

Aus der Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie
der Philipps-Universität Marburg
Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. H. Wulf

In Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH
Standort Marburg

**Wirksamkeit und Verträglichkeit von intraoperativ intravenös
verabreichtem Paracetamol und Parecoxib sowie deren Kombination zur
Optimierung der postoperativen Analgesie bei mammachirurgischen
Eingriffen**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Isabelle Christina Behrendt

aus Bergisch Gladbach

Marburg, 2008

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Philipps-Universität Marburg
am: 07.08.2008

Gedruckt mit freundlicher Genehmigung des Fachbereiches

Dekan: Prof. Dr. med. M. Rothmund

Referent: Prof. Dr. med. L. Eberhart

1. Koreferent: Prof. Dr. med. F. Czubyko

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS	1
1 Einleitung	5
1.1 Einführung	5
1.2 Bedeutung postoperativer Schmerzen	6
1.2.1 Psychisch-subjektive Auswirkungen	6
1.2.2 Körperlich-medizinische Auswirkungen	7
1.2.3 Betriebswirtschaftliche Bedeutung	7
1.3 Herkömmliche Schmerztherapie	8
1.4 Ansatz der balancierten Analgesie	9
1.5 NSAID, Paracetamol und selektive Cyclooxygenase-2-Hemmer	10
1.6 Perfalgan und Parecoxib	13
1.7 Nebenwirkungsprofil der Prüfmedikation	15
1.8 Problemstellung	15
2 Material und Methoden	17
2.1 Prüfungsdesign	17
2.2 Patientenkollektiv	17
2.3 Behandlungsgruppen	18
2.4 Anästhesiologisches Vorgehen	20
2.5 Postoperatives Management	21
2.6 Datenerhebung	22
2.6.1 Biometrische Daten und potenzielle Risikofaktoren für das Auftreten postoperativer Schmerzen	22
2.6.2 Körperlicher Befund	23
2.7 Messgrößen	23

2.7.1	Hauptzielgröße	23
2.7.2	Begleitgrößen	24
2.8	Abbruchkriterien	25
2.9	Statistik	25
2.9.1	Fallzahlabeschätzung	25
2.9.2	Auswertung der Zielgröße	25
2.9.3	Überprüfung der Homogenität der Behandlungsgruppen	26
2.9.4	Darstellung der Daten	27
2.9.5	Verwendete Software	27
3	Ergebnisse	28
3.1	Auswertungskollektiv	28
3.2	Biometrische Daten	29
3.3	Vergleich des Narkoserisikos	29
3.4	Verteilung der Operationsindikationen	30
3.5	Narkosedurchführung und Narkosedauer	31
3.6	Hauptzielgröße	32
3.6.1	Vergleich des Verbrauchs an zusätzlichen Schmerzmitteln	32
3.6.2	Postoperative Schmerzintensität gemessen auf einer 100mm VAS	34
3.6.3	Analyse der Verteilungskurve in Form von „Überlebenskurven“ für Schmerzen	35
3.6.4	Vergleich der Beurteilung der Schmerztherapie	37
3.6.5	Vergleich der Beurteilung der Narkoseverträglichkeit	40
3.6.6	Vergleich der Bewertung der Narkose	40
3.6.7	Vergleich der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse	41
3.6.8	Vergleich der Fast-Tracking Ergebnisse	42
4	Diskussion	43
4.1	Patientenkollektiv	44

4.1.1	Patientenbezogene Faktoren	44
4.1.2	Anästhesiebezogene Faktoren	46
4.2	Wann ist eine präemptive Analgesie sinnvoll?	47
4.3	Warum Perfalgan und Dynastat?	48
4.4	Dosierung und Applikationszeitpunkt der Studienmedikation	49
4.5	Vergleich der eigenen Ergebnisse mit der Literatur	50
4.6	Morphinsparende Wirkung	51
4.7	Untersuchereffekte	51
4.8	Ökonomische Aspekte	52
4.9	Kritische Bewertung der Nebenwirkung von Cox-2 Hemmern in der Literatur	53
4.10	Weitere Forschung	55
4.10.1	COX-3	55
4.10.2	Genetik und soziokultureller Kontext	56
4.10.3	Alternative Methoden	56
4.11	Fazit	56
5	Zusammenfassung	58
6	Literaturverzeichnis	60
7	Anhang	76
7.1	Abkürzungsverzeichnis	76
7.2	Abbildungsverzeichnis	77
7.3	Tabellenverzeichnis	78
7.4	Verwendete Formulare	79
7.4.1	Einverständniserklärung	79
7.4.2	Prä-OP Fragebogen	80
7.4.3	Post-OP Fragebogen	83

7.4.4	Fast-Tracking Kriterien (modifizierter Aldrete-Score)	85
7.5	Liste der akademischen Lehrer	86
7.6	Danksagung	87

1 Einleitung

1.1 Einführung

In der postoperativen Phase sind Schmerzen ein häufiges und unerwünschtes Begleitsymptom. Eine der Grundvoraussetzungen für eine schnelle Genesung des Patienten nach einem operativen Eingriff ist eine gute und wirksame Analgesie. In den letzten Jahren wurden die Empfehlungen zur postoperativen Schmerztherapie immer wieder überarbeitet und neu veröffentlicht. Trotzdem ist die postoperative Schmerztherapie ein aktuelles Thema in der Gesundheitsfürsorge, denn akuter postoperativer Schmerz ist im Klinikalltag weiterhin nicht ausreichend gut therapiert [84].

Damit bleibt das Thema Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen, denn postoperative Schmerzen haben weitgehende Konsequenzen für den Patienten, insbesondere für dessen Wiedereingliederung in den Alltag. Dabei ist die Effektivität der Schmerztherapie abhängig vom Ausmaß der Schmerzen, Auftreten von Nebenwirkungen und Komplikationen [79, 84].

Da der akute postoperative Schmerz nicht nur vorübergehend das Wohlbefinden des Patienten beeinträchtigt, sondern auch entscheidenden Einfluss auf das postoperative Outcome des Patienten hat, ist es nicht nur im Interesse des Patienten, die postoperative Schmerztherapie weiterhin zu optimieren. Auch aus medizinischer Sicht besteht hier ein interdisziplinäres Interesse. Dabei ist das Ziel anästhesiologischer Protokolle nicht nur die Schmerzintensität zu reduzieren, sondern auch die Inzidenz der unerwünschten Nebenwirkungen, die durch eine analgetische Medikation hervorgerufen werden, zu senken und das Wohlbefinden und die Zufriedenheit des Patienten zu erhöhen [97]. Die postoperativen Symptome und Komplikationen, hier vor allem Schmerzen, aber auch Übelkeit und Erbrechen, verzögerte Frühmobilisation und deren Folgen können durch die Wahl der Anästhesie und der Analgesie deutlich reduziert werden [97].

Um der beschriebenen perioperativen Problematik Rechnung zu tragen, wurde das Fast-Track-Konzept entwickelt. Dieser multimodale Ansatz bietet ein aufeinander abgestimmtes perioperatives Management, das sich zusammensetzt aus einer optimierten Analgesie, Infusionstherapie und pharmakologischen Therapie der postoperativen Stressreaktion in Kombination mit minimalinvasiver chirurgischer Intervention. Wie anhand verschiedener Studien gezeigt wurde, können so das postoperative Outcome verbessert, die perioperative Morbidität gesenkt und die Rekonvaleszenz beschleunigt werden, was insgesamt zu verkürzten Krankenhausliegezeiten führt [57, 112].

1.2 Bedeutung postoperativer Schmerzen

Die Auswirkungen akuter postoperativer Schmerzen sind vielfältig. Grundsätzlich kann man sie in drei Bereiche unterteilen: den psychisch-subjektiven, den körperlich-medizinischen und den volkswirtschaftlichen Bereich.

1.2.1 Psychisch-subjektive Auswirkungen

Akuter postoperativer Schmerz belastet den Patienten nicht nur vorübergehend, sondern wird vom Patienten als andauernde Belastung empfunden, die sogar in den Wochen nach der Entlassung noch zu einer Minderung der Lebensqualität führt [85]. Hinzu kommt hier noch, dass anhaltende Schmerzen zu einem erhöhten Risiko für Schmerzchronifizierung führen [33]. Patienten, die von akuten Schmerzen betroffen sind, fühlen sich nicht nur körperlich beeinträchtigt [56]. Sie werden aus dem gewohnten Umfeld isoliert, da sie ihren Alltag nicht wie gewohnt bewältigen können. In der Folge kommt es zu einer verlängerten Arbeitsunfähigkeit [104], welche die soziale Isolierung wiederum noch weiter verstärkt. Alles zusammen kann so weit führen, dass der Patient in eine depressive Stimmungslage gerät. Dies ist einer raschen Genesung nicht zuträglich. Mit einer optimierten, d.h. frühzeitigen und effektiven Schmerztherapie, die gerade in neuen Behandlungskonzepten wie dem Fast-Track gezielt eingesetzt werden, können die Komplikationen der Schmerzen

direkt verhindert werden: die Liegezeit wird verkürzt, der Patient kann schneller in sein gewohntes Umfeld zurückkehren und eine frühzeitig Reintegration in den Arbeitsmarkt wird möglich.

1.2.2 Körperlich-medizinische Auswirkungen

Neben anderen perioperativen Komplikationen sind starke postoperative Schmerzen schädlich für den Patienten. Sie vergrößern den durch die chirurgische Intervention ausgelösten Stress und führen zu einer vermehrten Beeinträchtigung der cardiopulmonalen und gastrointestinalen Funktion, wodurch es zu einer Hemmung der Frühmobilisation und einer verminderten Effizienz physiotherapeutischer Bemühungen kommt [55]. Insgesamt kreiert mit einer effektiven Schmerztherapie auch das postoperative Outcome [34]. In der Rehabilitation ist die adäquate Schmerztherapie das effektivste Mittel, um die Genesung nach dem operativen Eingriff zu beschleunigen [50, 97]. Im Gegensatz zu einem Patienten mit Schmerzen, kann der schmerzfreie Patient früher mobilisiert werden, damit lassen sich Komplikationen vermeiden, die typischerweise in der postoperativen Phase und in Verbindung mit langen Liegezeiten auftreten. Besonders gefürchtet sind dabei das Auftreten der tiefen Beinvenenthrombose, aber auch Atrophien des Bewegungsapparates und Druckulcera und Dekubiti sind Komplikationen langandauernder Immobilisation.

1.2.3 Betriebswirtschaftliche Bedeutung

Eine rasche Genesung und eine Senkung der Inzidenz von postoperativen Komplikationen ist nicht nur aus psychisch-medizinischer Sicht, sondern durchaus auch aus betriebswirtschaftlicher Sicht von Interesse. Im Rahmen steigender Ausgaben für das Gesundheitswesen und des zunehmenden Drucks, die Behandlungskosten für eine Erkrankung bzw. einen operativen Eingriff möglichst gering zu halten, ist es schließlich notwendig, auch die finanziellen Auswirkungen akuter postoperativer Schmerzen zu berücksichtigen. So kommt es durch das Auftreten starker Schmerzen in der postoperativen Phase häufig zu einem pflegerischen und medizinischen Mehraufwand und

verlängerten Krankenhausliegezeiten, was die Behandlungskosten entsprechend erhöht. Bei kleineren Eingriffen, die in Tageskliniken mit nur begrenzter Kapazität durchgeführt werden, kann es durch eine insuffiziente Schmerzbehandlung bzw. einer solchen mit beeinträchtigenden Nebenwirkungen zu Verzögerungen nachfolgender Operationen kommen und damit zu einer Verlängerung von Wartezeiten führen. In der stationären Krankenversorgung chirurgischer Patienten ist eine optimale Analgesie fester Bestandteil des Fast-Tracks, da sich so nachweislich Liegezeiten verkürzen und das postoperative Outcome verbessern lassen [57, 112]. Nicht zuletzt hat eine gute Analgesie auch Einfluß auf die Patientenzufriedenheit und damit direkte wirtschaftliche Folgen für das behandelnde Krankenhaus. Die Zufriedenheit des Patienten korreliert maßgeblich mit dem Urteil über die ärztliche Betreuung [59] und damit auch mit einer potenten Analgesie und deren zeitgerechter Verabreichung. Von diesem Urteil hängt ab, ob sich der Patient bei einem neuerlichen Eingriff wieder an dasselbe Krankenhaus wendet. Darüber hinaus wird ein zufriedener Patient sein behandelndes Krankenhaus bei Familie und Freunden weiterempfehlen. Daraus ergibt sich, dass der gute Ruf einer Klinik neue Patienten und damit die Existenz des Krankenhauses sichert. Gerade für Häuser in Ballungszentren ist dies eine Möglichkeit, sich im Existenzkampf von anderen Häusern abzuheben und Patienten an sich zu binden.

1.3 Herkömmliche Schmerztherapie

Die intraoperative Schmerztherapie wird durch zwei Faktoren limitiert: die Darreichungsform einerseits und die möglichen auftretenden Nebenwirkungen bzw. das Vorliegen von Kontraindikationen andererseits. Die Darreichungsform des Analgetikums ist perioperativ limitierend, weil sie intraoperativ ausschließlich parenteral erfolgen kann, da der Patient während einer Narkose nicht schlucken kann. Damit ist eine perorale Medikation nicht durchführbar. Bei Suppositorien ist die Resorption des Wirkstoffes unsicher, so dass höhere Dosen eingesetzt werden müssen, um therapeutische Plasmaspiegel zu erreichen, wodurch sowohl das Risiko gelegentlicher Überdosierungen, als auch das Risiko von Unterdosierungen mit der Folge einer insuffizienten

Schmerztherapie steigt. Durch intravenöse Infusion kann dieses Problem umgangen werden.

Der Goldstandard zur Therapie heftiger akuter postoperativer Schmerzen ist die systemische Gabe von Opioiden [76, 54]. Sie sind in allen Phasen der perioperativen Behandlung problemlos zu verabreichen, da sie als intravenöse, intramuskuläre und perorale Zubereitung zur Verfügung stehen und sie gut wirksam in der Behandlung mittlerer bis starker Schmerzen sind [17]. Limitiert wird der Gebrauch von Opioiden durch eine Reihe von Nebenwirkungen. Dazu zählen Übelkeit und Erbrechen, Sedation und vor allem die Atemdepression sowie die Tonuserhöhung an glatten Muskelzellen mit der daraus resultierenden spastischen Obstipation, aus der eine Subileus-Symptomatik resultieren kann [17, 20]. Es wurden zahlreiche Ansätze erarbeitet, um die Inzidenz unerwünschter Nebenwirkungen zu senken und so das postoperative Schmerzmanagement zu verbessern. Diese werden nachfolgend vorgestellt.

1.4 Ansatz der balancierten Analgesie

Aus der beschriebenen Problematik heraus wurde das Konzept der analgetischen Monotherapie hin zum Konzept der balancierten Analgesie weiterentwickelt. Dabei werden verschiedene Analgetika miteinander kombiniert. Auf diese Weise werden synergistische Effekte in der Schmerzbehandlung erzielt, während sich die additive Auftretenswahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen vermindert, da die einzelnen Substanzen in geringeren Dosen verwendet werden können. Gerade die Kombination von Opioiden mit Nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAID) ist in der perioperativen Schmerztherapie von großem Nutzen für den Patienten [10, 22]. Hierdurch kann der perioperative Opioidverbrauch verringert und damit auch die Inzidenz von opioidtypischen Nebenwirkungen gesenkt werden [60, 64, 65, 89, 93, 94]. Gleichzeitig bietet dieses Konzept eine verbesserte Schmerztherapie, da die verwendeten Schmerzmittel an verschiedenen Stellen des schmerzleitenden Systems angreifen: die meisten NSAID wirken durch Unterdrückung der örtlichen Entzündungsreaktion hemmend auf die Entstehung von Schmerzen, während Opioide eher zentral die Schmerzwahrnehmung

beeinflussen [10, 22]. Mit dem Konzept der balancierten Analgesie wurde eine sehr gute Wirksamkeit und eine höhere Patientenzufriedenheit erzielt [10]. Obwohl die balancierte Analgesie mit Opioiden und nicht-selektiven Cox-Hemmern die herkömmliche Analgesie verbesserte, kann aber auch diese nicht uneingeschränkt angewendet werden, da auch die Anwendung von NSAID durch ihre Nebenwirkungen limitiert wird [11, 12, 13, 14, 18, 19]. Herkömmliche NSAID wirken als nicht-selektive Inhibitoren der Cyclooxygenase hemmend auf die Blutplättchenaggregation, weshalb ihre postoperative Anwendung vor allem durch eine vermehrte Blutungsneigung limitiert wird. Hier muß also ein sorgfältiges Abwägen von Nutzen und Risiko stattfinden. Zu dem Blutungsrisiko kommt weiterhin die gastrointestinale Toxizität, die bei einer positiven Ulkus-Anamnese des Patienten eine Kontraindikation für die Gabe von NSAID darstellt. Darüber hinaus limitiert auch die Nephrotoxizität den Einsatz der Substanzen, da diese bei bereits vorhandener Nierenschädigung eine weitere Einschränkung der Nierenfunktion bis hin zum akuten Nierenversagen zur Folge haben kann. Darüberhinaus besteht eine Anwendungsbeschränkung für Patienten mit Atemwegserkrankungen, da die Hemmung der Cyclooxygenase zu einer verstärkten Bronchokonstriktion, dem sogenannten Aspirin-Asthma führen kann [58]. Vorteile bieten hier teilweise die Substanzgruppe der Coxibe. Diese neuere Gruppe der NSAID ist in vielen Bereichen weniger anwendungsbeschränkt, da durch die selektive Hemmung der Cox-2 keine relevante Thrombozytenaggregation nachgewiesen werden konnte und darüber hinaus auch weniger gastrointestinale Nebenwirkungen auftreten [16].

1.5 NSAID, Paracetamol und selektive Cyclooxygenase-2-Hemmer

Perioperativer Schmerz entsteht durch die Reizung von Nozizeptoren und vor allem durch die intraoperative Verletzung und Durchtrennung von Nervenfasern. Dabei werden Botenstoffe gebildet, sogenannte Prostaglandine, die zu einer Sensibilisierung und damit zu einer gesteigerten Erregbarkeit der rezeptiven Felder im Hinterhorn führen. Das führt wiederum zu einer Hyperaktivität der nozizeptiven Nervenfasern, die vermehrt Schmerzreize über

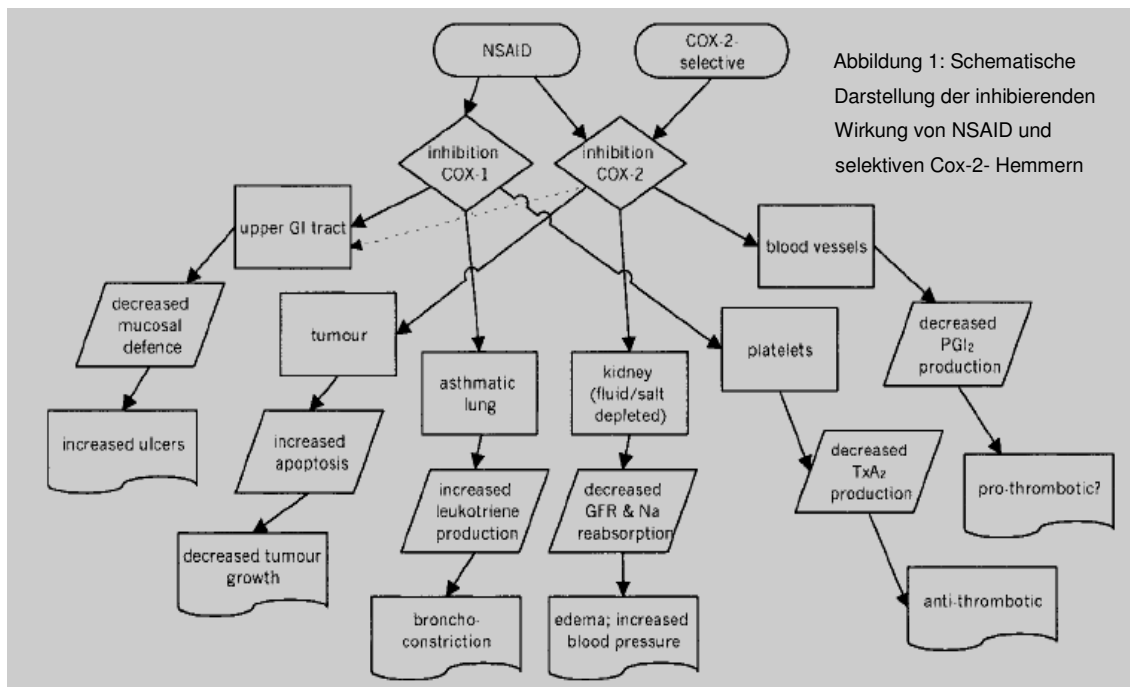
die ins zentrale Nervensystem aufsteigenden Nervenfasern weiterleiten [21, 58].

