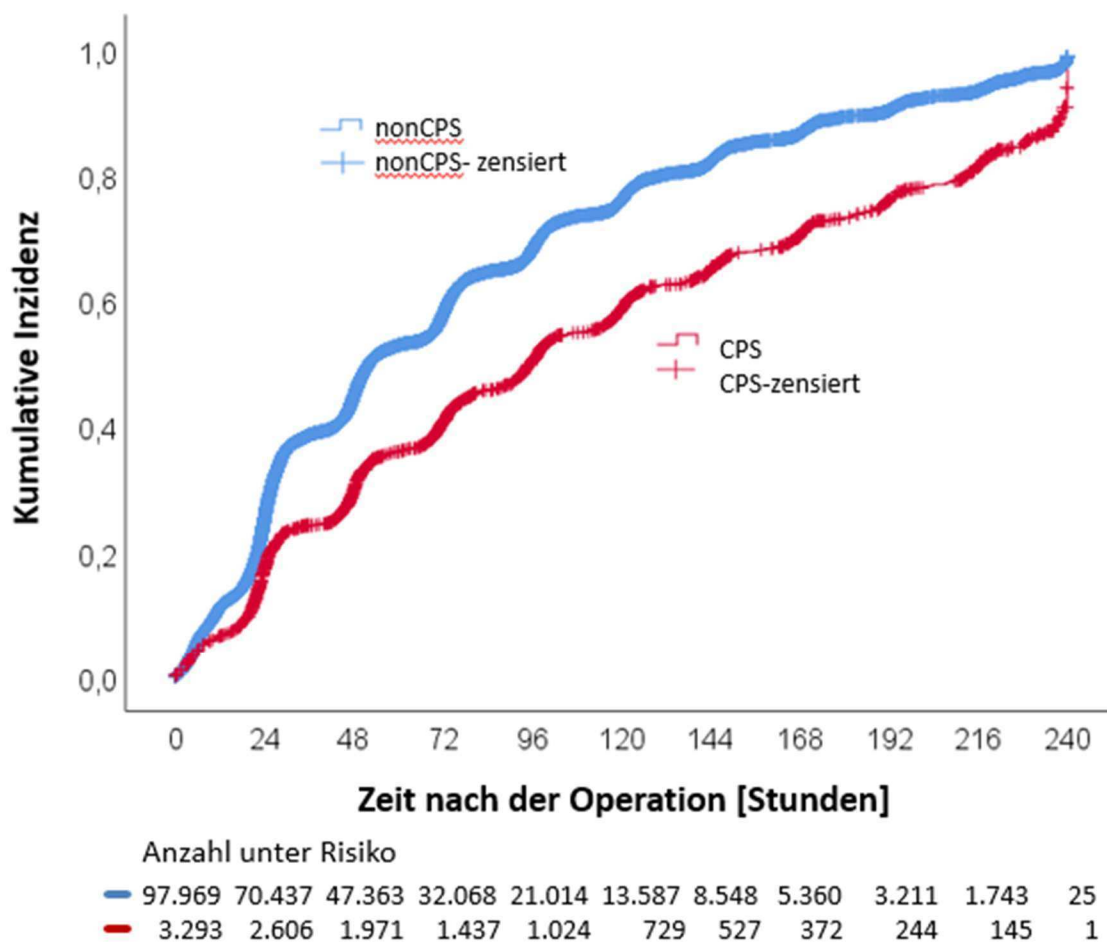
Analog zum Ruheschmerz wurde auch die mediane Dauer bis zum Erreichen akzeptabler Schmerzwerte (NRS-Wert nachhaltig  $<4$ ) unter körperlicher Belastung betrachtet (**Abbildung IV**).

Die benötigte Zeit war für Patient\*innen ohne chronischen Schmerz etwa doppelt so lang wie in Ruhe (52 Stunden unter Belastung, 95% KI 51,48-52,86 versus 25 Stunden in Ruhe, 95% KI 29,94-25,06), für Patient\*innen mit chronischem Schmerz etwa dreimal so lang (96 Stunden, 95% KI 89,91-101,69 versus 33 Stunden, 95% KI 29,65-36,02).

Unter körperlicher Belastung benötigten Patient\*innen mit chronischem Schmerz somit im Mittel etwa 44 Stunden länger, um eine anhaltend angemessenes Schmerzniveau zu erreichen ( $p < 0,001$ ).

In der Kaplan-Meier-Kurve (**Abbildung IV**) zeigt sich, dass 24 Stunden nach Beobachtungsbeginn 25,7% der Patient\*innen ohne chronisches Schmerzsyndrom ein angemessenes Schmerzniveau erreicht hatten (Kaplan-Meier-Schätzer: 0,747). In der nonCPS-Gruppe lag der Anteil zu diesem Zeitpunkt bei 17,2 % (Kaplan-Meier-Schätzer: 0,828). Demgegenüber betrug der prozentuale Anteil der Patient\*innen mit adäquater Schmerzkontrolle nach einem Beobachtungszeitraum von 48 Stunden in der CPS-Gruppe 29,9%, in der Vergleichsgruppe dagegen 44,8% (Kaplan-Meier-Schätzer CPS 0,701, nonCPS 0,552).

Der Unterschied zwischen den Gruppen belief sich demnach auf 8,5% nach 24 Stunden und auf 14,9% nach 48 Stunden. Die ereignisfreien Zeiten beider Gruppen unterschieden sich auch hier statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ).



**Abbildung IV:** Kaplan-Meier kumulative Inzidenzkurve für die Zeit bis zum Erreichen akzeptabler Schmerzwerte unter körperlicher Belastung (anhaltend NRS <4). Die vertikalen Linien zeigen zensierte Patient\*innen an. Die Hazard Ratio beträgt 1,65 (95% KI 1,56-1,75) für Patient\*innen ohne chronischen Schmerz ( $p < 0,001$ ). Modifiziert nach Kubulus et al. 2023. © Elsevier 2023.

**Tabelle III** beinhaltet die Ergebnisse der multivariaten Testung aller Parameter, für die ein relevanter Einfluss auf die Dauer bis zum Erreichen einer akzeptablen Schmerzkontrolle unter Belastung erwartet wurde. In der Tabelle aufgeführt sind die errechneten adjustierten Hazard Ratios (adj. HR) inklusive 95%-Konfidenzintervall und das statistische Signifikanzniveau.

Nach Adjustierung der Störfaktoren betrug die Hazard Ratio für Patient\*innen ohne chronische Schmerzen 1,65 (95% KI 1,56-1,75,  $p < 0,001$ , >99% Power bei einem Signifikanzniveau von 0,05). Damit war die Wahrscheinlichkeit, unter Belastung ein akzeptables Schmerzniveau zu erreichen, für Patient\*innen ohne chronischen Schmerz zu jedem Zeitpunkt der Beobachtung um 65,3% höher als in der Vergleichsgruppe.

Weiterhin zeigte die Analyse, dass auch für den Belastungsschmerz die Covariablen höherer ASA-Status (HR *ASA* 2: 0,84 [0,82-0,87]; HR *ASA* 3: 0,70 [0,68-0,72]; HR *ASA* 4: 0,54 [KI 0,50-0,58]), höheres Lebensalter (HR 0,997 [0,996-0,997], präoperativ bestehender Tumorschmerz (HR: 0,70 [0,55-0,88]), präoperativer Konsum von Opioid-Analgetika (HR 0,80 [0,73-0,87]) sowie präoperativer Alkohol-

und/oder Drogenabusus (HR 0,82 [0,75-0,90]) einen Einfluss auf den Schmerzverlauf hatten. Sie alle gingen mit einer verringerten Chance auf eine angemessene Schmerzkontrolle und somit länger anhaltenden postoperativen Schmerzen einher ( $p < 0,05$ ).

Die Einflussgrößen weibliches Geschlecht (HR 1,07 [1,05-1,09]) und späteres Anlagejahr (HR 1,044 [1,040-1,048]) waren mit einer verkürzten Schmerzdauer assoziiert.

Für die Confounder Diabetes und Rheuma ließ sich erneut kein signifikanter Einfluss nachweisen ( $p > 0,05$ ). Im Unterschied zur Betrachtung des Ruheschmerzes hatte das Vorliegen einer PAVK sowie die präoperative Einnahme von Nicht-Opioid-Analgetika keinen signifikanten Einfluss auf den Belastungsschmerz ( $p > 0,05$ ).

**Tabelle III:** Unabhängige Einflussfaktoren auf die Dauer bis zum Erreichen konstanter Schmerzfreiheit unter Belastung (NRS <4)

Einflussfaktor	Multiple Regression	
	Adj.* HR (95% KI)	p-Wert
<b>nonCPS</b>	<b>1,65 (1,56-1,75)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Zentrumscode</b>		<0,001
<b>Anlagejahr</b>	1,044 (1,040-1,048)	<0,001
<b>Weibliches Geschlecht</b>	1,07 (1,05-1,09)	<0,001
<b>Alter</b>	0,997 (0,996 – 0,997)	<0,001
<b>ASA</b>		<0,001
<i>ASA 1</i>	Referenz	
<i>ASA 2</i>	0,84 (0,82-0,87)	<0,001
<i>ASA 3</i>	0,70 (0,68-0,72)	<0,001
<i>ASA 4</i>	0,54 (0,50-0,58)	<0,001
<b>Vorbestehender Tumorschmerz</b>	0,70 (0,55-0,88)	0,003
<b>Diabetes</b>	1,00 (0,98-1,03)	0,847
<b>PAVK</b>	0,96 (0,89-1,04)	0,337
<b>Rheuma</b>	1,08 (0,93-1,25)	0,318
<b>Alkohol- und/oder Drogenabusus</b>	0,82 (0,75-0,90)	<0,001
<b>Präoperativ Opiode &gt;1 Monat</b>	0,80 (0,73-0,87)	<0,001
<b>Präoperativ NOPA &gt; 1 Monat</b>	1,10 (0,98-1,25)	0,111

Adj. HR (adjustierte Hazard Ratio), 95% KI (95%-Konfidenzintervall), BMI (Body-Mass-Index), ASA (American Society of Anaesthesiologists), PAVK (Periphere arterielle Verschlusskrankheit), nonCPS (Patient\*innen ohne chronischen Schmerz)

\* Statistisches Modell adjustiert nach Alter, Geschlecht, ASA-Status, Komorbiditäten (Tumorschmerz, Diabetes, PAVK, Rheuma, Alkohol- und/oder Drogenabusus), präoperativer Opioid-Einnahme >1 Monat, präoperativer NOPA-Einnahme >1 Monat, Anlagejahr und teilnehmendem Zentrum

### 5.1.4 Sekundäre Analyse

Die **Tabelle IV** zeigt, dass an jedem betrachteten postoperativen Tag das arithmetische Mittel des maximalen Ruheschmerzes in der CPS-Gruppe gegenüber der nonCPS-Gruppe signifikant erhöht war ( $p < 0,001$ ).

Analog zur Untersuchung in Ruhe lag auch das arithmetische Mittel für den maximalen Belastungsschmerz über alle betrachteten postoperativen Tage in der CPS-Gruppe signifikant höher als in der nonCPS-Gruppe ( $p < 0,001$ ). Die Werte sind in **Tabelle V** dargestellt.

In beiden Gruppen wurden die im Durchschnitt höchsten Schmerzwerte am ersten postoperativen Tag dokumentiert. Diese Beobachtung konnte sowohl für den maximalen Schmerz in körperlicher Ruhe als auch unter körperlicher Belastung gemacht werden (**Tabelle IV und V**).

**Tabelle IV:** Maximaler Ruheschmerz pro Tag

	Gruppe	Patient*innen mit erhobenem Ruheschmerz	Mittelwert ( $\pm$ SD)	Median (IQR)	p-Wert
<b>Tag 0</b>	CPS	1.060	2,37 ( $\pm$ 2,46)	2,00 (0,00-4,00)	<b>&lt;0,001</b>
	nonCPS	29.955	1,54 ( $\pm$ 2,00)	1,00 (0,00-2,00)	
<b>Tag 1</b>	CPS	2.852	2,54 ( $\pm$ 2,25)	2,00 (1,00-4,00)	<b>&lt;0,001</b>
	nonCPS	81.592	1,87 ( $\pm$ 1,91)	1,00 (0,00-3,00)	
<b>Tag 2</b>	CPS	2.495	2,15 ( $\pm$ 1,99)	2,00 (1,00-3,00)	<b>&lt;0,001</b>
	nonCPS	69.650	1,53 ( $\pm$ 1,63)	1,00 (0,00-2,00)	
<b>Tag 3</b>	CPS	1.948	1,98 ( $\pm$ 1,89)	2,00 (1,00-3,00)	<b>&lt;0,001</b>
	nonCPS	53.842	1,31 ( $\pm$ 1,46)	1,00 (0,00-2,00)	
<b>Tag 4</b>	CPS	1.399	1,95 ( $\pm$ 1,82)	2,00 (1,00-3,00)	<b>&lt;0,001</b>
	nonCPS	38.532	1,28 ( $\pm$ 1,43)	1,00 (0,00-2,00)	
<b>Tag 5</b>	CPS	1.020	1,98 ( $\pm$ 1,93)	2,00 (1,00-3,00)	<b>&lt;0,001</b>
	nonCPS	26.405	1,30 ( $\pm$ 1,42)	1,00 (0,00-2,00)	
<b>Tag 6</b>	CPS	745	1,91 ( $\pm$ 1,85)	2,00 (1,00-3,00)	<b>&lt;0,001</b>
	nonCPS	17.544	1,33 ( $\pm$ 1,40)	1,00 (0,00-2,00)	
<b>Tag 7</b>	CPS	551	2,19 ( $\pm$ 1,99)	2,00 (1,00-3,00)	<b>&lt;0,001</b>
	nonCPS	11.436	1,36 ( $\pm$ 1,43)	1,00 (0,00-2,00)	
<b>Tag 8</b>	CPS	384	2,00 ( $\pm$ 1,75)	2,00 (1,00-3,00)	<b>&lt;0,001</b>
	nonCPS	7.168	1,36 ( $\pm$ 1,42)	1,00 (0,00-2,00)	
<b>Tag 9</b>	CPS	292	2,15 ( $\pm$ 1,95)	2,00 (1,00-3,00)	<b>&lt;0,001</b>
	nonCPS	4.652	1,36 ( $\pm$ 1,42)	1,00 (0,00-2,00)	
<b>Tag 10</b>	CPS	208	1,93 ( $\pm$ 1,64)	2,00 (1,00-3,00)	<b>&lt;0,001</b>
	nonCPS	3.196	1,45 ( $\pm$ 1,46)	1,00 (0,00-2,00)	

SD (Standardabweichung), IQR (Interquartilsabstand), CPS (Patient\*innen mit chronischem Schmerz), nonCPS (Patient\*innen ohne chronischen Schmerz)

**Tabelle V:** Maximaler Belastungsschmerz pro Tag

	Gruppe	Patient*innen mit erhobenem Belastungsschmerz	Mittelwert ( $\pm$ SD)	Median (IQR)	p-Wert
<b>Tag 0</b>	CPS	959	3,48 ( $\pm$ 2,78)	3,00 (1,00-5,00)	<b>&lt;0,001</b>
	nonCPS	27.965	2,50 ( $\pm$ 2,30)	2,00 (1,00-4,00)	
<b>Tag 1</b>	CPS	2.572	4,05 ( $\pm$ 2,45)	4,00 (2,00-6,00)	<b>&lt;0,001</b>
	nonCPS	75.739	3,38 ( $\pm$ 2,17)	3,00 (2,00-5,00)	
<b>Tag 2</b>	CPS	2.321	3,81 ( $\pm$ 2,25)	4,00 (2,00-5,00)	<b>&lt;0,001</b>
	nonCPS	66.173	3,18 ( $\pm$ 1,96)	3,00 (2,00-4,00)	
<b>Tag 3</b>	CPS	1.858	3,64 ( $\pm$ 2,20)	3,00 (2,00-5,00)	<b>&lt;0,001</b>
	nonCPS	52.139	2,94 ( $\pm$ 1,84)	3,00 (2,00-4,00)	
<b>Tag 4</b>	CPS	1.344	3,58 ( $\pm$ 2,07)	3,00 (2,00-5,00)	<b>&lt;0,001</b>
	nonCPS	37.472	2,86 ( $\pm$ 1,80)	3,00 (2,00-4,00)	
<b>Tag 5</b>	CPS	987	3,58 ( $\pm$ 2,19)	3,00 (2,00-5,00)	<b>&lt;0,001</b>
	nonCPS	25.845	2,83 ( $\pm$ 1,77)	3,00 (2,00-4,00)	
<b>Tag 6</b>	CPS	719	3,58 ( $\pm$ 2,19)	3,00 (2,00-5,00)	<b>&lt;0,001</b>
	nonCPS	17.145	2,85 ( $\pm$ 1,76)	3,00 (2,00-4,00)	
<b>Tag 7</b>	CPS	526	3,74 ( $\pm$ 2,22)	3,00 (2,00-5,00)	<b>&lt;0,001</b>
	nonCPS	11.090	2,87 ( $\pm$ 1,75)	3,00 (2,00-4,00)	
<b>Tag 8</b>	CPS	376	3,56 ( $\pm$ 1,98)	3,00 (2,00-5,00)	<b>&lt;0,001</b>
	nonCPS	6.984	2,86 ( $\pm$ 1,75)	3,00 (2,00-4,00)	
<b>Tag 9</b>	CPS	278	3,68 ( $\pm$ 2,23)	3,00 (2,00-5,00)	<b>&lt;0,001</b>
	nonCPS	4.517	2,81 ( $\pm$ 1,74)	3,00 (2,00-4,00)	
<b>Tag 10</b>	CPS	199	3,48 ( $\pm$ 2,03)	3,00 (2,00-5,00)	<b>&lt;0,001</b>
	nonCPS	3.111	2,87 ( $\pm$ 1,74)	3,00 (2,00-4,00)	

SD (Standardabweichung), IQR (Interquartilsabstand), CPS (Patient\*innen mit chronischem Schmerz), nonCPS (Patient\*innen ohne chronischen Schmerz)

### 5.1.5 Sensitivitätsanalyse

Das Propensity-Score-Matching resultierte in 4.338 Fällen (2.169 nonCPS-Patient\*innen und 2.169 CPS-Patient\*innen) für den Ruheschmerz und 3.970 Fällen für den Belastungsschmerz (1.985 Patient\*innen ohne chronischen Schmerz und 1.985 Patient\*innen mit chronischem Schmerz). Die standardisierten Differenzen (Standardized Mean Differences, SMD) beliefen sich für alle Variablen auf <0,1. In den anschließend durchgeführten multivariablen Cox-Regressionen konnte die erhöhte Chance auf eine adäquate Schmerzkontrolle für Patient\*innen ohne CPS sowohl in körperlicher Ruhe als auch unter Belastung bestätigt werden. Die berechnete Hazard Ratio lag für den Ruheschmerz bei 1,45 (95% KI 1,35-1,55, p<0,001) und für den Belastungsschmerz bei 1,69 (95% KI 1,56-1,84, p<0,001). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse können der **Tabelle VI** entnommen werden.

**Tabelle VI:** Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen der primären Outcomes (Ruhe- und Belastungsschmerz)

Einflussfaktor	Ruheschmerz Multiple Regression nach Matching §		Belastungsschmerz Multiple Regression nach Matching §	
	Adj.* HR (95% KI)	p-Wert	Adj.* HR (95% KI)	p-Wert
<b>NonCPS</b>	<b>1,45 (1,35-1,55)</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>1,69 (1,56-1,84)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Zentrumscode</b>		<0,001		<0,001
<b>Anlagejahr</b>	1,029 (1,013-1,044)	<0,001	1,047 (1,028-1,065)	<0,001
<b>Weibliches Geschlecht</b>	1,03 (0,96-1,10)	0,423	0,996 (0,920-1,078)	0,924
<b>Alter</b>	1,003 (1,001 – 1,005)	0,008	1,005 (1,002–1,008)	0,008
<b>ASA</b>		<0,001		<0,001
<i>ASA 1</i>	Referenz		Referenz	
<i>ASA 2</i>	0,84 (0,75-0,95)	0,005	1,04 (0,90-1,19)	0,601
<i>ASA 3</i>	0,69 (0,61-0,78)	<0,001	0,79 (0,69-0,91)	<0,001
<i>ASA 4</i>	0,58 (0,48-0,70)	<0,001	0,76 (0,62-0,95)	0,013
<b>Vorbestehender Tumorschmerz</b>	0,93 (0,72-1,22)	0,591	0,71 (0,46-1,10)	0,121
<b>Diabetes</b>	0,97 (0,89-1,06)	0,551	0,90 (0,81-1,01)	0,072
<b>PAVK</b>	0,86 (0,74-1,01)	0,068	1,08 (0,90-1,29)	0,434
<b>Rheuma</b>	0,80 (0,62-1,03)	0,083	1,01 (0,75-1,35)	0,970
<b>Alkohol- und/oder Drogenabusus</b>	0,80 (0,65-0,98)	0,030	0,87 (0,69-1,11)	0,278
<b>Präoperativ Opioide &gt;1 Monat</b>	0,75 (0,68-0,83)	<0,001	0,66 (0,58-0,74)	<0,001
<b>Präoperativ NOPA &gt; 1 Monat</b>	1,05 (0,93-1,18)	0,447	0,97 (0,82-1,15)	0,737

Adj. HR (adjustierte Hazard Ratio), 95% KI (95%-Konfidenzintervall), BMI (Body-Mass-Index), ASA (American Society of Anaesthesiologists), PAVK (Periphere arterielle Verschlusskrankheit), nonCPS (Patient\*innen ohne chronischen Schmerz)

\* Statistisches Modell adjustiert nach Alter, Geschlecht, ASA-Status, Komorbiditäten (Tumorschmerz, Diabetes, PAVK, Rheuma, Alkohol- und/oder Drogenabusus), präoperativer Opioid-Einnahme >1 Monat, präoperativer NOPA-Einnahme >1 Monat, Anlagejahr und teilnehmendem Zentrum

§ Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse nach Propensity-Score Matching

## 5.2 Ergebnisse der zweiten Teilstudie

### 5.2.1 Demographische und morphometrische Daten

**Tabelle VII** präsentiert die Gegenüberstellung der demographischen und morphometrischen Daten der Studiengruppen (CPS und nonCPS) des Studienkollektivs der zweiten Teilstudie (insgesamt 168.252 Patient\*innen, die durch den Akutschmerzdienst visitiert wurden).

Die für das Studienkollektiv der ersten Teilstudie beschriebenen demographischen und morphometrischen Unterschiede zwischen den Studiengruppen (vgl. 4.1.1) ließen sich auch für das umfangreichere Studienkollektiv der zweiten Teilstudie feststellen: In der CPS-Gruppe war der Anteil weiblicher Patient\*innen höher (59% vs. 55%), die Patient\*innen waren im Durchschnitt älter (61 vs. 57 Jahre) und wiesen eine höhere ASA-Klassifikation auf (58% vs. 36% mit ASA-Kategorie 3 und 4). Dementsprechend waren die Patient\*innen der CPS-Gruppe häufiger von relevanten Komorbiditäten betroffen (vorbestehender Tumorschmerz, Diabetes, Rheuma, pAVK und Alkohol- und/oder Drogenabusus) und zeigten präoperativ einen anteilig höheren Gebrauch von Opioid- und Nicht-Opioid-Analgetika (34% vs. 0,3% Opiode bzw. 14% vs. 0,3% NOPA). Alle beschriebenen Unterschiede waren statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ).

**Tabelle VII:** Demographische und morphometrische Daten der Patient\*innen mit (CPS) und ohne präoperativ bestehendes chronisches Schmerzsyndrom (nonCPS)

	<b>CPS (n= 4.402)</b>	<b>nonCPS (n= 163.850)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Demographische Daten</b>			
Weibliches Geschlecht n (%)	2.576 (59)	90.403 (55)	< <b>0,001</b>
Alter [Jahre] Mittelwert (95% KI) ±SD	61,3 (60,9-61,8) ±15,2	56,6 (56,5-56,7) ±17,6	< <b>0,001</b>
BMI [kg/m <sup>2</sup> ] Mittelwert (95% KI) ±SD	27,96 (27,72-28,20) ±6,45	27,97 (27,93-28,00) ±5,81	<b>0,080</b>
ASA n (%)			< <b>0,001</b>
ASA 1	209 (6)	18.199 (15)	
ASA 2	1297 (36)	57.717 (49)	
ASA 3	1980 (54)	40.717 (35)	
ASA 4	141 (4)	1560 (1)	
<b>Präoperativ bestehende Komorbiditäten</b>			
Tumorschmerz n (%)	102 (2)	209 (0,1)	< <b>0,001</b>
Diabetes n (%)	828 (19)	18.039 (11)	< <b>0,001</b>
PAVK n (%)	224 (5)	1.191 (0,7)	< <b>0,001</b>
Rheuma n (%)	102 (2)	478 (0,3)	< <b>0,001</b>
Alkohol und/oder Drogenabusus n (%)	114 (3)	1.013 (0,6)	< <b>0,001</b>
<b>Weitere präoperative Einflussfaktoren</b>			
Präoperativ Opioide >1 Monat n (%)	1510 (34)	523 (0,3)	< <b>0,001</b>
Präoperativ NOPA > 1 Monat n (%)	601 (14)	432 (0,3)	< <b>0,001</b>
Ruheschmerz (NRS)			
Mittelwert (95% KI) ±SD	1,32 (1,22–1,42) ±2,27	0,38 (0,37-0,39) ±1,39	< <b>0,001</b>
Belastungsschmerz (NRS)			
Mittelwert (95% KI) ±SD	2,18 (2,04-2,33) ±3,37	0,57 (0,56-0,59) ±1,88	< <b>0,001</b>
<b>Intraoperative und postoperative Faktoren</b>			
Fachrichtung n (%)			< <b>0,001</b>
<i>Unfallchirurgie und Orthopädie</i>	1.712 (39)	69.323 (42)	
<i>Allgemeinchirurgie</i>	856 (19)	27.706 (17)	
<i>Gynäkologie</i>	158 (4)	11.440 (7)	
<i>Urologie</i>	126 (3)	11.827 (7)	
<i>Herzchirurgie</i>	16 (0,4)	711 (0,4)	
<i>Andere</i>	1.534 (35)	26.560 (27)	
Angewendetes Verfahren n (%)			
<i>iv-PCA</i>	218 (5)	2.614 (2)	< <b>0,001</b>
<i>Katheterverfahren</i>	3.599 (82)	144.685 (88)	< <b>0,001</b>
<i>Singleshot</i>	85 (2)	10.964 (7)	< <b>0,001</b>
Operationsjahr Mittelwert (±SD)	2013 (±3)	2013 (±3)	<b>0,761</b>
Opioide postoperativ n (%)	1.097 (25)	18.903 (12)	< <b>0,001</b>
NOPA postoperativ n (%)	1.217 (28)	29.517 (18)	< <b>0,001</b>
Maximaler Ruheschmerz (NRS)			
Mittelwert (95% KI) ±SD	2,02 (1,99-2,04) ±1,97	1,39 (1,39-1,39) ±1,58	< <b>0,001</b>
Maximaler Belastungsschmerz (NRS)			
Mittelwert (95% KI) ±SD	3,53 (3,49-3,56) ±2,26	2,87 (2,87-2,88) ±1,92	< <b>0,001</b>

SD (Standardabweichung), BMI (Body-Mass-Index), ASA (American Society of Anaesthesiologists), PAVK (Periphere arterielle Verschlusskrankheit), NRS (Numerische-Rating-Skala), iv-PCA (intravenöse patientenkontrollierte Analgesie), NOPA (Nichtopioid-Analgetika)

## 5.2.2 Primäre Analyse: Postoperative schmerzbedingte Beeinträchtigung

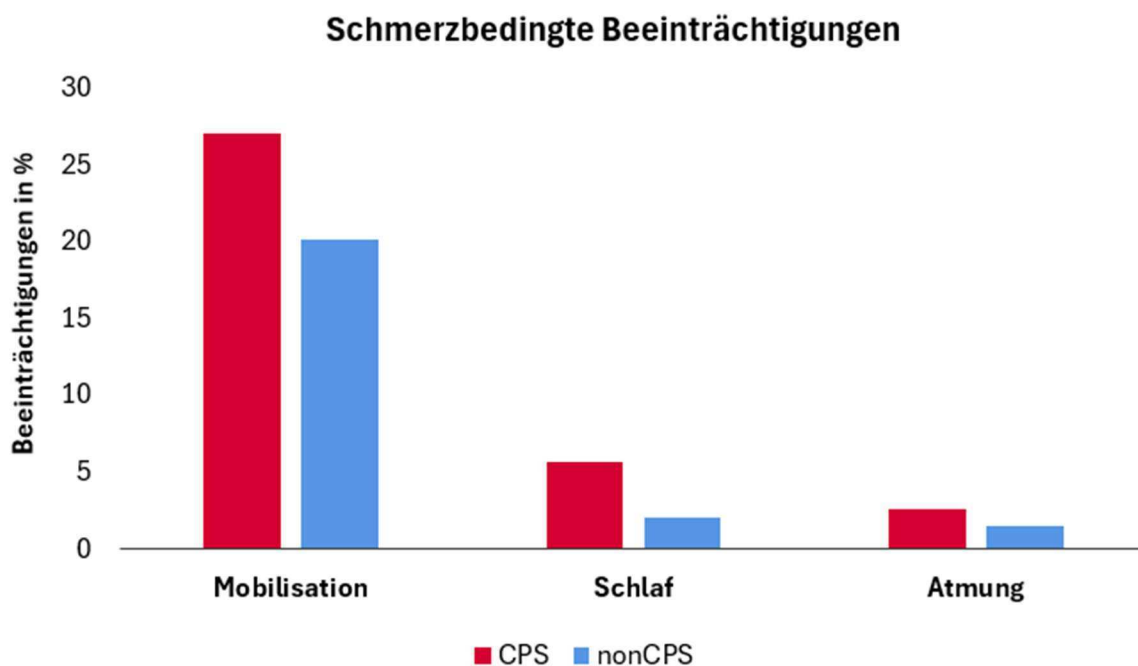
### Primäres Outcome

**Tabelle VIII** zeigt die absoluten und relativen Häufigkeiten der Patient\*innen mit schmerzbedingten Beeinträchtigungen während des Krankenhausaufenthaltes. Dabei wurden sowohl der zusammengefasste Parameter „schmerzbedingte Beeinträchtigung“ als auch die Teilbereiche Mobilisation, Atmung und Schlaf betrachtet. Die Analyse zeigt, dass Patient\*innen mit chronischem Schmerzsyndrom während des Krankenhausaufenthaltes signifikant häufiger schmerzbedingte Beeinträchtigungen erlebten als die Kontrollgruppe (28,7% vs. 21,0%,  $p < 0,001$ ). Besonders betroffen war die Mobilisation (27,1% vs. 20,2%) gefolgt von der Schlafqualität (5,7% vs. 2,0%) und der Atmung (2,6% vs. 1,5%). Die Häufigkeiten der Beeinträchtigungen sind in der **Abbildung V** dargestellt.

