

Aus der Klinik für Anaesthesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie
Universitätsklinikum des Saarlandes
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. R. Larsen

***Vergleich der injizierbaren Nicht-Opioid-Analgetika Parecoxib, Paracetamol
und Metamizol zur postoperativen Analgesie bei mikrochirurgischen
Bandscheibenoperationen***

Dissertation zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes

2007

vorgelegt von
Clemens Wörnle
geboren am
05.03.1969 in Stuttgart

Inhaltsverzeichnis

1. ZUSAMMENFASSUNG	S. 1
SUMMARY	S. 3
2. EINLEITUNG	S. 5
2.1 Hintergrund	S. 5
2.2 Parecoxib	S. 8
2.3 Paracetamol	S. 10
2.4 Metamizol	S. 11
2.5 Fragestellung	S. 12
3. MATERIAL UND METHODIK	S. 13
3.1 Patienten	S. 13
3.2 Randomisierung	S. 13
3.3 Präoperative Diagnostik und Prämedikation	S. 14
3.4 Narkoseeinleitung	S. 14
3.5 Überwachung der Narkosetiefe	S. 15
3.6 Narkoseunterhaltung	S. 17
3.7 Verabreichung der Studienmedikation	S. 17
3.8 Narkoseausleitung	S. 17
3.9 Aufwachraum	S. 18
3.10 Erfassung der postoperativen Schmerzintensität	S. 21
3.11 Postoperative Schmerztherapie	S. 22
3.12 Ablaufschema Narkose	S. 23
3.13 Ablaufschema Aufwachraum	S. 24
3.14 Statistik	S. 25
4. ERGEBNISSE	S. 26
4.1 Demographische Daten	S. 26
4.2 Kreislaufparameter	S. 27
4.2.1 Verlauf während der Applikation der Studienmedikation	S. 27

4.2.2	Postoperativer Verlauf im Aufwachraum	S. 30
4.3	Aufwachverhalten	S. 32
4.4	Schmerzempfinden und postoperativer Analgetikabedarf	S. 34
4.5	Unerwünschte Nebenwirkungen	S. 36
5. DISKUSSION		S. 37
5.1	Postoperative Schmerztherapie	S. 37
5.2	Wirkung der Studienmedikamente	S. 37
5.3	Kardiovaskuläre Nebenwirkungen der Studienmedikamente	S. 44
5.4	Weitere Nebenwirkungen der Studienmedikamente	S. 46
5.5	Ökonomische Aspekte	S. 47
5.6	Fazit	S. 48
6. LITERATURVERZEICHNIS		S. 49
7. GLOSSAR VERWENDETER ABKÜRZUNGEN		S. 54
8. PUBLIKATIONEN		S. 56
9. DANKSAGUNG		S. 56
LEBENS LAUF		S. 57

1. ZUSAMMENFASSUNG

Fragestellung

Parecoxib ist der einzige parenteral applizierbare selektive Cyclooxygenase-2-Hemmer zur postoperativen Schmerztherapie. Ziel der vorliegenden prospektiven, randomisierten, doppelblinden und plazebo-kontrollierten Studie war es, dessen Stellenwert in der postoperativen Schmerztherapie nach mikrochirurgischen Bandscheibenoperationen im Vergleich zu den injizierbaren Nicht-Opioid-Analgetika Metamizol und Paracetamol zu evaluieren.

Material und Methodik

Mit Billigung der Ethikkommission und schriftlichem Einverständnis wurden 80 Patienten, die sich einer mikrochirurgischen Bandscheibenoperation unterzogen, in die Studie einbezogen. Nach standardisierter Narkoseeinleitung und Narkoseaufrechterhaltung durch Propofol und Remifentanyl wurde den Patienten (je n = 20) 45 Minuten vor dem voraussichtlichen Operationsende entweder 1 g Metamizol, 1 g Paracetamol, 40 mg Parecoxib oder Plazebo über 15 Minuten infundiert. Herzfrequenz, Blutdruck, Aufwachverhalten (Öffnen der Augen, Extubation, korrektes Benennen des Namens und Geburtsdatums) sowie die postoperative Schmerzintensität (visuelle Analogskala), Analgetikabedarf (patientenkontrollierte Analgesie mit Piritramid) und das Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen wurden zu definierten Zeitpunkten untersucht.