An dieser Stelle setzt die Wirkung von herkömmlichen NSAID, Paracetamol und selektiven Cox-2 Hemmern ein: sie hemmen die Cyclooxygenase, die ein Schlüsselenzym bei der Bildung von Prostaglandinen ist. Damit wird deren Synthese und Ausschüttung vermindert, wodurch die vermehrte synaptische Übertragung und die Sensibilisierung der schmerzreizverarbeitenden Areale im Hinterhorn ausbleiben [46].

Das Cyclooxygenase-Enzym ist neben der Synthese von Prostaglandinen auch an der Synthese von Prostacyclinen und Thromboxan beteiligt. Seit Beginn der 90er Jahre ist bekannt, dass es zwei Isoformen der Cyclooxygenase gibt, die an vielfältigen Abläufen des Körpers beteiligt sind.

Die Cox-1 findet sich in nahezu allen körpereigenen Zellen und wird durch die Ausschüttung von Hormonen und Wachstumsfaktoren stimuliert. Sie ist an der Regulierung vieler physiologischer Abläufe im Körper, wie Integrität der Magen- und Duodenalschleimhaut, Bronchodilatation, Durchblutung der Niere, Regulation des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes, Gefäßpermeabilität und Thrombozytenaggregation beteiligt [73]. Im Gegensatz dazu findet sich die Cox-2 vor allem in entzündetem Gewebe und spielt eine wichtige Rolle bei der Vermittlung von Entzündungsreaktionen sowie bei der Entstehung von Schmerzen [21, 23].

Da die Cox-1 hauptsächlich an physiologischen Abläufen beteiligt ist [58], während die Cox-2 vor allem bei Entzündungs- und Schmerzreaktionen eine Rolle spielt, macht man die Hemmung der Cox-1 für die Entstehung von unerwünschten Nebenwirkungen verantwortlich, während man der Hemmung der Cox-2 vor allem den therapeutischen Nutzen zuschreibt [23, 29, 58].



Aus: Warner TD, Mitchell JA: Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic; FASB, 2004; 18: 790-804

Die Gruppe der Cyclooxygenase-Hemmer ist eine heterogene Gruppe von Analgetika aus verschiedenen Wirkstoffen mit unterschiedlichen Eigenschaften, welche auf der jeweils unterschiedlich starken Hemmung der Cyclooxygenase-Isoenzyme beruhen. Damit haben alle Wirkstoffe aus der NSAID-Gruppe antiphlogistische und analgetische Eigenschaften, jedoch in unterschiedlicher Ausprägung [73]. Während die konventionellen NSAID nicht-selektiv die Cox-1 und die Cox-2 hemmen, wirkt Paracetamol vor allem hemmend auf die Cox-2 und weniger auf die Cox-1 wirkt. Es kann jedoch seine antiphlogistischen Eigenschaften nicht entfalten, da es in entzündetem Gewebe nicht angereichert wird. Dafür besitzt es aber antipyretische Eigenschaften, was seiner zentralen Wirkkomponente auf die Cox-3 zugeschrieben wird [38]. Die NSAID werden nochmal grob in zwei Gruppen unterteilt: einerseits die herkömmlichen NSAID, die die Cyclooxygenase unselektiv hemmen, wobei sie im Grad der Hemmung variieren [73] und die neueren NSAID, die selektiv nur die Cox-2 hemmen [19]. Mit der unterschiedlichen Hemmung der Cyclooxygenase-Isoenzyme werden auch die unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile der einzelnen Substanzen erklärt:

Paracetamol führt im Gegensatz zu den herkömmlichen unselektiven Cox-Hemmern zu keiner signifikanten Hemmung der Cox-1, weshalb es unter dessen Anwendung zu einer signifikant schwächeren Hemmung der Blutplättchenaggregation [59] und somit zu deutlich weniger Blutungskomplikationen kommt. Darüber hinaus zeigt die Anwendung von Paracetamol keine renalen Nebenwirkungen [86].

Unter der Anwendung von selektiven Cox-Hemmern treten deutlich weniger gastrointestinale Nebenwirkungen wie Ulcera und Blutungen auf, die auf die unbeabsichtigte Hemmung der Cox-1 durch unselektive NSAID zurückzuführen sind [59, 63, 73]. Die selektiven Cox-2 Hemmer scheinen also gerade in Bezug auf gastrointestinale Blutungen und das allgemeine Blutungsrisiko den herkömmlichen NSAID überlegen [73, 91].

1.6 Perfalgan und Parecoxib

Seit 2/2003 bzw. 6/2002 sind die beiden Wirkstoffe Paracetamol und Parecoxib als Lösung zur intravenösen Applikation in Deutschland zugelassen. Mit der intravenösen Darreichungsform besteht nun die Möglichkeit, beide Medikamente auch intraoperativ zu verabreichen. Beide Wirkstoffe, Paracetamol wie auch Parecoxib, sind für die Therapie mittlerer bis starker Schmerzen empfohlen.

Wie anhand von Studien gezeigt werden konnte, gewährleistet Paracetamol eine gute Wirksamkeit gegen moderate bis starke Schmerzen [70, 75, 92] und ist ein geeignetes Basisanalgetikum für das gesamte operative Spektrum [55]. Es ist mit der Wirksamkeit von Morphin vergleichbar, 2g intravenösem Proparacetamol sind so wirksam wie 10mg intramuskulärem Morphin, dabei ist es jedoch signifikant seltener mit Nebenwirkungen verbunden [83]. In Kombination mit Opiaten zeigt Paracetamol außerdem einen morphinsparenden Effekt [67, 55], so dass Paracetamol bisher auch schon in oraler oder rektaler Form in der balancierten Analgesie angewendet wurde [80] und aufgrund des günstigen Verhältnisses von Nutzen und Verträglichkeit von einigen Autoren als das Nichtopioid der ersten Wahl perioperativ ist angesehen wird [35]. Paracetamol hat eine starke antipyretische und mittelstarke analgetische

Wirkkomponente. Es besitzt praktisch keine antiphlogistische Eigenschaften. Da Paracetamol eine Base ist und sich in entzündetem Gewebe nicht ausreichend anreichert [24]. Die Substanz hat keine organschädigende Wirkung, sofern die Höchstdosen nicht überschritten werden [69]. Bereits kurz nach Infusionsbeginn setzt die schmerzlindernde Wirkung von Paracetamol ein und erreicht nach etwa 15 Minuten den maximalen Effekt. Diese hält etwa 60 bis 90 Minuten an, was durch die rasche Substanzanreicherung im Liquor [38, 68] und die zentrale Wirkkomponente des Paracetamols erklärt wird [36, 37]. Der intravenösen Gabe von Paracetamol-Lösung folgt ein linearer Plasmaspiegelanstieg, wobei die Bioverfügbarkeit deutlich größer ist als bei oraler Applikation [74].

Parecoxib ist der einzige zur Zeit am Markt erhältliche selektive Cyclooxygenase-2-Hemmer in intravenöser Darreichungsform. Klinisch konnte gezeigt werden, dass Parecoxib ein potentes Mittel zur Behandlung moderater bis starker Schmerzen ist [8, 71]. In verschiedenen Studien wurde belegt, dass 20mg bzw. 40mg Parecoxib mindestens so wirksam sind wie 4mg Morphin [82]. Dabei hat es jedoch weniger unerwünschte Nebenwirkungen als herkömmliche NSAID, wie z. B. Ketorolac [81, 71] und führt nicht zu gastrointestinalen Ulzera [77] oder Störungen der Blutplättchenaggregation [52]. Leese resümiert aus seiner Untersuchung, dass die Analgesie mit Valdecoxib, dem Prodrug von Parecoxib, das bis vor kurzem noch am Markt erhältlich war, sicherer ist als die mit herkömmlichen NSAID, vor allem bei Patienten, für die Blutungskomplikationen eine Rolle spielen könnten [51], wie Patienten mit rückenmarksnahen Anästhesieverfahren.

Parecoxib ist seit Juni 2002 in Deutschland für die Kurzzeitbehandlung postoperativer Schmerzen zugelassen. Ein Wirkungseintritt ist nach 7-13 Minuten nachweisbar, der maximale Wirkstoffspiegel im Gewebe ist nach 30-60 Minuten erreicht. Bei einer Halbwertszeit von acht bis zehn Stunden kann die empfohlene Dosis von 40mg bis zum Erreichen der Maximaldosis von 80mg am Tag gesteigert werden [66]. Parecoxib ist das inaktive Prodrug von Valdecoxib und wird durch in-vivo-Hydrolyse in den aktiven Wirkstoff Valdecoxib konvertiert, welcher das Substrat des hepatischen Enzyms Cytochrom-P450

3A4 ist. Eine Interaktion von Fentanyl oder Alfentanil, die von dem gleichen Enzym metabolisiert werden, besteht jedoch nicht [78].

Untersuchungen zu einer kombinierten Medikation von Perfalgan und Parecoxib lagen zu Studienbeginn nicht vor.

1.7 Nebenwirkungsprofil der Prüfmedikation

Paracetamol ist im Allgemeinen ein sehr verträgliches Medikament. In seltenen Fällen kann es zu Hypotonien und Unwohlsein kommen. Sehr selten wurden auch Überempfindlichkeitsreaktionen bis hin zur Anaphylaxie beobachtet. In Einzelfällen konnte unter der Therapie mit Paracetamol ausserdem eine Thrombozytopenie festgestellt werden. Eine beschränkte Anwendung besteht bei Kindern und Patienten mit Lebererkrankungen. Unter der Therapie mit Paracetamol konnte selten auch bei vorher normalen Leberenzymwerten ein Anstieg der Transaminasen nachgewiesen werden.

Parecoxib ist ein ebenfalls gut verträgliches Medikament, gleichwohl unter seiner Anwendung Nebenwirkungen etwas häufiger auftreten als mit Paracetamol. Das sind vor allem unspezifische Symptome wie periphere Ödeme, Pruritus, Parästhesien, Hyper- bzw. Hypotonie, Kreatinin-Anstieg mit Hypokaliämie und Oligurie sowie Thrombozytopenie. Der aktive Wirkstoff von Parecoxib, das Valdecoxib, lag ebenfalls als oraler Wirkstoff am Markt vor. Es wurde jedoch am 7. April 2005 von der FDA (Food and Drug Administration) wegen erheblicher allergisch-dermatologischer Nebenwirkungen wieder vom Markt genommen [27].

1.8 Problemstellung

Wie dargestellt hat eine erfolgreiche Schmerztherapie Auswirkungen auf viele Aspekte der perioperativen Phase. Neben dem Patienten-Outcome und der Patientenzufriedenheit sind auch Behandlungskosten und der Ruf einer Klinik unmittelbar davon beeinflusst. Daher bleibt die Optimierung der Schmerztherapie ein aktuelles Thema von interdisziplinärer Wichtigkeit. Das Ziel von Arzt und Patient und nicht zuletzt auch der Kostenträger muss daher

sein, die in der perioperativen Phase auftretenden Schmerzen möglichst umgehend und wirksam zu behandeln bzw. von vornherein zu vermeiden. Zu diesem Zweck wurden in der Vergangenheit immer wieder neue Konzepte entwickelt, um die bisher etablierte Schmerztherapie zu verbessern. Dabei wurde zum einen versucht, durch die Kombination verschiedener Wirkstoffgruppen eine effektivere Schmerzstillung zu erzielen, zum anderen werden die Wirkstoffe der einzelnen Wirkstoffgruppen immer wieder mit der Absicht weiterentwickelt, die analgetische Wirksamkeit auszubauen und Nebenwirkungen zu vermindern.

Mit dieser prospektiven, doppelblinden, randomisierten klinischen Studie wurden folgende Punkte untersucht:

Lässt sich mit einer Kombination aus zwei verschiedenen Substanzen aus der Gruppe der NSAID, die jedoch jeweils vermutlich ein unterschiedliches Cyclooxygenase-Isoenzym hemmen, eine effizientere und nebenwirkungsärmere Analgesie erzielen?

Lässt sich mit einer nicht opioid basierten Analgesie und zusätzlicher Opioid-Rescuemedikation der gesamte Opioidverbrauch senken und damit eine besser verträgliche Analgesie erzielen?

Lässt sich der Anteil an Patienten, die postoperativ ohne Opioidgabe suffizient analgesiert werden können, gegenüber Placebo erhöhen.

2 Material und Methoden

2.1 Prüfungsdesign

Die Studie wurde placebokontrolliert, randomisiert und doppelblind sowie im Parallelgruppenvergleich durchgeführt. Im Zeitraum von Oktober 2003 bis Mai 2004 wurden 160 Patientinnen und Patienten, die sich einem elektiven mammachirurgischen Eingriff unterziehen mussten, in die Studie aufgenommen. Die Studie erfolgte in 2x2 faktoriellem Versuchsdesign. Hierfür wurden die Patienten in vier Untersuchungsgruppen unterteilt, die entweder mit Perfalgan plus Placebo, Dynastat plus Placebo, Dynastat plus Perfalgan oder mit Placebo alleine behandelt wurden. Prüfungszentrum war die Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie der Philipps-Universität Marburg. Vor Beginn der Studie stimmte die Ethikkommission des Fachbereichs Humandmedizin der Philipps-Universität Marburg dem vorgelegten Studienprotokoll zu.

2.2 Patientenkollektiv

In die Studie aufgenommen wurden volljährige Patienten, die sich zu einem elektiven mammachirurgischen Eingriff vorstellten. Die durchgeführten Operationen waren vor allem:

- Tumorexcision der Mamma
- Brusterhaltende Therapie bei Mamma-Carcinom
- plastische Operationen (Brustwarzenplastik, Mammarekonstruktion, Implantatswechsel)
- sonstige Operationen (Entfernung hypertrophierten Brustgewebes bei männlichen Patienten)

Alle Patienten wurden vor der Operation in mündlicher und schriftlicher Form aufgeklärt (gemäß §§ 40, 41 Gesetz über den Verkehr von Arzneimitteln).

In die Studie aufgenommen wurden Patienten, die ihr schriftliches Einverständnis erteilten und keines der folgenden Ausschlusskriterien erfüllten:

- Patienten jünger als 18 Jahre

- Bekannte Überempfindlichkeit oder Allergie gegen nichtsteroidale Analgetika
- Gerinnungsstörungen
- NSAID-Einnahme während der letzten 10 Tage präoperativ
- Leber- oder Nierenerkrankungen
- Schweres Asthma (vorausgegangene stationäre Aufnahme wegen Asthma oder Dauermedikation mit β_2 -Mimetika und/oder Kortikoiden)
- Patienten mit schweren Gesundheitsstörungen und Einschränkung der Organfunktion entsprechend ASA IV (American Society of Anesthesiologists) [88]

2.3 Behandlungsgruppen

Die Zuteilung der Studienteilnehmer zu einer der vier Behandlungsgruppen erfolgte mittels eines computergenerierten Randomisierungsplanes (Vgl. Tab.1). Pro Gruppe wurden je 40 Patienten untersucht. Zur Fallzahlabeschätzung wurde vor Studienbeginn eine Power-Analyse durchgeführt. Bei einer Power von 80% und Irrtumswahrscheinlichkeit von 95% errechnete sich eine Fallzahl von ca. 30 pro Gruppe. Um drop-outs zu kompensieren wurde eine Fallzahl von mindestens 35 pro Gruppe in allen Gruppen angestrebt.

Die Vorbereitung der Studienmedikation erfolgte durch einen Mitarbeiter, der nicht an der Durchführung der Studie beteiligt war in Double-Dummy-Technik, d.h. weder Kurzinfusionen noch Tabletten unterschieden sich optisch hinsichtlich ihres Aussehens, weder in Farbe noch in Konsistenz, so dass weder dem Anästhesisten noch dem Untersucher im Aufwachraum erkenntlich war, welche Substanz bei dem jeweiligen Patienten zum Einsatz kam. Die Studienmedikation wurde intraoperativ etwa 30 Minuten vor Operationsende in Form von zwei Kurzinfusionen verabreicht. Postoperativ erhielt jeder Studienteilnehmer vier Couverts mit je zwei Tabletten der entsprechenden Studienmedikation. Alle sechs Stunden wurden die Tabletten eines Couverts

von dem Studienteilnehmer fix eingenommen, unabhängig davon, ob akut Schmerzen bestanden oder nicht.

Behandlungs- gruppe	Intraoperativ verabreichte Studienmedikation	Postoperativ verabreichte Studienmedikation p.o.		
		Zeitpunkt	6h postop	12h postop
Placebo- Gruppe	2x1 100ml NaCl 0,9%-Kurzinfusion	Placebo	Placebo	Placebo
Perfalgan- Gruppe	1x1 100ml Perfalgan 1g Kurzinfusion+ 1x1 100ml NaCl 0,9%-Kurzinfusion	Placebo + 1g Paracetamol	Placebo + 1g Paracetamol	Placebo + 1g Paracetamol
Dynastat- Gruppe	1x1 100ml Dynastat- 40mg Kurzinfusion+ 1x1 100ml NaCl 0,9%-Kurzinfusion	Placebo + 20mg Valdecoxib	Placebo	Placebo + 20mg Valdecoxib
Dynastat- Perfalgan- Gruppe	1x1 100ml Dynastat 40mg- Kurzinfusion + 1x1 100ml Perfalgan 1g- Kurzinfusion	1g Paracetamol + 20mg Valdecoxib	Placebo + 1g Paracetamol	1g Paracetamol + 20mg Valdecoxib

Tabelle 1: Behandlungsgruppen

2.4 Anästhesiologisches Vorgehen

Die Anästhesie und das gesamte perioperative Management der Patienten erfolgten standardisiert entsprechend einer ausgegebenen Handlungsanweisung. Die orale Prämedikation erfolgte wie gewöhnlich mit 20mg Tranxilium abends und 75mg Dormicum morgens. Patienten mit Begleitmedikation nahmen ihre Medikamente wie gewohnt ein. Die präoperative Nahrungs- und Flüssigkeitskarrenz betrug 6 Stunden.

In der OP-Einleitung wurden jedem Patienten EKG, Blutdruckmanschette und Pulsoxymeter angelegt. Außerdem wurde jeder Patient mit einem Venenzugang und einer Infusion mit 1000ml Ringer-Lösung versorgt.

Die Narkoseeinleitung erfolgte mit einer Induktionsdosis von 0,1 bis 0,25 mg Fentanyl, 1-3mg/kg Körpergewicht Propofol nach Bedarf und wurde mit einem Propofol-Perfusor 3-8 mg/kg Körpergewicht/h während der Dauer der Operation aufrechterhalten. Die Beatmung erfolgte entweder mittels Larynxmaske oder über einen Endotrachealtubus. Die Verteilung der Larynxmasken und Endotrachealtuben waren in allen Gruppen gleich. Bei Verwendung eines Endotrachealtubus wurde 0,25 mg/kg Körpergewicht Mivacurium zur Muskelrelaxation verwendet. Eine Nachrelaxation konnte nach klinischen Erfordernissen und unter Monitoring mit einem Nervenstimulator erfolgen. Eine antiemetische Prophylaxe erfolgte mit 8mg Dexamethason i.v. und 12.5 mg Dolasetron, um sicherzustellen, dass die orale postoperative Studienmedikation toleriert wurde.

Als Analgesie zum Zeitpunkt des Hautschnitts wurde Fentanyl verwendet. Im Falle einer unvorhergesehen länger andauernden Operation konnte Fentanyl bei Bedarf nachinjiziert werden. Kummulativ wurde nicht mehr als 0,5mg Fentanyl verwendet.

Etwa eine halbe Stunde vor Operationsende erfolgte über 10 Minuten die Gabe von 2x 100 ml Kurzinfusion der Studienmedikation. Die infundierten Kurzinfusionen waren entsprechend des Randomisierungsplans zwei mal 100ml NaCl-Lösung in der Placebogruppe, eine 100ml NaCl- und eine 100ml Perfalgan-Kurzinfusion in der Perfalgan-Gruppe, eine 100ml NaCl- und eine

100ml Dynastat-Kurzinfusion in der Dynastat-Gruppe bzw. 100ml Perfalgan- und 100ml Dynastat-Kurzinfusion in der Doppelverum-Gruppe.

Am Ende konnte bei Bedarf 0,5 mg/kg Körpergewicht Atropin und 0,1 mg/kg KG Pyridostigmin zu Antagonisierung des neuromuskulären Blocks appliziert werden. Daneben waren gängige Substanzen zur Notfallbehandlung (z.B. Akrinor bei Hypotension) erlaubt.