**Tabelle VIII:** Beeinträchtigungen pro Aufenthalt

	Gruppe	Anzahl	Patient*innen mit dokumentierter Beeinträchtigung (%)	p-Wert
Beeinträchtigung durch Schmerz	CPS	4.402	1.264 (28,7)	<0,001
	nonCPS	163.850	34.764 (21,0)	
Schmerz beeinträchtigt Mobilisation	CPS	4.402	1.191 (27,1)	<0,001
	nonCPS	163.850	33.148 (20,2)	
Schmerz beeinträchtigt Schlaf	CPS	4.402	252 (5,7)	<0,001
	nonCPS	163.850	3.252 (2,0)	
Schmerz beeinträchtigt Atmung	CPS	4.402	115 (2,6)	<0,001
	nonCPS	163.850	2.502 (1,5)	

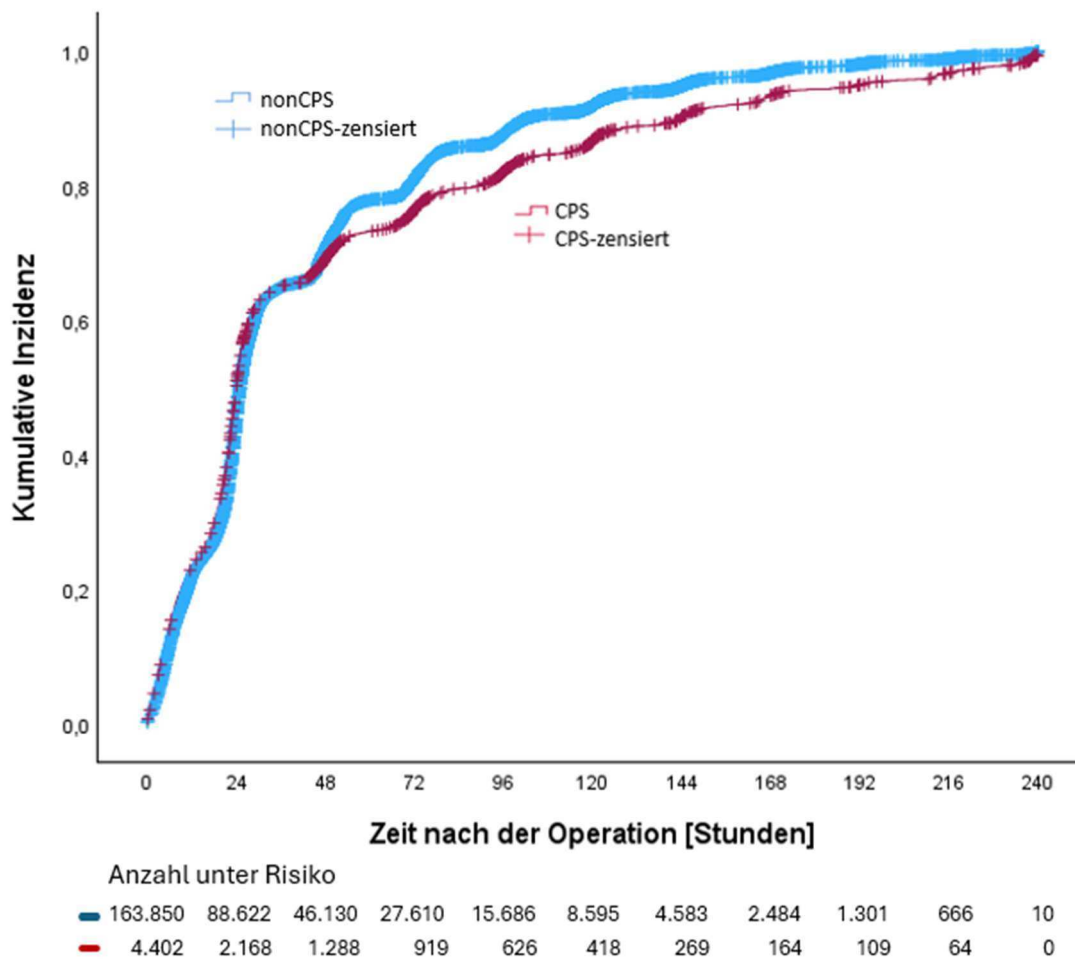
CPS (Patient\*innen mit chronischem Schmerz), nonCPS (Patient\*innen ohne chronischen Schmerz)



**Abbildung V:** Schmerzbedingte Beeinträchtigungen pro Aufenthalt in Prozent (%) für die einzelnen Funktionsbereiche (Mobilisation, Schlaf und Atmung). Die Gruppenunterschiede sind statistisch signifikant.

**Abbildung VI** präsentiert die Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analyse auf Grundlage der exakt berechneten Dauer bis zum Erreichen der Beeinträchtigungsfreiheit (aggregierter Parameter). In der Gruppe der Patient\*innen ohne chronischen Schmerz betrug die mediane Dauer bis anhaltend keine schmerzbedingte Beeinträchtigung mehr vorlag knapp 25 Stunden (95% KI 23,86-24,98). Für die Gruppe der Patient\*innen mit chronischem Schmerz belief sie sich dagegen auf etwa 24 Stunden (95% KI 23,54-24,23). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ).

Eine genauere Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurve zeigt, dass nach 48 Stunden 70,8% der Patient\*innen in der nonCPS-Gruppe eine Beeinträchtigungsfreiheit erreicht hatten (Kaplan-Meier-Schätzer: 0,292) und 69,2% der Patient\*innen in der CPS-Gruppe (Kaplan-Meier-Schätzer: 0,308). Nach 72 Stunden belief sich der prozentuale Anteil in der nonCPS-Gruppe bereits auf 81,1% (Kaplan-Meier-Schätzer: 0,189), in der CPS-Gruppe jedoch nur auf 76,5% (Kaplan-Meier-Schätzer 0,235) und nach 96 Stunden hatten bereits 87,7% der Patient\*innen in der Vergleichsgruppe einen beeinträchtigungsfreien Zustand erreicht (Schätzer: 0,877), jedoch nur 81,1% (Schätzer 0,189) der CPS-Patient\*innen. Während also nach 48 Stunden in beiden Gruppen etwa gleich viele Patient\*innen einen andauernden Zustand ohne schmerzbedingte Beeinträchtigung erreicht hatten, war der Anteil im weiteren zeitlichen Verlauf in der nonCPS-Gruppe verglichen mit der CPS-Gruppe höher. Die Zeitfenster unterschieden sich zwischen beiden Gruppen statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ).



**Abbildung VI:** Kaplan-Meier kumulative Inzidenzkurve für die Zeit bis zum Erreichen schmerzbedingter Beeinträchtigungsfreiheit (aggregierter Parameter). Die vertikalen Linien zeigen zensierte Patient\*innen an. Die Hazard Ratio beträgt 1,19 (95% KI 1,15-1,24) für Patient\*innen ohne chronischen Schmerz ( $p < 0,001$ ).

Für die Variable „CPS“ konnte ein signifikanter Einfluss auf die Dauer bis zum Erreichen einer Beeinträchtigungsfreiheit nachgewiesen werden. Nach Einbeziehung aller Störfaktoren lag die adjustierte Hazard Ratio, um eine schmerzbedingte Beeinträchtigungsfreiheit zu erreichen, für Patient\*innen ohne chronischen Schmerz bei 1,19 (95% KI 1,15-1,24,  $p < 0,001$ , >99% Power bei einem Signifikanzniveau von 0,05).

Mit einer kürzeren Dauer bis zum Erreichen einer anhaltenden Beeinträchtigungsfreiheit assoziiert waren außerdem ein späteres Anlagejahr (HR 1,017 [1,015–1,020], ein niedrigeres Alter (HR: 0,997 [0,996-0,997], weibliches Geschlecht (HR: 1,06 [1,04–1,07]) und die präoperative Einnahme von Nicht-Opioid-Analgetika (HR: 1,17 [1,09–1,25] ( $p$  jeweils  $< 0,005$ )). Ein höherer ASA-Status war hingegen mit einer längeren Zeit bis zum Erreichen der Beeinträchtigungsfreiheit verbunden (HR *ASA* 2: 0,91 [0,89-0,92]; HR *ASA* 3: 0,80 [0,78-0,81]; HR *ASA* 4: 0,68 [0,65-0,72]). Auch Patient\*innen mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (HR: 0,92 [0,87-0,97]) und vorbestehendem Tumorschmerz (HR: 0,85 [0,74-0,97]) erreichten diesen Zustand später.

Für die Komorbiditäten Diabetes und rheumatische Erkrankung ließ sich kein signifikanter Einfluss auf die Dauer bis zur Beeinträchtigungsfreiheit nachweisen ( $p>0,05$ ). Auch der regelmäßige präoperative Gebrauch von Opioid-Analgetika sowie das Vorliegen eines Alkohol- oder Drogenmissbrauchs hatte keinen signifikanten Einfluss auf den zeitlichen Verlauf ( $p>0,05$ ).

Die Ergebnisse der multivariaten Cox-Regression sind in **Tabelle IX** dargestellt.

**Tabelle IX:** Unabhängige Einflussfaktoren auf die Dauer bis zum Erreichen konstanter Beeinträchtigungsfreiheit (bezüglich Mobilisation, Schlaf, Atmung)

Einflussfaktor	Multiple Regression	
	Adj. * HR (95% KI)	p-Wert
<b>nonCPS</b>	<b>1,19</b> (1,15-1,24)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Zentrumscode</b>		<0,001
<b>Anlagejahr</b>	1,017 (1,015-1,020)	<0,001
<b>Weibliches Geschlecht</b>	1,06 (1,04-1,07)	<0,001
<b>Alter</b>	0,997 (0,996 – 0,997)	<0,001
<b>ASA</b>		<0,001
<i>ASA 1</i>	Referenz	
<i>ASA 2</i>	0,91 (0,89-0,92)	<0,001
<i>ASA 3</i>	0,80 (0,78-0,81)	<0,001
<i>ASA 4</i>	0,68 (0,65-0,72)	<0,001
<b>Vorbestehender Tumorschmerz</b>	0,85 (0,74-0,97)	0,014
<b>Diabetes</b>	0,99 (0,97-1,01)	0,315
<b>PAVK</b>	0,92 (0,87-0,97)	0,004
<b>Rheuma</b>	1,03 (0,94-1,13)	0,526
<b>Alkohol- und/oder Drogenabusus</b>	0,94 (0,87-1,01)	0,080
<b>Präoperativ Opioid &gt;1 Monat</b>	0,97 (0,92-1,03)	0,318
<b>Präoperativ NOPA &gt; 1 Monat</b>	1,17 (1,09-1,25)	<0,001

Adj. HR (adjustierte Hazard Ratio), 95% KI (95%-Konfidenzintervall), BMI (Body-Mass-Index), ASA (American Society of Anaesthesiologists), PAVK (Periphere arterielle Verschlusskrankheit), NRS (Numerische-Rating-Skala), nonCPS (Patient\*innen ohne chronischen Schmerz); für die adjustierte HR mit „-“ gekennzeichnete Variablen wurden für das multiple Modell nicht berücksichtigt

\* Statistisches Modell adjustiert nach Alter, Geschlecht, ASA-Status, Komorbiditäten (Tumorschmerz, Diabetes, PAVK, Rheuma, Alkohol- und/oder Drogenabusus), präoperativer Opioid-Einnahme >1 Monat, präoperativer NOPA-Einnahme >1 Monat, Anlagejahr und teilnehmendem Zentrum

## **Sekundäres Outcome**

Neben der Betrachtung des aggregierten Parameters, der die dokumentierten Beeinträchtigungen aus den Bereichen Mobilisation, Atmung und Schlaf zusammenfasst, wurden diese auch einzeln analysiert. Die Ergebnistabellen der Cox-Regressionen und Kaplan-Meier-Inzidenz-Kurven finden sich im Anhang (Anlage 7.1).

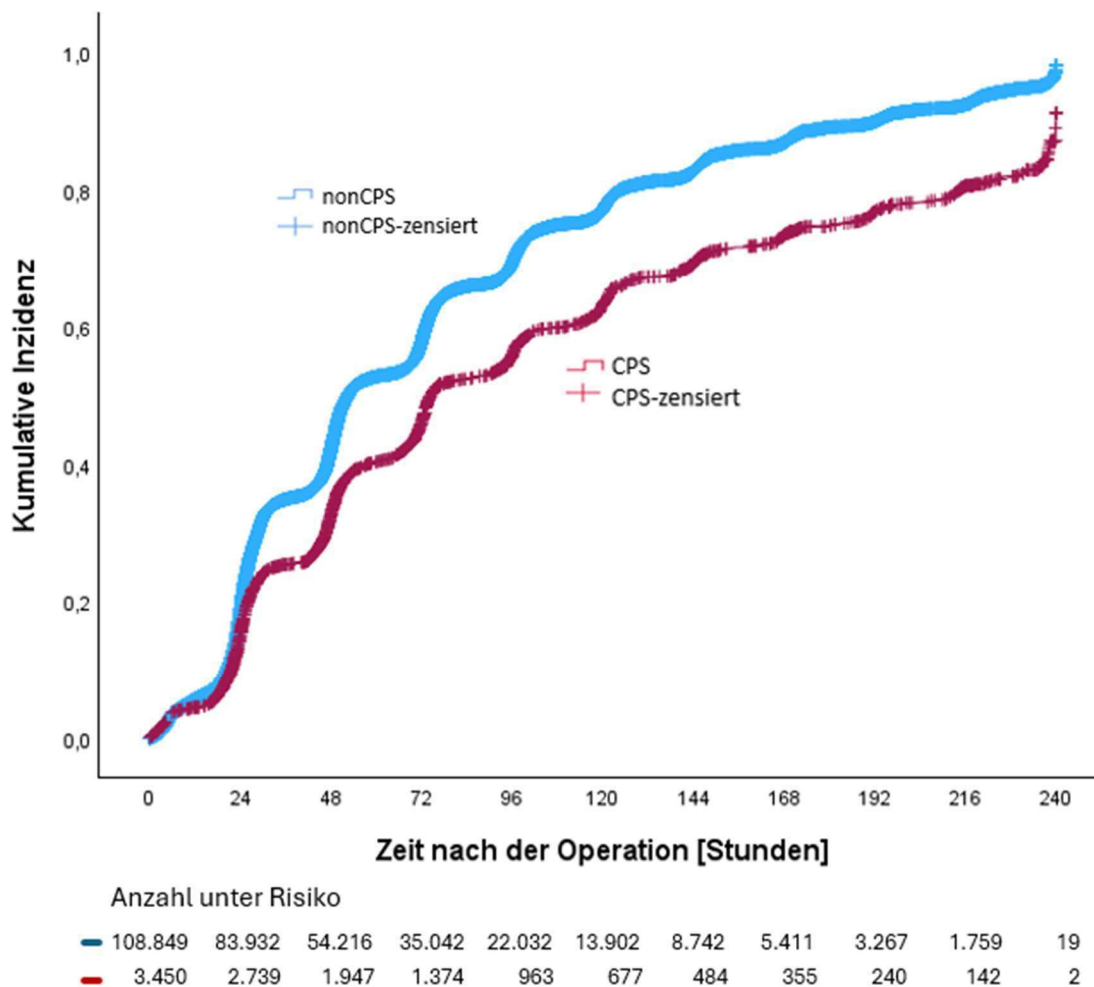
Patient\*innen ohne chronischen Schmerz konnten sich früher ohne schmerzbedingte Beeinträchtigung mobilisieren als Patient\*innen mit chronischem Schmerz. Die Hazard Ratio lag bei 1,18 (95% KI 1,14-1,23,  $p < 0,001$ ). Für die Patient\*innen aus der nonCPS-Gruppe zeigte sich ebenfalls ein zeitlicher Vorteil hinsichtlich der Dauer, bis ein durch den Schmerz nicht mehr beeinträchtigter Schlaf möglich war: Die Hazard Ratio betrug hier 1,10 (95% KI 1,06-1,14). Demgegenüber präsentierte sich für die Dauer bis zum Erreichen einer anhaltend beeinträchtigungsfreien Atmung kein Vorteil für die Patient\*innen ohne chronische Schmerzen. Mit einer Hazard Ratio von 0,94 (95% KI 0,90-0,97) war ihre Chance auf eine anhaltend schmerzfreie Atmung gegenüber den CPS-Patient\*innen zu jedem Zeitpunkt der Beobachtung um 6,5% erniedrigt.

### **5.2.3 Sekundäre Analyse: Postoperativer Mobilisierungsgrad und postoperativer Sedierungsgrad**

#### **Primäres Outcome (postoperativer Mobilisierungsgrad)**

Die mediane Dauer bis zum Erreichen einer anhaltenden Gehfähigkeit (Mobilisierungsgrad konstant  $> 1$ ) betrug in der Gruppe der Patient\*innen mit chronischem Schmerz 74 Stunden (95% KI 70,08-78,65) und lag in der Vergleichsgruppe bei 52 Stunden (95% KI 51,81-53,09). Die Differenz zwischen beiden Gruppen belief sich demnach auf knapp 22 Stunden ( $p < 0,001$ , **Abbildung VII**).

Während sich der prozentuale Anteil der Patient\*innen, die eine andauernde Gehfähigkeit erreicht hatten, nach 24 Stunden Beobachtungszeitraum zwischen beiden Gruppen um nur knapp 3% unterschied (15,5% in der CPS und 18,8% in der nonCPS-Gruppe), vergrößerte sich der Unterschied nach 72 Stunden auf knapp 12% (46,4% in der CPS und 58,1% in der nonCPS-Gruppe). Die ereignisfreien Zeiten zwischen beiden Gruppen unterschieden sich signifikant ( $p < 0,05$ ).



**Abbildung VII:** Kaplan-Meier kumulative Inzidenzkurve für die Zeit bis zum Erreichen einer anhaltenden Gehfähigkeit (Mobilisierungsgrad anhaltend >1). Die vertikalen Linien zeigen zensierte Patient\*innen an. Die Hazard Ratio beträgt 1,29 (95% KI 1,22-1,36) für Patient\*innen ohne chronischen Schmerz ( $p < 0,001$ ).

Präoperativ bestehender chronischer Schmerz wirkt sich negativ auf die postoperative Mobilisierungsfähigkeit aus. Patient\*innen ohne chronischen Schmerz erreichten signifikant früher eine anhaltende Gehfähigkeit (Mobilisierungsgrad >1) als Patient\*innen mit chronischen Schmerzen. Die adjustierte Hazard Ratio (HR) lag bei 1,29 (95% KI 1,22-1,36,  $p < 0,001$ , >99% Power bei einem Signifikanzniveau von >0,05).

Neben dem chronischen Schmerzsyndrom konnte für weitere Faktoren ein Einfluss auf Mobilisierungsfähigkeit nachgewiesen werden: Jüngerer Alter (HR 0,987 [0,987-0,988]), ein früheres Anlagejahr (HR 0,988 [0,984-0,992]) und das weibliche Geschlecht (HR 1,12 [1,10-0,14]) waren mit einer früheren Gehfähigkeit assoziiert.

Im Gegensatz dazu führte ein höherer ASA-Status zu einer verlängerten Dauer bis zu einer anhaltend adäquaten Mobilisierung (HR ASA 2: 0,89 [0,87-0,92], HR ASA 3: 0,67 [0,65-0,69], HR ASA 4: 0,35 [0,32-0,38]). Auch die Komorbiditäten Diabetes (HR 0,95 [0,92-0,98]), pAVK (HR 0,71 [0,65-0,78]), Tumorschmerzen (HR 0,77 [0,63-0,93]) und präoperativer Alkohol- und/oder Drogenabusus (HR 0,78 [0,71-0,85]) verzögerten die Mobilisation.

Regelmäßiger präoperativer Opioid-Konsum verzögerte die Mobilisation ebenfalls (HR 0,86 [0,79-0,94]), während die präoperative Einnahme von Nicht-Opioid-Analgetika einen positiven Einfluss auf die Mobilisierungsfähigkeit hatte (HR 1,15 [1,03-1,29]).

Für die Komorbidität Rheuma ließ sich univariat und im multiplen Modell kein signifikanter Einfluss nachweisen ( $p > 0,05$ ).

Die Ergebnisse der Analyse sind der **Tabelle X** zu entnehmen.

**Tabelle X:** Unabhängige Einflussfaktoren auf die Dauer bis zum Erreichen eines Mobilisierungsgrades konstant  $>1$  („anhaltende Gehfähigkeit“)

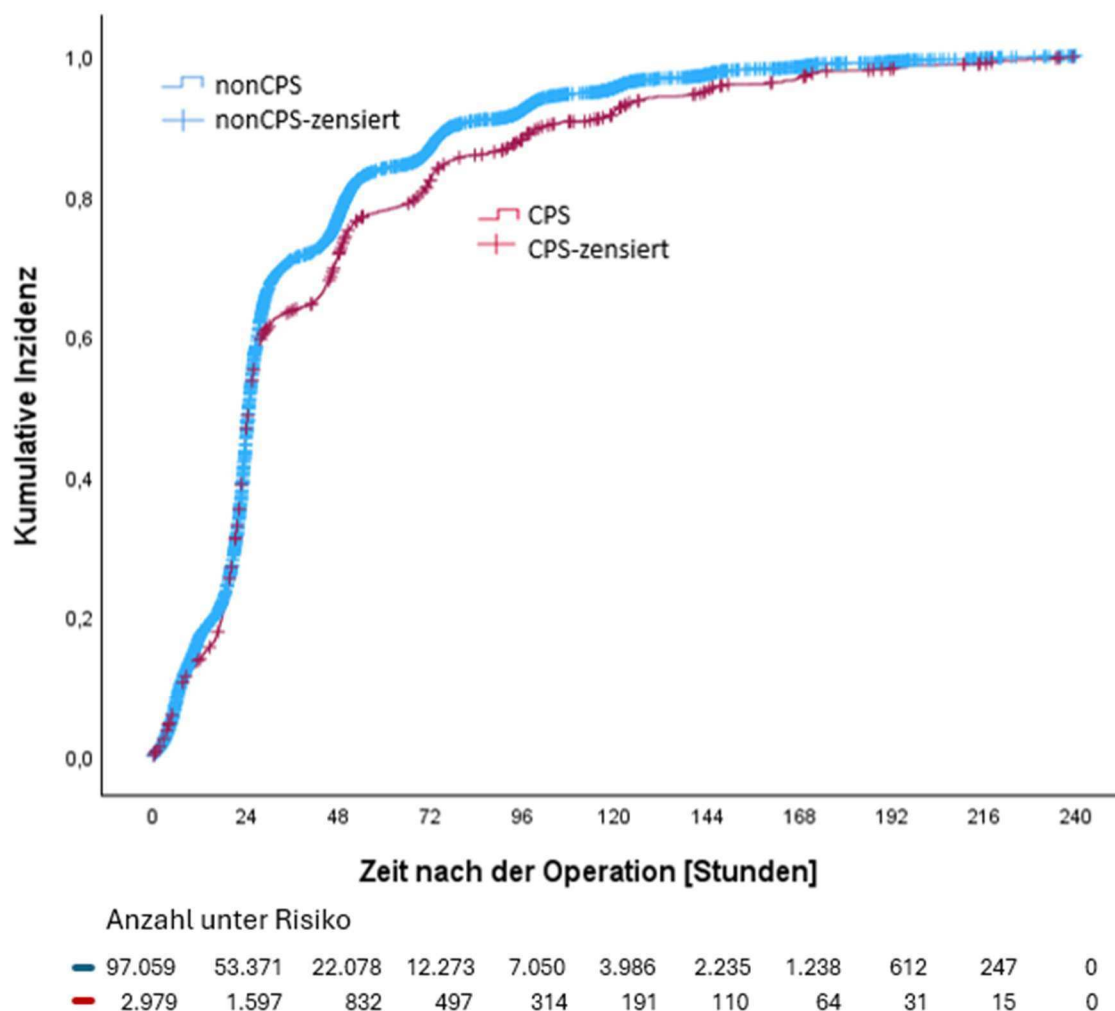
Einflussfaktor	Multiple Regression	
	Adj.* HR (95% KI)	p-Wert
<b>nonCPS</b>	<b>1,29</b> (1,22-1,36)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Zentrumscode</b>		<0,001
<b>Anlagejahr</b>	0,988 (0,984-0,992)	<0,001
<b>Weibliches Geschlecht</b>	1,12 (1,10-1,14)	<0,001
<b>Alter</b>	0,987 (0,987–0,988)	<0,001
<b>ASA</b>		<0,001
<i>ASA 1</i>	Referenz	
<i>ASA 2</i>	0,89 (0,87-0,92)	<0,001
<i>ASA 3</i>	0,67 (0,65-0,69)	<0,001
<i>ASA 4</i>	0,35 (0,32-0,38)	<0,001
<b>Vorbestehender Tumorschmerz</b>	0,77 (0,63-0,93)	0,007
<b>Diabetes</b>	0,95 (0,92-0,98)	<0,001
<b>PAVK</b>	0,71 (0,65-0,78)	<0,001
<b>Rheuma</b>	0,99 (0,87-1,13)	0,874
<b>Alkohol- und/oder Drogenabusus</b>	0,78 (0,71-0,85)	<0,001
<b>Präoperativ Opioid &gt;1 Monat</b>	0,86 (0,79-0,94)	<0,001
<b>Präoperativ NOPA &gt; 1 Monat</b>	1,15 (1,03-1,29)	0,011

Adj. HR (adjustierte Hazard Ratio), 95% KI (95%-Konfidenzintervall), BMI (Body-Mass-Index), ASA (American Society of Anaesthesiologists), PAVK (Periphere arterielle Verschlusskrankheit), NRS (Numerische-Rating-Skala), nonCPS (Patient\*innen ohne chronischen Schmerz); für die adjustierte HR mit „-“ gekennzeichnete Variablen wurden für das multiple Modell nicht berücksichtigt

\* Statistisches Modell adjustiert nach Alter, Geschlecht, ASA-Status, Komorbiditäten (Tumorschmerz, Diabetes, PAVK, Rheuma, Alkohol- und/oder Drogenabusus), präoperativer Opioid-Einnahme  $>1$  Monat, präoperativer NOPA-Einnahme  $>1$  Monat, Anlagejahr und teilnehmendem Zentrum

## Sekundäres Outcome (postoperativer Sedierungsgrad)

Die mediane Dauer bis zum Erreichen des definierten Sedierungsgrades (Sedierungsgrad konstant  $<2$ ) unterschied sich zwischen beiden Gruppen nur minimal. Sie betrug in der CPS-Gruppe 24,67 Stunden (95% KI 24,28-25,06), während sie in der Vergleichsgruppe bei 24,75 Stunden (95% KI 24,70-24,80) lag ( $p < 0,001$ ). Vergleichbar mit der Analyse des Mobilisierungsgrades konnte auch für den Sedierungsgrad eine Zunahme des Gruppenunterschieds im postoperativen Verlauf beobachtet werden. Während sich der prozentuale Anteil der Patient\*innen, die bereits eine anhaltend volle Vigilanz erreicht hatten, nach 24 Stunden Beobachtungszeitraum nur um etwa ein Prozent unterschied (46,8% in der CPS- und 45,5% in der nonCPS-Gruppe) belief sich der Unterschied nach 72 Stunden auf knapp 5 Prozent (82,4% in der CPS- und 87,0% in der nonCPS-Gruppe, **Abbildung VIII**). Die ereignisfreien Zeiten zwischen beiden Gruppen unterschieden sich signifikant ( $p < 0,05$ ).



**Abbildung VIII:** Kaplan-Meier kumulative Inzidenzkurve für die Zeit bis zum Erreichen einer anhaltend vollen Vigilanz (Sedierungsgrad anhaltend  $<2$ ). Die vertikalen Linien zeigen zensierte Patient\*innen an. Die Hazard Ratio beträgt 1,08 (95% KI 1,02-1,13) für Patient\*innen ohne chronischen Schmerz ( $p < 0,001$ ).

Mittels adjustierter Cox-Regression konnte unter Berücksichtigung aller vordefinierten Confounder ein signifikanter Einfluss chronischer Schmerzen auf die Dauer bis zum Erreichen einer anhaltend vollen Vigilanz gezeigt werden. Patient\*innen ohne chronischen Schmerz erreichten signifikant früher den gewünschten Sedierungsgrad als Patient\*innen mit chronischem Schmerz. Die adjustierte Hazard Ratio lag bei 1,08 (95% KI 1,02-1,13,  $p < 0,004$ ).

Weitere statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Einflussfaktoren für ein schnelleres Überwinden von Sedierung und Müdigkeit waren ein jüngeres Patient\*innen-Alter (HR 0,995 [0,994-0,995]), ein späteres Anlagejahr (HR 1,019 [1,015-1,022]) und weibliches Geschlecht (HR 1,08 [1,06-1,09]). Ein höherer ASA-Status hingegen verzögerte die Dauer erheblich (HR *ASA* 2: 0,88 [0,85-0,90], HR *ASA* 3: 0,71 [0,69-0,73], *ASA* 4: 0,45 [0,42-0,48]), ebenso wie ein präoperativer Alkohol- und Drogenabusus (HR 0,87 [0,80-0,94]). Auch die Komorbidität pAVK (HR 0,86 [0,78-0,90]) war mit einer längeren Dauer assoziiert ( $p < 0,05$ ). Während die präoperative Einnahme von Opioid-Analgetika (HR 0,91 [0,85-0,98]) mit einer postoperativ prolongiert eingeschränkten Vigilanz einherging, zeigte sich auch in dieser Analyse ein positiver Einfluss der präoperativen Einnahme von Nicht-Opioid-Analgetika (HR 1,20 [1,10-1,32]). Für einen vorbestehenden Tumorschmerz ( $p = 0,437$ ) und die Komorbiditäten Diabetes ( $p = 0,303$ ) und Rheuma ( $p = 0,336$ ) konnte kein signifikanter Einfluss nachgewiesen werden.

Die Ergebnisse der Analyse können der **Tabelle XI** entnommen werden.

**Tabelle XI:** Unabhängige Einflussfaktoren auf die Dauer bis zum Erreichen eines Sedierungsgrades konstant <2 („adäquate Vigilanz“)

Einflussfaktor	Multiple Regression	
	Adj.* HR (95% KI)	p-Wert
<b>nonCPS</b>	<b>1,08</b> (1,02-1,13)	<b>&lt;0,004</b>
<b>Zentrumscode</b>		<0,001
<b>Anlagejahr</b>	1,019 (1,015-1,022)	<0,001
<b>Weibliches Geschlecht</b>	1,08 (1,06-1,09)	<0,001
<b>Alter</b>	0,995 (0,994-0,995)	<0,001
<b>ASA</b>		<0,001
<i>ASA 1</i>	Referenz	
<i>ASA 2</i>	0,88 (0,86-0,90)	<0,001
<i>ASA 3</i>	0,71 (0,69-0,73)	<0,001
<i>ASA 4</i>	0,45 (0,42-0,48)	<0,001
<b>Vorbestehender Tumorschmerz</b>	0,94 (0,80-1,10)	0,437
<b>Diabetes</b>	0,99 (0,96-1,01)	0,303
<b>PAVK</b>	0,84 (0,78-0,90)	<0,001
<b>Rheuma</b>	1,06 (0,94-1,19)	0,336
<b>Alkohol- und/oder Drogenabusus</b>	0,87 (0,80-0,94)	<0,001
<b>Präoperativ Opioide &gt;1 Monat</b>	0,91 (0,85-0,98)	0,009
<b>Präoperativ NOPA &gt; 1 Monat</b>	1,20 (1,10-1,32)	<0,001

Adj. HR (adjustierte Hazard Ratio), 95% KI (95%-Konfidenzintervall), BMI (Body-Mass-Index), ASA (American Society of Anaesthesiologists), PAVK (Periphere arterielle Verschlusskrankheit), NRS (Numerische-Rating-Skala), nonCPS (Patient\*innen ohne chronischen Schmerz)

\* Statistisches Modell adjustiert nach Alter, Geschlecht, ASA-Status, vorbestehendem Tumorschmerz, Diabetes, PAVK, Rheuma, Alkohol- und/oder Drogenabusus, präoperativer Opioid-Einnahme >1 Monat, präoperativer NOPA-Einnahme >1 Monat, Anlagejahr und teilnehmendem Zentrum

Die deskriptive Darstellung der Tagesmittelwerte für den maximalen postoperativen Mobilisierungs- und minimalen Sedierungsgrad findet sich im Anhang (**Tabellen XIX und XX**). An allen betrachteten postoperativen Tagen (0-10) zeigten die Patient\*innen der nonCPS-Gruppe im Mittel einen signifikant höheren Mobilisierungsgrad und niedrigeren Sedierungsgrad als die CPS-Gruppe ( $p < 0,05$ ).