Ergebnisse

Die demographischen Daten (Alter, Größe, Body-Mass-Index (BMI), ASA-Status, OP- und Anästhesiedauer) waren vergleichbar. Hinsichtlich der hämodynamischen Parameter und Aufwachzeiten ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. In den angegebenen Dosierungen führte Metamizol im Vergleich zu Paracetamol, Parecoxib und Plazebo zu signifikant niedrigeren Schmerzscores. Ebenso benötigten signifikant weniger Patienten der Metamizol-Gruppe eine zusätzliche Schmerztherapie. Der Piritramidbedarf der Patienten, die eine zusätzliche Schmerztherapie benötigten, war vergleichbar. Die Inzidenz unerwünschter Nebenwirkungen war insgesamt gering und unterschied sich nicht zwischen den Gruppen.

Schlussfolgerungen

Unter den injizierbaren Nicht-Opioid-Analgetika Metamizol, Paracetamol und Parecoxib war Metamizol unter Berücksichtigung der angegebenen Dosierungen zur postoperativen Analgesie bei mikrochirurgischen Bandscheibenoperationen am effektivsten bei vergleichbar geringen Nebenwirkungen. Parecoxib und Paracetamol konnten, verglichen mit Plazebo, keine signifikant bessere Schmerzreduktion bewirken.

1. SUMMARY

Background

Parecoxib is the only parenterally administered coxib (selective COX-2 inhibitor) for postoperative pain relief. The aim of this prospective, randomized, double blind, placebo-controlled study was to evaluate the efficacy of parecoxib compared with the two IV non-opioid analgesics metamizol and paracetamol for postoperative pain relief after lumbar microdiscectomy.

Methods

With approval of the local Ethics Committee and written informed consent, 80 patients of either sex scheduled for single level, unilateral microsurgical lumbar discectomy were enrolled in this study. After tracheal intubation patients received a total intravenous anesthesia with remifentanyl and propofol. 45 minutes before the expected end of surgery, the non-opioid analgesics were infused over a period of 15 minutes. The four study groups (n = 20 each) received either metamizol 1 g, paracetamol 1 g, parecoxib 40 mg or placebo. Heart rate and non-invasive blood pressure were recorded at defined times throughout anesthesia and in the PACU. During emergence from anesthesia the following recovery times were recorded: end of surgery until spontaneous opening of eyes, extubation, stating name and date of birth. In the PACU patients were asked at defined times to quantify their pain experience at rest on a visual analogue scale (VAS). Postoperative pain was treated by self-administration of small doses of IV piritramide using a patient-controlled analgesia (PCA) pump. The cumulative piritramide consumption at discharge from the PACU and side effects were recorded. The severity of these side-effects (nausea, vomiting, shivering and pruritus) was quantified by scales.

Results

The four groups were similar with respect to gender, age, body mass index (BMI), ASA physical status and duration of surgery and anesthesia. None of the study drugs had any major effects on the hemodynamic parameters and there were no significant between-group differences. Emergence from anesthesia was comparable for all groups studied. The postoperative VAS pain scores were significantly lower in the metamizol group compared with paracetamol, parecoxib and placebo. In addition, in the metamizol group significant

fewer patients required additional patient-controlled analgesia compared with the other groups. However, in patients requiring additional pain therapy there was no significant difference in time to first request for piritramide and cumulative consumption of piritramide as assessed by the PCA data. We observed a low incidence of adverse side effects with no difference between the groups.

Conclusion

In conclusion, in patients undergoing lumbar microdiscectomy the IV administration of a single-dose of metamizol 1 g provides significant better pain control in the early postoperative period compared with other non-opioids like parecoxib and paracetamol or placebo without increasing adverse side effects. Parecoxib and paracetamol failed to improve postoperative pain relief when compared to placebo.

