Universitätsklinikum für Anästhesiologie
Klinikum der Universität Ulm
Sektion Schmerztherapie: PD Dr. P. Steffen
(Leiter: Prof. Dr. Dr. h. c. M. Georgieff)

Perioperative Evaluation der analgetischen Wirksamkeit von Parecoxib (Dynastat®) bei muskuloskelettalen Eingriffen mittels der patientenkontrollierten Analgesie

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Susen Schwabe-Häußler
Leipzig
2014

Amtierender Dekan:	Prof. Dr. rer. nat. Th. Wirth
1. Berichterstatter:	PD Dr. P. Steffen
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Ch. Dehner
Tag der Promotion:	15.01.2016

meiner Mutter Beate Schwabe gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis III

1. Einleitung 1

1.1 Unterscheidung verschiedener Schmerzarten 1

1.2 Historische Entwicklung 2

1.3 Aktueller Wissensstand 4

1.4 Fragestellung und Zielsetzung 5

2. Patienten und Methoden 6

2.1 Rahmenbedingungen 6

2.2 Patientenselektion 6

2.3 Randomisierung 7

2.4 Patientenaufklärung und Prämedikation 8

2.5 Narkoseführung 10

2.6 Postoperative Phase 11

2.7 Auswertung der Ergebnisse 14

3. Ergebnisse 16

3.1 Anzahl der Patienten 16

3.2 Art und Häufigkeit der durchgeführten Operationen 17

3.3 Algesimetrie 19

3.4 Opioidverbrauch 22

3.5 Nebenwirkungen 24

3.6 Hämodynamik 24

3.7 Labor 25

4. Diskussion 26

4.1 Diskussion der Methode 26

4.1.1 Die Patienten 26

4.1.2 Prämedikation 28

4.1.3 Die Narkose 29

4.1.4 Die perioperative Schmerztherapie mit nicht-steroidalen Antiphlogistika 29
4.1.4.1 Parecoxib (Dynastat®) 32
4.1.5 Die perioperative Schmerztherapie mit Piritramid 35
4.1.6 Die perioperative Schmerztherapie mit einer Kombination von nichtsteroidalen Antiphlogistika mit Opioiden 36
4.1.7 Die Patientenkontrollierte Analgesie 37
4.1.8 Algesimetrie 38
4.2 Diskussion der Ergebnisse 39
4.2.1 Die Nebenwirkungen 39
4.2.2 Die Algesimetrie 39
4.2.3 Der postoperative Analgetikaverbrauch 40

5. Zusammenfassung 41

6. Literaturverzeichnis 42

Danksagung V
Lebenslauf VI

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ADP	Adenosindiphosphat
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANV	Akutes Nierenversagen
Anä-Zeit	Anästhesiezeit
APPROVe Studie	Adenomatous Polyp PRevention On Vioxx Studie
ASA	American Society of Anesthesiologists
AWR	Aufwachraum
cm	Zentimeter
COX	Cyclooxygenase
Dipid.	Piritramid (Dipidolor ®)
EMA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (Europäische Arzneimittel-Agentur)
FiO2	Inspiratorische Sauerstofffraktion
γ-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
h	Stunde
HNO	Hals-Nasen-Ohren
Hb	Hämoglobin
Hf	Herzfrequenz
Hk	Hämatokrit
i.v.	Intravenöse Applikation
i.m.	Intramuskuläre Applikation
ITN	Intubationsnarkose
kg	Kilogramm
LaMa	Larynxmaske
mg	Milligramm
min	Minute
NaCl	Natriumchlorid
NRS	Numeric Rating Scale (Numerische Ratingskala)
n.s.	Nicht signifikant

NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drug (Nichtsteroidale Antiphlogistika)
OP	Operation
p	Signifikanz
PCA	Patient-controlled Analgesia (Patientenkontrollierte Analgesie)
PCIA	Patientenkonrollierte intravenöse Analgesie
PONV	Postoperative nausea and vomiting (postoperative Übelkeit und Erbrechen)
Postop	Postoperativ
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
RR	Blutdruck (Messung nach Riva Rocci)
SpO2 %	Partielle Sauerstoffsättigung
Sx	Standardabweichung
Tab.	Tabelle
TEP	Totalendoprothese
USS	Universal Spine System
VAS	Visuelle Analogskala
Verbr.	Verbrauch
VIGOR	Vioxx GI Outcome Research
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
x	Mittelwert

1. Einleitung

In Deutschland werden laut dem statistischen Bundesamt „Krankenhauspatienten“ aus dem Jahr 2010 jedes Jahr ca. 14,9 Millionen operative Eingriffe durchgeführt. Die damit verbundene postoperative Schmerztherapie zählt zu den wichtigsten interdisziplinären Aufgaben von Anästhesie und Chirurgie. Eine insuffiziente Schmerztherapie kann schwerwiegende Komplikationen zur Folge haben. Die Patienten sind postoperativ länger nicht mobilisierbar und halten eine Schonatmung ein, um weniger Schmerzen zu verursachen. Daraus resultiert eine erheblich gesteigerte Anzahl an Patienten, die eine behandlungswürdige Pneumonie entwickelt. Wenn jedoch die Schmerzen ausreichend behandelt werden, steigt das Wohlempfinden der Patienten. Somit ist eine frühe Mobilisation möglich, die Dauer des Krankenhausaufenthaltes ist kürzer und letztlich die Mortalität geringer. Darüber hinaus geben 20% der Patienten mit chronischen Schmerzen als Ursache nicht ausreichend behandelte starke postoperative Schmerzen an. Durch die effektive Behandlung postoperativer Schmerzen kann bei einem Teil der Patienten die Entwicklung eines chronischen Schmerzsyndroms verhindert werden [102]. Dies führt zu einer Kostenersparnis in unserem Gesundheitssystem [4, 6, 48, 74].

Um diese negativen Begleiteffekte zu beheben, bedient man sich verschiedener schmerztherapeutischer Maßnahmen, wobei in erster Linie die medikamentöse Form Anwendung findet.

1.1 Unterscheidung verschiedener Schmerzarten

In der modernen Schmerztherapie werden verschiedene Arten von Schmerz unterschieden.

Die Dauer der Schmerzen spielt bei der Unterscheidung von akuten und chronischen Schmerzen eine Rolle. Der akute Schmerz tritt nur kurzfristig zum Beispiel bei Sportverletzungen auf oder auch im Rahmen von Operationen. Dieser Schmerz gilt als Warnsignal des Körpers und lässt sich häufig problemlos mit den freiverkäuflichen Schmerzpräparaten beheben. Halten die Schmerzen jedoch über einen längeren Zeitraum von mehreren Monaten an, hat dieser seine eigentliche

Funktion verloren und man spricht von einem chronischen Schmerz. Um diese erfolgreich zu therapieren ist meist ein multimodaler Ansatz erforderlich.
Eine weitere Einteilung der Schmerzen unterscheidet den somatischen vom neuropathischen Schmerz. Der somatische Schmerz ist typischerweise vom Charakter her dumpf bis stechend. Er wird in einen Oberflächen- und einen Tiefenschmerz unterteilt. Während der oberflächliche mit der Haut in Verbindung gebracht wird, geht der tiefe mit der Skelettmuskulatur, den Knochen, den Gelenken, den Sehnen und den Faszien einher. Der viszerale Schmerz wird ebenfalls dem somatischen Schmerz zugeordnet, der bei Überdehnung von Hohlorganen, Mangeldurchblutung oder Entzündungen entsteht. Er wird als eher krampfartig an- und abschwellend empfunden. Ein typisches Beispiel hierfür ist eine Nierenkolik. Der neuropathische Schmerz hingegen wird von Patienten als brennend oder einschießend elektrisierend empfunden und entsteht durch direkte Schäden am Nervensystem, wie dies z.B. bei einer diabetischen Neuropathie, sowie bei Querschnittsläsionen als auch manchmal nach Apoplexen der Fall ist.

Bei der hier vorliegenden Untersuchung steht der akute, somatische Schmerz im Vordergrund. Um diese Schmerzen erfolgreich zu therapieren, werden Nicht-Opioid-Analgetika wie beispielsweise die sauren nicht-steroidalen Antiphlogistika verwendet. Zu den am häufigsten gebrauchten Substanzen dieser Klasse zählen beispielsweise Acetylsalicylsäure, Diclofenac und Ibuprofen.

1.2 Historische Entwicklung

Vorgänger der nicht-steroidalen Antiphlogistika wurden schon in Form der Weidenrinde bereits in der Antike gegen Fieber und Schmerzen eingesetzt. Aus dieser wurde im 19. Jahrhundert Salicin isoliert, von der Firma Bayer in reiner Form hergestellt und unter dem Namen Aspirin auf dem Markt eingeführt.
Erst 1971 erkannte John Vane den Wirkmechanismus dieser Substanz, nämlich die Hemmung der Zyklooxygenase (COX) [98]. Dieses Enzym wandelt die ungesättigte Fettsäure Arachidonsäure in Prostaglandine um. Diese wiederum führen zu einer Sensibilisierung von Nozizeptoren und damit zu einer erhöhten Schmerzempfindlichkeit. Prostaglandin kommt als Gewebshormon in allen

Organsystemen des Körpers vor. So spielt es physiologisch beispielsweise als Prostazyklin (PGI2), Prostaglandin E2 (PGE2) und Thromboxan in Thrombozyten, Endothelzellen, Nierenmark und bei der Magenschleimhautdurchblutung eine wichtige Rolle. Prostaglandin wird aber auch durch Stress, Schmerzen und Entzündungen vermehrt produziert. Die Hemmung des Enzyms Zyklooxygenase führt einerseits über eine verminderte Produktion von proinflammatorischen Prostaglandinen zu einer Schmerzlinderung, andererseits aber auch zu einer Blockade der physiologischen Wirkung der Prostaglandine. Damit erklärt sich auch deren Nebenwirkungsprofil. Brune et. al konnten bereits 1976 zeigen, dass sich „die sauren NSAID“ aufgrund ihrer Eigenschaften vor allem in entzündlichen Geweben anreichern, aber auch in der Niere und im GI-Trakt [13]. Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen sind gastrointestinale Ulzerationen bis hin zu Blutungen, da die zytoprotektive Wirkung in Form einer Vasodilatation der Magenmukosa und einer Hemmung der Magensäureproduktion fehlt. Auch Nierenschädigungen bis hin zum akuten Nierenversagen zählen zu den sehr häufig vorkommenden unerwünschten Wirkungen. Eine weitere relevante Nebenwirkung bezieht sich auf die verminderte Thromboxansynthese. Diese fördert die Thrombozytenaggregation. Bei deren deutlich verminderten Vorkommen, fehlt ein essentieller Bestandteil im Rahmen der Blutgerinnung. 30 Jahre später gelang es, die Schlüsselenzyme der Prostaglandinsynthese molekularbiologisch zu charakterisieren [77]. Seit 1990 sind zwei Isoenzyme der Cyklooxygenase (COX), die konstitutive Cyklooxygenase-1 und die durch Entzündungsmediatoren induzierbare Cyklooxygnase-2 bekannt. Eine Arbeitsgruppe von Needlemann entdeckt diese zweite Isoform der Zyklooxygenase, die bei Gewebetrauma freigesetzt wird [24]. Im Jahr 1996 wurde die DNA genauer untersucht und festgestellt, dass der genetische Unterschied zwischen den Zyklooxygenasen lediglich in einer Aminosäure besteht [26].

In fast allen Geweben kommt die COX-1 unter physiologischen Bedingungen vor. Sie sorgt beispielsweise für eine vermehrte Aggregation von Thrombozyten. Im Nierenmark ist sie für eine bessere Durchblutung verantwortlich. Zudem wird sie in der Magenschleimhaut exprimiert. Auch dort bewirkt sie zum einen für eine Durchblutungsförderung und zum anderen für eine Verminderung der Säuresekretion.

Die COX-2 hingegen ist konstitutiv kaum vorhanden. Durch ein Gewebetrauma kann diese durch die Entzündungsmediatoren TNF-Alpha und Interleukin-1 schnell hoch reguliert werden. Die somit vermehrt vorhandenen Prostaglandine führen zu einer Sensibilisierung von Nozizeptoren und damit zu einer erhöhten Schmerzempfindlichkeit. Aufgrund der Wirkung der COX-2 sollte dieses Enzym für eine optimale Schmerztherapie gehemmt werden. Zu dieser Klasse der COX-2-Hemmer zählt man u.a. Celecoxib, Rofecoxib, Valdecoxib, Etoricoxib und Parecoxib.

1.3 Aktueller Wissensstand

Die selektiven COX-2-Hemmer wurden zur Therapie von entzündungsbedingten Schmerzen, wie sie bei Arthrose und chronischer rheumatoider Arthritis auftreten, entwickelt. Viele Patienten mit diesem Krankheitsbild sind älter und multimorbide, daher ist eine Komedikation v.a. mit Thrombozytenaggregationshemmern oder anderen Antikoagulanzien häufig. Die am häufigsten vorkommenden Nebenwirkungen unter den klassischen NSAID sind gastrointestinale Blutungen. Das Risiko diese zu entwickeln wird durch die Begleitmedikation erhöht. Die ersten Substanzen dieser Klasse Celecoxib und Rofecoxib wurden 1999 in Deutschland zugelassen. Ihre schmerzlindernde Wirkung ist vergleichbar mit denen der klassischen NSAID, aber mit einem günstigeren Nebenwirkungsprofil gerade in Bezug auf gastrointestinale Ulzerationen. Die VIGOR Studie konnte dies für Rofecoxib belegen [8]. Jedoch wurde erst im Jahr 2004 in der gleichen Studie in der Langzeitanwendung ein deutlich erhöhtes Risiko für das Auftreten von kardiovaskulären Komplikationen in der Gruppe für Rofecoxib im Vergleich zur Naproxen-Gruppe gesehen. Als Folge dessen wurde im Oktober 2004 Rofecoxib vom Markt genommen. Weitere 4 Monate später wurden von der EMA weitere Anwendungsbeschränkungen für die COX-2-Hemmer erlassen. Bei Patienten mit Myokardinfarkt und Apoplexie in der Anamnese sind Coxibe seither kontraindiziert. Das oral verfügbare Valdecoxib, bekam im Mai 2003 eine Zulassung zur Behandlung von rheumatoider Arthritis. Doch auch dieses wurde im April 2005 wieder vom Markt genommen, da es bei gleicher schmerzlindernden Wirkung im

Vergleich zu den NSAID schwerwiegende Nebenwirkungen, wie Anaphylaxien, sowie letale Hautreaktionen und Leberversagen hervorgerufen hatte.
Bereits im Jahr 2002 wurde das parenterale Parecoxib, ein Prodrug von Valdecoxib, ausschließlich zur kurzzeitigen postoperativen Schmerztherapie in Deutschland zugelassen. Gastrointestinale Nebenwirkungen sind seltener im Vergleich zur Gruppe der klassischen NSAID. Der Vorteil von Parecoxib gegenüber den klassischen NSAID und den anderen Coxiben ist die Darreicherungsform. Es ist der einzige intravenös zu verabreichende COX-2-Hemmer. Aus diesem Grund kann es gerade im postoperativen Bereich eine entscheidende Rolle spielen, da auf diese Weise eine schnelle Wirkung innerhalb weniger Minuten eintritt. Auch hält deren schmerzlindernder Effekt lange an. Ein weiterer Vorteil zielt auf die fehlende Wirkung auf Thrombozyten ab. Deren Aggregation wird nicht beeinträchtigt, was wiederum vor allem postoperativ ein wichtiger Aspekt in Bezug auf potentielle Nachblutungen ist. Diese könnten bei bestimmten Operationen wie z.B. in der Neurochirurgie, der Kardiochirurgie oder der HNO-Chirurgie schnell lebensbedrohlich werden. Allerdings müssen auch bei diesem Medikament die zuvor genannten Kontraindikationen beachtet werden.