## 5.2.4 Sensitivitätsanalyse

Für die Untersuchung schmerzbedingter Beeinträchtigungen (aggregierter Parameter) resultierte das Propensity-Score-Matching in 5.752 Fällen (2.876 nonCPS-Patient\*innen und 2.876 CPS-Patient\*innen). Die standardisierten Differenzen (Standardized Mean Differences, SMD) betragen für alle Variablen  $<0,1$ . In der anschließend durchgeführten multivariablen Cox-Regression konnte eine erhöhte Chance auf eine anhaltende Freiheit von schmerzbedingter Beeinträchtigung für die nonCPS-Gruppe bestätigt werden: Die berechnete Hazard Ratio betrug 1,16 (95% KI 1,10-1,23,  $p<0,001$ ). Im Hinblick auf den Mobilisierungsgrad erbrachte das Propensity-Score-Matching 4.494 Fälle, davon jeweils 2.247 Fälle mit und ohne chronischen Schmerz. Nach Durchführung einer adjustierten Cox-Regression betrug die Hazard Ratio 1,20 (95% KI 1,11-1,29,  $p<0,001$ ). Dementsprechend zeigte sich auch im gematchten Kollektiv für Patient\*innen ohne chronischen Schmerz eine deutlich höhere Wahrscheinlichkeit, eine anhaltende Gehfähigkeit zu erreichen.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen können der **Tabelle XII** entnommen werden.

**Tabelle XII:** Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen der primären Outcomes (schmerzbedingte Beeinträchtigung und Mobilisierungsgrad)

Einflussfaktor	Schmerzbedingte Beeinträchtigung		Mobilisierungsgrad	
	Multiple Regression		Multiple Regression	
	nach Matching §		nach Matching §	
	Adj.* HR (95% KI)	p-Wert	Adj.* HR (95% KI)	p-Wert
<b>NonCPS</b>	<b>1,16 (1,10-1,23)</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>1,20 (1,11-1,29)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Zentrumscode</b>		<0,001		<0,001
<b>Anlagejahr</b>	1,042 (1,028-1,056)	<0,001	0,946 (0,929-0,964)	<0,001
<b>Weibliches Geschlecht</b>	1,06 (1,00-1,12)	0,042	1,06 (0,91-1,24)	0,180
<b>Alter</b>	1,004 (1,002-1,006)	<0,001	0,994 (0,991-0,996)	<0,001
<b>ASA</b>		<0,001		<0,001
<i>ASA 1</i>	Referenz		Referenz	
<i>ASA 2</i>	0,91 (0,81-1,03)	0,131	1,07 (0,91-1,24)	0,424
<i>ASA 3</i>	0,79 (0,70-0,89)	<0,001	0,76 (0,65-0,88)	<0,001
<i>ASA 4</i>	0,70 (0,58-0,84)	<0,001	0,34 (0,25-0,46)	<0,001
<b>Vorbestehender Tumorschmerz</b>	0,86 (0,70-1,06)	0,135	0,79 (0,57-1,09)	0,151
<b>Diabetes</b>	0,98 (0,91-1,06)	0,619	0,84 (0,76-0,94)	0,001
<b>PAVK</b>	0,99 (0,87-1,12)	0,723	0,71 (0,58-0,85)	<0,001
<b>Rheuma</b>	0,91 (0,77-1,08)	0,341	1,03 (0,83-1,28)	0,698
<b>Alkohol- und/oder Drogenabusus</b>	0,99 (0,81-1,20)	0,833	0,77 (0,59-1,00)	0,053
<b>Präoperativ Opioid &gt;1 Monat</b>	0,96 (0,89-1,04)	0,207	0,90 (0,81-1,00)	0,047
<b>Präoperativ NOPA &gt; 1 Monat</b>	1,10 (1,01-1,20)	0,061	1,16 (1,02-1,33)	0,026

Adj. HR (adjustierte Hazard Ratio), 95% KI (95%-Konfidenzintervall), BMI (Body-Mass-Index), ASA (American Society of Anaesthesiologists), PAVK (Periphere arterielle Verschlusskrankheit), nonCPS (Patient\*innen ohne chronischen Schmerz)

\* Statistisches Modell adjustiert nach Alter, Geschlecht, ASA-Status, Komorbiditäten (Tumorschmerz, Diabetes, PAVK, Rheuma, Alkohol- und/oder Drogenabusus), präoperativer Opioid-Einnahme >1 Monat, präoperativer NOPA-Einnahme >1 Monat, Anlagejahr und teilnehmendem Zentrum  
 § Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse nach Propensity-Score Matching

## **6. Diskussion**

### **6.1 Methodenkritik und Limitationen**

Bei der durchgeführten Studie handelt es sich um eine retrospektive Registeranalyse, basierend auf Daten des „Netzwerk für Sicherheit in der Regionalanästhesie und Akutschmerztherapie“ (net-ra). Die Struktur des net-ra Datensatzes ist sehr komplex, sodass die Aufarbeitung der Daten und anschließende Analyse gemäß eines vordefinierten, detaillierten Studienprotokolls durchgeführt wurde. Da die Organisator\*innen des Registers Wert auf eine hohe Qualität der wissenschaftlichen Untersuchungen legen, werden Studienprotokolle grundsätzlich vor Beginn der Studien vom wissenschaftlichen Beirat des Netzwerks geprüft und freigegeben.

Das net-ra Register sammelt anonymisierte Daten aus dem klinischen Behandlungsalltag[57,117]. Bezüglich der Erfassung und Dokumentation dieser Daten werden von den Organisator\*innen des Registers eindeutige Richtlinien vorgegeben[117], die durch jedes teilnehmende Zentrum verpflichtend umgesetzt werden sollen. Vor Implementierung der Daten in das Netzwerk erfolgt jedoch keine standardisierte Prüfung auf Plausibilität und Vollständigkeit, sodass der Umgang mit fehlenden und/oder unplausiblen Daten bereits vor Beginn der Studie im oben genannten Studienprotokoll festgelegt und während der Analysen konsequent realisiert wurde. Umfangreiche Imputationsverfahren, wie sie heute mit dem Statistikprogramm „R“ möglich sind, wurden als wünschenswert diskutiert, waren aber aufgrund der Größe des Datensatzes und unzureichender Systemvoraussetzungen zum damaligen Zeitpunkt in SPSS nicht realisierbar.

Im Rahmen der Studie wurden mehrere adjustierte Cox-Regressionsanalysen durchgeführt, um unter Berücksichtigung möglicher Störfaktoren, potenzielle Einflussgrößen auf die Zielvariablen zu identifizieren. Die Robustheit der Hauptergebnisse (primäre Outcomes) wurde mithilfe von Sensitivitätsanalysen unter Berechnung von Propensity-Scores und Nearest-Neighbour-Matching überprüft[59]. Die Wiederholung der Analysen in einem gematchten Kollektiv sollte sicherstellen, dass beobachtete Effekte nicht maßgeblich durch Ungleichverteilungen in den Ausgangscharakteristika verzerrt wurden[59]. Dennoch kann auch der Propensity-Score nur für tatsächlich erhobene Patient\*innenmerkmale eine Adjustierung vornehmen. Die gleichmäßige Verteilung aller – und damit auch unbekannter – Störgrößen kann nur über prospektive Studiendesigns mit Durchführung randomisiert kontrollierter Studien erzielt werden[59].

#### **6.1.1 Datenqualität und Vollständigkeit**

Für die Aussagekraft und Verwertbarkeit von Registeranalysen ist die Qualität der Datenerfassung entscheidend[121]. Da die Daten des net-ra Registers vorrangig zu klinischen Zwecken erhoben werden, ist davon auszugehen, dass die Datenkonsistenz geringer ausfällt als in kontrollierten (randomisierten) Studien[57]. Das damit verbundene Risiko einer unvollständigen Erfassung sowie potenziellen Ungenauigkeit lässt sich nur schwer quantifizieren, könnte jedoch relevant sein. Jedoch scheint es

unwahrscheinlich, dass das Ausmaß der Unvollständigkeiten und Ungenauigkeiten in mit dem Vorliegen einer chronischen Schmerzerkrankung variiert[57].

Der durch unvollständige Dokumentation oder fehlende Plausibilität der Daten bedingte Datenverlust kann einen Selektionsbias bedingen[121]. Zudem führen unvollständig dokumentierte Fälle sowohl in multiplen Regressionsmodellen als auch beim Propensity-Score-Matching zu einer Fallzahlreduktion. Obwohl präoperativ erhobene Schmerzwerte vermutlich eine wichtige Rolle für die Beurteilung des postoperativen Akutschmerzes spielen[32], konnten diese in der vorliegenden Studie nicht in das multivariate Modell aufgenommen werden, da die lückenhafte Dokumentation zu einer zu starken Fallzahlreduktion geführt hätte[57]. Dieser Umstand traf auch auf den BMI zu, der aufgrund vieler fehlender Werte für die Körpergröße in ca. 36% der Fälle nicht berechnet werden konnte. Da jedoch zwischen beiden Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied im BMI bestand (vgl. 4.1.1 und 4.2.1), war dieses Vorgehen methodisch vertretbar, auch wenn ein erhöhter BMI mit einem erhöhten Risiko für postoperative Schmerzen assoziiert wurde[123].

### **6.1.2 Selektionseffekte und Generalisierbarkeit**

Das Register erfasst ausschließlich Patient\*innen nach größeren, stationär durchgeführten, chirurgischen Eingriffen, die von einem Akutschmerzdienst betreut werden. Weil die Betreuung durch einen Akutschmerzdienst nicht flächendeckend und für jeden chirurgischen Eingriff zur Verfügung steht, ist eine direkte Übertragung der Ergebnisse auf Patient\*innen nach kleineren, insbesondere ambulant durchgeführten Operationen nicht uneingeschränkt möglich[57]. Zudem erhielten die meisten Patient\*innen kontinuierliche Regionalanästhesieverfahren, was die Generalisierbarkeit der Ergebnisse weiter einschränken könnte. Es scheint jedoch unwahrscheinlich, dass der beschriebene Unterschied in der Schmerzkontrolle unter einer oralen Standardtherapie nicht bestehen würde[57].

Weil die klinikinternen Dokumentations- und Behandlungsstandards, die auch die Arbeit des Akutschmerzdienstes betreffen, zwischen den teilnehmenden Zentren variieren können, wurden die verschiedenen Krankenhäuser als Störfaktor im multiplen Modell berücksichtigt (Zentrumscode). Da die Teilnahme am „Netzwerk für Sicherheit in der Regionalanästhesie und Akutschmerztherapie“ freiwillig ist, scheint eine Positivselektion kompetenter Zentren, die aktiv an einer Verbesserung der Versorgung in der Akutschmerztherapie interessiert sind, möglich.

### **6.1.3 Datenheterogenität**

Die durchgeführte Studie berücksichtigte Daten aus einem im Vorfeld definierten Erhebungszeitraum (von Januar 2007 bis Dezember 2019). Über diesen langen Erhebungszeitraum ist der Einfluss insbesondere medizinischer sowie technischer Fortschritte zu berücksichtigen. Seit Mitte der 2000er Jahre wurden schrittweise Standards und Leitlinien zur Akutschmerzversorgung etabliert[76]. Zusätzlich trugen bundesweit aufwändige Projekte der Versorgungsforschung in der Schmerztherapie, zu denen unter anderem das Projekt „schmerzfreies Krankenhaus“ zählt, zu stetiger Verbesserung im Bereich der interdisziplinären Akutschmerztherapie bei[76]. Um diesen stetigen medizinischen

Fortschritt in unsere Analysen mit einzubeziehen, wurden die durchgeführten Cox-Regressionen nach dem Anlagejahr adjustiert und Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Die Wahl eines kürzeren und weniger lang zurückliegenden Beobachtungszeitraums könnte zwar möglicherweise relevantere Ergebnisse beinhalten, ginge jedoch mit einer deutlichen Fallzahlreduktion einher, was wiederum eine Verzerrung der Ergebnisse begünstigen könnte.

#### **6.1.4 Signifikanz vs. klinische Relevanz**

Durch die hohe zur Verfügung stehende Fallzahl war bereits im Vorfeld eine große statistische Power gewährleistet (vgl. 3.5.3 und 3.6.3). Der große Stichprobenumfang kann jedoch dazu führen, dass kleinste Unterschiede zwischen den betrachteten Gruppen als statistisch signifikant gewertet werden, auch wenn die tatsächliche Größe des beobachteten Effekts klinisch wenig relevant ist[107]. Besonders deutlich wird dies bei der Betrachtung der demographischen und morphometrischen Merkmale (vgl. Tabelle I und Tabelle VII). Bei der Bewertung der Ergebnisse ist somit ein besonderes Augenmerk auf die klinische Relevanz der beobachteten Unterschiede zu legen.

#### **6.1.5 Unkontrollierte Störfaktoren (Confounder)**

Der umfangreiche Datensatz des Registers ermöglichte es, eine Vielzahl von relevanten Covariablen zu berücksichtigen. Es existieren jedoch sowohl unberücksichtigte als auch nicht erfasste Confounder, die unsere Ergebnisse beeinflusst haben könnten[57]. Hierzu zählen zum einen die Einflussgrößen „BMI“ und „präoperative Schmerzwerte“, die, wie bereits beschrieben, aufgrund von lückenhafter Dokumentation nicht das multivariate Modell integriert werden konnten. Zum anderen sind aus der Literatur weitere Einflussgrößen bekannt, die eine Auswirkung auf den postoperativen Akutschmerz haben. Dazu gehören unter anderem psychische Komorbiditäten (insbesondere depressive Symptome und präoperative Angst) sowie Details zu den durchgeführten Eingriffen (Art der Operation, Dauer und Technik)[20,34,86,101]. Da das Register primär zur Dokumentation von Regionalanästhesieverfahren und begleitenden Komplikationen konzipiert wurde, werden die genannten Aspekte dort nicht erfasst und standen für die Regressionsanalysen dementsprechend nicht zur Verfügung.

#### **6.1.6 Weitere Limitationen**

Die Dokumentation durch die Akutschmerzdienste wird mit Abschluss der Behandlung beendet. Die langfristigen Konsequenzen einer unzureichenden Schmerzbehandlung (beispielsweise verzögerte Rehabilitation oder postoperative Schmerzchronifizierung) können anhand des Datensatzes dementsprechend nicht untersucht werden.

Abschließend muss darauf hingewiesen werden, dass es sich in dieser Studie um eine retrospektive Registeranalyse handelt sodass durch die fehlende Randomisierung ein Kausalitätsnachweis nicht möglich[121].

## 6.2 Diskussion der Ergebnisse

### 6.2.1 Demographische und morphometrische Daten

Der Vergleich der demographischen und morphometrischen Merkmale zeigt, dass Patient\*innen mit chronischem Schmerz häufiger weiblich waren und insgesamt ein höheres Lebensalter aufwiesen. Chronische Schmerzpatient\*innen hatten eine höhere ASA-Klassifikation und präoperativ lagen häufiger relevante Komorbiditäten wie Diabetes, PAVK, rheumatische Erkrankungen oder ein Tumorleiden sowie Alkohol und/oder Drogenmissbrauch vor. Erwartungsgemäß war der Gebrauch von Opioid- und Nicht-Opioid-Analgetika in der Gruppe der Patient\*innen mit chronischem Schmerz deutlich erhöht. Knapp 35% der Patient\*innen mit chronischen Schmerzen nahmen bereits vor der Operation Opioide ein, während der Anteil in der Kontrollgruppe lediglich 0,4% betrug ( $p < 0,001$ ).

Die demographischen und morphometrischen Unterschiede zwischen den Studiengruppen entsprechen weitgehend den in der Literatur beschriebenen epidemiologischen Beobachtungen für Patient\*innen mit chronischen Schmerzen. So zeigen sich in Übereinstimmung mit früheren Studien höhere Prävalenzraten chronischer Schmerzen unter älteren Patient\*innen im Vergleich zu jüngeren [25,71]. Auch die Assoziation zwischen einem erhöhten Maß an Multimorbidität (unter anderem abgebildet durch einen höheren ASA-Status) und dem Auftreten chronischer Schmerzen konnte in der vorliegenden Analyse bestätigt werden [6,23,71]. Aus der Literatur ist bekannt, dass Frauen häufiger von chronischen Schmerzen betroffen sind als Männer. Auch Adipositas (abgebildet durch einen BMI  $> 30 \text{ kg/m}^2$ ) wurde mit einer erhöhten Prävalenz chronischer Schmerzen assoziiert [35,45,71]. In unseren Daten war jedoch der BMI zwischen den untersuchten Gruppen vergleichbar.

Eine Selbstmedikation chronischer Schmerzen durch den übermäßigen Gebrauch von Alkohol und/oder anderen Drogen wird in der Literatur diskutiert [1] und findet sich in unseren Daten in einer erhöhten Prävalenz von Alkohol- und/oder sonstigem Drogenmissbrauch in der CPS-Gruppe wider.

Nicht zuletzt bleibt anzumerken, dass die im net-ra verwendete Definition chronischer Schmerzen tumorbedingte Schmerzen explizit ausschließt (siehe Anlage 7.5). Dennoch ist eine gewisse Unschärfe in der Abgrenzung tumorassoziierter von nicht-tumorassozierten chronischen Schmerzen im klinischen Alltag wahrscheinlich, insbesondere bei multimorbiden Patient\*innen mit komplexem Beschwerdebild.

In der untersuchten Studienkohorte gaben 3,3% (Teilstudie 1) beziehungsweise 2,6% (Teilstudie 2) der Patient\*innen chronische Schmerzen mit psychischen und/oder funktionellen Beeinträchtigungen an. Aus der Analyse einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe aus dem Jahr 2014 in Deutschland ergab sich je nach Definition eine Prävalenz zwischen 27% (Schmerzen, die länger als 3 Monate andauern) und 3% (Schmerzen, die funktionelle Beeinträchtigungen und eine vermehrte psychische Belastung verursachen) [41]. Nach der im net-ra verwendeten Definition chronischer Schmerzen (siehe Anlage 7.5) werden Patient\*innen, die „nur“ über anhaltende Schmerzen jedoch ohne psychische und/oder funktionelle Beeinträchtigungen berichten, nicht als chronische Schmerzpatient\*innen gewertet. Diese Patient\*innen bilden in den durchgeführten Analysen somit einen Teil der Kontrollgruppe, was dazu

geführt haben könnte, dass Unterschiede zwischen den CPS- und nonCPS-Patient\*innen geringer ausfallen.

## **6.2.2 Erste Teilstudie: Primäre und sekundäre Analyse**

Präoperativ bestehender chronischer Schmerz ist als Prädiktor für einen höheren postoperativen Akutschmerz bekannt[4,28,32,80,101]. Viele Studien beobachten postoperative Schmerzen über eine kurze Zeitspanne hinweg und betrachten vor allem mediane oder mittlere Schmerzwerte zu definierten Zeitpunkten[24,78,92]. Die im Rahmen dieser Studie durchgeführte Analyse erweitert vorausgegangene Arbeiten, indem der Verlauf der Schmerzintensität über die Zeit betrachtet und anhand eines dichotomen und klinisch relevanten Ergebnisses dargestellt wird: einer anhaltend angemessenen Schmerzkontrolle[57]. Die Untersuchung zeigt, dass sich die Zeit, die benötigt wird, um postoperativ eine adäquate Schmerzkontrolle zu erreichen, zwischen Patient\*innen mit und ohne chronischen Schmerz signifikant unterscheidet. Dies gilt sowohl nach Adjustierung der statistischen Modelle als auch im Propensity-Score-gematchten Kollektiv. Postoperative Schmerzen bilden sich bei Patient\*innen mit chronischem Schmerz langsamer zurück als in der Vergleichsgruppe und das adjustierte Risiko, keine adäquate Schmerzkontrolle zu erreichen, ist über den gesamten Beobachtungszeitraum signifikant höher.

Die genauere Betrachtung des postoperativen Schmerzverlaufs über die Zeit deckt zunächst generelle Defizite im Akutschmerzmanagement auf: Nach 24 Stunden konnte in körperlicher Ruhe für lediglich 40% aller Patient\*innen eine anhaltende Schmerzkontrolle erzielt werden, unter körperlicher Belastung belief sich der Anteil sogar nur auf knapp 20%.

Relevante Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen wurden jedoch erst mit einer Beobachtungsdauer von mehr als 24 Stunden deutlich[57]. Dies unterstreicht die Wichtigkeit einer konsequenten Schmerzerfassung und individuellen Schmerztherapie bis zum Erreichen einer adäquaten und anhaltenden Schmerzkontrolle bei Bewegung.

In Deutschland werden Patient\*innen, die sich größeren Operationen oder schmerzhaften Eingriffen unterziehen gemäß den Empfehlungen nationaler und internationaler Fachgesellschaften in der Regel durch Akutschmerzdienste betreut. Diese bieten neben Regionalanalgesieverfahren oder patientenkontrollierter intravenöser Analgesie auch eine 24-Stunden-Versorgung durch Schmerzspezialist\*innen an[20,57]. Es ist davon auszugehen, dass sich diese intensive Form der Schmerztherapie in den insgesamt eher niedrigen Schmerzwerten der Patient\*innen in unserem Netzwerk widerspiegelt. So lag der mittlere maximale Schmerz bei Bewegung am ersten postoperativen Tag für Patient\*innen ohne chronische Schmerzen bei  $3,4 \pm 2,2$  Punkten und für Patient\*innen mit chronischen Schmerzen bei  $4,0 \pm 2,5$  Punkten[57]. Studien zeigen, dass Patientinnen ohne spezialisierte Akutschmerztherapie – selbst nach kleineren Eingriffen – höhere Schmerzwerte angeben[32]. Die beobachteten Unterschiede zwischen Patient\*innen mit und ohne chronischen Schmerz würden dementsprechend wahrscheinlich auch ohne die postoperative Betreuung durch einen

Akutschmerzdienst bestehen, eventuell jedoch mit insgesamt höheren angegebenen Schmerzintensitäten[57].

Dass Patient\*innen mit chronischen Schmerzen länger unter moderaten bis starken postoperativen Schmerzen leiden, könnte diese besondere Patient\*innen Gruppe einem erhöhten Risiko für schmerzbedingte Komplikationen aussetzen[57]. Hierzu zählen beispielweise postoperative Herzinfarkte[114], eingeschränkte Mobilisierbarkeit und die damit verbundenen Risiken wie thromboembolische Ereignisse oder nosokomiale Pneumonien[94] sowie chirurgische Komplikationen[116]. Da starke und andauernde postoperative Schmerzen neuroplastische Veränderungen im zentralen Nervensystem hervorrufen können, die eine Chronifizierung von Schmerzen begünstigen[26,71], sind Patient\*innen mit chronischem Schmerz einem erhöhten Risiko für Chronifizierungsprozesse ausgesetzt[57]. Durch die präoperative Einnahme von Opioiden könnten diese Sensibilisierungsprozesse zusätzlich verstärkt werden[34,57,120]. Jüngere Studien konnten außerdem zeigen, dass für die Entstehung chronischer postoperativer Schmerzen (CPSP) nicht nur die Stärke des postoperativen Akutschmerzes relevant ist, sondern auch die Dauer und der Verlauf starker Schmerzen in den ersten Tagen nach der Operation (sogenannte „pain trajectories“)[20,86]. In einer Beobachtungsstudie mit Daten des europäischen PAIN OUT-Registers ließ sich nachweisen, dass der prozentuale Zeitanteil des ersten postoperativen Tages, an dem Patient\*innen starke postoperative Schmerzen (definiert als NRS  $\geq 6$ ) angaben, mit einem erhöhten Risiko für CPSP nach 12 Monaten assoziiert war[120]. Unter Berücksichtigung dieser Erkenntnisse könnten chronische Schmerzpatient\*innen, die in der vorliegenden Studie nachweislich mehr Zeit benötigten, um ein adäquates Schmerzniveau zu erreichen, einem zusätzlichen Risiko für die Entwicklung chronischer postoperativer Schmerzen ausgesetzt sein.

### **Weitere unabhängige Risikofaktoren**

Die durchgeführte Analyse konnte eine Reihe weiterer Risikofaktoren für länger andauernde postoperative Schmerzen identifizieren.

Hinsichtlich demographischer Risikofaktoren konnten vorangegangene Meta-Analysen zeigen, dass ein jüngeres Patient\*innen-Alter und weibliches Geschlecht mit ausgeprägten postoperativen Schmerzen (definiert als Schmerzstärke  $\geq 7$  auf 11-stufiger NRS nach Schnabel et al.) und schmerzbedingten Beeinträchtigungen assoziiert sind[4,32,101,120,123]. Geschlechtsspezifische Unterschiede in der neurobiologischen Schmerzverarbeitung und Wahrnehmung werden in der Literatur vielfach diskutiert [35,62]. Die genannten Beobachtungen konnten für die Dauer bis zum Erreichen einer anhaltenden Schmerzkontrolle in Ruhe und unter körperlicher Belastung in der vorliegenden Analyse nicht reproduziert werden: sowohl weibliches Geschlecht als auch ein jüngeres Alter der Patient\*innen waren mit einer erhöhten Chance auf das Erreichen einer adäquaten Schmerzkontrolle assoziiert.

Ein Erklärungsansatz für eine mögliche schmerztherapeutische Unterversorgung älterer Patient\*innen im Rahmen der postoperativen Akutschmerztherapie könnte ein erschwertes Schmerz-Assessment sein[20], nicht nur bedingt durch mögliche kognitive Einschränkungen, welche die Anamnese

erschweren, sondern auch weil ältere Menschen mitunter zurückhaltend sind, wenn es darum geht, ihr Schmerzempfinden und dessen Ausmaß darzulegen[6,71].

Weitere Untersuchungen zur Rolle des Geschlechts und des höheren Alters als Risikofaktoren für eine höhere postoperative Schmerzlast erscheinen vor dem Hintergrund der vorliegenden Ergebnisse erforderlich.

Je höher der ASA-Status der Patient\*innen war, desto länger litten sie unter relevanten Ruhe- und Belastungsschmerzen. Eine mögliche Erklärung hierfür konnte sein, dass das Risiko einer Unterbehandlung mit zunehmender Zahl von Begleiterkrankungen steigt[57]. Schmerzhaft Komorbiditäten – wie eine klinisch relevante pAVK oder ein vorbestehender Tumorschmerz – korrelierten ebenfalls mit einer längeren Dauer relevanter Schmerzen. Auch hier können zentrale Sensibilisierungsphänomene als Ursache angenommen werden. Insbesondere im Hinblick auf den Risikofaktor „präoperativer Tumorschmerz“ konnte im Rahmen einer früheren Studie, die postoperative Schmerzen nach einer Brustkrebsoperation untersuchte, nachgewiesen werden, dass Patient\*innen, die präoperativ unter Brustschmerzen litten, nach ihrer Operation ein höheres Risiko für schwere postoperative Schmerzen hatten[57,92].

Es ist bekannt, dass die regelmäßige präoperative Einnahme von Opioiden einen Risikofaktor für starke Schmerzen innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ darstellt[28,101]. In der durchgeführten Analyse zeigt sich, dass dieses Risiko über den ersten postoperativen Tag hinaus fortbesteht und die Zeit bis zum Erreichen einer ausreichenden sowie anhaltenden Schmerzreduktion in Ruhe und unter körperlicher Belastung bei Patient\*innen mit chronischem Opioidkonsum verlängert ist[57]. Interessanterweise schien der regelmäßige präoperative Gebrauch von Nicht-Opioid-Analgetika das Erreichen einer angemessenen Schmerzkontrolle in körperlicher Ruhe und bei Belastung zu fördern, wobei der nachgewiesene Effekt nur für den postoperativen Ruheschmerz auch statistisch signifikant war.

Dass die präoperative Einnahme von NSAID einen Effekt auf die postoperative Schmerzlast hat, konnte bereits in einer vorangegangenen Studie gezeigt werden. Zhang et al. demonstrierten in einer multizentrischen randomisierten Studie, dass die präoperative NSAID-Einnahme vor Durchführung einer Hüft-Arthroskopie (HAS) zur Therapie eines femoroacetabulären Impingements, mit einem reduzierten postoperativen Schmerzniveau (in Ruhe und unter körperlicher Belastung) an den ersten drei postoperativen Tagen einherging[124]. Als möglicher Erklärungsansatz wird diskutiert, dass die präoperative Einnahme von NSAID ein frühzeitigeres Erreichen einer steady-state-Konzentration ermöglicht, die zu einer besseren Analgesie führt[124]. Weitere Studien, die einen möglichen protektiven Einfluss einer präoperativen NOPA-Einnahme auf den postoperativen Akutschmerz untersuchen, erscheinen somit sinnvoll.

Der stetige medizinische Fortschritt in der Behandlung akuter perioperativer Schmerzen[76] manifestiert sich auch in den Ergebnissen dieser Analyse: Ein späteres Anlagejahr war sowohl in

körperlicher Ruhe als auch unter Belastung mit einer kürzeren Dauer bis zum Erreichen einer adäquaten Schmerzkontrolle assoziiert.

### **6.2.3 Zweite Teilstudie: Primäre und sekundäre Analyse**

Inadäquat therapierte postoperative Schmerzen können die Atmung, den Schlaf und die Mobilisation beeinträchtigen[20,31,101]. Eine frühzeitige postoperative Mobilisierung verringert wiederum das Risiko postoperativer Komplikationen und verkürzt die Verweildauer im Krankenhaus[61,111], wohingegen eine prolongierte Bettruhe mit einem erhöhten Risiko für pulmonale sowie thromboembolischen Komplikationen, abnehmender Muskelkraft und vermehrter Insulinresistenz einhergeht[37]. In einer systematischen Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2025 konnten neben der postoperativen Schmerzintensität in Ruhe und bei Bewegung (nach 12, 24 und 72 Stunden) auch die Zeit bis zur Mobilisierung als zuverlässiger Endpunkt identifiziert werden, um das Wohlbefinden von Patient\*innen zu bewerten[74]. Ein wichtiges Ziel des postoperativen Managements ist es deshalb, eine frühzeitige Mobilisierung zu ermöglichen[14,27,103]. Vorangegangene Studien haben vor allem den Zusammenhang zwischen dem Risikofaktor „vorbestehender chronischer Schmerz“ und dem Auftreten starker peri- und postoperativer Schmerzen untersucht[101,123]. Dabei wurde zumeist auch das Risiko einer weiteren Schmerzchronifizierung berücksichtigt[20,26,34]. Dass chronische Schmerzpatient\*innen aufgrund des erhöhten Risikos für starke postoperative Schmerzen auch ein höheres Risiko für schmerzbedingte Einschränkungen physiologischer Funktionen aufweisen, scheint naheliegend. In einer großen multizentrischen Studie konnten Schnabel et al. zeigen, dass starker postoperativer Schmerz am ersten postoperativen Tag (definiert als größter Schmerz seit der Operation  $\geq 7$  Punkte auf der NRS) vermehrt zu schmerzbedingten Beeinträchtigungen in der körperlichen Aktivität führt[101]. Rivas et al. gelang in einer Studie aus dem Jahr 2022 der Nachweis, dass Patient\*innen nach abdominal-chirurgischen Eingriffen umso länger ins Sitzen oder Stehen mobilisiert werden konnten, je niedriger die durchschnittlichen Schmerzscores waren[94].

Studien, die das Auftreten postoperativer Einschränkungen bei chronischen Schmerzpatient\*innen untersuchen, sind rar. Erlenwein et al. (2016) konnten für Patient\*innen nach unilateralem Hüftgelenkersatz nachweisen, dass präoperativer chronischer Schmerz einen unabhängigen Risikofaktor für eine verzögerte Mobilisation am siebten postoperativen Tag darstellt[24]. Nach endoprothetischem Kniegelenkersatz zeigten Patient\*innen mit koexistierenden Kreuzschmerzen im 2-Jahres-Follow-Up eine geringere Funktionalität des Kniegelenks sowie vermehrte Einschränkungen der generellen körperlichen Funktionsfähigkeit und eine geringere Erholung der psychischen Gesundheit[12].

