

Aus Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie

Direktor: Prof. Dr. med. Hinnerk Wulf

des Fachbereichs Medizin der Philipps - Universität Marburg

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

Inaugural Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin

der

Philipps - Universität Marburg

vorgelegt

von

Timo Nils Krüger

aus

Göttingen

Marburg, 2008

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps - Universität Marburg  
am 23.10.2008

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

**Dekan:** Prof. Dr. med. Matthias Rothmund

**Referent:** Prof. Dr. med. Hinnerk Wulf

**1. Korreferent:** Prof. Dr. med. Gerhard Dickneite

gewidmet  
meinen Eltern und Großeltern

## Inhalt

<b>1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>6</b>
1.1	Allgemeine Vorbemerkung .....	6
1.2	Schmerz .....	7
1.2.1	Pathophysiologie des Schmerzes.....	7
1.2.2	Postoperativer Schmerz .....	8
1.3	Postoperative Schmerztherapie.....	8
1.3.1	Nichtopioide .....	9
1.3.2	Opioide .....	9
1.3.3	Synergismus .....	10
1.3.4	Prostaglandine, Cyclooxygenasen und NSAR .....	10
1.4	Einsatz der Coxibe.....	15
1.4.1	COX - 2 Hemmer .....	15
1.4.2	Wirkstoffe.....	15
1.4.3	Parecoxib .....	17
1.5	Paracetamol - Perfalgan® .....	17
1.5.1	Nebenwirkungen.....	19
<b>2</b>	<b>Fragestellung.....</b>	<b>20</b>
<b>3</b>	<b>Patienten und Methoden.....</b>	<b>21</b>
3.1	Patienten .....	21
3.1.1	Einschlusskriterien .....	21
3.1.2	Ausschlusskriterien.....	21
3.2	Studienbeschreibung.....	22
3.2.1	Studiendesign .....	22
3.2.2	Studienmedikationen .....	22
3.2.3	Patienten kontrollierte Analgesie (PCA) - Pumpe.....	24

Inhalt	2
3.2.4	Weitere postoperative Schmerztherapie ..... 24
3.2.5	Schmerzmessung/ Schmerzbeurteilung ..... 25
3.2.6	Anästhesieverfahren ..... 26
3.3	Statistische Auswertung ..... 26
3.3.1	Student t - Test..... 26
3.3.2	Wilcoxon - Rangsummentest / Kruskall - Wallis - Test..... 27
3.3.3	Fallzahlab-schätzung..... 27
3.3.4	Rangsummen ..... 28
<b>4</b>	<b>Ergebnisse ..... 29</b>
4.1	Demographie und Gruppenverteilung ..... 29
4.2	NRS – Scores..... 30
4.3	Unerwünschte Ereignisse und Nebenwirkungen..... 32
4.4	Piritramidbedarf..... 34
4.5	PCA - Daten ..... 36
4.6	Rangsummenbildung von NRS und Piritramidverbrauch..... 37
4.6.1	Rangsummen NRS / Piritramidverbrauch 1 h postoperativ ..... 37
4.6.2	Rangsummen NRS / Piritramidverbrauch 24 h postoperativ ..... 38
<b>5</b>	<b>Diskussion..... 39</b>
5.1	Patientenauswahl ..... 39
5.2	Auswahl und Applikationsformen der Analgetika ..... 40
5.2.1	Opioide vs. nicht - opioid - Analgetika ..... 40
5.2.2	Auswahl der nicht - opioiden Analgetika ..... 41
5.2.3	Placebo ..... 42
5.2.4	Dosis der Studienmedikation..... 44
5.2.5	Zeitlicher Verlauf der Gabe von Studienmedikamenten ..... 44
5.2.6	„Rescuemedikation“ ..... 45
5.3	Anästhesieverfahren ..... 47

---

5.3.1	Remifentanyl .....	47
5.3.2	Desfluran: .....	47
5.4	Ausgewertete Parameter .....	48
5.4.1	Numerische Ratingskala: .....	48
5.4.2	PCA - Werte .....	50
5.5	Untersuchungsdauer .....	50
5.6	Ergebnisse.....	52
5.6.1	1h .....	52
5.6.2	8 h .....	53
5.6.3	24 h .....	54
5.7	Piritramid - Bedarf .....	54
5.8	Nebenwirkungen.....	55
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>57</b>
<b>7</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>71</b>
7.1	Verzeichnis der akademischen Lehrer.....	71
7.2	Danksagung .....	72

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abb.</b>	Abbildung
<b>ACVB</b>	aortokoronarer Venen - Bypass
<b>AWR</b>	Aufwachraum
<b>AZV</b>	Atemzugvolumen
<b>BGV</b>	Blut / Gas - Verteilungskoeffizient
<b>°C</b>	Grad Celsius
<b>ca.</b>	circa
<b>C<sub>max</sub></b>	maximale Konzentration
<b>CLASS</b>	Celecoxib long - term arthritis safety study
<b>CO<sub>2</sub></b>	Kohlenstoffdioxid
<b>COX</b>	Cyclooxygenase
<b>d</b>	dezi
<b>d. h.</b>	das heißt
<b>g</b>	Gramm
<b>GFR</b>	glomeruläre Filtrationsrate
<b>h</b>	Stunde (englisch: hour)
<b>HWZ</b>	Halbwertszeit
<b>IL</b>	Interleukin
<b>i. v.</b>	intravenös
<b>kg</b>	Kilogramm
<b>KG</b>	Körpergewicht
<b>l</b>	Liter
<b>m</b>	mili
<b>μ</b>	mikro
<b>min</b>	Minute
<b>mmHG</b>	Milimeter - Quecksilbersäule
<b>MMS</b>	Mini - Mental - Score
<b>NGF</b>	nerve growth factor
<b>NNT</b>	numbers needed to treat
<b>NMDA</b>	N - Methyl - D - Aspartat
<b>NRS</b>	Nummerische Rating Skala
<b>NSAR</b>	nichtsteroidale Antirheumatika

---

<b>p</b>	Signifikanz
<b>PCA</b>	patient controlled analgesia
<b>PG E<sub>2</sub></b>	Prostaglandin E <sub>2</sub>
<b>PG G<sub>2</sub></b>	Prostaglandin G <sub>2</sub>
<b>PG H<sub>2</sub></b>	Prostaglandin H <sub>2</sub>
<b>PG I<sub>2</sub></b>	Prostazyklin
<b>p. o.</b>	per os
<b>PONV</b>	postoperative nausea and vomiting
<b>PPP - 33</b>	Fragebogen zur Patientenbeurteilung in der perioperativen Phase
<b>s. a.</b>	siehe auch
<b>sog.</b>	sogenannt
<b>SPSS</b>	Statistical Package for the Social Sciences
<b>TIVA</b>	totale intravenöse Anästhesie
<b>TNF</b>	Tumornekrosefaktor
<b>u. a.</b>	unter anderem
<b>u. E.</b>	unseres Erachtens
<b>u. U.</b>	unter Umständen
<b>VAS</b>	Visuelle Analog Skala
<b>v. Chr.</b>	vor Christus
<b>VIGOR</b>	Vioxx <sup>®</sup> gastrointestinal outcome study
<b>VRS</b>	Verbale Rating Skala
<b>vs.</b>	versus
<b>WHO</b>	World Health Organisation
<b>z. B.</b>	zum Beispiel
<b>ZNS</b>	zentrales Nervensystem
<b>z. T.</b>	zum Teil



## 1 Einleitung

### 1.1 Allgemeine Vorbemerkung

„Geduld wird alle Schmerzen heilen“ (Publius Syrus, ca. 90 - 40 v. Chr. in Rom)

Daraus den resignativen Schluss zu ziehen, dass die Einflussnahme der Medizin bzw. des Arztes begrenzt sei oder sogar zu unterbleiben habe, hieße einem heute nicht mehr vertretbaren Fatalismus Raum zu geben.

Schmerz an sich entzieht sich einer eindeutigen Definition. Je nach Tradition und Kulturkreis wird Schmerz als vielschichtiges, subjektiv wahrnehmbares Phänomen angesehen.

So ist nach heutigem Verständnis eine der vornehmsten Aufgaben des Arztes, und hier insbesondere des Anästhesisten, die effektive Schmerztherapie (90). Die weitgehende Vermeidung nicht notwendiger Schmerzen oder zumindest die Verkürzung der Schmerzdauer ist bei moderner, zeitgemäßer Operationstechnik und Anästhesie möglich, erstrebenswert und auch Verpflichtung.

Schmerzverringerung zählt zu den elementaren Bedürfnissen des Menschen. So existiert im Grundgesetz (Artikel 2, Absatz 2 „Jeder hat das Recht auf Leben und körperliche Unversehrtheit“) eine abstrakte Verpflichtung zur Schmerzlinderung (54).

1992 stellten die Berufsverbände der Anästhesisten und Chirurgen eine Vereinbarung folgenden Inhalts vor: „Die Schmerzbehandlung verbessert die Lebensqualität des Patienten und kann die Heilungschancen erhöhen sowie die Behandlungsdauer verkürzen“ (115).

Eine frühe und effektive Schmerzbeseitigung bedeutet eine verkürzte Erholungsphase und damit insgesamt verbesserte Heilung.

Auch die Berufsordnung der Ärzte verpflichtet den Arzt „Leiden zu lindern“. Die dafür erforderliche Schmerztherapie muss nach den jeweils geltenden Regeln und Erkenntnissen und nach dem allgemeinen fachärztlichen wissenschaftlichen Standard erfolgen.

Unter dem Eindruck einer verstärkten Kosten - und auch Wettbewerbssituation der Kliniken ist der Stellenwert von zufriedenen Patienten, wozu wohl nicht nur der reine „Operationserfolg“, sondern auch eine Minimierung der sog. unangenehmen

Begleiterscheinungen zählt, nicht zu unterschätzen. So sollte der Fokus des postoperativen Schmerzmanagements auf eine frühe Mobilisation und der frühzeitigen Entlassung nach einem chirurgischen Eingriff liegen (89).

Patienten, die auf Grund einer optimalen schmerztherapeutischen Behandlung für positives Image sorgen, sind eine wichtige Komponente im ökonomischen Klinikbetrieb.

## 1.2 Schmerz

Schmerz wird von der „International Association for the Study of Pain“ wie folgt definiert: „Schmerz ist ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potentieller Gewebsschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird“ (83).

### 1.2.1 Pathophysiologie des Schmerzes

Jeder mit Gewebläsionen verbundene chirurgische Eingriff führt zu einer Reizung der Nozizeptoren und zu einer Verletzung der zugehörigen Axone. Dies ist auch dann der Fall, wenn versucht wird, durch schonende Operationsweise das Ausmaß der Gewebszerstörung so gering wie möglich zu halten.

Die A - mechanothermalen und C - polymodalen Nozizeptoren in der Peripherie besitzen eine relativ hohe Reizschwelle. Diese Erregungsschwelle wird durch den operativ induzierten inflammatorischen Prozess herabgesetzt. Dabei wird durch den Austritt verschiedener Entzündungsmediatoren aus den verletzten Zellen die Sensibilisierung der Nozizeptoren verstärkt. Die geschädigten Gewebezellen setzen Prostaglandine, Bradykinine, Kalium und andere Mediatoren frei, die die Nozizeptoren triggern und zu einer Informationsweiterleitung über das hintere Stammganglion zum Rückenmark führen (26).

Die zusätzliche vermehrte Freisetzung von Katecholaminen aus sympathischen Nervenendigungen führt zu weiterer Sensibilisierung der Nozizeptoren mit einer nachfolgenden Hyperalgesie (95, 111). Durch die periphere Gewebsschädigung der Nerven wird außerdem der Nervenwachstumsfaktor (nerve growth factor - NGF) freigesetzt. Es wird angenommen, dass dadurch der Transport von Neuropeptiden in den Nerven erleichtert wird, was wiederum die Erregbarkeit der sensorischen Neuronen begünstigt (80,78).

Die ständige Übermittlung von nozizeptiven Impulsen zum Hinterhorn des Rückenmarks führt zu einer Hochregulation der N - Methyl - D - Aspartat (NMDA) Rezeptoren (36). Diese zentrale Sensibilisierung ist als „Wind - up“ Phänomen bekannt und trägt letztlich zu einer erhöhten Schmerzempfindung bei.

### 1.2.2 Postoperativer Schmerz

Jede operativ induzierte Gewebsläsion, egal welchen Ausmaßes, kann über den o.a. Mechanismus zu postoperativen Schmerzen führen.

Stärke, Dauer und Charakter derartiger Schmerzen werden wesentlich von der Art und Ausführung des chirurgischen Eingriffs bestimmt: z. B. thorakal vs. abdominal vs. minimal invasiv.

Postoperative Schmerzen haben nicht nur Einfluss auf Wohlbefinden und Lebensqualität des Patienten. Eine Vielzahl von Körperfunktionen wird vom postoperativen Schmerz negativ beeinflusst und führt infolgedessen zu Verzögerungen im Heilungsverlauf, u. U. zu einer erhöhten postoperativen Morbidität und Mortalität.

So führen z. B. postoperative Schmerzreaktionen zu einer Abnahme des Atemzugvolumens (AZV), der Vitalkapazität und zur Verringerung der funktionellen Residualkapazität.

Die Stimulation des sympathoadrenergen Systems geht mit Blutdruckanstieg, Tachykardie, peripherer Vasokonstriktion und einer Steigerung der Herzarbeit einher (17).

Es ist deshalb notwendig und sinnvoll mit Hilfe einer wirksamen postoperativen Schmerztherapie derartigen möglichen Komplikationen zu begegnen. Jahrelang wurde in der Vergangenheit nur der intraoperativen Schmerzbekämpfung Beachtung geschenkt, nicht jedoch in entsprechender Weise der postoperativen (23). Es gilt als allgemein anerkannt, dass die postoperative Überwachung der Vitalfunktionen vorzunehmen ist, wobei diese Verpflichtung nicht unbedingt für die Analgesie gilt (75).

### 1.3 Postoperative Schmerztherapie

Eine effiziente Behandlung postoperativer Schmerzen ist heutzutage in der Regel medizinisch gut zu erreichen. Allerdings ist unter dem Zielaspekt der verbesserten postoperativen Schmerztherapie bei möglichst geringen Nebenwirkungen unbedingt eine Abwägung zwischen Risiken und Nutzen vorzunehmen. Im Rahmen der postoperativen Schmerztherapie soll hier auf die systemische medikamentöse Analgesie fokussiert werden.

### 1.3.1 Nichtopioide

In Anlehnung an das von der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation – WHO) vorgegebene Stufenschema (insbesondere bei der Tumorschmerztherapie) werden Nichtopioidanalgetika und Opioide eingesetzt. Die Nichtopioide werden weiter in spezifisch wirkende und nichtspezifische differenziert. Die spezifischen werden bei leichten bis mittleren Schmerzen eingesetzt. Dazu zählen u. a. die nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) und Paracetamol. Die unspezifischen Nichtopioide besitzen zwar auch analgetische Eigenschaften wie z. B. der NMDA - Rezeptorantagonist Ketamin, die  $\alpha$  - 2 - Rezeptor Agonisten und das trizyklische Antidepressivum Amitriptylin, werden aber meist primär für andere Zwecke eingesetzt. (28)

### 1.3.2 Opioide

Die Opioide zählen zu den wichtigsten Wirkstoffen bei der postoperativen Schmerztherapie. Die durch Rezeptoren vermittelte zentrale und auch periphere analgetische Wirkung der effektiven Opioide wird häufig von starken Nebenwirkungen begleitet. Übelkeit und Erbrechen, reduzierte Atemtätigkeit und Sedierung, Hypotension, Ileus und Blasendysfunktion sind Faktoren, die den Einsatz beschränken können und demzufolge die Vorteile der analgetischen Wirkung oft deutlich relativieren (14, 55, 69). Hier liegt auch der Hauptgrund für eine oft vorhandene Unterdosierung der Opioide und der damit verbundenen unzureichenden Analgesie, was wiederum bei den Patienten in der postoperativen Phase Unzufriedenheit hervorruft.

Dementsprechend ist ein vorrangiges Ziel der postoperativen Schmerztherapie, die Nebenwirkungen der opioidbedingten Therapie möglichst gering zu halten. Erreicht werden kann dies zunächst über eine Einsparung des Opioidverbrauchs, was ohne Verlust der analgetischen Wirkung beim Patienten kaum möglich ist. Nichtsteroidale Antirheumatika als Einzelgabe oder eine Kombination können hier einen Ausweg zeigen.

Im Sinne eines mittlerweile geforderten „balancierten Analgesieregimes (29) sollten Nichtopioide immer zu Opioideinsparung als Basismedikation verabreicht werden“.

### 1.3.3 Synergismus

Der Gedanke, dass verschiedene Analgetika bei Kombination eine Wirkung haben, die über die der Einzelsubstanzen hinausgeht, ist fast ein Jahrhundert alt (53). Beim Synergismus handelt es sich ganz allgemein um ein gleichsinniges Zusammenwirken zweier oder mehrerer Wirkstoffe. Bei der gleichzeitigen Anwendung von zwei oder mehr Wirksubstanzen ist das messbare Ergebnis der kombinierten Wirkstoffe größer als der Effekt der einzelnen Substanzen. Es kommt dabei zu einer gegenseitigen Verstärkung ihrer Wirkung.

Ein additiver Synergismus ist dann gegeben, wenn die Wirkung von Pharmakon 1 und 2 rein additiv ist, d. h. die Gesamtwirkung entspricht der Summe der Einzelwirkungen.

Der überadditive Synergismus - auch als „Potenzierung“ bezeichnet - ist dadurch gekennzeichnet, dass der Gesamteffekt der Schmerzreduzierung größer ist als die Summe der einzelnen Wirkungen.

Beim Schmerzgeschehen, im Sinne des überadditiven Synergismus, sind die unterschiedlichen Wirkorte (z. B. peripher, Thalamus, Cortex) für den verstärkten schmerzreduzierenden Effekt verantwortlich (53). Nicht jede Kombination von analgetischen Pharmaka hat einen gleich großen positiven Nutzen. Ziel muß deshalb sein, eine maximale Wirkung, im Sinne einer Schmerzreduktion, mit der kleinstmöglichen Dosierung und daraus resultierenden verringerten Nebenwirkungen zu finden. Es wird heutzutage bei einer Vielzahl von kleinen und mittleren operativen Eingriffen (wie bei den hier betrachteten Schilddrüsenoperationen) z. B. die Kombination von Paracetamol und NSAR postoperativ eingesetzt. Vorbehaltlich weiterer Studien bleibt noch zu klären inwieweit der Einsatz bei großen chirurgischen Eingriffen sinnvoll ist (62).

### 1.3.4 Prostaglandine, Cyclooxygenasen und NSAR

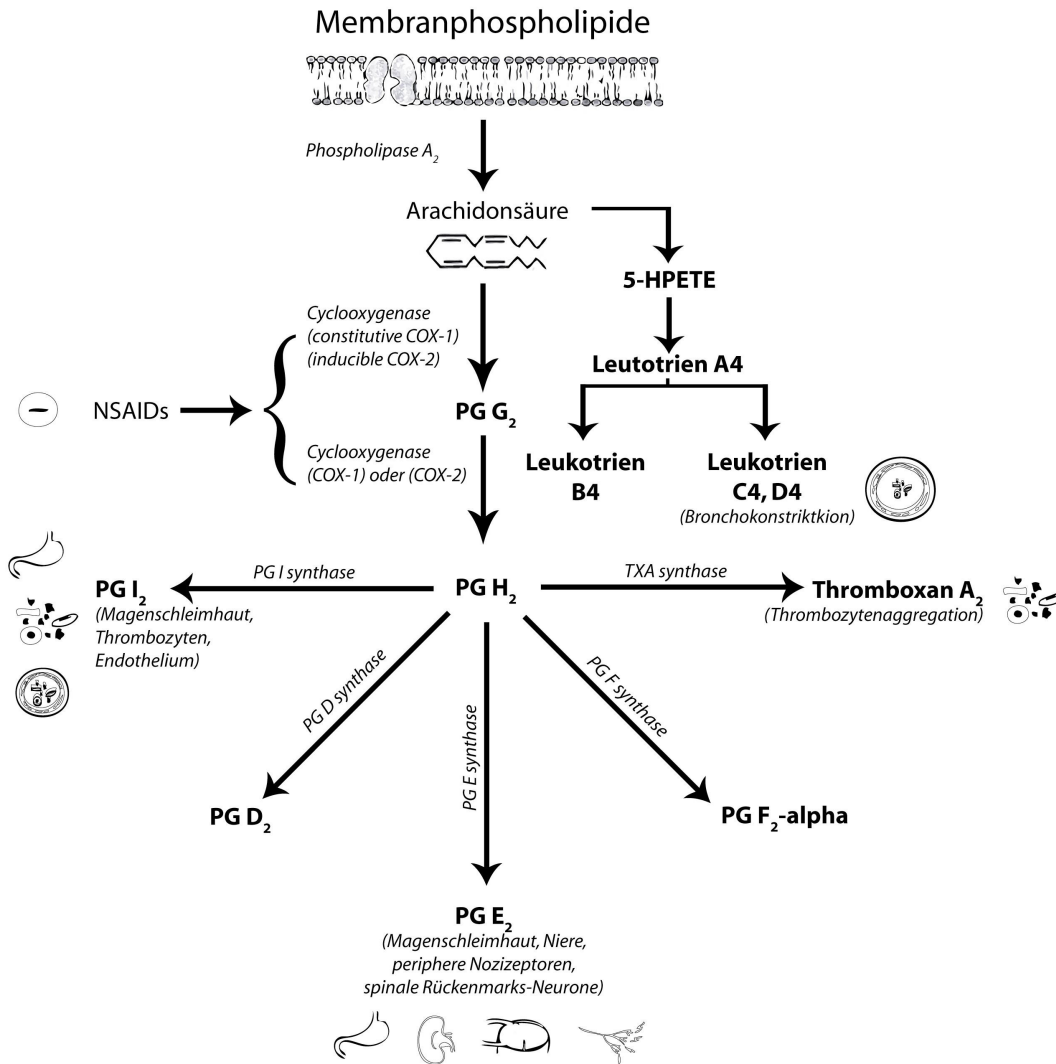
Die nichtsteroidalen Antirheumatika sind die am häufigsten eingesetzten Schmerz – und Entzündungstherapeutika. So besitzen die NSAR auch schon lange in der postoperativen Schmerztherapie einen hohen Stellenwert. Hierbei reduzieren sie Schmerzen, verringern den Opioidverbrauch und führen damit zu einer beschleunigten postoperativen Regeneration (88, 93). So konnte in mehreren Studien ein opioidsparender Effekt für das in den USA als erstes zugelassene intravenös verfügbare NSAR – Ketorolac – bei postoperativ chirurgischen Patienten gezeigt werden (20, 49).