Im Operationssaal wurden Uhrzeit, Herzfrequenz, Blutdruck, Sauerstoffsättigung, durchgeführte Operation, Dauer der Operation, Art der Narkose sowie alle intraoperativ verabreichten Medikamente dokumentiert.

2.5 Postoperatives Management

Nach Extubation wurden die Patienten wie üblich in den Aufwachraum gebracht und dort überwacht. Zur Dokumentation des Auftretens von Schmerzen wurden die Patienten eine Stunde nach Verlegung in den Aufwachraum gebeten, ihre Schmerzen mit Hilfe einer 100mm Visuellen-Analog-Skala (VAS) einzuschätzen. Dabei wurden 0mm als keine Schmerzen und 100mm als die stärksten vorstellbaren Schmerzen definiert. Patienten mit starken Schmerzen konnten auf Wunsch eine Rescue-Medikation erhalten. Als Rescuemedikament war Piritramid mit einer Dosis von 3,75mg vorgesehen. Während der ersten 24 postoperativen Stunden erhielten die Patienten im Abstand von jeweils sechs Stunden ab Eintreffen im Aufwachraum die 3x2 Tabletten der peroralen Studienmedikation entsprechend der jeweiligen Behandlungsgruppe. Eine Übersicht über die verabreichten Studienmedikamente gibt Tabelle 1. Gemäß der Forderung einer Doppelblindstudie ließ sich die Studienmedikation weder in Farbe noch in Konsistenz unterscheiden. Nach Ablauf der ersten 24 postoperativen Stunden wurden die Patienten erneut gebeten, ihre Schmerzen anhand einer 100mm Visuelle-Analog-Skala anzugeben.

Für die postoperative Analgesie der ersten 24 Stunden waren weder Diclofenac, Paracetamol noch sonstige Nichtsteroidale Antiphlogistika erlaubt. Bei Auftreten von postoperativen Komplikationen, wie Kältezittern bzw. Übelkeit oder Erbrechen, waren alle Medikamente erlaubt, die auch sonst hierfür eingesetzt werden. Shivering wurde üblicherweise mit Pethidin (25mg) bzw.

Clonidin (75µg) behandelt. Patienten mit PONV erhielten 62mg Dimenhydrinat (Vomex®) und ggf. 1,25mg Dropidol oder 1mg Haloperidol.

Alle Daten bezüglich unerwünschter Vorkommnisse und aller verabreichten Medikamente, die innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 24 Stunden nach der Operation auftraten, wurden mit der Dosis und dem Zeitpunkt der Gabe bis 24 Stunden nach Operationsende genau dokumentiert.

2.6 Datenerhebung

2.6.1 Biometrische Daten und potenzielle Risikofaktoren für das Auftreten postoperativer Schmerzen

Bei der Anamneseerhebung wurden frühere Operationen und Erkrankungen aller Organsysteme erfasst. Weiterhin wurden demographische und anthropometrische Daten (Geburtsdatum, Körpergröße und –gewicht, Staatsangehörigkeit) dokumentiert.

Zur Erfragung aller weiteren für die Studie erheblichen Items wurden die Patienten mittels verschiedener Fragebögen zur Selbstbeurteilung befragt:

1. Fragebogen zur Erfassung des präoperativer Gesundheitszustand

Zur präoperativen Befragung wurde den Patienten der SF 12 Fragebogen ausgeteilt, der vor allem Fragen zum allgemeinen Gesundheitszustand und zur körperlichen Belastbarkeit sowie der emotionalen Grundstimmung beinhaltet. Ein zweiter Fragebogen fragte zusätzlich Items zur Berechnung des „Apfel“-Scores ab. Hier wurde vor allem nach Anfälligkeit für Kopfschmerzen und Reisekrankheit, Schmerzempfindlichkeit im Allgemeinen und regelmäßiger Nikotin- und Kaffeingenuss sowie nach aufgetretenen unerwünschten Nebenwirkungen bei vormals durchgeführten Narkosen gefragt.

2. Fragebogen zur postoperativen Bearbeitung

In der postoperativen Phase, nach Beendigung des 24 stündigen Beobachtungsintervalls, wurde den Studienteilnehmern nochmals ein Fragebogen ausgeteilt, mit dessen Hilfe die Patienten ihre Zufriedenheit in Bezug auf die Narkose wiedergeben sollten. Weiterhin wurden die Patienten

gebeten, die Narkoseverträglichkeit anhand einer VAS-Skala zu beurteilen und Nebenwirkungen, die durch die Narkose bedingt waren, zu beschreiben.

Alle verwendeten Fragebögen sind im Anhang abgebildet.

2.6.2 Körperlicher Befund

Präoperativ wurde ein körperlicher Befund zum Ausschluss von Erkrankungen, die einen Ausschluss aus der Studie zur Folge gehabt hätten, erfasst. Hierfür wurden die Daten der Prämedikationsuntersuchung zugrunde gelegt. Anhand dieser Daten wurden die Patienten außerdem entsprechend der American Society of Anesthesiologists (ASA) in Risikogruppen von I bis IV eingeteilt. Diesen Risikogruppen I bis IV lässt sich jeweils ein extrem geringes, leichtes, mittelgradiges oder deutlich erhöhtes Narkoserisiko zuordnen. Patienten, die als ASA IV klassifiziert wurden, d.h. eine schwere allgemeine Gesundheitsstörung mit Einschränkung von Organfunktionen hatten, wurden aus der Studie ausgeschlossen.

2.7 Messgrößen

2.7.1 Hauptzielgröße

Die Zielgröße war das Erfassen der Schmerzen der Patienten in den ersten 24 Stunden nach dem operativen Eingriff. Dafür wurde der Opioidverbrauch, hier Piritramid (Dipidolor®), nach der ersten Stunde und nach Ende des Beobachtungsintervalls insgesamt erfasst und zwischen den Gruppen verglichen. Die Intensität der empfundenen Schmerzen wurde zur Standardisierung und Objektivierung der Daten anhand einer 100mm-VAS-Skala ermittelt. Die Patienten wurden jeweils gebeten, ihr aktuelles Schmerzempfinden anhand der Skala wiederzugeben, dabei wurden 0mm als keine und 100mm als die schlimmsten vorstellbaren Schmerzen festgelegt. Die Befragung der Patienten wurde nach einer Stunde und nach 24 Stunden postoperativ durchgeführt. Zusätzlich zur Schmerzbefragung wurde die Menge der angeforderten Rescuemedikation nach der ersten Stunde postoperativ bzw.

24 Stunden postoperativ untersucht. Besonderes Augenmerk lag dabei auf dem Zeitpunkt der ersten Anforderung des Rescueanalgetikums.

2.7.2 Begleitgrößen

Als Begleitgrößen wurden alle unerwünschten Vorkommnisse dokumentiert, die während der Überwachungsphase auftraten (z.B. Gabe zusätzlicher Schmerzmittel, Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit und Erbrechen, Shivering, Blutungen oder Überempfindlichkeitsreaktionen). Alle Ereignisse wurden mit Zeitpunkt des Auftretens, Dauer des Ereignisses und der ggf. durchgeführten Therapie dokumentiert. Zur Einschätzung der Verfassung der Patienten wurde bei Eintreffen im Aufwachraum ein Bogen mit Fast-Tracking-Kriterien ausgefüllt. Um diese korrekt einschätzen zu können, werden Merkmale wie Vigilanz, körperliche Aktivität, hämodynamische und respiratorische Stabilität, arterielle Sauerstoffsättigung, postoperative Schmerzen sowie Übelkeit und Erbrechen berücksichtigt. Dabei werden alle Kriterien jeweils mit einem Punktwert von 0, 1 oder 2 bewertet. Die Fähigkeit des Fast-Tracking ergibt sich per definitionem ab einer Punktzahl von 12 Punkten, wobei kein Einzelwert den Wert 0 annehmen darf.

Zur Einschätzung der Qualität und der Verträglichkeit der Narkose wurden die Patienten postoperativ gebeten, ihre Zufriedenheit mit der Narkose insgesamt auf einer VAS-100mm-Skala auszudrücken. Dabei wurden 0mm als sehr unzufrieden und 100mm als sehr zufrieden definiert. Außerdem wurden die Patienten gefragt, was sie nach der Narkose als am meisten belastend empfunden haben. Darüber hinaus wurden sie gebeten, die Qualität der Analgesie auf einer 100mm-VAS-Skala wiederzugeben. Abschliessend wurden sie gefragt, ob sie ihre Schmerzbehandlung als schlecht, mäßig, gut oder hervorragend beurteilen würden und ob sie bei einer erneuten Narkose gerne wieder das gleiche Schmerzmittel hätten.

Unerwünschte Ereignisse, die in den ersten 24 Stunden nach der Operation auftraten, wurden dokumentiert. Als unerwünschtes Ereignis wurde alles erfasst, was im Rahmen der klinischen Beobachtung und Befragung als subjektives oder objektives Symptom auffällig wurde. Dazu zählte vor allem das

Auftreten von Schmerzen, von Übelkeit und Erbrechen, Kreislaufstörungen und übermäßig langen Hämorrhagien.

Mußte die Untersuchung bei einem Patienten abgebrochen werden, so wurde dies mit Zeitpunkt und dem Grund des Abbruchs dokumentiert.

2.8 Abbruchkriterien

Hier wurde zwischen patientenbedingten und studienbedingten Gründen unterschieden. Als Patientenabbruchkriterium wurden nachträgliche Verweigerung der Einwilligung in die Studie sowie das Auftreten klinisch relevanter Blutungen festgelegt. Als Studienabbruchkriterium wurden Protokollverletzungen sowie die Zunahme unerwünschter Nebenwirkungen bzw. ein gehäuftes Auftreten postoperativer unvorhergesehen starker Schmerzzustände definiert.

2.9 Statistik

2.9.1 Fallzahlabeschätzung

Die Fallzahlabeschätzung für die Studie erfolgte über eine Poweranalyse. Bei einer Power von 80% und Irrtumswahrscheinlichkeit von 95% errechnet sich Fallzahl von 30 pro Gruppe. Um drop-outs zu kompensieren wurde jedoch eine Fallzahl von mindestens 35 Studienteilnehmern pro Gruppe angestrebt. Als klinisch relevanter Unterschied wurde eine Differenz von 1 auf der VAS-Skala bei Placebo versus Verum und 0,5 bei Verum versus Verum festgelegt.

2.9.2 Auswertung der Zielgröße

Ziel der Studie war der Nachweis einer signifikanten Opiodeinsparung bei gleichem Schmerzniveau der Verumgruppen gegenüber der Placebogruppe. Als Maßstab wurde hier der Verbrauch des Rescuemedikamentes Piritramid nach einer und nach 24 Stunden erfasst und ausgewertet. Darüber hinaus wurde die Zeit bis zum Anfordern des ersten zusätzlichen Schmerzmittels analysiert. Zur weiteren Beschreibung der Zielgröße wurde die Inzidenz von

Schmerzen sowie die gemessenen Schmerzintensitäten im Beobachtungszeitraum nach der ersten postoperativen Stunde und den ersten 24 postoperativen Stunden konfirmatorisch ausgewertet. Zur Darstellung des Schmerzverlaufs wurde weiterhin die relative Schmerzreduktion zwischen der ersten und der zweiten Schmerzbefragung dargestellt.

Hierzu konnten von anfänglich 164 Patienten schließlich die Daten von 160 Patienten ausgewertet werden. Bei zwei Patientinnen wurde im Laufe des Eingriffs die OP-Indikation geändert. Eine weitere Patientin musste aufgrund von heftiger postoperativer Übelkeit und Erbrechen ausgeschlossen werden, da sie die orale Studienmedikation nicht bei sich behalten konnte. Eine vierte Patientin wurde wegen einer Verletzung des Prüfungsprotokolls im Nachhinein ausgeschlossen.

Als Nullhypothese (H_0) wurde ein gleich großer zusätzlicher Opioidverbrauch bei gleichem, geringem Schmerzniveau in allen vier Behandlungsgruppen formuliert.

H_0 : Der zusätzliche Opioidverbrauch eine Stunde und 24 Stunden nach Operationsende sind für die Patienten aller Behandlungsgruppen gleich.

Die Ergebnisse wurden mit dem Rangsummen-Test nach Wilcoxon-Kruskal-Wallis auf ihre Signifikanz berechnet. Im Falle eines damit festgestellten Unterschiedes zwischen den vier Untersuchungsgruppen wurde mit den Mann-Whitney U-Test eine einzelne Gruppe auf Unterschiede untersucht.

Da dies einer post-hoc Analyse entspricht, wurde auf eine Adjustierung des α -Niveaus verzichtet.

2.9.3 Überprüfung der Homogenität der Behandlungsgruppen

Zur Überprüfung der Strukturgleichheit in allen vier Untersuchungsgruppen wurde ihre Zusammensetzung auf folgende Parameter hin untersucht:

Biometrische Daten (Alter, Größe, Gewicht, BMI)

- Verteilung des Narkoserisiko anhand der Einteilung der Patienten nach der ASA-Klassifikation
- Art des operativen Eingriffs
- Dauer des operativen Eingriffs
- Intraoperative Fentanylgabe

Die Auswertung der biometrischen Daten, der Operations-Dauer und des intraoperativen Fentanyl-Verbrauchs erfolgte mit dem Wilcoxon-Kruskal-Wallis-Test. Die Angabe der Verteilung des Narkoserisikos und der durchgeführten Operationen erfolgte als absolute Häufigkeit.

2.9.4 Darstellung der Daten

Die deskriptive Darstellung der Daten erfolgte in Form tabellarischer Aufstellungen der Kennwerte der empirischen Verteilung mit Angabe des Medians sowie der 25. und 75. Perzentile. Die Kaplan-Meier-Darstellung für den erstmaligen Bedarf an Schmerzmedikation wurde vergleichend für alle Behandlungsgruppen graphisch dargestellt. Die Intensität der Schmerzsymptomatik wurde in Form der ermittelten VAS-Werte anhand eines Balkendiagramms veranschaulicht.

2.9.5 Verwendete Software

Die Erfassung der Daten erfolgt in einer Access® Datenbank.

Die Aufarbeitung der Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm StatView 4.5®.

Die Fallzahlabschätzung erfolgte mit der Software PASS 2002.

Zur Darstellung von Graphiken und zum Anfertigen von Tabellen wurde das Programm Microsoft Excel 2000 ® verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Auswertungskollektiv

Insgesamt wurden 182 Patienten, die sich in der Frauenklinik der Universität Marburg zu elektiven Mamma-Operationen vorstellten, auf die Erfüllung der für die Studie festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Davon konnten 17 Patienten von vornherein nicht in die Studie eingeschlossen werden, da mindestens eines der Ausschlusskriterien erfüllt bzw. nicht alle Einschlusskriterien erfüllt waren.

Von zunächst 160 in die Studie aufgenommenen Patienten konnte eine Patientin nicht an der Studie teilnehmen, da die eigentliche Operationsindikation am Tag der geplanten Operation nicht mehr gegeben war. Bei zwei weiteren Patienten wurde im Verlauf der Operation der Eingriff erweitert, so dass, um eine Strukturgleichheit zwischen den Gruppen zu wahren, diese Patienten ebenfalls aus der Studie ausgeschlossen wurden. Eine weitere Patientin litt im Aufwachraum unter heftigster Übelkeit mit Erbrechen, so dass sie die orale Studienmedikation nicht bei sich behalten konnte und auf eigenen Wunsch die Studie abbrach. Eine weitere Patientin wurde wegen einer Verletzung des Prüfungsprotokolls im Nachhinein ausgeschlossen. Um auf die vor Studienbeginn festgelegte Fallzahl von 160 Studienteilnehmern zu kommen, wurden daher fünf Patienten nachrandomisiert. Damit ergaben sich folgende Fallzahlen für die jeweiligen Behandlungsgruppen:

Gruppe I (Placebo)	n=40
Gruppe II (Perfalgan)	n=40
Gruppe III (Parecoxib)	n=40
Gruppe IV (Parecoxib-Perfalgan)	n=40

Tabelle 2: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Untersuchungsgruppe

n= Anzahl der Studienteilnehmer

3.2 Biometrische Daten

Die Altersstruktur war in allen vier Behandlungsgruppen vergleichbar. Auch der BMI zeigt in allen Gruppen eine etwa gleiche Verteilung.

		Placebo (n=40)	Perfalgan (n=40)	Dynastat (n=40)	Dynastat- Perfalgan (n=40)
Alter	[Jahre]	54(42; 62)	53 (42; 62)	47 (38; 62)	51 (43; 62)
Größe	[cm]	164 (160; 168)	165 (163; 168)	165 (163; 168))	164 (162; 169)
Gewicht	[Kg]	66 (60; 70)	73 (63; 80)	68 (59; 78)	65 (62; 74)
BMI	[Kg/m ²]	24 (21; 27)	26 (24; 29)	25 (23; 28)	24 (22; 28)

Tabelle 3: Biometrische Daten der untersuchten Patienten
Daten angegeben als Median (25., 75.Perzentile)

3.3 Vergleich des Narkoserisikos

Zur Abschätzung des Narkoserisikos wurden die Patienten entsprechend den Kriterien der American Society of Anesthesiologists (ASA) in die Risikogruppen ASA I bis ASA V eingeteilt. Es wurden nur Patienten mit keinem bzw. leichtem bis mittelgradigem Narkoserisiko (entsprechend ASA I bis ASA III) in die Studie aufgenommen. Von allen teilnehmenden Patienten wurden 36,9 % der Gruppe ASA I, 55,6 % der Gruppe ASA II und 6,3 % der Gruppe ASA III zugeordnet. Zwei Patienten konnten aufgrund fehlender Angaben auf dem Narkoseprotokoll keiner Risikogruppe zugeteilt werden, davon findet sich einer in der Perfalgan-, ein anderer in der Dynastat-Gruppe. Die Häufigkeitsverteilung in den vier Behandlungsgruppen war vergleichbar.

		Placebo [n= 40]	Perfalgan [n= 40]	Dynastat [n= 40]	Dynastat-Perfalgan [n= 40]
ASA I	[n(%)]	13 (32,5)	19 (47,5)	12 (30)	15 (37,5)
ASA II	[n(%)]	24 (60)	17 (42,5)	24 (60)	24 (60)
ASA III	[n(%)]	3 (7,5)	3 (7,5)	3 (7,5)	1 (2,5)

Tabelle 4: Einteilung der Patienten nach den Kriterien der American Society of Anesthesiologists (ASA)

ASA I = gesund, ASA II = leichte Allgemeinerkrankung, ASA III erhebliche Allgemeinerkrankung

Angaben als absolute Häufigkeit und relative Häufigkeit

3.4 Verteilung der Operationsindikationen

Alle 160 Patienten, die an der Studie teilnahmen, unterzogen sich einem elektiven mammachirurgischen Eingriff. Von diesen 160 Studienteilnehmern waren 158 Frauen und zwei Männer. Die in allen Gruppen am häufigsten gestellte Indikation war bei durchschnittlich 69,4% der Patienten die Tumorexcision der Mamma. Bei einem kleineren Teil der Patienten wurden plastische Operationen (13,8%), eine brusterhaltende Therapie (11,3%) oder eine sonstige mammachirurgische Operation (5,6%) durchgeführt.

		Placebo [n= 40]	Perfalgan [n= 40]	Dynastat [n= 40]	Dynastat-Perfalgan [n= 40]
Mamma-TE	[n(%)]	22 (55)	29 (72,5)	31 (77,6)	29 (72,5)
Plastische OP	[n(%)]	10 (25)	5 (12,5)	3 (7,4)	4 (10)
BET	[n(%)]	5 (12,5)	4 (10)	4 (10)	5 (12,5)
Sonstige OP	[n(%)]	3 (7,5)	2 (5)	2 (5)	2 (5)

Tabelle 5: Verteilung der durchgeführten Operation

Angabe als absolute bzw. relativen Häufigkeit

3.5 Narkosedurchführung und Narkosedauer

Bei den Patienten wurde eine standardisierte Allgemeinanästhesie durchgeführt. Die Atemwegssicherung erfolgte entweder mit einem Endotrachealtubus oder einer Larynxmaske. Die Dosierung der einzelnen Narkosemedikamente erfolgte gemäß dem Studien-Narkose-Protokoll und entsprechend den im Kapitel Material und Methoden angegebenen Dosierungen. Wie in Tabelle 6 dargestellt, lag der Verbrauch der einzelnen Narkosemedikamente sehr nah beieinander und war in allen vier Gruppen ähnlich. Die mediane Narkosedauer lag bei 85 Minuten und war in allen vier Untersuchungsgruppen vergleichbar.