Ziel der zweiten Teilstudie war es deshalb, einen möglichen Einfluss präoperativ bestehender chronischer Schmerzen auf postoperative subjektiv empfundene funktionelle Einschränkungen in einem großen Kollektiv zu überprüfen und diesen Einfluss anhand der Dauer bis zum Erreichen einer anhaltenden Beschwerdefreiheit zu quantifizieren. Zusätzlich sollte die Mobilisierbarkeit von

Patient\*innen mit und ohne chronische Schmerzen ins Gehen (anhaltende Gehfähigkeit) anhand einer standardisierten Mobilisierungsskala objektiviert werden.

Die Ergebnisse der Analyse zeigen, dass sich die Zeit, die benötigt wird, um schmerzbedingte Beeinträchtigungen postoperativ anhaltend zu überwinden, zwischen Patient\*innen mit und ohne chronischen Schmerz signifikant unterscheidet. Die Chance, eine anhaltende Beeinträchtigungsfreiheit zu erreichen, war während des Beobachtungszeitraums in der Gruppe ohne vorbestehende chronische Schmerzen 19% höher als in der Vergleichsgruppe. Ein wesentlicher Erkenntnisgewinn lag auch in der zweiten Teilstudie darin, dass ein Beobachtungszeitraum gewählt werden konnte, der über die ersten 24 Stunden postoperativ hinausging: Während nach 48 Stunden in beiden Gruppen knapp 70% der Patient\*innen eine andauernde Beeinträchtigungsfreiheit erreicht hatten, lag der prozentuale Anteil in der nonCPS-Gruppe nach 72 Stunden bei bereits 81,1% und in der CPS-Gruppe bei lediglich 76,5%. Klinisch relevante Gruppenunterschiede kamen dementsprechend erneut erst nach einem Beobachtungszeitraum von mehr als 24 Stunden zur Darstellung und wären bei der Beschränkung des Beobachtungszeitraums auf den ersten postoperativen Tag nicht erfasst worden.

Für die Interpretation der Ergebnisse zu den schmerzbedingten Beeinträchtigungen ist die Einschränkung der Bewegungsfähigkeit von besonderer Bedeutung, denn diese repräsentiert den Großteil der dokumentierten Beeinträchtigungen. 27,1% der CPS-Patient\*innen und 20,2% der nonCPS-Patient\*innen gaben während ihres Behandlungszeitraums mindestens eine schmerzbedingte Einschränkung der Bewegungsfähigkeit an, wohingegen Beeinträchtigungen des Schlafs und der Atmung nur in maximal 6% der Fälle vorlagen. Der Wert der adjustierten Hazard Ratio für die aggregierte Variable entspricht daher im Wesentlichen der adjustierten Hazard Ratio für die schmerzbedingte Beeinträchtigung der Mobilisation.

Die „Zeit bis zum Erreichen einer anhaltenden Gehfähigkeit“ konnte als objektives Maß für die individuelle Mobilisierbarkeit analysiert werden. Die Ergebnisse zeigen, dass chronische Schmerzpatient\*innen nicht nur subjektiv stärker beeinträchtigt waren, sondern auch objektiv länger brauchten, um eine konstante Mobilisationsfähigkeit ins Gehen zu erzielen: die mediane Dauer unterschied sich zwischen den Gruppen um 22 Stunden.

Limitiert wird die Aussagekraft der Analyse dadurch, dass im net-ra Register kein präoperativer Mobilisierungsgrad erfasst wird. Chronischer Schmerz geht mit einer höheren Multimorbidität einher[71], welche wiederum mit einem gesteigerten Risiko für Immobilität assoziiert ist[66,99]. Dementsprechend erscheint es möglich, dass in der Gruppe der Patient\*innen mit chronischem Schmerz bereits präoperativ ein erhöhter Anteil an Personen mit anhaltend eingeschränkter Mobilisierbarkeit vorlag. Wie groß dieser Anteil ist und welchen Einfluss der präoperative Mobilisierungsgrad auf die postoperative Mobilisierbarkeit hat, konnte anhand der Datengrundlage des Registers jedoch nicht untersucht werden.

Die Studie offenbart, dass sich fast ein Drittel der CPS-Patient\*innen durch postoperative Schmerzen in der Mobilisation eingeschränkt fühlte. Eine genauere Betrachtung der mittleren Schmerzwerte in Ruhe

und unter Belastung, die in Teilstudie 1 analysiert (vgl. 4.1.4) und auch für das Studienkollektiv der zweiten Teilstudie berechnet wurden (vgl.5.2.1), zeigt jedoch, dass das Schmerzniveau postoperativ insgesamt eher niedrig und der Unterschied zwischen den Gruppen nach klinischen Gesichtspunkten eher gering war (NRS <1 Punkt). Diese Beobachtung legt die Vermutung nahe, dass insbesondere bei Patient\*innen mit chronischem Schmerz zusätzliche Faktoren die postoperative Rehabilitation erschweren könnten. Hierzu zählen unter anderem psychische Aspekte, zu denen insbesondere dysfunktionale „Schmerzkognitionen“ zählen. Schmerzkatastrophisierung oder schmerzbedingte Bewegungsangst, die bei chronischen Schmerzpatient\*innen häufig auftreten[70,106], könnten die postoperative Mobilisationsfähigkeit negativ beeinflussen[9,12,108]. Weitere Forschung ist notwendig, um zu identifizieren, welche Faktoren die Mobilisierbarkeit von Patient\*innen mit chronischem Schmerz bestimmen und welche Maßnahmen zur Verbesserung der Mobilisierung wirksam sein könnten.

Erschwert wird die Vergleichbarkeit von Studien jedoch dadurch, dass es bisher keine allgemein gültige und eindeutige Definition des Begriffs „adäquate postoperative Mobilisierung“ gibt. Dieser kann sowohl die Mobilisation an die Bettkante, in den Stuhl, ins Stehen, ins (selbstständige) Gehen bis hin zu Treppensteigen umfassen. Bereits die Zeit, die Patienten außerhalb einer liegenden Position verbringen, scheint einen Einfluss auf den Genesungsverlauf zu haben. Turan et al. konnten 2023 in einer retrospektiven Single-Center-Observationsstudie, in der Patient\*innen innerhalb der ersten 48 Stunden postoperativ mit einem Akzelerometer ausgestattet wurden, zeigen, dass ein inverser Zusammenhang zwischen der Verlängerung der Mobilisationszeit und dem Auftreten von schweren Komplikationen (Myokardschaden, Schlaganfall, Ileus, pulmonale und thrombembolische Komplikationen sowie Krankenhausmortalität) sowie der Krankenhausverweildauer besteht, wobei Mobilisation dadurch definiert wurde, dass sich die Patienten entweder in einer aufrechten Körperhaltung von 90° befanden oder eine Gehhaltung einnahmen[115]. Um sich für zukünftige Studien auf einen definierten Endpunkt zu einigen und somit eine bessere Vergleichbarkeit zu ermöglichen, könnten zunächst „Meilensteine“ der postoperativen Mobilisation definiert und auf ihre prognostische Relevanz (beispielsweise im Hinblick auf Komplikationen oder die Liegedauer) untersucht werden. Der prognostisch relevanteste „Meilenstein“ könnte in weiterführenden Studien als Referenz für eine „adäquate postoperative Mobilisierung“ gelten.

Dass chronische Schmerzpatient\*innen länger unter schmerzbedingten Beeinträchtigungen der Mobilisation sowie einer verzögerten Mobilisation leiden, könnte das Risiko dieser Gruppe für postoperative Komplikationen erhöhen[94]. Wenn die länger anhaltende schmerzbedingte Einschränkung der Mobilisationsfähigkeit letztendlich dazu führt, dass physiotherapeutische und rehabilitative Maßnahmen nicht ausreichend toleriert werden und entfallen, könnte auch die Langzeitrehabilitation von CPS-Patient\*innen deutlich erschwert sein[14,20], was zu andauernden Funktionseinschränkungen im Alltag führen könnte. Boyle et al. konnten bereits zeigen, dass 12 und 24

Monaten nach Kniegelenkersatz Patient\*innen mit vorbestehenden chronischen Kreuzschmerzen stärker unter alltagsrelevanten Funktionseinschränkungen litten als die Vergleichsgruppe[12].

Die zweite Teilstudie zeigt außerdem, dass chronische Schmerzpatient\*innen länger und häufiger unter schmerzbedingten Beeinträchtigungen des Schlafs leiden als die Vergleichsgruppe. Insgesamt berichteten jedoch deutlich weniger Patient\*innen über eine schmerzbedingte Verminderung der Schlafqualität als über Mobilisationseinschränkungen: Lediglich 6% der CPS-Patient\*innen und nur 2% der nonCPS-Patient\*innen gaben an, sich durch postoperative Schmerzen in ihrem Schlaf gestört zu fühlen. Generell gilt, dass Bewegungen im Schlaf nicht kontrollierbar sind und durch unkontrollierte Bewegungen hervorgerufene Schmerzen die Schlafarchitektur stören können. Interessanterweise lag in einer Studie von García-Lopez et al. (2021) der mediane Schmerzwert, der am ersten postoperativen Tag mit einer Beeinträchtigung des Schlafs assoziiert war, bei 2 Punkten auf der numerischen Ratingskala (NRS) und war damit um 2 Punkte niedriger als derjenige, der mit einer Interferenz von Aktivitäten im Bett angegeben wurde (4 Punkte)[28]. Dass in unserem Kollektiv dennoch insgesamt nur sehr wenig Patient\*innen eine schmerzbedingte Beeinträchtigung des Schlafs angaben, von denen mehr als doppelt so viele präoperativ unter chronischen Schmerzen litten, weist darauf hin, dass neben der reinen Schmerzintensität weitere Faktoren eine Rolle für die subjektive Bewertung und wahrgenommene Beeinträchtigung der Schlafqualität spielen. Auch in diesem Zusammenhang könnten kognitive und emotionale Aspekte, insbesondere schmerzbezogene Kognitionen oder individuelle Bewältigungsstrategien von Bedeutung sein: Chronische Schmerzpatient\*innen weisen häufig ein erhöhtes Maß an Disstress auf und neigen – wie bereits beschrieben – zu katastrophisierenden Gedanken, die zu einer verstärkten Schmerzwahrnehmung und verminderten Frustrationstoleranz führen können[33,70,78]. Weiterhin liegen häufig psychische Komorbiditäten wie Depressionen, Angst- oder Panikstörungen vor[70,106], die mit Ein- und Durchschlafschwierigkeiten assoziiert sind[96]. Psychische Faktoren und Komorbiditäten könnten dementsprechend dazu beitragen, dass chronische Schmerzpatient\*innen sich häufiger und länger in ihrem Schlaf beeinträchtigt fühlen als die Vergleichsgruppe. Eine therapeutische Möglichkeit für den Umgang mit schmerzbedingten Schlafstörungen könnte in der Anwendung nicht-medikamentöser Analgesie-Verfahren liegen. Hierzu zählen beispielsweise Entspannungs- oder Hypnosetechniken, das Erlernen von Stressbewältigungsstrategien oder Psychoedukation. Welche Verfahren an dieser Stelle besonders geeignet sind, muss in Zukunft erforscht werden.

Eine postoperativ länger anhaltende Beeinträchtigung der Schlafqualität kann zu Erschöpfungszuständen führen und könnte Patient\*innen mit chronischem Schmerz somit einem erhöhten Risiko für depressive Verstimmungen aussetzen sowie die Mobilisierbarkeit über eine Zunahme des Disstress weiter reduzieren[14,20,110].

Erstaunlicherweise war ein präoperativ bestehender chronischer Schmerz mit einer kürzeren Dauer bis zum Erreichen einer beeinträchtigungsfreien Atmung assoziiert. Dieses Ergebnis weicht maßgeblich von den bisherigen Erkenntnissen ab. Angesichts der sehr niedrigen Zahl der Beobachtungen (für lediglich 1,6% des gesamten Studienkollektivs wurde während des Behandlungszeitraums überhaupt eine schmerzbedingte Beeinträchtigung der Atmung dokumentiert) und der geringen Effektstärke scheint hier eine äußerst vorsichtige Interpretation geboten.

Herz- und thoraxchirurgische Operationen, die mit potenziell sehr schmerzhaften Sterno- oder Thorakotomien und einem entsprechend höheren Risiko für schmerzbedingte Beeinträchtigungen der Atmung einhergehen[11], waren im untersuchten Patient\*innenkollektiv selten (vgl. Tabelle VII). Um die Aussagekraft und Reproduzierbarkeit des genannten Ergebnisses zu überprüfen, sollten weiterführende Studien an einem für die Fragestellung besser geeigneten Studienkollektiv mit einer höheren Zahl an Beobachtungen durchgeführt werden.

Aus der Analyse des postoperativen Sedierungsgrades geht hervor, dass chronischer Schmerz postoperativ einen Risikofaktor für eine längere Dauer bis zum Erreichen einer anhaltend vollen Vigilanz darstellt. Chronische Schmerzpatient\*innen benötigen in der post- und perioperativen Akutschmerztherapie nachweislich höhere Opioid-Dosierungen, um eine suffiziente Schmerztherapie zu erreichen[93]. Der Einsatz potenterer Analgetika in höheren Dosierungen kann wiederum mit stärkeren Nebenwirkungen – inklusive sedierender Effekte – einhergehen und sich dementsprechend auf die postoperative Vigilanz auswirken[10,11]. Die vorliegenden Daten zeigen, dass postoperativ bei 25% der CPS-Patient\*innen zusätzlich zum Regionalanästhesieverfahren oder zur iv-PCA eine Medikation mit Opioid-Analgetika bestand. Mit lediglich 12% war der Anteil unter den nonCPS-Patient\*innen weniger als halb so groß. Zusätzlich erhielten von vornherein perioperativ mehr Patient\*innen in der CPS-Gruppe eine iv-PCA (5% vs. 2%). Eine verzögerte adäquate Schmerzkontrolle unter CPS-Patient\*innen, wie sie in der ersten Teilstudie nachgewiesen werden konnte, könnte einen vermehrten Einsatz von Opioid-Analgetika über einen längeren Zeitraum bedingen und konsekutiv zu prolongierten Sedierungseffekten führen.

Eine im stationären Verlauf protrahierte Einschränkung der Vigilanz könnte die postoperative Rehabilitation zusätzlich erschweren und das Komplikationsrisiko weiter verstärken.

Eingeschränkt wird die Belastbarkeit der Ergebnisse dadurch, dass bezogen auf die analgetische Medikation keine genauen Angaben zu verwendeten Wirkstoffen und Dosierungen berücksichtigt werden konnten. Somit ist insbesondere bei chronischen Schmerzpatient\*innen mit analgetischer Vormedikation der tatsächliche postoperative Mehrbedarf schwer abzugrenzen. Ergänzende Studien, in denen Details zur gewählten Analgesie umfassend berücksichtigt werden, scheinen für die Zukunft sinnvoll.

### **Weitere unabhängige Risikofaktoren**

In den vorliegenden multivariaten Regressionsanalysen konnten eine Vielzahl weiterer Faktoren identifiziert werden, die sich auf die Dauer bis zum Erreichen einer anhaltenden

Beeinträchtigungsfreiheit (der Mobilisation, des Schlafs und der Atmung) sowie einer anhaltenden Gehfähigkeit auswirken.

Zu diesen unabhängigen Risikofaktoren zählen nicht nur soziodemographische Merkmale wie höheres Patient\*innenalter und männliches Geschlecht, sondern auch ein höherer ASA-Status und unterschiedliche Komorbiditäten wie ein vorbestehender Tumorschmerz, eine klinisch relevante PAVK sowie Alkohol- und/oder Drogenabusus. Es erscheint plausibel, dass die genannten Risikofaktoren, die mit einer verlängerten Dauer bis zum Erreichen einer adäquaten Schmerzkontrolle einhergingen (vgl. 5.1.2 und 5.2.2 sowie 6.2.2), auch mit länger andauernden schmerzbedingten Beeinträchtigungen und einer verzögerten Mobilisation assoziiert sind.

Darüber hinaus gehen ein höheres Patient\*innenalter, Komorbidität (insbesondere kardiovaskuläre Vorerkrankungen) und eine bereits präoperativ herabgesetzte körperliche Leistungsfähigkeit (die sich meist auch in einem höheren ASA-Status widerspiegelt) per se mit einem erhöhten Risiko für eine prolongierte postoperative Rehabilitation und eine verzögerte Wiederherstellung des präoperativen Aktivitätsniveaus einher[91].

Bemerkenswerterweise konnte auch in der zweiten Teilstudie ein positiver Effekt einer regelmäßigen präoperativen NOPA-Einnahme auf die Dauer bis zum Erreichen einer anhaltenden Beeinträchtigungsfreiheit und einer adäquaten Mobilisationsfähigkeit festgestellt werden. Die zugrunde liegenden Mechanismen sind unklar, möglich wäre, dass präoperativ eingenommene Nicht-Opioid-Analgetika auch postoperativ weiter verabreicht werden und über das rasche Erreichen einer Steady-State-Konzentration[124] sowie antiphlogistische Effekte eine Zusatzwirkung entfalten. Nach Durchführung der Sensitivitätsanalyse verlor aber auch dieser Einflussfaktor seine statistische Signifikanz.

Ein späteres Operationsjahr war mit einer höheren Chance assoziiert, eine anhaltende Beeinträchtigungsfreiheit zu erreichen. Auf diese Weise spiegelt es die medizinische Entwicklung der letzten Jahre wider: Fortschritte in der Akutschmerztherapie, welche verbesserte technische Verfahren sowie überarbeitete Leitlinien und Verfahrensanweisungen umfassen, ermöglichen eine gezieltere und wirksamere Schmerztherapie[76,86]. Diese verbessert die Schmerzkontrolle und geht höchstwahrscheinlich konsekutiv mit geringeren schmerzbedingten funktionellen Beeinträchtigungen einher. Die zunehmende Entwicklung schonenderer und minimal-invasiver Operationstechniken trägt ebenfalls dazu bei, die postoperative Schmerzlast zu reduzieren[81]. Erstaunlicherweise lag die Hazard Ratio für das Anlagejahr in der Analyse der postoperativen Mobilisationsfähigkeit bei 0,98. Mit jedem späteren Operationsjahr ergab sich somit eine geringere Wahrscheinlichkeit, eine adäquate Mobilisationsfähigkeit ins Gehen zu erreichen. Obwohl in den letzten Jahrzehnten ein vermehrtes Bewusstsein für die Relevanz einer frühzeitigen postoperativen Mobilisation entstanden ist (beispielhaft wäre an dieser Stelle die Etablierung des „Fast-Track“-Konzeptes in der Chirurgie zu nennen)[103], spiegeln die daraus resultierenden Bemühungen sich nicht in unserer Analyse wider. Eine mögliche Ursache könnte der in den letzten Jahren deutlich progrediente Mangel an Pflegefachkräften sein[50],

da eine zeitgerechte Mobilisation der Patient\*innen häufig Anleitung und Hilfestellung erfordert. Ob es sich bei dieser Beobachtung tatsächlich um ein reproduzierbares Ergebnis handelt, könnte in weiteren Studien untersucht werden.

Bei der Interpretation der Effekte der genannten Covariablen muss jedoch berücksichtigt werden, dass die statistischen Modelle darauf ausgerichtet wurden, den Einfluss chronischer Schmerzen auf die gewählten Endpunkte möglichst gut zu schätzen. Die Analyse der Effekte für die oben genannten Covariablen würde die Anpassung eigenständiger statistischer Modelle bedingen, die geeignet sind, diese veränderten Fragestellungen adäquat zu adressieren.

## 6.3 Beantwortung der Fragestellung

1. *Beeinflusst chronischer Schmerz postoperativ die Dauer bis zum Erreichen einer anhaltend adäquaten Schmerzkontrolle (entsprechend <4 Punkten auf der 11-stufigen numerischen Schmerzbewertungsskala) in körperlicher Ruhe und unter körperlicher Belastung?*

Präoperativ bestehender chronischer Schmerz konnte als Risikofaktor für eine längere Dauer bis zum Erreichen einer adäquaten Schmerzkontrolle identifiziert werden. Diese Beobachtung konnte sowohl für die postoperative Schmerzbelastung in körperlicher Ruhe als auch bei Bewegung gemacht werden. Patient\*innen ohne chronischen Schmerz wiesen eine 42% höhere Chance auf, eine anhaltende Schmerzkontrolle in körperlicher Ruhe zu erreichen. Unter körperlicher Belastung war ihre Chance auf anhaltende Schmerzkontrolle sogar um 65% erhöht.

2. *Weisen Patient\*innen mit chronischem Schmerz während eines postoperativen Beobachtungszeitraums von zehn Tagen eine im Mittel höhere Schmerzlast auf als Patient\*innen ohne chronischen Schmerz?*

Für Patient\*innen mit chronischem Schmerz konnte eine im Mittel höhere Schmerzbelastung nachgewiesen werden. Sowohl für den maximalen Ruhe- als auch Belastungsschmerz lag das arithmetische Mittel in der CPS-Gruppe an allen beobachteten postoperativen Tagen (Tag 0-10) höher als in der nonCPS-Gruppe.

3. *Hat präexistierender chronischer Schmerz postoperativ einen Einfluss auf die Dauer bis zum Erreichen einer andauernden schmerzbedingten Beeinträchtigungsfreiheit hinsichtlich postoperativer Mobilisation, Schlaf und Atmung?*

Chronischer Schmerz konnte als Risikofaktor für eine längere Dauer bis zum Erreichen einer schmerzbedingten Beeinträchtigungsfreiheit identifiziert werden. Die gemeinsame Betrachtung der drei physiologischen Funktionen Mobilisation, Schlaf und Atmung mithilfe des aggregierten Parameters zeigte eine 19% höhere Wahrscheinlichkeit für die nonCPS-Gruppe, eine anhaltende Beeinträchtigungsfreiheit zu erzielen. Die isolierte Betrachtung der einzelnen Funktionsbereiche ergab, dass Patient\*innen ohne chronischen Schmerz eine um 18% höhere Chance hatten, sich anhaltend ohne schmerzbedingte Beeinträchtigung bewegen zu können. Die Chance, schmerzbedingte Beeinträchtigungen des Schlafs anhaltend zu überwinden, war um 10% erhöht. Das Vorliegen eines chronischen Schmerzsyndroms hatte keinen Einfluss auf die Dauer, die benötigt wurde, schmerzbedingte Beeinträchtigungen der Atmung nachhaltig zu überwinden.

4. *Benötigen Patient\*innen mit chronischem Schmerz postoperativ mehr Zeit, um eine anhaltende Gehfähigkeit zu erreichen?*

Patient\*innen mit chronischem Schmerz benötigen mehr Zeit, um eine beständige Gehfähigkeit zu erreichen. Zu jedem Zeitpunkt des Beobachtungszeitraums war die Wahrscheinlichkeit, eine anhaltende Gehfähigkeit zu erreichen, für Patient\*innen ohne chronischen Schmerz um 27% höher.

5. *Ist chronischer Schmerz postoperativ ein Risikofaktor für eine längere Dauer bis zum Erreichen einer anhaltend vollen Vigilanz?*

Chronischer Schmerz erwies sich als möglicher Risikofaktor für eine längere Dauer bis zum Erreichen einer anhaltend vollen Vigilanz. Die Wahrscheinlichkeit einen Sedierungsgrad  $<2$  und damit eine adäquate Wachheit zu erreichen, war für Patient\*innen ohne chronische Schmerzen 8% höher als für Patient\*innen mit vorbestehenden chronischen Schmerzen.

## 6.4 Fazit und Ausblick

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass Patient\*innen mit präoperativ bestehenden chronischen Schmerzen unter stärkeren postoperativen Schmerzen leiden als die Vergleichsgruppe. Ihre Schmerzen dauern länger an und führen über einen längeren Zeitraum zu schmerzbedingten Beeinträchtigungen physiologischer Funktionen. Patient\*innen mit chronischem Schmerz benötigen postoperativ mehr Zeit, um dauerhaft ins Gehen mobilisiert zu werden und eine anhaltend volle Vigilanz zu erreichen.

Inadäquat behandelte postoperative Schmerzen, die zu schmerzbedingten Funktionsbeeinträchtigungen führen, setzen Patient\*innen einem höheren Risiko für postoperative Komplikationen aus [14,20,27,94]. Die Ergebnisse unserer Analysen weisen darauf hin, dass chronische Schmerzpatient\*innen von diesen Risiken besonders stark betroffen sein könnten. Kliniker\*innen, die die postoperative Schmerzbehandlung durchführen, sollten daher die speziellen Bedürfnisse von Patienten mit chronischen Schmerzen berücksichtigen und Patient\*innen, die eine unzureichende postoperative Schmerzbehandlung erfahren, besondere Aufmerksamkeit schenken.

Die aktuelle S3-Leitlinie zur Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen weist ausdrücklich darauf hin, dass chronische Schmerzpatient\*innen einem erhöhten Risiko für starke postoperative Schmerzen und erneute Chronifizierungsprozesse ausgesetzt sind und empfiehlt die konsequente präoperative Identifizierung dieser Risikopatient\*innen. Konkrete Handlungsanweisungen zum postoperativen Umgang mit chronischen Schmerzpatient\*innen sind, vermutlich aufgrund fehlender Evidenz, bisher kein Inhalt der Leitlinie. Dies unterstreicht die Notwendigkeit weiterer Forschungsbemühungen zu den besonderen Bedürfnissen dieser Patient\*innengruppe, zur Wirksamkeit von perioperativen Interventionen und zur Optimierung bestehender Therapiestrategien.

Um eine mögliche schmerztherapeutische Unterversorgung zu detektieren und ihr zügig entgegenzusteuern, ist ein regelmäßiges postoperatives Schmerzassessment von besonderer Bedeutung. Die Resultate durchgeführter Schmerzerfassungen sind jedoch zum Teil nur unregelmäßig und unvollständig dokumentiert [20,125]. Für künftige Versorgungsprozesse erscheint es deshalb erstrebenswert, der sorgfältigen Dokumentation im klinischen Alltag eine hohe Priorität einzuräumen. Auf diese Weise können innerhalb der interdisziplinären Schmerztherapie Koordinations- und Verständigungsprobleme reduziert und die Qualität der Schmerztherapie sowie Zufriedenheit der Patient\*innen verbessert werden [20,64].

Gestützt auf die Kenntnis weiterer Risikofaktoren könnten Patient\*innen mit einem erhöhten Risiko für ausgeprägte und langanhaltende postoperative Schmerzen frühzeitig identifiziert werden. Die Kenntnis etablierter Risikofaktoren erlaubt eine differenzierte klinische Beobachtung, erhöht die Sensibilität des medizinischen Personals gegenüber postoperativen Schmerzen und schmerzbedingten Beeinträchtigungen und ermöglicht eine gezieltere Behandlung. Mittel- und langfristig könnten auf Grundlage bekannter Risikofaktoren zudem nachhaltige Strategien entwickelt werden, die zu einer

Risikoreduktion führen. Dabei sollten mögliche Präventionsmaßnahmen nicht nur medizinische Interventionen, sondern auch gesellschaftliche und sozialpolitische Veränderungen umfassen.