#### 1.3.4.1 Physiologie der Cyclooxygenasen (COX)

Die durch NSAR vermittelte analgetische (aber auch die antipyretische und antiphlogistische) Wirkung ist fast ausschließlich auf die Hemmung der Cyclooxygenase - Aktivität, die für die Synthese der Prostaglandine aus der Arachidonsäure verantwortlich ist, zurückzuführen (19).

Aus den Phospholipiden der Zellmembran spaltet die Phospholipase A<sub>2</sub> Arachidonsäure ab. Anschließend erfolgt in mehreren Etappen unter Einwirkung von Cyclooxygenasen eine Biosynthese von Prostaglandinen in verschiedenen Geweben. Durch Cyclooxygenasen wird in zwei Schritten aus der Arachidonsäure zunächst durch Oxydation das Prostaglandin G<sub>2</sub> (PG G<sub>2</sub>) gebildet. Unmittelbar daran folgend wird durch die Peroxidase - Aktivität der Cyclooxygenase aus dem Prostaglandin G<sub>2</sub> das Prostaglandin H<sub>2</sub> (PG H<sub>2</sub>) oxidiert. Erst aus diesem PG H<sub>2</sub> entstehen durch synthetisierende Enzyme (sog. Synthasen) unterschiedliche Prostaglandine und Thromboxane.

Die durch Rezeptoren vermittelte Wirkung der Prostaglandine ist durchaus unterschiedlich, ja sogar gegensätzlich und sie beeinflussen mehrere physiologische Vorgänge. So induziert das Prostazyklin (PG I<sub>2</sub>) eine Inhibition der Plättchenaggregation, und verursacht eine Vasodilatation. Es beeinflusst, gemeinsam mit Prostaglandin E<sub>2</sub> (PG E<sub>2</sub>), die Magenschleim – und Magensäureproduktion i. S. einer Zytprotektion. Thromboxan A<sub>2</sub> bewirkt hauptsächlich eine Thrombozytenaggregation sowie eine Vasokonstriktion.



**Abb 1:** Die Rolle der Cyclooxygenase bei der Prostaglandinsynthese. PG D<sub>2</sub>, PG E<sub>2</sub>, PG F<sub>2</sub>-α and PG I<sub>2</sub> und Thromboxan, welche eine wichtige Rolle für Entzündung und Homöostasis spielen, sind Produkte eine biochemischen Kaskade welche bei den Membranphospholipiden beginnt, die umgewandelt werden zu Arachidonsäure, weiter zu temporären Prostaglandinen (PG G<sub>2</sub> und PG H<sub>2</sub>) durch Cyclooxygenasen und letztendlich zu den Endprodukten durch eine Reihe von Synthesen. NSAR = nonsteroidal antiinflammatory drug = NSAR (modifiziert nach 50).

Eine wichtige Eigenschaft der Prostaglandine ist, dass sie maßgeblich an der Entstehung und Unterhaltung von Entzündungsprozessen über eine Erhöhung der Gefäßpermeabilität und eine Verstärkung der Wirkung von anderen Entzündungsmediatoren wie Kinine, Serotonin und Histamin beteiligt sind (11).

Eine zentrale Rolle in der Entstehung von Schmerz und Entzündung spielt das PG E<sub>2</sub>, das als primäres Prostaglandin in der Schmerzvermittlung die Sensitivität der peripheren Nozizeptoren hochreguliert, und auch eine wichtige Funktion in der Schmerzweiterleitung im Rückenmark hat (85, 67).

#### 1.3.4.2 Cyclooxygenasen und deren Inhibitoren

Schon 1971 wurde von John Vane die Reduktion des proinflammatorischen Effekts von Prostaglandinen durch Hemmung der Cyclooxygenase durch Acetylsalicylsäure und Indomethacin beschrieben (108). Seine Überlegung, dass die Wirkungen der NSAR auf der Hemmung der Prostaglandinsynthese durch eine Blockade der Cyclooxygenase beruhen, führte letztlich zur Entwicklung weiterer nichtsteroidaler Analgetika / Antirheumatika. Wobei Vane noch nicht wusste, dass es zwei verschiedene Isoformen der Cyclooxygenase gibt.

1988 wurde eine Untersuchung von Merlie et al. veröffentlicht, die neben der bis dahin bekannten Cyclooxygenase eine zweite Isoform beschrieb (82).

Zwar wird neuerdings die Existenz einer dritten Form dieses Isoenzym beschrieben, doch ist noch nicht hinreichend geklärt, ob es sich um eine eigenständige Form handelt und welchen Stellenwert diese besitzt (21).

Die Isoenzyme COX - 1 und COX - 2 zeigen in ihrer Struktur (ca. 60 % Übereinstimmung im Proteinmuster) und enzymatischen Aktivität große Ähnlichkeit. Beide sind überwiegend in der Kernmembran und im endoplasmatischen Retikulum zu finden. Ihre Gene allerdings befinden sich auf verschiedenen Chromosomen. Deutliche Unterschiede gibt es bei Verteilung, Vorkommen und der Expression (59).

#### 1.3.4.3 COX - 1

Die COX - 1 ist in relativ konstanter Konzentration konstitutiv in fast allen Geweben bzw. Organsystemen vorhanden (109). Als sog. „house - keeping enzyme“ sorgt es mit der Synthese von Prostaglandinen zur Aufrechterhaltung physiologischer Vorgänge und Schutzfunktionen.

So dient sie zur Bildung von im Gefäßendothel produzierten Prostazyklin, das wichtige antithrombotische und vasodilatatorische Eigenschaften hat (19). COX - 1 katalysiert die Herstellung von PG E<sub>2</sub> in der Mukosa des Magens und verantwortet damit die Mukoprotektion sowie die Bildung von Thromboxan A<sub>2</sub> in den Thrombozyten, welches eine stimulierende Wirkung auf die Thrombozytenaggregation ausübt.



#### 1.3.4.4 COX - 2

Die Cyclooxygenase - 2 wird durch verschiedene Stimuli zusätzlich induziert. In Entzündungsgebieten sorgen proinflammatorische Zytokine, bakteriell generierte Lipopolysaccharide, Interleukine (wie z. B. IL - 1), und auch Onkogene (Tumornekrosefaktoren - TNF - alpha) für eine verstärkte Expression der COX - 2. Außerdem wurde eine COX - 2 Expression in Makrophagen, Endothelzellen, Chondrozyten und Osteoblasten, sowie im entzündeten Synovialgewebe festgestellt (2, 27). Darüber hinaus existiert auch COX - 2 konstitutiv in Niere, im weiblichen Reproduktionssystem, Gehirn, Rückenmark und in der Darmschleimhaut (60).

Das hat zur Folge, dass es zu einer stark erhöhten und damit entzündungsfördernden und schmerzvermittelnden Prostaglandinsynthese kommt. Schon John Vane nahm an, dass eine selektive Hemmung der COX - 2 die angestrebte analgetische Wirkung und Entzündungshemmung erreichen könne, ohne die wünschenswerten physiologischen Funktionen der Prostaglandine zu mindern.

#### 1.3.4.5 NSAR - Nebenwirkungen

Die bis dahin bekannten NSAR führen zu einer unspezifischen Hemmung beider Isoformen der Cyclooxygenase. Dadurch treten als häufigste Nebenwirkungen auf

- eine fehlende Thrombozytenaggregation, die wiederum zu einer verlängerten Blutungszeit führt
- Nierenschädigungen durch Reduktion der glomerulären Filtrationsrate (GFR), renaler Blutfluss und Natrium - Kalium Sekretion, was zu Flüssigkeitsretention, Ödemen, Hypertonie und Hyperkaliämie führen kann
- gastrointestinale Ulzerationen (18, 46).

Allerdings konnte in großen retrospektiven Kohortenstudien gezeigt werden, dass die Kurzzeitanwendung (< 5 Tage, bei Patienten unter 75 Jahren) keine Steigerung der Inzidenz von Nierenversagen oder gastrointestinalen Blutungen hervorrief. (43, 104).

Weiter konnte beobachtet werden, dass mit einer Hemmung der Umwandlung von Arachidonsäure zu Prostaglandinen durch die Cyclooxygenase 1 und 2 eine Steigerung der Umwandlung von Arachidonsäure zu Leukotrienen stattfindet. Dieses kann zu

einem NSAR induzierten Bronchospasmus führen, vermittelt durch Leukotriene C<sub>4</sub> und D<sub>4</sub> (85).

Krshna et al. beschrieben bei postoperativem Einsatz von Nichtsteroidalen Antirheumatika im Zusammenhang mit Tonsillektomien ein signifikant erhöhtes Auftreten von Nachblutungen (73). Dies sollte zu kritischem Überdenken und zurückhaltender Verwendung der sog. klassischen NSAR führen.

## **1.4 Einsatz der Coxibe**

### 1.4.1 COX - 2 Hemmer

Die verschiedenen Isoenzyme unterscheiden sich an der NSAR - Bindungsstelle nur in einer Aminosäure, wodurch es möglich wurde, durch chemische Modifizierung funktioneller Gruppen selektive COX - 2 - Inhibitoren herzustellen (31).

Mit der Einführung der selektiven COX - 2 Inhibitoren sah es lange Zeit so aus, als ob ein Weg gefunden worden wäre, der einen opioidsparenden Effekt zeigt, ähnlich dem der NSAR, aber mit fehlendem Einfluss auf die Thrombozytenfunktion und dadurch mit verringertem Blutungsrisiko und geringeren gastrointestinalen Nebenwirkungen, insgesamt also mit verbesserter Verträglichkeit und gleichbleibender suffizienter postoperativer Analgesie (100, 48, 10, 61). Aber auch bei der COX - 2 wird vermutet, in der Niere zur physiologischen Funktion eine wichtige Rolle zu spielen und bei Hemmung renale Nebenwirkungen verursachen zu können. So konnte gezeigt werden, dass der COX - 2 Hemmer Rofecoxib wie Indomethacin die GFR reduziert (105).

### 1.4.2 Wirkstoffe

Seit Ende der 90er Jahre wurden vier Wirkstoffe in Deutschland mit einer hohen Selektivität auf die Hemmung der COX - 2 zugelassen: Celecoxib, Rofecoxib, Valdecoxib und dessen Prodrug Parecoxib.

Da die selektiven COX - 2 Inhibitoren kein Steroidgerüst haben, aber antiphlogistisch wirken, müssen sie definitionsgemäß zu den NSAR gezählt werden. Im Unterschied zu den klassischen NSAR wie Ibuprofen, Diclofenac etc., die zusätzlich die COX - 1 hemmen und somit auch die zytoprotektiven Mechanismen, haben sie durch die Selektivität auf das COX - 2 Enzym ein verbessertes gastrointestinales Sicherheitsprofil und keine Wirkung auf die Plättchenaggregation, was in mehreren Studien wie CLASS

(Celecoxib long - term arthritis safety study) (99) und VIGOR (Vioxx<sup>®</sup> gastrointestinal outcome study) (12) belegt wurde.

Ende 2004 wurde der COX - 2 Hemmer Rofecoxib (Vioxx<sup>®</sup>) von der Herstellerfirma MSD weltweit vom Markt genommen.

Grund hierfür war ein relativ erhöhtes Risiko durch Auftreten von kardio – und zerebrovaskulären Vorkommnissen (Herzinfarkte und Schlaganfälle) nach 1 ½ Jahren Rofecoxib Behandlung (15). Daraufhin erfolgte der Abbruch der Studie.

Schon in der VIGOR Studie kam es unter Rofecoxib im Vergleich zu Naproxen zum vermehrtem Auftreten von kardio – und zerebrovaskulären Ereignissen - 0,8 % gegenüber 0,4 %, Signifikanz (p) kleiner 0,05. (12)

Bei der zugelassenen postoperativen Kurzzeit - Behandlung mit Parecoxib bei postoperativen Schmerzen gibt es bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse zur Zeit noch weiteren Studienbedarf.

So beobachteten Nussmeier et al. 2005 gehäuft auftretende Komplikationen bei kardiochirurgischen Eingriffen mit postoperativem Einsatz von Coxiben.

Im Anschluss von Herzoperationen wurde Parecoxib 3 Tage mit anschließender 10 - tägiger Gabe von Valdecoxib eingesetzt. Verglichen mit Placebo zeigte die Gruppe mit Parecoxib ein erhöhtes Auftreten von Herzinfarkt, Herzstillstand, Schlaganfall und Lungenembolie (87).

In einer von Aldington durchgeführten Metanalyse wurde ebenfalls von einem gesteigerten kardiovaskulären Risiko bei 8 - 12 tägiger Therapie mit Parecoxib berichtet (1).

Kein erhöhtes Risiko ergab eine weitere Untersuchung von Nussmeier et al. 2006, wenn die Coxibe bei nicht kardiochirurgischen Eingriffen eingesetzt wurden (86). Demnach sollten bei kardiochirurgischen Operationen Coxibe auch im kurzfristigen postoperativen Bereich nicht zum Einsatz kommen. Inwieweit ein Risiko für kardial nicht vorbelastete Patienten besteht, bleibt weiterhin zu klären.

Nach der derzeitig vorhandenen Datenlage kann davon ausgegangen werden, dass es sich um einen Klasseneffekt aller Coxibe handelt. Darum sollte in jedem Fall sorgfältig eine Risiko - Nutzen - Abwägung bei längerem Einsatz, auch der noch zugelassenen Coxibe, vorgenommen werden.

### 1.4.3 Parecoxib

Lange gab es die Coxibe nur in der oralen Applikationsform, was die Anwendung für die direkte postoperative Analgesie einschränkte, da sie nicht intraoperativ verabreicht werden konnten. Mit der Entwicklung von Parecoxib - einem Prodrug von Valdecoxib - und dem Einsatz bei akuten Schmerzen, wurde erstmals die Möglichkeit eröffnet, die Coxibe auch für die postoperative Analgesie zu verwenden. In verschiedenen Studien wurde die Wirkung von Parecoxib untersucht und bewiesen (6, 34, 96.).

Das in dieser Studie verwendete Parecoxib ist in Deutschland seit Mai 2002 verfügbar und ist, als Prodrug von Valdecoxib, als einziger Wirkstoff in intravenöser Form applizierbar. Die Zulassung erfolgte für die Kurzanwendung zur Bekämpfung postoperativer Schmerzen.

Zahlreiche Studien konnten einen signifikanten opioidsparenden Effekt von Parecoxib bei dentalen (30), gynäkologischen (6), orthopädischen (96) und weiteren nicht kardialen Eingriffen zeigen. Allerdings wurde auch gesehen, dass die Kurzzeitanwendung von Parecoxib bei aortokoronaren Venen - Bypass (ACVB) - Operationen mit einem höheren Risiko an thromboembolischen Ereignissen einhergeht (87). Hier bleibt die Frage offen, ob diese Komplikationen auch für einen Zeitraum von 24 Stunden Gültigkeit besitzen. In diesem Zusammenhang sind die mit unserer Studie zeitgleich aufgetretenen Erkenntnisse über das kardiovaskuläre Risiko der Coxibe zu sehen. Da wir uns beim Einsatz von Parecoxib auf maximal 24 Stunden beschränkten und es sich auch nicht um kardio - chirurgische Eingriffe handelte, konnte unseres Erachtens die Studie zu Ende geführt werden.

Mit der Markteinführung von Paracetamol in intravenöser Form (Perfalgan<sup>®</sup>) gab es eine weitere Option für ein perioperatives Schmerzmanagement mit Nicht - Opiod - Analgetika (114).

## 1.5 Paracetamol - Perfalgan<sup>®</sup>

Paracetamol (engl. Acetaminophen) ist eines der ältesten und bewährtesten Analgetika und Antipyretika. Es wurde lange aus der Rinde des Chinabaumes gewonnen, bis es erstmals 1873 von Harmon Northrop Morse synthetisiert wurde (13). Es gehört zu den

Aniliden und ist ein p - Aminiphenol - Derivat. Es zählt auch heute noch zu den Standardtherapeutika bei Fieber und bei leichten bis mittleren Schmerzen.

Paracetamol kann sowohl oral (seit 1956 in Tablettenform) oder intravenös (seit 1999 in parenteraler Form als Perfalgan<sup>®</sup>), als auch rektal verabreicht werden.

Nach oraler Gabe wird es relativ schnell und vollständig über den Dünndarm resorbiert und im Körpergewebe verteilt. Die analgetische Wirkdauer beträgt zwei bis vier Stunden. Die vollständigen Wirkmechanismen sind bis heute noch nicht hinreichend geklärt.

40 % der Plasmakonzentration überqueren die Blut - Hirnschranke und reichern sich zentral (im zentralen Nervensystem - ZNS an) an. Die Zeit bis zum Wirkeintritt des antinozizeptiven Effekts von Paracetamol korreliert mit der Zeit bis zur zentralen Kumulation (25).

Flower und Vane konnten schon 1972 zeigen, dass auch Paracetamol bevorzugt zentral die COX Aktivität hemmt. In der Peripherie konnte bisher keine Hemmung der Prostaglandinsynthese durch Paracetamol nachgewiesen werden (45). In diesem Zusammenhang wird diskutiert, ob es nicht auch eine weitere, im Gehirn und Herz vorkommende, Isoform der Cyclooxygenase gäbe. Diese COX - 3 werde besonders durch Paracetamol gehemmt (21).

Wegen des abweichenden pharmakologischen Wirkprofils kann gesagt werden, dass Paracetamol nicht zu den typischen NSAR gezählt werden kann. Nicht allein die zentrale Hemmung der COX (besser: der Prostaglandinsynthese), sondern auch die Aktivierung des serotonergen oder Endocannabinoid - Systems könnte eine Rolle in der Wirkung spielen. So haben Pini et al. gezeigt, dass mit Hemmung der 5 - Hydroxytryptaminsynthese (5 - HT) auch der analgetische Effekt von Paracetamol reduziert wird (92). Trotzdem wurde der antinozizeptive Effekt nicht vollständig aufgehoben.

Der Abbau von Paracetamol findet überwiegend in der Leber statt, wo der größte Anteil durch Verbindung mit Sulfaten oder Glucoronid inaktiviert und dann mit einer Halbwertszeit (HWZ) von ca. 2 Stunden über die Niere eliminiert wird. Ein kleiner Teil wird über das Cytochrom - P450 - System abgebaut.

### 1.5.1 Nebenwirkungen

In Standarddosierung - alle vier Stunden 1 g per os (p. o.) - (bis maximal 6 g bei Erwachsenen bzw. 140 mg / Tag bei Kindern) ist Paracetamol ein sehr gut verträgliches Medikament mit geringen, fast bedeutungslosen Nebenwirkungen. Es zeigt kaum einen Einfluss auf Thrombozytenaggregation und plasmatische Gerinnung (63). Bei akuter Überdosierung kann es zu Leberzellschädigungen (Nekrosen und zellulärer Insuffizienz), Enzephalopathie bis hin zu Koma und Exitus innerhalb von 4 - 6 Tagen kommen. Diesbezüglich hat Paracetamol eine vergleichsweise geringe therapeutische Breite.

