

INFORMATION KOMPAKT SOP der ÖGARI zum Thema:

Glucocorticoide in der perioperativen Schmerztherapie

Korrespondierende Autorin:

Andrea Michalek-Sauberer
Klinische Abteilung für spezielle Anästhesie und Schmerztherapie
Medizinische Universität Wien
andrea.michalek-sauberer@meduniwien.ac.at

Erstellt:

November 2024

Version:

V.2.; komplette Neubearbeitung

Geplante Änderung/Update:

November 2028

Gültig bis:

Oktober 2028

Gutachter:

Univ. Prof. Dr. Rudolf Likar, MSc

Dr. med. dipl. SozW. Reinhard Sittl, Erlangen

Einleitung:

Corticosteroide haben antiinflammatorische (Reduktion pro-inflammatorischer Zytokine/ Induktion anti-inflammatorischer Zytokine), antiödematöse und immunsuppressive Effekte. Als stark lipophile Substanzen, passieren sie die Blut-Hirn-Schranke und besitzen sowohl zentrale als auch periphere Wirkungsmechanismen.

Für **Dexamethason**, ist die Wirksamkeit zur Prophylaxe von perioperativer Übelkeit und Erbrechen erwiesen. Diese „Information kompakt“ befasst sich dem **analgetischen** Potential von Corticosteroiden, wobei Dexamethason die am häufigsten untersuchte Substanz ist. Vereinzelt wird auch Methylprednisolon verwendet. Es werden sowohl die systemische, intravenöse Verabreichung, als auch die perineurale Applikation diskutiert.

Die Anwendung von Dexamethason zur perioperativen Analgesie ist, unabhängig vom Applikationsweg, ein „**off-label use**“.

Systemische Gabe von Glucocorticoiden in der Allgemeinanästhesie:

Im Bereich der Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgie werden Corticosteroide schon länger routinemäßig vor allem zur Reduktion postoperativer **Ödeme** eingesetzt.

Die Datenlage für andere chirurgische Eingriffe ist nicht ganz so klar, unter anderem auch, weil die optimale **Dosierung** im Rahmen der perioperativen, multimodale Schmerztherapie nicht eindeutig festgelegt ist. Es ist davon auszugehen, dass für einen analgetischen Effekt höhere Dosen als für einen antiemetischen Effekt (hier üblicherweise 4 - 8 mg Dexamethason) benötigt werden, da in PONV-Studien mit Dexamethason kein Unterschied bezüglich postoperativer Schmerzen oder Opioidbedarf beobachtet werden konnte (Waldron 2013). Für Erwachsene Patient:innen werden zur Optimierung der Analgesie Dosierungen zwischen **8** (– 1 mg/kg; typischerweise **0,1 - 0,2 mg/kg**) **Dexamethason** verabreicht, eine klare Dosis-Effekt-Beziehung konnte nicht nachgewiesen werden.

Da der Wirkeintritt von Dexamethason 1 – 2 Stunden dauern kann, gilt -wie für die Indikation PONV -, dass Dexamethason bereits frühzeitig **zur Narkoseeinleitung** verabreicht werden soll. Um eine schmerzhaft perineale Reizung, deren Ursache unklar ist, zu vermeiden, wird bei wachen Patient:innen empfohlen, Dexamethason verdünnt und **langsam** (10 min) zu verabreichen (De Oliveira 2011). Nicht geklärt ist, ob eine wiederholte Gabe sinnvoll ist.

Ältere Meta-Analysen (De Oliveira 2011, Waldron 2013), die Studien bei verschiedensten chirurgischen Eingriffen inkludierten, fanden eine statistisch signifikante Reduktion der Schmerzen bis zu 24 h postoperativ, die allerdings mit knapp 0,5 Punkten auf einer VAS-Skala von 0 – 10 kaum von klinischer Relevanz sein dürfte. Auch der postoperative Opioidbedarf konnte durch Glucocorticoidgabe gesenkt werden. Auch hier ist zweifelhaft, ob eine Reduktion um 1 – 5 mg Morphin-Äquivalente in 24 h als klinisch relevant zu betrachten ist. Dazu passt, dass in einer rezenten Metanalyse (Stormholt 2023) die Gabe von

Glucocorticoiden additiv zu einer Basisanalgesie mit NSAIDs und Paracetamol keinen zusätzlichen Nutzen bezüglich Schmerzstärke 24 h postoperativ oder dem postoperative Opioidbedarf brachte.