## 7. Anlage

### 7.1 Ergänzendes Datenmaterial

**Tabelle XIII:** Ergebnisse univariater Cox-Regressionsanalysen zur Untersuchung möglicher Einflussfaktoren auf die Dauer bis zum Erreichen konstanter Schmerzkontrolle (NRS <4) in Ruhe und unter körperlicher Belastung

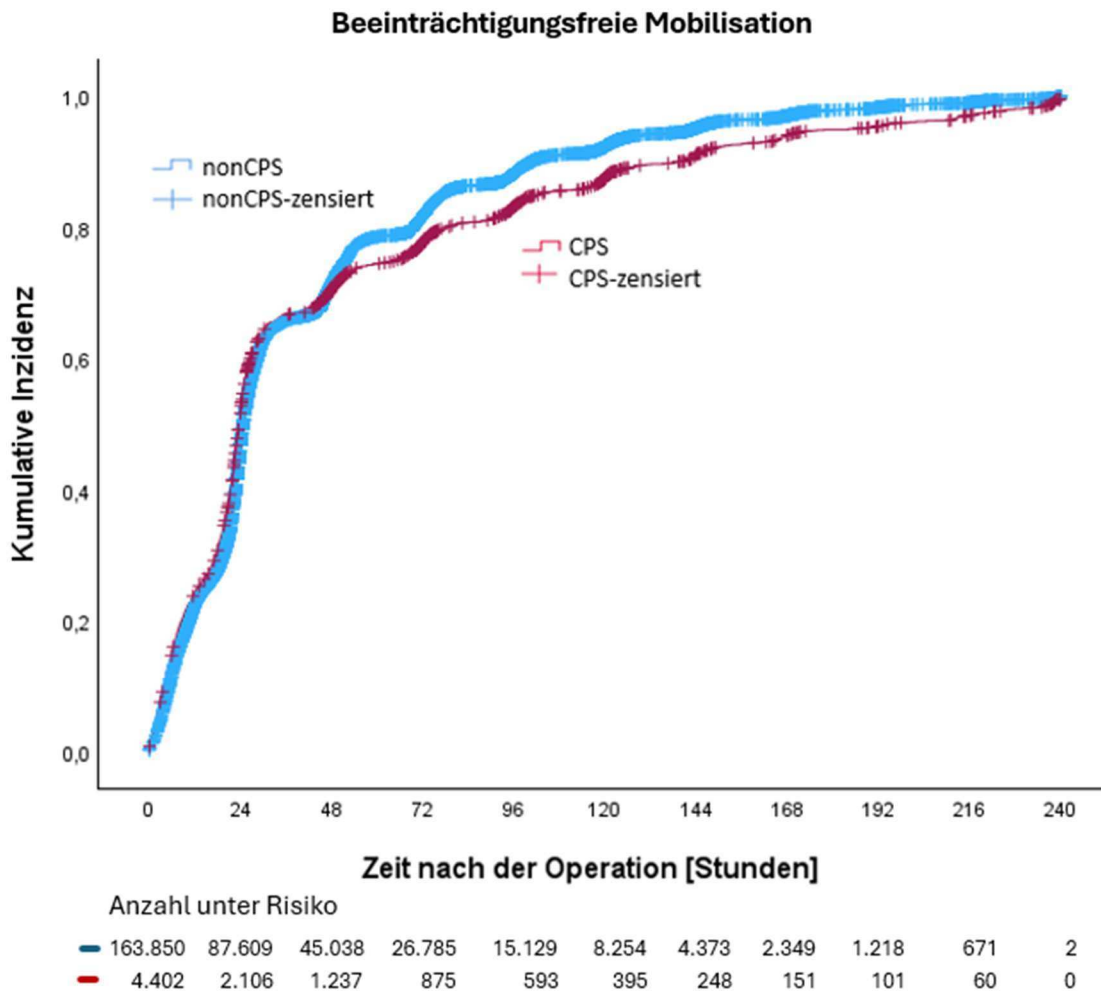
Einflussfaktor	Ruheschmerz (NRS)		Belastungsschmerz (NRS)	
	HR (95% KI)	p-Wert	HR (95% KI)	p-Wert
<b>NonCPS</b>	<b>1,44</b> (1,39-1,49)	<b>&lt;0,001</b>	<b>1,65</b> (1,57-1,72)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Zentrumscode</b>		<b>&lt;0,001</b>		<b>&lt;0,001</b>
<b>Anlagejahr</b>	1,050 (1,048-1,052)	<b>&lt;0,001</b>	1,046 (1,044-1,048)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Weibliches Geschlecht</b>	1,08 (1,06-1,09)	<b>&lt;0,001</b>	1,08 (1,07-1,10)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Alter</b>	0,996 (0,995-0,996)	<b>&lt;0,001</b>	0,995 (0,995-0,996)	<b>&lt;0,001</b>
<b>ASA</b>		<b>&lt;0,001</b>		<b>&lt;0,001</b>
<i>ASA 1</i>	Referenz		Referenz	
<i>ASA 2</i>	0,76 (0,74-0,77)	<b>&lt;0,001</b>	0,72 (0,70-0,74)	<b>&lt;0,001</b>
<i>ASA 3</i>	0,63 (0,61-0,64)	<b>&lt;0,001</b>	0,57 (0,56-0,59)	<b>&lt;0,001</b>
<i>ASA 4</i>	0,54 (0,51-0,58)	<b>&lt;0,001</b>	0,50 (0,47-0,54)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Vorbestehender Tumorschmerz</b>	0,61 (0,53-0,70)	<b>&lt;0,001</b>	0,47 (0,39-0,58)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Diabetes</b>	0,90 (0,88-0,91)	<b>&lt;0,001</b>	0,92 (0,90-0,94)	<b>&lt;0,001</b>
<b>PAVK</b>	0,74 (0,70-0,79)	<b>&lt;0,001</b>	0,87 (0,81-0,94)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Rheuma</b>	0,79 (0,71-0,88)	<b>&lt;0,001</b>	0,88 (0,77-1,01)	<b>0,065</b>
<b>Alkohol- und/oder Drogenabusus</b>	0,93 (0,87-0,99)	<b>0,018</b>	0,81 (0,75-0,87)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Präoperativ Opioide &gt;1 Monat</b>	0,63 (0,60-0,67)	<b>&lt;0,001</b>	0,54 (0,51-0,58)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Präoperativ NOPA &gt; 1 Monat</b>	0,71 (0,66-0,77)	<b>&lt;0,001</b>	0,56 (0,51-0,64)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Präoperativer Ruheschmerz (NRS)</b>	1,03 (1,02-1,04)	<b>&lt;0,001</b>	1,05 (1,04-1,06)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Präoperativer Belastungsschmerz (NRS)</b>	1,03 (1,03-1,04)	<b>&lt;0,001</b>	1,04 (1,04-1,05)	<b>&lt;0,001</b>

HR (Hazard Ratio), 95% KI (95%-Konfidenzintervall), BMI (Body-Mass-Index), ASA (American Society of Anaesthesiologists), PAVK (Periphere arterielle Verschlusskrankheit), NRS (Numerische-Rating-Skala), nonCPS (Patient\*innen ohne chronischen Schmerz)

**Tabelle XIV:** Ergebnisse univariater Cox-Regressionsanalysen zur Untersuchung potenzieller Einflussfaktoren auf die Dauer bis zum Erreichen anhaltender Beeinträchtigungsfreiheit (bezüglich Mobilisation, Schlaf, Atmung)

Einflussfaktor	Beeinträchtigungsfreiheit (aggregierter Parameter)		Beeinträchtigungsfreie Mobilisation		Beeinträchtigungsfreier Schlaf		Beeinträchtigungsfreie Atmung	
	HR (95% KI)	p-Wert	HR (95% KI)	p-Wert	HR (95% KI)	p-Wert	HR (95% KI)	p-Wert
NonCPS	1,10 (1,39-1,49)	<0,001	1,08 (1,05-1,11)	<0,001	0,85 (0,83-0,88)	<0,001	0,75 (0,72-0,77)	<0,001
Zentrumscode		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001
Anlagejahr	0,972 (0,971-0,974)	<0,001	0,974 (0,972-0,975)	<0,001	1,018 (1,017-1,020)	<0,001	1,018 (1,016-1,019)	<0,001
Weibliches Geschlecht	1,06 (1,05-1,07)	<0,001	1,05 (1,04-1,06)	<0,001	1,02 (1,01-1,03)	<0,001	1,03 (1,02-1,04)	<0,001
Alter	0,994 (0,994-0,994)	<0,001	0,994 (0,994-0,994)	<0,001	0,995 (0,995-0,996)	<0,001	0,995 (0,995-0,995)	<0,001
ASA		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001
ASA I	Referenz		Referenz		Referenz		Referenz	
ASA 2	0,89 (0,87-0,91)	<0,001	0,88 (0,87-0,90)	<0,001	0,80 (0,79-0,82)	<0,001	0,79 (0,78-0,80)	<0,001
ASA 3	0,69 (0,68-0,71)	<0,001	0,69 (0,68-0,71)	<0,001	0,68 (0,67-0,70)	<0,001	0,66 (0,65-0,67)	<0,001
ASA 4	0,61 (0,58-0,64)	<0,001	0,62 (0,59-0,66)	<0,001	0,56 (0,53-0,58)	<0,001	0,52 (0,50-0,55)	<0,001
Vorbestehender Tumorschmerz	1,06 (0,95-1,19)	<b>0,309</b>	1,07 (0,96-1,20)	<b>0,237</b>	1,04 (0,93-1,16)	<b>0,539</b>	1,10 (0,99-1,23)	<b>0,086</b>
Diabetes	0,94 (0,93-0,96)	<0,001	0,95 (0,93-0,96)	<0,001	0,92 (0,91-0,93)	<0,001	0,92 (0,90-0,93)	<0,001
PAVK	0,90 (0,85-0,95)	<0,001	0,92 (0,87-0,97)	<b>0,002</b>	0,94 (0,89-0,99)	<b>0,023</b>	0,98 (0,93-1,03)	<b>0,366</b>
Rheuma	1,11 (1,02-1,21)	<b>0,014</b>	1,12 (1,03-1,22)	<b>0,009</b>	1,11 (1,02-1,21)	<b>0,011</b>	1,11 (1,02-1,20)	<b>0,014</b>
Alkohol- und/oder Drogenabusus	0,75 (0,71-0,80)	<0,001	0,78 (0,73-0,83)	<b>0,018</b>	1,06 (1,00-1,13)	<b>0,041</b>	1,04 (0,98-1,11)	<b>0,177</b>
Präoperativ Opioid >1 Monat	0,97 (0,90-0,99)	<b>0,018</b>	0,96 (0,92-1,01)	<b>0,109</b>	1,12 (1,07-1,17)	<0,001	1,23 (1,18-1,29)	<0,001
Präoperativ NOPA > 1 Monat	1,12 (1,05-1,19)	<0,001	1,12 (1,05-1,19)	<0,001	1,13 (1,07-1,20)	<0,001	1,16 (1,09-1,24)	<0,001
Präoperativer Ruheschmerz (NRS)	0,90 (0,90-0,91)	<0,001	0,91 (0,90-0,92)	<0,001	1,01 (1,00-1,012)	<b>0,109</b>	1,02 (1,02-1,03)	<0,001
Präoperativer Belastungsschmerz (NRS)	0,92 (0,91-0,92)	<0,001	0,92 (0,92-0,93)	<0,001	1,01 (1,01-1,04)	<0,001	1,02 (1,02-1,03)	<0,001

HR (Hazard Ratio), 95% KI (95%-Konfidenzintervall), BMI (Body-Mass-Index), ASA (American Society of Anaesthesiologists), PAVK (Periphere arterielle Verschlusskrankheit), NRS (Numerische-Rating-Skala), nonCPS (Patient\*innen ohne chronischen Schmerz)



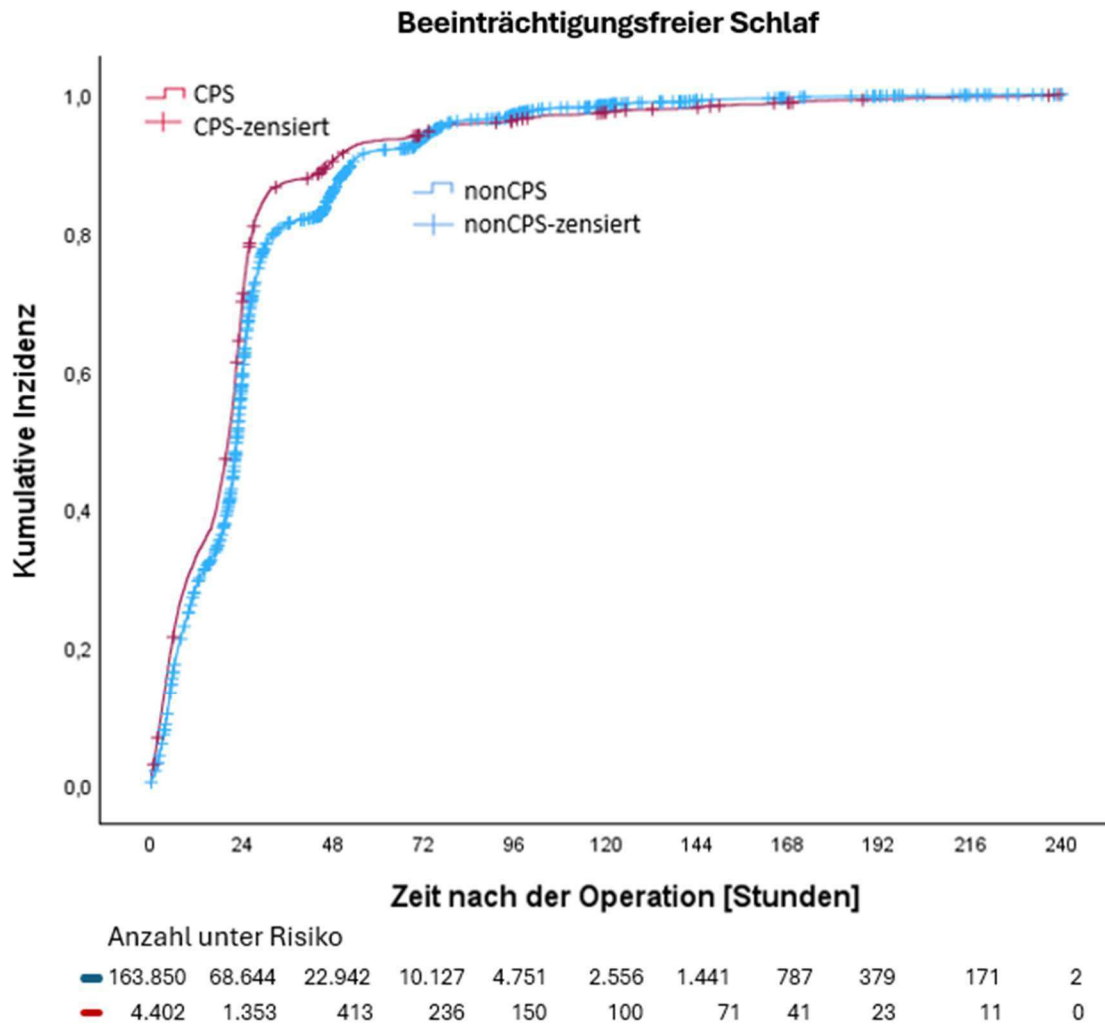
**Abbildung IX:** Kaplan-Meier kumulative Inzidenzkurve für die Zeit bis zum Erreichen beeinträchtigungsfreier Mobilisation. Die vertikalen Linien zeigen zensierte Patient\*innen an. Die Hazard Ratio beträgt 1,18 (95% KI 1,14-1,23) für Patient\*innen ohne chronischen Schmerz ( $p < 0,001$ ).

**Tabelle XV:** Unabhängige Einflussfaktoren auf die Dauer bis zum Erreichen konstant beeinträchtigungsfreier Mobilisation (multivariable Cox-Regressionsanalyse)

Einflussfaktor	Beeinträchtigungsfreie Mobilisation	
	Multiple Regression	
	Adj.* HR (95% KI)	p-Wert
<b>nonCPS</b>	<b>1,18</b> (1,14-1,23)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Zentrumscode</b>		<0,001
<b>Anlagejahr</b>	1,016 (1,013-1,019)	<0,001
<b>Weibliches Geschlecht</b>	1,05 (1,04-1,06)	<0,001
<b>Alter</b>	0,997 (0,996 – 0,997)	<0,001
<b>ASA</b>		<0,001
<i>ASA 1</i>	Referenz	
<i>ASA 2</i>	0,91 (0,89-0,92)	<0,001
<i>ASA 3</i>	0,80 (0,78-0,82)	<0,001
<i>ASA 4</i>	0,69 (0,65-0,73)	<0,001
<b>Vorbestehender Tumorschmerz</b>	0,86 (0,76-0,99)	0,029
<b>Diabetes</b>	0,99 (0,97-1,01)	0,239
<b>PAVK</b>	0,94 (0,88-0,99)	0,026
<b>Rheuma</b>	1,03 (0,94-1,13)	0,534
<b>Alkohol- und/oder Drogenabusus</b>	0,95 (0,88-1,02)	0,153
<b>Präoperativ Opioide &gt;1 Monat</b>	0,98 (0,93-1,04)	0,525
<b>Präoperativ NOPA &gt; 1 Monat</b>	1,16 (1,08-1,24)	<0,001

Adj. HR (adjustierte Hazard Ratio), 95% KI (95%-Konfidenzintervall), BMI (Body-Mass-Index), ASA (American Society of Anaesthesiologists), PAVK (Periphere arterielle Verschlusskrankheit), nonCPS (Patient\*innen ohne chronischen Schmerz);

\* Statistisches Modell adjustiert nach Alter, Geschlecht, ASA-Status, vorbestehendem Tumorschmerz, Diabetes, PAVK, Rheuma, Alkohol- und/oder Drogenabusus, präoperativer Opioid-Einnahme >1 Monat, präoperativer NOPA-Einnahme >1 Monat, Anlagejahr und teilnehmendem Zentrum



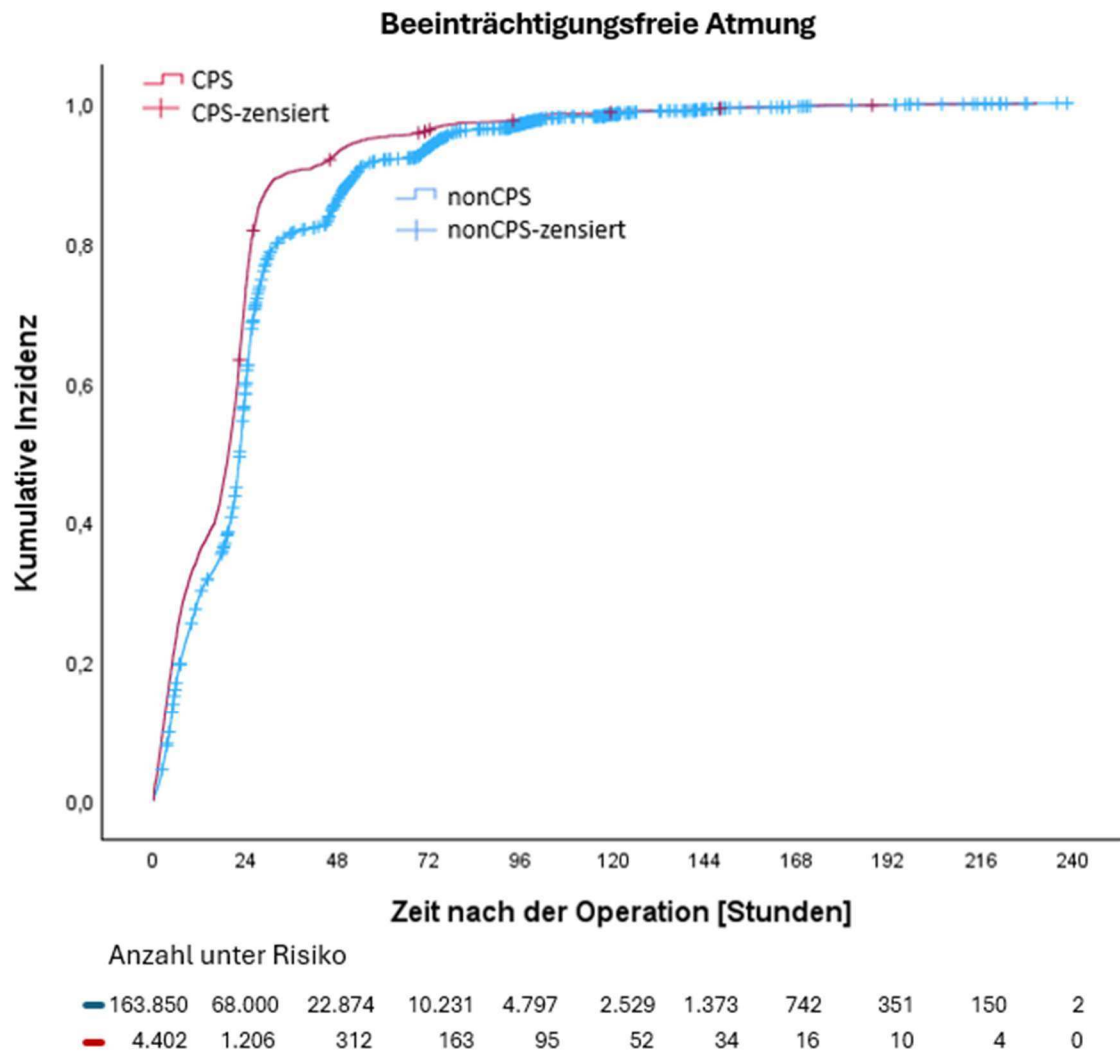
**Abbildung X:** Kaplan-Meier kumulative Inzidenzkurve für die Zeit bis zum Erreichen eines beeinträchtigungsfreien Schlafs. Die vertikalen Linien zeigen zensierte Patient\*innen an. Die Hazard Ratio beträgt 1,10 (95% KI 1,06-1,14) für Patient\*innen ohne chronischen Schmerz ( $p < 0,001$ ).

**Tabelle XVI:** Unabhängige Einflussfaktoren auf die Dauer bis zum Erreichen eines konstant beeinträchtigungsfreien Schlafs (multivariable Cox-Regressionsanalyse)

Einflussfaktor	Beeinträchtigungsfreier Schlaf	
	Adj.* HR (95% KI)	p-Wert
<b>NonCPS</b>	<b>1,10</b> (1,06-1,14)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Zentrumscode</b>		<0,001
<b>Anlagejahr</b>	1,031 (1,028-1,033)	<0,001
<b>Weibliches Geschlecht</b>	1,01 (1,00-1,02)	0,134
<b>Alter</b>	0,998 (0,998 – 0,999)	<0,001
<b>ASA</b>		<0,001
<i>ASA 1</i>	Referenz	
<i>ASA 2</i>	0,91 (0,89-0,92)	<0,001
<i>ASA 3</i>	0,84 (0,82-0,86)	<0,001
<i>ASA 4</i>	0,68 (0,65-0,72)	<0,001
<b>Vorbestehender Tumorschmerz</b>	0,89 (0,78-1,02)	0,096
<b>Diabetes</b>	0,97 (0,95-0,98)	<0,001
<b>PAVK</b>	0,87 (0,82-0,92)	<0,001
<b>Rheuma</b>	1,00 (0,92-1,09)	0,916
<b>Alkohol- und/oder Drogenabusus</b>	0,91 (0,85-0,98)	0,008
<b>Präoperativ Opioid &gt;1 Monat</b>	1,00 (0,95-1,06)	0,879
<b>Präoperativ NOPA &gt; 1 Monat</b>	1,16 (1,08-1,24)	<0,001

Adj. HR (adjustierte Hazard Ratio), 95% KI (95%-Konfidenzintervall), BMI (Body-Mass-Index), ASA (American Society of Anaesthesiologists), PAVK (Periphere arterielle Verschlusskrankheit), nonCPS (Patient\*innen ohne chronischen Schmerz)

\* Statistisches Modell adjustiert nach Alter, Geschlecht, ASA-Status, vorbestehendem Tumorschmerz, Diabetes, PAVK, Rheuma, Alkohol- und/oder Drogenabusus, präoperativer Opioid-Einnahme >1 Monat, präoperativer NOPA-Einnahme >1 Monat, Anlagejahr und teilnehmendem Zentrum



**Abbildung XI:** Kaplan-Meier kumulative Inzidenzkurve für die Zeit bis zum Erreichen beeinträchtigungsfreier Atmung. Die vertikalen Linien zeigen zensierte Patient\*innen an. Die Hazard Ratio beträgt 0,94 (0,90-0,97) für Patient\*innen ohne chronischen Schmerz ( $p < 0,001$ ).

**Tabelle XVII:** Unabhängige Einflussfaktoren auf die Dauer bis zum Erreichen konstant beeinträchtigungsfreier Atmung (multivariable Cox-Regressionsanalyse)

Einflussfaktor	Beeinträchtigungsfreie Atmung	
	Multiple Regression	
	Adj.* HR (95% KI)	p-Wert
<b>nonCPS</b>	<b>0,94</b> (0,90-0,97)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Zentrumscode</b>		<0,001
<b>Anlagejahr</b>	1,032 (1,029-1,034)	<0,001
<b>Weibliches Geschlecht</b>	1,01 (1,00-1,02)	0,039
<b>Alter</b>	0,998 (0,998 – 0,998)	<0,001
<b>ASA</b>		<0,001
<i>ASA 1</i>	Referenz	
<i>ASA 2</i>	0,89 (0,88-0,91)	<0,001
<i>ASA 3</i>	0,80 (0,79-0,82)	<0,001
<i>ASA 4</i>	0,65 (0,61-0,68)	<0,001
<b>Vorbestehender Tumorschmerz</b>	0,96 (0,84-1,10)	0,503
<b>Diabetes</b>	0,98 (0,96-0,99)	0,007
<b>PAVK</b>	0,92 (0,87-0,97)	0,003
<b>Rheuma</b>	1,00 (0,92-1,09)	0,985
<b>Alkohol- und/oder Drogenabusus</b>	0,96 (0,89-1,03)	0,241
<b>Präoperativ Opioid &gt;1 Monat</b>	0,98 (0,93-1,04)	0,472
<b>Präoperativ NOPA &gt; 1 Monat</b>	1,08 (1,01-1,16)	0,023

Adj. HR (adjustierte Hazard Ratio), 95% KI (95%-Konfidenzintervall), BMI (Body-Mass-Index), ASA (American Society of Anaesthesiologists), PAVK (Periphere arterielle Verschlusskrankheit), nonCPS (Patient\*innen ohne chronischen Schmerz)

\* Statistisches Modell adjustiert nach Alter, Geschlecht, ASA-Status, vorbestehendem Tumorschmerz, Diabetes, PAVK, Rheuma, Alkohol- und/oder Drogenabusus, präoperativer Opioid-Einnahme >1 Monat, präoperativer NOPA-Einnahme >1 Monat, Anlagejahr und teilnehmendem Zentrum

**Tabelle XVIII:** Ergebnisse univariater Cox-Regressionsanalysen zur Untersuchung potenzieller Einflussfaktoren auf die Dauer bis zum Erreichen einer anhaltenden ausreichenden Mobilisationsfähigkeit (Mobilisierungsgrad >1) bzw. einer anhaltend adäquaten Vigilanz (Sedierungsgrad <2)

Einflussfaktor	Mobilisierungsgrad		Sedierungsgrad	
	HR (95% KI)	p-Wert	HR (95% KI)	p-Wert
NonCPS	1,48 (1,42-1,55)	<0,001	1,15 (1,11-1,20)	<0,001
Zentrumscode		<0,001		<0,001
Anlagejahr	0,971 (0,969-0,974)	<0,001	1,029 (1,027-1,031)	<0,001
Weibliches Geschlecht	1,11 (1,09-1,13)	<0,001	1,15 (1,14-1,17)	<0,001
Alter	0,985 (0,985-0,986)	<0,001	0,992 (0,991-0,992)	<0,001
ASA		<0,001		<0,001
ASA 1	Referenz		Referenz	
ASA 2	0,78 (0,76-0,80)	<0,001	0,76 (0,75-0,78)	<0,001
ASA 3	0,50 (0,48-0,51)	<0,001	0,59 (0,58-0,61)	<0,001
ASA 4	0,23 (0,21-0,26)	<0,001	0,41 (0,39-0,44)	<0,001
Vorbestehender Tumorschmerz	0,64 (0,54-0,76)	<0,001	0,71 (0,62-0,82)	<0,001
Diabetes	0,72 (0,71-0,74)	<0,001	0,85 (0,84-0,87)	<0,001
PAVK	0,43 (0,39-0,47)	<0,001	0,66 (0,62-0,70)	<0,001
Rheuma	0,98 (0,87-1,11)	<b>0,796</b>	0,93 (0,84-1,04)	<b>0,203</b>
Alkohol- und/oder Drogenabusus	0,65 (0,60-0,70)	<0,001	0,90 (0,84-0,96)	<b>0,001</b>
Präoperativ Opioide >1 Monat	0,61 (0,57-0,65)	<0,001	0,80 (0,76-0,85)	<0,001
Präoperativ NOPA > 1 Monat	0,76 (0,69-0,84)	<0,001	0,92 (0,85-1,00)	<b>0,036</b>
Präoperativer Ruheschmerz (NRS)	0,93 (0,92-0,94)	<0,001	1,05 (1,04-1,06)	<0,001
Präoperativer Belastungsschmerz (NRS)	0,95 (0,94-0,95)	<0,001	1,04 (1,04-1,05)	<0,001

HR (Hazard Ratio), 95% KI (95%-Konfidenzintervall), BMI (Body-Mass-Index), ASA (American Society of Anaesthesiologists), PAVK (Periphere arterielle Verschlusskrankheit), NRS (Numerische-Rating-Skala), nonCPS (Patient\*innen ohne chronischen Schmerz)

**Tabelle XIX:** Maximaler Mobilisierungsgrad pro Tag

	Gruppe	Patient*innen mit erhobenem Mobilisierungsgrad	Mittelwert ( $\pm$ SD)	Median (IQR)	p-Wert
<b>Tag 0</b>	CPS	865	0,81 ( $\pm$ 1,17)	0,00 (0,00-2,00)	<b>0,001</b>
	nonCPS	26.099	0,95 ( $\pm$ 1,22)	0,00 (0,00-2,00)	
<b>Tag 1</b>	CPS	2.479	1,38 ( $\pm$ 1,19)	1,00 (0,00-3,00)	<b>&lt;0,001</b>
	nonCPS	73.935	1,61 ( $\pm$ 1,14)	2,00 (1,00-3,00)	
<b>Tag 2</b>	CPS	2.106	1,62 ( $\pm$ 1,11)	2,00 (1,00-3,00)	<b>&lt;0,001</b>
	nonCPS	60.995	1,83 ( $\pm$ 1,06)	2,00 (1,00-3,00)	
<b>Tag 3</b>	CPS	1.709	1,70 ( $\pm$ 1,13)	2,00 (1,00-3,00)	<b>&lt;0,001</b>
	nonCPS	47.367	1,94 ( $\pm$ 1,03)	2,00 (1,00-3,00)	
<b>Tag 4</b>	CPS	1.251	1,72 ( $\pm$ 1,14)	2,00 (1,00-3,00)	<b>&lt;0,001</b>
	nonCPS	33.550	1,99 ( $\pm$ 1,04)	2,00 (1,00-3,00)	
<b>Tag 5</b>	CPS	916	1,69 ( $\pm$ 1,16)	2,00 (1,00-3,00)	<b>&lt;0,001</b>
	nonCPS	22.623	2,00 ( $\pm$ 1,05)	2,00 (1,00-3,00)	
<b>Tag 6</b>	CPS	657	1,72 ( $\pm$ 1,17)	2,00 (1,00-3,00)	<b>&lt;0,001</b>
	nonCPS	14.320	1,97 ( $\pm$ 1,06)	2,00 (1,00-3,00)	
<b>Tag 7</b>	CPS	419	1,63 ( $\pm$ 1,19)	2,00 (0,00-3,00)	<b>&lt;0,001</b>
	nonCPS	9.088	1,91 ( $\pm$ 1,08)	2,00 (1,00-3,00)	
<b>Tag 8</b>	CPS	346	1,58 ( $\pm$ 1,21)	2,00 (0,00-3,00)	<b>&lt;0,001</b>
	nonCPS	5.554	1,84 ( $\pm$ 1,11)	2,00 (1,00-3,00)	
<b>Tag 9</b>	CPS	256	1,38 ( $\pm$ 1,16)	1,00 (0,00-2,00)	<b>&lt;0,001</b>
	nonCPS	3.443	1,76 ( $\pm$ 1,13)	2,00 (1,00-3,00)	
<b>Tag 10</b>	CPS	198	1,42 ( $\pm$ 1,23)	1,00 (0,00-3,00)	<b>0,007</b>
	nonCPS	2.373	1,67 ( $\pm$ 1,16)	2,00 (0,67-3,00)	

SD (Standardabweichung), IQR (Interquartilsabstand), CPS (Patient\*innen mit chronischem Schmerz), nonCPS (Patient\*innen ohne chronischen Schmerz)

**Tabelle XX:** Minimaler Sedierungsgrad pro Tag

	Gruppe	Patient*innen mit erhobenem Sedierungsgrad	Mittelwert ( $\pm$ SD)	Median (IQR)	p-Wert
<b>Tag 0</b>	CPS	649	1,31 ( $\pm$ 0,61)	1,00 (1,00-1,00)	
	nonCPS	23.733	1,23 ( $\pm$ 0,54)	1,00 (1,00-1,00)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Tag 1</b>	CPS	2.232	1,09 ( $\pm$ 0,34)	1,00 (1,00-1,00)	
	nonCPS	70.216	1,05 ( $\pm$ 0,26)	1,00 (1,00-1,00)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Tag 2</b>	CPS	1.903	1,07 ( $\pm$ 0,31)	1,00 (1,00-1,00)	
	nonCPS	56.845	1,04 ( $\pm$ 0,23)	1,00 (1,00-1,00)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Tag 3</b>	CPS	1.534	1,07 ( $\pm$ 0,30)	1,00 (1,00-1,00)	
	nonCPS	44.392	1,04 ( $\pm$ 0,23)	1,00 (1,00-1,00)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Tag 4</b>	CPS	1.136	1,08 ( $\pm$ 0,33)	1,00 (1,00-1,00)	
	nonCPS	32.426	1,03 ( $\pm$ 0,23)	1,00 (1,00-1,00)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Tag 5</b>	CPS	850	1,10 ( $\pm$ 0,39)	1,00 (1,00-1,00)	
	nonCPS	22.627	1,03 ( $\pm$ 0,23)	1,00 (1,00-1,00)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Tag 6</b>	CPS	625	1,09 ( $\pm$ 0,34)	1,00 (1,00-1,00)	
	nonCPS	15.065	1,04 ( $\pm$ 0,25)	1,00 (1,00-1,00)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Tag 7</b>	CPS	480	1,09 ( $\pm$ 0,35)	1,00 (1,00-1,00)	
	nonCPS	9.935	1,04 ( $\pm$ 0,24)	1,00 (1,00-1,00)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Tag 8</b>	CPS	348	1,09 ( $\pm$ 0,36)	1,00 (1,00-1,00)	
	nonCPS	5.969	1,05 ( $\pm$ 0,28)	1,00 (1,00-1,00)	<b>0,001</b>
<b>Tag 9</b>	CPS	260	1,13 ( $\pm$ 0,43)	1,00 (1,00-1,00)	
	nonCPS	3.634	1,06 ( $\pm$ 0,32)	1,00 (1,00-1,00)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Tag 10</b>	CPS	205	1,14 ( $\pm$ 0,43)	1,00 (1,00-1,00)	
	nonCPS	2.517	1,06 ( $\pm$ 0,33)	1,00 (1,00-1,00)	<b>&lt;0,001</b>

SD (Standardabweichung), IQR (Interquartilsabstand), CPS (Patient\*innen mit chronischem Schmerz), nonCPS (Patient\*innen ohne chronischen Schmerz)

## 7.2 Auflistung aller am net-ra teilnehmenden Zentren

- <sup>1</sup> Allgemeines Krankenhaus Celle, Celle, Germany
- <sup>2</sup> BG Unfallklinik Frankfurt am Main, Frankfurt am Main, Germany
- <sup>3</sup> BG Unfallklinik Murnau, Murnau, Germany
- <sup>4</sup> Charité CCM/CVK Berlin, Berlin, Germany
- <sup>5</sup> Christliches Klinikum Unna West, Unna, Germany
- <sup>6</sup> DIAKOVERE Friederikenstift und Henriettenstift Hannover, Hannover, Germany
- <sup>7</sup> DIAKOVERE Annastift Hannover, Hannover, Germany
- <sup>8</sup> DRK Kliniken Berlin Westend, Berlin, Germany
- <sup>9</sup> Helios Klinikum Bad Saarow, Bad Saarow, Germany
- <sup>10</sup> Helios Klinikum Erfurt, Erfurt, Germany
- <sup>11</sup> Josephs-Hospital Warendorf, Warendorf, Germany
- <sup>12</sup> Klinikum Köln-Mehrheim, Köln, Germany
- <sup>13</sup> Klinikum Memmingen, Memmingen, Germany
- <sup>14</sup> Knappschafts Krankenhaus Bochum, Bochum, Germany
- <sup>15</sup> Kreisklinikum Calw-Nagold, Klinikverbund Südwest, Calw, Germany
- <sup>16</sup> Marienhospital Stuttgart, Stuttgart, Germany
- <sup>17</sup> Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Germany
- <sup>18</sup> OP-Ambulanz Schmerzzentrum Hannover, Hannover, Germany
- <sup>19</sup> Orthopädische Klinik Volmarstein, Wetter, Germany
- <sup>20</sup> Orthopädische Universitätsklinik Frankfurt Friedrichsheim, Frankfurt, Germany
- <sup>21</sup> Sana Klinik Bad Wildbad, Bad Wildbad, Germany
- <sup>22</sup> Städtisches Klinikum Solingen, Solingen, Germany
- <sup>23</sup> St. Marien-Krankenhaus Siegen, Siegen, Germany
- <sup>24</sup> Ubbo-Emmius-Klinik Aurich, Aurich, Germany
- <sup>25</sup> Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Dresden, Germany
- <sup>26</sup> Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Germany
- <sup>27</sup> UKE Hamburg, Hamburg, Germany
- <sup>28</sup> Universitätsklinikum Jena, Jena, Germany
- <sup>29</sup> Universitätsklinikum Köln, Köln, Germany
- <sup>30</sup> Universitätsklinikum Mainz, Mainz, Germany
- <sup>31</sup> Universitätsklinikum Marburg (UKGM), Marburg, Germany
- <sup>32</sup> Universitätsklinikum Münster, Münster, Germany
- <sup>33</sup> Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm (RKU), Ulm, Germany
- <sup>34</sup> Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Germany

## 7.3 Ethikantrag

<p>Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie</p> <p>Empf. 08. Juli 2020</p> <p>Zur Kenntnis genommen: <i>R</i></p>	<p>Ärztchammer des Saarlandes</p> <p>Körperschaft des öffentlichen Rechts</p> 
<p>Ärztchammer des Saarlandes · Postfach 10 02 62 · 66002 Saarbrücken Ethikkommission</p> <p>Herrn Professor Dr. med. Thomas Volk Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie Universitätsklinikum des Saarlandes Gebäude 57 66421 Homburg</p> <p><i>Scan + 0151 1461415</i></p>	<p><b>Ethikkommission</b> Geschäftsstelle Falkenstr. 4 66111 Saarbrücken Sachbearbeitung: D. Bunzel • Telefon (06 81) 40 03 - 218 N. Heider • Telefon (06 81) 40 03 - 216</p> <p>Telefax (06 81) 40 03 - 43 94 (NEU) E-Mail: ethikkommission@saar.de Internet: www.aerztchammer-saarland.de</p> <p>Kemarbeitzeit: Mo. bis Do. 9.00 bis 11.30 Uhr und 13.30 bis 15.15 Uhr Fr. 9.00 bis 12.00 Uhr</p>

Unser Zeichen:  
Bu 153/20

Ihr Schreiben vom:

Ihr Zeichen:

Datum:  
06. JULI 2020

### Postoperative Akutschmerzen bei chronischen Schmerzpatienten – eine retrospektive Analyse aus Registerdaten des Netzwerks zur Sicherheit in der Regionalanästhesie und Akutschmerztherapie (net-ra)

Unsere Kenn-Nr. 153/20 (Bitte in jedem Schriftwechsel angeben!)