Bei subakuter Intoxikation kann es zu renalen Tubulusnekrosen mit anschließendem Nierenversagen führen. Bei längerem Abusus können kaum reversible Hepatitiden auftreten (77).

## 2 Fragestellung

Ausgehend von dem o.a. Wunsch, einerseits bei der postoperativen Schmerztherapie die Opiode einzusparen, andererseits aber nicht auf patientenschonende analgetische Wirkungen zu verzichten, führt dies zur Fragestellung und zum Zielpunkt dieser Arbeit: Wie effektiv sind Coxibe - hier Parecoxib - und Paracetamol als schmerzreduzierende und opioidersetzende Medikation, und dies einzeln und auch in Kombination bei Schilddrüsen - bzw. Nebenschilddrüsenoperationen im postoperativen Therapiebereich?

## 3 Patienten und Methoden

### 3.1 Patienten

#### 3.1.1 Einschlusskriterien

Es nahmen 140 Patienten im Alter  $\geq 18$  mit elektiven Operationen an Schilddrüse oder Nebenschilddrüse teil. Alle Patienten erklärten sich schriftlich zur Teilnahme an der Studie einverstanden.

Die vorliegende Untersuchung wurde durch die Ethikkommission der Philipps-Universität Marburg geprüft und der Durchführung in einem positiven Votum zugestimmt.

#### 3.1.2 Ausschlusskriterien

Von vornherein wurden Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber NSAR, klinischen Hinweisen auf Gerinnungsstörungen, Leberfunktionsstörungen (Bilirubin  $> 1,5$ ), Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin  $> 1,5$ ) und schwerem Asthma (bei vorausgegangener stationärer Aufnahme und/ oder Dauermedikation mit  $\beta_2$ -Mimetika und / oder Kortikoiden) nicht in unsere Studie aufgenommen.

Alle Operationen und deren postoperative Beobachtung erfolgten in der Zeit vom 04.12.2003 – 18.10.2005.

Im Studienzeitraum erfüllten 140 Patienten die Einschlusskriterien, von denen 10 von der Auswertung ausgeschlossen wurden. Gründe dafür waren: Auftreten einer allergischen Reaktion (n = 1), Studienverweigerung (n = 1), Protokollverletzungen (n = 6) sowie sonstige Gründe (n = 2).



## 3.2 Studienbeschreibung

### 3.2.1 Studiendesign

Es handelte sich hierbei um eine prospektive randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie zur Analgesie nach Schilddrüsenoperationen.

Eine Zuteilung erfolgte in 4 Gruppen mit folgendem analgetischem Regime:

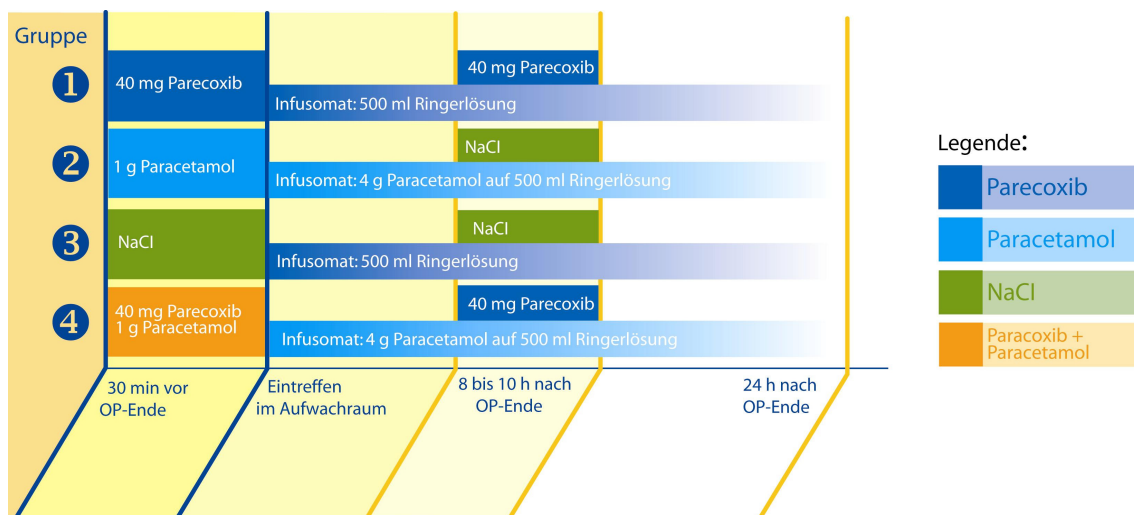
### 3.2.2 Studienmedikationen

Gruppe 1: Parecoxib (Dynastat<sup>®</sup>), 40 mg gegeben als intravenöser (i. v.) Bolus

Gruppe 2: Paracetamol (Perfalgan<sup>®</sup>), 1 g in 100 ml Lösung, gegeben als i. v. Kurzinfusion

Gruppe 3: Placebo 100 ml NaCl 0,9 %

Gruppe 4: Parecoxib + Paracetamol



Gruppe 1: erhielt 30 min vor OP Ende 40 mg Parecoxib als Bolus intravenös. Nach Ankunft im Aufwachraum wurde ein Infusomat mit 500 ml Ringerlösung und einer Tropfgeschwindigkeit von 21 ml / h über 24 h angeschlossen. 8 - 12 h nach der ersten Gabe von Parecoxib wurde durch den Schmerzdienst ein zweiter Bolus Parecoxib von 40 mg verabreicht.

Gruppe 2: 30 min vor OP Ende wurde 1 g gelöstes Paracetamol als Bolus intravenös appliziert. Im Aufwachraum wurde ein Infusomat mit 4 g Paracetamol,

aufgefüllt auf 500 ml , mit einer Tropfgeschwindigkeit von 21 ml / h über 24 h angeschlossen. 8 - 12 h nach der ersten Gabe von Paracetamol wurde durch den Schmerzdienst ein Bolus von NaCl verabreicht.

Gruppe 3: 30 min vor OP Ende wurde NaCl gegeben. Nach Eintreffen im Aufwachraum wurde der Infusomat mit 500 ml Ringerlösung und einer Tropfgeschwindigkeit von 21 ml / h über 24 h angeschlossen. 8 - 12 h nach der ersten Gabe von NaCl wurde durch den Schmerzdienst ein zweiter Bolus NaCl verabreicht.

Gruppe 4: 30 min vor OP Ende, erfolgte die Gabe von 40 mg Parecoxib und 1 g Paracetamol als Bolus intravenös. Bei Ankunft im Aufwachraum wurde der Infusomat mit 4 g Paracetamol gefüllt und mit einer Tropfgeschwindigkeit von 21 ml / h über 24 h angeschlossen. 8 - 12 h nach der ersten Gabe von Parecoxib wurde durch den Schmerzdienst ein zweiter Bolus von 40 mg verabreicht.



Abb. 2: Parecoxib (Dynastat®) und Perfalgan®

### 3.2.3 Patienten kontrollierte Analgesie (PCA) - Pumpe

Alle Patienten erhielten bei Ankunft im Aufwachraum für 24 h eine PCA Pumpe der Firma Pegasus mit Fernauslöser, gefüllt mit 75 mg Piritramid, einer Bolusdosis von 2 mg, Sperrzeit von 10 min zwischen den Boli und einer Maximaldosis von 30 mg in 4 Stunden. Es wurde keine Basalrate eingestellt. Die PCA - Pumpe diente einerseits als „Rescuemedikation“ zur Garantie der Schmerzfreiheit, andererseits war es ein Instrument zur Beurteilung der analgetischen Effekte („Opioideinsparung“) der 4 Therapieschemata.

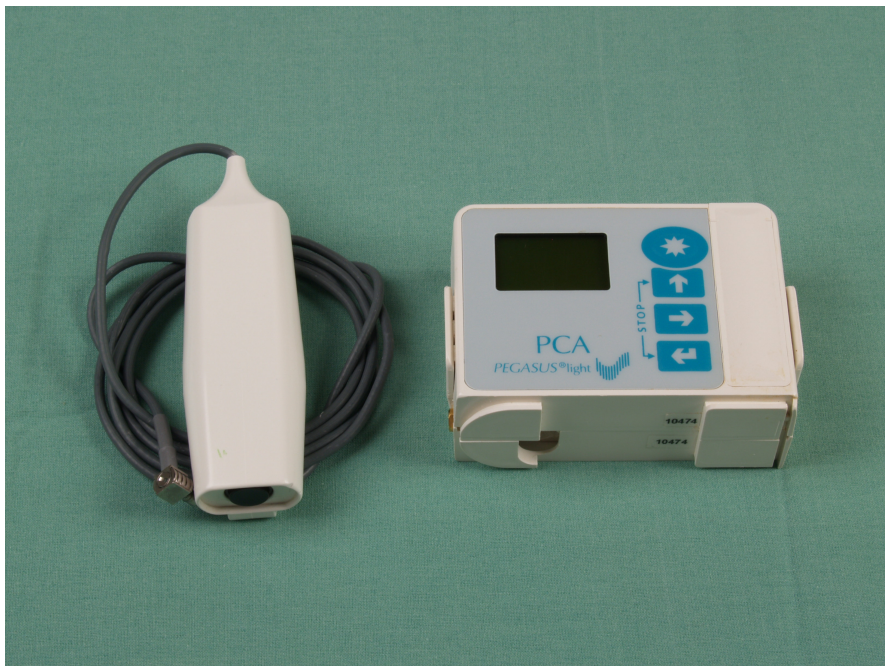


Abb. 3: PCA - Pumpe des Typs Pegasus®

### 3.2.4 Weitere postoperative Schmerztherapie

Die Analgesie erfolgte neben der Studienmedikation ausschließlich mit Piritramid. Weder intraoperativ noch bis zu 24 h postoperativ durfte Metamizol, Diclofenac oder Tramadol verabreicht werden. Sofern dies nötig war, wurden die Patienten von der Studie ausgeschlossen.

Weiter wurden zusätzliche Bolusgaben Piritramid notiert, die bei Bedarf von Pflegekräften im Aufwachraum gegeben wurden.

### 3.2.5 Schmerzmessung/ Schmerzbeurteilung

Um die Schmerzintensität zu erfassen, stand auch die Beurteilung durch den Patienten zur Verfügung. Die zu Grunde liegende subjektive Empfindlichkeit ist allerdings höchst unterschiedlich. Zur Schmerzmessung haben sich verschiedene Instrumente bewährt:

- Visuelle Analog Skala (VAS)
- Verbale Rating Skala (VRS)
- Numerische Rating Skala (NRS)

Bei der VAS handelt es sich um eine längliche Skala aus Karton, auf der mit Hilfe eines beweglichen Schiebers die Schmerzstärke je nach dem Grad der vom Patienten empfundenen Schmerzen von diesem zwischen 0 und 10 eingestellt werden kann. Dabei bedeutet 0 = kein Schmerz und 10 = stärkster vorstellbarer Schmerz.

Die VRS beruht auf der Befragung des Patienten mit den Begriffen „kein, leicht, mittel, stark, äußerst stark“.

Die subjektive Schmerzwahrnehmung wurde hier mittels einer numerischen Ratingskala von 0 - 10 gemessen (NRS - 11), wobei 0 gar kein Schmerz und 10 der stärkste anzunehmende Schmerz bedeutete. Hierbei bewertet der Patient auf der Skala von 0 - 10 seine empfundene Schmerzstärke mündlich oder auch schriftlich.

Die Erfassung erfolgte zu verschiedenen Zeitpunkten: direkt nach der OP, 1 h nach der OP, 8 - 12 h postoperativ und 24 h postoperativ. Weiter wurden folgende Parameter der PCA - Pumpe ausgewertet: Piritramidverbrauch gesamt, angeforderte und verweigerte Boli 1 h nach OP und 24 h postoperativ.

Nach 24 h wurde eine Befragung mittels Fragebogen zur Patientenbeurteilung in der perioperativen Phase (PPP - 33) durchgeführt. Hierbei handelt es sich um einen Selbstbeurteilungsbogen des Patienten für die somatischen Befindlichkeitsstörungen der postoperativen Phase. Darüber hinaus wurden wesentliche Aspekte der perioperativen Phase angesprochen. Der Fragebogen wurde in einem fortlaufenden Evaluationsprozess auf 33 Items kondensiert (39).

Zusätzlich wurde noch ein Fragebogen zur Beurteilung der postoperativen Phase ausgefüllt, der aus 7 Items bestand (Beurteilung und Verträglichkeit der Narkose, stärkste postoperative Belastung, Müdigkeit, Schmerzen, Schlaf und Beurteilung des Schmerzmittels).

### 3.2.6 Anästhesieverfahren

Die Narkose wurde bei allen Patienten standardisiert. Die Einleitung erfolgte mit 15 - 25 µg Sufentanil (in Abhängigkeit von Alter, Größe, Gewicht, Allgemeinzustand), Propofol (2 - 3 mg / kg je nach klinischer Wirkung) und Rocuronium.

Zur PONV - Prophylaxe (postoperative nausea and vomiting) wurde 8 mg Dexamethasondihydrogenphosphat - Dinatrium (Fortecortin®) i. v. und 12,5 mg Dolasetronmesilat (Anemet®) i. v. gegeben. Dies konnte bei längeren Operationen nach Einschätzung des jeweiligen Anästhesisten auch zu einem späteren Zeitpunkt gegeben werden. Für die Narkoseerhaltung wurde kontinuierlich inhalativ ein Desfluran – O<sub>2</sub> und Luftgemisch und intravenös eine Remifentanilinfusion verwendet.

Alle Patienten wurden endotracheal intubiert. Die Extubation erfolgte nach Wiedererlangen des Bewusstseins und der Fähigkeit zur adäquaten Ventilation und Ansprechbarkeit.

## 3.3 Statistische Auswertung

Bei allen Daten handelt es sich, soweit nicht anders angegeben, um Mittelwerte und deren Standardabweichung.

Unterschiede gelten als signifikant, wenn die ermittelte Irrtumswahrscheinlichkeit  $p < 0,05$  beträgt.

Zur Auswertung der Daten wurde das Statistikprogramm SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) in der Version 14.0 verwendet.

### 3.3.1 Student t - Test

In der vorliegenden Studie wurde der Student t - Test als Signifikanztest eingesetzt. Er kommt zum Einsatz, wenn es um die Betrachtung stetiger Zielgrößen geht. Dieses Verfahren gilt als Standardverfahren sobald die Patienten randomisiert mehreren Gruppen zugeordnet werden. Dies lag in dieser Studie – wie bereits beschrieben – vor. Es ist somit die Situation mehrerer unabhängiger Stichproben gegeben. Es wird zunächst eine Nullhypothese (1) aufgestellt, die besagt, dass kein Unterschied zwischen den Gruppen besteht. Das Ziel ist nun, diese Hypothese zu verwerfen, um das Gegenteil, die Alternativhypothese (es besteht ein Unterschied) annehmen zu können.

Man prüft also, ob die beiden Gruppen der gleichen Grundgesamtheit entstammen. Mit dem t - Test kann die Signifikanz beim Vergleich stetiger Zielgrößen geprüft werden, indem die Gleichheit bzw. Verschiedenheit zweier Stichproben anhand der Differenz ihrer Erwartungswerte gemessen wird.

Erwartungswerte entsprechen Mittelwerten von (fiktiven) unendlichen Grundgesamtheiten. Die Mittelwerte aus Stichproben sind Schätzwerte für die entsprechenden Erwartungswerte.

Vor Durchführung eines Signifikanztests wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $\alpha = .05$  (von 5 %) angenommen.

Des Weiteren liegen dieser Studie intervallskalierte Daten zugrunde, welche mittels der NRS Skala erhoben wurden. Darüber hinaus ist anzunehmen, dass die Voraussetzung der Normalverteilung der Messwerte in der Grundgesamtheit nicht verletzt wurde.

### 3.3.2 Wilcoxon - Rangsummentest / Kruskal - Wallis - Test

Zum Vergleich der hier vorliegenden unabhängigen Stichprobe auf Lageunterschiede wurde der nicht parametrische Wilcoxon - Rangsummentest sowie als Erweiterung der Kruskal - Wallis - Test verwendet. Beide Tests basieren auf Rangplatzsummen wobei der Kruskal - Wallis - Test für den Vergleich von mehr als 2 Gruppen angewendet werden kann.

### 3.3.3 Fallzahlabeschätzung

Die Fallzahlabeschätzung als Aspekt der umfassenden Versuchsplanung dient dazu, einen den verfügbaren Ressourcen angemessenen Ausgleich zwischen den Determinanten des statistischen Tests, also zwischen der Stichprobengröße ( $n$ ), den statistischen Fehlerwahrscheinlichkeiten ( $\alpha$ ,  $\beta$ ) und der Effektgröße (EG) zu schaffen.

Diese vier Determinanten des statistischen Tests sind funktional miteinander verbunden. Wenn man die numerischen Werte von 3 der 4 Determinanten kennt oder festgelegt hat, kann der Wert der jeweils 4. unter Zuhilfenahme entsprechender Formeln und Tabellen berechnet werden. Die Fallzahlabeschätzung bezieht sich dabei stets auf eine Alternativhypothese.

Auf der Grundlage einer vermuteten 30 prozentigen Reduktion im Opioidverbrauch, welche sowohl für COX - 2 Hemmer als auch für Paracetamol gezeigt werden konnte,

(primärer Endpunkt der Studie) und unter Annahme einer Standardabweichung von  $2/3$  der erwarteten Differenz benötigt man 35 Patienten pro Gruppe, um mit einer 85 % - igen Wahrscheinlichkeit diese Differenz mittels Turkey - Kramer's all pair comparison und einem Fehler 1. Art von 5 % zu erfassen.

#### 3.3.4 Rangsummen

Wie bereits beschrieben wurden bei dem Test für alle Gruppen zwei Zielvariablen gemessen, der gefühlte Schmerz zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach der Operation sowie der Opioidverbrauch zur Dämpfung zu starker Schmerzen. Zwischen diesen beiden Variablen muss jedoch eine gegenseitige Abhängigkeit - eine statistische Korrelation - unterstellt werden: Werden die Schmerzen als stark empfunden, so ist der Einsatz des Analgetikums wahrscheinlich. Ebenso wahrscheinlich ist es, dass das Schmerzniveau bei häufigem Opioid Einsatz geringer ist. Aus diesem Grund ist es sinnvoll, die beiden (nicht unabhängigen) Variablen zu einer Messgröße zu verdichten. Als Instrument bietet sich hierfür die Rangsummenbildung an:

$$\text{Rangsumme} = \sum_{\text{Alle Variablen}} \text{Den einzelnen Variablen zugeordnete Ränge } R_v$$

Hierfür wurden die Scores der einzelnen Probanden auf beiden Variablen mit Rängen belegt.

Ränge wurden bei den Schmerzen absteigend vergeben, d. h. niedrige Ränge kennzeichnen ein hohes Schmerzniveau auf der NRS - 11. Bei mehrfach vorkommenden Werten erhielten diese den gleichen Rang, der folgende Wert erhielt denjenigen Rang, welchen er erhalten hätte, wenn die Werte sämtlich verschieden gewesen wären. Analog dazu kennzeichnen niedrige Ränge im Piritramidverbrauch einen höheren Schmerzmittelbedarf.

Diese Ränge wurden dann mittels Rangsummenbildung aggregiert. Dadurch ergibt sich dann für jeden Patienten eine Rangsumme, die die Scores beider Variablen ausdrückt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Demographie und Gruppenverteilung

Endgültig wurden 130 Patienten ( $\bar{x}$  52,7 Jahren) ausgewertet, von denen 23,1 % Männer und 76,9 % Frauen waren. Die Verteilung hinsichtlich Alter und Gewicht ergab keine signifikanten Unterschiede.

Die Verteilung der Risikoklassen nach der American Society of Anesthesiologists (ASA) war wie folgt: 37 % ASA I, 71 % ASA II, 15 % ASA III. Bei 5,4 % gab es keine Informationen über die ASA – Klassifikation.

Es gab auch keine nennenswerten Unterschiede in den einzelnen Gruppen bezüglich der Dauer der OP und Narkose.