1.4 Fragestellung und Zielsetzung

In einer klinischen Studie an insgesamt 120 Patienten soll die Wirksamkeit von Parecoxib (Dynastat®) im Vergleich zu Placebo untersucht werden. Parecoxib bzw. Placebo wird dazu perioperativ intravenös 12-stündlich als Kurzinfusion appliziert. Um auch den Placebo-Patienten eine adäquate Schmerztherapie zukommen zu lassen, erhalten sie alle für 24 h postoperativ Piritramid in Form der patientenkontrollierten Analgesie. Anhand der PCA-Pumpe kann der Opioidverbrauch zu den verschiedenen Zeitpunkten ermittelt werden.
Mit dieser Untersuchung soll die analgetische Wirkung von Parecoxib im Vergleich zu Placebo aufgezeigt werden. Der Verbrauch von Piritramid wird als Vergleichsparameter zwischen den Gruppen verwendet. Letztlich kann dann auch über den unterschiedlichen Opioid-Verbrauch der Verum- und der Placebogruppe aus dem PCA-Gerät auf die Wirksamkeit des Parecoxibs rückgeschlossen werden.

2. Patienten und Methoden

2.1. Rahmenbedingungen

Der Prüfplan der vorliegenden klinischen prospektiven Doppelblindstudie wurde von der Ethikkommission der Universität Ulm geprüft und der Durchführung zugestimmt.
Die Operationen wurden von den Kollegen der unfallchirurgischen Abteilung der Universität Ulm am Klinikbereich Safranberg durchgeführt.

2.2. Patientenselektion

Wir untersuchten 120 männliche und weibliche Patienten im Alter von 18 bis 70 Jahren, an denen Elektiveingriffe der oberen und unteren Extremität (z.B. Metallentfernungen, Arthroskopien) sowie Metallentfernungen nach dorsaler Spondylodese durchgeführt wurden.
Bei der Auswahl der Patienten war es wichtig, dass sie der Risikoklassifizierung ASA I bis III angehören und in der Narkoseaufklärung für eine Allgemeinanästhesie eingewilligt hatten. Geplante Regionalanästhesien führten zum Studienausschluss.
Auch Patienten mit den folgenden Begleiterkrankungen nahmen an der Untersuchung nicht teil:

Organsystem	Erkrankung
Allgemein	• Körpergewicht unter 45 kg • Bekannte Überempfindlichkeit bzw. Allergie gegen Valdecoxib, andere selektive COX-2 Hemmer und gegen Sulfonamide • Alkohol-/Drogen-/Medikamentenabusus • Opioid-Non-Responder • Chronische Analgetikaeinnahme • Präoperative Schmerzen • Schwangerschaft/Stillzeit

Herz / Kreislauf	• Instabiler Kreislauf • Arterielle Hypertonie
Lunge / Atmung	• Asthma bronchiale • Erkrankungen, bei denen eine Dämpfung des Atemzentrums vermieden werden muss
Gastrointestinaltrakt	• Florides gastrointestinales Ulcus
Leber/Galle/Pankreas	• Leberinsuffizienz • Akute hepatische Porphyrie • Akute/ chron. Pankreatitis
Urogenitaltrakt	• Niereninsuffizienz
Stoffwechsel	• Glucose-6-Phophat-Dehydrogenasemangel
ZNS	• Psychiatrische Erkrankung

Nach weiteren Untersuchungen, die im September 2005 erfolgten, hat die EMA die Zulassung der selektiven COX-2-Hemmer weiter eingeschränkt. Die Einnahme von selektiven COX-2 Hemmern ist bei Patienten mit arterieller Hypertonie seither kontraindiziert. Dieses wurde ab diesem Zeitpunkt bei der Auswahl der Patienten berücksichtigt.

2.3. Randomisierung

Mittels eines Computerprogramms für Statistik StatView 4.5-Apple MacIntosh wurde ein Randomisierungsplan erstellt. Dazu wurde die Patientenzahl von 120 in drei gleich große Gruppen von je 40 Patienten aufgeteilt, in Verum 1, Verum 2 und Placebo. Für jeden Patienten wurden vier Flaschen mit je 100ml 0,9% NaCl - Lösung vorbereitet. Entweder waren sie unverändert, somit Placebo, oder es waren 40 mg Parecoxib-Natrium darin gelöst. Nach außen hin waren die Flaschen nicht voneinander zu unterscheiden.
Bei allen Patienten erfolgte die erste Gabe der Studienmedikation ca. eine Stunde präoperativ, die zweite Gabe ca. eine halbe Stunde vor OP Ende, die dritte Gabe zehn Stunden postoperativ und die letzte Studienmedikation 22 Stunden postoperativ. In der Gruppe Verum 1 (V1) war die erste Dosierung (V1D1) Parecoxib, die zweite Gabe (V1D2) Placebo, während dies in der Gruppe Verum 2

(V2) umgekehrt der Fall war, d.h. die präoperative Gabe Placebo (V2D1), die intraoperative Gabe Verum (V2D2). Bei Verum 1 und 2 waren die zehn und 22-Stunden Gabe Parecoxib. Die Placebo Gruppe (P) erhielt bei allen vier Dosierungen unveränderte 0,9% NaCl – Lösung (siehe Tabelle 1).

Die Unterscheidung der Verumgruppe in eine Verum 1 – und eine Verum 2-Gruppe erfolgte mit der Absicht zu untersuchen, ob durch den Zeitpunkt der 1. Verumgabe (präoperativ = vor dem chirurgischen Trauma) oder vor Ende der OP (nach dem chirurgischen Trauma) der postoperative Analgetikabedarf beeinflusst wird. Diese Fragestellung der präemptiven Analgesie wurde in einer zweiten Promotionsarbeit diskutiert.

Der Randomisierungsplan war für die Dauer der Studie nicht einsehbar, da diese Studie doppelblind durchgeführt wurde. Dieser Plan wurde bei einem Mitarbeiter der Universitätsklinik Ulm in der Abteilung für Anästhesie deponiert, der nicht in die Betreuung der Patienten eingebunden war. Bei Eintreten eines Zwischenfalles wäre über diesen eine Entblindung der betreffenden Patienten möglich gewesen.

Tab. 1: *Übersicht über die Gruppen Verum und Placebo über die Gaben der Studienmedikation zu den einzelnen Zeitpunkten präoperativ, intraoperativ, 10h und 22h postoperativ an Patienten, an denen kleinere unfallchirurgische Eingriffe zwischen Mai 2004 und August 2007 an der Universitätsklinik Ulm durchgeführt wurden. (h = Stunde)*

		Studienmedikation			
		Dosierung 1	Dosierung 2	Dosierung 3	Dosierung 4
		präoperativ	intraoperativ	10 h postoperativ	22 h postoperativ
Gruppe	Verum 1	Parecoxib	Placebo	Parecoxib	Parecoxib
	Verum 2	Placebo	Parecoxib	Parecoxib	Parecoxib
	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo

2.4 Patientenaufklärung und Prämedikation

Am chirurgischen Aufnahmetag wurden die Patienten über die Untersuchung schriftlich und mündlich aufgeklärt. Der genaue Ablauf und die Risiken sowie die Benutzung der PCA-Pumpe als auch die Verwendung der Schmerzskala NRS waren Inhalt dieses Gespräches.

Das Einverständnis zur Teilnahme an der Untersuchung und zur Bearbeitung der erhobenen Daten wurde unabhängig vom Operations- und Narkoseaufklärungsgespräch an diesem Tag schriftlich eingeholt. Das Einverständnis konnte jederzeit widerrufen werden.

Eine Schmerz- und Beschwerdeerfassung, wie Kopfschmerzen, Müdigkeit, Übelkeit erfolgte bei Aufnahme der Patienten. Mit Hilfe der Numerischen Rating Scala wurde das aktuelle Schmerzempfinden bestimmt. Diese Skala reicht von 0 = keine Schmerzen bis 10 = stärkste Schmerzen (Abb.1). Diese Form zur Bestimmung der Schmerzintensität ist Standardverfahren in der klinischen Schmerztherapie.

Präoperativ und 22 Stunden postoperativ wurde venöses Blut abgenommen und im Labor folgende Werte ermittelt: kleines Blutbild, PTT, ALT, Gamma-GT, Kreatinin.

Zur Prämedikation bekamen die Patienten am Abend vor der Operation gegen 22 Uhr Dikaliumclorazepat in einer Dosierung von 20 mg, sowie bei Abruf in den Operationssaal 7,5 mg Midazolam.

10	stärkster Schmerz
9	sehr starker Schmerz
8	starker Schmerz
7	
6	mittelmäßiger Schmerz
5	
4	geringer Schmerz
3	
2	leichtes Ziehen
1	
0	Völlig schmerzfrei

Abb.1: *Numeric Rating Scale*

2.5 Narkoseführung

Die erste Dosierung der Studienmedikation (Placebo oder Verum) erfolgt als Kurzinfusion 1 Stunde präoperativ über eine Venenverweilkanüle. Die Einleitung der Vollnarkose erfolgt mit 0,2 mg Fentanyl und 2 mg/kgKG Propofol. Bei der Intubationsnarkose wurde noch zusätzlich Rocuronium als Muskelrelaxanz verabreicht, während bei der Verwendung einer Larynxmaske darauf verzichtet wurde. Zur Aufrechterhaltung der Narkose wurde Desfluran sowie Remifentanil verwendet. Bei Patienten mit PONV (= postoperative nausea and vomiting) in der Anamnese wurde intraoperativ zusätzlich 4 mg Tropisetron als antiemetische Prophylaxe verabreicht. Ungefähr 30 Minuten vor Operationsende wurde die zweite Dosierung der Studienmedikation als Kurzinfusion verabreicht. Hierdurch wurde gewährleistet, dass beide Verumgruppen V1 und V2 mit einem wirksamen Parecoxibspiegel aus der Narkose aufwachten. Nachdem die operativen

Maßnahmen beendet wurden, wurde die Narkose ausgeleitet und die Extubation bei ausreichender Spontanatmung durchgeführt.

2.6 Postoperative Phase

Unmittelbar nach Operationsende wurden die Patienten im Aufwachraum für ca. 1-2 Stunden überwacht. Hier wurde gleich nach Eintreffen eine PCA-Pumpe (Modell: PCA Graseby 3300) (vgl. Abb. 2) über ein Y-Stück mit Rückschlagventil an die bereits liegende Venenverweilkanüle angeschlossen. Das Gerät wurde mit einer 50 ml Perfusorspritze bestückt, welche Piritramid in einer Dosierung von 1,5 mg/ml enthielt. Die Programmierung der Basisparameter der Pumpe war folgende:

Konzentration:	1,5 mg/ml somit 75 mg/50ml;
Bolusmenge pro Anforderung:	2 mg
Bolusdauer:	3 min
Sperrzeit:	0 min im Aufwachraum, 15 min auf Station
Kontinuierliche Infusion:	0 mg

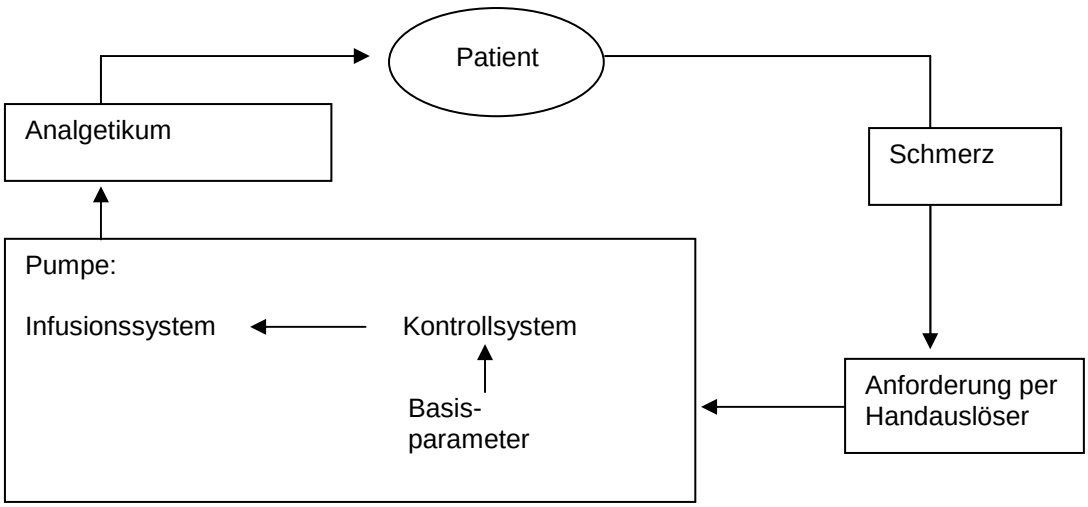

Abb. 2: *Schema der PCA-Pumpe (PCA = Patient-controlled Analgesia, min = Minute, mg = Milligramm) und Definition der Basisparameter: (Bolusmenge pro Anforderung: 2 mg; Bolusdauer: 3 min, Sperrzeit: 0 min im Aufwachraum, 15 min auf Station, Kontinuierliche Infusion: 0 mg)*

Die Patienten sollten ihr Schmerzniveau nun für die nächsten 24 Stunden mit Hilfe des PCA-Gerätes so titrieren, dass sie nur geringe, gut erträgliche Schmerzen hatten, welches einem Niveau von 3 oder weniger auf der Schmerzskala entspricht (vgl. Abb. 1)

Ab Beginn der Aufwachraumzeit, sowie 10 min, 20 min, 1 Stunde, 2, 4, 6,10, 22 und 24 Stunden postoperativ wurde pulsoxymetrisch die Sauerstoffsättigung, die Herzfrequenz, der Blutdruck, die Schmerzintensität laut NRS und der Piritramidverbrauch ermittelt. Sowohl nach 10 Stunden als auch nach 22 Stunden wurde zusätzlich die dritte bzw. die vierte Studienmedikation verabreicht.

Eine zeitliche Gesamtübersicht über das Ablaufschema der Untersuchung zeigt Abbildung 3.