Sehr geehrter Herr Professor Volk!

*Lieber Herr Volk!*

Wir nehmen Bezug auf das Schreiben per Mail vom 25.06.2020, mit dem uns die o.g. Studie zur Beurteilung vorgelegt wird.

Die Unterlagen wurden entsprechend § 8 unserer Geschäftsordnung vom Vorsitzenden geprüft, es ist keine Beratung durch die gesamte Kommission erfolgt.

**Gegen die Durchführung der o. g. Studie im Prüfzentrum - Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum des Saarlandes, 66421 Homburg - bestehen weder berufsrechtliche noch ethische Bedenken.**

Die Kommission weist jedoch auf folgende Auflagen hin, von deren Erfüllung die Gültigkeit des Votums abhängt:

- Checkliste Punkt 8  
Dieser Hinweis ist hier fehl am Platz.
- Die Formulierung „Da keine Einwilligung zur Datenverarbeitung personenbezogener Daten eingeholt wurde erfolgt die Speicherung und die Weitergabe der Daten in das net-ra Register nur in anonymisierter Form“ ist unter Punkt 6 (Aufklärung über Speicherung) einzufügen.  
Eine pseudonymisierte Weitergabe personenbezogener Daten setzt eine Einwilligung der Betroffenen voraus.

Seite 1 von 2

Die Ethik-Kommission bei der Ärztekammer des Saarlandes ist unter Beachtung der internationalen Richtlinien der ICH, GCP sowie des AMG und des MPG 196g, nach Landesrecht (Saarländisches Heilberufesgesetz, § 5 Abs. 1) anerkannt und beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (§ 41a AMG) sowie beim Bundesamt für Strahlenschutz nach § 26 Abs. 1 Strahlenschutzgesetz registriert.

Datenschutzrechtliche Aspekte von Forschungsvorhaben werden durch die Ethikkommission grundsätzlich nur kursorisch geprüft. Dieses Votum / diese Bewertung ersetzt nicht die Konsultation des zuständigen betrieblichen oder behördlichen Datenschutzbeauftragten.

Commerzbank Saarbrücken  
IBAN: DE35 6904 0000 0538 9200 00  
BIC: COBADE33XXX

apoBank Saarbrücken  
IBAN: DE85 3006 0001 0001 9262 09  
BIC: DAAEDED3XXX

Bank 1 Saar Saarbrücken  
IBAN: DE83 5919 0000 0001 5750 07  
BIC: SABADE33

Die Kommission erwartet vor Beginn der Studie die korrigierten Antragsunterlagen in elektronischer Form, jede Änderung ist im Text deutlich farblich zu markieren.

Wir machen darauf aufmerksam, dass die Ethik-Kommission mit ihrer Stellungnahme lediglich eine Hilfestellung bei der Beurteilung ethischer und rechtlicher Gesichtspunkte eines geplanten Forschungsvorhabens gibt. Verantwortlich für die Planung und Durchführung bleibt der zuständige ärztliche Leiter des Forschungsvorhabens.

Bei Änderungen des Forschungsvorhabens vor oder während der Durchführung bedarf es nochmals eines entsprechenden Antrages vor der Änderung. Bei Änderungen sollten sowohl die Antrags-Nummer als auch die geänderten Passagen in den betreffenden Unterlagen deutlich gekennzeichnet sein, da andernfalls keine zügige Bearbeitung möglich ist. Auch müssen neu teilnehmende Prüfcentren der Ethik-Kommission gemeldet werden.

Wir machen ausdrücklich darauf aufmerksam, dass bei erkennbarer Trendwende mit negativem Ergebnis das Forschungsvorhaben abzubrechen ist.

Wir wünschen für die vorgesehene Aufgabe viel Erfolg und wären zur gegebenen Zeit für die Übersendung eines Abschlussberichtes dankbar.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. U. Grundmann  
Vorsitzender



Ärztekammer  
des Saarlandes  
Körperschaft  
des öffentlichen Rechts



Ärztekammer des Saarlandes · Postfach 10 02 62 · 66002 Saarbrücken  
Ethikkommission

*Scan TV  
ck*

Herrn  
Professor Dr. med. Thomas Volk  
Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und  
Schmerztherapie  
Universitätsklinikum des Saarlandes  
Gebäude 57  
66421 Homburg

### Ethikkommission

Geschäftsstelle

Fakultätsstraße 4  
66111 Saarbrücken

Sachbearbeitung:  
D. Bunzel • Telefon (06 81) 40 03 - 218  
N. Haider • Telefon (06 81) 40 03 - 215

Telefax (06 81) 40 03 - 43 94 (NEU)  
E-Mail: [ethikkommission@akssaar.de](mailto:ethikkommission@akssaar.de)  
Internet: [www.aerztekammer-saarland.de](http://www.aerztekammer-saarland.de)

Kernarbeitszeit:  
Mo. bis Do. 9.00 bis 11.30 Uhr und 13.30 bis 15.15 Uhr  
Fr. 9.00 bis 12.00 Uhr

Unser Zeichen:  
Ha 153/20

Ihr Schreiben vom:

Ihr Zeichen:

Datum:  
17. JULI 2020

### Postoperative Akutschmerzen bei chronischen Schmerzpatienten – eine retrospektive Analyse aus Registerdaten des Netzwerks zur Sicherheit in der Regionalanästhesie und Akutschmerztherapie (net-ra)

Unsere Kenn-Nr. 153/20 (Bitte in jedem Schriftwechsel angeben!)

Sehr geehrter Herr Professor Volk! *Gieder Herr Volk!*

wir bestätigen den Erhalt des Schreibens per E-Mail vom 13.07.2020 mit dem überarbeiteten Studienantrag.

Nachdem nun die noch offenen Fragen beantwortet/eingearbeitet wurden, erhält unser am 06.07.2020 erteiltes Votum eine uneingeschränkte Gültigkeit.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. U. Grundmann  
Vorsitzender

Seite 1 von 1

Die Ethik-Kommission bei der Ärztekammer des Saarlandes ist unter Beachtung der internationalen Richtlinien der ICH, GCP sowie des AMG und des MPG tätig, nach Landesrecht (Saarländisches Heilberufekammergesetz, § 5 Abs. 1) anerkannt und beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (§ 41a AMG) sowie beim Bundesamt für Strahlenschutz nach § 26 Abs. 1 Strahlenschutzgesetz registriert.

Datenschutzrechtliche Aspekte von Forschungsvorhaben werden durch die Ethikkommission grundsätzlich nur kurzfristig geprüft. Dieses Votum / diese Bewertung ersetzt mithin nicht die Konsultation des zuständigen betrieblichen oder behördlichen Datenschutzbeauftragten.

Commerzbank Saarbrücken  
IBAN: DE35 5904 0000 0538 9200 00  
BIC: COMDE333

apoBank Saarbrücken  
IBAN: DE69 3006 0601 0001 9052 09  
BIC: PASA3333

Bank 1 Saar Saarbrücken  
IBAN: DE83 5919 0000 0001 5750 07  
BIC: SABA3333

## 7.4 Auflistung aller im net-ra enthaltenen Variablen vor Datenbereinigung

SYSID	IMMUN_TX	PUNKTION_WK_HOEHE_1
PATID	IMMUN_TUMOR	PUNKTION_WK_HOHE_BIS_1
GESCHLECHT *	IMMUN_ERKANKUNG	EPID_LOR_1
GEBURTSJAHR *	ANTIKOAG *	PUNKTION_TIEFE_1
GROESSE	ANTIKOAG_1 – ANTIKOAG_7	PUNKTION_HAUTNIVEAU_1
GEWICHT *	ANTIKOAG_ENDE_1 – ANTIKOAG_ENDE_7	TUNNEL_LAENGE_1
CPS	ANTIKOAG_FREITEXT	PER_SONO_ACHSE_1
TS	ANLAGEDATUM *	PER_SONO_NADELFUEHRUNG_1
BS	ANLAGEUHRZEIT	PER_SONO_NADEL_1
OPIOIDE	ANLAGEDAUER	PER_SONO_LA_1
NSAIDS	FACHRICHTUNG *	NS_IMPULS_1
NRS_RUHE_PRAE	ANTIBIOSE_PROPHYL	NS_STROM_1
NRS_BEL_PRAE	PAT_WACH	BLOODY_TAP_1
OP	SEDIERUNG_1	PARAESTH_1
ASA	SEDIERUNG_2	EPID_DURA_1
DIABETES *	SEDIERUNG_3	PER_PNEU_1
HBA1C	ANLAGE_FREITEXT	NEURO_INTOX_ZNS_1
HBA1C_EINHEIT	LOKALISATION_1 *	NEURO_INTOX_KARDIOVASK_1
pAVK	LOKALISATION_SEITE_1	NEURO_INTOX_NSPEZ_1
RHEUMA	PUNKTIONSTECHNIK_1	BOLUS_OPIOID_1
ALKOHOL	ZUGANG_1	BOLUS_OPIOID_MENGE_1
DROGEN	NADEL_1_1	BOLUS_OPIOID_EINHEIT_1
INFEKTION_PRAEOP *	NADELGROESSE_1_1	BOLUS_LOKAL_1_1
SEPSIS	NADEL_2_1	BOLUS_LOKAL_KONZ_1_1
ANTIBIOSE_PRAEOP	NADELGROESSE_2_1	BOLUS_LOKAL_MENGE_1_1
NIERENINSUFF *	KATHETER_1*	BOLUS_LOKAL_2_1
KREA	KATHETERTYP_1	BOLUS_LOKAL_KONZ_2_1
KREA_EINHEIT	ABBRUCH_ANATOMIE_1	BOLUS_LOKAL_MENGE_2_1
KREA_UNBEKANNT	ABBRUCH_COMPLIANCE_1	BOLUS_ZUSAETZE_NABI_1
GFR	PRIM_VERSAGEN_1	BOLUS_ZUSAETZE_CLONIDIN_1
LEBERINSUFF	PRIM_VERSAGEN_ANALG_1	BOLUS_ZUSAETZE_VASO_1
GERINNUNG	LOKALISATION_FREITEXT_1	BOLUS_ZUSAETZE_KETAMIN_1
THROMBOS	DES_STANDARD_1 *	BOLUS_ZUSAETZE_DEXA_1
INR	DES_TUNNEL_1 *	BOLUS_TESTDOSIS_1
PTT	DES_FILTER_1 *	BOLUS_TESTDOSIS_BEM_1
ANTI_XA	MEHRFACH_HAUT_1 *	STATION_OPIOID_1
IMMUN_STEROIDE	ANNAHT_1 *	STATION_OPIOID_EINHEIT_1
IMMUN_SUPPRESSIVA	PUNKTION_WK_1	STATION_OPIOID_KONZ_1
STATION_LOKAL_1_1	EPID_LOR_2	STATION_ZUSAETZE_KETAMIN_2
STATION_LOKAL_KONZ_1_1	PUNKTION_TIEFE_2	STATION_ZUSAETZE_DEXA_2

STATION_LOKAL_KONZ_2_1	PUNKTION_HAUTNIVEAU_2	STATION_VERFAHREN_2
STATION_ZUSAETZE_NABI_1	TUNNEL_LAENGE_2	STATION_LAUFRATE_2
STATION_ZUSAETZE_CLONIDIN_1	PER_SONO_ACHSE_2	STATION_BOLUSGROESSE_2
STATION_ZUSAETZE_VASO_1	PER_SONO_NADELFUEHRUNG_2	STATION_LOCKOUT_2
STATION_ZUSAETZE_KETAMIN_1	PER_SONO_NADEL_2	STATION_PROGR_BOLUS_2
STATION_ZUSAETZE_DEXA_1	PER_SONO_LA_2	STATION_PROGR_INTERV_2
STATION_VERFAHREN_1	NS_IMPULS_2	STATION_ZUSATZMED_FEST_2
STATION_LAUFRATE_1	NS_STROM_2	STATION_ZUSATZMED_FEST_VER_2
STATION_BOLUSGROESSE_1	BLOODY_TAP_2	STATION_ZUSATZMED_BED_2
STATION_LOCKOUT_1	PARAESTH_2	STATION_ZUSATZMED_BED_VER_2
STATION_PROGR_BOLUS_1	EPID_DURA_2	STATION_BEM
STATION_PROGR_INTERV_1	PER_PNEU_2	LOKALISATION_3 *
STATION_ZUSATZMED_FEST_1	NEURO_INTOX_ZNS_2	LOKALISATION_SEITE_3
STATION_ZUSATZMED_FEST_VER_1	NEURO_INTOX_KARDIOVASK_2	PUNKTIONSTECHNIK_3
STATION_ZUSATZMED_BED_1	NEURO_INTOX_NSPEZ_2	ZUGANG_3
STATION_ZUSATZMED_BED_VER_1	BOLUS_OPIOID_2	NADEL_1_3
STATION_BEM_1	BOLUS_OPIOID_MENGE_2	NADELGROESSE_1_3
LOKALISATION_2 *	BOLUS_OPIOID_EINHEIT_2	NADEL_2_3
LOKALISATION_SEITE_2	BOLUS_LOKAL_1_2	NADELGROESSE_2_3
PUNKTIONSTECHNIK_2	BOLUS_LOKAL_KONZ_1_2	KATHETER_3 *
ZUGANG_2	BOLUS_LOKAL_MENGE_1_2	KATHETERTYP_3
NADEL_1_2	BOLUS_LOKAL_2_2	ABBRUCH_ANATOMIE_3
NADELGROESSE_1_2	BOLUS_LOKAL_KONZ_2_2	ABBRUCH_COMPLIANCE_3
NADEL_2_2	BOLUS_LOKAL_MENGE_2_2	PRIM_VERSAGEN_3
NADELGROESSE_2_2	BOLUS_ZUSAETZE_NABI_2	PRIM_VERSAGEN_ANALG_3
KATHETER_2 *	BOLUS_ZUSAETZE_CLONIDIN_2	LOKALISATION_FREITEXT_3
KATHETERTYP_2	BOLUS_ZUSAETZE_VASO_2	DES_STANDARD_3 *
ABBRUCH_ANATOMIE_2	BOLUS_ZUSAETZE_KETAMIN_2	DES_TUNNEL_3 *
ABBRUCH_COMPLIANCE_2	BOLUS_ZUSAETZE_DEXA_2	DES_FILTER_3 *
PRIM_VERSAGEN_2	BOLUS_TESTDOSIS_2	MEHRFACH_HAUT_3 *
PRIM_VERSAGEN_ANALG_2	BOLUS_TESTDOSIS_BEM_2	ANNAHT_3 *
LOKALISATION_FREITEXT_2	STATION_OPIOID_2	PUNKTION_WK_3
DES_STANDARD_2 *	STATION_OPIOID_EINHEIT_2	PUNKTION_WK_HOEHE_3
DES_TUNNEL_2 *	STATION_OPIOID_KONZ_2	PUNKTION_WK_HOHE_BIS_3
DES_FILTER_2 *	STATION_LOKAL_1_2	EPID_LOR_3
MEHRFACH_HAUT_2 *	STATION_LOKAL_KONZ_1_2	PUNKTION_TIEFE_3
ANNAHT_2 *	STATION_LOKAL_KONZ_2_2	PUNKTION_HAUTNIVEAU_3
PUNKTION_WK_2	STATION_ZUSAETZE_NABI_2	TUNNEL_LAENGE_3
PUNKTION_WK_HOEHE_2	STATION_ZUSAETZE_CLONIDIN_2	PER_SONO_ACHSE_3
PUNKTION_WK_HOHE_BIS_2	STATION_ZUSAETZE_VASO_2	PER_SONO_NADELFUEHRUNG_3
PER_SONO_NADEL_3	STATION_PROGR_BOLUS_3	EPID_DURA_4
PER_SONO_LA_3	STATION_PROGR_INTERV_3	PER_PNEU_4

NS_IMPULS_3	STATION_ZUSATZMED_FEST_3	NEURO_INTOX_ZNS_4
NS_STROM_3	STATION_ZUSATZMED_FEST_VER_3	NEURO_INTOX_KARDIOVASK_4
BLOODY_TAP_3	STATION_ZUSATZMED_BED_3	NEURO_INTOX_NSPEZ_4
PARAESTH_3	STATION_ZUSATZMED_BED_VER_3	BOLUS_OPIOID_4
EPID_DURA_3	STATION_BEM_3	BOLUS_OPIOID_MENGE_4
PER_PNEU_3	LOKALISATION_4 *	BOLUS_OPIOID_EINHEIT_4
NEURO_INTOX_ZNS_3	LOKALISATION_SEITE_4	BOLUS_LOKAL_1_4
NEURO_INTOX_KARDIOVASK_3	PUNKTIONSTECHNIK_4	BOLUS_LOKAL_KONZ_1_4
NEURO_INTOX_NSPEZ_3	ZUGANG_4	BOLUS_LOKAL_MENGE_1_4
BOLUS_OPIOID_3	NADEL_1_4	BOLUS_LOKAL_2_4
BOLUS_OPIOID_MENGE_3	NADELGROESSE_1_4	BOLUS_LOKAL_KONZ_2_4
BOLUS_OPIOID_EINHEIT_3	NADEL_2_4	BOLUS_LOKAL_MENGE_2_4
BOLUS_LOKAL_1_3	NADELGROESSE_2_4	BOLUS_ZUSAETZE_NABI_4
BOLUS_LOKAL_KONZ_1_3	KATHETER_4 *	BOLUS_ZUSAETZE_CLONIDIN_4
BOLUS_LOKAL_MENGE_1_3	KATHETERTYP_4	BOLUS_ZUSAETZE_VASO_4
BOLUS_LOKAL_2_3	ABBRUCH_ANATOMIE_4	BOLUS_ZUSAETZE_KETAMIN_4
BOLUS_LOKAL_KONZ_2_3	ABBRUCH_COMPLIANCE_4	BOLUS_ZUSAETZE_DEXA_4
BOLUS_LOKAL_MENGE_2_3	PRIM_VERSAGEN_4	BOLUS_TESTDOSIS_4
BOLUS_ZUSAETZE_NABI_3	PRIM_VERSAGEN_ANALG_4	BOLUS_TESTDOSIS_BEM_4
BOLUS_ZUSAETZE_CLONIDIN_3	LOKALISATION_FREITEXT_4	STATION_OPIOID_4
BOLUS_ZUSAETZE_VASO_3	DES_STANDARD_4 *	STATION_OPIOID_EINHEIT_4
BOLUS_ZUSAETZE_KETAMIN_3	DES_TUNNEL_4 *	STATION_OPIOID_KONZ_4
BOLUS_ZUSAETZE_DEXA_3	DES_FILTER_4 *	STATION_LOKAL_1_4
BOLUS_TESTDOSIS_3	MEHRFACH_HAUT_4 *	STATION_LOKAL_KONZ_1_4
BOLUS_TESTDOSIS_BEM_3	ANNAHT_4 *	STATION_LOKAL_KONZ_2_4
STATION_OPIOID_3	PUNKTION_WK_4	STATION_ZUSAETZE_NABI_4
STATION_OPIOID_EINHEIT_3	PUNKTION_WK_HOEHE_4	STATION_ZUSAETZE_CLONIDIN_4
STATION_OPIOID_KONZ_3	PUNKTION_WK_HOHE_BIS_4	STATION_ZUSAETZE_VASO_4
STATION_LOKAL_1_3	EPID_LOR_4	STATION_ZUSAETZE_KETAMIN_4
STATION_LOKAL_KONZ_1_3	PUNKTION_TIEFE_4	STATION_ZUSAETZE_DEXA_4
STATION_LOKAL_KONZ_2_3	PUNKTION_HAUTNIVEAU_4	STATION_VERFAHREN_4
STATION_ZUSAETZE_NABI_3	TUNNEL_LAENGE_4	STATION_LAUFRATE_4
STATION_ZUSAETZE_CLONIDIN_3	PER_SONO_ACHSE_4	STATION_BOLUSGROESSE_4
STATION_ZUSAETZE_VASO_3	PER_SONO_NADELFUEHRUNG_4	STATION_LOCKOUT_4
STATION_ZUSAETZE_KETAMIN_3	PER_SONO_NADEL_4	STATION_PROGR_BOLUS_4
STATION_ZUSAETZE_DEXA_3	PER_SONO_LA_4	STATION_PROGR_INTERV_4
STATION_VERFAHREN_3	NS_IMPULS_4	STATION_ZUSATZMED_FEST_4
STATION_LAUFRATE_3	NS_STROM_4	STATION_ZUSATZMED_FEST_VER_4
STATION_BOLUSGROESSE_3	BLOODY_TAP_4	STATION_ZUSATZMED_BED_4
STATION_LOCKOUT_3	PARAESTH_4	STATION_ZUSATZMED_BED_VER_4
STATION_BEM_4	ABSCHL_ANTIKOAG_1_3 -	NACHBEOB_NEURO_PATHIE_1_4
	ABSCHL_ANTIKOAG_7_3	

ABSCHL_PAT_ZUFR_1	ABSCHL_ANTIKOAG_ENDE_1_3 -	NACHBEOB_NEURO_MOT_1_4
ABSCHL_DOC_ZUFR_1	ABSCHL_ANTIKOAG_ENDE_7_3	NACHBEOB_NEURO_HAEMAT_1_4
ENTFERNUNGSDATUM_1 *	ABSCHL_ANTIKOAG_FREITEXT_3	NACHBEOB_BEM_1_4
LIEGEDAUER_1 *	ABSCHL_ANTIKOAG_4	NACHBEOB_DATUM_2_1 *
ABSCHL_VISITE_1	ABSCHL_ANTIKOAG_1_4-	NACHBEOB_INFECT_2_1
ABSCHL_NACHBEOBACHTUNG_1	ABSCHL_ANTIKOAG_7_4	NACHBEOB_INFECT_2_1
ABSCHL_BEM_1	ABSCHL_ANTIKOAG_ENDE_1_4 -	NACHBEOB_NEURO_HYP_2_1
ABSCHL_PAT_ZUFR_2	ABSCHL_ANTIKOAG_ENDE_7_4	NACHBEOB_NEURO_PAR_2_1
ABSCHL_DOC_ZUFR_2	ABSCHL_ANTIKOAG_FREITEXT_4	NACHBEOB_NEURO_PATHIE_2_1
ENTFERNUNGSDATUM_2 *	NACHBEOB_DATUM_1_1 *	NACHBEOB_NEURO_MOT_2_1
LIEGEDAUER_2 *	NACHBEOB_INFECT_1_1	NACHBEOB_NEURO_HAEMAT_2_1
ABSCHL_VISITE_2	NACHBEOB_NEURO_HYP_1_1	NACHBEOB_BEM_2_1
ABSCHL_NACHBEOBACHTUNG_2	NACHBEOB_NEURO_PAR_1_1	NACHBEOB_DATUM_2_2 *
ABSCHL_BEM_2	NACHBEOB_NEURO_PATHIE_1_1	NACHBEOB_INFECT_2_2
ABSCHL_PAT_ZUFR_3	NACHBEOB_NEURO_MOT_1_1	NACHBEOB_NEURO_HYP_2_2
ABSCHL_DOC_ZUFR_3	NACHBEOB_NEURO_HAEMAT_1_1	NACHBEOB_NEURO_PAR_2_2
ENTFERNUNGSDATUM_3 *	NACHBEOB_BEM_1_1	NACHBEOB_NEURO_PATHIE_2_2
LIEGEDAUER_3 *	NACHBEOB_DATUM_1_2 *	NACHBEOB_NEURO_MOT_2_2
ABSCHL_VISITE_3	NACHBEOB_INFECT_1_2	NACHBEOB_NEURO_HAEMAT_2_2
ABSCHL_NACHBEOBACHTUNG_3	NACHBEOB_NEURO_HYP_1_2	NACHBEOB_BEM_2_2
ABSCHL_BEM_3	NACHBEOB_NEURO_PAR_1_2	NACHBEOB_DATUM_2_3 *
ABSCHL_PAT_ZUFR_4	NACHBEOB_NEURO_PATHIE_1_2	NACHBEOB_INFECT_2_3
ABSCHL_DOC_ZUFR_4	NACHBEOB_NEURO_MOT_1_2	NACHBEOB_NEURO_HYP_2_3
ENTFERNUNGSDATUM_4 *	NACHBEOB_NEURO_HAEMAT_1_2	NACHBEOB_NEURO_PAR_2_3
LIEGEDAUER_4 *	NACHBEOB_BEM_1_2	NACHBEOB_NEURO_PATHIE_2_3
ABSCHL_VISITE_4	NACHBEOB_DATUM_1_3 *	NACHBEOB_NEURO_MOT_2_3
ABSCHL_NACHBEOBACHTUNG_4	NACHBEOB_INFECT_1_3	NACHBEOB_NEURO_HAEMAT_2_3
ABSCHL_BEM_4	NACHBEOB_NEURO_HYP_1_3	NACHBEOB_BEM_2_3
ABSCHL_ANTIKOAG_1	NACHBEOB_NEURO_PAR_1_3	NACHBEOB_DATUM_2_4 *
ABSCHL_ANTIKOAG_1_1 -	NACHBEOB_NEURO_PATHIE_1_3	NACHBEOB_INFECT_2_4
ABSCHL_ANTIKOAG_7_1	NACHBEOB_NEURO_MOT_1_3	NACHBEOB_NEURO_HYP_2_4
ABSCHL_ANTIKOAG_ENDE_1_1 -	NACHBEOB_NEURO_HAEMAT_1_3	NACHBEOB_NEURO_PAR_2_4
ABSCHL_ANTIKOAG_ENDE_7_1	NACHBEOB_BEM_1_3	NACHBEOB_NEURO_PATHIE_2_4
ABSCHL_ANTIKOAG_FREITEXT_1	NACHBEOB_DATUM_1_4 *	NACHBEOB_NEURO_MOT_2_4
ABSCHL_ANTIKOAG_2	NACHBEOB_INFECT_1_4	NACHBEOB_NEURO_HAEMAT_2_4
ABSCHL_ANTIKOAG_1_2 -	NACHBEOB_NEURO_HYP_1_4	KAT_PROX_DISK_1
ABSCHL_ANTIKOAG_7_2	NACHBEOB_NEURP_PAR_1_4	KAT_OKKLUSION_1
NACHBEOB_BEM_2_4	VISITE_ZEITPUNKT *	
NACHBEOB_DATUM_3_1 *	VISITE_DAUER	