2. EINLEITUNG

2.1 Hintergrund

Die meisten Patienten, die sich einer Operation unterziehen müssen, haben verständlicherweise Angst vor der Operation und der dazu notwendigen Narkose, aber auch vor allem Angst vor starken postoperativen Schmerzen [TROIDL et al., 1993]. Eine suffiziente postoperative Schmerztherapie ist daher ein wichtiges Qualitätsmerkmal und in zahlreichen Umfragen konnte belegt werden, dass die Schmerztherapie für Patienten nach Operationen einen hohen Stellenwert aufweist. Dennoch finden sich in Deutschland und anderen westlichen Ländern immer noch gravierende Defizite in der Schmerzbehandlung nach Verletzungen und Operationen. So klagen 50-70 % der Patienten, die sich einem chirurgischen Eingriff unterzogen haben, nach der Operation über moderate bis starke Schmerzen [HUTCHISON, 2007]. Diese dürfen jedoch nicht als unvermeidliche Randbedingungen einer Operation akzeptiert werden, sondern müssen so frühzeitig und effektiv wie möglich therapiert werden.

Während Schmerzen ursprünglich physiologisch sinnvoll sind, um im Sinne einer Warnfunktion den Organismus auf eine bislang unerkannte schädliche Einwirkung aufmerksam zu machen, erfüllen postoperative Wundschmerzen diese Warnfunktion gemeinhin nicht. Sie sind Folge des chirurgischen Traumas und der damit einhergehenden Stimulation von Nozizeptoren im Operationsgebiet. Die Stärke der postoperativen Wundschmerzen ist dabei im Allgemeinen umso größer, je ausgedehnter die durch die Operation verursachte Gewebeverletzung und dadurch die Anzahl der erregten Nozizeptoren ist. Dabei ist schon lange bekannt, dass starke postoperative Schmerzen erhebliche Stressfaktoren darstellen, die über afferent-efferente Verschaltungen über den Hypothalamus autonome Reaktionen in Gang setzen mit Beteiligung des vegetativen Nervensystems. Dadurch bedingte Beeinträchtigungen kardialer, pulmonaler, metabolischer, gastrointestinaler und immunologischer Körperfunktionen [BAUER et al., 1998] können zu einer zusätzlichen Gefährdung des Patienten führen.

Durch die Stimulation des sympathischen Nervensystems kann es zu vermehrter Katecholaminfreisetzung und in der Folge zu Tachykardie und Hypertonie sowie zum Anstieg der rechts- und linksventrikulären Nachlast kommen. Patienten mit koronarer Herzerkrankung

können hierauf mit Myokardischämien bis hin zum Infarkt reagieren, an einer arteriellen Hypertonie erkrankte Patienten mit einer hypertonen Krise und herzinsuffiziente Patienten mit einer akuten Links- oder Rechtsherzdekompensation. Zusätzlich steigt der O₂-Verbrauch in einer Situation, in der er als Folge des Postaggressionsstoffwechsels bereits schon unphysiologisch gesteigert ist. Zusammen mit einer präkapillären Vasokonstriktion können Störungen im Bereich der Mikrozirkulation entstehen und die zelluläre O₂-Versorgung in Organen gefährden. Schmerzbedingte Schonatmung und unzureichendes Abhusten von Bronchialsekret können zur Bildung von Atelektasen und damit zu schwerwiegenden Störungen des pulmonalen Gasaustauschs führen. [KEHLET et al., 2001]. Darüber hinaus gibt es noch weitere schmerzbedingte Auswirkungen, die den Heilungsverlauf verzögern oder komplizieren können: Motilitätsstörungen des Gastrointestinaltraktes bis hin zum Ileus [PRASAD et al., 1999], Stoffwechselkatabolie, erhöhtes Thromboserisiko und die Beeinträchtigung der aktiven Mobilisation sowie physiotherapeutischer Behandlungsmaßnahmen sind nur einige Beispiele.

In Zeiten schwindender finanzieller Ressourcen bei stark wachsendem wirtschaftlichen Druck durch Fallpauschalen zeigt sich noch ein weiterer Aspekt einer unzureichenden Schmerztherapie: Jede Komplikation oder Verzögerung der Genesung schlägt sich direkt in der Verweildauer der Patienten nieder und führt somit zu höheren Kosten für das Krankenhaus. Daraus folgt nichtzuletzt auch eine wirtschaftliche Notwendigkeit einer effektiven Schmerztherapie zur frühen Mobilisierung und Optimierung der Rekonvaleszenz.