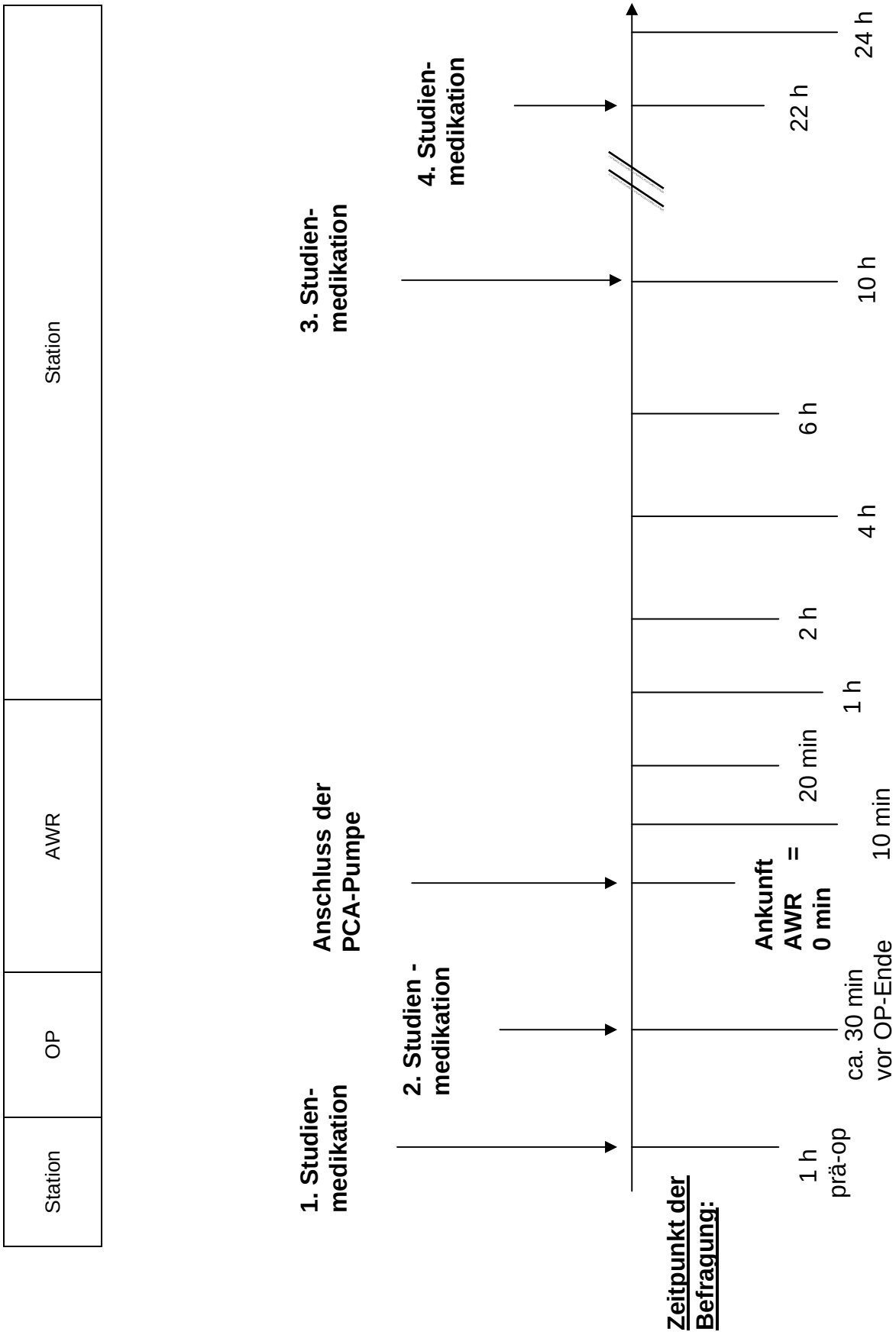

Abb. 3: *Ablaufschema der Untersuchung (OP= Operation, prä-op = präoperativ, AWR = Aufwachraum, PCA = Patient-controlled Analgesia)*

2.7 Auswertung der Ergebnisse

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem Mann Whitney U Test und dem Chi Quadrat Test.

Der Mann Whitney U Test vergleicht zwei verschiedene Gruppen, in diesem Fall Verum und Placebo miteinander. Dieser Test gilt für unverbundene Stichproben, wie die biometrischen Daten, die Anästhesiedauer, die OP-Dauer, den Schmerzscore und den Opioidverbrauch.

Der Chi Quadrat Test untersucht die qualitativen Merkmale zwei verschiedener Gruppen, wiederum Verum und Placebo, auf ihre Unabhängigkeit, z.B. das Geschlecht, die ASA-Klassifikation und die Nebenwirkungen. Die Irrtumswahrscheinlichkeit wurde mit einer Signifikanz von $p \leq 0,05$ angenommen.

Die statistischen Berechnungen wurden mit dem Programm StatView 4.5 für Apple Macintosh durchgeführt.

Um die Zielgrößen dieser Studie, Schmerzscore und Opioidverbrauch besser zu veranschaulichen, wurden diese graphisch mittels Box-Whisker-Plots dargestellt (vgl. Abb. 4). Die Daten innerhalb der Box zeigen die mittleren 50% der erhobenen Daten. Die Grenze nach oben ist das obere Quartil, oder auch als 75-tes Percentil bezeichnet, die Grenze nach unten entspricht dem unteren Quartil oder auch 25-tes Percentil genannt. Der Median teilt den Datensatz in zwei Hälften, d.h. dieser entspricht dem Bereich, in dem sich die Hälfte der erhobenen Daten befinden. Die Daten innerhalb der Box werden als Interquartilsbereich bezeichnet. Die Antennen, oder auch Whisker genannt, beschreiben die Daten, außerhalb der Box, nach oben bis zum 90. Percentil und nach unten hin bis zum 10. Percentil. Insgesamt kann man aus dieser Grafik die wichtigsten Eigenschaften einer Verteilung wie Zentrum, Streuung, Symmetrie und Schiefe erkennen.

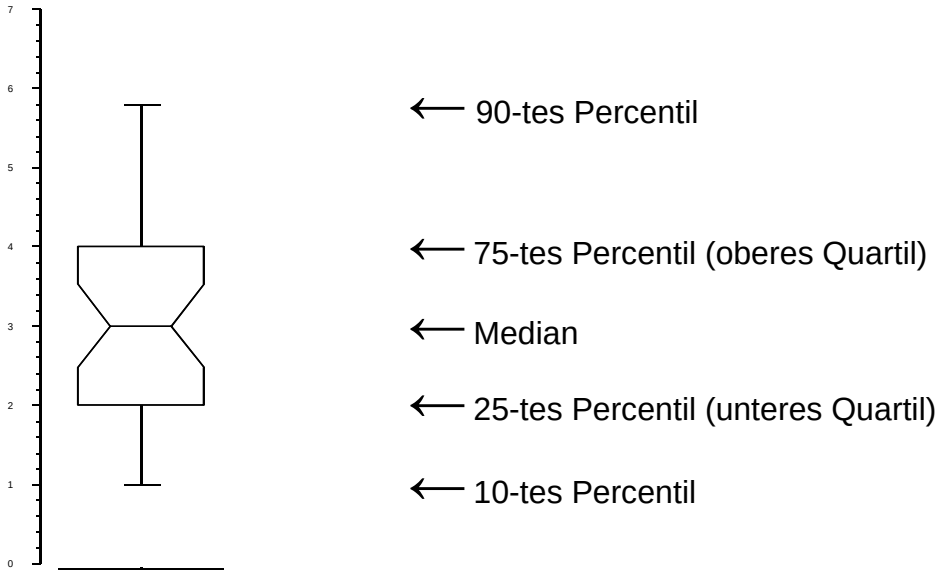

Abb. 4: *Erklärung eines Box-Whisker-Plots*

3. Ergebnisse

3.1 Anzahl der Patienten

In die Untersuchung wurden insgesamt 120 Patienten aufgenommen. Zusammenfassend müssen 15 Probanden aus der Auswertung der Daten ausgeschlossen werden. Bei 6 von ihnen kam es während der Behandlungsphase zu einem Studienabbruch.

Eine Patientin entwickelte nach Gabe der ersten Studienmedikation eine Rötung am Infusionsarm. Da eine allergische Reaktion auf Parecoxib nicht auszuschließen war, wurde sie vorsorglich aus der Untersuchung ausgeschlossen. Die Entblindung ergab, dass die Patientin in der Gruppe Verum 1 war.

Eine weitere Patientin empfand postoperativ das Aufpumpen der Blutdruckmanschette als so schmerzhaft, dass sie deshalb ein Schmerzmedikament forderte. Aus diesem Grund verweigerte sie die weitere Teilnahme an dieser Untersuchung. Sie war in der Verum Gruppe 2 eingeteilt.

Eine Unverträglichkeit gegen Piritramid führt bei einer weiteren Patientin zum Ausschluss aus der Studie. Sie litt postoperativ an Juckreiz, Schweißausbrüchen, Schwindel, Übelkeit und Erbrechen. Nach der Entblindung stellte sich heraus, dass die Patientin der Verum Gruppe 2 angehörte.

Bei 3 Patienten kam es zum Studienabbruch, da die Operationen für mehrere Tage verschoben wurden, nachdem sie die 1. Studienmedikation bereits erhalten hatten.

Nach sorgfältigem Prüfen der erhobenen Daten mussten im Nachhinein weitere 9 Patienten von der Auswertung der Studie ausgeschlossen werden. 3 Patienten bekamen bei Narkoseeinleitung mehr als die zugelassene Gesamtdosis von 0,2 mg Fentanyl. Dies betraf zweimal die Gruppe Verum 1 und einmal die Placebo-Gruppe.

Es wurde bei 3 weiteren Patienten aufgrund eines zuvor bekannten PONV entgegen dem Studienplan eine Prophylaxe mit Dexamethason verabreicht. Kortison bewirkt eine Hemmung der Phospholipase A und ist somit auch

entzündungs- und schmerzlindernd. Dies betraf 2 Patienten in der Gruppe Verum 1 und einen in der Gruppe Verum 2.
Zur Allergieprophylaxe erhielt eine Patientin in der Placebo-Gruppe Prednisolon.
Bei einem weiteren Patienten wurde die Gabe der ersten Studienmedikation versäumt. Es stellte sich heraus, dass er in der Verum Gruppe 1 randomisiert war.
Ein letzter Patient, der aus der Untersuchung ausgeschlossen wurde, unterzog sich lediglich einer kleinen Exostosenabtragung am linken Fuß. Dieser Eingriff stellte sich im Nachhinein als zu wenig invasiv im Vergleich zu den anderen Operationen heraus. Der Patient war in der Placebo Gruppe eingeteilt.

Diese Gründe führten dazu, dass von den ursprünglich 120 aufgenommen Patienten nur 105 in die Auswertung eingeschlossen wurden.

3.2. Art und Häufigkeit der durchgeführten Operationen

Wie im Studiendesign festgelegt, unterzogen sich alle Patienten ausnahmslos muskuloskelettalen Eingriffen. Über die Hälfte wurde an der unteren Extremität operiert; 26 Patienten unterzogen sich Eingriffen am Körperstamm während sich der Rest an der oberen Extremität operieren ließ. Nach den zahlreichen Metallentfernungen, folgten die Arthroskopien gleich an zweiter Stelle (siehe Tab. 2). Operationen deren Anzahl zu gering war, wie z.B. eine Rekonstruktion des Außenbandes im Kniegelenk wurden unter dem Begriff sonstige Operationen zusammengefasst.

Die Fragestellung dieser Arbeit setzt sich mit der Wirksamkeit von Parecoxib im Vergleich zu Placebo auseinander. Aus diesem Grund werden die bisher bezeichneten Gruppen Verum 1 und Verum 2 zusammengefasst und nachfolgend als Verum bezeichnet.
Die Nomenklatur der Gruppen bezieht sich auf alle weiteren Abbildungen und Tabellen dieser Studie.

Tab. 2: *Art und Häufigkeit der durchgeführten Operationen in den jeweiligen Beobachtungsgruppen bei Patienten an der Universitätsklinik Ulm zwischen Mai 2004 und August 2007 (USS = Universal-Spine-Systeme: Fixateur interne der Wirbelsäule)*

Art des Eingriffes	**Verum**	**Placebo**	**Gesamt**
Metallentfernungen USS	20	8	28
Andere Metallentfernungen	26	11	37
Kniegelenkarthroskopien	10	6	16
Sprunggelenksarthroskopien	4	3	7
Ellenbogenarthroskopien	1	1	2
Osteosynthesen	2	2	4
Osteotomien	3	0	3
Achillessehnennähte	2	1	3
Sonstige Operationen	1	4	5
Gesamt	69	36	105

Die biometrischen Daten wie Alter, Größe, Gewicht, sowie die Anästhesie- und Operationszeiten können aus Tabelle 3 entnommen werden. Da die Untersuchung als Doppelblindstudie angelegt war und unabhängige Gruppen miteinander verglichen werden sollten, wurden die biometrischen Daten dem Mann Whitney Test und dem Qui-Quadrat Test unterzogen.

Dieser ergab, dass die meisten Parameter der verschiedenen Gruppen keinen signifikanten Unterschied aufwiesen und somit miteinander vergleichbar blieben. Nur beim Alter zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (vgl. Tab. 3). Die Patienten der Placebogruppe waren signifikant jünger als die Patienten der Verumgruppe.

Tab. 3: *Biometrische Daten, ASA-Einstufung, Raucherstatus, Anästhesie- und OP-Dauer, sowie die dazugehörige Irrtumswahrscheinlichkeit p von Patienten, bei denen kleinere unfallchirurgische Eingriffe an der Universitätsklinik Ulm zwischen Mai 2004 und August 2007 durchgeführt wurden. (n = Anzahl der Patienten; ASA = Einteilung des Narkoserisikos nach der American Society of Anesthesiologists; Anä-Zeit = Anästhesiezeit; OP = Operation; x = Mittelwert; Sx = Standardabweichung; cm = Zentimeter; kg = Kilogramm; min = Minuten; p = Signifikanz)*

			Verum	**Placebo**	**p=0,05**
Anzahl		n	69	36	n.s.
Männlich		n	42	28	n.s.
Weiblich		n	27	8	n.s.
ASA	I	n	43	26	n.s.
	II	n	19	9	n.s.
	III	n	7	1	n.s.
Raucher		n	21	13	n.s.
Nichtraucher		n	48	23	n.s.
Alter	x ± Sx	Jahre	39 ± 13	33 ± 9	0,02
Größe	x ± Sx	cm	174 ± 8	176 ± 8	n.s.
Gewicht	x ± Sx	kg	78 ± 15	79 ± 13	n.s.
Anä-Zeit	x ± Sx	min	104 ± 45	103 ± 34	n.s.
OP-Zeit	x ± Sx	min	62 ± 42	59 ± 30	n.s.

3.3 Algesimetrie

Zum Zeitpunkt der Aufnahme der Patienten in die Studie wurden diese u.a. nach dem aktuellen Schmerzempfinden gefragt indem sie sich auf einer numerischen Ratingskala bezüglich des aktuellen Schmerzstatus einschätzen sollten (0 = kein Schmerz, 10 = maximal vorstellbarer Schmerz). In der Verumgruppe lag der Median 0,4; in der Placebogruppe bei 0,3. Dieser Ausgangswert war für beide Gruppen nicht signifikant.

Mittels der numerischen Analogskala wurden die folgenden Daten erhoben, die in Tabelle 4 aufgeführt sind. Die Erhebungszeitpunkte waren bei Studienaufnahme, direkt bei Eintreffen im AWR, welcher als Zeitpunkt null bezeichnet wird, 10 Minuten, 20 Minuten, sowie 1 Stunde, 2, 4, 6, 10, 22 und 24 Stunden postoperativ dargestellt.