NACHBEOB_INFEKT_3_1	VISITE_ITS	KAT_LECKAGE_ESS_1
NACHBEOB_NEURO_HYP_3_1	VISITE_ARZT	KAT_TECHN_PROBLEME_1
NACHBEOB_NEURO_PAR_3_1	VISITE_PFLERGE	INFEKT_KATEG_1 *
NACHBEOB_NEURO_PATHIE_3_1	PERSONAL	NEURO_HAEMAT_1
NACHBEOB_NEURO_MOT_3_1	DIENST	HORNER_SYNDROM_1
NACHBEOB_NEURO_HAEMAT_3_1	NRS_GESAMT	NEURO_HAEMAT_EPIDURAL_1
NACHBEOB_BEM_3_1	SCHMERZ_MOBIL	NEURO_TNS_1
NACHBEOB_DATUM_3_1 *	SCHMERZ_RESP	NEURO_PDPH_1
NACHBEOB_INFEKT_3_1	SCHMERZ_SCHLAF	NEURO_PDPH_PATCH_1
NACHBEOB_NEURO_HYP_3_1	VISITE_MOBILISATION	VISITE_KATH_BEM_1
NACHBEOB_NEURO_PAR_3_1	SEDIERUNGSGRAD	VISITE_KATH_ABSCHL_1
NACHBEOB_NEURO_PATHIE_3_1	HYPOTENSION	NRS_RUHE_2
NACHBEOB_NEURO_MOT_3_1	ATEMDEPRESSION	NRS_BELASTUNG_2
NACHBEOB_NEURO_HAEMAT_3_1	HARNVERHALT	NRS_UNBESTIMMT_2
NACHBEOB_BEM_3_1	OBSTIPATION	NRS_TOLERIERT_2
NACHBEOB_DATUM_3_2 *	UEBELKEIT	NEURO_HYPAESTHESIE_2
NACHBEOB_INFEKT_3_2	ERBRECHEN	NEURO_PARAESTHESIE_2
NACHBEOB_NEURO_HYP_3_2	PRURITUS	NEURO_PATHIE_2
NACHBEOB_NEURO_PAR_3_2	BLASENKATHETER	NEURO_MOT_2
NACHBEOB_NEURO_PATHIE_3_2	VISITE_PARACETAMOL	VW_2
NACHBEOB_NEURO_MOT_3_2	VISITE_METAMIZOL	KAT_FILTERWECHSEL_2
NACHBEOB_NEURO_HAEMAT_3_2	VISITE_NSAIDS	VISITE_KATH_ZURUECK_2
NACHBEOB_BEM_3_2	VISITE_OPIOID	VISITE_KATH_ENTF_2
NACHBEOB_DATUM_3_3 *	VISITE_COANALGETIKA	VISITE_KATH_ENTF_ART_2
NACHBEOB_INFEKT_3_3	VISITE_SONSTIGES	KAT_PART_UNWIRKSAM_2
NACHBEOB_NEURO_HYP_3_3	NRS_RUHE_1	KAT_VERSAGEN_2
NACHBEOB_NEURO_PAR_3_3	NRS_BELASTUNG_1	KAT_PROX_DISK_2
NACHBEOB_NEURO_PATHIE_3_3	NRS_UNBESTIMMT_1	KAT_OKKLUSION_2
NACHBEOB_NEURO_MOT_3_3	NRS_TOLERIERT_1	KAT_LECKAGE_ESS_2
NACHBEOB_NEURO_HAEMAT_3_3	NEURO_HYPAESTHESIE_1	KAT_TECHN_PROBLEME_2
NACHBEOB_BEM_3_3	NEURO_PARAESTHESIE_1	INFEKT_KATEG_2 *
NACHBEOB_DATUM_3_4 *	NEURO_PATHIE_1	NEURO_HAEMAT_2
NACHBEOB_INFEKT_3_4	NEURO_MOT_1	HORNER_SYNDROM_2
NACHBEOB_NEURO_HYP_3_4	VW_1	NEURO_HAEMAT_EPIDURAL_2
NACHBEOB_NEURO_PAR_3_4	KAT_FILTERWECHSEL_1	NEURO_TNS_2
NACHBEOB_NEURO_PATHIE_3_4	VISITE_KATH_ZURUECK_1	NEURO_PDPH_2
NACHBEOB_NEURO_MOT_3_4	VISITE_KATH_ENTF_1	NEURO_PDPH_PATCH_2
NACHBEOB_NEURO_HAEMAT_3_4	VISITE_KATH_ENTF_ART_1	VISITE_KATH_BEM_2
NACHBEOB_BEM_3_4	KAT_PART_UNWIRKSAM_1	VISITE_KATH_ABSCHL_2
FREIGABEZEITPUNKT *	KAT_VERSAGEN_1	NRS_RUHE_3
NRS_BELASTUNG_3	KAT_PROX_DISK_4	VISITE_BOLUS_ZUS_KETAMIN_1
NRS_UNBESTIMMT_3	KAT_OKKLUSION_4	VISITE_BOLUS_ZUS_DEXA_1

NRS_TOLERIERT_3	KAT_LECKAGE_ESS_4	VISITE_BOLUS_TESTDOSIS_1
NEURO_HYPAESTHESIE_3	KAT_TECHN_PROBLEME_4	VISITE_BOLUS_TESTDOSIS_BEM_1
NEURO_PARAESTHESIE_3	INFEKT_KATEG_4 *	VISITE_MED_FREITEXT_1
NEURO_PATHIE_3	NEURO_HAEMAT_4	VISITE_MED_2
NEURO_MOT_3	HORNER_SYNDROM_4	VISITE_VERFAHREN_2
VW_3	NEURO_HAEMAT_EPIDURAL_4	VISITE_LAUFRATE_ALT_2
KAT_FILTERWECHSEL_3	NEURO_TNS_4	VISITE_LAUFRATE_NEU_2
VISITE_KATH_ZURUECK_3	NEURO_PDPH_4	VISITE_BOLUSGROESSE_ALT_2
VISITE_KATH_ENTF_3	NEURO_PDPH_PATCH_4	VISITE_BOLUSGROESSE_NEU_2
VISITE_KATH_ENTF_ART_3	VISITE_KATH_BEM_4	VISITE_LOCKOUT_ALT_2
KAT_PART_UNWIRKSAM_3	VISITE_KATH_ABSCHL_4	VISITE_LOCKOUT_NEU_2
KAT_VERSAGEN_3	VISITE_MED_1	VISITE_PROGR_BOLUS_ALT_2
KAT_PROX_DISK_3	VISITE_VERFAHREN_1	VISITE_PROGR_BOLUS_NEU_2
KAT_OKKLUSION_3	VISITE_LAUFRATE_ALT_1	VISITE_PROGR_INTERV_ALT_2
KAT_LECKAGE_ESS_3	VISITE_LAUFRATE_NEU_1	VISITE_PROGR_INTERV_NEU_2
KAT_TECHN_PROBLEME_3	VISITE_BOLUSGROESSE_ALT_1	VISITE_BOLI_ERHALTEN_2
INFEKT_KATEG_3 *	VISITE_BOLUSGROESSE_NEU_1	VISITE_BOLI_ABGEFORDERT_2
NEURO_HAEMAT_3	VISITE_LOCKOUT_ALT_1	VISITE_GESAMT_2
HORNER_SYNDROM_3	VISITE_LOCKOUT_NEU_1	VISITE_SPRITZE_NR_2
NEURO_HAEMAT_EPIDURAL_3	VISITE_PROGR_BOLUS_ALT_1	VISITE_BOLUS_MANUELL_2
NEURO_TNS_3	VISITE_PROGR_BOLUS_NEU_1	VISITE_BOLUS_OPIOID_2
NEURO_PDPH_3	VISITE_PROGR_INTERV_ALT_1	VISITE_BOLUS_OPIOID_EINHEIT_2
NEURO_PDPH_PATCH_3	VISITE_PROGR_INTERV_NEU_1	VISITE_BOLUS_OPIOID_MENGE_2
VISITE_KATH_BEM_3	VISITE_BOLI_ERHALTEN_1	VISITE_BOLUS_LOKAL_1_2
VISITE_KATH_ABSCHL_3	VISITE_BOLI_ABGEFORDERT_1	VISITE_BOLUS_LOKAL_KONZ_1_2
NRS_RUHE_4	VISITE_GESAMT_1	VISITE_BOLUS_LOKAL_MENGE_1_2
NRS_BELASTUNG_4	VISITE_SPRITZE_NR_1	VISITE_BOLUS_LOKAL_2_2
NRS_UNBESTIMMT_4	VISITE_BOLUS_MANUELL_1	VISITE_BOLUS_LOKAL_KONZ_2_2
NRS_TOLERIERT_4	VISITE_BOLUS_OPIOID_1	VISITE_BOLUS_LOKAL_MENGE_2_2
NEURO_HYPAESTHESIE_4	VISITE_BOLUS_OPIOID_EINHEIT_1	VISITE_BOLUS_ZUS_NABI_2
NEURO_PARAESTHESIE_4	VISITE_BOLUS_OPIOID_MENGE_1	VISITE_BOLUS_ZUS_CLONIDIN_2
NEURO_PATHIE_4	VISITE_BOLUS_LOKAL_1_1	VISITE_BOLUS_ZUS_VASO_2
NEURO_MOT_4	VISITE_BOLUS_LOKAL_KONZ_1_1	VISITE_BOLUS_ZUS_KETAMIN_2
VW_4	VISITE_BOLUS_LOKAL_MENGE_1_1	VISITE_BOLUS_ZUS_DEXA_2
KAT_FILTERWECHSEL_4	VISITE_BOLUS_LOKAL_2_1	VISITE_BOLUS_TESTDOSIS_2
VISITE_KATH_ZURUECK_4	VISITE_BOLUS_LOKAL_KONZ_2_1	VISITE_BOLUS_TESTDOSIS_BEM_2
VISITE_KATH_ENTF_4	VISITE_BOLUS_LOKAL_MENGE_2_1	VISITE_MED_FREITEXT_2
VISITE_KATH_ENTF_ART_4	VISITE_BOLUS_ZUS_NABI_1	VISITE_MED_3
KAT_PART_UNWIRKSAM_4	VISITE_BOLUS_ZUS_CLONIDIN_1	VISITE_VERFAHREN_3
KAT_VERSAGEN_4	VISITE_BOLUS_ZUS_VASO_1	VISITE_LAUFRATE_ALT_3
VISITE_LAUFRATE_NEU_3	VISITE_PROGR_INTERV_NEU_4	
VISITE_BOLUSGROESSE_ALT_3	VISITE_BOLI_ERHALTEN_4	

VISITE_BOLUSGROESSE_NEU_3	VISITE_BOLI_ABGEFORDERT_4	
VISITE_LOCKOUT_ALT_3	VISITE_GESAMT_4	
VISITE_LOCKOUT_NEU_3	VISITE_SPRITZE_NR_4	
VISITE_PROGR_BOLUS_ALT_3	VISITE_BOLUS_MANUELL_4	
VISITE_PROGR_BOLUS_NEU_3	VISITE_BOLUS_OPIOID_4	
VISITE_PROGR_INTERV_ALT_3	VISITE_BOLUS_OPIOID_EINHEIT_4	
VISITE_PROGR_INTERV_NEU_3	VISITE_BOLUS_OPIOID_MENGE_4	
VISITE_BOLI_ERHALTEN_3	VISITE_BOLUS_LOKAL_1_4	
VISITE_BOLI_ABGEFORDERT_3	VISITE_BOLUS_LOKAL_KONZ_1_4	
VISITE_GESAMT_3	VISITE_BOLUS_LOKAL_MENGE_1_4	
VISITE_SPRITZE_NR_3	VISITE_BOLUS_LOKAL_2_4	
VISITE_BOLUS_MANUELL_3	VISITE_BOLUS_LOKAL_KONZ_2_4	
VISITE_BOLUS_OPIOID_3	VISITE_BOLUS_LOKAL_MENGE_2_4	
VISITE_BOLUS_OPIOID_EINHEIT_3	VISITE_BOLUS_ZUS_NABI_4	
VISITE_BOLUS_OPIOID_MENGE_3	VISITE_BOLUS_ZUS_CLONIDIN_4	
VISITE_BOLUS_LOKAL_1_3	VISITE_BOLUS_ZUS_VASO_4	
VISITE_BOLUS_LOKAL_KONZ_1_3	VISITE_BOLUS_ZUS_KETAMIN_4	
VISITE_BOLUS_LOKAL_MENGE_1_3	VISITE_BOLUS_ZUS_DEXA_4	
VISITE_BOLUS_LOKAL_2_3	VISITE_BOLUS_TESTDOSIS_4	
VISITE_BOLUS_LOKAL_KONZ_2_3	VISITE_BOLUS_TESTDOSIS_BEM_4	
VISITE_BOLUS_LOKAL_MENGE_2_3	VISITE_MED_FREITEXT_4	
VISITE_BOLUS_ZUS_NABI_3	FREIGABEZITPUNKT *	
VISITE_BOLUS_ZUS_CLONIDIN_3		
VISITE_BOLUS_ZUS_VASO_3		
VISITE_BOLUS_ZUS_KETAMIN_3		
VISITE_BOLUS_ZUS_DEXA_3		
VISITE_BOLUS_TESTDOSIS_3		
VISITE_BOLUS_TESTDOSIS_BEM_3		
VISITE_MED_FREITEXT_3		
VISITE_MED_4		
VISITE_VERFAHREN_4		
VISITE_LAUFRATE_ALT_4		
VISITE_LAUFRATE_NEU_4		
VISITE_BOLUSGROESSE_ALT_4		
VISITE_BOLUSGROESSE_NEU_4		
VISITE_LOCKOUT_ALT_4		
VISITE_LOCKOUT_NEU_4		
VISITE_PROGR_BOLUS_ALT_4		
VISITE_PROGR_BOLUS_NEU_4		
VISITE_PROGR_INTERV_ALT_4		

## 7.5. Auszug aus der net-ra Legende zum Register 2.1

### Stammdaten

#### Allgemein

- **Systemidentifikation [SYSID]**  
System ID (eindeutige ID in der Datenbank)  
**Darstellung Datensatz: Zeichenkette**  
**Die ersten 8 Ziffern der SYSID repräsentieren die Zentrumskenung. Diese wird per Zufallsgenerator für jedes Zentrum des Netzwerks einmalig vergeben. Die gesamte Zeichenfolge kennzeichnet eindeutig jeden einzelnen Fall in der Datenbank.**
- **Zentrumseigene Patienten-Fallnummer [PATID]**  
Verschlüsselte Darstellung der zentrumseigenen Patienten-Fallnummer. Nach Eingabe der Fallnummer wird diese beim Verlassen des Eingabefeldes verschlüsselt. Eine Korrektur ist durch Klicken des Buttons "Fallnummer Neueingabe" möglich. Werden die Daten aus einem anderen System importiert (maschinenlesbare Protokolle mit Patientenetikett und Barcode oder PC-gestützte Dokumentationssysteme), erscheint die Fallnummer direkt in verschlüsselter Form.  
**Darstellung Datensatz: Zeichenkette; leer (= keine Angabe)**
- **Fallnummer Neueingabe**  
Löscht die verschlüsselte Fallnummer und ermöglicht eine Neueingabe. Nach Neueingabe der Fallnummer wird diese beim Verlassen des Eingabefeldes sofort erneut verschlüsselt, daher Feld nicht verlassen, bis die neu eingegebene Nummer kontrolliert ist.
- **Geschlecht [GESCHLECHT]\***  
Geschlecht des Patienten. **Pflichtfeld**  
**Darstellung Datensatz: W (= weiblich) – M (= männlich) – D (= divers); leer (= keine Angabe)**
- **Geburtsjahr [GEBURTSJAHR] \***  
Geburtsjahr des Patienten (Wertebereich 1900 bis aktuelles Jahr). **Pflichtfeld**  
**Darstellung Datensatz: Geburtsjahr als Jahreszahl (Jahreszahl)**
- **Körpergröße [GROESSE]**  
Körpergröße des Patienten (Wertebereich 30-249 cm).  
**Darstellung Datensatz: Größe in cm (Ganzzahl); leer (= keine Angabe)**
- **Gewicht [GEWICHT]\***  
Gewicht des Patienten (Wertebereich 1-249 kg). **Pflichtfeld**  
**Darstellung Datensatz: Gewicht in kg (Ganzzahl); leer (= keine Angabe)**
- **Chronischer Schmerzpatient [CPS]**  
Patient mit beeinträchtigendem, nicht-tumorbedingtem Schmerz über mindestens 3 Monate (CPS=Chronic Pain Syndrome).  
**Darstellung Datensatz: 1 (= ja); leer (= keine Angabe)**
- **Tumorschmerz [TS]**  
Patient mit Schmerzen bedingt durch eine Tumorerkrankung (unabhängig vom operativen Eingriff).  
**Darstellung Datensatz: 1 (= ja); leer (= keine Angabe)**

- **Sonstiger Schmerz ohne OP [BS]**  
Patient mit sonstigem Schmerz (unabhängig vom operativen Eingriff).  
**Darstellung Datensatz: 1 (= ja); leer (= keine Angabe)**
- **Opioide > 1 Monat [OPIOIDE]**  
Einnahme von Opioidanalgetika über einen Zeitraum > 1 Monat.  
**Darstellung Datensatz: 1 (= ja); leer (= keine Angabe)**
- **NOPA > 1 Monat [NSAIDs]**  
Einnahme von Nichtopioidanalgetika (NOPA) über einen Zeitraum > 1 Monat.  
Feldname [NSAIDs] übernommen aus NRA1.0.  
**Darstellung Datensatz: 1 (= ja); leer (= keine Angabe)**
- **NRS Ruhe präop [NRS\_RUHE\_PRAE]**  
Ruheschmerz präoperativ. Einschätzung mittels NRS (numeric rating scale) auf einer Skala von 0 (= kein Schmerz) bis 10 (=maximal vorstellbarer Schmerz).  
**Darstellung Datensatz: NRS 0 bis 10; leer (= keine Angabe)**
- **NRS Belastung präop [NRS\_BEL\_PRAE]**  
Belastungsschmerz präoperativ. Einschätzung mittels NRS (numeric rating scale) auf einer Skala von 0 (= kein Schmerz) bis 10 (=maximal vorstellbarer Schmerz).  
**Darstellung Datensatz: NRS 0 bis 10; leer (= keine Angabe)**

## Komorbidität

- **Operation, alternativ Diagnose [OP]**  
Durchgeführte Operation kodiert nach OPS, alternativ Diagnose kodiert nach ICD 10. Informationen hierzu unter [www.dimdi.de](http://www.dimdi.de)  
**Darstellung Datensatz: Zahlencodes nach OPS/ ICD 10; leer (= keine Angabe)**
- **ASA-Status [ASA]**  
Einschätzung des präoperativen Gesundheitszustandes anhand der ASA (American Society of Anesthesiologists)-Klassifikation.  
ASA 1: gesunder Patient,  
ASA 2: leichte Allgemeinerkrankung ohne Leistungseinschränkung,  
ASA 3: Schwere Allgemeinerkrankung mit Leistungseinschränkung,  
ASA 4: lebensbedrohliche Allgemeinerkrankung,  
ASA 5: moribunder Patient, der ohne OP voraussichtlich nicht überleben wird.  
**Darstellung Datensatz: 1 (= ASA 1) – 2 (= ASA 2) – 3 (= ASA 3) – 4 (= ASA 4) – 5 (= ASA 5); leer (= keine Angabe)**
- **Diabetes [DIABETES]\***  
Liegt eine Diabetes-Erkrankung vor? Falls ja, bitte dokumentieren Sie den aktuellen HbA1c-Wert.  
**Pflichtfeld**  
**Darstellung Datensatz: 0 (=nein) – 1 (=ja); leer (= keine Angabe)**
- **pAVK > IIa [pAVK]**  
Liegt eine periphere arterielle Verschlusskrankheit vor, die klinisch symptomatisch ist (Klassifikation nach Fontaine > IIa)?  
Stadium I: asymptotische pAVK,  
Stadium II: Beschwerden beim Gehen „Claudicatio intermittens“

(a: Gehstrecke > 200m, b: Gehstrecke < 200m),  
Stadium III: Beschwerden in Ruhe, Stadium IV: Wundheilungsstörungen, Nekrosen

Darstellung Datensatz: 1 (=ja); leer (= keine Angabe)

- **Rheumatoide Arthritis [RHEUMA]**

Liegt eine rheumatoide Arthritis (chronisch entzündliche Systemerkrankung des Bindegewebes, vor allem die Gelenke betreffend) vor?

Darstellung Datensatz: 1 (=ja); leer (= keine Angabe)

- **Alkoholabusus [ALKOHOL]**

Liegt ein schädlicher Gebrauch von Alkohol (Männer: reiner Alkohol >30g/d, Frauen: >20g/d) vor? Circa 10g reiner Alkohol sind enthalten in z. B. 0.1l Sekt, 0.25l Bier, 0.1l Wein oder 4 cl Wodka.

Darstellung Datensatz: 1 (=ja); leer (= keine Angabe)

- **Drogenabusus [DROGEN]**

Konsumiert der Patient Drogen (nicht näher spezifiziert)?

Darstellung Datensatz: 1 (=ja); leer (= keine Angabe)

## Punktion-Anlage

### Allgemein

- **Anlagedatum [ANLAGEDATUM]\***

Durch Eingabe eines Punkts (".") in das Datumsfeld kann das aktuelle Datum ausgewählt und mit Minus ("-"), ein Tag zurück) oder Plus ("+", ein Tag vor) angepasst werden. Alternativ Eingabe über den Kalender. Das Anlagedatum darf nicht in der Zukunft liegen! **Pflichtfeld**

Darstellung Datensatz: Datum (DD.MM.YY)

- **Anlageuhrzeit [ANLAGEUHRZEIT]**

Durch Eingabe eines Punkts (".") wird die aktuelle Uhrzeit ausgewählt und kann mit Minus ("-"), eine Stunde zurück) oder Plus ("+", eine Stunde vor) angepasst werden. Die Anlageuhrzeit darf nicht in der Zukunft liegen!

Darstellung Datensatz: Uhrzeit (HH:MM); leer (= keine Angabe)

- **Fachrichtung [FACHRICHTUNG]\***

Auswahl der führend behandelnden Fachrichtung über die Pfeiltaste.

**Achtung:** Geburtshilfe (GEB) als Teilbereich der Gynäkologie (GYN) wird gesondert betrachtet, ebenso traumatologische Notfälle (Trauma-Notfall). **Pflichtfeld**

Darstellung Datensatz: ACH – VASC – UCH – ORTHO – UCH-ORTHO (Altfälle gemäß NRA1.0) – Trauma-Notfall – KICH – URO – GYN – GEB – HNO-MKG – NEUCH – NEURO – KARDIOCH – INNERE – SZT – Andere; leer (= keine Angabe)

### Lokalisation

Es können bis zu 4 Lokalisationen gleichzeitig eingegeben werden.

**Voraussetzung:** die Verfahren müssen zum gleichen Zeitpunkt angelegt worden sein. Werden Verfahren zeitlich versetzt angelegt, erfolgt die Dokumentation als separater Fall (gleiche zentrumseigene Patienten-Fallnummer, unterschiedliche Anlagezeitpunkte). Die Dokumentation der Anlagedaten (Registerkarte Lokalisation, Desinfektion, Punktionstechnik-Komplikationen, initiale Medikation und Anordnungen für Station) erfolgt für jede Lokalisation separat. Die Feldnamen der 4 möglichen Lokalisationen werden, falls

nicht separat vermerkt, von „\_1“ bis „\_4“ durchnummeriert. Die Darstellung erfolgt hier exemplarisch für Lokalisation 1 entsprechend der Endung \_1 im Feldnamen.

- **Lokalisation/en [LOKALISATION\_1]\***

Bitte wählen Sie eine Lokalisation aus der vorgegebenen Liste aus (Pfeiltasten). Als Lokalisation gelten Regionalanästhesieverfahren sowie die i.v.-PCA. **Pflichtfeld**

Darstellung Datensatz: RM-nah epidural thorakal – RM-nah epidural lumbal – RM-nah epidural kaudal – RM-nah intrathekal – RM-nah CSE – paravertebral – erector spinae (ESP) – Psoas-Kompartiment – peripher Plexus cervicalis – peripher interskalenär – peripher N. suprascapularis – peripher supraklavikulär – peripher infraklavikulär – peripher axillär - laterale Thoraxwand – laterale Bauchwand – Rectusscheide – peripher N. femoralis – peripher N. saphenus - peripher N. obturatorius – peripher N. ischiadicus – peripher sonstiger Nerv – Peniswurzel – Fuß – i.v. PCA; leer (= keine Angabe)

- **Katheter oder single shot [KATHETER\_1]\***

Wurde die Regionalanästhesie in single shot-Technik oder als Katheterverfahren durchgeführt? **Pflichtfeld**

Darstellung Datensatz: Katheter – single shot; leer (= keine Angabe)

## Visiten

Die Dokumentation der Visitendaten (Registerkarte Allgemein, Lokalisation, Medikation) erfolgt für jede Lokalisation separat (Lok.1 und Med.1, Lok.2 und Med.2 usw.). Wurden die Lokalisationen zum gleichen Zeitpunkt angelegt, erfolgt die Dokumentation der Visitenbefunde in einer Visite. Wurden Lokalisationen mit zeitlichem Abstand angelegt, müssen diese in der Fallübersicht separat geöffnet und visitiert werden. Die Feldnamen der einzelnen Lokalisationen werden, falls nicht separat vermerkt, von „\_1“ bis „\_4“ durchnummeriert. Die Darstellung erfolgt hier exemplarisch für Lokalisation 1 entsprechend der Endung \_1 im Feldnamen.

## Allgemein

- **Visite Zeitpunkt [VISITE\_DATUM] [VISITE\_UHRZEIT]\***

Durch Eingabe eines Punkts (".") in das Datumsfeld kann das aktuelle Datum ausgewählt und mit Minus ("-"), ein Tag zurück) oder Plus ("+", ein Tag vor) angepasst werden. Alternativ Eingabe über den Kalender. Das Visitedatum darf nicht in der Zukunft liegen! Zwischen dem Anlagedatum und dem Zeitpunkt der letzten Visite oder zwischen zwei Visiten dürfen maximal 30 Tage vergangen sein.

**Pflichtfeld**

Durch Eingabe eines Punkts (".") wird die aktuelle Uhrzeit ausgewählt und kann mit Minus ("-"), eine Stunde zurück) oder Plus ("+", eine Stunde vor) angepasst werden. Die Uhrzeit der Visite darf nicht in der Zukunft liegen! **Pflichtfeld**

Darstellung Datensatz: Datum (DD.MM.YYYY) & Uhrzeit (HH.:MM.); leer (= keine Angabe)

- **Visiten-Dauer [VISITE\_DAUER]**

Bitte dokumentieren Sie die Dauer der Visite (Auswahl über die Pfeiltaste).

Darstellung Datensatz: Dauer in Minuten 5 – 10 – 15 – 20 – 25 – 30 – 35 – 40 – 45 – 50 – 55 – 60 – >60; leer (= keine Angabe)

- **Schmerz beeinträchtigt Mobilisierung [SCHMERZ\_MOBIL]**

Der Schmerz beeinträchtigt die zeitgerechte Mobilisierung des Patienten.

Darstellung Datensatz: 1 (= ja); leer (= keine Angabe)

- **Schmerz beeinträchtigt Respiration [SCHMERZ\_RESP]**

Der Schmerz beeinträchtigt die Atmung des Patienten.

Darstellung Datensatz: 1 (= ja); leer (= keine Angabe)

- **Schmerz beeinträchtigt Schlaf [SCHMERZ\_SCHLAF]**

Der Schmerz beeinträchtigt den Schlaf des Patienten.

Darstellung Datensatz: 1 (= ja); leer (= keine Angabe)

- **Mobilisationsgrad [VISITE\_MOBILISATION]**

Bitte wählen Sie aus, wie weit der Patient bis zum Zeitpunkt der Visite bereits mobilisiert werden konnte (Auswahl über Pfeiltaste. 0 = liegt, 1 = kann sitzen, 2 = kann eingeschränkt gehen, 3 = kann uneingeschränkt gehen).

Darstellung Datensatz: 0 – 1 – 2 – 3; leer (= keine Angabe)

- **Sedierungsgrad [SEDIERUNGSGRAD]**

Bitte dokumentieren Sie den Sedierungsgrad des Patienten zum Zeitpunkt der Visite (Auswahl über Pfeiltaste. 1 = ist wach, 2 = ist leicht müde, 3 = ist sehr müde, 4 = schläft, ist schwer erweckbar, S = physiologischer Schlaf).

Darstellung Datensatz: 1 – 2 – 3 – 4 – S; leer (= keine Angabe)

- **Zusatzanalgetika: Paracetamol [VISITE\_PARACETAMOL]**

Zusätzlich zur Regionalanästhesie oder i.v.-PCA besteht eine Medikation mit Paracetamol.

Darstellung Datensatz: 1 (= ja); leer (= keine Angabe)

- **Zusatzanalgetika: Metamizol [VISITE\_METAMIZOL]**

Zusätzlich zur Regionalanästhesie oder i.v.-PCA besteht eine Medikation mit Metamizol.

Darstellung Datensatz: 1 (= ja); leer (= keine Angabe)

- **Zusatzanalgetika: andere NOPA [VISITE\_NSAIDS]**

Zusätzlich zur Regionalanästhesie oder i.v.-PCA besteht eine Medikation mit anderen Nichtopioid-Analgetika (NOPA).

Anmerkung: Feldname VISITE\_NSAIDS übernommen aus NRA1.0.

Darstellung Datensatz: 1 (= ja); leer (= keine Angabe)

- **Zusatzanalgetika: Opioid [VISITE\_OPIOID]**

Zusätzlich zur Regionalanästhesie oder i.v.-PCA besteht eine Medikation mit Opioiden.

Darstellung Datensatz: 1 (= ja); leer (= keine Angabe)

- **Zusatzanalgetika: Co-Analgetika [VISITE\_COANALGETIKA]**

Zusätzlich zur Regionalanästhesie oder i.v.-PCA besteht eine Medikation mit Co-Analgetika (z.B. Antidepressiva, Neuroleptika, Muskelrelaxantien, Antiepileptika).

Darstellung Datensatz: 1 (= ja); leer (= keine Angabe)

- **Zusatzanalgetika: Sonstige [VISITE\_SONSTIGES]**

Zusätzlich zur Regionalanästhesie oder i.v.-PCA besteht eine Medikation mit sonstigen (oben nicht aufgeführten) analgetisch wirksamen Substanzen.

Darstellung Datensatz: 1 (= ja); leer (= keine Angabe)

## Lokalisation

- **NRS/KUSS Ruhe [NRS\_RUHE\_1]**

Ruheschmerz im Bereich des erwarteten Ausbreitungsgebietes der Regionalanästhesie. Einschätzung mittels NRS (numeric rating scale) auf einer Skala von 0 (= kein Schmerz) bis 10 (=maximal vorstellbarer

Schmerz). Für Kinder kann alternativ die KUSS (Kindliche Unbehagens- und Schmerzskala, Büttner 1998) verwendet werden:

Parameter	Struktur	Codierung
Weinen	Gar nicht	0
	Stöhnen, Wimmern	1
	Schreien	2
Gesichtsausdruck	Entspannt, Lächeln	0
	Mund verzerrt	1
	Mund und Augen verzerrt	2
Rumpfhaltung	Neutral	0
	Unstet, angespannt	1
	Aufbäumen, krümmen	2
Beinhaltung	Entspannt	0
	Angespannt, strampelnd	1
	An den Körper gezogen, fixiert	2
Motorische Unruhe	Nicht vorhanden	0
	Mäßig	1
	Ruhelos	2
Gesamtpunkte:		

Darstellung Datensatz: NRS/KUSS 0 bis 10; leer (= keine Angabe)

- **NRS/KUSS Belastung [NRS\_BEL\_1]**

Schmerz bei Belastung im Bereich des erwarteten Ausbreitungsgebietes der Regionalanästhesie. Einschätzung mittels NRS (numeric rating scale) auf einer Skala von 0 (= kein Schmerz) bis 10 (=maximal vorstellbarer Schmerz). Für Kinder kann alternativ die KUSS (Kindliche Unbehagens- und Schmerzskala) verwendet werden.