Die beiden Säulen, auf denen die postoperative medikamentöse Schmerztherapie ruht, sind Opioide und Nicht-Opioide-Analgetika. Letztere werden insbesondere zur Basisanalgesie nach Operationen mit überwiegend geringen bis mäßig starken Schmerzen verabreicht. Hierdurch kann der postoperative Opioidverbrauch deutlich herabgesetzt und unerwünschte opioidbedingte Nebenwirkungen wie Atemdepression aber auch Übelkeit, kognitive Beeinträchtigung, Schwindelgefühl oder Hemmung der Magen-Darm-Tätigkeit reduziert oder sogar vermieden werden.

Nicht-Opioide-Analgetika blockieren vor allem im Wundgebiet die Bildung von Prostaglandinen, die die Nozizeptoren gegen Schmerzreize sensibilisieren. Die Bildung der Prostaglandine wird dadurch blockiert, dass das zur deren Synthese notwendige Enzym, die Cyclooxygenase, gehemmt wird (Abbildung 1). Neben der Wirkung im peripheren

Verletzungsgebiet haben Nicht-Opioid-Analgetika groÙteils auch zentrale antinozizeptive Wirkungen.

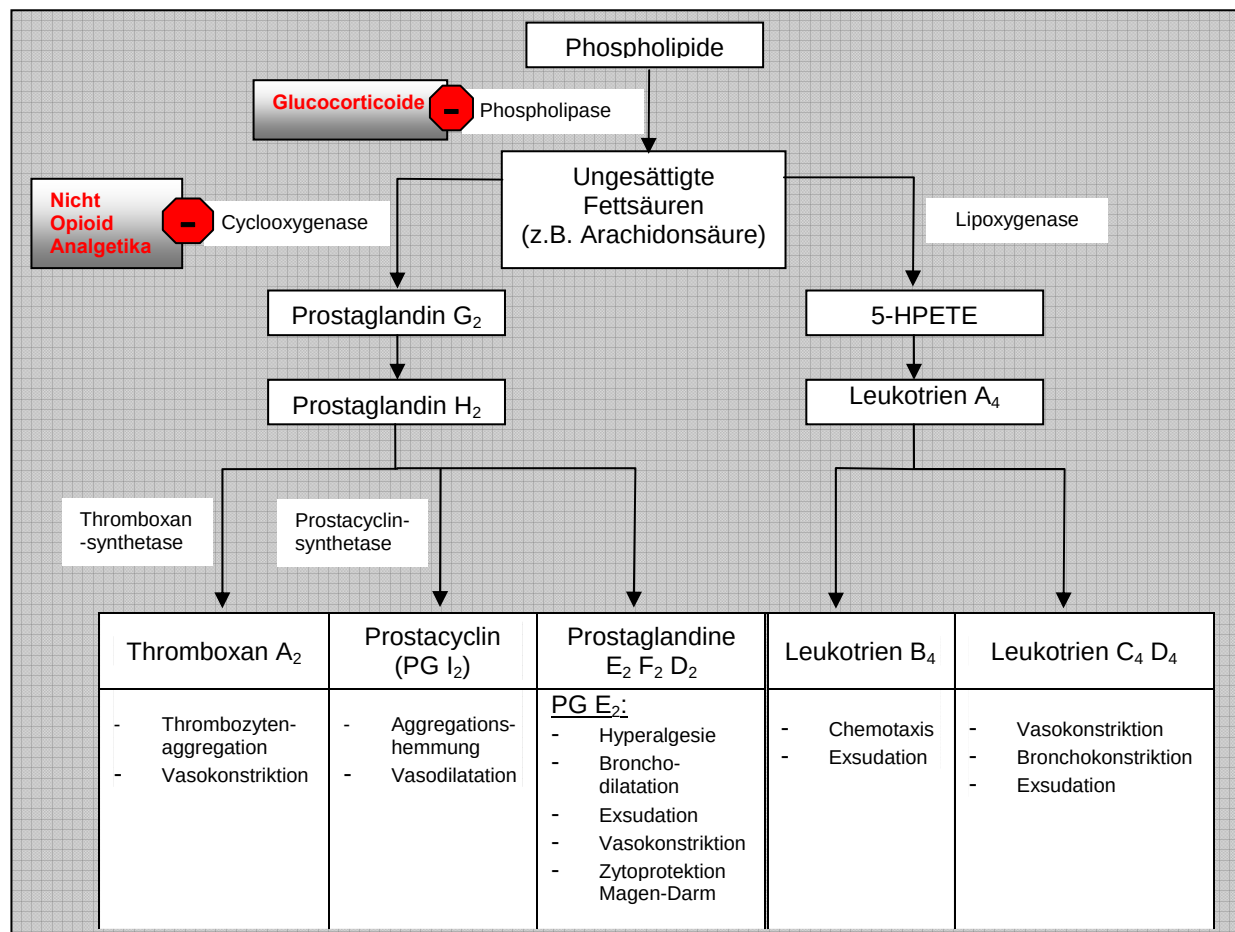


Abb. 1: Grundzüge der Biosynthese und Funktion von Prostaglandinen und Leukotrienen

Modifiziert nach Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie, T. Karow R. Lang-Roth, 2005