Eine neuere Übersichtsarbeit (Myles 2021) kommt bei differenzierterer Betrachtung zu dem Ergebnis, dass perioperative Glucocorticoide **bei orthopädischen, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgischen bzw. HNO-Eingriffen** (Tonsillektomie) in einem relevanten Ausmaß analgetisch wirksam sind. Außerdem werden auch positive Effekt auf die postoperative Erholung bzw. Lebensqualität beschrieben. Für Knie-Totalendoprothesen-Operationen (Knie-TEP) zeigen rezente RCTs, dass Patient:innen, die ein **höheres Risiko** für stärkere postoperative **Schmerzen** aufweisen (Tendenz zu katastrophisieren, präoperativer Opioidgebrauch), von einer höheren Dosis Dexamethason profitieren (1 mg/kg vs. 0,3 mg/kg) können (Nielsen 2022). Für „low pain responders“ konnte kein Unterschied zwischen den beiden Dosierungen gezeigt werden (Nielsen 2023).

Vor allem bei Diabetiker:innen muss (auch bei niedriger Dosierung/Einzeldosis von Dexamethason) mit leicht **erhöhten Blutzuckerspiegeln** bis zu 24 h postoperativ gerechnet werden, was jedoch klinisch kaum von Bedeutung sein dürfte. Eine erhöhte Infektionsrate ist nach einer Einzeldosis von 8 mg Dexamethason nicht zu befürchten. Dies konnte jüngst in einer großen, prospektiven Untersuchung (PADDI) gezeigt werden (Corcoran 2021). Die Datenlage für den Einsatz von Glucocorticoiden bei Risikopatient:innen (z.B. schlecht eingestellter Diabetes mellitus, Immunsuppression,...), welche in den Studien zu perioperativen Glucocorticoidgaben üblicherweise ausgeschlossen sind, (Cochrane 2018) ist unzureichend.

In der PADDI-Studie fand sich bei Patient:innen, die präoperativ 8 mg Dexamethason erhielten, ein etwas höheres Risiko für **chronische postoperative Schmerzen** nach 6 Monaten (relatives Risiko 1,2; 95% CI 1,06 – 1,41; P = 0,003) als nach Placebo (Corcoran 2023). Dies ist ein überraschendes Ergebnis, vor allem, weil die akuten postoperativen Schmerzen bis Tag 3 in der Dexamethasongruppe geringfügig aber statistisch signifikant niedriger waren als in der Placebogruppe (Unterschied 1 Punkt auf einer NRS-Skala 0 - 10). Allerdings zeigte sich auch in einer rezenten Metaanalyse zur Prävention chronischer postoperativer Schmerzen (Carley 2021) ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt (Reduktion der Schmerzen 12 Monate postoperativ) für Placebo gegenüber Dexamethason.

Glucocorticoide und Regionalanästhesieverfahren

Dexamethason wird sowohl bei peripheren Blockaden als auch bei der Spinalanästhesie zur **Verlängerung** der sensiblen und/oder motorischen Blockade eingesetzt. Dabei wird das Glucocorticoid entweder perineural (periphere Blockade) oder systemisch i.v. (periphere Blockade, Spinalanästhesie) verabreicht. Die Literatur dazu ist jedoch sehr **heterogen** (Marhofer & Hopkins 2019). Insbesondere ist unklar, ob die perineurale Applikation gegenüber der i.v. Gabe bezüglich Wirkung und Nebenwirkung überlegen ist.

Der Wirkmechanismus von Dexamethason im Zusammenhang mit Regionalanästhesie ist unklar. Der antiinflammatorische Effekt dürfte jedenfalls wichtig sein, denn bei **Freiwilligen**

ohne chirurgisches Trauma (Marhofer 2019) konnte **kein** klinischer relevanter **Effekt** von 4 mg Dexamethason perineural (oder i.v.) auf die Dauer einer Blockade des N. ulnaris mit Ropivacain gefunden werden.