Darstellung Datensatz: NRS/KUSS 0 bis 10; leer (= keine Angabe)

## 8. Literaturverzeichnis

1. Alford DP, German JS, Samet JH, Cheng DM, Lloyd-Travaglini CA, Saitz R (2016) Primary Care Patients with Drug Use Report Chronic Pain and Self-Medicating with Alcohol and Other Drugs. *J GEN INTERN MED* 31:486–491
2. Angst MS, Clark JD (2006) Opioid-induced Hyperalgesia: A Qualitative Systematic Review. *Anesthesiology* 104:570–587
3. Angster R (2019) Postoperative Schmerztherapie: Systemische Analgesie. In: Rossaint, R., Werner, C., Zwißler, B. (eds) *Die Anästhesiologie*. Springer Reference Medizin. Springer, Berlin, Heidelberg. [https://doi.org/10.1007/978-3-662-54507-2\\_124](https://doi.org/10.1007/978-3-662-54507-2_124)
4. Baca Q, Marti F, Poblete B, Gaudilliere B, Aghaepour N, Angst MS (2021) Predicting Acute Pain After Surgery: A Multivariate Analysis. *Annals of Surgery* 273:289–298
5. Baert IAC, Lluch E, Mulder T, Nijs J, Noten S, Meeus M (2016) Does pre-surgical central modulation of pain influence outcome after total knee replacement? A systematic review. *Osteoarthritis and Cartilage* 24:213–223
6. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B (2012) Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *The Lancet* 380:37–43
7. Benedetti F, Pollo A, Lopiano L, Lanotte M, Vighetti S, Rainero I (2003) Conscious Expectation and Unconscious Conditioning in Analgesic, Motor, and Hormonal Placebo/Nocebo Responses. *J Neurosci* 23:4315–4323
8. Beubler E (2012) Der WHO-Stufenplan. In: *Kompodium der medikamentösen Schmerztherapie*, Springer Vienna, Vienna. URL: [https://doi.org/10.1007/978-3-7091-1282-3\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-7091-1282-3_2)
9. Blyth FM, March LM, Nicholas MK, Cousins MJ (2005) Self-management of chronic pain: a population-based study. *Pain* 113:285–292
10. Böhm S (2020) Nozizeptives System. In: *Pharmakologie und Toxikologie*. Springer, Berlin, Heidelberg. [https://doi.org/10.1007/978-3-662-58304-3\\_27](https://doi.org/10.1007/978-3-662-58304-3_27)
11. Bottiger BA, Esper SA, Stafford-Smith M (2014) Pain Management Strategies for Thoracotomy and Thoracic Pain Syndromes. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 18:45–56
12. Boyle JK, Anthony IC, Jones BG, Wheelwright EF, Blyth MJG (2014) Influence of low back pain on total knee arthroplasty outcome. *The Knee* 21:410–414
13. Brodner G (2000) Acute pain management: analysis, implications and consequences after prospective experience with 6349 surgical patients. *Eur J Anaesthesiol* 17:566
14. Brodner G, Aken HV, Gogarten W (2007) Postoperative Akutschmerztherapie - Die Rolle der Regionalanästhesie. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 42:32–41
15. Büscher A, Blumenberg P, Krebs M, Moers M, Stehling H, Stomberg D (2020) *Expertenstandard Schmerzmanagement in der Pflege. Aktualisierung edition*. Hochschule Osnabrück, Fakultät für Wirtschafts- und Sozialwissenschaften, Osnabrück

16. Buvanendran A, Fiala J, Patel KA, Golden AD, Moric M, Kroin JS (2015) The Incidence and Severity of Postoperative Pain following Inpatient Surgery. *Pain Med* 16:2277–2283
17. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, Carter T, Cassidy CL, Chittenden EH, Degenhardt E, Griffith S, Manworren R, McCarberg B, Montgomery R, Murphy J, Perkal MF, Suresh S, Sluka K, Strassels S, Thirlby R, Viscusi E, Walco GA, Warner L, Weisman SJ, Wu CL (2016) Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *The Journal of Pain* 17:131–157
18. Cruz JJ, Kather A, Nicolaus K, Rengsberger M, Mothes AR, Schleussner E, Meissner W, Runnebaum IB (2021) Acute postoperative pain in 23 procedures of gynaecological surgery analysed in a prospective open registry study on risk factors and consequences for the patient. *Sci Rep* 11:22148
19. Danilov A, Danilov A, Barulin A, Kurushina O, Latysheva N (2020) Interdisciplinary approach to chronic pain management. *Postgraduate Medicine* 132:5–9
20. DGAI – Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (2022) S3-Leitlinie Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen. AWMF-Register Nr. 001/025. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Verfügbar unter: URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/001-025>, letzter Zugriff: 06.08.2025
21. Deutsche Schmerzgesellschaft e.V. (2019) Chronische Schmerzen. Verfügbar unter: URL: <https://www.schmerzgesellschaft.de/patienteninformationen/herausforderung-schmerz/chronische-schmerzen>, letzter Zugriff: 06.08.2025
22. Dittmann, Meißner, W (2020) Schmerzerfassung, Schmerzdokumentation, Qualitätsprüfung. In: Freys S, Pogatzki-Zahn E (Hrsg) *Akutschmerztherapie in der operativen Medizin*. 1.Aufl. De Gruyter, Boston
23. Dominick CH, Blyth FM, Nicholas MK (2012) Unpacking the burden: Understanding the relationships between chronic pain and comorbidity in the general population. *Pain* 153:293–304
24. Erlenwein J, Przemeczek M, Degenhart A, Budde S, Falla D, Quintel M, Pflingsten M, Petzke F (2016) The Influence of Chronic Pain on Postoperative Pain and Function After Hip Surgery: A Prospective Observational Cohort Study. *The Journal of Pain* 17:236–247
25. Fayaz A, Croft P, Langford RM, Donaldson LJ, Jones GT (2016) Prevalence of chronic pain in the UK: a systematic review and meta-analysis of population studies. *BMJ Open* 6:e010364
26. Fletcher D, Stamer UM, Pogatzki-Zahn E, Zaslansky R, Tanase NV, Perruchoud C, Kranke P, Komann M, Lehman T, Meissner W (2015) Chronic postsurgical pain in Europe: An observational study. *European Journal of Anaesthesiology* 32:725–734
27. Freys SM, Pogatzki-Zahn E (2020) Pathophysiologie postoperativer Schmerzen. De Gruyter, Berlin. URL: [https://api.pageplace.de/preview/DT0400.9783110597486\\_A42419890/preview-9783110597486\\_A42419890.pdf](https://api.pageplace.de/preview/DT0400.9783110597486_A42419890/preview-9783110597486_A42419890.pdf)

28. García-López J, Polanco-García M, Montes A (2021) Factors Associated With the Risk of Developing Moderate to Severe Acute Postoperative Pain After Primary Total Knee Arthroplasty: Results From the PAIN OUT Registry. *The Journal of Arthroplasty* 36:1966–1973
29. Gatchel RJ, McGeary DD, McGeary CA, Lippe B (2014) Interdisciplinary chronic pain management: Past, present, and future. *American Psychologist* 69:119–130
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (2020) Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Qualitätsmanagement-Richtlinie (QM-RL): Aufnahme einer Regelung zur verpflichtenden Einführung und Umsetzung von Akutschmerzmanagementkonzepten für eine angemessene postoperative Schmerztherapie. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4461/2020-09-17\\_QM-RL\\_Einfuehrung-Schmerzmanagement\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4461/2020-09-17_QM-RL_Einfuehrung-Schmerzmanagement_BAnz.pdf) (letzter Zugriff: 06.08.2025)
31. 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* 107:619–626
32. Gerbershagen HJ, Pogatzki-Zahn E, Aduckathil S, Peelen LM, Kappen TH, van Wijck AJM, Kalkman CJ, Meissner W (2014) Procedure-specific Risk Factor Analysis for the Development of Severe Postoperative Pain. *Anesthesiology* 120:1237–1245
33. Giusti EM, Lacerenza M, Manzoni GM, Castelnuovo G (2021) Psychological and psychosocial predictors of chronic postsurgical pain: a systematic review and meta-analysis. *Pain* 162:10–30
34. Glare P, Aubrey KR, Myles PS (2019) Transition from acute to chronic pain after surgery. *The Lancet* 393:1537–1546
35. Greenspan JD, Craft RM, LeResche L, Arendt-Nielsen L, Berkley KJ, Fillingim RB, Gold MS, Holdcroft A, Lautenbacher S, Mayer EA, Mogil JS, Murphy AZ, Traub RJ (2007) Studying sex and gender differences in pain and analgesia: A consensus report. *Pain* 132:S26–S45
36. Guo P, East L, Arthur A (2012) A preoperative education intervention to reduce anxiety and improve recovery among Chinese cardiac patients: A randomized controlled trial. *International Journal of Nursing Studies* 49:129–137
37. Gustafsson UO, Scott MJ, Hubner M, Nygren J, Demartines N, Francis N, Rockall TA, Young-Fadok TM, Hill AG, Soop M, De Boer HD, Urman RD, Chang GJ, Fichera A, Kessler H, Grass F, Whang EE, Fawcett WJ, Carli F, Lobo DN, Rollins KE, Balfour A, Baldini G, Riedel B, Ljungqvist O (2019) Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations: 2018. *World j surg* 43:659–695
38. Handoll HHG, Ollivere BJ, Rollins KE (2012) Interventions for treating proximal humeral fractures in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 12:CD000434
39. Hartmann N, Zenz M (1986) Opiate und Fahrtüchtigkeit. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg. URL: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-93322-6\\_16](http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-93322-6_16)
40. Häuser W, Hansen E, Enck P (2012) Nocebo Phenomena in Medicine. *Deutsches Ärzteblatt international*
41. Häuser W, Schmutzer G, Henningsen P, Brähler E (2014) Chronische Schmerzen, Schmerzkrankheit und Zufriedenheit der Betroffenen mit der Schmerzbehandlung in Deutschland: Ergebnisse einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe. *Schmerz* 28:483–492

42. Hensler S, Heinemann D, Becker MT, Ackermann H, Wiesemann A, Abholz HH, Engeser P (2009) Chronic Pain in German General Practice. *Pain Med* 10:1408–1415
43. Hernández C, Díaz-Heredia J, Berraquero ML, Crespo P, Loza E, Ruiz Ibán MÁ (2015) Pre-operative Predictive Factors of Post-operative Pain in Patients With Hip or Knee Arthroplasty: A Systematic Review. *Reumatología Clínica* 11:361–380
44. Hinrichs-Rocker A, Schulz K, Järvinen I, Lefering R, Simanski C, Neugebauer EAM (2009) Psychosocial predictors and correlates for chronic post-surgical pain (CPSP) – A systematic review. *European Journal of Pain* 13:719–730
45. Hitt HC, McMillen RC, Thornton-Neaves T, Koch K, Cosby AG (2007) Comorbidity of Obesity and Pain in a General Population: Results from the Southern Pain Prevalence Study. *The Journal of Pain* 8:430–436
46. Hjerstad MJ, Fayers PM, Haugen DF, Caraceni A, Hanks GW, Loge JH, Fainsinger R, Aass N, Kaasa S, European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC) (2011) Studies comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for assessment of pain intensity in adults: a systematic literature review. *J Pain Symptom Manage* 41:1073–1093
47. Horn A, Kaneshiro K, Tsui BCH (2020) Preemptive and Preventive Pain Psychoeducation and Its Potential Application as a Multimodal Perioperative Pain Control Option: A Systematic Review. *Anesthesia & Analgesia* 130:559–573
48. Huang T-T, Sung C-C, Wang W-S, Wang B-H (2017) The effects of the empowerment education program in older adults with total hip replacement surgery. *J Adv Nurs* 73:1848–1861
49. Hylands-White N, Duarte RV, Raphael JH (2017) An overview of treatment approaches for chronic pain management. *Rheumatol Int* 37:29–42
50. Institut Arbeit und Qualifikation der Universität Duisburg-Essen Themenfeld „Gesundheit“: Infografiken und Tabellen - Sozialpolitik aktuell: Das Informationsportal zur Sozialpolitik. Verfügbar unter: URL: <https://www.sozialpolitik-aktuell.de/gesundheitsdatensammlung.html#beschaeftigte-im-gesundheitswesen>, letzter Zugriff: 06.08.2025
51. IASP (2020) Definitions of Chronic Pain Syndromes. Verfügbar unter: URL: <https://www.iasp-pain.org/advocacy/definitions-of-chronic-pain-syndromes/>, letzter Zugriff: 06.08.2025
52. Johnson MI, Paley CA, Howe TE, Sluka KA (2015) Transcutaneous electrical nerve stimulation for acute pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021:
53. Joshi GP, Kehlet H, Beloeil H, Bonnet F, Fischer B, Hill A, Joshi GP, Kehlet H, Lavandhomme PM, Lirk P, Pogatzki-Zhan EM, Raeder J, Rawal N, Schug S, Van de Velde M (2017) Guidelines for perioperative pain management: need for re-evaluation. *British Journal of Anaesthesia* 119:720–722
54. Kayser H, Thoma R, Mertens E, Sorgatz H, Zenz M, Lindena G (2008) Struktur der ambulanten Schmerztherapie in Deutschland: Ergebnisse einer Umfrage. *Schmerz* 22:424–432
55. Krupat E, Fancey M, Cleary PD (2000) Information and its impact on satisfaction among surgical patients. *Social Science & Medicine* 51:1817–1825

56. Kubulus C, Schmitt J, Volk T (2018) Relaunch des Netzwerks zur Sicherheit in der Regionalanästhesie in Deutschland—zeitgemäß, benutzerfreundlich, lebendig. *Anästhesiologie & Intensivmedizin* 59:213–217
57. Kubulus C, Mahlstedt S, Wagenpfeil G, Sessler DI, Volk T (2023) Chronic pain patients and time to sustained acceptable pain scores after major surgery - A retrospective registry analysis. *Journal of Clinical Anesthesia* 89:111152
58. Kumle B, Wilke P, Koppert W, Kumle K, Gries A (2013) Schmerztherapie in der Notfallmedizin: Fokus Notaufnahme. *Anaesthesist* 62:902–913
59. Kuss O, Blettner M, Börgermann J (2016) Propensity Score: an Alternative Method of Analyzing Treatment Effects. *Deutsches Ärzteblatt international*
60. Lerchl-Wanie G, Angster R (2010) Perioperative Schmerztherapie bei opioidgewöhnten Patienten. *Anaesthesist* 59:657–672
61. Ljungqvist O, Scott M, Fearon KC (2017) Enhanced Recovery After Surgery: A Review. *JAMA Surg* 152:292
62. Malon J, Shah P, Koh WY, Cattabriga G, Li E, Cao L (2018) Characterizing the demographics of chronic pain patients in the state of Maine using the Maine all payer claims database. *BMC Public Health* 18:810
63. McNicol ED, Ferguson MC, Haroutounian S, Carr DB, Schumann R (2016) Single dose intravenous paracetamol or intravenous propacetamol for postoperative pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*
64. Meißner W, Komann M, Erlenwein J, Stamer U, Scherag A (2017) The Quality of Postoperative Pain Therapy in German Hospitals. *Dtsch Arztebl Int* 114:161–167
65. Mendoza TR, Chen C, Brugger A, Hubbard R, Snabes M, Palmer SN, Zhang Q, Cleeland CS (2004) The utility and validity of the modified brief pain inventory in a multiple-dose postoperative analgesic trial. *Clin J Pain* 20:357–362
66. Merrick M, Grange R, Rudd S, Shipway D (2023) Evaluation and Treatment of Acute Trauma Pain in Older Adults. *Drugs Aging* 40:869–880
67. Messlinger K (2019) Definition von Nozizeption und Schmerz. In: Pape H, Kurtz A, Silbernagl S (Hrsg) *Physiologie*. 9. Aufl. Thieme, Stuttgart.
68. Messlinger K (2019) Schmerzkomponenten und Schmerzformen. In: Pape, H, Kurtz A, Silbernagl S (Hrsg) *Physiologie*. 9.Aufl. Thieme, Stuttgart.
69. Messlinger K (2019) Zentrale Sensibilisierung. In: Pape H, Kurtz A, Silbernagl S (Hrsg) *Physiologie*. 9. Aufl. Thieme, Stuttgart.
70. Miller RM, Kaiser RS (2018) Psychological Characteristics of Chronic Pain: a Review of Current Evidence and Assessment Tools to Enhance Treatment. *Curr Pain Headache Rep* 22:22
71. Mills SEE, Nicolson KP, Smith BH (2019) Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *British Journal of Anaesthesia* 123:e273–e283

72. Moschinski K, Kuske S, Andrich S, Stephan A, Gnass I, Sirsch E, Icks A (2017) Drug-based pain management for people with dementia after hip or pelvic fractures: a systematic review. *BMC Geriatr* 17:54
73. Müller-Schwefe GHH, Nadstawek J, Tölle T, Nilges P, Überall MA, Laubenthal HJ, Bock F, Arnold B, Casser HR, Cegla TH, Emrich OMD, Graf-Baumann T, Henning J, Horlemann J, Kayser H, Kletzko H, Koppert W, Längler KH, Locher H, Ludwig J, Maurer S, Pfingsten M, Schäfer M, Schenk M, Willweber-Strumpf A (2016) Struktur der schmerzmedizinischen Versorgung in Deutschland: Klassifikation schmerzmedizinischer Einrichtungen – Konsens der Gemeinsamen Kommission der Fachgesellschaften und Verbände für Qualität in der Schmerzmedizin. *Schmerz* 30:218–226
74. Myles PS, Wallace S, Boney O, Botti M, Chung F, Cyna AM, Gan TJ, Grocott MPW, Jensen MP, Kehlet H, Kurz A, Leger M, Nilsson U, Peyton P, Sessler DI, Tramèr MR, Wu CL (2025) An updated systematic review and consensus definitions for standardised endpoints in perioperative medicine: patient comfort and pain relief. *British Journal of Anaesthesia* 134:1450–1459
75. Nau C (2010) Chronische Schmerzen nach Operationen – Pathophysiologie und prädisponierende Faktoren. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 45:480–487
76. Nestler N, Maier C, Osterbrink J (2025) Versorgungsforschung in der Akutschmerztherapie: Woher kommen wir in Deutschland? *Schmerz* 39:14–22
77. O’Connor G, Coates V, O’Neill S (2014) Randomised controlled trial of a tailored information pack for patients undergoing surgery and treatment for rectal cancer. *European Journal of Oncology Nursing* 18:183–191
78. on behalf of the Recovery Study Group, Bruce J, Thornton AJ, Scott NW, Marfizo S, Powell R, Johnston M, Wells M, Heys SD, Thompson AM (2012) Chronic preoperative pain and psychological robustness predict acute postoperative pain outcomes after surgery for breast cancer. *Br J Cancer* 107:937–946
79. Panzenbeck P, von Keudell A, Joshi GP, Xu CX, Vlassakov K, Schreiber KL, Rathmell JP, Lirk P (2021) Procedure-specific acute pain trajectory after elective total hip arthroplasty: systematic review and data synthesis. *British Journal of Anaesthesia* 127:110–132
80. Papadomanolakis-Pakis N, Uhrbrand P, Haroutounian S, Nikolajsen L (2021) Prognostic prediction models for chronic postsurgical pain in adults: a systematic review. *Pain* 162:2644–2657
81. Peng H, Tang G, Zhuang X, Lu S, Bai Y, Xu L (2019) Minimally invasive spine surgery decreases postoperative pain and inflammation for patients with lumbar spinal stenosis. *Exp Ther Med* 18:3032–3036
82. Pereira FG, França MH, Paiva MCAD, Andrade LH, Viana MC (2017) Prevalence and clinical profile of chronic pain and its association with mental disorders. *Rev saúde pública* 51:96
83. Peters ML, Sommer M, de Rijke JM, Kessels F, Heineman E, Patijn J, Marcus MAE, Vlaeyen JWS, van Kleef M (2007) Somatic and Psychologic Predictors of Long-term Unfavorable Outcome After Surgical Intervention: *Annals of Surgery* 245:487–494
84. Petzke F, Pfingsten M, Casser H-R, Tölle T, Koppert W (2011) Ohne Struktur keine Qualität! *Schmerz* 25:365–367

85. Pluijms WA, Steegers MAH, Verhagen AFTM, Scheffer GJ, Wilder-Smith OHG (2006) Chronic post-thoracotomy pain: a retrospective study. *Acta Anaesthesiol Scand* 50:804–808
86. Pogatzki-Zahn E (2021) Prädiktion und Prävention chronischer postoperativer Schmerzen. *Schmerz* 35:30–43
87. Pogatzki-Zahn E (2011) Postoperative pain in chronic pain patients – treatment and prevention. *Anästh Intensivmed* 52:388-404
88. Pogatzki-Zahn E M et al. (2008) Postoperative nichtmedikamentöse Schmerztherapie. In: Pogatzki-Zahn E M, Van Aken H K, Zahn P K (Hrsg) *Postoperative Schmerztherapie – Pathophysiologie, Pharmakologie und Therapie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart. URL: <https://doi.org/10.1055/b-0034-28076>
89. Poleshuck EL, Katz J, Andrus CH, Hogan LA, Jung BF, Kulick DI, Dworkin RH (2006) Risk Factors for Chronic Pain Following Breast Cancer Surgery: A Prospective Study. *The Journal of Pain* 7:626–634
90. Powell R, Scott NW, Manyande A, Bruce J, Vögele C, Byrne-Davis LM, Unsworth M, Osmer C, Johnston M (2016) Psychological preparation and postoperative outcomes for adults undergoing surgery under general anaesthesia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016:
91. Punt IM, van der Most R, Bongers BC, Didden A, Hulzebos EHJ, Dronkers JJ, van Meeteren NLU (2017) Verbesserung des prä- und postoperativen Behandlungskonzepts. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 60:410–418
92. Raza MM, Zaslansky R, Gordon DB, Wildisen JM, Komann M, Stamer UM, Langford DJ (2021) Chronic Breast Pain Prior to Breast Cancer Surgery Is Associated with Worse Acute Postoperative Pain Outcomes. *JCM* 10:1887
93. Rittner H, Brack A (2011) Der chronische Schmerzpatient als Notfall - Akutschmerztherapie bei opioidgewöhnten Patienten. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 46:112–116
94. Rivas E, Cohen B, Pu X, Xiang L, Saasouh W, Mao G, Minko P, Mosteller L, Volio A, Maheshwari K, Sessler DI, Turan A (2022) Pain and Opioid Consumption and Mobilization after Surgery: *Post Hoc* Analysis of Two Randomized Trials. *Anesthesiology* 136:115–126
95. Rothaug J, Weiss T, Meissner W (2013) How simple can it get? Measuring pain with NRS items or binary items. *Clin J Pain* 29:224–232
96. Saletu-Zyhlarz GM, Anderer P, Saletu B (2013) Sleep disorders in psychiatry and their treatment. *Psychiatr Danub* 25:447–452
97. Sator S (2022) Schmerztherapie mit adjuvanten Analgetika. *Schmerz Nachr* 22:106–114
98. Schäfer M (2016) Eine einheitliche schmerzmedizinische Versorgungsstruktur in Deutschland. *Schmerz* 30:215–217
99. Scherer M, Wagner H-O, Lühmann D, Muche-Borowski C, Schäfer I, Dubben H-H, Hansen H, Thiesemann R, von Renteln-Kruse W, Hofmann W, Fessler J, Muth C, Beyer M, van den Bussche H (2017) DEGAM-Leitlinie — AWMF-Register-Nr. 053-047. *Zeitschrift für Allgemeinmedizin* 93:443–444

100. Schnabel A, Pogatzki-Zahn E (2010) Prädiktoren für chronische Schmerzen nach Operationen: Was wissen wir wirklich? *Schmerz* 24:517–533
101. Schnabel A, Yahiaoui-Doktor M, Meissner W, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM (2020) Predicting poor postoperative acute pain outcome in adults: an international, multicentre database analysis of risk factors in 50,005 patients. *PR9* 5:e831
102. Schug SA, Palmer GM, Scott DA, Alcock M, Halliwell R, Mott J, Australian and New Zealand College of Anaesthetists, Faculty of Pain Medicine (2020) Acute pain management: scientific evidence. Australian and New Zealand College of Anaesthetists, Melbourne
103. Schwenk W, Müller JM (2005) Was ist „Fast-track“-Chirurgie? *Dtsch med Wochenschr* 130:536–540
104. Sendera M, Sendera A (2015) Einleitung. In: *Chronischer Schmerz*. 1.Aufl. Springer Vienna, Vienna. URL: [https://doi.org/10.1007/978-3-7091-1841-2\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-7091-1841-2_1)
105. Sendera M, Sendera A (2015) Psychotherapie. In: *Chronischer Schmerz*. 1.Auf. Springer Vienna, Vienna. URL: [https://doi.org/10.1007/978-3-7091-1841-2\\_22](https://doi.org/10.1007/978-3-7091-1841-2_22)
106. Sendera M, Sendera A (2015) Konzepte – Chronifizierung von Schmerzen. In: *Chronischer Schmerz*. 1- Springer Vienna, Vienna. URL: [https://doi.org/10.1007/978-3-7091-1841-2\\_6](https://doi.org/10.1007/978-3-7091-1841-2_6)
107. Singer S (2010) Power, p-Wert und Stichprobengröße. *Psychother Psych Med* 60:329–330
108. Somers TJ, Keefe FJ, Pells JJ, Dixon KE, Waters SJ, Riordan PA, Blumenthal JA, McKee DC, LaCaille L, Tucker JM, Schmitt D, Caldwell DS, Kraus VB, Sims EL, Shelby RA, Rice JR (2009) Pain Catastrophizing and Pain-Related Fear in Osteoarthritis Patients: Relationships to Pain and Disability. *Journal of Pain and Symptom Management* 37:863–872
109. Stamer UM, Ehrler M, Lehmann T, Meissner W, Fletcher D (2019) Pain-related functional interference in patients with chronic neuropathic postsurgical pain: an analysis of registry data. *PAIN* 160:1856–1865
110. Stumvoll A-M (2010) Akutschmerztherapie – postoperative Schmerztherapie. *intensiv* 18:177–182
111. Tazreean R, Nelson G, Twomey R (2022) Early mobilization in enhanced recovery after surgery pathways: current evidence and recent advancements. *J Comp Eff Res* 11:121–129
112. Treede R-D, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, Cohen M, Evers S, Finnerup NB, First MB, Giamberardino MA, Kaasa S, Kosek E, Lavand’homme P, Nicholas M, Perrot S, Scholz J, Schug S, Smith BH, Svensson P, Vlaeyen JWS, Wang S-J (2015) A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain* 156:1003–1007
113. Treede R-D, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, Cohen M, Evers S, Finnerup NB, First MB, Giamberardino MA, Kaasa S, Korwisi B, Kosek E, Lavand’homme P, Nicholas M, Perrot S, Scholz J, Schug S, Smith BH, Svensson P, Vlaeyen JWS, Wang S-J (2019) Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain* 160:19–27
114. Turan A, Leung S, Bajracharya GR, Babazade R, Barnes T, Schacham YN, Mao G, Zimmerman N, Ruetzler K, Maheshwari K, Esa WAS, Sessler DI (2020) Acute Postoperative Pain Is Associated With Myocardial Injury After Noncardiac Surgery. *Anesthesia & Analgesia* 131:822–829

115. Turan A, Khanna AK, Brooker J, Saha AK, Clark CJ, Samant A, Ozcimen E, Pu X, Ruetzler K, Sessler DI (2023) Association Between Mobilization and Composite Postoperative Complications Following Major Elective Surgery. *JAMA Surg* 158:825
116. van Boekel RLM, Warlé MC, Nielen RGC, Vissers KCP, van der Sande R, Bronkhorst EM, Lerou JGC, Steegers MAH (2019) Relationship Between Postoperative Pain and Overall 30-Day Complications in a Broad Surgical Population: An Observational Study. *Annals of Surgery* 269:856–865
117. Volk T, Engelhardt L, Spies C, Steinfeldt T, Kutter B, Heller A, Werner C, Heid F, Bürkle H, Koch T, Vicent O, Geiger P, Kessler P, Wulf H (2009) Das Netzwerk Regionalanästhesie des wissenschaftlichen Arbeitskreises Regionalanästhesie der DGAI und des BDA. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 44:778–780
118. Volk,T, Engelhardt L, Spies C, et al DNR (2019) Im Wandel der Zeit: aus NRA wird net-ra- Das Netzwerk Regionalanästhesie geht neue Wege. *Anästh Intensivmed* 2019;60:V22-V24
119. Voscopoulos C, Lema M (2010) When does acute pain become chronic? *British Journal of Anaesthesia* 105:i69–i85
120. Werner MU, Mjöbo HN, Nielsen PR, Rudin Å, Warner DS (2010) Prediction of Postoperative Pain. *Anesthesiology* 112:1494–1502
121. Windeler J, Lauterberg J, Wieseler B, Sauerland S (2017) Patientenregister für die Nutzenbewertung: Kein Ersatz für randomisierte Studien. *Deutsches Ärzteblatt* 114:783-
122. Woolf CJ (2010) What is this thing called pain? *J Clin Invest* 120:3742–3744
123. 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:e025091
124. Zhang W, Zhao Q, Yang G, Han N, Peng C, Chen H (2022) Efficacy and safety of preoperative versus postoperative NSAIDs on pain relief in patients undergoing hip arthroscopy surgery: A multicentre, randomized, controlled trial. *Clinical Pharmacy Therapeu* 47:2091–2100
125. Zwakhalen S, Docking RE, Gnass I, Sirsch E, Stewart C, Allcock N, Schofield P (2018) Pain in older adults with dementia : A survey across Europe on current practices, use of assessment tools, guidelines and policies. *Schmerz* 32:364–373
126. Zwakhalen SMG, Van Der Steen JT, Najim MD (2012) Which Score Most Likely Represents Pain on the Observational PAINAD Pain Scale for Patients with Dementia? *Journal of the American Medical Directors Association* 13:384–389
127. IASP (2020) IASP Announces Revised Definition of Pain. URL: <https://www.iasp-pain.org/publications/iasp-news/iasp-announces-revised-definition-of-pain/>, letzter Zugriff: 06.08.2025
128. AMBOSS (2025) Grundlagen der Schmerztherapie. URL: <https://next.amboss.com/de/article/xN0EWg?q=schmerztherapie#Zb6afc2d58dceca8cf94c49d2488655a7>, letzter Zugriff: 06.08.2025

129. net-ra (o.J.) Netzwerk zur Sicherheit in der Regionalanästhesie & Akutschmerztherapie. Partner werden. Verfügbar unter: <https://www.net-ra.eu/partner-werden.html>, letzter Zugriff: 06.08.2025
130. net-ra (o.J.) Netzwerk zur Sicherheit in der Regionalanästhesie & Akutschmerztherapie. Das Netzwerk. Verfügbar unter: <https://www.net-ra.eu/das-netzwerk.html>, letzter Zugriff: 06.08.2025
131. net-ra (o.J.) Netzwerk zur Sicherheit in der Regionalanästhesie & Akutschmerztherapie. Datenübergabe vom lokalen Standort ins net - ra Register. Verfügbar unter: <https://www.net-ra.eu/onlineregister.html>, letzter Zugriff: 06.08.2025

## **9. Publikationen**

Kubulus C, Mahlstedt S, Wagenpfeil G, Sessler DI, Volk T (2023) Chronic pain patients and time to sustained acceptable pain scores after major surgery - A retrospective registry analysis. *Journal of Clinical Anesthesia* 89:111152. doi: 10.1016/j.jclinane.2023.111152

## 10. Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Thomas Volk für die Möglichkeit, diese Arbeit zu verfassen. Besonders bedanken möchte ich mich für die kontinuierliche wissenschaftliche Betreuung und seine Unterstützung bei fachlichen Fragen und Diskussionen.

Des Weiteren gilt mein größter Dank Frau Dr. med. Christine Kubulus, die mich während der gesamten Promotionszeit mit unermüdlichem Engagement begleitet hat. Ihre konstruktiven Anregungen und kritischen Rückmeldungen haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Ich danke ihr von Herzen für ihre Verlässlichkeit, ihre Geduld und dafür, dass sie mir auch in schwierigen Phasen immer mit Rat und Motivation zur Seite stand.

Für die kompetente statistische Beratung danke ich Frau Wagenpfeil, deren fachliche Expertise einen wichtigen Beitrag zu dieser Arbeit geleistet hat.

Bedanken möchte ich mich auch bei den teilnehmenden Zentren des net-ra Registers für die Zurverfügungstellung der Daten.

Zuletzt möchte ich meiner Familie, meinem Partner und meinen Freund\*innen danken, die mich mit Ermutigungen, viel Geduld und gelegentlich notwendigem Ansporn durch alle Höhen und Tiefen des Promotionsprozesses begleitet haben.

## **11. Lebenslauf**

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.