In Gruppe 1 (Parecoxib) n = 31 Patienten, Gruppe 2 (Paracetamol) n = 34, Gruppe 3 (Placebo) n = 32, Gruppe 4 (doppelt Verum) n = 33. (Tabelle 1)

**Tabelle 1: Demographische Daten und Operationscharakteristiken**

	doppelt Verum (n=33)	Parecoxib (n=31)	Paracetamol (n=34)	Placebo (n=32)	Gesamt (n=130)	p <sup>‡</sup>
Geschlecht % (m/w)	21,2/78,8	22,6/77,4	26,5/73,5	21,9/78,1	23,1/76,9	0,9581
Alter J	56,0 (13,6)	47,9 (15,3)	56,3 (14,1)	50,2 (15,1)	52,7 (14,8)	0,0787
Größe cm	168 (8,5)	169 (8,0)	169 (12,6)	169 (8,6)	169 (8,2)	0,7504
Gewicht kg	79,4 (14,8)	76,8 (15,3)	71,7 (12,6)	79,1 (16,0)	76,7 (14,9)	0,1459
BMI	28,1 (4,1)	26,9 (4,3)	25,0 (3,9)	27,7 (4,8)	26,9 (4,4)	0,0133
ASA I* n(%)	5 (15,2)	14 (45,2)	9 (26,5)	9 (28,1)	37 (28,5)	
ASA II* n(%)	16 (48,5)	17 (54,8)	17 (50,0)	21 (65,6)	71 (54,6)	
ASA III* n(%)	8 (24,2)	0 (0,0)	5 (14,7)	2 (6,3)	15 (11,5)	
ASA unbekannt* n(%)	4 (12,1)	0 (0,0)	3 (8,8)	0 (0,0)	7 (5,4)	
OP-Dauer min	127,4 (55,2)	135,4 (44,3)	118,3 (43,5)	114,9 (38,6)	123,8 (46,0)	0,2175
Anästhesiedauer min	183,3 (57,3)	191,6 (47,8)	173,8 (45,0)	171,7 (40,2)	179,9 (48,0)	0,2721

Legende: <sup>‡</sup> Wilcoxon/ Kruskal-Wallis Rangsummentest, Daten, soweit nicht anders angegeben, Mittelwert (Standardabweichung)

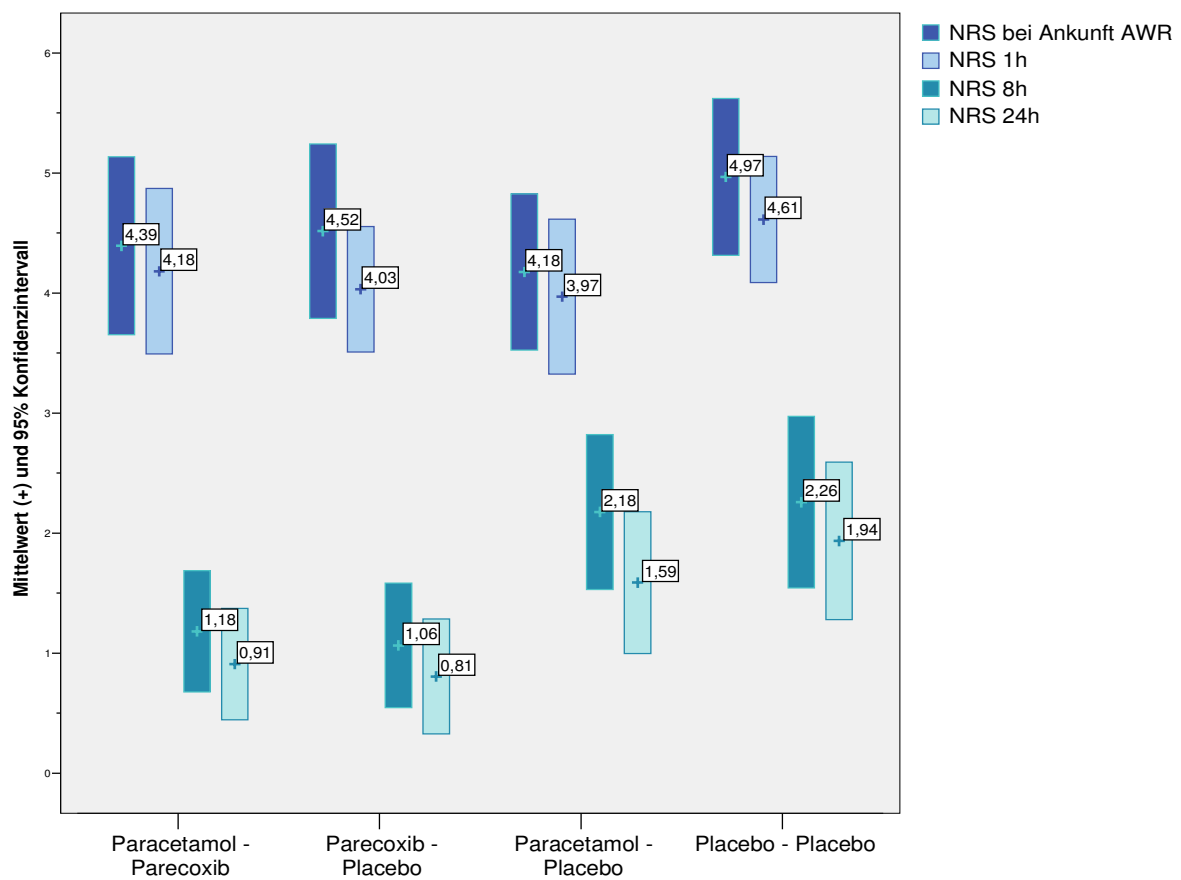


## 4.2 NRS – Scores

Tabelle 2: Schmerzscores – deskriptive Statistik

	doppelt Verum	Parecoxib	Paracetamol	Placebo	Gesamt	p <sup>‡</sup>
Schmerz bei Ankunft AWR*	4,4 (2,1)	4,2 (1,8)	4,2 (1,9)	5,0 (1,8)	4,4 (1,9)	0,2069
Schmerz 1 h post OP*	4,1 (1,9)	4,0 (1,4)	4,0 (1,9)	4,6 (1,4)	4,2 (1,7)	0,3108
Schmerz 8 h post OP*	1,2 (1,4)	1,1 (1,4)	2,2 (1,8)	2,3 (1,9)	1,7 (1,7)	0,0070†
Schmerz 24 h post OP*	0,9 (1,3)	0,8 (1,3)	1,6 (1,7)	1,9 (1,8)	1,3 (1,6)	0,0074†

Legende: \* NRS-11, † 0,05, ‡ Wilcoxon/ Kruskal-Wallis Rangsummentest, alle Werte Mittelwert (Standardabweichung)



Grafik 1: Schmerzscores der NRS-11 mit Mittelwert (+) und 95 % Konfidenzintervall bei Ankunft (dunkelblau), nach einer Stunde (hellblau), nach 8 Stunden (dunkelgrün) und nach 24 Stunden (hellgrün), der unterschiedlichen Gruppen

Die von den Patienten angegebenen Schmerzen auf der NRS - Skala lagen in einem Bereich von 0,8 bis 5,0 im Mittelwert. Die Schmerzstärke unter Parecoxib, Paracetamol und doppelt Verum bei der Befragung im Aufwachraum (AWR), eine Stunde, 8 und 24 Stunden nach der OP, war niedriger als unter Placebo.

Nach 8 h und 24 h postoperativ war die Parecoxibgruppe nicht nur der Placebogruppe statistisch signifikant überlegen, sondern auch der Paracetamolgruppe. Diese signifikanten Unterschiede wurden auch nach 8 h und 24 h zwischen der Doppeltverumgruppe und der Paracetamol bzw. Placebogruppe festgestellt. 24 h postoperativ waren die NRS - Werte der Doppeltverumgruppe zwar niedriger als in der Paracetamolgruppe; dieser Unterschied verfehlt aber das statistische Signifikanzniveau ( $p = 0,07$ ).

Im Vergleich Paracetamol vs. Placebo wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt (Tabelle 3).

**Tabelle 3: Signifikanzen des Student t-Tests**

	doppelt Verum vs. Placebo	Parecoxib vs. Placebo	Paracetamol vs. Placebo	doppelt Verum vs. Parecoxib	doppelt Verum vs. Paracetamol	Parecoxib vs. Paracetamol
Schmerz Eintreffen AWR	0,22	0,12	0,09	0,72	0,64	0,92
Schmerz 1 h postOP	0,27	0,17	0,12	0,75	0,63	0,88
Schmerz 8 h postOP	0,01*	0,01*	0,85	0,78	0,02*	0,009*
Schmerz 24 h postOP	0,01*	0,004*	0,35	0,79	0,07	0,04*

Legende: † 0,05 nach Student t-Test

### 4.3 Unerwünschte Ereignisse und Nebenwirkungen

Tabelle 4: Unerwünschte Ereignisse und Nebenwirkungen

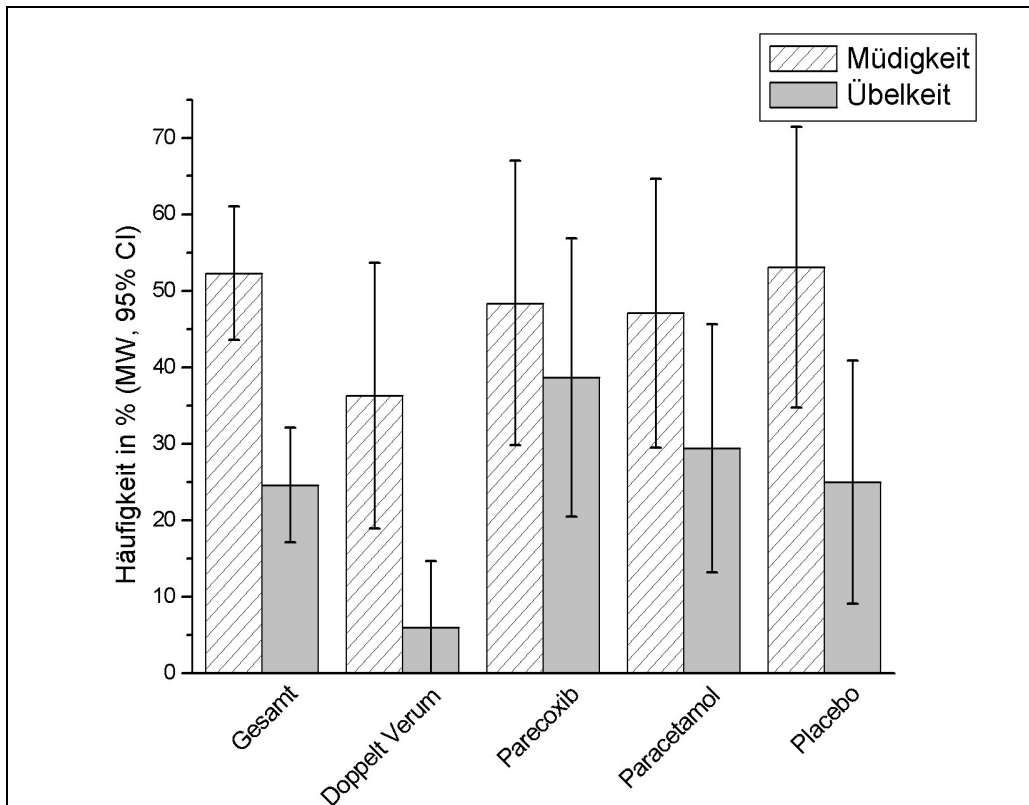
	Gesamt	Doppelt Verum	Parecoxib	Paracetamol	Placebo
Müdigkeit	60 (46,2)	12 (36,4)	15 (48,4)	16 (47,1)	17 (53,1)
Übelkeit	32 (24,6)	2 (6,1)	12 (38,7)	10 (29,4)	8 (25,0)
...davon mit Erbrechen	6 (4,6)	1 (3,0)	1 (3,2)	2 (5,9)	2 (6,3)

Daten, soweit nicht anders angegeben n absolut (%)

Die statistische Auswertung der genannten unerwünschten Ereignisse wurde auf Müdigkeit und PONV eingeschränkt, da diese Nebenwirkungen typischerweise im Zusammenhang mit Opiat - Therapie stehen.

Postoperative Müdigkeit trat im gesamten Patientenkollektiv bei 60 Patienten auf (46,2 %). Das 95 - % Konfidenzintervall erstreckte sich von 44 - 62 %. In den einzelnen Untergruppen trat Müdigkeit mit folgenden Häufigkeiten auf: Doppelt - Verum 12 (36,4 %), Parecoxib 15 (48,4 %), Paracetamol 16 (47,1 %) und Placebo 17 (53,1 %). Die Häufigkeit an Müdigkeit unterschied sich in der Doppelt - Verum Gruppe vom Gesamtkollektiv. Der Mittelwert lag außerhalb des Konfidenzintervalls des Gesamtkollektivs und unterschied sich damit statistisch signifikant.

Postoperative Übelkeit trat im gesamten Patientenkollektiv bei 32 Patienten auf (24,6 %). Das 95 - % Konfidenzintervall erstreckte sich von 17 - 33 %. In den einzelnen Untergruppen trat diese Nebenwirkung mit folgenden Häufigkeiten auf: Doppelt - Verum 2 (6,1 %), Parecoxib 12 (38,7 %), Paracetamol 10 (29,4 %) und Placebo 8 (25 %). Der Mittelwert der Doppelt - Verum Gruppe lag unterhalb des Konfidenzintervalls des Gesamtkollektivs und unterschied sich damit statistisch signifikant. Hingegen lag der Mittelwert der Parecoxib - Gruppe oberhalb des Konfidenzintervalls des Gesamtkollektivs und ist somit statistisch signifikant.



Grafik 2: Müdigkeit und Übelkeit mit Mittelwert und 95 % Konfidenzintervall Gesamt und der unterschiedlichen Gruppen

#### 4.4 Piritramidbedarf

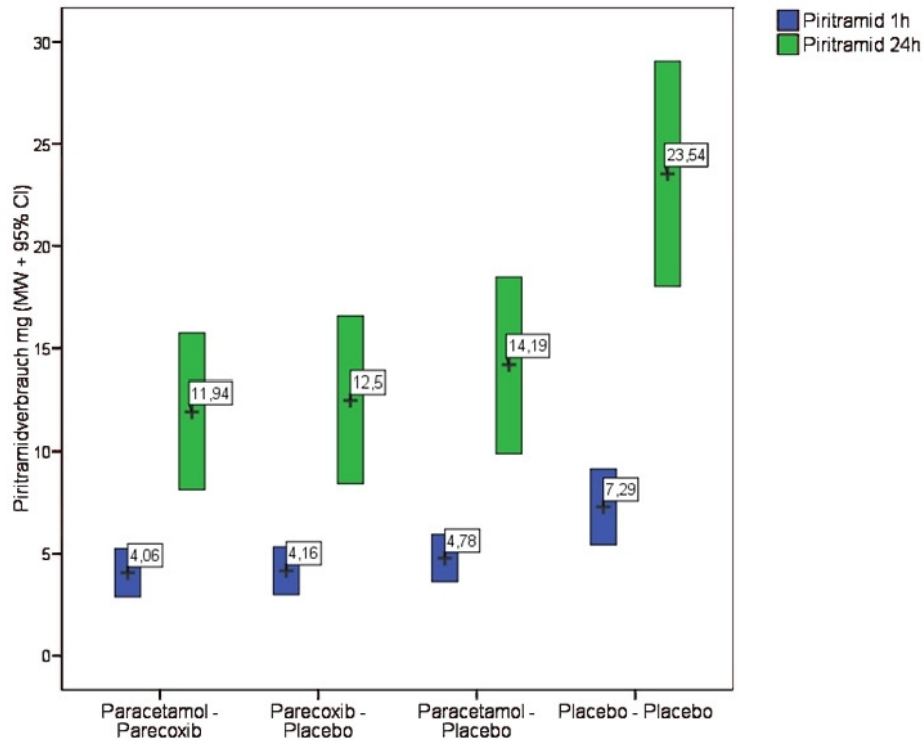
Die erste Anforderung des Piritramids im Aufwachraum erfolgte zwischen 28 min und 60 min mit einem Durchschnitt von 44 min. Der Zeitpunkt bis zur ersten Anforderung des Piritramids lag zwar in der Placebogruppe früher, im Vergleich zu den Verumgruppen ist dieser Unterschied aber nicht signifikant. Zu beachten ist hierbei, dass die Streubreite der Dauer bis zur ersten Piritramidanforderung sehr groß ist.

Der Piritramidbedarf nach einer Stunde lag zwischen 4,1 mg und 7,3 mg (Durchschnitt 5,1 mg). Der durchschnittliche Piritramidverbrauch nach 24 Stunden lag in der Placebogruppe mit 23,5 mg über dem der Verumgruppen (Paracetamol 14,2 mg, Parecoxib 12,5 mg und doppelt Verum 11,9 mg). Patienten in der Parecoxib- und doppelt Verumgruppe hatten einen geringeren Opioidverbrauch als die Gruppen unter Paracetamol und Placebo. Zu jedem Zeitpunkt lagen alle Verumgruppen mit dem Bedarf an Piritramid unter dem der Placebogruppe. (Tabelle 5).

**Tabelle 5: Piritramidverbrauch**

	doppelt Verum	Parecoxib	Paracetamol	Placebo	Gesamt	p <sup>‡</sup>
Piritramid 1 h (mg)	4,1 (3,3)	4,1 (3,1)	4,8 (3,3)	7,3 (5,1)	5,1 (4,0)	0,0206†
Piritramid 24 h (mg)	11,9 (10,7)	12,5 (10,9)	14,2 (12,3)	23,5 (15,3)	15,5 (13,2)	0,0026†
Erstes Piritramid (min)	60,0 (103,3)	43,5 (78,9)	45,3 (76,6)	28,1 (31,2)	44,4 (77,2)	0,3921
Opiatfreie Patienten (n(%))	2 (6,1)	1 (3,2)	3 (8,8)	1 (3,1)	7 (5,4)	0,7055

Legende: † 0,05, ‡ Wilcoxon/ Kruskal-Wallis Rangsummentest Alle Werte, soweit nicht anders angegeben, Mittelwerte (Standardabweichung)



**Grafik 3: Piriramidverbrauch in mg mit Mittelwert (+) und 95 % Konfidenzintervall nach einer Stunde (blau) und nach 24 Stunden (grün) der unterschiedlichen Gruppen**

Der Piriramidbedarf zwischen allen Verumgruppen war nicht signifikant unterschiedlich (Tabelle 6).

Insgesamt blieben 7 (5,4 %) Patienten vollständig „opioidfrei“.

**Tabelle 6: Signifikanzen des Student's t-Test**

	doppelt Verum vs. Placebo	Parecoxib vs. Placebo	Paracetamol vs. Placebo	doppelt Verum vs. Parecoxib	doppelt Verum vs. Paracetamol	Parecoxib vs. Paracetamol
Piriramid 1 h	0,001*	0,001*	0,009*	0,98	0,44	0,47
Piriramid 24 h	0,0003*	0,001*	0,003*	0,86	0,46	0,59
Erstes Piriramid	0,12	0,45	0,4	0,42	0,47	0,93

Legende: † 0,05 nach Student's t-Test

#### 4.5 PCA - Daten

Tabelle 7: Piritramidanforderungen/ Verbrauch

	doppelt Verum	Parecoxib	Paracetamol	Placebo	Gesamt	p <sup>‡</sup>
Dipi Anf. 1 h	3,4 (3,6)	3,0 (3,7)	4,0 (5,6)	6,3 (6,4)	4,2 (5,1)	0,0664
Dipi Auslös. 1 h	2,0 (1,7)	1,7 (1,3)	2,1 (1,4)	3,0 (2,0)	2,2 (1,7)	0,0394 <sup>†</sup>
Dipi Anf. 24 h	7,7 (7,2)	8,0 (8,1)	9,9 (11,1)	16,6 (12,7)	10,6 (10,5)	0,0032 <sup>†</sup>
Dipi Auslös. 24 h	6,0 (5,3)	5,9 (5,5)	6,8 (6,2)	11,1 (7,3)	7,4 (6,4)	0,0036 <sup>†</sup>
Verhältnis 1 h	1,5 (0,8)	1,6 (0,9)	1,6 (1,2)	2,0 (1,4)	1,7 (1,1)	0,3376
Verhältnis 24 h	1,3 (0,5)	1,5 (0,8)	1,3 (0,6)	1,5 (0,6)	1,4 (0,6)	0,1966

Legende: † 0,05, ‡ Wilcoxon/ Kruskal-Wallis Rangsummentest, Alle Werte, soweit nicht anders angegeben sind Mittelwerte (Standardabweichung)

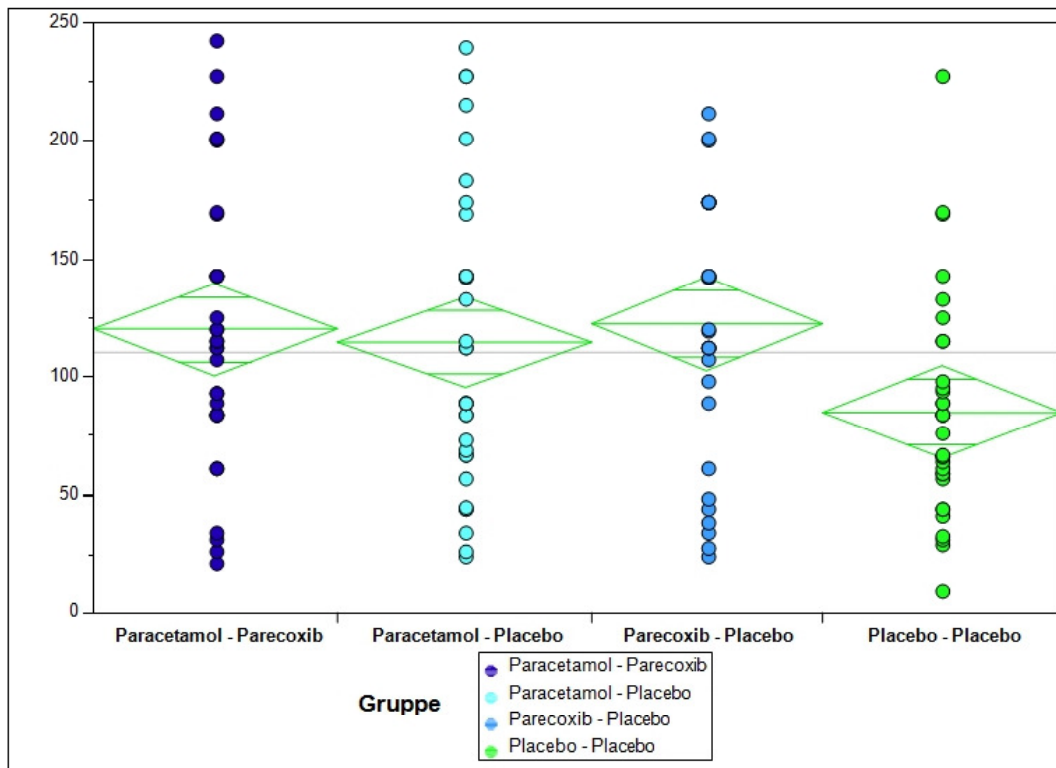
Bei der PCA - Technik wird aufgrund von Sperrzeiten nicht jede Anforderung durch den Patienten mit der Applikation eines Analgetikumbolus beantwortet. Die Anzahl tatsächlich applizierter Boli kann daher z. T. erheblich von den angeforderten Analgetikagaben abweichen. Anforderungen, die über die programmierten Maximaldosen hinausgehen (d. h. nicht beantwortete Anforderungen) können als Maß für die subjektiv empfundene Schmerzintensität verwendet werden.