Tab. 4: *Mediane der Schmerzwahrnehmung laut der NRS in den beiden Beobachtungsgruppen zu den unterschiedlichen Befragungszeitpunkten, sowie die dazugehörige Irrtumswahrscheinlichkeit bei Patienten, die sich kleineren unfallchirurgischen Operationen an der Universitätsklinik Ulm zwischen Mai 2004 und August 2007 unterzogen. (NRS = Numeric Rating Scale; AWR = Aufwachraum; min = Minute; h = Stunde; p = Signifikanz, n.s. = nicht signifikant)*

Zeitpunkt	Verum	Placebo	P=0,05
Studienaufnahme	0,4	0,3	n.s.
Eintreffen im AWR	4,7	5,0	n.s.
10 min	4,8	5,0	n.s.
20 min	4,3	4,7	n.s.
1 h	2,9	3,0	n.s.
2 h	1,9	2,4	n.s.
4 h	1,6	2,5	0,012
6 h	1,2	2,2	0,022
10 h	1,2	1,7	0,033
22 h	0,8	1,6	0,007
24 h	0,9	1,5	0,004

Aus Tab. 4 kann man entnehmen, dass die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen ab dem Beobachtungszeitpunkt der 4. Stunde bis zur 24. Stunde statistisch signifikant sind. Zudem hatten die Patienten der Verumgruppe auch zu den ersten Messzeitpunkten niedrigere Schmerzscores als die Patienten der Placebogruppe.

Um die Daten besser zu veranschaulichen, wurde in Abb. 5 die statistische Auswertung als Boxplot dargestellt. Der Median, welcher in Tab. 4 dargestellt ist, entspricht dem Mittelstrich der Boxplots. Die obere Begrenzung der schraffierten Fläche des Boxplots ist das 75ste Perzentil; die untere Begrenzung entspricht dem 25sten Perzentil. Das Ende der Strichbalken zeigt nach oben das 90. und nach unten das 10. Perzentil an. Weitere Ausreißer wurden aufgrund der Übersichtlichkeit nicht angegeben.

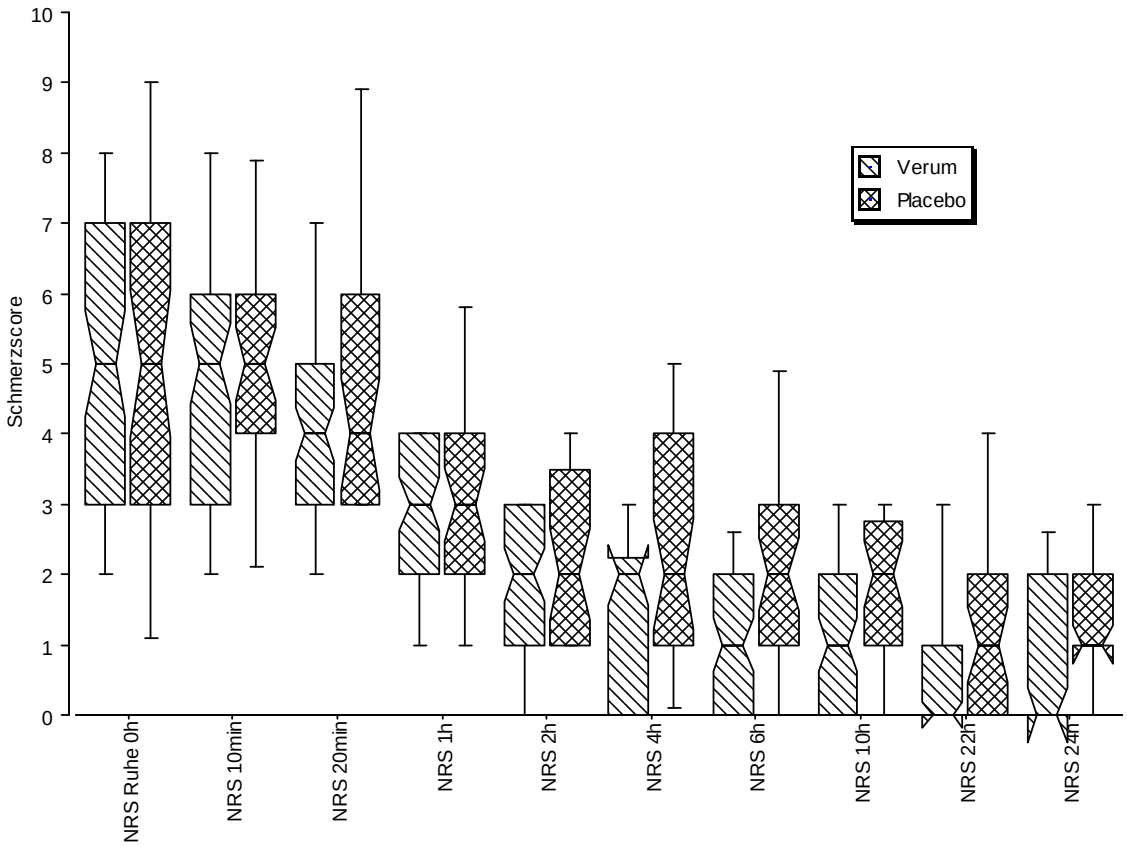

Abb. 5: *Boxplot-Darstellung der Schmerzscores der Verum- und Placebogruppe zu den Zeitpunkten bei Eintreffen im Aufwachraum „0h“ bis 24h nach der Operation bei Patienten nach kleineren unfallchirurgischen Operationen an der Universitätsklinik Ulm zwischen Mai 2004 und August 2007. (NRS = Numeric Rating Scale; h = Stunde, min = Minute)*

In Abb. 5 kann man erkennen, dass das Schmerzempfinden im Verlauf der 24 Stunden Beobachtung deutlich abnimmt vor allem in der Gruppe, in der Parecoxib verabreicht wurde.

Bei muskuloskelettalen Eingriffen gehört es in diesem Haus zum Standard, dass den Patienten postoperativ ein Eisbeutel auf die operierte Extremität aufgelegt wurde. Wie in Tab. 5 gezeigt wird, sind die Daten mit und ohne Eisanwendung nicht signifikant unterschiedlich.

Tab. 5: *Häufigkeit von lokaler Eisanwendung im Vergleich zwischen den Gruppen Verum und Placebo mit der dazugehörigen Irrtumswahrscheinlichkeit bei Patienten, die sich kleineren unfallchirurgischen Operationen an der Universitätsklinik Ulm zwischen Mai 2004 und August 2007 unterzogen haben. (p = Signifikanz, n.s. = nicht signifikant)*

Eisanwendung	Verum	Placebo	Gesamt	p = 0,05
Ja	41	25	66	n.s.
Nein	28	11	39	n.s.
Gesamt	69	36	105	n.s.

3.4 Opioidverbrauch

Der Piritramidverbrauch zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten ist in der folgenden Tab. 6 dargestellt. Diese ist wiederum gegliedert in die Beobachtungsgruppen.

Tab. 6: *Piritramidverbrauch in mg zu den einzelnen Befragungszeitpunkten in den beiden Beobachtungsgruppen, sowie die dazugehörige Irrtumswahrscheinlichkeit bei Patienten, die sich kleineren unfallchirurgischen Operationen an der Universitätsklinik Ulm zwischen Mai 2004 und August 2007 unterzogen. (AWR = Aufwachraum, mg = Milligramm; min = Minute; h = Stunde; p = Signifikanz; n.s. = nicht signifikant)*

Zeitpunkt der Erhebung	Verum	Placebo	p = 0,05
Eintreffen im AWR	0 mg	0 mg	n.s.
10 min	4,5 mg	6,3 mg	n.s.
20 min	7,1 mg	9,4 mg	n.s.
1 h	11,5 mg	13,6 mg	n.s.
2 h	13,2 mg	15,2 mg	n.s.
4 h	14,5 mg	17,6 mg	n.s.
6 h	16,2 mg	20,5 mg	n.s.
10 h	18,4 mg	24,4 mg	0,039
22 h	22,7 mg	34,9 mg	0,022
24 h	23,3 mg	36,3 mg	0,023

In der obigen Tabelle wird gezeigt, dass zwar der Piritramidverbrauch in beiden Gruppen im Verlauf zunahm, jedoch in der Placebo-Gruppe stärker als in der Parecoxib-Gruppe. Ab der 10. Stunde postoperativ sind die Unterschiede in den

Gruppen signifikant. Zum Zeitpunkt von 24 h postoperativ gab es eine Ersparnis des Piritramids von 36% in der Verum-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Zur besseren Übersicht wurden die Daten auch wieder graphisch als Boxplots in Abbildung 6 dargestellt.

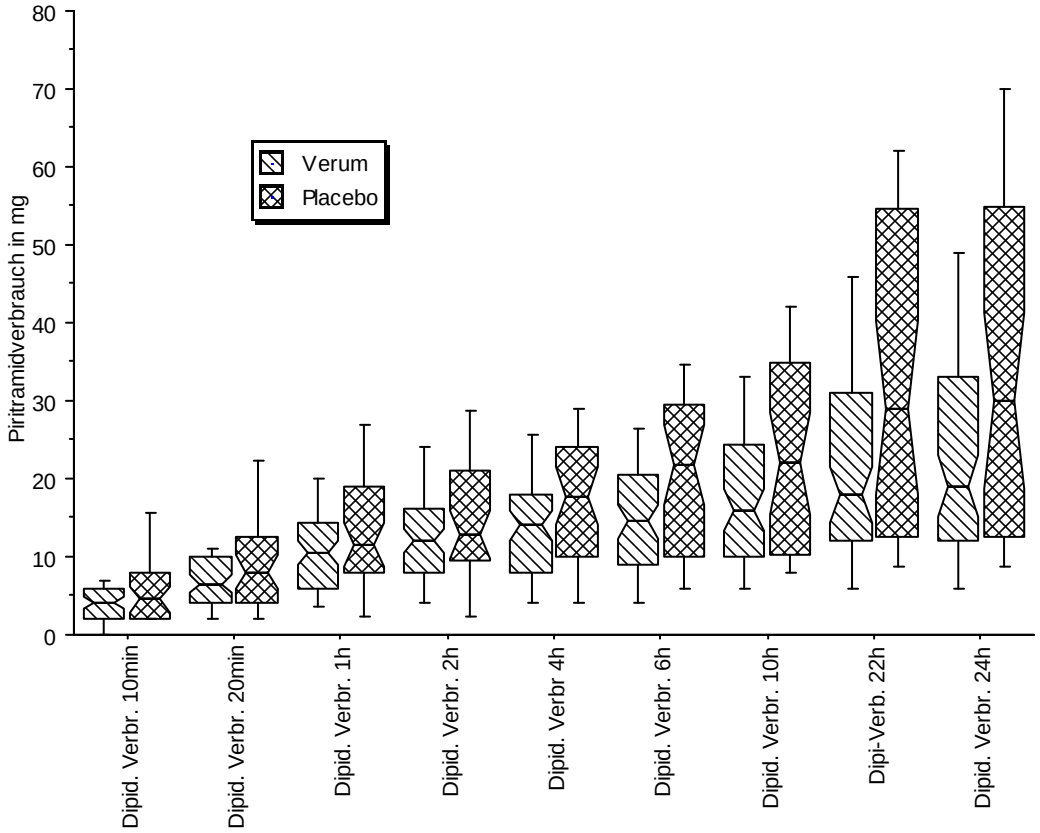

Abb. 6: *Boxplot-Darstellung des Piritramidverbrauchs zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten 10 min nach Eintreffen im Aufwachraum bis 24h postoperativ bei Patienten nach kleineren unfallchirurgischen Eingriffen an der Universitätsklinik Ulm zwischen Mai 2004 und August 2007. (mg = Milligramm; Dipid. = Dipidolor®; Verbr. = Verbrauch; min = Minute; h = Stunde)*

3.5 Nebenwirkungen

Bei Aufnahme in die Studie klagten 5 Patienten über eine leichte Müdigkeit, 3 von ihnen gehörten der Verum-Gruppe an.

Präoperativ gab ein Patient der Placebogruppe mäßig schwere Übelkeit an. 2 Patienten, von denen jeweils einer von jeder Gruppe war, berichteten über leichte Müdigkeit. Ein Patient der Verum-Gruppe klagte über mäßige Müdigkeit. 3 Patienten berichteten präoperativ über leichte Kopfschmerzen; 2 von ihnen gehörten der Placebo-Gruppe an.

24h postoperativ berichteten 7 Patienten über Übelkeit. Es gehörten 2 von ihnen zur Verum-Gruppe. In der Placebo-Gruppe klagten 2 Patienten postoperativ über Erbrechen. 13 Patienten berichteten 24 Stunden postoperativ über Müdigkeit. 5 gehörten der Verum-Gruppe an. In der Placebo-Gruppe traten bei 4 Patienten leichte bis mäßige Kopfschmerzen auf. In der Verum-Gruppe war davon niemand betroffen.

3.6 Hämodynamik

Zu allen Erhebungszeitpunkten wurden der Blutdruck, die Herzfrequenz und die Sauerstoffsättigung erhoben. In den unterschiedlichen Beobachtungsgruppen zeigten sich beim Blutdruck, welcher nach 10 min gemessen wurde, eine signifikanter Unterschied beim mittleren arteriellen Blutdruck. Dieser war in der Verum Gruppe höher als in der Placebogruppe. Alle weiteren Blutdruckmesswerte waren nicht signifikant unterschiedlich. Auch bei Messung der Herzfrequenz ergaben sich bei Ankunft im AWR, sowie zu den Stunden 1, 6, 10, 22, 24 postinterventionell signifikante Unterschiede. In der Placebogruppe waren die Werte erhöht. Alle anderen Daten im Rahmen der Hämodynamik waren nicht signifikant.
Die erhobenen Daten lagen, trotz der teils signifikanten Unterschiede alle im Normbereich. Die Patienten waren zu allen Erhebungszeitpunkten kreislaufstabil und hatten eine suffiziente Spontanatmung.

3.7 Labor

In dieser Untersuchung wurde bei allen eingeschlossenen Patienten ein Sicherheitslabor prä- und postoperativ durchgeführt. Keine signifikanten Unterschiede sind bei Bestimmung der ALT, γ-GT, Kreatinin, PTT und Thrombozytenanzahl festgestellt worden. Hingegen dazu sind präoperativ als auch postoperativ die Anzahl der Erythrozyten, die Leukozyten, der Hb- und der Hk-Wert in der Verum-Gruppe signifikant niedriger als in der Placebo-Gruppe. Da jedoch alle Werte prä-, sowie postoperativ im Normbereich sind, besteht zu keinem Zeitpunkt der Untersuchung eine Gefahr für die Patienten.

4. Diskussion

4.1. Diskussion der Methode

4.1.1. Die Patienten

Um eine geeignete Patientenauswahl für diese Studie zu treffen, wurden folgende Punkte berücksichtigt.

Die Patienten mussten zunächst einmal der ASA-Klassifikation I bis III angehören und damit möglichst keine oder nur leichte, bzw. nicht relevante Begleiterkrankungen haben. Zudem mussten sie ausreichende Deutschkenntnisse aufweisen und sollten kognitiv nicht beeinträchtigt sein. Dies ist relevant für die Aufklärung und Durchführung der Studie.