Um in der postoperativen Phase einen raschen Wirkungseintritt und eine gute Steuerbarkeit zu erzielen, werden in erster Linie intravenös applizierbare Präparate verwendet. Neben dem schon bewährten Metamizol stehen nun seit einiger Zeit zwei neuere Präparate aus der Gruppe der Nicht-Opioid-Analgetika zur intravenösen Anwendung zur Verfügung: Parecoxib, ein selektiver Cyclooxygenase-2-Inhibitor und als Ergänzung des schon bekannten Propacetamols das Paracetamol. Diese drei Präparate werden im Folgenden kurz charakterisiert:

2.2 Parecoxib:

N-[4-(5-Methyl-3-phenyl-1,2-oxazol-4-yl)phenyl]sulfonyl}propanamid

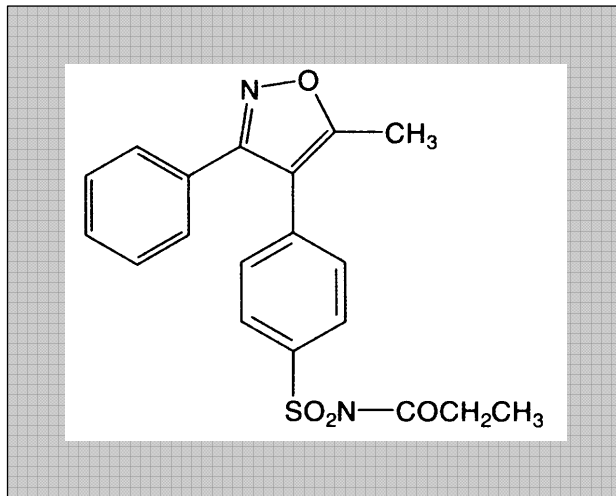


Abb. 2: Molekülstruktur von Parecoxib

Parecoxib ist der erste parenteral applizierbare selektive Cyclooxygenase-2-Inhibitor. Obwohl selbst gut wasserlöslich, ist Parecoxib nicht biologisch aktiv, sondern Prodrug für die eigentlich wirksame Komponente Valdecoxib [TACCONELLI et al., 2004]. Die zur Steigerung der Wasserlöslichkeit zunächst in das Molekül eingebaute Propionsäuregruppierung wird wieder von der Sulfonamidgruppe abgespalten (Abbildung 3). Diese Umwandlung findet durch enzymatische Hydrolyse in der Leber statt und ist weder von der Leberfunktion noch von der Nierenfunktion abhängig.