		Placebo [n=40]	Perfalgan [n=40]	Dynastat [n=40]	Perfalgan- Dynastat [n=40]
Narkose- Dauer	[min(25.; 75. Perzentile)]	80 (67; 118)	89 (60; 116)	104 (70; 138)	85 (67; 106)
Propofol	[min(25.; 75. Perzentile)]	550 (500; 950)	600 (512;850)	700 (550;950)	650 (455; 800)x
Fentanyl	[mg(25.; 75. Perzentile)]	0,25 (0,2; 0,4)	0,25 (0,25; 0,4)	0,3 (0,20; 0,4)	0,25 (0,2; 0,35)
Remifentanyl	[mg(25.; 75. Perzentile)]	5,33 (3,9; 6,6)	3,0 (2,6; 4,3)	3,0 (2,6; 4,3)	4,8 (1,8; 6,3)
Mivacurium	[mg(25.; 75. Perzentile)]	20 (17; 20)	19 (17; 20)	18 (15; 20)	18 (15; 20)
Akrinor	[mg(25.; 75. Perzentile)]	0,46 (0,3)	0,54 (0,3)	0,52 (0,29)	0,45 (0,29)
Atropin	[mg(25.; 75. Perzentile)]	0,44 (53,03)	0,42 (0)	0,5 (0)	0,5 (0,125)
Rocuronium	[mg(25.; 75. Perzentile)]	35 (13,23)	30 (0)	25 (11,18)	25 (7,07)
Larynxmaske	[n]	20	20	20	20
Endotracheal- tubus	[n]	20	20	20	20

Tabelle 6: Auflistung der Narkosemedikamente und der Narkosedauer
Angaben als Mittelwert (Standardabweichung)

3.6 Hauptzielgröße

3.6.1 Vergleich des Verbrauchs an zusätzlichen Schmerzmitteln

Die Patienten wurden eine und 24 Stunden nach Operationsende zu ihren Schmerzen befragt. Für stärkere Schmerzzustände war Piritramid als Rescue-Medikation vorgesehen. Diese konnte von jedem Studienteilnehmer zu jedem Zeitpunkt der Studie beim Auftreten von Schmerzen angefordert werden. Die applizierte Piritramid-Dosis wurde jeweils dokumentiert. Die folgende Übersicht

stellt den mittleren Piritramid-Verbrauch der jeweiligen Untersuchungsgruppe eine Stunde und 24 Stunden nach Operationsende dar. Der mediane Verbrauch ist dabei in allen vier Gruppen zu beiden Zeitpunkten gleich. Zum Vergleich erfolgte auch die Darstellung der Mittelwerte. Hier ist die Perfalgan-Gruppe gegenüber den anderen Gruppen in der Messung nach der ersten und der 24. postoperativen Stunde leicht im Vorteil. Die Anzahl der Patienten, die kein zusätzliches Analgetikum anforderten, lag in allen Verum-Gruppen eng beieinander. Innerhalb der Verumgruppen gibt es einen diskreten Trend zugunsten der Perfalgan-Gruppe, in der 34 Probanden im Vergleich zu 33 bzw. 32 Probanden in den beiden anderen Verum-Gruppen ohne zusätzliches Schmerzmittel auskamen während in der Placebo-Gruppe nur 23 Patienten ohne Schmerzmittel auskamen.

		Placebo [n=40]	Perfalgan [n=40]	Dynastat [n=40]	Perfalgan-Dynastat [n=40]
Piritramid 1h postop.	[mg(25.,75. Perzentile)]	0 (0; 3,75)	0 (0; 3,75)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Piritramid 1h postop.	[mg(StAbw)]	1,21 (2,25)	0,9 (1,63)	1,81 (2,58)	1,75 (2,74)
Piritramid 24h postop.	[mg(25.,75. Perzentile)]	0 (0; 3,75)	0 (0; 3,75)	0 (0; 3,75)	0 (0; 3,75)
Piritramid 24h postop.	[mg(StAbw)]	3,51 (6,34)	1,65 (2,67)	2,2 (2,92)	2,0 (2,91)
Erstes Piritramid	[min(25.,75. Perzentile)]	25 (20; 50)	35 (18; 109)	44 (33; 68)	49 (32; 94)
Erstes Piritramid	[mg(StAbw)]	62,4 (43,5)	93,5 (129,0)	63,6 (90,4)	36,5 (14,30)
Keine Zusatzanalgesie	[n(%)]	23 (57,5)	34 (85,0)	33 (82,5)	32 (80,0)

Tabelle 7: Vergleich des medianen Piritramidverbrauchs eine und 24 Stunden nach Operationsende
Angaben als Median (25., 75. Perzentile) und Mittelwert (Standardabweichung) bzw. als absolute und relative Häufigkeit

3.6.2 Postoperative Schmerzintensität gemessen auf einer 100mm VAS

Die Patienten wurden eine und 24 Stunden postoperativ zu ihren Schmerzen befragt und gebeten, diese anhand einer 100mm-VAS-Skala wiederzugeben. Dabei wurden 0mm als keine Schmerzen und 100mm als die am schlimmsten vorstellbaren Schmerzen definiert.

Die Schmerzinzidenz war in allen vier Gruppen nach einer Stunde postoperativ und nach 24 Stunden vergleichbar groß. Ein relevanter Unterschied zwischen den Gruppen konnte nicht nachgewiesen werden, so dass die Nullhypothese angenommen werden muss.

Im Vergleich zwischen den beiden Schmerzbefragungen eine und 24 Stunden postoperativ konnte in allen vier Untersuchungsgruppen eine Schmerzreduktion von 10-20mm auf der 100mmVAS-Skala bei insgesamt jedoch sehr niedrigem Schmerzniveau erzielt werden. Die Schmerzreduktion in der Perfalgan- und Doppel-Verum-Gruppe war hier um 10mm größer als in den beiden anderen Untersuchungsgruppen. Zum Vergleich werden die gemessenen Werte auch als Mittelwerte angegeben. Hier wurden vergleichbare Schmerzintensitäten nach der ersten postoperativen Stunde gemessen. Nach 24 Stunden postoperativ sind die Doppelverum-Gruppe und die Dynastat-Gruppe der Perfalgan Gruppe mit einem Unterschied $>0,5$ überlegen. Die gemessenen Werte werden in Tabelle 8 abgebildet.

		Placebo [n=40]	Perfalgan [n=40]	Dynastat [n=40]	Perfalgan- Dynastat [n=40]
Schmerzintensität 1h postop.	[mm(Median, 25.; 75. Perzentil)]	30 (20; 40)	30 (10; 40)	20 (10, 40)	30 (20, 50)
Schmerzintensität 1h postop.	[mm(StAbw)]	2,83 (2,0)	2,73 (14,29)	2,68 (2,0)	2,58 (11,29)
Schmerzintensität 24h postop.	[mm(Median, 25.; 75. Perzentil)]	10 (0 ; 10)	10 (0; 20)	10 (0, 20)	0 (0; 10)
Schmerzintensität 24h postop.	[mm(StAbw)]	1,69 (4,29)	1,54 (12,12)	1,00 (1,4)	0,98 (12,29)
Schmerzreduktion	[mm(Median, 25.; 75. Perzentile)]	10 (0; 20)	20 (0; 20)	20 (0; 20)	0 (0; 0)
Schmerzreduktion	[mm(StAbw)]	1,15 (2,0)	1,21 (12,29)	1,68 (2,0)	1,60 (4,29)

Tabelle 8: Schmerzintensitäten eine Stunde und 24 Stunden nach Operationsende gemessen auf einer 100mm-Visuellen- Analog- Skala (VAS)

Angaben als Median (25.; 75: Perzentile) und als Mittelwert (Standardabweichung) bzw. als absolute und relative Häufigkeit

3.6.3 Analyse der Verteilungskurve in Form von „Überlebenskurven“ für Schmerzen

Beim Auftreten von Schmerzen konnte jeder Patient eine Rescuemedikation anfordern. Hierfür war in der Regel Piritramid 3,75mg vorgesehen. Jede Piritramid Gabe wurde mit dem entsprechenden Zeitpunkt und der Dosis notiert. Diagramm 1 bildet, bezogen auf alle Patienten, die ein zusätzliches Schmerzmittel benötigten, die mittlere Zeit bis zum Anfordern des

Rescuemedikamentes in der jeweiligen Gruppe ab. Diagramm 2 gibt die Zeit bis zum Anfordern des Rescuemedikamentes als Überlebenskurve wieder.

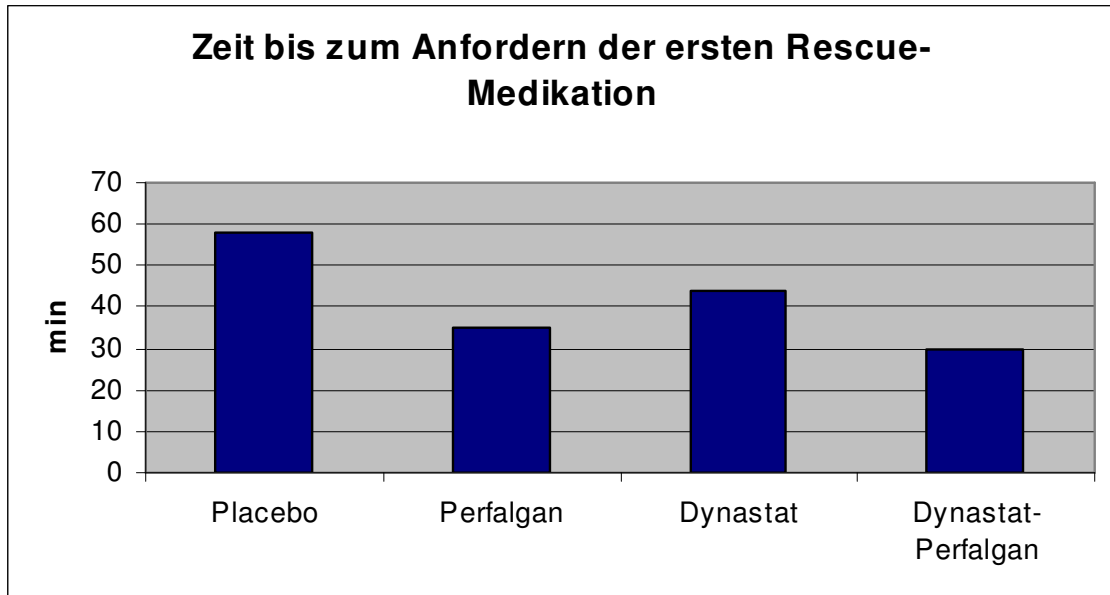


Diagramm 1: Graphische Darstellung der Zeit in Minuten bis zum Anfordern der ersten Rescue-Medikation im Vergleich zwischen den vier verschiedenen Behandlungsgruppen

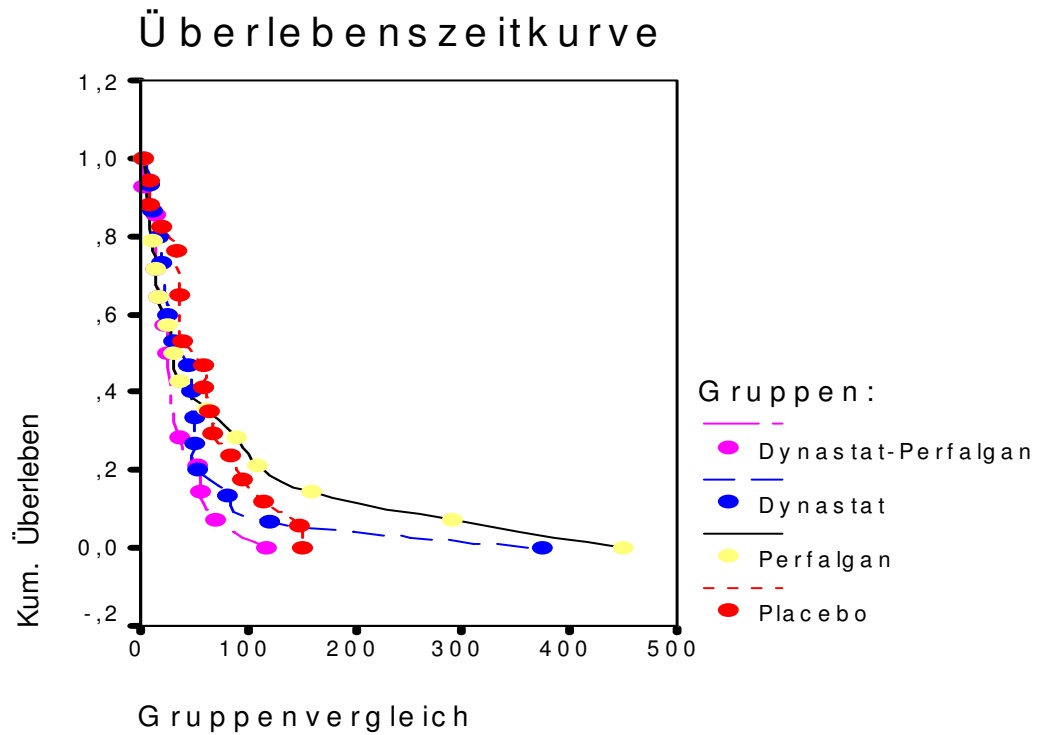


Diagramm 2: Darstellung der Überlebenskurve nach Kaplan-Meier, für die Patienten, die ein Rescuemedikament anforderten. Skalierung in Minuten.

3.6.4 Vergleich der Beurteilung der Schmerztherapie

Nach dem Beobachtungszeitraum von 24 Stunden wurden die Patienten anhand des postoperativen Fragebogens gebeten, abschließend ihre Schmerzbehandlung zu beurteilen. Hierzu sollten verschiedene Aussagen mit einer 4-Punkte-Likertskala beurteilt werden.

Die Aussage „Ich hatte Schmerzen...“ konnte mit den Aussagen „trifft überhaupt nicht“ bis „trifft sehr“ zu beantwortet werden. Mehr als 86% der befragten Patienten antworteten hier mit „trifft überhaupt nicht“ oder „trifft wenig“ zu. Die Verteilung der Ergebnisse wird in Diagramm 2 dargestellt.

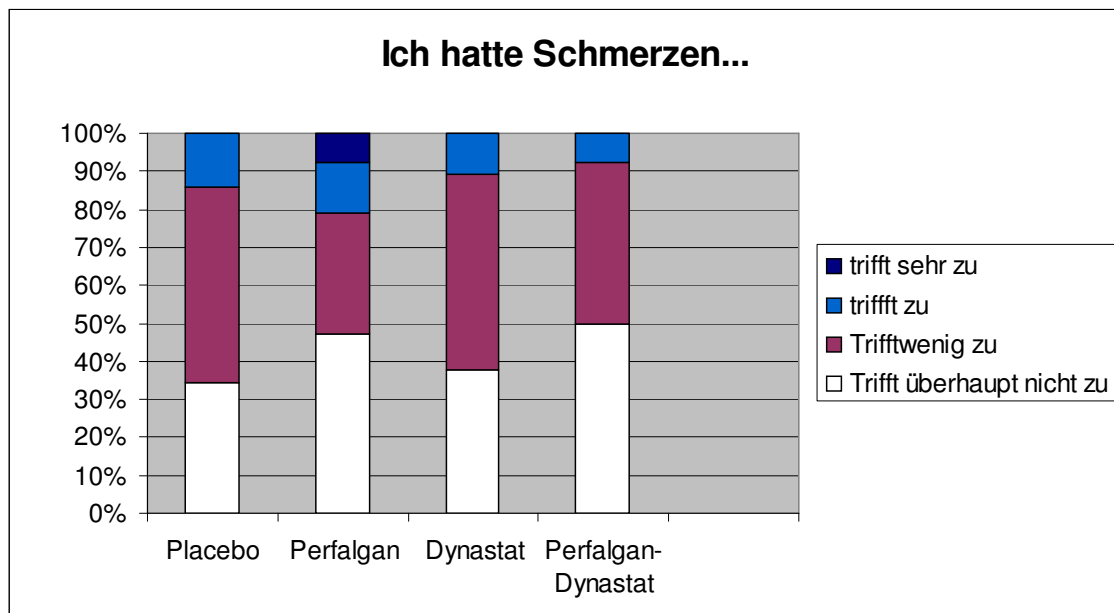


Diagramm 3: Graphische Darstellung des Ergebnisses der postoperativen Befragung zur Frage: „Ich hatte Schmerzen...“ trifft überhaupt nicht zu/wenig zu/trifft zu/ trifft sehr zu

Desweiteren sollte die Aussage „Meine Schmerzbehandlung war...“ mit den Antworten „schlecht“ bis „sehr gut“ beurteilt werden. Das Ergebnis wird im Schaubild 3 dargestellt. Insgesamt ergab sich eine sehr große Zufriedenheit mit der Schmerzbehandlung: 98,6% der Patienten antworteten mit „gut“ und „sehr gut“.

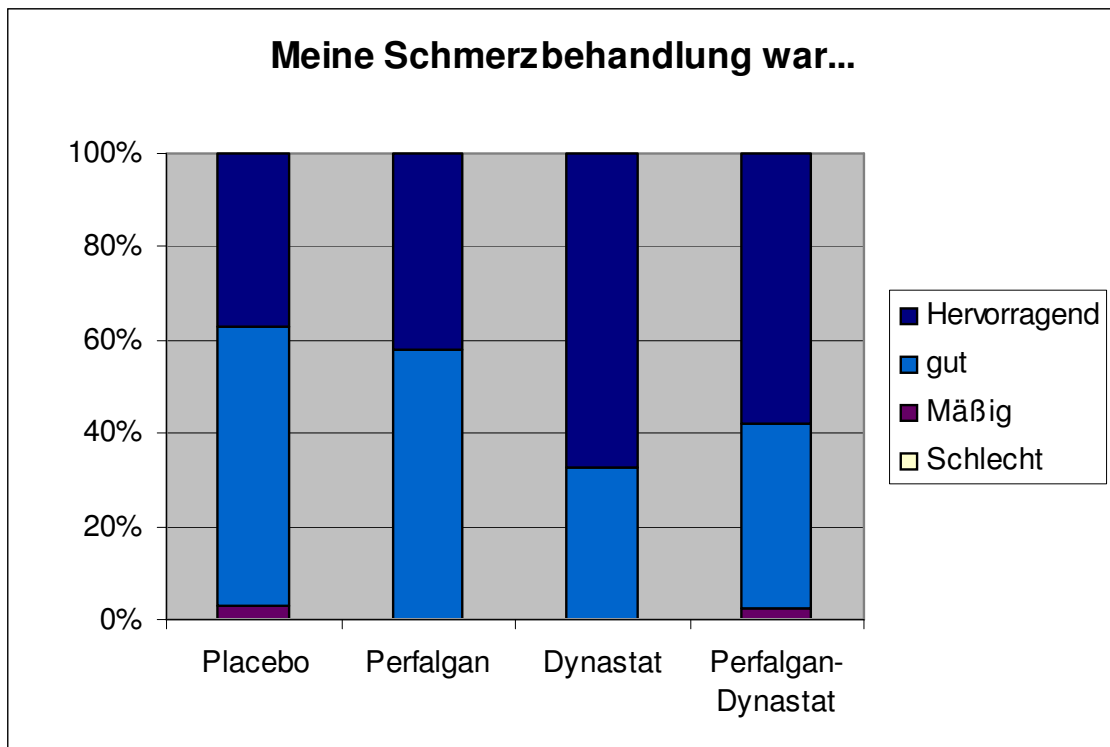


Diagramm 4: Graphische Darstellung des Ergebnisses der postoperativen Befragung zur Frage: „Meine Schmerzbehandlung war...“ schlecht, mässig, gut, hervorragend

Die Frage, ob die Patienten bei einem weiteren Eingriff auch gerne wieder die gleiche Schmerzbehandlung hätten, wurde von 90,5% der befragten Studienteilnehmer mit „trifft zu“ und „trifft sehr zu“ beantwortet.