Alle Gruppen hatten eine Stunde postoperativ höhere Anforderungen nach Piritramid als tatsächliche Gaben. Die höchste Zahl an Anforderungen war in der Placebogruppe mit 6,3 gefolgt von Paracetamol mit 4,0 doppelt Verum 3,4 und Parecoxib mit 3,0. Das Verhältnis war in allen Verumgruppen ähnlich (1,5 - 1,6). Placebo hatte ein Verhältnis von 2,0.

Nach 24 Stunden lagen die Anforderungen noch immer leicht über den tatsächlichen Gaben, wobei auch Placebo in der Gesamtzahl der Anforderungen mit 11,1 weit über den der anderen Gruppen lag: Paracetamol 9,9, Parecoxib 8,0 und doppelt Verum 7,7. Das Verhältnis aber war in allen Gruppen fast identisch (1,3 - 1,5).

## 4.6 Rangsummenbildung von NRS und Piriramidverbrauch

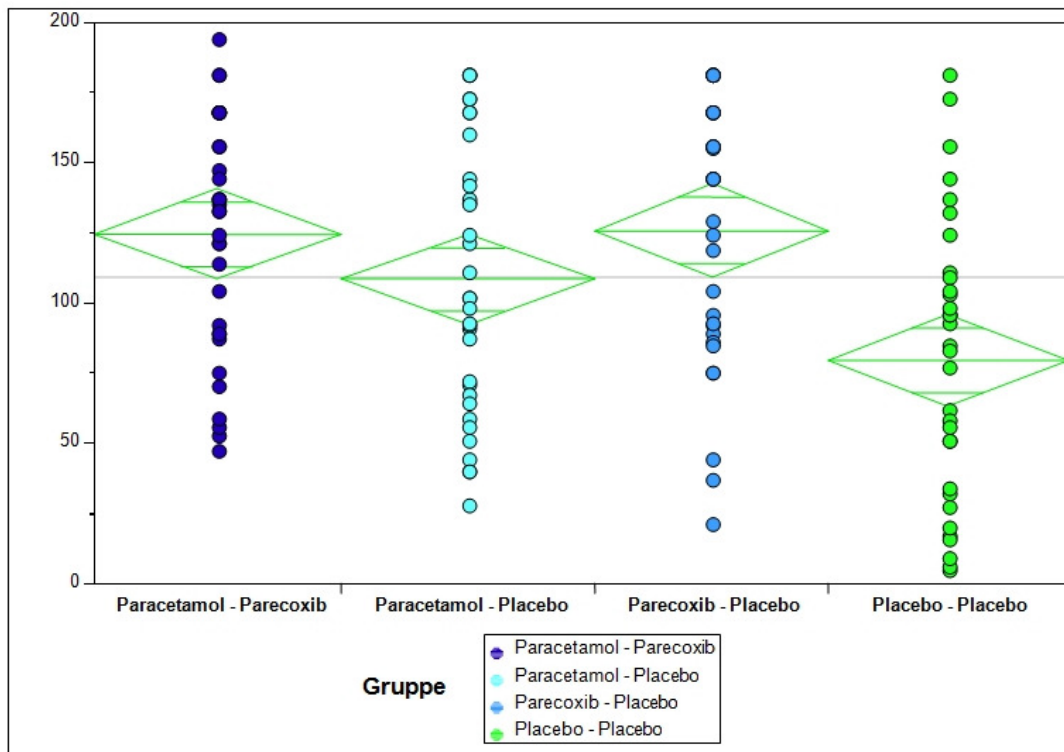
### 4.6.1 Rangsummen NRS / Piriramidverbrauch 1 h postoperativ



**Grafik 4:** Rangsummenbildung zwischen NRS-11 und Piriramidverbrauch 1 h postoperativ. Bei der Rangsummenaddition zeigen hohe Werte guten analgetischen Effekt, da für starke Schmerzen einerseits und hohen Opioidverbrauch andererseits die jeweils niedrigsten Rangsummen vergeben werden. Ein Punkt zeigt den Rang eines Patienten an. Die Raute zeigt den Mittelwert an.



## 4.6.2 Rangsummen NRS / Piritramidverbrauch 24 h postoperativ



Grafik 5: Rangsummenbildung zwischen NRS-11 und Piritramidverbrauch 24 h postoperativ

Analog zur Betrachtung beider Variablen zeigt sich auch bei der Rangsummenbildung, dass nach einer Stunde postoperativ, Placebo in Bezug auf den Mittelwert deutlich abfällt und die anderen 3 Verumgruppen sich auf einem ähnlichen Niveau befinden. Allerdings zeigen die Coxibhaltigen - Gruppen einen leicht höheren Wert im Vergleich zur Paracetamolgruppe. Diese Tendenz verstärkt sich im postoperativen Zeitraum von 24 Stunden.

## 5 Diskussion

### 5.1 Patientenauswahl

Um ein aussagekräftiges Ergebnis zu erzielen, musste eine Operation gewählt werden, die einen ausreichend großen Schmerz verursacht, um Unterschiede in den einzelnen Regimes nachzuweisen, aber wiederum nicht so groß ist, dass es ethisch nicht mehr vertretbar wäre eine Placebogruppe zu verwenden.

Es handelt sich bei Schilddrüsen- und Nebenschilddrüsenoperationen um einen gut standardisierten, leicht zu kontrollierenden Eingriff. Auch stellen diese Operationen ein Procedere mit geringem Risiko dar (7).

Andererseits erfüllen die Schmerzen, die bei Schilddrüsen- und Nebenschilddrüsenoperationen entstehen, die oben genannten Anforderungen:

1. ausreichend große Schmerzen
2. die Schmerzen sind nicht zu groß und lassen sich in der Placebogruppe ausreichend mit der „Rescuemedikation“ therapieren.

So konnten Gozal et al. zeigen, dass der durchschnittliche VAS - Wert nach Schilddrüsenoperationen in der postoperativen Phase bei 6,9 auf einer Skala von 0 - 10 lag und 90 % der Patienten innerhalb des ersten Tages Morphin gebraucht haben (52).

Nierenerkrankungen und ein Serum - Kreatinin  $> 1,5$  mg / dL waren ein Ausschlusskriterium für die hier aufzunehmenden Patienten, da zum einen COX - 2 Hemmer ähnliche Auswirkungen auf die renale Funktion haben wie die konventionellen NSAR und zum anderen der Wirkstoff Paracetamol nach dem Abbau in der Leber über die Niere ausgeschieden wird. Dieser hepatorenale Abbauweg führte dazu, dass ebenfalls keine Patienten an dieser Studie teilnehmen konnten, die Lebererkrankungen und /oder Bilirubinwerte  $> 1,5$  mg / dl aufwiesen.

Asthmapatienten wurden wegen des Risikos des Auftretens von durch NSAR über Leukotriene induzierten Bronchospasmen ausgeschlossen.

Eine kardiale Vorbelastung der Patienten war in unserer Studie kein Ausschlusskriterium, da zu dem Zeitpunkt des Studienbeginns die Studienlage über die kardialen Nebenwirkungen der Coxibe noch nicht eindeutig geklärt war (s. a. 1.4.2 dieser Arbeit).

## 5.2 Auswahl und Applikationsformen der Analgetika

### 5.2.1 Opioide vs. nicht - opioid - Analgetika

Die analgetische Wirkung von Opioiden wurde in zahlreichen Studien belegt.

Sie sind in der Gruppe der Analgetika diejenigen mit der höchsten Potenz.

Allerdings liegt ein wesentlicher Nachteil im Nebenwirkungsprofil der Opioide. Zu nennen seien hier:

- Sedation
- Reduktion des Hustenreflexes, reduzierte Sensitivität auf Hypoxie und Hypercapnie, verminderte Atemfrequenz und Tidalvolumen
- Übelkeit und Erbrechen durch Stimulation des Brechzentrums
- Obstipation, Ileus
- Blasendysfunktion und die daraus resultierende Harnretention

Diese Nachteile der Opioide lassen das Ziel als sinnvoll erscheinen, bei wenig invasiven Eingriffen wie z. B. Operationen an Schilddrüse und Nebenschilddrüse, eine opioidfreie Analgesie zu erreichen.

Der Hauptvorteil der analgetisch schwächeren nicht - opioiden Analgetika liegt in den geringeren Nebenwirkungen.

So konnte z. B. gezeigt werden, dass NSAR einen weitaus geringeren sedativen Effekt aufwiesen (72, 94).

Auch negative Effekte auf die Atmung sowie auf die vegetative Symptomatik sind beim Einsatz von NSAR kaum vorhanden (72, 91).

Ein weiterer Vorteil der nicht - opioiden Analgetika ist, dass diese nach ambulanten Eingriffen zur Fortführung der analgetischen Therapie dem Patienten für die Weiterbehandlung, meist in oraler Form, mitgegeben werden können.

Aus diesen Gründen beinhaltete das Studienprotokoll als Regeltherapie ausschließlich nicht - opioide Analgetika. Da die analgetische Potenz der verschiedenen Medikamentengruppen jedoch nicht sicher vorhergesagt werden konnte, vor allem wegen der nur mit Placebo therapierten Patientengruppe, war es erforderlich, eine potente „Rescuemedikation“ zu definieren, um starke Schmerzen unter

Studienmedikation ausreichend therapieren zu können. Hierfür wurde das Opioid Piritramid vorgehalten, das sich die Patienten jedoch nur bei starken Schmerzen mittels PCA - Pumpe applizieren konnten.

### 5.2.2 Auswahl der nicht - opioiden Analgetika

Der Wirkort der Analgetika lässt sich in peripher und zentral unterteilen. Da bei dieser Studie ein suffizientes Ersatzanalgetikum für die Opioide gefunden werden sollte, beschränkte sich die Auswahl auf die nicht - opioiden Analgetika.

Ein Kriterium war die Möglichkeit der intraoperativen Gabe, da die Schmerzausbreitung sich effizienter reduzieren lässt, wenn die Analgesie schon vor der Schmerzentstehung vorhanden ist.

Ein weiteres Kriterium war, ein Ersatzmedikament zu finden, welches kein hohes Nebenwirkungsprofil mitbringt.

Dafür kamen die seit 1960 etablierten klassischen NSAR, Paracetamol und die neuen COX - 2 Inhibitoren in Frage.

#### 5.2.2.1 COX - 2

Der Vorteil der COX - 2 Inhibitoren gegenüber den NSAR liegt in einer vergleichbaren analgetischen Wirkung bei verbessertem Nebenwirkungsprofil (57).

Legt man die intravenöse Applikation als Auswahlkriterium an, ist Parecoxib der letztlich verbleibende COX - 2 Hemmer.

#### 5.2.2.2 NSAR

Da der Wirkmechanismus der klassischen NSAR ähnlich ist und in seiner Zielsetzung sowohl gegen COX - 1 als auch COX - 2 gerichtet ist, wurde auf einen weiteren Studienarm mit NSAR verzichtet. Ein weiterer Grund sind die erhöhten Nebenwirkungen der NSAR.

Da die Applikationsform der meisten NSAR sich auf die orale Form beschränkt, war dies ebenso ein Grund der Nichtberücksichtigung dieser Substanzklasse.

### 5.2.2.3 Paracetamol

Mit Paracetamol in Form von Perfalgan<sup>®</sup> gibt es ein altbewährtes Schmerzmittel in intravenöser Form mit unterschiedlichem Wirkmechanismus im Vergleich zu den NSAR, weshalb es als zweites Analgetikum neben Parecoxib zum Einsatz kam.

Somit fiel die Wahl der nicht - opioiden Analgetika auf Paracetamol (Perfalgan<sup>®</sup>) und Parecoxib (Dynastat<sup>®</sup>).

### 5.2.3 Placebo

Schmerzempfinden ist ein sehr subjektives Geschehen. Aus einer Vielzahl von Untersuchungen zum Placeboeffekt ist bekannt, dass allein der Glaube an eine verabreichte analgetische Substanz den subjektiv empfundenen Schmerz erheblich reduzieren kann (9, 107). In der vorliegenden Untersuchung sollten nicht nur unterschiedliche analgetische Regime gegeneinander, sondern auch mit einer Kontrollgruppe verglichen werden, deren Patienten zunächst keinerlei analgetische Medikamente erhielten. Um den subjektiven Einfluss einer erfolgten Medikamentengabe auf das Schmerzempfinden in allen Gruppen gleich zu verteilen, wurde der Kontrollgruppe ein Placebo verabreicht, um so die Ergebnisse spezifischer und sensibler interpretieren zu können. Letztlich diente die Placebogruppe auch dazu, die Sensitivität des Studiendesigns für die Fragestellung zu belegen.

Die Einrichtung einer Placebogruppe ist aus ethischen Gründen nur dann vertretbar, wenn eine ausreichend wirksame „Rescuemedikation“ vorgesehen ist und die voraussichtlich entstehenden Schmerzen ein bestimmtes Maß an Intensität nicht überschreiten. Dies ist bei offenen Operationen wie hier bei Schilddrüsen- und Nebenschilddrüsen - Eingriffen der Fall, bei denen z. B. in einer Studie der mittlere Schmerzwert auf der VAS 6,9 betrug (52, 74).

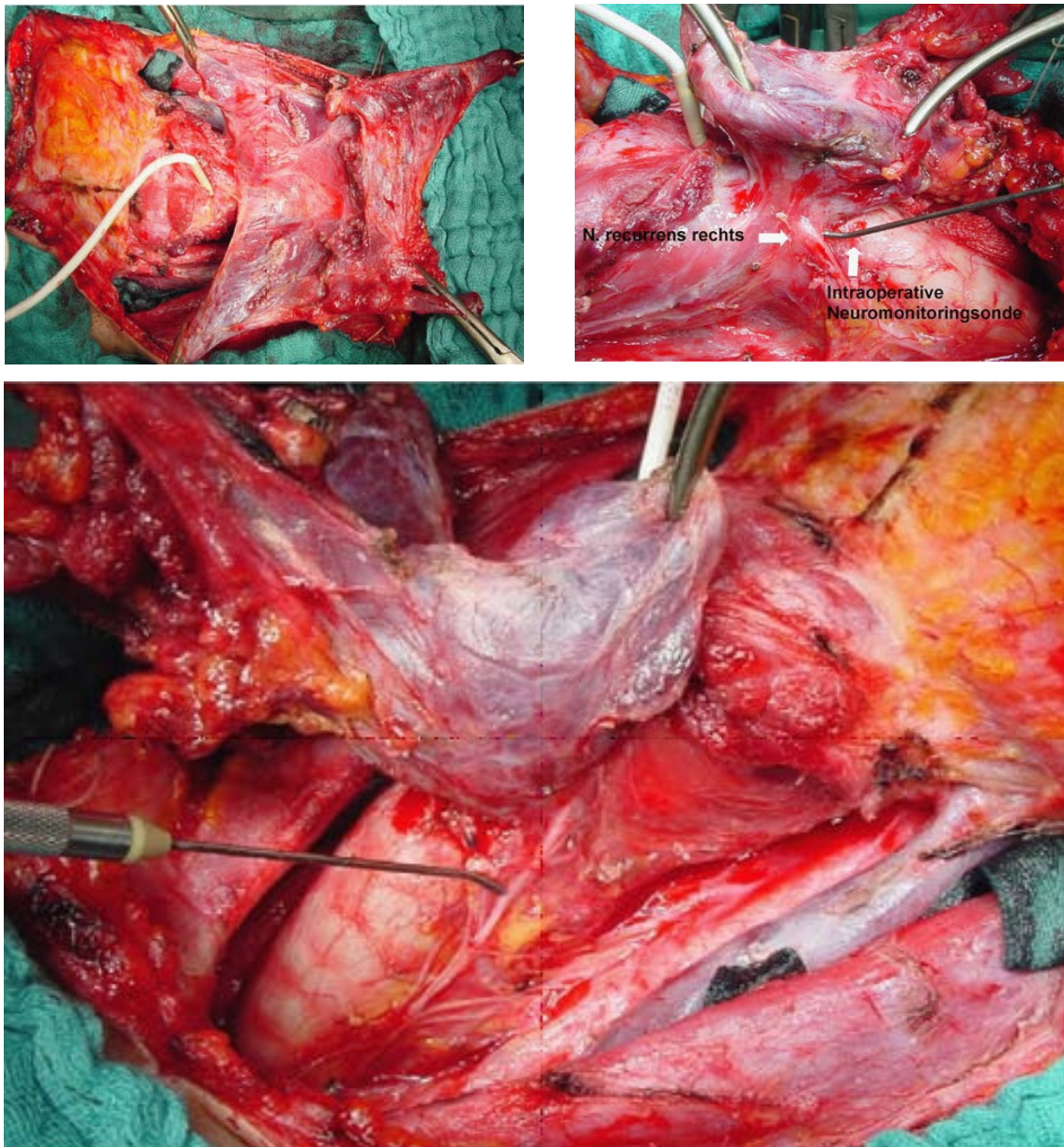


Abb. 4: Standardeingriff beim Schilddrüsenkarzinom: totale Thyreoidektomie und zentrale Lymphknotendissektion (enbloc) (37)

#### 5.2.4 Dosis der Studienmedikation

Verschiedene Studien haben die analgetische Wirksamkeit von Parecoxib nach Zahnextraktionen (30), gynäkologischen (6) und orthopädischen Eingriffen (96), sowie nach koronaren Bypass - Operationen belegt (64). Weiter konnte gezeigt werden, dass die Dosierung von 40 mg alle 12 Stunden über einen Zeitraum von 24 h besser ist als 20 mg, hingegen 80 mg zu 40 mg keine bessere Wirkung mehr aufweisen. So lässt sich vermuten, dass es sich hierbei um eine low - ceiling Charakteristik handelt. In der analgetischen Potenz vergleichbar sind 40 mg Parecoxib mit 60 mg Ketolorac i. v. (34). So konnten Gan et al. für 40 mg Parecoxib, intraoperativ verabreicht und gefolgt durch Oralisierung in Form von Valdecoxib, eine Reduzierung des Opioidbedarfs bei Cholezystektomie - Operationen zeigen (47).

Die numbers needed to treat (NNT) liegt laut Barden et al. für Parecoxib 40 mg bei 2,2 wohingegen sie für Parecoxib 20 mg nur bei 3,0 liegt (5). Kranke et al. beschreiben sogar eine NNT von 1,7 für Parecoxib 40 mg und 2,1 für Parecoxib 20 mg (71). Aus diesen Gründen wurde die Einzeldosis für Parecoxib mit 40 mg i. v. festgelegt.