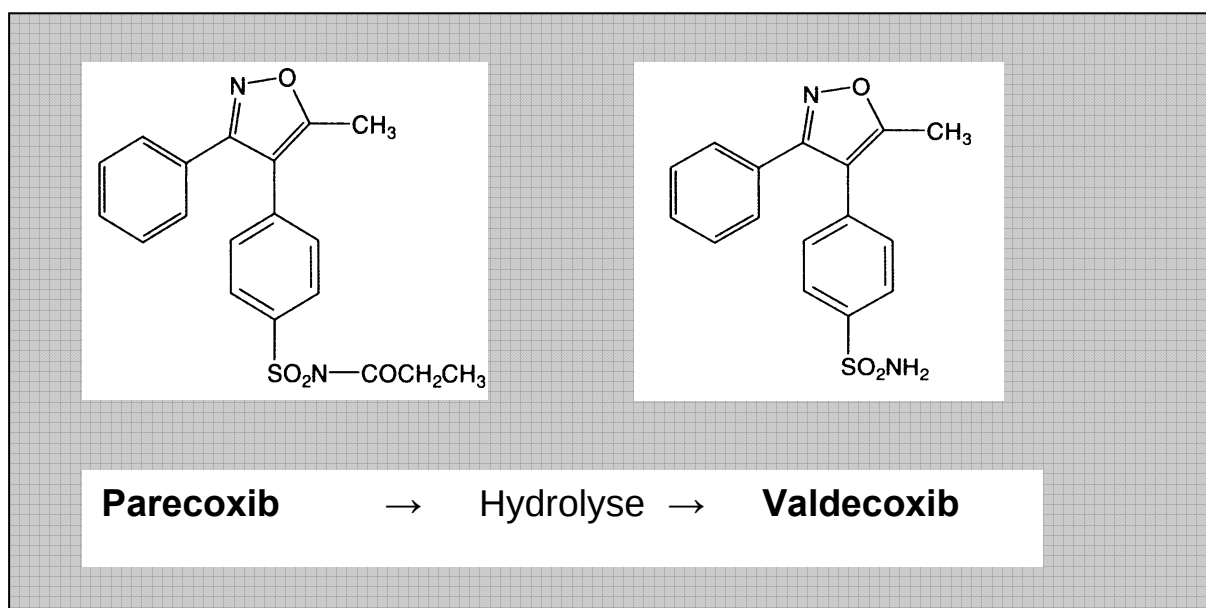


Abb. 3: Umwandlung von Parecoxib zu Valdecoxib

Parecoxib zeigt eine hohe Eiweißbindung. Nach i.v./i.m.-Gabe werden innerhalb von 2 Minuten Plasmaspitzenkonzentrationen erreicht. Die Serumhalbwertszeit liegt bei ungefähr 22 Minuten. Bereits ca. 5 Minuten nach intravenöser Verabreichung sind durch Hydrolyse entstandene Valdecoxib-Plasmaspiegel messbar, die die errechnete Mindestwirkkonzentration überschreiten. Ein Plasmaspitzenpiegel von Valdecoxib ist nach 30 bis 60 Minuten erreicht [KARIM et al., 2001]. Die Serumhalbwertszeit des Valdecoxib liegt bei 8 -12 Stunden.

Die Elimination findet über den Leberstoffwechsel statt, der verschiedene Abbauewege einschließt. Zu ~80% sind diese Cytochrom P₄₅₀ abhängig (CYP 3A4 und 2C9) und zu ~20% erfolgen sie über die CYP-unabhängige Glukuronidierung der Sulfonamiduntereinheiten. Ein hydrolysiertes Metabolit von Valdecoxib (CYP-Abbaueweg) ist SC66905, der im Plasma gefunden wird und ebenfalls aktiv die Cyclooxygenase 2 hemmt [KARIM et al., 2001]. Er stellt jedoch nur etwa 10% der Valdecoxibkonzentration dar, so dass wegen der niedrigen Konzentration dieses Metaboliten keine klinisch signifikante Wirkung nach therapeutischen Dosen erwartet wird. Nach der Elimination von Valdecoxib über den Leberstoffwechsel finden sich weniger als 5% des Wirkstoffes unverändert im Urin. Die größte Menge, ~70% der Dosis, wird in Form inaktiver Metaboliten über den Urin ausgeschieden, unverändertes Parecoxib wird nicht ausgeschieden. Die Plasma-Clearance von Valdecoxib beträgt ca. 6 l/h, die Wirkdauer wird mit 6 bis 12, teilweise sogar mit bis zu 24 Stunden angegeben. Die empfohlene Dosierung von Parecoxib bei intravenöser oder intramuskulärer Verabreichung beträgt 40 mg. Zusätzlich können je nach Bedarf alle 6 bis 12 Stunden 20 bis 40 mg Parecoxib gegeben werden.