Zu bedenken ist, dass es bei der Mischung von Dexamethason mit Ropivacain (nicht mit Bupivacain) in vitro zu kristallinen Ausfällungen kommen kann.

Zusammenfassung: Empfehlungen zur Gabe von Dexamethason für perioperative Schmerzen

Die rezenten PROSPECT-Guidelines empfehlen bei Erwachsenen eine Einzeldosis Dexamethason i.v. (in unterschiedlicher, meist nicht näher spezifizierter Dosierung) für **Tonsillektomie**, **Hüft-TEP** und **Knie-TEP**, **Sectio** (Gabe nach Kindesentwicklung), **Inguinalhernien**, laparoskopische **Cholezystektomie**, laparoskopische **Hysterektomie**, **Mammachirurgie**, sowie Chirurgie an der **Rotatorenmanschette**.

Auch wenn die zu erwartende **Schmerzreduktion** bzw. Opioid-Einsparung **eher gering** ist, so wird die Empfehlung, dadurch argumentiert, dass Dexamethason einen zusätzlichen Effekt auf Übelkeit und/oder Erbrechen hat und sich positiv auf die **postoperative Erholung** auswirken kann. Das Risiko, chronische postoperative Schmerzen zu entwickeln, kann nach derzeitigem Wissen, durch den perioperativen Einsatz von Dexamethason nicht reduziert werden.

Eine perineurale Applikation von Glucocorticoiden kann aufgrund der derzeitigen Datenlage zur Optimierung der perioperativen Schmerztherapie nicht empfohlen werden.

LITERATUR:

<https://esraeurope.org/prospect/>; Zugriff 7. September 2023

Originalarbeiten:

Bikfalvi et al., Br J of Anaesth 2023; 130: 780-785: Sensory block duration after spinal anaesthesia supplemented with intravenous dexamethasone: a randomised controlled doubleblinded trial

Corcoran et al., N Engl J Med 2021;384:1731-41: Dexamethasone and Surgical-Site Infection

Corcoran et al., Br J Anaesth 2023;131:8e10: Dexamethasone and persistent wound pain: a prespecified analysis of the randomised Perioperative Administration of Dexamethasone and Infection (PADDI) trial

Nielsen et al., Br J Anaesth 2023; 130: 322-330: High-dose dexamethasone in low pain responders undergoing total knee arthroplasty: a randomised double-blind trial

Nielsen et al., Br J Anaesth 202; 128: 150-158: High-dose steroids in high pain responders undergoing total knee arthroplasty: a randomised double-blind trial

Marhofer et al., Br J Anaesth 2019; 122: 525 – 531: Dexamethasone as an adjuvant for peripheral nerve blockade: a randomised, triple-blinded crossover study in volunteers

Reviews:

Baeriswyl et al., Br J Anaesth 2017; 119 183–91: Efficacy of perineural vs systemic dexamethasone to prolong analgesia after peripheral nerve block: a systematic review and meta-analysis

Carley et al., Anesthesiology 2021; 135:304–25: Pharmacotherapy for the Prevention of Chronic Pain after Surgery in Adults: An Updated Systematic Review and Meta-analysis

De Oliveira et al., Anesthesiology 2011; 115:457–9: Perioperative Single Dose Systemic Dexamethasone for Postoperative Pain, A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials

Myles et al., Anesthesiology 2021; 135:895–903: Benefits and Risks of Dexamethasone in Noncardiac Surgery

Polderman et al., Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 11: Adverse side effects of dexamethasone in surgical patients (Review)

Stormholt et al., Acta Anaesthesiol Scand 2023;67:688–702: Glucocorticoids added to paracetamol and NSAIDs for post-operative pain: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis

Waldron et al., British Journal of Anaesthesia 110: 191–200 (2013): Impact of perioperative dexamethasone on postoperative analgesia and side-effects: systematic review and meta-analysis

Marhofer Hopkins, Anaesthesia 2019; 74: 969–972: Editorial: Dexamethasone in regional anaesthesia: travelling up a blind alley?