Es wurden nur Patienten ausgewählt, die keine Unverträglichkeit gegenüber Parecoxib oder andere, im Rahmen der Untersuchung angewendeten Substanzen aufwiesen. Über die NSAID ist bekannt, dass sie verschiedene Nebenwirkungen verursachen wie z.B. gastrointestinale Entzündungen und Blutungen, Niereninsuffizienz sowie eine Verstärkung eines bestehenden Asthmas bronchiale. Diese Nebenwirkungen erklären sich aus ihrem Wirkmechanismus, nämlich die Hemmung beider Isoenzyme der Zyklooxygenase im Arachidonsäurestoffwechsel. In der Folge werden die Eicosanoide bevorzugt über ein weiteres Enzym, die Lipooxygenase verstoffwechselt, welches u.a. Leukotriene als Endprodukt hat. Diese spielen eine entscheidende Rolle bei der Entstehung von Asthma bronchiale. Daher wurden Patienten mit diesen Begleiterkrankungen nicht in unsere Untersuchung aufgenommen.

Im Vorfeld der vorliegenden Untersuchung wurde im Oktober 2004 von der EMA der auf dem Markt befindliche selektive COX-2-Hemmer Rofecoxib außer Handel genommen. Grund für die Rücknahme war zum einen eine genauere Analyse der (VIGOR®)-Studie und der Abbruch der (APPROVe®)-Studie. Bei beiden konnte eine erhöhte Gefahr von thromboembolischen Komplikationen (Myokardinfarkte und Apoplexe) unter Einnahme von Rofecoxib mit einer Einnahmedauer von 18 Monaten gezeigt werden [8, 10]. Im Februar 2005 wurden weitere Anwendungsbeschränkungen für die noch auf dem Markt befindlichen selektiven COX-2-Hemmer erlassen, so auch für Parecoxib. Patienten mit einer bekannten

arteriellen Hypertonie, welche als Risikofaktor für eine koronare Herzerkrankung bekannt ist, wurden daher ebenfalls nicht in unserer Studie berücksichtigt.

Einige Patienten, die initial für diese Studie rekrutiert wurden, litten an PONV. Diese erhielten teilweise intraoperativ entgegen des Studienplans zur Prophylaxe ein Glucokortikoid. Da jedoch diese Substanz die Expression der Phospholipase A hemmt, sorgt sie so für eine verminderte Schmerzsensibilisierung und Entzündungshemmung. Aus diesem Grund wurden diese Patienten aus der Studienauswertung ausgeschlossen.

Auch die Art des operativen Eingriffs wurde zuvor festgelegt, d.h. für diese Untersuchung kamen nur Patienten in Frage, die sich einem kleinen muskuloskelettalen Eingriff, v.a. der unteren Extremität unterzogen. Die Art und der Umfang der Operation spielt eine wesentliche Rolle für die postoperative Schmerzausprägung und -therapie. So haben Chung et. al in einer Studie belegen können, dass orthopädische Patienten im Vergleich zu urologischen und zu allgemeinchirurgischen Patienten das höchste Schmerzempfinden aufweisen [15]. Die Schmerzintensität war innerhalb der Gruppe der orthopädischen Eingriffe bei den Schulteroperationen am höchsten gefolgt von Metallentfernungen. In der gleichen Untersuchung konnten Chung et al. zudem belegen, dass neben der Art auch die Dauer des Eingriffs relevant für das Schmerzempfinden ist. Je länger eine Operation dauert, desto höher ist der postoperative Schmerzmittelbedarf [15].

Patienten, die in ihrer Anamnese starke Schmerzen angaben und regelmäßig Analgetika verwendeten, wurden ebenfalls aus dieser Studie ausgeschlossen, da diese Patienten auch postoperativ eine deutlich erhöhte Schmerzintensität aufweisen würden, wie dies in einer Untersuchung von Kalkman et al. gezeigt werden konnte [47]. Außerdem wäre eine Differenzierung, ob die prä- oder postoperativen Schmerzen mit dem Piritramid aus dem PCA-Gerät behandelt werden, nicht möglich. Psychologische Faktoren wie Ängste und Depressionen konnten in dieser Untersuchung nicht berücksichtigt werden, auch wenn man heute weiß, dass diese bei der Schmerzentstehung und Schmerzempfindung eine wesentliche Rolle zu spielen scheinen. So zeigte eine Untersuchung von Goebel et. al., dass depressive Patienten ein signifikant höheres Schmerzempfinden

aufweisen als gesunde [27]. Auch die Chronifizierung von akuten Schmerzen wird durch Depressionen begünstigt [71]. Es befinden sich aber keine Patienten mit chronischer Antidepressivaeinnahme im rekrutierten Patientenkollektiv. Auch waren in den Prämedikationsprotokollen keine Hinweise auf begleitende Angst- oder Depressionserkrankungen vermerkt. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass bei den Studienpatienten keine klinisch relevante Depression vorlag.

4.1.2. Prämedikation

Da eine Operation kein alltägliches Ereignis für einen Patienten darstellt, sind diese v.a. in der präoperativen Phase im hohen Maße psychologischem Stress ausgesetzt. Um diesen Stress zu vermindern, erhalten die Patienten eine medikamentöse Prämedikation. Diese ist ein wichtiger Aspekt für die Narkoseeinleitung, den Narkoseverlauf und den sich anschließenden postoperativen Analgetikaverbrauch.

Diverse Medikamente stehen zur Verfügung, allen voran die Benzodiazepine, wie Dikaliumclorazepat und Midazolam. Sie sorgen präoperativ für eine Anxiolyse und leichte Sedierung. Der Vorteil von Midazolam ist eine gute Verträglichkeit, aufgrund der großen therapeutischen Breite, eine kurze Halbwertszeit und eine gering ausgeprägte Nebenwirkungsrate [12, 44]. In einer Untersuchung von Ibrahim et al. konnte zudem gezeigt werden, dass es keine pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Interaktion zwischen Midazolam und Parecoxib gibt, obwohl beide über das Leberenzym Cytochrom P450 verstoffwechselt werden [40].

Auch das Schmerzempfinden wird reduziert, so dass in der Folge postoperativ auch der Analgetikabedarf vermindert wird. Zu diesem Ergebnis kam eine Untersuchung von Ong et al. nach Zahnextraktionen [68]. Desweiteren beschreibt er eine Wirkungsverlängerung der Anästhetika nach Midazolamgabe.

Da sowohl die Verum- als auch die Placebogruppe in unserer Studie zur präoperativen Anxiolyse die gleichen Benzodiazepine erhielten, kann eine einseitige Beeinflussung des Schmerzempfindens ausgeschlossen werden.

4.1.3. Die Narkose

Eine Allgemeinanästhesie besteht in der Regel aus drei Komponenten, einem Opioid, einem Hypnotikum und einem Muskelrelaxans.
Zur Narkoseeinleitung bekamen die Patienten Fentanyl, ein hochpotentes Opioid. Die Standarddosierung betrug 0,2 mg unabhängig vom Körpergewicht der Patienten. Die mittlere Wirkdauer beträgt im Allgemeinen ca. 20 bis 30 min. Da die durchschnittliche Operation ca. 60 min dauerte, war die Wirkung von Fentanyl bereits schon intraoperativ abgeklungen. Um die Patienten trotzdem adäquat analgetisch zu versorgen, wurde kein weiteres Fentanyl verabreicht, da es bei repetitiver Gabe kumuliert. Die Wirkdauer wäre bis in die postoperative Phase verlängert und nicht genau abzuschätzen. Aus diesem Grund wurde auf ein weiteres Opioid zurückgegriffen, nämlich Remifentanil. Dieses ist ein ultrakurzwirksames Opioid mit einer kontextsensitiven Halbwertszeit von ca. 3 Minuten, d.h. dass auch bei kontinuierlicher Gabe keine Kumulation im Patienten stattfindet [27]. Aus diesem Grund wird es über den gesamten OP-Verlauf über eine Dauerinfusionspumpe dem Patienten intravenös verabreicht. Nach der Narkoseausleitung war somit die Wirkung der bereits intraoperativ applizierten Opioide abgeklungen.
Die Sedierung wurde mit Propofol begonnen und mit inhalativen Desfluran aufrechterhalten. Propofol und Desfluran besitzen keine analgetische Wirkung. Zudem konnten Untersuchungen von Ibrahim et al. zeigen, dass es bei zeitgleich appliziertem Parecoxib und Propofol, sowie Fentanyl zu keiner relevanten Beeinflussung der Pharmakokinetik und klinischen Wirksamkeit von Parecoxib kommt [41,42].

4.1.4. Die perioperative Schmerztherapie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika

Zu den Grundbausteinen einer modernen Schmerztherapie zählen die Nichtopioidanalgetika wie Metamizol, Paracetamol und die Gruppe der klassischen nicht-steroidalen-Antiphlogistika (NSAID) wie Diclofenac, sowie die Coxibe.

Die NSAID entfalten ihren Wirkmechanismus, indem sie die Zyklooxygenase hemmen, ein Enzym, welches die Biosynthese von Prostaglandinen aus Arachidonsäure katalysiert. Bei dieser chemischen Reaktion entstehen z.B. die Gewebehormone Thromboxan A2, Prostazyklin (PGI2) und die Prostaglandine PGE2, PGF2, PGD2. Thromboxan A2 wird von Thrombozyten nach deren Aktivierung gebildet und sorgt für die Freisetzung von Serotonin und ADP aus Thrombozytengranula. Es kommt zu einer G-Protein vermittelten Vasokonstriktion, sowie zur Förderung der Thrombozytenaggregation. Dieser Prozess ist entscheidend für die primäre Hämostase. Der direkte Antagonist von Thromboxan A2 ist das Prostazyklin (PGI2), welches ebenfalls aus der Arachidonsäure von der Zyklooxygenase synthetisiert wird. Allerdings findet sich dieses Hormon in Endothelzellen. Von dort aus hemmt es die Thrombozytenaggregation. Eine weitere Wirkung des PGI2, aber auch von PGE2, ist eine Vasodilatation, u.a. im Magen-Darm-Trakt und in der Niere. Durch beide Hormone wird die Magensäureproduktion reduziert. In der Niere sorgen ebenfalls beide zudem für eine Steigerung der Reninsekretion und eine verminderte Natriumrückresorption. Eine Dilatation der Bronchialmuskulatur wird ebenfalls durch Prostaglandine vermittelt. Darüber hinaus wirkt v.a. PGE2, aber auch PGI2 proinflammatorisch und steigert die Schmerzrezeptorempfindlichkeit über eine Erhöhung der Reizschwelle an Nervenendigungen. Eine Hyperalgesie ist die Folge [77]. Auf den schmerzlindernden Effekt zielt die gewünschte Wirkung der NSAID ab.

Aus vorangegangenen Studien ist bekannt, dass bestimmte Medikamente für gewisse Schmerzarten besser geeignet sind. So ist bekannt, dass die Wirkung von zyklooxygenasehemmenden Medikamenten bei muskuloskelettalen Eingriffen anderen Analgetika wie z.B. Metamizol aufgrund des antiphlogistischen Effektes überlegen ist [81,82]. Metamizol hingegen ist v.a. bei Koliken und nach inraabdominellen Operationen das Mittel der Wahl, da es u.a. spasmolytisch wirkt [78, 20, 82, 85]. Metamizol wirkt, wie auch Paracetamol, potent antipyretisch. Diese Wirkung ist auf ihre chemische Struktur zurückzuführen. Die 2 letztgenannten sind keine Säuren und haben nur eine niedrige Proteinplasmabindung. Die analgetische und antipyretische Wirkung kommt zustande, indem sie die Prostaglandinsynthese im Rückenmark und im Hypothalamus hemmen [62, 64]. Im Vergleich dazu, sind NSAID wie das

Diclofenac Säuren, die sich in entzündlichen Geweben mit niedrigem pH-Wert anreichern [75]. Auf diese Art kommt ihre antiphlogistische Wirkung zu stande. Dass diese Medikamente v.a. bei orthopädischen und traumatologischen Eingriffen für eine sehr gute Analgesie sorgen, konnte in diversen Untersuchungen bereits hinlänglich gezeigt werden [1, 16, 22].

Aufgrund des oben bereits erwähnten Wirkmechanismus der NSAID lassen sich neben der schmerzlindernden Wirkung auch die unerwünschten Wirkungen ableiten. Durch Hemmung der Thromboxan A2 – Synthese ist die primäre Hämostase deutlich eingeschränkt und die Blutungsgefahr erhöht, was v.a. perioperativ im Einzelfall ein Problem darstellen kann [56, 59, 73]. Die Entstehung von gastrointestinalen Ulzerationen bis hin zu Blutungen wird ebenfalls durch NSAID begünstigt [51]. Zudem ist die Hemmung der Prostaglandinsynthese in der Niere mit Nebenwirkungen vergesellschaftet. Es zeigen sich zwar Funktionsstörungen nach NSAID-Einnahme, die aber bei gesunden Patienten reversibel sind [52, 57]. Ältere Patienten und Patienten mit nephrotoxischer Komedikation, sowie Patienten mit einer Verminderung der Nierendurchblutung, was perioperativ z.B. bei Hypotension oder bei erhöhtem Blutverlust der Fall sein kann, haben ein relevantes Risiko ein akutes Nierenversagen zu erleiden [34, 100].

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, differenziert man seit Anfang der 90er Jahre zwei Isoforme der Zyklooxygenase [63]. Während die COX-1 in fast allen Geweben physiologisch vorkommt, ist die COX-2 physiologisch kaum vorhanden, außer im ZNS, in der Macula densa der Niere und im Endothel. Allerdings kann diese durch ein Gewebetrauma durch die Entzündungsmediatoren TNF-Alpha und Interleukin-1 schnell synthetisiert werden [24]. Dadurch entstehen wiederum mehr Prostaglandinde, die für eine erhöhte Schmerzrezeptorempfindlichkeit verantwortlich sind. Die klassischen NSAID hemmen unspezifisch die COX-1 und die COX-2, während die modernen Coxibe ihre Wirkung fast ausschließlich an der COX-2 entfalten.

Basierend auf den Erkenntnissen der unterschiedlichen Enzymfunktion unter der Beibehaltung der antiinflammatorischen Wirkung ohne die Beeinflussung der primären Hämostase, wurde eine neue Substanzklasse entwickelt, die selektiv die COX-2 hemmt [75]. Zu diesen Substanzen zählt das Parecoxib.