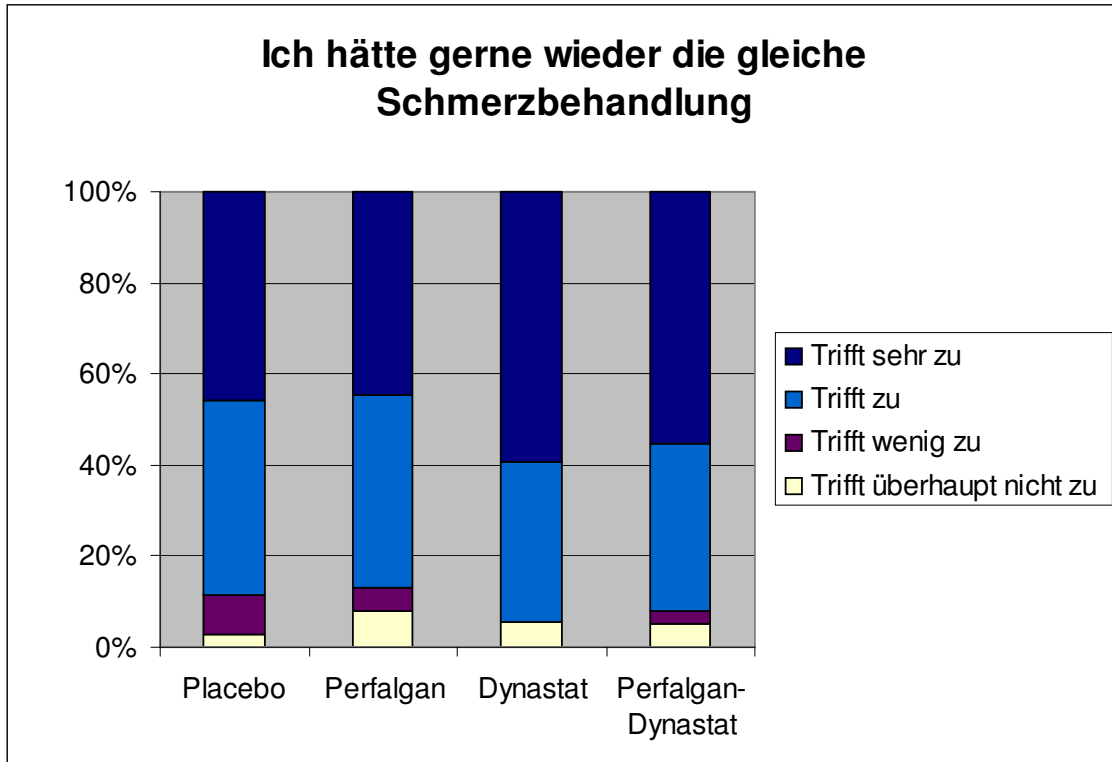


Diagramm 5: Graphische Darstellung des Ergebnisses der postoperativen Befragung zur Frage: „Ich hätte gerne wieder die gleiche Schmerzbehandlung...“ trifft überhaupt nicht zu/wenig zu/trifft zu/ trifft sehr zu

3.6.5 Vergleich der Beurteilung der Narkoseverträglichkeit

Im Anschluss an das 24-stündige Beobachtungsintervall wurden die Patienten gebeten, die Verträglichkeit der Narkose anhand einer Visuellen-Analog-Skala zu bewerten. Dabei wurden 100mm als sehr gut und 0 mm als sehr schlecht festgelegt. Die Verträglichkeit war in allen Gruppen sehr hoch. Die Werte werden in Tabelle 9 wiedergegeben.

		Placebo [n=40]	Perfalgan [n=40]	Dynastat [n=40]	Perfalgan- Dynastat [n=40]
Verträglichkeit	[mm(25.; 75. Perzentile)]	90 (90; 90)	100 (100; 100)	100 (100; 100)	100 (90; 100)
Verträglichkeit	[cm(StAbw)]	8,42 (2,84)	8,3 (2,72)	8,3 (3,05)	9,11 (2,16)

Tabelle 9: Verträglichkeit der Narkose gemessen auf einer 100mm Visuellen-Analog-Skala (VAS)
Angaben als Median (25.; 75. Perzentile) und als Mittelwert (Standardabweichung)

3.6.6 Vergleich der Bewertung der Narkose

Im Anschluss an das 24-stündige Beobachtungsintervall wurden die Patienten gebeten, die Narkose anhand einer 100mm Visuellen-Analog-Skala zu bewerten. Dabei wurden 100mm als extrem gut und 0mm als extrem schlecht festgelegt. Auch diese Zahlen spiegeln eine sehr hohe Patientenzufriedenheit wider.

		Placebo [n=40]	Perfalgan [n=40]	Dynastat [n=40]	Perfalgan- Dynastat [n=40]
Beurteilung	[mm(25.; 75. Perzentile)]	100 (100; 100)	100 (100; 100)	100 (100;100)	100 (90; 100)
Beurteilung	[cm(StAbw)]	8,62 (2,65)	8,75 (2,24)	8,64 (2,61)	9,12 (2,15)

Tabelle 10: Bewertung der Narkose gemessen auf einer 100mm Visuellen-Analog-Skala (VAS)
Angaben als Median (25.; 75. Perzentile) und als Mittelwert (Standardabweichung)

3.6.7 Vergleich der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse

Es wurden alle unerwünschten Ereignisse dokumentiert, die innerhalb der ersten 24 Stunden nach Operationsende auftraten. Die Ereignisse wurden in 10 Gruppen zusammengefasst. In der Gruppe der Allergien wurden alle dokumentierten Ereignisse wie Gesichtsrötungen, Flush, Juckreiz und sonstige allergische Symptome zusammengefasst. Unter dem Oberbegriff Kreislaufprobleme fielen die Ereignisse mit Hypotonie und Schwindel. Gruppe drei beinhaltet alle kardialovaskuläre Ereignisse, wie Herzrhythmusstörungen, Hypertonie, Tachykardie. Hierzu wurde auch ein Fall eines Myokardinfarktes gezählt. Die Patientin, die den Myokardinfarkt erlitt, gehörte zu der Untersuchungsgruppe des Doppel-Verums. Die Kategorie der Befindlichkeitsstörung umfasst die Symptome Schlafstörungen, Taubheitsgefühl, Weinen und Verwirrtheit sowie Unruhe. Die Anzahl und die Art unerwünschter Ereignisse waren in allen Gruppen vergleichbar und wurden in keiner Gruppe gehäuft beobachtet.

		Placebo [n=40]	Perfalgan [n=40]	Dynastat [n=40]	Perfalgan- Dynastat [n=40]
Allergische Reaktionen	[n]	0	2	5	2
Kreislaufprobleme	[n]	1	5	3	2
Kardiale Symptome	[n]	0	1	3	2
Befindlichkeitsstörungen	[n]	11	8	2	5
Nachblutungen	[n]	2	1	0	3
Übelkeit und Erbrechen	[n]	8	10	7	5
Shivern	[n]	2	6	5	0
Kopfschmerzen	[n]	4	3	4	3
Respiratorische Symptome	[n]	1	1	3	1

Tabelle 11: Übersicht der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse

Angaben als absoluten Häufigkeiten

3.6.8 Vergleich der Fast-Tracking Ergebnisse

Die Fast-Tracking-Kriterien (modifizierter Aldrete-Score) wurden bei jedem Patienten nach Operationsende überprüft und der Zeitpunkt des Erreichens der vollen Punktzahl notiert. Die Fast-Tracking-Kriterien dienen der Beurteilung der körperlichen Verfassung des Patienten. Diese erfassen neben der Vigilanz und der körperlichen Aktivität auch die hämodynamische und respiratorische Situation bzw. Sauerstoffsättigung und erfragte Schmerzen und postoperative Übelkeit und Erbrechen.

Der Anteil der Patienten, die das Fast-Tracking schon im OP erreichten, liegt in allen Gruppen sehr nahe beieinander, wobei die Dopperverum-Gruppe leicht den anderen Gruppen überlegen erscheint. Differenzen finden sich in der Anzahl der Patienten, die das Fast-Tracking beim Schleusen erreichen: hier ist die Dynastat-Gruppe deutlich im Vorteil. Da die Schleuse unmittelbar angrenzend an den Aufwachraum lag, ist die Zeitspanne zwischen Schleusen und Eintreffen im Aufwachraum sehr klein. Summiert man die Patienten, die beim Schleusen und beim Eintreffen im Aufwachraum die Fast-Tracking-Kriterien erfüllten, liegen die Zahlen mit 18 bis 22 Patienten je Untersuchungsgruppe wieder sehr dicht beieinander, so dass sich der Vorteil der Dynastat-Gruppe relativiert und man eher von einer Gleichverteilung ausgehen kann.

		Placebo [n= 40]	Dynastat [n= 40]	Perfalgan [n= 40]	Dynastat-Perfalgan [n= 40]
Im OP	[n]	17	17	16	19
Beim Schleusen	[n]	11	20	9	13
Beim Eintreffen im AWR	[n]	10	2	10	5
Später	[n]	2	1	5	3

Tabelle12: Erreichen der Fast-Tracking Kriterien nach Operationsende

Anzahl der Patienten angegeben als absolute Häufigkeiten.

4 Diskussion

In der Vorstellung des Patienten ist ein operativer Eingriff unweigerlich mit Schmerzen verbunden, so dass Patienten Schmerzen meist als gegeben hinnehmen. Nur selten und nur bei intensivsten Schmerzen fordern sie daher initiativ selber ein Schmerzmittel an [55]. Insofern ist es wichtig, dem Patienten, der mit großer Wahrscheinlichkeit starke Schmerzen entwickelt, perioperativ bereits prophylaktisch eine potente Analgesie nach festem Schema zu verabreichen. Nur so kann die Inzidenz von Komplikationen gesenkt werden, die unmittelbar mit perioperativem Schmerz verbunden sind. Die Kosten und die gesundheitlichen Folgen, die unweigerlich mit diesen vermeidbaren Komplikationen in Verbindung stehen, können damit bei gleichzeitig verbesserter Patientenzufriedenheit gesenkt werden. Die Patientenzufriedenheit spielt in diesem Zusammenhang eine besondere Rolle, da sie mit dem Outcome des Patienten korreliert [61].

Es muss also das gemeinsame Interesse von Patienten, Ärzten und letztlich der Gesellschaft sein, eine optimale Schmerztherapie zu etablieren. Hierzu stehen mit intravenösem Paracetamol und Parecoxib zwei moderne Medikamente zur Verfügung, die alles dies für die perioperative Phase gewährleisten können. In zahlreichen Studien wurde ihnen darüber hinaus eine gute Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit nachgewiesen.

Nach den Ergebnissen dieser Studie muß jedoch kritisch die Frage diskutiert werden, ob es bei jedem operativen Eingriff einer prophylaktischen Analgesie bedarf. Die Patienten aller vier Untersuchungsgruppen gaben nach der ersten postoperativen Stunde eine mittlere Schmerzintensität von 20-25mm gemessen auf einer 100mm-VAS-Skala an. Damit entsprach das Schmerzniveau leichten Schmerzen. Nach 24h gaben die Patienten der Dynastat-Gruppe keine Schmerzen an, während die anderen Gruppen noch Schmerzen von 5 und 10mm angaben. Bei diesen Zahlen forderten insgesamt 57,5% in der Placebogruppe und zwischen 60% und 65% in den Verumgruppen kein zusätzliches Schmerzmittel an. Die Zahlen der Verumgruppen und die der

Placebogruppe liegen so nahe beieinander, dass daraus folgt, dass in dieser Studie die Patienten mit einer fest angesetzten analgetische Prophylaxe im Vergleich zu den Patienten ohne analgetische Prophylaxe klinisch keinen Benefit hatten. Dies wirft die Frage auf, ob eine Schmerzprophylaxe bei operativen Eingriffen generell zu empfehlen ist. Nach der gewonnen Datenlage ist eine generelle prophylaktische Analgetikaapplikation bei mammachirurgischen Eingriffen nicht indiziert. Sie erscheint nur bei Eingriffen mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für eine intensive Schmerzentwicklung sinnvoll.

4.1 Patientenkollektiv

Es wurde großer Wert auf eine Strukturgleichheit der Kollektive gelegt, um Unterschiede im Patientenkollektiv als Einflußgröße von vornherein so gut wie möglich auszuschließen. Es gibt zahlreiche Untersuchungen, die belegen, welche Einflußfaktoren, die vom Patientenkollektiv ausgehen können, Einfluß auf die Schmerzentstehung und –wahrnehmung haben können. Die Entstehung von Schmerzen in der perioperativen Phase ist multifaktoriell. Einige Faktoren, von denen bekannt ist, dass sie die Entstehung von Schmerzen beeinflussen, müssen erfasst und im Hinblick auf die Verteilung innerhalb der Untersuchungsgruppen untersucht werden, um eine Strukturgleichheit zu gewährleisten, da nur so eine valide Interpretation der Ergebnisse möglich ist. Dabei kann man die Einflussfaktoren, abgesehen von Art und Umfang des operativen Traumas, in patienten- und anästhesiebezogene Risikofaktoren unterteilen.

4.1.1 Patientenbezogene Faktoren

Zu der Entstehung von Schmerz gibt es zahlreiche Untersuchungen, die versuchen, prädisponierende Faktoren für Schmerzen aufzudecken. Dabei spielen vor allem Geschlecht, Alter, die generelle Schmerzempfindlichkeit, der Kulturkreis, die Erwartungsangst sowie das Vorhandensein chronischer Schmerzen eine wichtige Rolle [98].

Ein prädisponierender Faktor für die vermehrte Wahrnehmung von Schmerz ist dabei das weibliche Geschlecht und die Identifikation mit der weiblichen Rolle. So sind nicht nur Frauen, sondern auch Männer, die an sich vermehrt weibliche Züge beschreiben, schmerzempfindlicher als Männer, die sich von vornherein als sehr männlich empfinden [99]. Desweiteren findet sich eine abnehmende Schmerzempfindlichkeit mit zunehmendem Alter [55].

Eine generelle Schmerzempfindlichkeit, die anamnestisch z.B. durch die Frage nach häufig auftretenden Kopfschmerzen und familiärer Belastung erfasst werden kann, wie auch das Vorhandensein chronischer Schmerzen, werden als ein weiterer prädisponierender Faktor für eine vermehrte Schmerzentstehung bzw. intensiviert Schmerzempfindung aufgefasst [98]. Dabei wird davon ausgegangen, dass es durch häufige bzw. chronische Schmerzen zu einer Sensibilisierung im Bereich peripherer Nervenendigungen und zentraler schmerzreizverarbeitender Areale kommt, die bei einem akuten Trauma und einer entsprechenden Ausschüttung von Schmerzmediatoren mit einer überschießenden Reaktion einhergeht [15].

Bei Patienten, die bereits voroperiert sind und im Zusammenhang mit der Voroperation schon einmal heftige Schmerzen in der perioperativen Phase erlebt haben, kommt es zu einer Art Erwartungsangst. Der Patient assoziiert unbewusst die neuerliche Situation der Hospitalisation und Operation mit dem unangenehmen Schmerzerlebnis aus der Vergangenheit und baut eine Erwartungsangst auf, die dazu führt, dass das neuerliche Schmerzerlebnis umso intensiver wahrgenommen wird. Dies rührt daher, dass der Patient alle Vorgänge in seinem Körper sehr genau beobachtet und auf das wiederholte Auftreten von Schmerzen förmlich „wartet“. Wenn dann in der perioperativen Phase wieder Schmerzen entstehen, reagiert der Patient mit übertriebener Angst und es kommt zu einer Verstärkung der Schmerzempfindung. Gerade bei mehrfach voroperierten Patienten kann es auf diese Weise zu einer regelrechten Schmerzkonditionierung kommen [100]. Mittels Fragebögen wurden die genannten Faktoren abgefragt und damit Strukturungleichheiten vermieden.

4.1.2 Anästhesiebezogene Faktoren

Als anästhesiebezogene Einflussgrößen für die Schmerzentwicklung können neben der Anästhesieform selber auch die zum Hautschnitt verabreichten Analgetika intraoperativ sowie die Dauer und der Umfang des jeweiligen Eingriffes gewertet werden.

Alle Narkosen wurden als TIVA mit Propofol durchgeführt, so dass eine Beeinflussung durch die Anwendung verschiedener Anästhetika (volatil/intravenös) ausgeschlossen werden kann. Hierbei kann eine Verzerrung der Evaluation der Analgesie durch die Anästhetikagabe ausgeschlossen werden, da Propofol selber keine analgetische Wirkung besitzt [28].

Neben dem gewählten Anästhesieverfahren ist auch die Operationsdauer eine denkbare Einflussgröße in Bezug auf die Schmerzentwicklung. Die Dauer aller Operationen betrug im Mittel zwischen 80 und 104 Minuten. Dabei fand sich die längste mittlere Operationsdauer in der Parecoxibgruppe mit 104 Minuten gegenüber der kürzesten von 80 Minuten in der Placebogruppe. Dies fand jedoch keinen Niederschlag in der Schmerzentwicklung bei den Befragungen eine und 24 Stunden nach der Operation.

Die durchgeführten Operationen waren vor allem Tumorexcisionen der Mamma, plastische Brustoperationen und brusterhaltende Therapien bei Mamma-Carcinom. Die Verteilung der brusterhaltenden Therapien war zwischen den einzelnen Gruppen vergleichbar, während Tumorexcisionen der Mamma etwas weniger oft in der Placebo-Gruppe vorkamen, plastische Operationen hingegen kamen in der Placebogruppe etwas häufiger vor. Die verschiedenen Operationsverfahren liegen jedoch von Art und Umfang des Operationstraumas sehr eng beieinander, so dass eine Beeinflussung der Messergebnisse durch die Verteilung der einzelnen Operationsverfahren auf die verschiedenen Gruppen nicht relevant erscheint.

Bei allen aufgeführten patienten- und anästhesiebezogenen Einflussgrößen war die Verteilung in allen vier Behandlungsgruppen vergleichbar. Somit ist eine Strukturgleichheit zwischen den Gruppen gegeben und die Voraussetzung für die korrekte Interpretation der Ergebnisse erfüllt.

4.2 Wann ist eine präemptive Analgesie sinnvoll?

Die in allen Untersuchungsgruppen gemessene mittlere Schmerzintensität von 20-25mm eine Stunde postoperativ auf der 100mm-VAS-Skala entsprechen leichten bis moderaten Schmerzen. Nach 24 Stunden lag die mittlere Schmerzintensität bei 0-10mm auf der 100mmVAS-Skala, entsprechend keinen oder geringen Schmerzen. Daher stellt sich die Frage, ob bei nur leichter bis moderater Schmerzentwicklung eine präemptive Analgesie sinnvoll ist, da sie dem Patienten in Hinblick auf die Schmerzentwicklung keinen Benefit bringt. Demgegenüber steht die Beobachtung, dass in einer Studie mit präoperativer und damit prophylaktischer Gabe von Parecoxib nicht nur eine gute Analgesie erzielt werden konnte, hier beobachtete man außerdem ein vermindertes Auftreten allgemeiner narkoseassoziiierter Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, so dass hier nicht nur der analgetische Effekt, sondern auch insgesamt ein verbessertes postoperatives Wohlbefinden als Effekt einer prophylaktischen Parecoxibgabe diskutiert wurde [3]. Die Indikation für eine präemptive Analgesie bei kurzen und schmerzarmen Operationen ist hier also dennoch umstritten. Bei stärkerer Schmerzentwicklung scheint sie jedoch indiziert, da, wie in einer Untersuchung gezeigt werden konnte, eine Korrelation zwischen dem Auftreten intensiver akuter postoperativer Schmerzen und der Entstehung chronischer Schmerzen im Operationsgebiet besteht [31]. Dieser Aspekt spricht für die standardisierte Einführung einer prophylaktischen Analgesie, wenn das Auftreten starker Schmerzen erwartet wird. Die Studienmedikamente bieten sich hier besonders an, denn, wie man zeigen konnte, bleibt bei gleichzeitigem Auslösen von Schmerzreizen bei Gesunden unter der intravenösen Verabreichung von Paracetamol bzw. Parecoxib die Ausbildung einer zentralen Hyperalgesie aus [101].

Es gibt Ansätze, Risikofaktoren für die Entstehung intensiver postoperativer Schmerzen besonders bei brustkrebschirurgischen Eingriffen zu ermitteln [30]. Mit der Entwicklung solcher Risiko-Scores könnte dem Anästhesisten ein Instrument an die Hand gegeben werden, mit dem er das Risiko für das Auftreten starker postoperativer Schmerzen kalkulieren und dann

situationsabhängig entscheiden kann, ob eine prophylaktische perioperative Analgesie zur Linderung akuter Schmerzen und damit auch Vorbeugung chronischer Schmerzen sinnvoll ist. Die Entwicklung eines solchen Scores ist jedoch keinesfalls trivial, da noch unklar ist, welche Faktoren überhaupt alle Beachtung finden müssen bzw. wie sie gewichtet werden müssen, so ist z.B. bekannt, daß Nikotin Einfluß auf das GABAerge System hat [103] und damit einen antinozizeptiven Effekt haben könnte [102]. Für die Entwicklung eines Risiko-Scores für die Entstehung postoperativer Schmerzen ist dies eine wichtige Information. Als Problem bleibt die Frage, wie man diesen oder andere Faktoren gewichten sollte. Hier sind weitere Untersuchungen notwendig, die den Faktor Rauchen auf die Schmerzentwicklung noch weiter beleuchten und die der Frage nachgehen, inwiefern Nikotin bzw. Nikotinmetabolite ein alternativer Weg für die Entwicklung analgetisch wirksamer Substanzen sein können.