2.3 Paracetamol:

N-(4-Hydroxyphenyl)acetamid

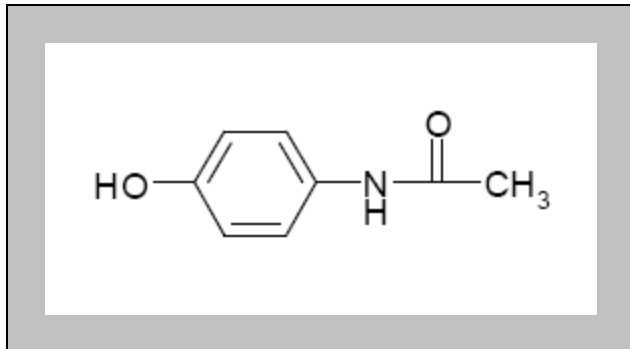


Abb. 4: Molekülstruktur von Paracetamol

Nachdem bisher zur intravenösen Therapie nur ein Prodrug, das Propacetamol, zur Verfügung stand, ist nun auch Paracetamol in einer intravenösen Darreichungsform (Perfalgan[®]) erhältlich. Hierbei sind 1 g Perfalgan[®] und 2 g Propacetamol bioäquivalent [FLOUVAT et al., 2004].

Der Abbau von Paracetamol findet in der Leber hauptsächlich über zwei Stoffwechselwege statt. In Phase-II-Reaktionen werden 60 – 80% zum Glucuronid und 20 – 40% zum Sulfat metabolisiert. Die in geringem Ausmaß (< 4%) via Cytochrom P₄₅₀ entstehenden reaktiven toxischen Metabolite p-Aminophenol und N-Acetyl-p-Benzochinonimin werden normalerweise durch Konjugation mit Glutathion und Cystein inaktiviert [OLTHOFF, 2002].

Ausgeschieden wird Paracetamol innerhalb von 24 Stunden (90% der angewandten Dosis) über die Niere. Hierbei treten Glukokonjugate, Sulfokonjugate und geringe Mengen (< 5%) der unveränderten Form im Urin auf. Die Plasmahalbwertszeit beträgt im Mittel 2,7 Stunden und die Körperclearance ca. 18 Liter.

Paracetamol kann bis zu 4 Mal täglich zu jeweils einem Gramm intravenös verabreicht werden, wobei der minimale Abstand zwischen 2 Verabreichungen mindestens 4 Stunden betragen sollte. Nach einer intravenösen Infusion von 0,5 g werden maximale Plasmakonzentrationen ($c_{\max}$ 12,7 µg/ml) nach 15 Minuten, die maximale analgetische Wirkung nach 60 Minuten erreicht. Das Verteilungsvolumen liegt bei ca. 1 Liter/kg, wobei die Proteinbindung weniger als 20% beträgt. Die analgetische Wirkung hält im Allgemeinen bis zu 6 Stunden an.