4.1.4.1 Parecoxib (Dynastat®)

Parecoxib ist ein Prodrug von Valdecoxib, d.h. Parecoxib wird nach i.v.-Gabe schnell und fast vollständig im Körper zu Valdecoxib hydrolysiert. Dies ist die eigentliche pharmakologisch aktive Substanz.
Die Einmalgabe beträgt 20 bis 40 mg. Je nach Bedarf kann alle 6 bis 12 h 20 mg bis 40 mg nachdosiert werden. Die maximale Tagesdosis beträgt 80 mg.
Die Halbwertszeit von Parecoxib beträgt 22 Minuten, da es schnell in Valdecoxib umgewandelt wird. Die Plasmaspitzenkonzentration wird nach 30 Minuten erreicht. Das Verteilungsvolumen von Valdecoxib nach intravenöser Gabe beträgt 55 Liter. Die Plasmaproteinbindung beträgt 98 %.
Die Eliminierung geschieht vor allem über den Leberstoffwechsel über die Isoenzyme Cytochrom P450 und eine CYP-unabhängige Glukuronidierung der Sulfonamid-Untereinheit.; 70 % werden in Form von inaktiven Metaboliten über den Urin und weniger als 5 % werden unverändert renal ausgeschieden. Nach intravenöser Gabe von Parecoxib beträgt die Eliminationshalbwertszeit von Valdecoxib ca. 8 Stunden. Die Plasma-Clearance von Valdecoxib beträgt ungefähr 6 l/h [72].
Durch gleichzeitige Gabe von i.v.-applizierten Anästhetika wie Midazolam, Propofol und Fentanyl werden Pharmakokinetik und Pharmakodynamik nicht beeinflusst [40, 41, 42].
Parecoxib ist der erste parenteral verfügbare selektive COX-2-Hemmer. Die Applikation ist intravenös und intramuskulär möglich. Die schnellste Wirkung tritt nach intravenöser Verabreichung ein. Die Bioverfügbarkeit beträgt so 100 %. Dieser Vorteil spielt bei Patienten eine entscheidende Rolle, die z.B. postoperativ noch sediert sind, jedoch an Schmerzen leiden, sowie bei denen, die an postoperativer Übelkeit und Erbrechen leiden, da die schmerztherapeutische Wirkung unabhängig von der gastrointestinalen Resorption eintritt. Die intramuskuläre Applikation gilt heutzutage als obsolet, da die Gabe sehr schmerzhaft ist. Des Weiteren ist diese Form mit vielen Nebenwirkungen behaftet. Es kann nach i.m. Gabe zu Nervenschäden kommen bis hin zu Lähmungen, aber auch zu Verletzungen von Blutgefäßen bis hin zur Hämatombildung und Abszessen sind möglich [17, 32, 61, 96].

Parecoxib ist ausschließlich zur Kurzzeitbehandlung postoperativer Schmerzen zugelassen. Nachgewiesen wurde die Wirksamkeit u.a. bei zahnärztlichen, intraabdominellen und an orthopädischen Operationen [19, 7, 70, 5, 95]. In einem Review von Romsing et al. kommen die Autoren zu dem Ergebnis, dass der analgetische Effekt von Parecoxib und den klassischen NSAID vergleichbar ist [75]. In dieser Übersichtsarbeit wurden größere und kleinere chirurgische Eingriffe, sowie zahnärztliche Operationen einbezogen. Zahlreiche Untersuchungen belegen eine ausreichende Analgesie unter Parecoxib auch bei orthopädischen und traumatologischen Operationen. So fanden Hubbard et al. nach durchgeführter Knie-Totalendoprothese (TEP) in Spinalanästhesie eine suffiziente Wirkung [38]. Im gleichen Jahr wurde eine Untersuchung an Patienten veröffentlicht, die sich einer Hüft-TEP unterzogen. Auch hier wurde die Wirksamkeit von Parecoxib bestätigt [55].
Eine ebenso effektive Schmerzlinderung konnte nach Bandscheibenoperationen [45] und nach Hallux valgus Operationen [2] gezeigt werden. Auch in der vorliegenden Studie an kleineren muskuloskelettalen Eingriffen konnte neben der präemptiven Analgesie auch die Wirksamkeit von Parecoxib anhand der Opioideinsparung bestätigt werden [91, 92]. Weitere Meta-Analyse von Lloyd et al von 2009 und Wei et al. aus dem Jahr 2013 unterstützen die bisher gemachten Aussagen zur Wirksamkeit von Parecoxib [54, 99].

Vergleicht man die selektiven COX-2-Hemmer mit den klassischen NSAID wird keine bessere analgetische Wirksamkeit festgestellt, jedoch sind diese Medikamente in Bezug auf gastrointestinale und Blutungskomplikationen nebenwirkungsärmer.
Komplikationen wie Ulzera ventriculi treten unter der Einnahme von selektiven COX-2-Inhibitoren signifikant weniger auf als unter den klassischen NSAID. Dies zeigt u.a. eine Untersuchung von Stoltz et al., die an gesunden Patienten zwischen 65 und 75 Jahren durchgeführt wurde [94]. 2 Jahre später bezeichnete die gleiche Arbeitsgruppe an gesunden Erwachsenen die Einnahme von Parecoxib bezüglich der gastrointestinalen Nebenwirkungen als sicher [36]. Harris et al. führten im Jahr 2001 eine Studie zu gastrointestinalen Komplikationen unter einer Einnahme von Keterolac, Naproxen, Placebo und Parecoxib durch. Diese Untersuchung wurde jedoch vorzeitig abgebrochen, da in der Keterolac und

Naproxen-Gruppe alle Patienten an gastrointestinalen Ulzerationen litten, in der Parecoxib- und der Placebo-Gruppe dagegen nicht [36]. Auch eine Untersuchung von Goldstein et al. zeigt, dass das Auftreten von peptischen Ulzera durch die Einnahme von selektiven COX-2-Hemmern nicht erhöht ist [29]. Eine weitere Studie dieser Arbeitsgruppe aus dem Jahr 2004 kommt sogar zu dem Ergebnis, dass die Inzidenz von gastrointestinalen Komplikationen unter der Einnahme von Valdecoxib signifikant niedriger ist, als in der Vergleichsgruppe, welche die klassischen NSAID eingenommen haben [29].

In Bezug auf die Nierenfunktion sind die COX-2-Hemmer den NSAID nicht überlegen, da die Nierendurchblutung sowohl durch die COX-1, als auch die COX-2 reguliert wird [18, 93]. Koppert et al. untersuchten die postoperative Nierenfunktion bei 75 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 76 Jahren nach größeren orthopädischen Operationen. Die Patienten erhielten entweder Paracetamol oder Parecoxib zur Schmerztherapie. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass es keine signifikanten Unterschiede bei den Retentionswerten zwischen beiden Gruppen gab [49]. In einer großen Meta-Analyse von Zhang et al. in der 100 000 Patienten eingeschlossen wurden, zeigt sich zwar ein statistisch erhöhtes Risiko an renalen Komplikationen, wie Flüssigkeitsretention, Hypertonie und eine Niereninsuffizienz bei Gabe von Rofecoxib, nicht aber bei Celecoxib, Lumiracoxib und Parecoxib. Allerdings wurden in der Mehrzahl der Studien die Coxibe über mehrere Wochen appliziert [101]. Eine neuere Untersuchung von Lafrance et al. kam zu dem Ergebnis, dass nicht alle Coxibe die Niere gleichermaßen schädigen, sondern dass Coxibe mit geringer COX-2 Selektivität wie Rofecoxib eher diese Nebenwirkungen verursacht, als andere [50]. Parecoxib hat wie oben bereits erwähnt, seine Zulassung nur zu kurzzeitigen perioperativen Anwendung. Nussmeier et al. konnten in 2 prospektiven Studien belegen, dass das Auftreten eines Nierenversagens in der Gruppe der Coxibe geringradig erhöht ist, allerdings war dies in den Untersuchungsgruppen statistisch nicht signifikant [66, 67]. So kann man zusammenfassend für die Wirkung auf das renale System sagen, dass Risikofaktoren, wie eine perioperative Hypotension, nephrotoxische Begleitmedikation und eine vorbestehende Nierendysfunktion das Auftreten einer Niereninsuffizienz sowohl für NSAID als auch Coxibe begünstigen können [14, 34]. Gesunde Patienten sind davon eher nicht betroffen.

Die Funktion der Thrombozyten wird durch die selektiven COX-2-Hemmer nicht beeinträchtigt, d.h. es besteht kein erhöhtes Blutungsrisiko [31, 65]. Es gibt jedoch Hinweise auf einen pro aggregatorischen Effekt [31]. Diese Wirkung konnte auch schon früher festgestellt werden. Eine Studie aus dem Jahr 2003 von Ott et al. führte auf, dass Patienten, die sich einer herzchirurgischen Bypassoperation unterzogen und zur postoperativen Schmerztherapie Valdecoxib und Parecoxib bekamen, signifikant häufiger an schwerwiegenden Zwischenfällen, wie zerebrovaskuläre und kardiale Ereignisse, sowie an deutlich höhere Raten an Wundinfektionen erlitten [69]. Auch Nussmeier konnte nach herzchirurgischen Operationen nachweisen, dass nach zehntägiger Gabe von Parecoxib und Valdecoxib postoperativ, das Risiko für Herzinfarkte, Lungenembolien, Schlaganfälle im Vergleich zur Placebogruppe signifikant erhöht ist [66]. Im Gegensatz dazu zeigt die gleiche Arbeitsgruppe ein Jahr später, dass bei nicht-kardiochirurgischen Eingriffen kardiovaskuläre Komplikationen unter der Einnahme der Coxibe nicht erhöht sind. Die Patienten dieser genannten Untersuchung sind aber auch zum größtenteils nicht mit kardiovaskulären Vorerkrankungen belastet [67]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam eine Metaanalyse von Joshi et al. bei der Parecoxib kurzfristig perioperativ angewendet wurde. Auch bei diesen Patienten war die Inzidenz von kardiovaskulären Komplikationen nicht erhöht [46].

4.1.5 Die perioperative Schmerztherapie mit Piritramid

Die Nichtopioide reichen zu Beginn der postoperativen Phase zur medikamentösen Schmerztherapie alleine oftmals nicht aus. So bedient man sich bei stärksten Schmerzen analog dem WHO Stufenschema zur Tumorschmerztherapie den Opioiden. Im Stadium 1 werden nur Nichtopioidanalgetika verwendet. Diese dienen als Basis und bleiben auf den folgenden beiden Stufen erhalten. Im Stadium 2 kommen zusätzlich niedrigpotente Opioidanalgetika zur Anwendung wie z.B. Tramadol oder Tilidin N. Reicht die schmerzlindernde Therapie weiterhin nicht aus, so werden die niederpotenten Opioide durch höherpotente, wie Morphin oder Piritramid ersetzt. Perioperativ

greift man zügig auf die höherpotenten Opioide zurück, um eine ausreichende Schmerzlinderung herbeizuführen.
Piritramid ist ein Opioid, welches für die Behandlung starker und stärkster Schmerzen zugelassen ist. Es ist ein reiner µ-Agonist, mit einer 0,7 fachen analgetischen Potenz im Vergleich zu Morphin.
Bei Erwachsenen beträgt die Einzeldosis 3 - 10 mg langsam intravenös. Der Wirkeintritt beginnt bei dieser Applikationsform bereits nach 1-2 Minuten. Die Wirkdauer beträgt 5 bis 8 Stunden. Die Verstoffwechselung findet überwiegend in der Leber statt. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit beträgt 4 bis 10 Stunden. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend mit den Faeces, nur 4 % werden über den Urin ausgeschieden. Piritramid ist ein sehr gut verträgliches Medikament und kann daher sehr gut zur postoperativen Analgesie verwendet werden [53, 43, 97].
Im angloamerikanischen Sprachraum wird in der postoperativen Phase sehr häufig Morphin verwendet während in Deutschland überwiegend Piritramid zur Anwendung kommt [60].

4.1.6 Die perioperative Schmerztherapie mit einer Kombination von Nichtopioiden und Opioiden

Um eine effektive Schmerzlinderung bei Patienten zu erreichen, kann es sinnvoll sein, mehrere Analgetika zu kombinieren. Es ist jedoch darauf zu achten, dass die verwendeten Medikamente unterschiedliche Wirkmechanismen haben.
Als klinisch besonders sinnvoll, stellt sich die Kombination von Opioiden mit Nicht-Opioiden heraus, was auch in mehreren Metaanalysen bestätigt wird [84, 21, 57]. Die Ergebnisse der Untersuchungen zeigen meistens bei einer Kombinationstherapie eine verbesserte Analgesie, sowie eine geringeren Bedarf an Opioiden. Die Inzidenz derer Nebenwirkungen, wie Atemdepression, Übelkeit und Erbrechen sind signifikant verringert. Höchstdosierungen einzelner Medikamente sind nicht mehr nötig. Aus diesem Grund sind die Medikamente besser verträglich und besitzen geringere Organtoxizitäten.
Nichtopioide wie z.B. Coxibe lassen sich aus diesem Grund sehr gut mit Opioiden wie Piritramid kombinieren [58, 76, 89]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch diverse andere Untersuchungen um Steffen et al. Im Jahr 1993 wurden Patienten,

die sich einer Kniegelenksoperation unterziehen mussten, perioperativ mit Naproxen behandelt. In der Placebogruppe, die wie die Verumgruppe mit einer PCIA mit Piritramid versorgt waren, kam es zu einer Opioidersparnis von 46 % in der Naproxengruppe [79]. Auch in einer Untersuchung, in der eine Kombination von Diclofenac mit Azapropazon postoperativ verabreicht wurde, konnte ein Opioidersparnis von 60% erreicht werden [80].
1997 konnte in einer klinischen Studie von Steffen der postoperative Opioidverbrauch nach Metamizolgabe bei endoskopischen Eingriffen signifikant um 67 % reduziert werden [85]. Eine noch größere Opioidersparnis, nämlich von 73 % konnte Steffen in einer Studie feststellen, bei der Diclofenac und Metamizol kombiniert wurde [88]. Dass diese Opioidersparnis nicht nur nach Vollnarkosen sondern auch nach Spinalanästhesien der Fall ist, wurde ebenfalls in einer Studie um Steffen et al. gezeigt [86].

4.1.7 Die Patientenkontrollierte Analgesie (PCA)

Die patientenkontrollierte Analgesie ist mittlerweile eine weitverbreitete Methode in der postoperativen Schmerztherapie. Sie bietet viele Vorteile im Vergleich zur klassischen Form der schwesternkontrollierten Analgesie [39]. Dabei spielt der Faktor Zeit eine wichtige Rolle. Bei behandlungsbedürftigen Schmerzen muss der Patient nicht warten bis eine Krankenschwester kommt, sondern er kann sich selbst das Medikament über eine Bolustaste verabreichen. Dies setzt allerdings voraus, dass die Patienten die Pumpe nach entsprechender Erklärung auch verstehen und bedienen können. Die Compliance ist essentiell für das nebenwirkungsarme Funktionieren der PCA.
Bei der Programmierung der Pumpe wird zum einen eine Bolusmenge und zum anderen eine Sperrzeit zwischen zwei Boli festgelegt, damit eine Überdosierung des Medikaments verhindert wird. Allerdings können sich in diesem Arbeitsschritt auch Fehler einschleichen, so dass das Einstellen der Pumpe sorgfältig erledigt werden muss. Auch Fehlfunktionen der Pumpe oder Analgetikaanforderungen, obwohl der Patient schmerzfrei ist, können vorkommen, daher ist eine regelmäßige Schmerzvisite mit Dokumentation essentiell [87, 83]. In einer Untersuchung von Evans et al. wird allerdings gezeigt, dass auch eine i.v.-Boli-

Schmerztherapie durch die Pflegekräfte der PCIA gleichwertig sein kann, wenn diese zeitnah auf Anforderung durch den Patienten durchgeführt wird [23].