Auch für intravenöses Paracetamol bzw. Propacetamol, welches als Prodrug bioäquivalent zu Paracetamol ist (2 g Propacetamol = 1 g Paracetamol) (44), wurde die analgetische Wirksamkeit gegenüber Placebo bewiesen (8, 84, 114,) (in den genannten Studien wurde den Patienten 1 g Paracetamol verabreicht). Die empfohlene Einzeldosis für die postoperative Phase für einen Erwachsenen > 50 kg liegt für intravenöses Paracetamol bei 1 g. (16). Daraus resultiert für uns die intraoperative Gabe von 1 g intravenösem Paracetamol.

Im Gegensatz zu der nachgewiesenen analgetischen Potenz von 1 g intravenösem Paracetamol ist eine eventuelle „ceiling - Charakteristik“ bislang weder nachgewiesen noch widerlegt worden.

#### 5.2.5 Zeitlicher Verlauf der Gabe von Studienmedikamenten

Da es sich in der hier vorliegenden Studie um eine doppelt verblindete handelte, war eine zeitgleiche Gabe, sowie ein identischer Aufbau der Applikation der Studienmedikation erforderlich.

Nach Gabe von Parecoxib wird nach 30 min die maximale Konzentration ( $C_{max}$ ) von Valdecoxib erreicht, weshalb in dieser Studie 30 min vor Operationsende Parecoxib verabreicht wurde. Valdecoxib wird zu 98 % an Plasmaproteine gebunden und zum Teil

auch extensiv an Erythrozyten. Der Abbau erfolgt über das Cytochrom - P450 System und eine Glukoronidierung der Sulfonamiduntereinheit. Nach 8 Stunden sind etwa 70 % der Parecoxibdosis in Form von inaktiven Metaboliten ausgeschieden, was die Remedikation in dieser Studie von Parecoxib 8 - 10 Stunden nach OP - Ende erklärt (11). So konnten auch Barden et al. zeigen, dass nach 8 h eine erneute Gabe für 40 mg Parecoxib i. v. sinnvoll ist (5).

Bei intravenöser Gabe von 1 g Paracetamol erreicht die Plasmakonzentration von 15 min nach Ende der Infusion ihr Maximum ( $T_{max}$ ) (16). Da aber die Infusion über einen Zeitraum von 15 min appliziert werden soll, ist davon auszugehen, dass nach 30 min immer noch  $C_{max}$  vorhanden ist. Deshalb wurde die Gabe von Perfalgan<sup>®</sup> 30 min vor Operationsende gewählt.

Zwar wird die Einzelgabe von Perfalgan<sup>®</sup> alle 4 - 6 Stunden in einer 15 - minütigen Infusion empfohlen, gleichwohl haben wir uns in unserer Studie für eine Dauerinfusion von 4 g Paracetamol i. v., aufgefüllt auf 500 ml mit NaCl, welches mittels „Infusomat“ über 24 h mit einer Tropfgeschwindigkeit von 21 ml / h verabreicht wurde, entschieden. Dies lässt sich mit der Pharmakokinetik begründen, die mit einem Zwei - Kompartimentmodell zu beschreiben ist. So haben Rawlins et al. herausgefunden, dass nach intravenöser Applikation von Paracetamol es zu einer ersten Halbierung der Plasmakonzentration schon nach 32 min kommt und die zweite Halbierung nach 2,5 Stunden (97). Um diese starken Konzentrationsschwankungen zu vermeiden, haben wir uns für die kontinuierliche Applikation entschieden.

#### 5.2.6 „Rescuemedikation“

Da die analgetische Wirksamkeit der einzelnen Studienmedikationen nicht sicher vorausgesagt werden konnte, vor allem aber wegen des Vorhandenseins einer Placebogruppe, die keinerlei analgetische Medikamente erhielt, war es unumgänglich, eine „Rescuemedikation“ vorzuhalten, die nur auf Anforderung bei starken Schmerzen unter der regulären Studienmedikation appliziert wurde.

Die Wahl des eingesetzten Analgetikums fiel in unserem Fall auf Piritramid, da es sich hierbei um ein langwirkendes Opioid, HWZ 4 - 6 Stunden (98), mit einer hohen analgetischen Potenz (0,7 von Morphin) und geringen Nebenwirkungen handelt. Kay konnte zeigen, dass 20 mg Piritramid äquivalent zu 15 mg Morphin ist, aber weniger Nebenwirkungen bezüglich Übelkeit und Erbrechen aufwies (68). Lehmann et al. haben



keinen großen Einfluss auf die Sedation nach Piritramidgabe festgestellt (76) und Heitmann et al. konnten zeigen, dass Piritramid keine negativen Effekte auf den Kreislauf hat. So konnte man bei Heitmann sehen, dass nach 15 mg Piritramid die CO<sub>2</sub>-Empfindlichkeit weniger herabgesetzt wurde als nach 10 mg Morphin und dass subjektive Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Schwindel weniger unter Piritramid auftraten (58). Die Vergleiche von Feifel et al. zwischen den Nebenwirkungen von 2 mg Hydromorphon und 15 mg Piritramid zeigen bei Blutdruckabfall um 20 mmHg, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Mundtrockenheit, Schwitzen, Verwirrtheit und Unruhe signifikante Unterschiede zugunsten Piritramids (42).

Diese geringeren Nebenwirkungen bei guter analgetischer Potenz, die große klinische Erfahrung in unserer Klinik und der subjektive Eindruck anderer Autoren (102) ließen es als sinnvoll erscheinen, Piritramid in der postoperativen Schmerztherapie einzusetzen bzw. in unserem Fall als „Rescuemedikation“.

Um zu gewährleisten, dass Piritramid nur bei unzureichend therapierten, starken Schmerzen verabreicht wird, erfolgte die Applikation mittels einer patientengesteuerten Pumpe. Bei der PCA wird mit Hilfe einer Infusionspumpe die i. v. Gabe eines Analgetikums vorgenommen. Unter weitgehender Wahrung der Patientenautonomie wird die Zufuhr im Rahmen einer vorab definierten Menge und festgelegten Pausen ermöglicht.

Nachdem 1960 erstmals die patientenkontrollierte Analgesie vorgestellt wurde, entwickelte sich die PCA seit Mitte der 80er Jahre zu einem breit eingesetzten Instrument insbesondere der postoperativen Schmerzbekämpfung und erlangte inzwischen „Goldstandard“ Qualität (102).

Die gewählten Parameter der PCA - Pumpe (Bolus - Dosis, Sperrzeit, 4 - Stunden - Maximum) wurden nach den aktuellen Standards der hiesigen Klinik festgelegt.

Obwohl das Haupteinsatzgebiet der PCA die postoperative Schmerzbekämpfung bei nicht genügend verabreichter Schmerzmedikation ist, kann zusätzlich der subjektiv empfundene Schmerz anhand der Anzahl angeforderter Medikamentenboli erfasst werden. Damit existiert eine nachvollziehbare, objektive Methode, die notwendig ist die Vergleichbarkeit bzw. Wirksamkeit verschiedener Analgetika nach wissenschaftlichen Kriterien zu untersuchen (101, 102, 103).

### 5.3 Anästhesieverfahren

Zu den intraoperativ verabreichten Komponenten einer Allgemeinanästhesie gehören auch stark analgetische Pharmaka, die z. T. sehr unterschiedliche Wirkdauer aufweisen. Da die vorliegende Untersuchung verschiedene postoperative analgetische Therapiekonzepte vergleichen sollte, war es von besonderer Bedeutung, dass die intraoperativ eingesetzten Substanzen über eine möglichst kurze Wirkdauer verfügen, um die postoperative Analgesie nicht nennenswert zu beeinflussen.

#### 5.3.1 Remifentanyl

Das in dieser Studie u.a. zur Anästhesie verwendete Remifentanyl ist eine 4 - Anilino - piperidinverbindung mit einer Esterbindung. Es wirkt agonistisch am  $\mu$  - Rezeptor und ist ein Opioid mit einer tiefen analgetischen Wirkung (ähnliche Potenz wie Fentanyl und 15 - 30 fache Potenz von Alfentanyl).

Remifentanyl unterscheidet sich von den anderen existierenden hochpotenten Opioiden in seinem schnellen Abbau durch unspezifische im Gewebe und Plasma vorhandene Esterasen (38, 106). Der Metabolismus und die Clearance tragen unter anderem zu einer extrem kurzen terminalen Eliminationshalbwertszeit bei, die im Durchschnitt bei 9 : 52 min liegt (51). Daher durften wir davon ausgehen, dass zu den postoperativen Messzeitpunkten der Studie die Wirkung bereits vollständig abgeklungen war.

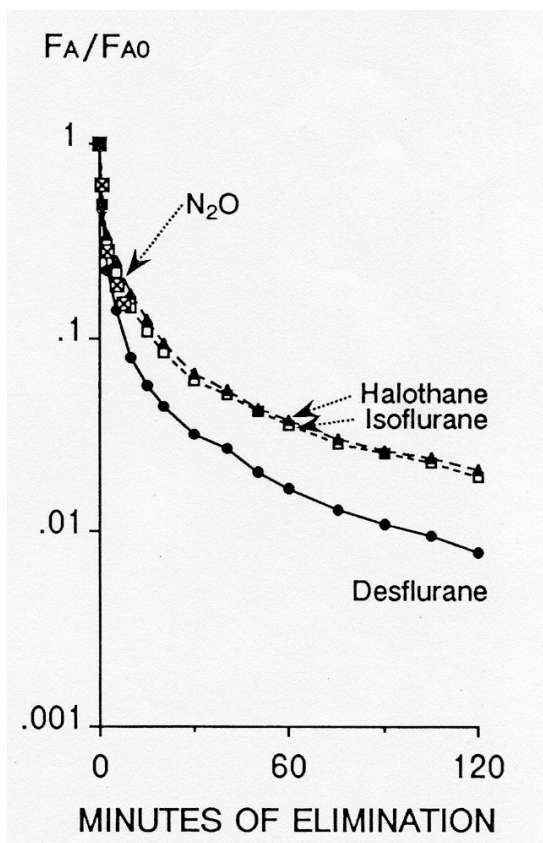
Aufgrund seiner ausschließlich analgetischen Wirkung muss Remifentanyl mit einem hypnotisch wirksamen Pharmakon kombiniert werden, z. B. mit Propofol (totale intravenöse Anästhesie - TIVA) oder einem volatilen Anästhetikum (66).

#### 5.3.2 Desfluran:

Wie schon aufgeführt ist es erforderlich, eine hypnotische Komponente als Ergänzung zum Remifentanyl als intraoperatives Analgetikum einzusetzen.

Das in dieser Studie verwendete Desfluran ist neben Isofluran und Sevofluran eines der am häufigsten eingesetzten Inhalationsnarkotika. Dieses volatile Anästhetikum ist ein polyfluorierter Kohlenwasserstoff auf Diethyletherbasis, lipophil und hat einen Siedepunkt von 22,8 °C - 23,5 °C (40).

Mit einem Blut / Gas - Verteilungskoeffizienten (BGV) von 0,42 und einem Gewebe - Blut - Verteilungskoeffizienten im Gehirn von 1,29 im Durchschnitt (Halothan 1,94) (113), flutet Desfluran ungefähr doppelt so schnell an und ab wie z. B. Isofluran oder Halothan (70, 79, 112). Aufgrund der kürzesten Wirkdauer unter den volatilen Anästhetika (56) wurde in dieser Studie Desfluran verwendet, zumal es kaum analgetische Eigenwirkung hat.



**Abb. 5 modifiziert aus (112):**

Elimination verschiedener volatiler Anästhetika in den ersten 2 h nach Beendigung der inhalativen Zufuhr. Eine höhere Blutlöslichkeit (z. B. Isofluran) verlangsamt den Abfall der alveolären Konzentration ( $F_A$ ) im Verhältnis zur Konzentration des Anästhetikums unmittelbar vor Beendigung der Zufuhr ( $F_{A0}$ ).

## 5.4 Ausgewertete Parameter

### 5.4.1 Numerische Ratingskala:

Bei der Auswahl der einzusetzenden Messmethoden für die Untersuchung und Feststellung der Schmerzempfindung, bzw. Schmerzintensität, sollten folgende Kriterien erfüllt sein:

1. es muss eine einfache Anwendung bezüglich Bedienbarkeit und Handhabung gegeben sein
2. sie sollen eine niedrige Fehlerquote aufweisen
3. eine hohe Sensitivität und Spezifität muss gewährleistet sein
4. sie sollen vergleichbare Ergebnisse zu anderen etablierten Methoden zur Schmerzeinschätzung liefern

Zwei im klinischen Alltag verbreitete und bewährte Instrumente sind die Visual Analog Scale (VAS) sowie die Numeral Rating Scale (NRS). Alle Skalen korrelieren sehr eng miteinander, so dass sie im Informationsgehalt miteinander austauschbar sind (3).

Obwohl die grundsätzliche Gleichwertigkeit beider Methoden in Studien gezeigt werden konnte (33), haben wir der NRS - 11 den Vorzug gegeben, da sie einfach in der Instruktion ist, eine hohe Plausibilität für den Laien besitzt und damit insgesamt eine gute Praktikabilität ermöglichte.

Meissel zufolge und u. E. nach können bei der Beurteilung des unmittelbaren postoperativen Zeitraums bei der VAS wegen der mangelnden postnarkotischen Vigilanz keine oder nur geringe valide Ergebnisse erhoben werden (81).

Wie schon Jensen et al. festgestellt haben, ist insbesondere bei älteren Patienten die Fehlerquote bei Verwendung der VAS höher ist als im Vergleich zur NRS (65). In der hier vorliegenden Untersuchung betrug der Anteil der über 60 - jährigen 46 von 130 (35,4 %), womit mit einem starken Anteil an unpräzisen und damit schlecht verwertbaren Antworten zu rechnen ist.

Außerhalb der Wertung wurde auch zusätzlich zur NRS die VAS eine Stunde postoperativ getestet und es kamen subjektiv ähnliche Ergebnisse zustande wie auch DeLoach et al. (33) herausgefunden haben, nämlich erschwerte Anwendbarkeit der VAS in der postoperativen Phase. Gründe dafür können Nachwirkungen der Anästhetika, eine verschwommene Sicht durch die intraoperativ applizierte Augensalbe oder Übelkeit / Erbrechen gewesen sein.

Weiter konnte gezeigt werden, dass die 11 - stufige NRS sich als reliabel und änderungssensitiv erwies (41). DeLoach et al. verglichen in der postoperativen Phase die VAS mit der NRS. Die Ergebnisse waren nicht äquivalent, zeigten jedoch eine hohe Korrelation auf (33).

Deshalb haben wir uns für die Verwendung der NRS - 11 entschieden, die letztlich ebenso in schriftlicher als auch in verbaler Form ausgeführt werden kann, wobei hier nur die verbale Form gewählt wurde.

#### 5.4.2 PCA - Werte

PCA - Pumpen registrieren differenziert die Anzahl angeforderter und tatsächlich applizierter Analgetika - Boli. Dieser Bedarf spiegelt die Effektivität der primären analgetischen Therapie (hier: NSAR) wider (101,103). Die damit gewonnenen und ausgewerteten Daten lassen entsprechende Rückschlüsse auf die Wirksamkeit der Analgetika zu.

Aufgrund der großen Streubreite in der Erstanforderung von Piritramid lassen sich keine Rückschlüsse auf den Schmerzbeginn ziehen.

Wir konnten außerdem beobachten, dass nur bei einer geringen Anzahl von Patienten auf die Anforderungen von Analgetika über die PCA verzichtet wurde.

Dies lässt den Schluss zu, dass allein die Existenz der PCA mit einer patientenautonomen Steuerungsmöglichkeit, diese auch zur Anwendung kommen lässt und zwar unabhängig vom tatsächlichen Schmerzgeschehen. („Jeder Patient probiert es erfahrungsgemäß zumindest einmal aus, auch wenn keine relevanten Schmerzen bestehen“)

So konnte in einer vergleichbaren Studie in der Gynäkologie in unserer Klinik gezeigt werden, dass bei nicht direktem Zugang zu einem Analgetikum die Bedarfsanforderung deutlich geringer war. Bei dieser Studie musste die „Rescuemedikation“ über das Pflegepersonal angefordert werden. Von 160 gynäkologischen Patienten blieben insgesamt 61,3 % (n = 98), davon doppelt Verum 65 % (n = 26), Parecoxib 62,5 % (n = 25), Paracetamol 60,0 % (n = 24) und Placebo 57,5 % (n = 23) opioidfrei, wohingegen in der hier vorliegenden Studie insgesamt nur 7 von 133 Patienten (5,4 %), davon 2 von 33 in der doppelt Verum Gruppe (6,1 %), 1 von 31 in der Parecoxibgruppe (3,2 %), 3 von 34 in der Paracetamolgruppe (8,8 %) und 1 von 32 Placebogruppe (3,1 %) ohne Benutzung der PCA - Pumpe auskamen.

### 5.5 Untersuchungsdauer

Verschiedene Mechanismen sind für den postoperativen Schmerz von Schilddrüsen- und Nebenschilddrüseneingriffen verantwortlich. Dieser Schmerz steht in Verbindung

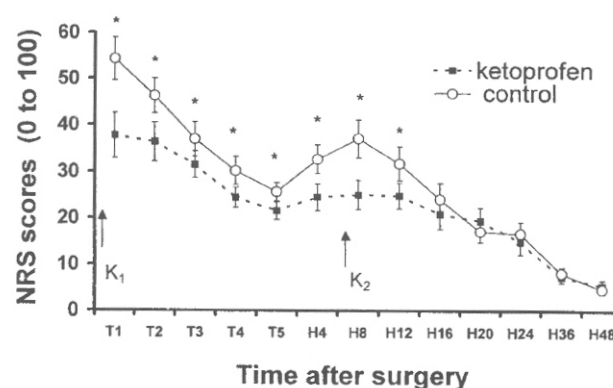
mit dem zervikalen Zugangsweg und der operativ bedingten Hyperextension, die einen postoperativen muskuloskelettalen Schmerz im Halswirbelsäulen - Bereich hervorruft und mit der orotrachealen Intubation, die Irritationen im Larynxbereich verursacht, die in Richtung Operationsgebiet ausstrahlen. Aber auch Drainagen, die für 24 Stunden in das Operationsgebiet gelegt werden, können zu erhöhten Schmerzen führen (32).

Es lässt sich keine Aussage über den längerfristigen analgetischen Effekt treffen, da in der hier vorliegenden Studie Daten nur über eine Untersuchungsdauer von 24 Stunden erhoben worden sind. So fehlen auch aussagekräftige Informationen über die Zeit bis zur Entlassung, über bis zur Wiederaufnahme des täglichen Lebens, Rückkehr an den Arbeitsplatz und längerfristigen Komplikationen (4, 110).

Trotzdem wurde hier der Zeitraum von 24 Stunden betrachtet, weil gezeigt werden konnte, dass der postoperative Schmerz innerhalb dieses Zeitraumes am größten ist (4, 35).

Basto et al verglichen NRS - Werte nach Schilddrüsen und Nebenschilddrüsen Operationen nach Ketoprofen - Gabe mit einer Placebo - Gruppe.

In beiden Gruppen fiel der NRS – Score zwischen 24 Stunden und 36 Stunden stark ab, und bereits nach 12 Stunden war kein signifikanter Unterschied der Schmerzintensität nachweisbar (7). Auch diese Daten legen den Schluss nahe, dass bereits 24 h nach Schilddrüsenoperationen kein relevanter, pharmakologisch zu beeinflussender Schmerz mehr empfunden wird.



**Abb. 6:** Vergleich von postoperativen Schmerzscores (NRS) (Standardabweichung) bei Propacetamol- und Ketoprofengruppen alle 10 min in der ersten Stunde (T1 – T5), alle 4 Stunden während des ersten Tages ( H4 – H24), und nach 36 Stunden sowie nach 48 Stunden. K1 und K2 entsprechen der intraoperativen und postoperativen Gabe von Ketoprofen. \* = Signifikanzunterschied bei  $P < 0,05$  zwischen den Gruppen zu gleichen Zeitpunkten

## 5.6 Ergebnisse

Für die erste Messung (1 h postoperativ) ergab sich für die Auswertung der Werte auf der NRS - Skala keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Verumgruppen untereinander sowie im Vergleich zur Placebogruppe. Der Piritamid - Bedarf war zu diesem Zeitpunkt in allen Verum - Gruppen gleich und lag signifikant niedriger als in der Placebo - Gruppe.