4.3 Warum Perfalgan und Dynastat?

Mit der neuen Darreichungsform für Paracetamol und Parecoxib erweitert sich das Indikationsspektrum für deren Anwendung erheblich. Besonders vorteilhaft ist die mögliche intravenöse Applikation, da die Medikamente so auch schon intraoperativ eingesetzt werden können. Durch die Kombination verschiedener Wirkstoffe kann dem Konzept der balancierten Analgesie folgend der Opioidverbrauch gesenkt werden. Im Aufwachraum sind es besonders die Patienten mit Neigung zu PONV, die von dieser Schmerztherapie profitieren können, da eine Opioidtherapie ein Risikofaktor für postoperatives Erbrechen ist [32]. Bei Patienten mit akuten starken posttraumatischen Schmerzen bietet sich die Verwendung der Präparate ebenfalls an, wenn initial unklar ist, ob der Patient für den Fall einer eventuell notwendigen Operation nüchtern bleiben soll. Die intravenöse Applikation gewährleistet eine schnelle und ausreichend hohe Anflutung des Wirkstoffs [55] auch unter Bedingungen einer Notfallsituation, im Postaggressionsstoffwechsel oder bei längerer völliger Nüchternheit, während eine intramuskuläre, rektale oder orale Medikation in der Resorption immer variiert.

4.4 Dosierung und Applikationszeitpunkt der Studienmedikation

Neben der Art der Analgesie sind auch Dosierung und Zeitpunkt der Applikation von entscheidender Bedeutung, damit die Wirkstoffe die Möglichkeit haben, ihre Eigenschaften zum richtigen und geplanten Zeitpunkt zu entfalten.

In der Studie erhielten die Patienten intraoperativ eine halbe Stunde vor Operationsende zwei Kurzinfusionen mit je 100ml der verblindeten Studienmedikation. Die Gabe der Vera erfolgte mit 40mg Parecoxib in der Parecoxibgruppe, 1g Paracetamol in der Perfalgangruppe und 40mg Parecoxib zuzüglich 1g Paracetamol in der Doppelverumgruppe, entsprechend den Dosierungsempfehlungen der Hersteller [66, 40]. Auch in bereits durchgeführten Studien zur Untersuchung der Potenz und dem Auftreten unerwünschter Nebeneffekte von Perfalgan und Dynastat wurde überwiegend den Dosierungsempfehlungen des Herstellers Folge geleistet und sehr gute analgetische Ergebnisse erzielt [2, 75, 82, 92, 71]. Bei dem Vergleich von Parecoxib 20 mg versus Parecoxib 40mg wird eine je nach Literaturstelle vergleichbar gute Analgesie erzielt, wobei jedoch bei einer Dosierung mit 40 mg eine länger andauernde analgetische Wirkung beschrieben wird [2], während andere Studien mit einer Dosierung unter 20mg eine nur suboptimale Analgesie erzielen konnten [104].

Für intravenös appliziertes Paracetamol wird eine intensive und anhaltende Schmerzlinderung schon kurz nach Infusionsbeginn bis etwa 90 Minuten nach der Infusion beschrieben. Über intravenös appliziertes Parecoxib wird in der Literatur mit einer ähnlich schnellen Anschlagzeit von etwa 10 Minuten berichtet, wobei die maximale Schmerzlinderung nach ein bis zwei Stunden erreicht ist [55]. Ziel der vorliegenden Untersuchung war es zu ermitteln, ob mit den verwendeten Studienmedikamenten eine gute perioperative Analgesie gewährleistet werden kann. Vor dem Hintergrund der dargelegten pharmakokinetischen Daten ist der gewählte Applikationszeitpunkt sinnvoll, da auf diese Weise für den Patienten eine potente Analgesie für die Zeit der Aufwachphase gewährleistet werden konnte.

4.5 Vergleich der eigenen Ergebnisse mit der Literatur

Die in dieser Studie gewonnenen Daten zur Qualität der Analgesie von intravenös appliziertem Paracetamol oder Parecoxib bzw. einer Kombination beider Wirkstoffe im Vergleich zu Placebo zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Untersuchungsgruppen. Zieht man als Meßgröße die mittlere angeforderte Menge des Rescueanalgetikums heran, zeigt sich nach der ersten und nach 24 Stunden im Median ein Piritramidverbrauch von 0 mg. Am Ende des Beobachtungsintervalls zeigt sich also kein Unterschied im Piritramidverbrauch zwischen den Gruppen, d.h. die Verumgruppen waren der Placebogruppe in der Qualität der Analgesie nicht überlegen.

In der Literatur finden sich kontroverse Ergebnisse. In anderen Studien konnte sich mit der Gabe von Parecoxib im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verbesserung der Analgesie und ein eindeutig morphinsparender Effekt nachweisen lassen [1, 2, 4, 5, 6, 82, 62]. Für die Beurteilung von intravenösem Paracetamol finden sich in der Literatur unterschiedliche Angaben. In einer Studie zur Analgesie mit intravenösem Paracetamol bei Sectiones und Laparoskopien wurde die Überlegenheit von Paracetamol gegenüber Placebo gezeigt [75], während eine andere Schmerzstudie bei Sectiones für Paracetamol keinen morphinsparenden Effekt nachweisen konnte [72]. In einer aktuellen Übersichtsarbeit zur Klärung der Frage, ob durch eine gezielte Kombination von Nichtopioidanalgetika opioid-typische Nebenwirkungen vermieden werden und eine Wirkverstärkung erzielt werden können, kommen die Autoren zu dem Schluss, dass eine solche Kombination bei nicht belegbarem Nutzen zur Zeit nicht empfohlen werden kann [115].

Auch die in dieser Studie gefundenen Daten ergeben bei insgesamt geringen Schmerzniveaus keinen weiteren opioid-sparenden Effekt in den Verumgruppen, weder für Paracetamol, noch für Parecoxib, noch für die Kombination beider Wirkstoffe.

4.6 Morphinsparende Wirkung

In einer Metaanalyse aus 26 Studien konnte belegt werden, dass bei Kombination von Opioiden mit selektiven Cox-2 Hemmern der Morphinverbrauch um durchschnittlich 35% gesenkt werden konnte. Das Auftreten von opioidtypischen Nebenwirkungen wie Schwindel, Erbrechen, Obstipation und Pruritus konnte jedoch nur in 4 von 26 Studien signifikant vermindert werden [94]. Der opioidsparende Effekt wird auch für Parecoxib 20mg bzw. 40 mg und für Paracetamol beschrieben [4, 5, 6], jedoch fehlt auch hier der Nachweis, dass dies einen klinischen Effekt hat. Um diesen Effekt nachweisen zu können, ist die Erhebung der Morphineinsparungen nicht ausreichend. Hier müssen gezielt die opioidtypischen Nebenwirkungen beobachtet werden und ihre Inzidenzen dokumentiert werden. Da viele typische unerwünschte Nebenwirkungen nicht dosisabhängig auftreten, kann nur dann ein klinisch relevanter Effekt nachgewiesen werden, wenn die Inzidenzen aller Nebenwirkungen direkt untersucht werden. Hier sind weitere Studien notwendig und eine kritische Betrachtung der bisher veröffentlichten Ergebnisse bleibt unerlässlich.

Auch in der hier vorliegenden Studie muss man hinterfragen, welchen klinischen Effekt die morphinsparende Wirkung hat: Es findet sich eine überraschend hohe Inzidenz von Übelkeit und Erbrechen trotz angewendeter TIVA mit zusätzlicher antiemetischer Doppel-Prophylaxe und insgesamt niedrigem Opioidverbrauch. Dabei fällt insbesondere auf, dass Übelkeit und Erbrechen gehäuft in der Perfalgan-Gruppe auftraten (bei 25% der Patienten), während in dieser Gruppe nur 15% der Patienten ein Opiat anforderten.

4.7 Untersuchungseffekte

Weiterhin kann man diskutieren, ob die Patienten durch gezieltes Fragen nach dem Auftreten von Schmerzen und deren Intensität erst durch die Befragung auf ihre Schmerzen aufmerksam gemacht wurden. Eine Beeinflussung in dieser Hinsicht ist sehr unwahrscheinlich. Postoperative Schmerzen sind die Regel, dennoch melden sich Patienten auch außerhalb von Studien überwiegend nicht

selber, um ein Schmerzmittel einzufordern. Da die Schmerzen jedoch trotzdem vorhanden sind, nennen die Patienten bei direkter Nachfrage Schmerzen und nehmen ein angebotenes Schmerzmittel gerne an [55]. Hinzu kommt, dass man sich bei der Applikation von Analgetika auch nicht auf die Beurteilung des Schmerzniveaus durch das ärztliche oder das Pflegepersonal stützen kann, da die Diskrepanz der Einschätzungen des Patienten selber und der Einschätzung durch Personen von außen so groß ist, dass dies zu einer analgetischen Unterversorgung der Patienten führt [55]. Basierend auf diesen Kenntnissen, ist eine direkte Schmerzbefragung des Patienten notwendig und sinnvoll. Die in dieser Untersuchung verwendete 100mm-VAS-Skala wird häufig in klinischen Studien verwendet, da sie sich durch die Visualisierung der Schmerzintensität vor allem auch für Befragung von Patienten im Aufwachraum anbietet.

Weiterhin wurde zur Beurteilung der Narkose in dieser Untersuchung nicht nur gezielt nach Schmerzen gefragt, sondern auch um eine allgemeine Bewertung der Verträglichkeit und Zufriedenheit mit dem Narkoseverfahren gebeten. Diese allgemeinen Fragen sind sicher nicht wegweisend für die spezifische Wirksamkeit der Analgesie, jedoch war auch die Erfassung der Zufriedenheit der Patienten wichtig, da diese die Wahrnehmung von Schmerzen und der Schmerzbehandlung und nicht zuletzt auch das outcome mit beeinflusst [97].

Die bei der Befragung verwendete 100mm-VAS-Skala wird häufig in klinischen Studien verwendet, die sich durch die Visualisierung der Schmerzintensität vor allem auch für Befragung von Patienten im Aufwachraum anbietet.

4.8 Ökonomische Aspekte

In der akuten Therapie von Schmerzen haben sich Parecoxib wie auch intravenös appliziertes Paracetamol als potente Schmerzmittel bewährt [7, 67, 70, 92]. Die Indikation dieser Wirkstoffe ist zurzeit auf die Behandlung akuter Schmerzen beschränkt. Trotz der oftmals betonten Vorteile dieser beiden Analgetika müssen bei ihrer Verwendung der Nutzen gegen die deutlich höheren Kosten im Vergleich zu einer oralen Therapie oder zu herkömmlichen intravenös applizierbaren NSAID wie z.B. Diclofenac abgewogen werden [35]. Da der Nachweis aussteht, dass die Kombination von NSAID bzw. Paracetamol

mit Opioiden auch die Inzidenz von opioidtypischen Nebenwirkungen senkt, muss kritisch hinterfragt werden, ob dann die Mehrkosten für die beiden neuen Präparate in Bezug auf ihren Nutzen gerechtfertigt sind: Die Vorteile, die beide Studienmedikamente in Bezug auf ihr Nebenwirkungsprofil mit sich bringen, sind vor allem die fehlende Thrombozytenaggregationshemmung [59] und die fehlende Nephrotoxizität [86] bei Perfalgan und die im Vergleich zu herkömmlichen NSAID deutlich verminderte gastrointestinale Toxizität bei selektiven Cox-2 Hemmern wie Parecoxib [9].

Allerdings muss man die Kosten, die durch die akute Therapie mit Analgetika entstehen, im gesamtökonomischen Kontext sehen: die Auswirkungen von akuten und chronischen Schmerzen auf die Ökonomie sind beträchtlich. Beachtet man, dass akute Schmerzen und traumatische Erlebnisse durch akuten Schmerz eine Prädisposition für die Entwicklung von chronischen Schmerzen bilden, so ist die Investition unter Umständen gerechtfertigt. Das Problem der Folgekosten chronischer Schmerzen wird besonders deutlich am Beispiel der Rückenschmerzen: es wird davon ausgegangen, dass die Kosten für Rückenschmerzen in Abhängigkeit von der Bevölkerung mehr als ein Fünftel der Gesundheitskosten, 1,5% des Bruttoinlandsproduktes und die 3fache Höhe der Kosten für die Behandlung von Krebserkrankungen des jeweiligen Landes ausmachen [41]. Paracetamol ist ein potentes Schmerzmittel, das gut verträglich und relativ preisgünstig ist. Die Diskussion um Verschreibungskosten relativiert sich vor dem Hintergrund, dass Schmerz, chronisch oder akut, einen erheblichen und mindernden Einfluss auf die Lebensqualität des Patienten und langfristig auf die Ökonomie der Gesellschaft hat [41].

4.9 Kritische Bewertung der Nebenwirkung von Cox-2 Hemmern in der Literatur

In den USA wurden in den 90er Jahren des letzten Jahrhunderts jährlich bis zu 16.500 [49] und in Großbritannien 2.500 Todesfälle [26] durch NSAID induzierte gastrointestinale Nebenwirkungen gemeldet. Von der Einführung selektiver Cox-2 Hemmer versprach man sich vor allem eine deutliche Senkung der

Inzidenz von gastrointestinalen Nebenwirkungen. Diese konnte in vielen Studien zum Sicherheitsprofil von Cox-2 Hemmern nachgewiesen werden [25, 59, 63]. Von besonderer klinischer Relevanz ist hier das unter Einnahme von Cox-2-Hemmern deutlich verminderte Risiko des Auftretens von Ulzerationen in tieferen Darmabschnitten, da gerade diese Blutungen gehäuft einen letalen Ausgang nehmen [42]. Diesem unbestrittenen Vorteil steht jedoch ein gesteigertes kardiovaskuläres Risiko entgegen. Verschiedene Langzeitstudien, wie die VIGORR- und die APPROVe-Studie [53, 111], wurden wegen beobachteter kardiovaskulärer Zwischenfälle vorzeitig entblindet und abgebrochen. Seither ist eine rege Diskussion um die Anwendung und das Risiko kardiovaskulärer Nebenwirkungen bei Einnahme von selektiven Cox-2 Hemmern entbrannt. Die FDA wie auch die EMEA (European Medicine Agency) nahmen als Reaktion auf die Studienergebnisse im Verlauf immer wieder einzelne selektive COX-2-Hemmer vom Markt, darunter 2005 auch Valdecoxib (Bextra®, Pfitzer), das aktive Metabolit von Parecoxib, jedoch wegen dermatologisch-allergischer Nebenwirkungen. Gleichwohl kündigte die EMEA die Überprüfung der Risikoprofile herkömmlicher NSAID an [43], zu denen bis dato keine so detaillierte Datenlage bestand, obwohl bereits jetzt in einigen Fallkontrollstudien auch den herkömmlichen NSAID ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko zugeschrieben wird [44, 45]. Bis zur Klärung seien alle NSAID, ausgenommen Acetylsalicylsäure und die Nicht-Opioid-Analgetika Paracetamol und Metamizol, mit einem Aufdruck zu versehen, der auf ein unter der Einnahme dieser Medikamente bestehendes erhöhtes kardiovaskuläres Risiko hinweist. Dieses erhöhte kardiovaskuläre Risiko scheint jedoch erst bei einer längerfristigen Therapie und einem abrupten Absetzen der Therapie relevant zu werden [47, 48].

Damit konzentriert sich die Diskussion vor allem auf die Klasse der Coxibe, die zur langfristigen Therapie, wie z. B. zur Therapie der rheumatoiden Arthritis, indiziert sind. Im Gegensatz zu den meisten Coxiben ist Parecoxib jedoch nur für die Kurzzeittherapie postoperativer Schmerzen zugelassen. Dies gilt auch für Perfalgan. Da es bisher keinen Anhalt dafür gab, dass auch für die Kurzzeittherapie, zum Beispiel in den ersten postoperativen Tagen, ein

erhöhtes kardivaskuläres Risiko besteht, sind Dynastat und Perfalgan nicht Gegenstand der aktuellen Diskussion.

Im Gegenteil: für Perfalgan und Parecoxib konnten gute Sicherheitsprofile dargelegt werden. So kam es unter der perioperativen Therapie zu keiner Interaktion mit der Blutplättchenfunktion. Allerdings konnte unter der Anwendung beider Medikamente eine vorübergehende Beeinträchtigung der tubulären und glomerulären Funktion in der Niere nachgewiesen werden, die jedoch bei Nierengesunden keinerlei klinische Relevanz hatte [113], bei eingeschränkter Nierenfunktion zeigte sich jedoch eine relevante Beeinträchtigung bei der Gabe von Parecoxib [106]. Zudem wurde für die prophylaktische Gabe für beide Substanzen ein Schutz gegen die Entwicklung von Hyperalgesien gezeigt [101]. Für die Anwendung beider Substanzen in dieser Kombination konnte ausserdem - entgegen den vorliegenden Studienergebnissen - eine weitere Studie einen synergistischen Effekt zeigen [114].

4.10 Weitere Forschung

4.10.1 COX-3

Neue Ansätze für die Forschung ergeben sich sicherlich aus der Entdeckung der Cox-3, einem weiteren Isoenzym der Cyclooxygenase, das sich vor allem im zentralen Nervensystem findet [96]. Bei Versuchen mit Mäusen konnte mit der Hemmung der Cox-3 neben der Analgesie auch eine Hypothermie induziert werden. Diese Cox-3 kann selektiv durch eine Gabe von Paracetamol inhibiert werden, so dass davon ausgegangen werden kann, dass die selektive Hemmung der Cox-3 der zentrale Wirkmechanismus von Paracetamol ist [105, 107]. Hier ergibt sich die Möglichkeit der Entwicklung neuer, hoch selektiver Wirkstoffe, die idealerweise eine sehr gute Analgesie mit minimalen peripheren Nebenwirkungen machen.

4.10.2 Genetik und soziokultureller Kontext

Ein weiterer Aspekt ist darüber hinaus in das Zentrum des Interesses gerückt: Wie man in Studien darstellen konnte, spielt neben pharmakologischen und pharmakokinetischen Eigenschaften auch die Genetik und der soziokulturelle Kontext eine wichtige Rolle. So ist neben einem Unterschied in Potenz und Effizienz verschiedener Analgetika ursächlich auch ein Unterschied in der Schmerzwahrnehmung zwischen den Geschlechtern oder zwischen verschiedenen Kulturkreisen denkbar [110]. Hier wurden auch im Rahmen der Erhebung zur vorliegenden Arbeit Daten gewonnen, deren vollständige Auswertung in einer weiteren Arbeit bei der Suche nach den konkreten Faktoren hilfreich sein könnte.

4.10.3 Alternative Methoden

Wie bereits dargelegt, konnte in anderen Studien mehrfach gezeigt werden, dass die Durchführung einer balancierten Analgesie einer reinen Opioid-Analgesie überlegen ist. Jedoch konnte nicht eindeutig nachgewiesen werden, dass der mit der balancierten Analgesie erzielte morphinsparende Effekt auch wirklich klinisch relevant ist. Alternative Methoden, wie die Akupunktur, spielen heute in der Praxis meistens nur eine untergeordnete Rolle, dabei wäre auch eine balancierte Analgesie aus schulmedizinischen und alternativen Methoden denkbar, wie es in einer Studie untersucht wurde [109]. Bei Patienten mit operativem Hüftgelenkersatz konnte in der Verumgruppe durch die Anwendung von Akupunktur im Vergleich zur Placebogruppe eine deutliche Opioid-Ersparnis erzielt werden. Verfahren wie die Akupunktur sind häufig leicht zu erlernen, wenig zeitaufwändig und noch dazu arm an unerwünschten Nebenwirkungen. Sicherlich gibt es auch hier das Potential, durch Kombination verschiedener Methoden weitere Optimierungen zu erzielen.

4.11 Fazit

Die intravenöse Applikation von Nicht-Opioid-Analgetika wie Paracetamol und Parecoxib erweisen sich als vorteilhaft, da sie einfach in der Anwendung sind und dabei gleichzeitig eine zuverlässige Analgesie bei nur selten auftretenden

unerwünschten Nebenwirkungen zeigen. Offen bleibt, bei welchen Patientengruppen und bei welchen Eingriffen eine präemptive Analgesie mit diesen Substanzen medizinisch sinnvoll und kosteneffizient ist. Hier bleibt abzuwarten, ob die Entwicklung zuverlässiger Scoresysteme zur korrekten Einschätzung der postoperativen Schmerzentwicklung möglich ist.