4.1.8 Algesimetrie

Schmerz ist ein subjektives Empfinden, was von jedem Individuum unterschiedlich stark wahrgenommen wird. Fremdeinschätzungen z.B. durch Ärzte und Pflegepersonal stimmen häufig nicht mit dem Empfinden des Patienten überein. Um Schmerzen messen zu können, bedient man sich verschiedener Schmerzskalen. Ein Beispiel hierfür sind die visuelle Analogskala (VAS), die Smileyskala oder auch die numerische Ratingskala (NRS).

Die VAS bedient sich einer Grafik, bei der zwei Endpunkte definiert werden mittels Verbalisierung, wie „kein Schmerz“ bzw. „unerträgliche Schmerzen“. Analog dazu gibt es die Smileyskala v.a. für Kinder, bei der an einem Ende ein lachendes Gesicht gezeigt wird, während das andere Ende durch ein trauriges Gesicht markiert ist.

Im Vergleich zu diesen beiden Schmerzmessungen werden bei der numerischen Analogskala Zahlenwerte verwendet. Die Patienten sollen ihre Schmerzen auf einer Skala zwischen 0 und 10 selbst einschätzen, wobei 0 dem Wert „keine Schmerzen“ und 10 den „stärksten vorstellbaren Schmerzen“ entspricht. Die verschiedenen Messmethoden wurden in mehreren Untersuchungen miteinander verglichen und stimmen gut überein [9, 11].

Allerdings ist die postoperativ praktikabelste Methode der Schmerzerfassung die numerische Ratingskala. Durch ihre einfache Handhabung in Form der Befragung ist sie bei Patienten gut akzeptiert. Gagliese et al. zeigen in einer Untersuchung, dass für ältere Patienten die numerische Ratingskala zu bevorzugen sei. Es kam zu weniger Missverständnissen im Vergleich zu den anderen Skalen, zudem benötigt sie keine feinmotorische Kompetenz, wie z.B. bei den „Schiebern“ der visuellen Analogskala [3, 25, 37].

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Die Nebenwirkungen

Ziel unserer Studie war es nicht, die Nebenwirkungen von Parecoxib genauer zu untersuchen. Trotz dessen wurde zu allen Untersuchungszeitpunkten wurde nach Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit und Kopfschmerzen gefragt. Im Allgemeinen waren diese sehr gering ausgeprägt und unterschieden sich statistisch nicht signifikant in den verschiedenen Beobachtungsgruppen. Übelkeit und Erbrechen sind v.a. opioid-assoziierte Nebenwirkungen, die in beiden Gruppen gleichhäufig vorkamen. Auch Barden konnte in einer Studie zeigen, dass Parecoxib gut verträglich und mit geringen Nebenwirkungen behaftet ist [5]. In der Meta-Analyse von Wei et al. bestätigt sich die gute Verträglichkeit von Parecoxib [99].

4.2.2 Die Algesimetrie

Bei Aufnahme in den Aufwachraum geben beide Gruppen einen Medianwert von 5 auf der NRS an. In der Verum- sowie in der Placebo-Gruppe sinkt der NRS innerhalb der ersten Stunde von mittelstarken Schmerzen bis auf ein leichtes Ziehen. Signifikant werden die Unterschiede ab 4 Stunden nach Operationsende. Zu diesem Zeitpunkt beträgt der Median in der Verum-Gruppe 1,6 während er in der Placebo-Gruppe 2,5 aufweist, was in beiden Gruppen ein leichter Schmerz bedeutet. Im weiteren Verlauf bleibt die statistische Signifikanz der unterschiedlichen Gruppen erhalten. 24 Stunden postoperativ liegt der Median in der Verum-Gruppe bei 0,9 und in der Placebo-Gruppe bei 1,5. Trotz dieser Differenz bedeuten beide Werte einen sehr geringen Schmerz. Sowohl die Patienten der Verum- als auch der Placebogruppen erreichten damit die Vorgabe, sich postoperativ auf ein gut erträgliches Schmerzniveau von NRS 3 zu titrieren.
Alle Patienten, die an dieser Studie teilgenommen haben, sind mit der NRS gut zurecht gekommen.

4.2.3 Der postoperative Analgetikaverbrauch

In der Placebo-Gruppe fällt auf, dass die Patienten von Beginn des Aufwachraums an bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes einen höheren Analgetikabedarf haben im Vergleich zur Verum-Gruppe. Die Opioidersparnis ist jedoch erst ab der 10. Stunde mit 25 % signifikant. Nach 24 Stunden beträgt der Piritramidverbrauch in der Verumgruppe 23 mg während die Placebogruppe einen durchschnittlichen Bedarf von 36 mg hat, somit beträgt die Opioidersparnis nach 24 Stunden postoperativ 36 %. In dieser Untersuchung ist mit diesen Ergebnissen die analgetische Eigenschaft von Parecoxib im Vergleich zu Placebo signifikant. Hier ist der analgetische Effekt von 2 x 40 mg Parecoxib nach muskuloskelettalen Eingriffen vergleichbar zur präoperativen Anwendung von Diclofenac oder Naproxen, bzw. Azapropazon [80,81].

Im gleichen Studiendesign wurden von Steffen und Mitarbeitern die perioperative analgetische Therapie mit 25 mg Rofecoxib evaluiert [89, 90]. Hier zeigte sich, dass es im Vergleich zu Placebo keinen signifikanten opioidsparenden Effekt gab. Das Ergebnis deckte sich mit der klinischen Realität, denn während der Studiendurchführung wurde die einfache perioperative Rofecoxibdosis bereits von 25 mg auf 50 mg angehoben.

5. Zusammenfassung

In einer klinischen prospektiven Untersuchung zur analgetischen Wirksamkeit von Parecoxib wurden 105 Patienten, die sich einer kleinen muskuloskelettalen Operation unterziehen mussten, eingeschlossen. Alle Patienten erhielten präoperativ, intraoperativ und 12 Stunden postoperativ eine Studienmedikation intravenös. Diese bestand entweder aus Placebo oder aus 40 mg Parecoxib. Die Gruppenzugehörigkeit wurde doppel-blind randomisiert.

Alle Operationen wurden in Allgemeinanästhesie mit einem volatilen Hypnotikum durchgeführt. Die Patienten erhielten 0,2 mg Fentanyl zur Narkoseeinleitung sowie intraoperativ Remifentanil.

Postoperativ wurde allen Patienten im Aufwachraum an ihrem liegenden intravenösen Zugang eine mit Piritramid gefüllte Spritzenpumpe angeschlossen, die sie auf Bedarf anwählen konnten. Zu ausgewählten Zeitpunkten ab Beginn des AWR bis 24 Stunden postoperativ wurden verschiedenen Daten erhoben, wie der Schmerzscore unter Zuhilfenahme der numerischen Analogskala, der aktuelle Piritramidverbrauch, sowie diverse hämodynamische Parameter.

Die Auswertung der Daten ergab, dass eine perioperative intravenöse Gabe von Parecoxib den postoperativen Opioidverbrauch deutlich reduziert, sowie einen signifikant schmerzlindernden Effekt besitzt. Die Opioidersparnis lag nach 24 Stunden in der Verumgruppe bei 36 %. Auch die Schmerzscores sanken in beiden Gruppen innerhalb der ersten 4 Stunden auf einen mittleren Wert von 1,6 in der Verumgruppe, sowie 2,5 in der Placebogruppe, wobei 0 keinem Schmerz und 10 einem maximal vorstellbaren Schmerz entspricht. Die niedrigsten Medianwerte werden am ersten postoperativen Tag mit 0,9 in der Verumgruppe und 1,5 in der Placebogruppe gemessen.

Mit Parecoxib ist in der Gruppe der selektiven COX-2-Inhibitoren ein potentes Schmerzmedikament für akute, somatische Schmerzen verfügbar, welche als intravenöse Applikationsform unabhängig von der gastrointestinalen Resorption eine suffiziente Schmerzlinderung bietet und zudem durch die fehlende Hemmung der Thrombozytenaggregation das perioperative Blutungsrisiko nicht steigert. Aus diesem Grund ist es besonders perioperativ problemlos unter Beachtung der Kontraindikationen einzusetzen.

6. Literaturverzeichnis

1. Alexander R, El-Moalem HE, Gan TJ: Comparison of the morphine-sparing effects of diclofenac sodium and ketorolac tromethamine after major orthopedic surgery. J Clin Anesth 14: 187-192 (2002)

2. Apfelbaum JL, Desjardins PJ, Brown MT, Verburg KM: Multiple-day efficacy of parecoxib sodium treatment in postoperative bunionectomy pain. Clin J Pain 24: 784-792 (2008)

3. Aubrun F, Paqueron X, Langeron O, Coriat P, Riou B: What pain scales do nurses use in the postanaesthesia care unit? Eur J Anaesthesiol 20: 745-749 (2003)

4. Ballantyne JC, Carr DB, deFerranti S, Suarez T, Lau J, Chalmers TC, Angelillo IF, Mosteller F: The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: cumulative meta-analyses of randomized, controlled trials. Anesth Analg 86: 598-612 (1998)

5. Barden J, Edwards JE, McQuay HJ, Moore RA: Oral valdecoxib and injected parecoxib for acute postoperative pain: a quantitative systematic review. BMC Anesthesiol 3: 1-9 (2003)

6. Beattie WS, Badner NH, Choi P: Epidural analgesia reduces postoperative myocardial infarction: a meta-analyses. Anesth Analg 93: 853-858 (2001)

7. Beaussier M, Weickmans H, Paugam C, Lavazais S, Baechle JP, Goater P, Buffin A, Loriferne JF, Perier JF, Didelot JP, Mosbah 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 100: 1309-1315 (2005)

8. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, Day R, Ferraz MB, Hawkey CJ, Hochberg MC, Kvien TK, Schnitzer TJ:

Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. N Engl J Med 343: 1520-1528 (2000)

9. Breivik EK, Bjornsson GA, Skovlund E: A comparison of pain rating scales by sampling from clinical trial data. Clin J Pain 16:22-28 (2000)

10. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenia B, Horgan K, Lines C, Riddell R, Morton D, Lanas A, Konstam MA, Baron JA: Cardiovascular Events Associated with Rofecoxib in a Colorectal Adenoma Chemoprevention Trial. N Engl J Med 352: 1092-1102 (2005)

11. Briggs M, Closs JS: A descriptive study of the use of visual analogue scales and verbal rating scales fort the assessment of postoperative pain in orthopedic patients. J Pain Symptom Manage 18: 438-446 (1999)

12. Broscheit J, Kranke P: The preoperative medication: background and specific indications for the selection of the drugs. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 43: 134-143 (2008)

13. Brune K, Glatt M, Graf P: Mechanisms of action of anti-inflammatory drugs. Gen Pharmacol 7: 27-33 (1976)

14. Cheng HF; Harris RC: Renal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and selective cyclooxygenase-2 inhibitors. Curr Pharm Des 11: 1795-1804 (2005)

15. Chung F, Ritchie E, Su J: Postoperative pain in ambulatory surgery. Anesth Analg 85: 808-816 (1997)

16. Claeys MA, Camu F, Maes V: Prophylactic diclofenac infusions in major orthopedic surgery: effects on analgesia and acute phase proteins. Acta Anaesthesiol Scand 36: 270-275 (1992)

17. Cupitt JM, Kasipandian V: Pain and intramuscular injections. Anaesthesia 59: 93-93 (2004)

18. Curtis SP, Ng J, Yu Q, Shingo S, Bergman G, McCormick CL, Reicin AS: Renal effects of etoricoxib and comparator nonsteroidal anti-inflammatory drugs in controlled clinical trials. Clin Ther 26: 70-83 (2004)

19. Daniels SE, Grossman EH, Kuss ME, Talwalker S, Hubbard RC: A double-blind, randomized comparison of intramuscularly and intravenously administered parecoxib sodium versus ketorolac and placebo in a post-oral surgery pain model. Clin Ther 23: 1018-1031 (2001)

20. Edwards JE, Meseguer F, Faura C, Moore RA, McQuay HJ: Single dose dipyrone for acute renal colic pain. Cochrane Database Syst Rev: CD003867 (2002)

21. Elia N, Lysakowski C, Tramer MR: Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analyses of randomized trials. Anesthesiology 103: 1296-1304 (2005)

22. Elvir-Lazo OL, Whiite PF: Postoperative pain management after ambulatory surgery: role of multimodal analgesia. Anesthesiol Clin 28: 217-224 (2010)

23. Evans E, Turley N, Robinson N, Clancy M: Randomised controlled trial of patient controlled analgesia compared with nurse delivered analgesia in an emergency department. Emerg Med J 22: 25-29 (2005)

24. Fu JY, Masferrer JL, Seibert K, Raz A, Needleman P: The induction and suppression of prostaglandin H2 synthase (cyclooxygenase) in human monocytes. J Biol Chem 265: 16737-16740 (1990)

25. Gagliese L, Weizblit N, Ellis W, Chan VW: The measurement of postoperative pain: a comparison of intensity scales in younger and older surgical patients. Pain 117: 412-420 (2005)

26. Gierse JK, McDonald JJ, Hauser SD, Rangwala SH, Koboldt 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 271: 15810-15814 (1996)

27. Glass PS, Hardman 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 77: 1031-1040 (1993)

27. Goebel S BB, Steinert A, Reppenhagen S, Faller H: Erhöhter postoperativer Schmerz nach orthopädischen Operationen. Schmerz 24: 54-61 (2010)

28. Goldstein JL, Kivitz AJ, Verburg KM, Recker DP, Palmer RC, Kent JD: A comparison of the upper gastrointestinal mucosal effects of valdecoxib, naproxen and placebo in healthy elderly subjects. Aliment Pharmacol Ther 18: 125-132 (2003)

29. Goldstein JL, Eisen GM, Agrawal N, Stenson WF, Kent JD, Verburg KM: Reduced incidence of upper gastrointestinal ulcer complications with the COX-2 selective inhibitor, valdecoxib. Aliment Pharmacol Ther 20: 527-538 (2004)

30. Graff J, Arabmotlagh M, Cheung R, Geisslinger G, Harder S: Effects of parecoxib and dipyrone on platelet aggregation in patients undergoing meniscectomy: a double-blind, randomized, parallel-group study. Clin Ther 29: 438-447 (2007)

31. Graff J, Skarke C, Klinkhardt U, Watzer B, Harder S, Seyberth H, Geisslinger G, Nusing RM: Effects of selective COX-2 inhibition on prostanoids and

platelet physiology in young healthy volunteers. J Thromb Haemost 5: 2376-2385 (2007)

32. Greenblatt DJ, Koch-Weiser J: Intramuscular injection of drugs. N Engl J Med 295: 542-546 (1976)

33. Griffin MR, Yared A, Ray WA: Nonsteroidal antiinflammatory drugs and acute renal failure in elderly persons. Am J Epidemiol 151: 448-496

34. Harris CJ, Brater DC: Renal effects of cyclooxygenase-2 selective inhibitors. Curr Opin Nephrol Hypertens 10: 603-610 (2001)

35. Harris SI, Kuss M, Hubbard RC, Goldstein JL: Upper gastrointestinal safety evaluation of parecoxib sodium, a new parenteral cyclooxygenase-2-specific inhibitor, compared with ketorolac, naproxen, and placebo. Clin Ther 23: 1422-1428 (2001)