Zum zweiten Messzeitpunkt (8 h postoperativ) lagen die NRS - Werte der beiden Parecoxib - haltigen Gruppen (Parecoxib und doppelt Verum) signifikant unter den NRS - Werten der nicht - Parecoxib - haltigen Gruppen (Placebo und Paracetamol). Innerhalb der Parecoxib - haltigen bzw. nicht - Parecoxib - haltigen Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied der NRS - Werte nachgewiesen werden.

Zum letzten Messzeitpunkt (24 h postoperativ) waren die Wirkunterschiede (gemessen an NRS - Werten) in den einzelnen Gruppen qualitativ gleich wie nach 8 Stunden, jedoch war das Ausmaß der Unterschiede teilweise geringer. Der Piritramid - Bedarf war innerhalb der Verum - Gruppen bei den Parecoxib - haltigen Therapien tendenziell geringer, jedoch ohne statistische Signifikanz. Verglichen mit der Placebo - Gruppe war der Piritramid - Bedarf in allen Verum - Gruppen signifikant geringer.

### 5.6.1 1h

Als Ursache für die ähnlichen NRS - Werte in allen vier Gruppen kommen vergleichbare analgetische Potenzen der verwendeten Analgetika und ihre Kombinationen, fortbestehende analgetische Effekte der intraoperativ zur Narkose eingesetzten Substanzen oder Messungenauigkeiten der eingesetzten Schmerzerfassungsverfahren in Betracht.

Eine vergleichbare analgetische Potenz der eingesetzten Medikamente ist aus zweierlei Gründen unwahrscheinlich: erstens zeigen sich unter der gleichen Medikation 8 Stunden postoperativ statistisch signifikante Unterschiede in der Schmerzintensität, zweitens liegen die NRS - Werte in den Verum - Gruppen und der Placebo - Gruppe auf einem vergleichbaren Niveau, obwohl hier mit Sicherheit von unterschiedlichen pharmakodynamischen Profilen ausgegangen werden muss.

Durch die besonderen Eigenschaften und den schnellen Wirkverlust (5 - 10 min) ist mit keiner analgetischen Restwirkung durch Remifentanyl zu rechnen und nicht anzunehmen, dass hier die Ursache für die fehlenden Unterschiede 1 h postoperativ innerhalb aller Studiengruppen zu sehen ist. Nicht gänzlich auszuschließen ist ein Resteffekt aus zur Anästhesieeinleitung verwendete Opioid Sufentanyl.

Wahrscheinlich liegt die Ursache aber in einer kognitiven Dysfunktion, die auf die intraoperative Anwendung von Desfluran zurückzuführen ist. Da volatile Anästhetika Veränderungen im zentralen Nervensystem bewirken, ist anzunehmen, dass in der frühen postoperativen Phase die kognitiven Funktionen beeinträchtigt sind. Desfluran gilt als sehr schnell abflutendes Anästhetikum (durch den niedrigen BGV) (24). Es existieren jedoch Daten über eine kognitive Einschränkung bei älteren Patienten, die auch eine Stunde postoperativ nach Desflurannarkosen in relevantem Ausmaß bestand (22).

In dieser Studie wurde der Mini - Mental Score (MMS) verwendet, der eine hohe Validität und Reliabilität aufweist und aufgrund der einfachen, kurzen Anwendung für ältere Patienten geeignet ist. Dieser Test konzentriert sich hauptsächlich auf den kognitiven Aspekt der mentalen Funktion und lässt Fragen, die die Stimmung oder abnorme mentale Erfahrungen betreffen, außer acht. Er enthält 11 Fragen, die Bezug nehmen auf Ort- und Zeitorientierung, Erfassung, Aufmerksamkeit, Kurzzeiterinnerung, Sprache und räumliches Vorstellungsvermögen. Eine Stunde nach Desflurannarkosen ließ sich ein signifikanter Unterschied zu den Ausgangswerten erkennen, während nach 3 Stunden 97 % der Patienten die präoperativen Ausgangswerte erreicht hatten.

### 5.6.2 8 h

Von den 8 h postoperativ erhobenen Daten wurden lediglich die NRS - Werte statistisch analysiert. Ähnlich niedrige Werte zeigten sich in der Parecoxib - und doppelt - Verum-Gruppe, während die NRS - Werte in der Paracetamol- und Placebogruppe analog dazu signifikant höhere Werte aufwiesen.

Die höheren Werte in der Placebogruppe zeigen, dass der Versuchsaufbau sensitiv zur Erfassung von Schmerzen und valide ist. Unterschiede zwischen den Parecoxib - haltigen Verum - Gruppen und Paracetamol können dahingehend interpretiert werden, dass Parecoxib eine bessere analgetische Potenz entwickelt als Paracetamol.



### 5.6.3 24 h

Qualitativ sind die Ergebnisse nach 24 Stunden vergleichbar mit den Messwerten nach 8 Stunden: Sämtliche Verum – Kombinationen führten zu signifikant niedrigeren NRS - Werten als unter Placebo - Gabe. In den Parecoxib - haltigen Gruppen (Parecoxib / doppelt Verum) lagen die NRS - Werte ebenfalls signifikant niedriger als unter alleiniger Paracetamol - Gabe. Nach Gabe von Parecoxib + Paracetamol lagen die gemessenen NRS - Werte zwar niedriger als nach Paracetamol allein, dieser Unterschied liegt mit  $p = 0,07$  jedoch knapp unter der statistischen Signifikanzgrenze. Da die Ergebnisse der 8 - Stunden - Messung jedoch eine deutliche Überlegenheit von Parecoxib nahelegen, sind für diesen geringeren Unterschied der Wirkungen nach 24 h andere Ursachen anzunehmen. Eine plausible Erklärung ist die Tatsache, dass der Wundschmerz nach 24 Stunden größtenteils abgeklungen ist (7) und die bessere analgetische Potenz von Parecoxib sich nach 24 Stunden daher nicht mehr in dem Ausmaß auswirken kann wie nach 8 Stunden. NRS - Unterschiede dieser geringen Größenordnung könnten unter Umständen an größeren Kollektiven statistisch signifikant nachgewiesen werden.

## 5.7 Piritramid - Bedarf

Der Bedarf an zusätzlich angefordertem Piritramid wurde kumulativ nach 1 und nach 24 Stunden gemessen. Obwohl die Werte der NRS - Skala eine höhere analgetische Potenz von Parecoxib zeigen konnten, ist die Menge an appliziertem Piritramid in allen 3 Verumgruppen ähnlich. Es lässt sich trotzdem erkennen, dass die Menge des angeforderten Piritramids von den parecoxibhaltigen Gruppen leicht unter dem der Paracetamol Gruppe liegt. Die Differenz ist aber nicht signifikant. Möglicherweise liegt das an der zu geringen Fallzahl dieser Studie, zumal man auch in der Tendenz von 1 h postoperativ zu 24 h postoperativ eine zunehmende Differenz erkennt. Alle Verumgruppen zeigen aber einen deutlich reduzierten Piritramidbedarf gegenüber der Placebogruppe, was auf eine opioidsparende Wirkung von Perfalgan® und Dynastat® schließen lässt.

Wir konnten außerdem beobachten, dass nur bei einer geringen Anzahl von Patienten auf die Anforderung von Analgetika über die PCA verzichtet wurde. Dies lässt die Vermutung zu, dass allein die Existenz der PCA - Pumpe mit einer patientenautonomen

Steuerungsmöglichkeit diese auch zur Anwendung kommen lässt, und zwar unabhängig vom tatsächlichen Schmerzgeschehen.

In einer fast kongruenten Studie an unserem Haus musste die „Rescuemedikation“ über das Pflegepersonal angefordert werden. Es konnte vergleichend gezeigt werden, dass bei nicht direktem Zugang zu einem Analgetikum die Anzahl der erfolgten Bedarfsanforderung deutlich geringer ist. Von 160 Patienten blieben insgesamt 98 (61,3 %) opioidfrei, wohingegen in der hier vorliegenden Studie insgesamt nur 7 Patienten (5,4 %) ohne Benutzung der PCA - Pumpe auskamen. Insgesamt lassen die vorliegenden Daten die Vermutung zu, dass ein erheblicher Anteil der PCA - Anforderungen „prophylaktischer“ Art sind. Vielleicht liegt es auch daran, dass PCA - Werte ein schlechteres Instrument sind als Schmerzscores wie NRS oder VAS.

## 5.8 Nebenwirkungen

Das insgesamt relativ geringe Auftreten von PONV ist vermutlich der durchgeführten medikamentösen Prophylaxe (8 mg Dexamethasondihydrogenphosphat - Dinatrium (Fortecortin<sup>®</sup>) i. v. und 12,5 mg Dolasetronmesilat (Anemet<sup>®</sup>) zuzuschreiben. Die Verteilung in den Gruppen ist nicht einheitlich; mit 6,1 % ist die PONV-Inzidenz in der Doppelt - Verum Gruppe statistisch signifikant niedriger als in den Einzelsubstanzgruppen Parecoxib (38,7 %) und Paracetamol (29,4 %) sowie im Gesamtkollektiv (24,6 %).

Der hohe Prozentsatz an aufgetretener Müdigkeit (46,2 % im Durchschnitt) ist wahrscheinlich auf die postoperativ erhaltenen Opioide zurückzuführen, da die für die Anästhesie verwendeten Substanzen kurzwirksam waren (Desflurane und Remifentanyl in der Narkose und Midazolam in der Prämedikation).

Trotz nicht signifikant unterschiedlicher Piritramid - Dosen in den einzelnen Therapiegruppen sind die Inzidenzen der Nebenwirkung PONV z. T. sehr unterschiedlich.

Die Doppelt-Verum Gruppe zeigt sich in den Nebenwirkungen PONV und Müdigkeit signifikant unterschiedlich zur Grundgesamtheit.

Somit scheint ein Zusammenhang der Nebenwirkungen mit der verabreichten Piritramid-Dosis eher unwahrscheinlich.

Den fehlenden Zusammenhang zwischen Piritramidverbrauch und Nebenwirkungen kann man darauf zurückführen, dass die Unterschiede im Opioidverbrauch nicht sehr

ausgeprägt sind bzw. es nicht gelungen ist, einen großen Teil von Patienten opioidfrei zu behandeln.

## 6 Zusammenfassung

Systemische Opioide gelten als Goldstandard bei der Behandlung stärkerer postoperativer Schmerzen. Opioidbedingte Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Übelkeit und Erbrechen und Obstipation beeinträchtigen jedoch die Patientenzufriedenheit. Daher wird versucht, durch eine sog. multimodale Analgesie auch unter Zuhilfenahme von Nicht - Opioidanalgetika die Dosis der benötigten Opiate und damit die Nebenwirkungen zu vermindern, ohne die Qualität der Analgesie zu beeinträchtigen. Nach Beratung durch die Ethikkommission und Aufklärung sowie schriftlichem Einverständnis der Patienten, wurde daher eine prospektiv randomisierte doppelblinde Studie durchgeführt, um die Wirkung der Nicht - Opioidanalgetika Paracetamol und Parecoxib alleine oder in Kombination zu erfassen. Bei 140 Patienten zur elektiven Operation an der Schilddrüse wurde randomisiert entweder 2 x 40 mg Parecoxib i. v. (30 Minuten vor OP-Ende und 8 - 10 Stunden nach OP - Ende) appliziert oder 1 g Paracetamol 30 Minuten vor OP - Ende und 4 g Paracetamol kontinuierlich i. v. über 24 Stunden bzw. die Kombination beider Therapieprinzipien und in der Vergleichsgruppe die Applikation von Placebo (Kochsalzlösung). Im Abstand von 1, 8 und 24 Stunden nach OP - Ende wurde die Schmerzintensität auf einer numerischen Ratingskala festgehalten, die Gesamtdosis der verbrauchten Opiatmenge über ein patientenkontrolliertes System gemessen und Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Übelkeit und Erbrechen erfasst. Während in der frühen postoperativen Phase noch keine signifikanten Unterschiede in der Schmerzstärke und im zusätzlichen Opiatverbrauch feststellbar waren, zeigte sich nach 24 Stunden ein signifikant geringerer Piritramidverbrauch in allen Verumgruppen im Vergleich zur Placebogruppe. Die von den Patienten angegebene Schmerzstärke war unter Parecoxib, Paracetamol und der Kombination beider Substanzen stets niedriger als unter Placebo. Nach 8 und 24 Stunden hatten Patienten der Parecoxibgruppe signifikant weniger Schmerzen als Patienten der Monotherapie mit Paracetamol. Potenzielle opioidbedingte Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Übelkeit und Erbrechen waren in der Kombinationsgruppe von Parecoxib und Paracetamol signifikant seltener als in der Placebogruppe.

Die vorliegende Untersuchung konnte zeigen, dass durch den Einsatz von Nicht-Opioidanalgetika die Schmerzstärke nach Schilddrüsenoperationen gesenkt werden

kann, der Opioidverbrauch und die opioidbedingten Nebenwirkungen gesenkt werden können. Dies gelingt am besten mit einer Kombination von Nicht - Opioidanalgetika wie Parecoxib als COX - 2 - Hemmer und Paracetamol als p - Aminophenol - Derivat, wobei quantitativ der Einfluss des COX - 2 - Hemmers in der vorliegenden Studie überwog.

Der Einsatz von Nicht - Opioidanalgetika, gegebenenfalls auch in Kombination, erscheint daher bei Operationen zusätzlich zur konventionellen Opioidtherapie sinnvoll, um die Analgesie zu verbessern und opioidbedingte Nebenwirkungen im Sinne der Patientenzufriedenheit zu reduzieren.

## Literaturverzeichnis

1. Aldington, S., Shirtcliffe, P., Weatherhall, R., Beasley, R.:  
Increased risk of cardiovascular events with Parecoxib/Valdecoxib: a systematic review and meta-analysis.  
N Z Med J 2006; 119:U1755
2. Anderson, GD., Hauser, SD., McGarity, KL., Bremer, ME., Isakson, PC., Gregory, SA.:  
Selective inhibition of cyclooxygenase (COX)-2 reverses inflammation and expression of COX-2 and interleukin 6 in rat adjuvant arthritis.  
J Clin Invest 1996; 97:2672-2679
3. Angster, R., Hainsch-Müller, I.:  
Postoperatives Schmerzmanagement.  
Anaesthesist 2005; 5:505-533
4. Aunac, S., Carlier, M., Singelyn, F., De Kock, M.:  
The analgesic efficacy of bilateral combined superficial and deep cervical plexus block administered before thyroid surgery under general anesthesia.  
Anesth Analg 2002; 95:746-750
5. Barden, J., Edwards, JE., McQuay, HJ, Moore, RA.:  
Oral valdecoxib and injected parecoxib for acute postoperative pain: a quantitative systematic review.  
BMC Anesthesiol 2003; 10:1-9
6. 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; 97:306-314
7. Basto, ER., Waintrop, C., Mourey, FD., Landru, JP., Eurin, BG., Jacob, LP.:  
Intravenous ketoprofen in thyroid and parathyroid surgery.  
Anesth Analg 2001; 92:1052-1057
8. Beaussier, M., Weickmans, H., Paugam, C., Lavazais, S., Baechle, JP., Goater, P., Buffin, A., Loriferne, JF., Perier, JF., Didelot, JP., Moshbah, A., Said, R., Lienhart, A.:  
A randomized, double-blind comparison between parecoxib sodium and propacetamol for parenteral postoperative analgesia after inguinal hernia repair in adult patients.  
Anesth Analg 2005; 100:1309-1315
9. Beecher, HK.:  
The powerful placebo.  
JAMA 1955; 159:1602-1606

10. Bensen, WG., Fiechtner, JJ., McMillen, JI., Zhao, WW., Yu, SS., Woods, EM., Hubbard, RC., Isakson, PC., Verburg, KM., Geis, GS.:  
Treatment of osteoarthritis with celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor: a randomized controlled trial.  
Mayo Clin Proc 1999; 74:1095-1105
11. Beubler, E.:  
Pharmakologie der Cyclooxygenase-2-Inhibition  
Wie. Me. Wschr. 2003;153;95-99
12. Bombardier, C., Laine, L., Reicin, A.:  
Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis: the VIGOR study.  
N Engl J Med 2000; 343:1520-1528
13. Bonnefont, J., Courade, JP., Alloui, A., Eschalier, A.:  
Mechanism of the antinociceptive effect of Paracetamol.  
Drugs 2003;63 Spec No 2:1-4
14. Bovill, JG., Sebel, PS., Stanley, TH.:  
Opioid analgesics in anesthesia: with special reference to their use in cardiovascular anesthesia.  
Anesthesiology 1984; 61:731-755
15. Bresalier, RS., Sandler, RS., Quan, H., Bolognese, JA., Oxenius, B., Hargan, K., Lines, C., Reddell, R., Lanus, A., Konstam, MA., Baron, JA.:  
Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVe) Trial Investigators:  
Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial.  
N Engl J Med 2005; 352:1092-1102
16. Bristol Myers Squibb Pharmaceuticals:  
Perfalgan Australian Approved Product Information.  
2004
17. Brodner, G., Mertes, N., Buerkle, H., Marcus, MA., Van Aken, H.:  
Acute pain management: analysis, implications and consequences after prospective experience with 6349 surgical patients.  
Eur J Anaesthesiol 2000; 17:566-575
18. Brooks, PM., Day, RO.:  
Nonsteroidal antiinflammatory drugs - differences and similarities.  
N Engl J Med 1991; 324:1716-1725
19. Burian, M., Geisslinger, G.:  
Klinische Pharmakologie der selektiven COX-2-Hemmer.  
Orthopäde 2003; 12:1080-1087.

20. Burns, JW., Aitken, HA., Bullingham, RE., McArdle, CS., Kenny, GN.:  
Double-blind comparison of the morphine sparing effect of continuous and intermittent i.m. administration of ketorolac.  
Br J Anaesth 1991; 67:235-238
21. Chandrasekharan, NV., Dai, H., Roos, KL., Evanson, NK., Tomsik, J., Elton, TS., Simmons, DL.:  
From the cover: COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning structure, and expression.  
Proc Natl Acad Sci 2002; 99:13926-31
22. Chen, X., Zhao, M., White, P., Li, S., Tang, J., Wender, R., Sloninsky, A., Naruse, R., Kariger, R., Webb, T., Norel, E.:  
The recovery of cognitive function after general anesthesia in elderly patients: A comparison of desflurane and Sevoflurane.  
Anesth Analg 2001; 93:1489-1494
23. Cohen, FL.:  
Postsurgical pain relief: patients' status and nurses' medication choices.  
Pain 1980; 9:265-274
24. Conzen, P., Nuscheler, M.:  
Neue Inhalationsanästhetika.  
Anaesthesist 1996; 45:674-693
25. Courade, JP., Besse, D., Delchambre, C., Hanoun, N., Hamon, M., Eschalier, A., Caussade, F., Cloarec, A.:  
Acetaminophen distribution in the rat central nervous system.  
Life Sci 2001; 69:1455-1464
26. Cousins, MJ.:  
Acute pain and the injury response: Immediate and prolonged effects.  
Reg Anesth 1989; 14:163-179
27. Crofford, LJ., Wilder, RL., Ristimaki, AP., Sano, H., Remmers, EF., Epps, HR., Hla, T.:  
Cyclooxygenase-1 and 2 expression in rheumatoid synovial tissues. Effects of interleukin-1 beta, phorbol ester, and corticosteroids.  
J Clin Invest 1994; 93:1095-1101
28. Dahl, V., Ræder, JC.:  
Non-opioid postoperative analgesia  
Acta Anaesthesiol Scand 2000; 44:1191-1203
29. Dahl, JB., Rosenberg, J., Dirkes, WE., Mogensen, T., Kehlet, H.:  
Prevention of postoperative pain by balanced analgesia.  
Br J Anaesth 1990; 64:518-520