Zweifelsfrei konnte belegt werden, dass unter dem gewählten Verfahren keine gravierenden Nebenwirkungen auftraten und dass die Zufriedenheit der Patienten mit der durchgeführten NSAID Basismedikation in Kombination mit der Opioidbedarfmedikation ausgezeichnet war.

5 Zusammenfassung

Postoperative Schmerzen werden von Patienten in der Regel als einem operativen Eingriff immanent zugehörig betrachtet. Daher fordern nur wenige Patienten aktiv Schmerzmittel an. Dies führt letztlich jedoch durch verlängerte Immobilisation, verzögerte Genesung und eine höhere Wahrscheinlichkeit, postoperativ chronische Schmerzen oder bei einer erneuten Operation übermäßige Schmerzen zu entwickeln, zu einer erheblichen Beeinträchtigung des Patienten, kann enorme Auswirkungen auf die Gesundheit haben und hat durch erhöhte perioperative Morbidität auch wirtschaftliche Folgen.

In der vorliegenden Untersuchung wurde daher bereits intraoperativ ein fixes Analgesieschema etabliert, mit dem Ziel, Auftreten und Intensität der postoperativen Schmerzen zu reduzieren. Dabei wurden jeweils zwei Substanzen sowie deren Kombination im Vergleich zu Placebo verwandt, die durch ihr Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil sowie die große Anwendungssicherheit und die Einfachheit der Anwendung für den Bereich mittelstarker bis starker postoperativer Schmerzen besonders geeignet erscheinen.

Damit verbunden waren die Fragestellungen, ob sich die perioperative Analgesie durch ein fixes Schema an Basismedikation mit Perfalgan, Dynastat oder der Kombination beider Präparate im Vergleich mit Placebo verbessern lässt und ob es zu einer signifikanten Einsparung von Opioiden und damit möglicherweise weniger Nebenwirkungen bei gleichzeitig höherer Patientenzufriedenheit kommt.

In einer prospektiven, doppelblinden, randomisierten Vergleichsstudie wurden je 40 Patienten, die sich einem mammachirurgischen Eingriff unterzogen, mit 1g Paracetamol i.v., 40mg Parecoxib i.v., einer Kombination aus beiden Wirkstoffen oder mit Placebo intraoperativ eine halbe Stunde vor Nahtende und dann alle 6 Stunden über die ersten 24 Stunden postoperativ versorgt. Als Rescuemedikament konnte bei Bedarf jederzeit zusätzlich Piritramid i.v. angefordert werden. Gemessen wurde mittels Visueller Analogskala (VAS) die Schmerzintensität eine Stunde postoperativ im Aufwachraum und nach 24h. In

Fragebogenuntersuchungen wurden die Patienten gebeten, ihre Zufriedenheit mit der analgetischen Behandlung und dem perioperativen Ablauf insgesamt zu bewerten.

Insgesamt beschrieben die Patienten überwiegend keine oder nur leichte Schmerzen, es wurde dabei kein relevanter Unterschied zwischen den Verumgruppen und der Placebogruppe gemessen. Ebenso konnte kein signifikanter Unterschied im Verbrauch von Piritramid im Vergleich der Gruppen festgestellt werden. Lediglich in der Zeitdauer bis zum Abrufen des ersten Bolus der Zusatzmedikation wurde ein Trend zugunsten der Placebogruppe im Vergleich zu den Verumgruppen beobachtet. Die kürzeste Zeitspanne bis zum Abrufen des ersten Rescueanalgetikums war in der Placebo-Gruppe zu verzeichnen. Insgesamt beurteilten über 90% der Patienten die Analgesie und die Narkoseverträglichkeit mit gut und sehr gut und würden sich die gleiche Behandlung für den Fall einer erneuten Operation wünschen.

Schlussfolgerungen:

Bei hoher Produktsicherheit und einfacher Anwendung sowie hoher Patientenzufriedenheit zeigte sich in der hier vorliegenden Untersuchung kein signifikanter Vorteil für die Kombination eines Nicht-Opioids mit einem Opioid im Rahmen des Konzeptes der balancierten Analgesie. Weder eine Einsparung von Opioiden noch ein niedrigeres Schmerzniveau in den Verumgruppen konnten signifikant dargestellt werden.

Weitere Untersuchungen sind notwendig, um bestimmte Subgruppen, die etwa genetisch oder soziokulturell determiniert ein höheres Schmerzempfinden haben und damit eventuell von einer solchen aufgebauten Therapie auch bei relativ kleinem Operationstrauma profitieren können, zu ermitteln.

6 Literaturverzeichnis

32: Apfel CC, Korttila K, Abdalla M, Kerger H, Turan A, Vedder I, Zernak C, Danner K, Jokela R, Pocock SJ, Trenkler S, Kredel M, Biedler A, Sessler DI, Roewer N; IMPACT Investigators. A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting;
N Engl J Med. 2004; 350(24):2441-51

98: Bach M, Aigner M, Bankier B: Schmerzen ohne Ursache - Schmerzen ohne Ende. Konzepte - Diagnostik - Therapie;
Facultas Universitätsverlag; Wien 2001

38: Bannwarth D et al: Plasma and Cerebrospinal Concentrations of Paracetamol;
Br j Clin Pharm, 1992; 34:79-81

71: Barden J, Edwards JE, McQuay HJ, Moore RA. Oral valdecoxib and injected Parecoxib for acute postoperative pain: a quantitative systematic review;
BMC Anesthesiol 2003; 3:1

111: Baron JA, Sandler RS, Bresalier RS, Quan H, Riddell R, Lanas A, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, Loftus S, Morton DG; APPROVe Trial Investigators: A randomized trial of rofecoxib for the chemoprevention of colorectal adenomas;
Gastroenterology, 2006; 131(6):1674-82

02: Barton SF, Langeland FF, Snabes MC, LeComte D, Kuss ME, Dhadda SS, Hubbard RC: Efficacy and Safety of Intravenous Parecoxib Sodium in Relieving Acute Postoperative Pain following Gynecologic Laparotomy Surgery;
Anesthesiology, 2002; 97(2):306-14

70: Binhas M, Decailliot F, Rezaiguia-Delclaux S, Suen P, Dumerat M, Francois V, Combes X, Duvaldestin P: Comparative effects of intraoperativ proparacetamol versus placebo on morphine consumption after elective reduction mammoplasty under remifentanil-based anesthesia: a randomized control trial;

BMC Anesthesiol, 2004; 14; 4(1):6

10: Blackburn A, Stevens JD, Wheatley RG, Madej TH, Hunter D: Balanced Analgesia with Intravenous Ketorolac and Patient-Controlled Morphine Following lower Abdominal Surgery;

J Clin Anesth, 1995; 7:103-8

26: Blower AL, Brooks A, Fenn GC, Hill A, Pearce MY, Morant S, Bardhan KD: Emergency admissions for upper gastrointestinal disease and their relation to NSAID use;

Aliment Pharmacol Ther, 1997; 11(2):283-91

42: Bolten WW: Differentialtherapie in Abhängigkeit von gastralen und kardialen Risiken;

MMW-Fortschr. Med., 2005; 147:31-32

09: Bombardier C, Laine L, Reicin A et al.: Comparison of Upper Gastrointestinal Toxicity of Rofecoxib and Naproxen in Patients with Rheumatoid Arthritis;

N Engl J Med, 2000; 343(21):1520-8

53: Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, Day R, Bosi Ferraz M, Hawkey CJ, Hochberg MC, Kvien TK, Schnitzer TJ: The VIGOR Study Group: Comparison of Upper Gastrointestinal Toxicity of Rofecoxib and Naproxen with Rheumatic Arthritis;

N Eng J Med, 2000; 343:1529-1528

97: Bonnet F, Marret E: Influence of anaesthetic and analgesic techniques on outcome after surgery;
BJA, 2005; 95(1): 52-58

107: Botting R, Ayoub SS: COX-3 and the mechanism of action of paracetamol/acetaminophen;
Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2005 ;72(2):85-7

89: Burns JW, Aitken HA, Bullingham RES, McArdle CS, Kenny GNC: Double blind comparison of the morphine sparing effect of the continuous and intermittent i.m. Administration of ketorolac;
Br J Anesth, 1991; 67(No. 3),235-238

50: Buvanendran A, Kroin JS, Tuman KJ, Lubenow TR, Elmofty D, Moric M, Rosenberg AG: Effects of perioperative Administration of a Selective Cyclooxygenase Inhibitor on pain Management and Recovery of Function after Knee Replacement;
JAMA, 2003; 290:2411-18

102: Campbell VC, Taylor RE, Tizabi Y: Antinociceptive effects of alcohol and nicotine: involvement of the opioid system;
Brain Res, 2006; 30; 1097(1):71-7

13: Camu F, Lauwers MH, van Lersberghe C: Side effects of NSAID and dosing recommendations for ketorolac;
Acta Anaesthesiol Belg 1996; 47(3):143-9

37: Chandrasekhan NV, Dai, Lamar K, Roos T, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, Simmons DL: COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression;
PNAS, 2002; 99(21):13926-31

82: Cheer SM, Goa KL: Parecoxib (Parecoxib Sodium);
Drugs 2001, 61(No. 8):1133-1141(9)

12: Connelly CS, Panush RS: Should nonsteroidal anti-inflammatory drugs be
stopped before elective surgery?
Arch Intern Med, 1991; 151(10):1963-6

45: COX-2 Selective (includes Bextra, Celebrex, and Vioxx) and Non-Selective
Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs);
<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/cox2/>, 7. April 2005

59: Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD: Efficacy, tolerability and upper
gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and
rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials;
BMJ, 2002; 325:619

67: Delbos A, Boccard E: The morphine-sparing effect of Proparacetamol in
orthopaedic postoperative pain;
J Pain Symptom Management, 1995; 10(4):279-86

69: Depre M, van Hecken A, Verbesselt R, Tjandre-Maga TB, Gerin B, de
Schepper PJ: Tolerance and pharmacokinetics of proparacetamol, a
paracetamol formulation for intravenous use;
Fundam Clin Pharmacol, 1992; 6(6):259-62

03: Desjardin PJ, Grossman EH, Kuss ME, Talwalker S, Dhadda S, Baum D,
Hubbard RC: The Injectable Cyclooxygenase-2-Specific Inhibitor Parecoxib
Sodium has Analgesic Efficacy When Administered Preoperatively;
Anesth Analg, 2001; 93:721-7

60: Etches RC, Warriner CB, Badner, Buckley DN, Beattie WS, Chan VW, Parsons D, Girard M: Continuous intravenous administration of ketorolac reduces pain and morphine consumption after total hip or knee arthroplasty; *Anesth Analg*, 1995; 18:1175-1180

40: Fachinformation zu Perfalgan® 10 mg/ml Infusionslösung
Veröffentlicht von Bristol-Meyers-Squibb, Stand: Juni 2004

110: Flores CM, Mogil JS: The pharmacogenetics of analgesia: toward a genetically-based approach to pain management; *Pharmacoeconomics*. 2001; 2(3):177-94

74: Flouvt B, Leneveu A, Fitoussi S, Delhotel-Landes B, Gendron A: Bioequivalence study comparing a new Paracetamol solution for injection and paracetamol after single intravenous infusion in healthy subjects; *Int J Pharmacol Ther*, 2004; 42(1):50-7

105: Fornai M, Colucci R, Graziani F, Cei S, Antonioli L, Tonelli M, Vassalle C, Blandizzi C, Gabriele M, Del Tacca M: Cyclooxygenase-2 induction after oral surgery does not entirely account for analgesia after selective blockade of cyclooxygenase 2 in the preoperative period
Anesthesiology, 2006; 104(1):152-7

62: Gan TJ, Joshi GP, Zhao DB, Hanna DP, Cheung RY, Chen C: Presurgical intravenous parecoxib sodium and follow-up oral Valdecoxib for pain management after laparoscopic cholecystectomy reduces opioid requirement and opioid-related adverse effects; *Acta Anesthesiol Scand*, 2004; 48(9):1194-207

66: Gebrauchsinformation Dynastat,
Veröffentlicht von Pfizer Pharma GmbH, Pfizerstraße 1, 76139 Karlsruhe

100: George SZ, Dannecker EA, Robinson ME: Fear of pain, not pain catastrophizing, predicts acute pain intensity, but neither factor predicts tolerance or blood pressure reactivity: an experimental investigation in pain free individuals;

Eur J Pain, 2006; 10(5):457-65

21: Gieserse JK, Hauser SD, Koboldt C, Rangwala SH, Isakson PC, Seibert K: Expression and selective inhibition of the constitutive and inducible forms of human cyclo-oxygenase;

Biochem J, 1995, 15; 305(Pt 2):479-84

106: Graham GG, Graham RI, Day RO: Comparative analgesia, cardiovascular and renal effects of celecoxib, rofecoxib and acetaminophen (paracetamol);

Curr Pharm Des, 2002; 8(12):1063-75

64: Green CR, Pandit SK, Levy L, Kothary SP, Tait AR, Schork Ma: Intraoperative ketorolac has an Opioid-sparing effect in women after diagnostic laparoscopy but not after laparoscopic tubal ligation;

Anesth Analg, 1996, 82:732-737

91: Hernández-Palazón J, Tortosa JA, Martínez-Lage JF, Pérez-Flores D: Efficacy and Safety of Cox 2 Inhibitors;

BMJ, 2002; 325:607-608

92: Hernandez-Palazon J, Tortosa JA, Martinez-Lage JF, Pérez-Flores D: Intravenous Administration of Proparacetamol reduces morphine consumption after spinal Fusion surgery;

Anesth Analg, 2001; 92:473-1476

96: Hersg EV, Lally ET, Moore PA: Update on Cyclooxygenase inhibitors: has a third cox isoform entered the fray?

Curr Med Research and Opinion, 2005, 21(No. 8):1217-1226(10)

47: Hipsley-Cox J, Coupland C: Risk of myocardial infarction in patients taking Cyclooxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis;

BMJ 2005; 330:1366

79: Hirsch J: Impact of postoperative nausea und vomiting in the surgical setting; Anesthesia, 1994; 49(Suppl):30-33

06: Hubbard RC, Naumann TM, Taylor L, Dhadda S: Parecoxib sodium has opioid-sparing effects in patients undergoing total knee arthroplasty under spinal anaesthesia;

Br J Anaesth, 2003; 90(2):166-72

78: Ibrahim AE, Feldman J, Karim A, Kharasch ED: Simultaneous assessment of drug interactions with low- and high-extraction opioids: application to parecoxib effects on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of fentanyl and alfentanil;

Anesthesiology, 2003; 98(4):853-61

55: Jage J: Essentials der postoperativen Schmerztherapie;

Georg Thieme Verlag Stuttgart New York, 2006

81: Jain KK: Evaluation of intravenous parecoxib for the relief of acute post-surgical pain;

Expert Opin Investig Drugs, 2000; 9(11):2717-23

61: Jensen MP, Mendoza T, Hanna DB, Chen C, Cleeland CS: The analgesic effect that underlies patient satisfaction with treatment;
Pain, 2004; 110(1-2):408-7

36: Jurna I: Zentrale Schmerzdämpfung durch peripher wirkende Analgetika;
Der Schmerz, 1992; 6 (1):61-66

46: Jurna I: NSAR bei postoperativen Schmerzen?
Der Schmerz, 1993; 7(1):15-17

30: Katz J, Poleshuck EL, Andrus CH, Hogan LA, Jung BF, Kulick DI, Dworkin RH: Risk factors for acute pain and its persistence following breast cancer surgery;
Pain, 2005; 119(1-3):16-25

20: Kehlet H, Rung, GW, Callesen T: Postoperative Opioid Analgesia: Time for a Reconsideration?
J Clin Anesth, 1996; 8:441-445

22: Kehlet H: Pain relief and clinical outcome. From opioids to balanced analgesia;
Acta Anaesthesiol Belg, 1996; 47(3):111-4

35: Kehlet H, Werner MU: Rôle du paracétamol dans la prise en charge des douleurs aiguës
Drugs, 2003; 63(Spec. Issue2):15-22

112: Kehlet, H: Future perspectives and research initiatives in fast-track surgery;
Langenbecks Arch Surg, 2006; 391(5): 495-8

11. Kenny GN: Potential renal, haematological adverse effects associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs;
Drugs, 1992; 44(suppl. 5):31-6

29: Khan A, Dionne RA: The COX-2 inhibitors: new analgesic and anti-inflammatory drugs;
Dent Clin North Am, 2002; 46(4):679-90

101: Koppert W, Wehrfritz A, Korber N, Sittl R, Albrecht S, Schuttler J, Schmelz M: The cyclooxygenase isozyme inhibitors parecoxib and paracetamol reduce central hyperalgesia in humans;
Pain, 2004; 108(1-2):148-53

113: Koppert W, Frotsch K, Huzurudin N, Boswald W, Griessinger N, Weisbach, Schmieder RE, Schuttler J: The effects of paracetamol and parecoxib on kidney function in elderly patients undergoing orthopedic surgery
Anesth Analg. 2006; 103(5):1170-6

07: Kranke P, Morin AM, Roewer N, Eberhart EH: Patients Global Evaluation of Analgesia and Safety of Injectable Parecoxib for Postoperative Pain: A Quantitative Systematic Review;
Anesth Analg, 2004; 99(3):797-806

14: Laine L: The gastrointestinal effect of nonselective NSAIDs and COX-2 selective inhibitors;
Semin Arthritis Rheum, 2002; 32(3 suppl. 1) 19:25-32

39: Lange-Möller: 9th World Congress on Pain; 1999

115: Lange H, Kranke P, Steffen P, Steinfeldt T, Wulf H, Eberhart LHJ: Analgetikakombinationen zur postoperativen Schmerztherapie.
Anaesthesist, 2007; 56(10):1001-1016

51: Leese PT, Talwalker S, Kent JD, Recker DP: Valdecoxib does not impair platelet function;

Am J Emerg Med, 2002; 20:275-281

52: Leese PT, Hubbard RC, Karim A, Isakson PC, Yu SS, Geis GS: Effects of Celecoxib, a novel Cyclooxygenase-2 inhibitor, on platelet function on healthy adults: a randomized, controlled trial;

J Clin Pharm, 2002; 40:124-132

01: Malan TP, Marsh G, Hakki SI, Grossmann EH, Traylor L, Hubbard RC: Parecoxib Sodium, a Parenteral Cyclooxygenase 2 Selective Inhibitor, Improves Morphine Analgesia and Is Opioid-sparing following Total Hip Arthroplasty;

Anesthesiology, 2003; 98:950-6

63: Mamdani M, Rochon PA, Juurlink DN, Kopp A, Anderson GM, Nagalie G, Austin PC, Laupcis A: Observational study of upper gastrointestinal haemorrhage in elderly patients given selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs;

BMJ, 2002;325:624

25: Martina SD, Vesta KS, Ripley TL: Etoricoxib: a highly selective COX-2 inhibitor;

Ann Pharmacother, 2005 May; 39(5):854-62

54: Matoba M: Use of morphine and adjuvant drug according to the condition;

Eur J Pain, 2001; 5(suppl.A):59-62

104: Mehlisch DR, Desjardins PJ, Daniels S, Hubbard RC: Single doses of parecoxib sodium intravenously are as effective as ketorolac in reducing pain after oral surgery;

J Oral Maxillofac Surg. 2003; 61(9):1030-7

- 114: Miranda HF, Puig MM, Prieto JC, Pinardi G:
Synergism between paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in
experimental acute pain.
Pain, 2006; 121(1-2):22-8
- 93: Munro HM, Walton SR, Malvja S, Merkel S, Voepel Lewis T, Loderm RT,
Fraleay FA: Low-dose Ketorolac improves analgesia and reduces morphine
requirement following posterior spinal fusion in adolescents;
Can J Anesth, 2002; 49:461-466
- 04: Ng A, Smith G, Davidson AC: Analgesic effect of parecoxib following total
abdominal hysterectomy;
Br J Anesth, 2003; 90:746-9
- 18: Oberdisse E, Hackenthal E, Kuschinsky K: Schmerzmittel
in: Pharmakologie und Toxikologie;
Springer-Verlag GmbH New York, Wien, 2001; 2. Auflage
- 24: Oberdisse E, Hackenthal E, Kuschinsky K: Schmerztherapie
in: Pharmakologie und Toxikologie;
Springer Verlag GmbH New York, Wien, 2001; 2. Auflage
- 28: Oberdisse E, Hackenthal E, Kuschinsky K: Narkotika (Anästhetika)
in: Pharmakologie und Toxikologie;
Springer-Verlag GmbH New York, Wien, 2001; 2. Auflage
- 57: Pantelis D, Wolff M, Overhans M, Hirner A, Kalff JC: "Fast-Track Sugery":
Perioperative Management;
Urologe A, 2006; 45(9): 1193-200