36. Harris SI, Stoltz RR, LeComte D, Hubbard RC: Parecoxib sodium demonstrates gastrointestinal safety comparable to placebo in healthy subjects. J Clin Gastroenterol 38: 575-580 (2004)

37. Herr KA, Spratt K, Mobily PR, Richardson G: Pain intensity assessment in older adults: use of experimental pain to compare psychometric properties and usability of selective pain scales with younger adults. Clin J Pain 20: 207-219 (2004)

38. 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 90: 166-172 (2003)

39. Hudcova J, McNicol E, Quah C, Lau J, Carr DB: Patient controlled opioid analgesia versus conventional opioid analgesia for postoperative pain. Cochrane Database Syst Rev: CD003348 (2006)

40. Ibrahim A, Karim A, Feldman J, Kharasch ED: The influence of parecoxib, a parenteral cyclooxygenase-2 specific inhibitor, on the pharmacokinetics and clinical effects of midazolam. Anesth Analg 95: 667-673 (2002)

41. Ibrahim A, Park S, Feldman J, Karim A, Kharasch ED: Effects of parecoxib, a parenteral COX-2-specific inhibitor, on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol. Anesthesiology 96: 88-95 (2002)

42. Ibrahim AE, Feldman J, Karim A, Kharasch ED: Simultaneous assessment of drug interactions with low- and high-extraction opioids: application of parecoxib effects on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of fentanyl and alfentanil. Anesthesiology 98: 853-861 (2003)

43. Jage J, Gob J, Wagner W, Henneberg T, Lehmann KA: Postoperative Schmerztherapie mit Piritramid und Metamizol: Eine randomisierte Untersuchung an 120 abdominal-chirurgischen Patienten im Rahmen der intravenösen On-Demand Analgesie. Schmerz 4: 29-36 (1990)

44. Jiang H, Zhu Y, Wang X, Zhu YS: Study of midazolam for premedication in oral and maxillofacial surgery. Shanghai Kou Qiang Yi Xue 12: 170-173 (2003)

45. Jirarattanaphochai K, Thienthong S, Sriraj W, Jung S, Pulnitiporn A, Lertsinudom S, Foocharoen T: Effect of parecoxib on postoperative pain after lumbar spine surgery: a bicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. Spine 33: 132-139 (2008)

46. Joshi GP, Gertler R, Fricker R: Cardiovascular thromboembolic adverse effects associated with cyclooxygenase-2 selective inhibitors and nonselective antiinflammatory drugs. Anesth Analg 105: 1793-1804 (2007)

47. Kalkman CJ, Visser K, Moen J, Bonsel GJ, Grobbee DE, Moons KG: Preoperative prediction of severe postoperative pain. Pain 105: 415-423 (2003)

48. Kehlet H, Wilmore DW: Multimodal strategies to improve surgical outcome. Am J Surg 183: 630-641 (2002)

49. Koppert W, Frötsch K, Huzurudin N, Böswald W, Griessinger N, Weisbach V, Schmieder RE, Schüttler J: The effects of paracetamol and parecoxib on kidney function in elderly patients undergoing orthopedic surgery. Anesth Analg103: 1170-1176 (2006)

50. Lafrance JP, Miller DR: Selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute kidney injury. Pharmacoepidemiol Drug Saf 18: 923-931 (2009)

51. Lazzaroni M, Bianchi Porro G: Gastrointestinal side-effects of traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and new formulations. Aliment Pharmacol Ther 20 Suppl 2: 48-58 (2004)

52. Lee A, Cooper MG, Craig JC, Knight JF, Keneally JP: Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on postoperative renal function in adults with normal renal function. Cochrane Database Syst. Rev (2): CD002765 (2007)

53. Lehmann KA, Tenbuhs B, Hoeckle W: Patient-controlled analgesia with piritramide for the treatment of postoperative pain. Acta Anaesthesiol Belg 37: 247-257 (1986)

54. Lloyd R, Derry S, Moore RA, McQuay HJ: Intravenous or intramuscular parecoxib for acute postoperative pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 2: CD004771 (2009)

55. Malan TP Jr, Marsh G, Hakki SI, Grossman E, Traylor L, Hubbard RC: Parecoxib sodium, a parenteral cyclooxygenase 2 selective inhibitor improves morphine analgesia and is opioid-sparing following total hip-arthroplasty. Anesthesiology 98: 950-956 (2003)

56. Marret E, Flahault A, Samama CM, Bonnet F: Effects of postoperative, nonsteroidal, antiinflammatory drugs on bleeding risk after tonsillectomy: meta-analysis of randomized, controlled trials. Anesthesiology 98: 1497-1502 (2003)

57. Marret E, Kurdi O, Zufferey P, Bonnet F: Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on patient-controlled analgesia morphine side effects: meta-analysis of randomized controlled trials. Anesthesiology 102: 1249-1260 (2005)

58. Maund E, McDaid C, Rice S, Wright K, Jenkins B, Woolacott N: Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs for the reduction in morphine-related side-effects after major surgery: a systematic review. Br J Anaesth 106: 292-297 (2011)

59. Moiniche S, Romsing J, Dahl JB, Tramer MR: Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of operative site bleeding after tonsillectomy: a quantitative systematic review. Anesth Analg 96: 68-77 (2003)

60. Morlion B, Ebner E, Weber A, Finke W, Puchstein C: Influence of bolus size on efficacy of postoperative patient-controlled analgesia with piritramide. Br J Anaesth 82: 52-55 (1999)

61. Muller-Vahl H: Adverse reactions after intramuscular injections. Lancet 321: 1050 (1983)

62. Muth-Selbach US, Tegeder I, Brune K, Geisslinger G: Acetaminophen inhibits spinal prostaglandin E2 release after peripheral noxious stimulation. Anesthesiology 91: 231-239 (1999)

63. Needleman P, Isakson PC: The discovery and function of COX-2. J Rheumathol Suppl 49: 6-8 (1997)

64. Neugebauer V, Schaible HG, He X, Lucke T, Gundling P, Schmidt RF: Electrophysiological evidence for a spinal antinociceptive action of dipyrone. Agents Actions 41: 62-70 (1994)

65. Noveck RJ, Laurent A, Kuss M, Talwalker S, Hubbard RC: Parecoxib sodium does not impair platelet function in healthy elderly and non-elderly individuals: two randomised, controlled trials. Clin Drug Investig 21: 465-476 (2001)

66. 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 352: 1081-1091 (2005)

67. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, Joshi GP, Langford RM, Singla NK, Boye ME, Verburg KM: Safety and Efficacy of the Cyclooxygenase-2 Inhibitors Parecoxib and Valdecoxib after Noncardiac Surgery. Anaesthesiology 104: 518-526. (2006)

68. Ong CK, Seymour RA, Tan JM: Sedation with midazolam leads to reduced pain after dental surgery. Anesth Analg 98: 1289-1293 (2004)

69. Ott CK, Nussmeier NA, Duke PC, Feneck RO, Alston RP, Snabes MC, Hubbard RC, Hsu PH, Saidman LJ, Mangano DT: Efficacy and safety of the cyclooxygenase 2 inhibitors parecoxib and valdecoxib in patients undergoing coronary artery bypass surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 125: 1481-1492 (2003)

70. Papadima A, Lagoudianakis EE, Antonakis PT, Pattas M, Kremastinou F, Katergiannakis V, Manouras A, Georgiou L: Parecoxib vs. Lornoxicam in the treatment of postoperative pain after laparascopic cholecystectomy: a prospective randomized placebo-controlled trial. Eur J Anaesthesiol 24: 154-158 (2007)

71. Perkins FM, Kehlet H: Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors. Anesthesiology 93: 1123-1133 (2000)

72. Pharmacia: Dynastat - Fachinformation/ Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. (2005)

73. Robinson CM, Christie J, Malcolm-Smith N: Nonsteroidal antiinflammatory drugs, perioperative blood loss, and transfusion requirements in elective hip arthroplasty. J Arthroplasty 8: 607-610 (1993)

74. Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Kehlet H, van Zundert A, Sage D, Futter M, Saville G, Clark T, MacMahon S: Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. BMJ 321: 1493 (2000)

75. Romsing J, Moiniche S: A systematic review of COX-2 inhibitors compared with traditional NSAIDs, or different COX-2 inhibitors for post-operative pain. Acta Anaesthesiol Scand 48: 525-546 (2004)

76. Romsing J, Moiniche S, Mathiesen O, Dahl JB: Reduction of opioid-related adverse events using opioid-sparing analgesia with COX-2 inhibitors lacks documentation: a systematic review. Acta Anaesthesiol Scand 49: 133-142 (2005)

77. Simmons DL, Botting RM, Hla T: Cyclooxygenase isoenzymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. Pharmacol Rev 56: 387-437

78. Stankov G, Schmieder G, Zerle G, Schinzel S, Brune K: double-blind study with dipyrone versus tramadol and butylscopalamine in acute renal colic pain. World J Urol 12: 155-161 (1994)

79. Steffen P, Opderbeck S, Seeling W: Reduktion des postoperativen Opioidbedarfs durch die perioperative Gabe von Naproxen. Schmerz 7: 167-173 (1993)

80. Steffen P, Wiedemann S, Georgieff M, Hahnel J, Treiber H, Seeling W: Kombinierte intravenöse Gabe von Diclofenac und Azapropazon zur postoperativen Analgesie. Schmerz 8: 235 - 242 (1994)

81. Steffen P, Drück A, Krinn E, Möller A, Georgieff M, Seeling W: Untersuchungen zum differenzierten Einsatz von Nichtopioiden zur postoperativen Analgesie II. Quantifizierung des analgetischen Effektes der Kombination von Metamizol plus Diclofenac mittels der patientenkontrollierten Analgesie. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 31: 216-221 (1996)

82. Steffen P, Schuhmacher I, Weichel T, Georgieff M, Seeling W: Untersuchungen zum differenzierten Einsatz von Nichtopioiden zur postoperativen Analgesie I. Quantifizierung des analgetischen Effektes von Metamizol mittels der patientenkontrollierten Analgesie. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 31: 143 -147 (1996)

83. Steffen P, Seeling W: Grundlagen, Gefahren und Anwendungsprinzipien der patientenkontrollierten Analgesie (PCA). Klinikarzt Nr. 1/25: 11-15 (1996)

84. Steffen P, Seeling W: Kombination von Nichtopioidanalgetika mit Opioiden zur postoperativen Schmerztherapie. Klinikarzt Nr. 1/25: 17-25 (1996)

85. Steffen P, Seeling W, Kunz R, Schuhmacher I, Georgieff M: Postoperative Analgesie nach endoskopischen abdominellen Operationen. Eine randomisierte Doppelblindstudie zur perioperativen Wirksamkeit von Metamizol. Chirurg 68: 806-810 (1997)

86. Steffen P, Seeling W, Reiser A, Rockemann M, Georgieff M: Untersuchungen zum differenzierten Einsatz von Nichtopioiden zur postoperativen Analgesie III. Analgetischer Effekt einer perioperativen Gabe von Metamizol plus Diclofenac nach Spinalanästhesien. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 32: 496-501 (1997)

87. Steffen P: Patientenkontrollierte Analgesie. Klinikarzt 160-165 (1999)

88. Steffen P, Krinn E, Möller A, Seeling W, Rockemann M: Metamizol and diclofenac profoundly reduce opioid consumption after minor trauma surgery. Acute Pain 4: 71-75 (2002)

89. Steffen P, Krell M, Seeling W: Perioperative Schmerztherapie mit Rofecoxib. Wie wirksam ist die präoperative Gabe einer 25 mg Dosis bei muskuloskelettalen Operationen? 18: 278-285 (2004)

90. Steffen P: Untersuchungen zu einer Kombinationsschmerztherapie für kleinere bis mittlere chirurgische Eingriffe. Med. Habilitationsschrift, Universität Ulm (2005)

91. Steffen P, Günter J, Ströbel S, Wagner J: Präemptive Wirkung von Parecoxib. Anästh Intensivmed 52:483 (2011)

92. Steffen P, Ströbel S, Günter J, Wagner J: Analgetische Wirksamkeit von präoperativ verabreichtem Parecoxib bei muskuloskelettalen Eingriffen. Anästh Intensivmed 52: 484 (2011)

93. Stichtenoth DO, Frolich JC: COX-2 and the kidneys. Curr Pharm Des 6: 1737-1753 (2000)

94. Stoltz RR, Harris SI, Kuss ME, LeComte D, Talwalker S, Dhadda S, Hubbard RC: Upper GI mucosal effects of parecoxib sodium in healthy elderly subjects. Am J Gastroenterol 97: 65-71 (2002)

95. Tang J, Li S, White PF, Chen X, Wender RH, Quon R, Sloninsky A, Naruse R, Kariger R, Webb T, Norel E: Effect of parecoxib, a novel intravenous cyclooxygenase type-2 inhibitor, on the postoperative opioid requirement and quality of pain control. Anesthesiology 96: 1305-1309 (2002)

96. Tong HC, Haig A: Posterior femoral cutaneous nerve mononeuropathy: a case report. Arch Phys Med Rehabil 81: 1117-1118 (2000)

97. Ure BM, Ullmann K, Neugebauer E, Bende J, Troidl H: Patient-controlled analgesia with piritramide for postoperative pain relief in general surgery: a prospective observational study. Schmerz 7: 25-30 (1993)

98. Vane JR: inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. Nat New Biol 231: 232 - 235 (1971)

99. Wei W, Zhao T, Li Y: Efficacy and safety of parecoxib sodium for acute postoperative pain: A meta-analysis. Exp Ther Med 6: 525-531 (2013)

100. Whelton A, Hamilton CW: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: effects on kidney function. J Clin Pharmacol 31: 588-598 (1991)

101. Zhang J, Ding EL, Song Y: Adverse effects of cyclooxygenase 2 inhibitors on renal and arrhythmia events: meta-analysis of randomized trials. JAMA 296: 1619-1632 (2006)

102. Zimmermann M: Der chronische Schmerz. Epidemiologie und Versorgung in Deutschland. Orthopäde 33: 508-514 (2004)

Danksagung

An erster Stelle möchte ich bei Herrn Prof. Dr. W. Seeling bedanken, der die Anregung für diese Dissertation gab und das Thema stellte. Sein anhaltendes Engagement war für mich ein großes Vorbild.

In gleichem Maße möchte ich mich ganz besonders bei Herrn PD Dr. Steffen bedanken. Er stand v.a. bei der klinischen Durchführung der Untersuchung immer mit Rat und Tat zur Seite und unterstützte mich auch anschließend bei der Auswertung der Daten und bei der schriftlichen Verfassung dieser Dissertation.

Ebenfalls möchte ich mich bei den Mitarbeitern der Klinik für Anästhesie, sowie den Mitarbeitern der unfallchirurgischen Stationen bedanken, ohne deren Unterstützung und Geduld zu allen Tages- und Nachtzeiten diese klinische Studie nicht durchführbar gewesen wäre.

Ferner möchte ich bei Frau Dr. Jana Günter für die gute Zusammenarbeit bei der Durchführung dieser klinischen Studie bedanken.

Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.