30. Daniels, SE., Grossman, EH., Kuss, ME., Talwalker, S., Hubbard, RC.:  
A double-blind, randomized comparison of intramuscularly and intravenously administered parecoxib sodium vs ketolorac and placebo in a post-oral surgery pain model.  
*Clin Ther* 2001; 23:1018-1031
31. Dannhardt, G., Laufer, S.:  
Structural approaches to explain the selectivity of Cox-2 inhibitors: Is there a common pharmacophore?  
*Curr Med Chem* 2000; 7:1101-1112
32. Daour, R.:  
Thyroidectomie sans drainage.  
*Chirurgie* 1997; 12:408-410
33. DeLoach, LJ., Higgins, MS., Caplan, AB., Stiff, JL.:  
The visual analog scale in the immediate postoperative period: Intrasubject variability and correlation with a numeric scale.  
*Anesth Analg* 1998; 86:102-106
34. Desjardins, P., Grossman, E., Kuss, M., Talwalker, S., Dhadda, S., Baum, D., Hubbard, R.:  
The injectable cyclooxygenase-2-specific inhibitor parecoxib sodium has analgesic efficacy when administered preoperatively.  
*Anesth Analg* 2001; 93:721-727
35. Dieudonne, N., Gomola, A., Bonnichon, P., Ozier, YM.:  
Prevention of postoperative pain after thyroid surgery: a double-blind randomized study of bilateral superficial cervical plexus blocks.  
*Anesth Analg* 2001; 92:1538-1542
36. Dougherty, PM., Willis, WD.:  
Enhancement of spinothalamic neuron responses to chemical and mechanical stimuli following combined micro-iontophoretic application of N-methyl-D-aspartic acid and substance P.  
*Pain* 1991; 47:85-93
37. Dralle, H., Machens, A., Brauckhoff, M., Ukkat, J., Sekulla, C., Nguyen-Thanh, P., Lorenz, K., Grimm, O.:  
Chirurgie der Schilddrüsenkarzinome.  
*Onkologie* 2005; 11:58-69
38. Duthie, D.:  
Remifentanil and tramadol.  
*Br J Anaesth.* 1998; 81:51-57
39. Eberhart, LH., Krank, P., Buendgen, W., Simon, M., Geldner, G., Wulf, H., Celik, I.:  
Entwicklung und Evaluation eines neuen Instruments zur Patientenbeurteilung in der perioperativen Phase (PPP-Fragebogen).  
*Anästh Intensivmed* 2004; 45:436-445

40. Eger, E.:  
Physicochemical properties and pharmacodynamics of desflurane.  
*Anaesthesia* 1995; 50:3-8
41. Exner, V., Keel, P.:  
Erfassung der Behinderung bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen.  
*Schmerz* 2000; 14:392-400
42. Feifel, G., Thurmayr, R.:  
Zur klinischen Objektivierung der analgetischen Wirkung von Pharmaka bei postoperativen Schmerzen.  
*Anaesthesist* 1970; 19:369-373
43. Feldman, HI., Kinnman, JL., Berlin, JA., Hennessy, S., Kimmel, SE., Farrar, J., Carson, JL., Strom, BL.:  
Parenteral ketorolac: the risk for acute renal failure.  
*Ann Intern Med* 1997; 126:193-199
44. Flouvat, B., Leneveu, A., Fitoussi, S., Delhotal-Landes, B., Gendron, A.:  
Bioequivalence study comparing a new paracetamol solution for injection and propacetamol after single intravenous infusion in healthy subjects  
*Int J Clin Pharmacol Ther* 2004; 42:50-57
45. Flower, RJ., Vane, JR.:  
Inhibition of prostaglandin synthetase in brain explains the anti-pyretic activity of paracetamol (4-acetamidophenol).  
*Nature* 1972; 240:410-411
46. Gabriel, SE., Jaakkimainen, L., Bombardier, C.:  
Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis.  
*Ann Intern Med* 1991; 115:787-796
47. Gan, TJ., Joshi, GP., Zhao, SZ., Hann, DB., Cheung, RY., Chen, C.:  
Presurgical intravenous parecoxib sodium and follow-up oral valdecoxib for pain management after laparoscopic cholecystectomy surgery reduces opioid requirements and opioid-related adverse effects.  
*Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48:1194-1207
48. Gierse, JK., McDonald, JJ., Hauser, SD., Rangwala, SH., Kobolt, CM., Seibert, K.:  
A single amino acid difference between cyclooxygenase-1 (COX-1) and -2 (COX-2) reverses the selectivity of COX-2 specific inhibitors.  
*J Biol Chem* 1996; 271:15810-15814
49. Gillies, GW., Kenny, GN., Bullingham, RE., McArdle, CS.:  
The morphine sparing effect of ketorolac tromethamine. A study of a new, parenteral non-steroidal anti-inflammatory agent after abdominal surgery.  
*Anaesthesia* 1987; 42:727-731

50. Gilron, I., Milne, B., Hong, B.:  
Cyclooxygenase-2 inhibitors in postoperative pain management.  
*Anesthesiology* 2003; 99:1198-1208
51. Glass, PS., Hardmann, D., Kamiyama, Y., Quill, TJ., Marton, G., Donn, KH.,  
Grosse, CM., Hermann, D.:  
Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting  
opioid: remifentanil (GI87084B).  
*Anesth Analg* 1993; 77:1031-1040
52. Gozal, Y., Shapira, SC., Gozal, D., Magora, F.:  
Bupivacaine wound infiltration in thyroid surgery reduces postoperative pain and  
opioid demand.  
*Acta Anaesthesiol Scand* 1994; 38:813-815
53. Grott, M., Dikstein, S., Sulman, FG.:  
Additive and augmentative synergism between analgesic drugs.  
*Arch Int Pharmacodyn Ther* 1965; 155:365-372
54. Grundgesetz, 41. Auflage 2007  
Beck – Texte im deutschen Taschenbuchverlag
55. Guignard, B., Bossard, AE., Coste, C., Sessler, DI., Lebrault, C., Alfonsi, P.,  
Fletcher, D., Chauvin, M.:  
Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanil increases postoperative pain  
and morphine requirement.  
*Anesthesiology* 2000; 93:409-417
56. Gupta, A., Stierer, T., Zuckermann, R., Sakima, N., Parker, S., Fleisher, L.:  
Comparison of recovery profile after ambulatory anesthesia with propofol,  
isoflurane, sevoflurane and desflurane: A systematic review.  
*Anesth Analg* 2004; 98:632-41
57. Hawkey CJ.:  
Cox-2 inhibitors.  
*Lancet* 1999; 353:307-314
58. Heitmann, HB., Drechsel, U., Herpfer, G., Zindler, M.:  
Die Wirkung von Piritramid (Dipidolor<sup>®</sup>) auf die Regulation der Atmung und die  
orthostatische Stabilität des Kreislaufs.  
*Anaesthesist* 1970; 19:152-155
59. Hla, T., Bishop-Baley, D., Liu, CH., Schaefer, HJ., Trifan, UC.:  
Cyclooxygenase-1 and -2 isoenzymes.  
*Int J Biochem Cell Biol* 1999; 31:551-557
60. Hoffmann, C.:  
COX-2 in Brain and Spinal Cord – Implications for Therapeutic Use  
*Curr Med Chem* 2000; 7:1113-1120

61. Hubbard, RC., Naumann, TM., Traylor, L., Dhadda, S.:  
Parecoxib sodium has opioid-sparing effects in patients undergoing total knee arthroplasty under spinal anaesthesia.  
*Br J Anaesth* 2003; 90:166-172
62. Hyllested, M., Jones, S., Pedersen, JL., Kehlet, H.:  
Comparative effect of paracetamol, NSAIDs or their combination in postoperative pain management: a qualitative review.  
*Br J Anaesth* 2002; 88:199-214
63. Insel, PA.:  
Analgesic-antipyretic and anti-inflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In: Goodman & Gilman, eds. *The pharmacological basis of therapeutics*.  
McGraw Hill, 9<sup>th</sup> edition, 1996; 617-657
64. Jain, KK.:  
Evaluation of intravenous parecoxib for the relief of acute post-surgical pain.  
*Expert Opin Investig Drugs* 2000; 11:2717-2723
65. Jensen, MP., Karoly, P., Braver, S.:  
The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods  
*Pain* 1987; 27:117-126
66. Jhaveri, R., Joshi, P., Batenhorst, R., Baugham, V., Glass, P.:  
Dose comparison of remifentanyl and alfentanil for loss of consciousness.  
*Anesthesiology* 1997; 87: 253-259
67. Kamei, D., Yamakawa, K., Takegoshi, Y., Mikami-Nakanishi, M., Nakatani, Y., Oh-ishi, S., Yasui, H., Azuma, Y., Hirasawa, N., Ohuchi, K., Kawaguchi, H., Ishikawa, Y., Ishii, T., Uematsu, S., Akira, S., Murakami, M., Kudo, I.:  
Reduced pain hypersensitivity and inflammation in mice lacking microsomal prostaglandin E Synthase-1.  
*J Biol Chem* 2004; 279:33684-33695
68. Kay, B.:  
A clinical investigation of piritramide in the treatment of postoperative pain.  
*Br J Anaesth* 1971; 43:1167-1171
69. Kehlet, H., Rung, GW., Callesen, T.:  
Postoperative opioid analgesia: time for a reconsideration.  
*J Clin Anesth* 1996; 8:441-445
70. Koblin, DD.:  
Characteristics and implications of desflurane metabolism and toxicity.  
*Anesth Analg* 1992; 75:10-16
71. Kranke, P., Morin, AM., Roewer, N., Eberhart, LH.:  
Patients's global evaluation of Analgesia and safety of injected Parecoxib for postoperative pain: a quantitative systematic review.  
*Anesth Analg* 2004; 99:797-806

72. Krimmer, H., Bruch, HP., Hoffmann, G., Sprotte, G., Lloyd, J.:  
Comparison of the respiratory effects of ketorolac and morphine in postoperative analgesia.  
Curr Ther Res 1994; 55:1293-1303
73. Krshna, S., Hughes, LF., Lin, SY.:  
Postoperative hemorrhage with Nonsteroidal Anti-inflammatory drug use after tonsillectomy.  
Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2003; 123:1086-1089
74. Lacoste, L., Thomas, D., Kraimps, JL., Chabin, M., Ingrand, P., Barbier, J., Fuscuardi, J.:  
Postthyroidectomy analgesia: morphine, buprenorphine, or bupivacaine?  
J Clin Anesth. 1997; 9:189-193
75. Lehmann, KA., Grond, S., Hempel, V.:  
Medikamentöse Verfahren zur postoperativen Schmerztherapie.  
Anästh Intensivmed 1993; 34:303-311
76. Lehmann, KA., Tenbuhs, B., Hockle, W.:  
Patient-controlled analgesia with piritramid for the treatment of postoperative pain.  
Acta anaesthesiol Belg 1986; 37:247-257
77. Lesna, M., Watson, MJ., Douglas, AP., Hamly, AN., James, O.:  
Toxicity of paracetamol.  
Lancet 1976; 1:196
78. Lewin, GR., Rueff, A., Mendell, LM.:  
Peripheral and central mechanism of NGF-induced hyperalgesia.  
Eur J Neurosci. 1994; 6:1903-1912
79. Loscar, M., Conzen, P.:  
Volatile Anästhetika.  
Anaesthesist 2004; 2:183-195
80. McMahon, SB.:  
NGF as a mediator of inflammatory pain.  
Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 1996; 29:431-440
81. Meissel, R.:  
Postoperative Schmerztherapie.  
Pharmazie in unserer Zeit 2002; 31:70-73
82. Merlie, JP., Fagan, D., Mudd, J., Needleman, P.:  
Isolation and characterization of the complementary DNA for sheep seminal vesicle prostaglandin endoperoxide synthase (cyclooxygenase).  
J Biol Chem 1988; 263:3550-3

83. Merskey, H., Bogduk, N.:  
Classification of chronic pain: Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms, 2<sup>nd</sup> edition.  
IASP Press (1994), Seattle
84. Moller, PL., Juhl, GI., Payen-Champenois, C., Skoglund, LA.:  
Intravenous Acetaminophen (Paracetamol): Comparable analgesic efficacy, but better local safety than its prodrug Propacetamol, for postoperative pain after third molar surgery.  
Anesth Analg 2005; 101:90-96
85. Myoshi, HR., edited by Loeser, JD., Turk, D., Chapman, CR., Butler, S.:  
Systemic nonopioid analgesics, Bonica's Management of Pain, 3<sup>rd</sup> edition.  
Williams & Wilkins, (2001) 1667-81.
86. Nussmeier, NA., Whelton, AA., Brown, MT., Joshi, GP., Langford, RM., Singla, NK., Boyce, SW., Verburg, KM.:  
Safety and efficacy of the cyclooxygenase-2 inhibitors Parecoxib and Valdecoxib after noncardiac surgery.  
Anesthesiology 2006; 104:518-526
87. Nussmeier, NA., Whelton, AA., Brown, MT., Langford, RM., Hoeft, A., Parlow, JL., Boyce, SW., Verburg, KM.:  
Complications of the COX-2 inhibitors Parecoxib and Valdecoxib after cardiac surgery.  
N Engl J Med 2005; 352:1081-1091
88. Ogilvie-Harris, DJ., Bauer, M., Corey, P.:  
Prostaglandin inhibition and the rate of recovery after arthroscopic meniscectomy: A randomised double-blind prospective study.  
J Bone Joint Surg Br 1985; 67:567-571
89. Pedersen, SH., Douville, LM., Eberlein, TJ.:  
Accelerated surgical stay programs. A mechanism to reduce health care costs.  
Ann Surg 1994; 219:374-381
90. Pellegrino, ED.:  
The clinical ethics of pain management in the terminally ill.  
Hosp Formul 1982; 17:1493-1496
91. Perttunen, K., Kalso, E., Heinonen, J., Salo, J.:  
I.V. diclofenac in post-thoracotomy pain.  
Br J Anaesth 1992; 68:474-480
92. Pini, LA., Sandrini, M., Vitale, G.:  
The antinociceptive action of paracetamol is associated with changes in the serotonergic system in the rat brain.  
Eur J Pharmacol 1996; 308:31-40

93. Place, RJ., Coloma, M., White, PF., Huber, PJ., Van Vlymen, J., Simmang, CL.:  
Ketorolac improves recovery after outpatient anorectal surgery.  
Dis Colon Rectum 2000; 43:804-808
94. Power, I., Noble, DW., Douglas, E., Spene, AA.:  
Comparison of the respiratory effects of ketorolac and morphine sulphate for pain relief after cholecystectomy.  
Br J Anaesth 1990; 65:448-455
95. Raja, SN., Meyer, RA., Campbell, JN.:  
Peripheral mechanism of somatic pain.  
Anesthesiology 1988; 68:571-590
96. Rasmussen, GL., Steckner, K., Hogue, C., Torri, S., Hubbard, RC.:  
Intravenous parecoxib sodium for acute pain after orthopedic knee surgery.  
Am J Orthop 2002; 31:336-343
97. Rawlins, MD., Henderson, DB., Hijab, AR.:  
Pharmacokinetics of Paracetamol (Acetaminophen) after Intravenous and Oral Administration.  
Drugs 2003; 63: Spec No 2:5-13
98. Saarne, A.:  
Clinical evaluation of the new analgesic Piritramide.  
Acta Anaesthesiol Scand 1969; 13:11-19
99. Silverstein, FE., Faich, G., Goldstein, JL.:  
Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal antiinflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study.  
JAMA 2000; 284: 1247-1255
100. Simon, LS., Weaver, Al., Graham, DY., Kivitz, AJ., Lipsky, PE., Hubbard, RC., Isakson, PC., Verburg, KM., Yu, SS., Zhao, WW., Geis, GS.:  
Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial.  
JAMA 1999; 282:1921-1928
101. Steffen, P., Opderbeck, S., Seeling, W.:  
Reduktion des postoperativen Opioidbedarfs durch die perioperative Gabe von Naproxen.  
Schmerz 1993; 7:167-173
102. Steffen, P., Seeling, W.:  
Grundlagen, Gefahren und Anwendungsprinzipien der patientenkontrollierten Analgesie (PCA).  
Klinikerarzt 1996; 25:11-16
103. Steffen, P., Wiedemann, S., Georgieff, M., Hähnel, J., Treiber, H., Seeling, W.:  
Kombinierte intravenöse Gabe von Diclofenac und Azapropazon zur postoperativen Analgesie.  
Schmerz 1994; 8:235-242

104. Strom, BL., Berlin, JA., Kinman, JL., Spitz, PW., Hennessy, S., Feldman, H., Kimmel, S., Carson, JL.:  
Parenteral ketorolac and risk of gastrointestinal and operative site bleeding. A postmarketing surveillance study.  
JAMA 1996; 275:376-382
105. Swan, SK., Rudy, DW., Lasseter, KC., Ryan, CF., Buechel, KL., Lambrecht, LJ., Pinto, LB., Dilzer, SC., Obrda, O., Sundblad, KJ., Gumps, CP., Ebel, DL., Quan, H., Larson, PJ., Schwartz, JL., Musliner, TA., Gertz, BJ., Brater, DC., Yao, SL.:  
Effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal function in elderly persons receiving a low-salt diet.  
Ann Intern Med 2000; 133:1-9
106. Thompson, JP., Rowbotham, DJ.:  
Remifentanyl – an opioid for the 21<sup>st</sup> century.  
Br J Anaesth, 1996; 76:341-343
107. Turner, JA., Deyo, RA., Loeser, JD., Von Korff, M., Fordyce, WE.:  
The importance of placebo effects in pain treatment and research.  
JAMA 1994; 271:1609-1614
108. Vane, JR:  
Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs.  
Nat New Biol 1971; 231:232-235
109. Vane, JR., Bakhle, YS., Botting, RM.:  
Cyclooxygenases 1 and 2.  
Ann Rev Pharmacol Toxicol 1998; 38:97-120
110. White, PF.:  
Changing Role of COX-2 Inhibitors in the Perioperative Period: Is Parecoxib Really the Answer?  
Anesth Analg 2005; 100:1306-1308
111. Woolf, CJ., Chong, MS.:  
Preemptive analgesia - treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization.  
Anesth Analg 1993; 77:362-379
112. Yasuda, N., Lockhart, SH., Eger, EI. 2nd, Weiskopf, RB., Johnson, BH., Freire, BA., Fassoulake, A.:  
Kinetics of desflurane, isoflurane, and halothane in humans.  
Anesthesiology 1991; 74:489-498
113. Yasuda, N., Targ, AG., Eger, EI. 2nd.:  
Solubility of I-653, sevoflurane, isoflurane, and halothane in human tissues.  
Anesth Analg 1989; 69:370-373



- 
114. Zhou, TJ., Tang, J., White, PF.:  
Propacetamol versus Ketorolac for treatment of acute postoperative pain after total hip or knee replacement.  
Anesth Analg 2001; 92:1569-1575
115. Zinganell, K., Hempel, K.:  
Vereinbarungen des Berufsverbandes Deutscher Anästhesisten und des Berufsverbandes Deutscher Chirurgen zur Organisation der postoperativen Schmerztherapie.  
Chirurg BDC 1992; 31:232

## 7 Anhang

### 7.1 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Damen und Herren

Adamkiewicz, Aumüller, Basler, Baum, Barth, Becker, Benes, Berger, Bertalanffy, Beul, Bien, Boudriot, Busch, Cetin, Christiansen, Czubayko, Daut, del Rey, Duda, Eilers, Feuser, Fritz, Funck, Gemsa, Gerdes, Geus, Gotzen, Griss, Grimm, Grzeschik, Gudermann, Happle, Hasilik, Hellinger, Hellwig, Hertl, Herzum, Hesse, Hinrichs, Hofmann, Hörle, Hoyer, Huber, Jungclas, Kalder, Klaus, Klenk, Klose, Koch, Koolman, König, Krause, Kretschmer, Krieg, Kroll, Kühn, Lammel, Lengsfeld, Likoyiannis, Lang, Langer, Lill, Lohoff, Lotz, Löffler, Maisch, Mandrek, Mann, McGregor, Meier, Mennel, Moll, Moosdorf, Müller, Mutters, Nachtigall, Neubauer, Oertel, Olbert, Reinalter, Remschmidt, Renz, Rothmund, Röhm, Röper, Schäfer, Schäfer, Schierl, Schmidt, Schmitz, Schnabel, Schneyer, Schultz, Schwarz, Seitz, Sekundo, Seyberth, Steiniger, Stiletto, Stempel, Studer, Sundermeyer, Sure, Suske, Thomas, Varga, Vogelmaier, Vogt, Vohland, Voigt, Wagner, Weihe, Werner, Westermann, Wilhelm, Wilke, Wirth, Wulf

In Kassel die Herren

Hauenstein, Heyden, Kaiser, Lörke, Mai, Schlangmann, Siebert, Träger

## 7.2 Danksagung

Ich bedanke mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. Hinnerk Wulf aus der Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie, für die Bereitstellung des Themas, die fachliche sowie geduldige Betreuung und Durchsicht der Arbeit.

Besonderer Dank gilt dem gesamten Team des Aufwachraums der Universitätsklinik Marburg für die Einarbeitung und die außergewöhnlich nette Arbeitsatmosphäre.

Ich möchte ebenfalls für die hervorragende Zusammenarbeit Thilo Koch, für die Einarbeitung sowie Bewältigung aufgetretener Schwierigkeiten, Frau Struwe aus der Prämedikationsambulanz für ihre große Ausdauer bei der Rekrutierung von Studienkandidaten, Christian Arndt für die statistische Beratung sowie Moritz Brandis und Lenard Fehrensens für die in jeglicher Hinsicht gewährte Unterstützung, danken.

Meiner Familie danke ich für die kontinuierliche Unterstützung und Motivation.

Schließlich gebührt ausdrücklicher Dank Daniel Heise für seine kritischen Anmerkungen und intensive Begleitung meiner Dissertation.