65: Parker AN, Toogood L, Cotton BR, Smith G: Does the opioid-sparing effect of rectal diclofenac following total abdominal hysterectomy benefit the patient?
Brit J Anaesth, 2002; 88(No. 5):714-716

41: Phillips Ceri J: Prise en charge de la douleur: réflexions sur l'économie de la santé et la qualité de vie;
Drugs, 2003; 63(2):47-50(4)

31: Poleshuck EL, Katz J, Andrus CH, Hogan LA, Jung BF, Kulick DI, Dworkin RH: Risk factors for chronic pain following breast cancer surgery: a prospective study;
J Pain, 2006; 7(9):626-34

68: Prescott LF: Pharmacological actions and therapeutic use of Paracetamol
In: Paracetamol (Acetaminophen): A Critical Bibliographie Review;
Taylor and Francis, London 1996; 197-539

43: Press Release: European Medicines Agency concludes action on COX-2 inhibitors; EMEA/207766/2005

76: Quigley C, Wiffen P: A systematic review of hydromorphone in acute and chronic pain;
J Pain Symptom Manage, 2003 Feb; 25(2):169-78

17: Rainer TH, Jacobs P, NG YC, Cheung NK, Tam M, Lam PKW, Wong R, Cocks RA: Ketorolac versus Morphine for the severe pain;
BMJ, 2000; 321:1236-1237

16: Ramey DR, Watson DJ, Yu C, Bolognese JA, Curtis SP, Reicin AS: The incidence of upper gastrointestinal adverse events in clinical trials of etoricoxib vs. non-selective NSAIDs: an updated combined analysis;
Curr Med Res Opin, 2005; 21(5):715-22

08: Rasmussen GL, Steckner K, Hogue C, Torri S, Hubbard RC: Intravenous Parecoxib Sodium for Acute Pain After Orthopedic Surgery;
Am J Ortho, 2002:336-343

94: Romsing J, Moiniche S, Methiesen O, Dahl JB: Reduction of opioid-related adverse events using opioid-sparing analgesia with cox-2 inhibitors lacks documentation: A systematic review;
Acta Anaesthesiol Scand, 2005; 49(No. 2):133-142(10)

88: Roewer N, Thiel, H: Taschenatlas der Anästhesie;
Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York, 2004

80: Schug SA, Sidebotham DA, McGuinnety M et al: Acetaminophen as an adjunct to morphine by patient controlled analgesia in the management of acute postoperative pain;
Anesth Analg: 1998; 87:368-72

23: Seibert K, Zhang Y, Leahy K, Hauser S, Masferrer J, Perkins W, Lee L, Isakson P: Pharmacological and biochemical demonstration of the role of Cyclooxygenase 2 in inflammation and pain;
Proc natl Acad Sci USA, 1994; 6; 91(25):12013-7

103: Sershen H, Toth E, Lajtha A, Vizi ES:
Nicotine effects on presynaptic receptor interactions;
Ann New York Acad Sci, 1995; 757:238-244

33: Shipton E: Predictors of persistent acute pain: an opportunity for prevention medicine to reduce the burden of chronic pain;
N Z Med J, 2005; 28; 118(1208):1261

44: Sibilia J, Deray G, Montalescot G: What do we know about the cardiovascular toxicity of the NSAIDs?
Presse Med, 2006; 35 (Spec No. 1):11-23

72: Siddik SM, Aouad MT, Jalbout MI, Rizk LB, Kamar GH, Baraka AS: Diclofenac and/or paracetamol for postoperative pain management after caesarean delivery in patients receiving patient controlled analgesia morphine; Reg Anesth Pain Med, 2001; 26(4):310-5

73: Simon LS: Are the biological and clinical effects of the COX-2-specific inhibitors an advance compared with the effects of traditional NSAID? Curr Opin rheumatol, 2000; 12(3):163-170

48: Singh G, Mithal A, Triadafilopoulos G: selective cox-2 inhibitors and non selective NSAIDs increase the risk for acute myocardial infarction in patients with arthritis: selectivity is with the patient, not with the drug class; Rheum Diss, 2005; 63 (Suppl.III):8

49: Singh G, Rosen RD: the ARAMIS perspective-1997: Arthritis and Rheumatism, and aging medical information System; J Rheumatol Suppl, 1998; 51:8-16

77: Stoltz RR, Harris SI, Kuss ME et al.: Upper GI mucosal effects of parecoxib sodium in healthy elderly subjects; Am J Gastroenterol 2002; 97:65-71

75: Tablov B, Popov I, Tablov V, Radev R: Administration of Perfalgan (Paracetamol) for postoperative analgesia in obstetrics and gynaecology; Akush Ginekol (Sofia), 2005; 44(7):50-4

19: Talley JJ, Brown DL, Carter JS, Graneto MJ, Koboldt CM, Masferrer JL, Perkins WE, Rogers RS, Shaffer AF, Zhang YY, Zweifel BS, Seibert K: 4-[5-Methyl-3-phenylisoxazol-4-yl]-benzenesulfonamide, Valdecoxib: A Potent and Selective Inhibitor of COX-2; J Med Chem, 2000; 43:775-777

05: Tang J, Li S, White PF, Chen X, Wender RH, Quon R, Sloninsky A, Naruse R, Kariger R, Webb T, Norel E: Effects of Parecoxib, A Novel Intravenous Cyclooxygenase Type-2 Inhibitor on the Postoperative Opioid Requirement and Quality of Pain Control;
Anesthesiology, 2002; 96:1305-9

99: Tsao JC, Glover DA, Kim SC, Turk N, Zeltzer LK: Sex, gender, and age. Contributions to laboratory pain responding in children and adolescents;
J Pain, 2006; 7 (8):556-64

109: Usichenko TI, Dinse M, Hermsen M, Witstruck T, Pavlovic D, Lehmann Ch: Auricular acupuncture for pain relief after total hip arthroplasty - a randomized controlled study;
Pain, 2005 ;114(3):320-7

58: Warner TD, Mitchell JA: Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors and lessons from the clinic;
FASB, 2004; 18:790-804

34: Werner MU, Soholm L, Rotboll-Nielsen P, Kehlet H; Does an Acute Pain Service Improve Postoperative Outcome?
Anesth Analg, 2002; 95: 1361-1372

86: Whelton A: Renal and related cardiovascular effects of conventional and Cox-2 specific NSAIDs and non-NSAID analgesic;
Am J Ther, 2000; 7(2):63-74

56: Wu CL, Naqibuddin M, Rowlingson AJ, Lietman SA, Jermyn RM, Fleisher LA: The Effect of Pain on Health-Related Quality of Life in the Immediate Postoperative Period;
Anesth Analg, 2003; 97:1078-1085

27: www.fda.gov/cder/drug/advisory/COX2.htm

83: van Aken H, Thys L, Veekman L, Buerkle H: Assessing Analgesia in Single and Repeated Administration of Proparacetamol for postoperative Pain: Comparison with Morphine After Dental Surgery; Anesth Analg, 2004; 98:159-165

85: van den Kerkhof EG, Hopman WM, Towheed T, Wilson R, Murdoch J, Rimmer M, Stutzman SS, Tod D, Dagnone V, Goldstein DH: Pain, health-related quality of life and health care utilization after inpatient surgery: a pilot study; Pain Res Manag, 2006; 11(1):41-7

84: Viscusi ER, Schechter LN: Patient-controlled analgesia: Finding a balance between cost and comfort; Am J Health Syst Pharm, 2006; 15, 63(8 Suppl. 1):3-13

15: Zeilhofer HU: Synaptic modulation in pain pathways; Rev Physiol Biochem Pharmacol 2005; 154:73-100

7 Anhang

7.1 Abkürzungsverzeichnis

ASA:	American Society of Anesthesiologists
BET:	Brusterhaltende Therapie
Cox-1:	Cyclooxygenase-1 Enzym
Cox-2:	Cyclooxygenase-2 Enzym
EMA:	European Medicine Agency
FDA:	Amerikanische Food and Drug Administration
i.v.:	intravenös
kg:	Kilogramm
Mamma-TE:	Mamma-Tumorextirpation
mg:	Milligramm
ml:	Milliliter
NSAID:	Nonsteroidal Antiphlogistic Inflammatory Drugs
OP:	Operation
PONV:	Postoperative Nausea and Vomiting
PPP-Fragebogen:	Fragebogen „Patientenbewertung der perioperativen Phase“
SF-12 Fragebogen:	Fragebogen „Selbstbeurteilungsfragebogen“
TIVA:	Total intravenöse Anästhesie
VAS-Skala:	Visuelle-Analog-Skala

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der inhibierenden Wirkung von NSAID und selektiven Cox-2- Hemmer	12
Diagramm 1: Graphische Darstellung der Zeit in Minuten bis zum Anfordern der ersten Rescue-Medikation im Vergleich zwischen den vier verschiedenen Behandlungsgruppen tes.....	36
Diagramm 2: Überlebenszeitgraphik bis zum Anfordern des Rescue-Medikamentes	36
Diagramm 3: Graphische Darstellung des Ergebnisses der postoperativen Befragung zur Frage: „Ich hatte Schmerzen...“ trifft überhaupt nicht zu/wenig zu/trifft zu/ trifft sehr zu	37
Diagramm 4: Graphische Darstellung des Ergebnisses der postoperativen Befragung zur Aussage: „Meine Schmerzbehandlung war...“ schlecht, mäßig, gut, sehr gut.....	38
Diagramm 5: Graphische Darstellung des Ergebnisses der postoperativen Befragung zur Frage: „Wenn ich wieder operiert würde hätte ich gerne die gleiche Schmerzbehandlung...“ trifft überhaupt nicht zu/wenig zu/trifft zu/ trifft sehr zu	39

7.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Behandlungsgruppe	19
Tabelle 2:	Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Untersuchungsgruppe	28
Tabelle 3:	Biometrische Daten der untersuchten Patienten	29
Tabelle 4:	Einteilung der Patienten nach den Kriterien der American Society of Anesthesiologists (ASA)	30
Tabelle 5:	Verteilung der durchgeführten Operation Verteilung der durchgeführten Operation	30
Tabelle 6:	Auflistung der Narkosemedikamente und der Narkosedauer Verteilung der durchgeführten Operation	32
Tabelle 7:	Vergleich des durchschnittlichen Piritramidverbrauchs eine und 24 Stunden nach Operationsende	33
Tabelle 8:	Schmerzintensitäten eine Stunde und 24 Stunden nach Operationsende gemessen auf einer 10mm- Visuellen- Analog- Skala (VAS)	35
Tabelle 9:	Verträglichkeit der Narkose	40
Tabelle 10:	Bewertung der Narkose	40
Tabelle 11:	Übersicht der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse	41
Tabelle 12:	Erreichen der Fast-Tracking Kriterien nach Operationsende	42

7.4 Verwendete Formulare

7.4.1 Einverständniserklärung

EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

für die Studie

Randomisierter, doppelt-blinder und placebokontrollierter Vergleich der Effektivität von perioperativ verabreichtem intravenösem Paracetamol und/ oder Parecoxib zur Analgesie nach Schilddrüsen- oder Mammaoperationen

Ich, (Name in Blockschrift) bin über
Wesen, Bedeutung und Tragweite der o.g. Studie aufgeklärt worden und habe
die Patienteninformation gelesen und verstanden. Alle Fragen zu dieser
vorgesehenen Studie wurden von Herrn/Frau Dr. med.

..... zu meiner Zufriedenheit beantwortet.

Ich hatte genügend Zeit für meine Entscheidung und bin bereit, an der o.g.
Studie teilzunehmen. Ich bin mit der im Rahmen der Studie erfolgenden
Aufzeichnung von Krankheitsdaten und ihrer Weitergabe entsprechend der
Patienteninformation einverstanden.

Ich weiß, daß ich jederzeit und ohne Angaben von Gründen meine Einwilligung
an dieser Studie widerrufen kann, ohne daß mir daraus Nachteile erwachsen.

Eine Ausfertigung des Aufklärungs-/Informationsblatts und der
Einwilligungserklärung habe ich erhalten.

Marburg, den

Unterschrift Patient/-in

Unterschrift Arzt

7.4.2 Prä-OP Fragebogen

Pat.-Nr.:

Datum:

Präoperativer Fragebogen SF 12-Allgemeine Gesundheitsfragen

In diesem Fragebogen geht es um die Beurteilung ihres Gesundheitszustandes. Der Bogen ermöglicht es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie Sie sich fühlen und wie sie im Alltag zurechtkommen.

Bitte beantworten Sie die Fragen, indem Sie bei der richtigen Antwortmöglichkeit die Zahl ankreuzen, die am ehesten zutrifft.

	Hervorragend	Sehr gut	Gut	mäßig	schlecht
	1	2	3	4	5
1. Wie würden Sie ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?					

Sind Sie durch ihre jetzigen Gesundheitszustand bei den folgenden Tätigkeiten, die Sie vielleicht an einem normalen Tag erledigen eingeschränkt?	Ja, stark eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
2. Mittelschwere Tätigkeiten wie einen Tisch verschieben, Staubsaugen, Kegeln oder Golfspielen?	1	2	3
3. Mehre Treppenstufen steigen?	1	2	3

Hatten Sie in der vergangenen Woche aufgrund ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?	Ja	Nein
4. Ich habe weniger geschafft als ich wollte.		
5. Ich konnte nur bestimmte Dinge tun?		

Fühlten Sie sich in den letzten vier Wochen durch ihren Gefühlszustand (wie z.B. Depressionen oder Angst) in der Verrichtung ihrer Arbeit oder alltäglichen Tätigkeiten eingeschränkt?

Pat.-Nr.:

Datum:

Präoperativer Fragebogen Teil 2: Risiken

Mit den folgenden Fragen versuchen wir herauszufinden, ob Sie ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von bestimmten Befindlichkeitsstörungen nach Narkosen (z.B. Übelkeit und Erbrechen) aufweisen.

	nie	selten	oft	sehr oft
13. Leiden Sie an Reisekrankheit (z.B. Übelkeit beim Autofahren)?	1	2	3	4

	nie	selten	oft	sehr oft
14. Leiden Sie unter Migräne oder Kopfschmerzen ?	1	2	3	4

	ja	nein
15. Sind die Kopfschmerzen verbunden mit Übelkeit und Erbrechen?	1	2

	nein	wenig	ziemlich	sehr
16. Sind Sie empfindlich gegen Übelkeit oder Erbrechen ?	1	2	3	4

	nein	leicht	mittel	stark
17. Sind Sie vor der geplanten Operation aufgeregt oder ängstlich?	1	2	3	4

18. Wie viele Zigaretten rauchen Sie am Tag?	Stück
--	-------

19. Wie viel Kaffee trinken Sie am Tag?	Tassen
---	--------

-Anhang-

20. Wie oft sind Sie bereits in Vollnarkose operiert worden?	mal
--	-----

Wie oft kam es dabei zu einem der folgenden Ereignisse (Soweit Sie sich erinnern)?	
21. Übelkeit und Erbrechen nach der Narkose	mal
22. Zittern nach der Narkose	mal
23. Starke Schmerzen , die unzureichend behandelt wurden	mal
24. Halsschmerzen	mal
25. Kopfschmerzen	mal
26. Sonstige Probleme (bitte kurze Beschreibung)	

Wir bedanken uns, dass Sie sich die Zeit genommen haben, den Fragebogen auszufüllen.

7.4.3 Post-OP Fragebogen

Pat.-Nr.:

Datum:

Postoperativer Fragebogen : Beurteilung

Nach der Operation wollen wir nun von Ihnen erfahren, wie zufrieden Sie mit der Narkose waren.

Bitte machen Sie bei den ersten beiden Fragen an der Stelle einen Strich, an der Sie Ihre persönliche Erfahrung einordnen würden. Bei den restlichen Fragen kreuzen Sie bitte die Aussage an, die Ihnen am Zutreffensten erscheint.

1. Wie beurteilen Sie Ihre Narkose insgesamt?

extrem
schlecht



extrem
gut

2. Wie gut haben Sie die Narkose vertragen und wie haben Sie sich davon erholt?

extrem
schlecht



extrem
gut

3. Was hat Sie nach der Narkose am meisten belastet?

- Schmerzen im OP-Gebiet
- Andere Schmerzen (z.B. Kopf-, Hals-, Rückenschmerzen)
- Übelkeit / Erbrechen
- Kältezittern / Frösteln
- Schwindel
- Müdigkeit
- Schlechte Stimmung / Gemütslage
- Anderes: _____

-Anhang-

	Trifft überhaupt nicht zu	Trifft wenig zu	Trifft zu	Trifft sehr zu
4. Ich war sehr müde	1	2	3	4
5. Ich hatte Schmerzen	1	2	3	4
6. Wenn ich wieder operiert werden müsste, hätte ich gerne das gleiche Schmerzmittel	1	2	3	4

	Schlecht	Mäßig	Gut	Hervorragend
7. Meine Schmerzbehandlung war ...	1	2	3	4

Herzlichen Dank für Ihre Mitarbeit!

7.4.4 Fast-Tracking Kriterien (modifizierter Aldrete-Score)

	0 Punkte	1 Punkt	2 Punkte
Vigilanz	nur durch Rütteln erweckbar	durch leichte Stimulation erweckbar	wach und orientiert
körperliche Aktivität	kann Extremitäten nicht bewegen	kann Extremitäten mit Einschränkungen bewegen	kann Extremitäten uneingeschränkt bewegen
Hämodynamische Stabilität	RR > 30% unter Ausgangswert	RR 15-30% unter Ausgangswert	RR < 15% unter Ausgangswert
Respiratorische Stabilität	Dyspnoe mit schwachem Hustenstoß	Tachypnoe mit ausreichendem Hustenstoß	kann problemlos tief durchatmen
arterielle Sauerstoffsättigung	SaO ₂ < 90% mit O ₂	Benötigt O ₂	SaO ₂ > 90% mit Raumluft
Postoperative Schmerzen	Anhaltend starke Schmerzen	Schmerzen, die mit i.v.-Analgetika kontrollierbar sind	keine / leichte Schmerzen
Übelkeit / Erbrechen	anhaltende Übelkeit / Erbrechen	Vorübergehende Übelkeit / Erbrechen	keine / leichte Übelkeit, kein Erbrechen

7.5 Liste der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Damen und Herren:

Arnold, Aumüller, Barth, Basler, Baum, Becker, Behr, Bertalanfy, Bien, Cetin, Christiansen, Czubayko, Daut, Eberhart, Eilers, Feuser, Funk, Geus, Göke, Görg, Gotzen, Gress, Griss, Gudermann, Happle, Hasilik, Höffken, Hofmann, Hoyer, Jungclas, Kann, Kern, Klenk, Klingmüller, Kloser, Koch, Koolmann, Krieg, Kretschmer, Kroll, Lang, Lill, Lippert, Löffler, Lohoff, Maier, Maisch, Martin, Moll, Müller, Mutters, Neubauer, Neumüller, Netter, Oertel, Remschmidt, Renz, Röhm, Rothmund, Schäfer, Schmidt, Schnabel, Schneider, Seitz, Seyberth, Steiniger, Sommer, Vogelmeier, Wagner, Waldegger, Weihe, Werner, Westermann, Wilke, Wulf

Meine akademischen Lehrer an anderen Universitäten waren die Damen und Herren:

Gilfrich (Frankfurt am Main), Grünberger, Fischer (Universität Witten/Herdecke), Adams (Wien/Österreich), Houzé, (Lille/Frankreich), Exadaktylos, Roggo, Zimmermann (Bern/Schweiz)

7.6 Danksagung

Wissenschaftliches Arbeiten erfordert eine Menge Kraft und Durchhaltevermögen. Daher danke ich allen, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben. Insbesondere Herrn Prof. Dr. Leopold Eberhart danke ich für die Überlassung des Themas sowie die zuverlässige Betreuung in allen Phasen dieser Studie. Weiterhin möchte ich Herrn Christian Arndt meinen Dank aussprechen, der sowohl bei der Datenerhebung als auch bei der Auswertung eine große Hilfe war.

In meinem engsten Freundes- und Familienkreis danke ich meinem besten Freund Björn Fuchs, der sich immer Zeit genommen hat und mir geduldig für Rückfragen bei aufgetretenen Software- oder Auswertungsproblemen zur Verfügung stand und meinen Eltern, die allen Stimmungslagen zum Trotz immer ein aufmunterndes Wort fanden.

Meinem Freund und Partner möchte ich an dieser Stelle ein besonderes Dankeschön aussprechen, denn es war sicher nicht immer leicht, geduldig und verständnisvoll zu sein. Vielen Dank für die Kritik und die fortwährenden Korrekturen.