2.4 Metamizol:

N-Methyl-N-(2,3-dimethyl-5-oxo-1-phenyl-3-pyrazolin-4-yl) aminomethansulfonsäure

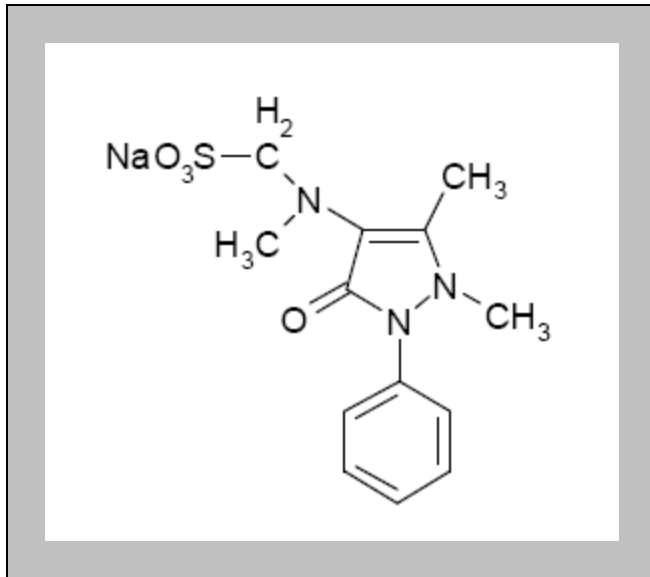


Abb. 5: Molekülstruktur von Metamizol

Metamizol ist ein seit mehreren Jahrzehnten genutztes Analgetikum, das über zusätzliche spasmolytische Wirkungen verfügt. Da nach schneller intravenöser Injektion bedrohliche Blutdruckabfälle bis hin zu Schockzuständen mit tödlichem Ausgang beschrieben wurden, sollte die Applikation von Metamizol in Form einer Kurzinfusion über 10-15 Minuten erfolgen. Übliche Einzeldosierungen liegen bei 0,5 – 1,0 g, eine maximale Tagesdosis von 5 g sollte nicht überschritten werden.

Nach parenteraler Gabe wird Metamizol zu 4-Methylaminoantipyrin (4-MAA) hydrolysiert, das nahezu vollständig resorbiert wird. Nachfolgend entstehen die Metabolite 4-Formylaminoantipyrin und das aktive 4-Aminoantipyrin, das zu 4-Acetylaminoantipyrin acetyliert wird. Diese 4 Metabolite repräsentieren 65 – 70% der applizierten Einzeldosis und werden bereits nach 48 Stunden zu 90% renal ausgeschieden. Jeder dieser 4 Metabolite hat eine eigene maximale Plasmakonzentration (1,6 – 10,5 mg/l). Bei einem Verteilungsvolumen von 0,01 l/kg und einer Proteinbindung von 60% hat Metamizol eine Plasmahalbwertszeit von 2 bis 4 Stunden, die sich interindividuell durch unterschiedliche Acetylierungsgeschwindigkeiten unterscheidet. Für die Kurzzeitbehandlung ist auch bei leber- oder niereninsuffizienten Patienten keine Dosisreduktion notwendig, wobei die renale Ausscheidung bei einer Kreatinin-Clearance von unter 30 ml/Min vermindert ist [OLTHOFF, 2002].

2.5 Fragestellung

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden diese drei intravenös applizierbaren Nicht-Opioid-Analgetika Metamizol, Parecoxib und Paracetamol prospektiv, randomisiert, doppelblind und plazebokontrolliert zur postoperativen Schmerztherapie nach mikrochirurgischen Bandscheibenoperationen verglichen. Hierbei sollten insbesondere folgende Fragen beantwortet werden:

- Wie effektiv sind diese Medikamente zur postoperativen Schmerztherapie nach mikrochirurgischen Bandscheibenoperationen und unterscheiden sich die drei Substanzen in ihrer Wirksamkeit?
- Führt die intraoperative intravenöse Applikation zu einer Beeinflussung der Hämodynamik oder des Aufwachverhaltens?
- Unterscheiden sich die Substanzen hinsichtlich eventueller Nebenwirkungen in der perioperativen Phase?

3 MATERIAL UND METHODIK

3.1 Patienten

An der vorliegenden prospektiven, randomisierten und plazebokontrollierten Doppelblind-Studie nahmen mit Genehmigung der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes 80 Patienten teil, die sich einer elektiven lumbalen Bandscheibenoperation unterzogen.

Die Patienten mussten das 18. Lebensjahr vollendet haben und durften nicht älter als 75 Jahre sein. Folgende Kriterien oder Begleiterkrankungen führten zum Ausschluss von der Untersuchung:

- ASA-Risikogruppe (American Society of Anesthesiologists) III - V
- Signifikante kardiale, pulmonale, renale, hepatische oder neuromuskuläre Erkrankungen
- Therapie mit ACE-Hemmern, α_2 -Adrenorezeptoragonisten oder Propafenon
- Chronischer Analgetika- oder Alkoholabusus
- Body Mass Index $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ oder $> 30 \text{ kg/m}^2$
- Entzündliche Darmerkrankungen
- Teilnahme an einer anderen wissenschaftlichen Untersuchung
- Mangelnde deutsche Sprachkenntnisse oder fehlende Geschäftsfähigkeit
- Überempfindlichkeiten oder Kontraindikationen gegen die verwendeten Medikamente gemäß der „Roten Liste“

3.2 Randomisierung

Mit einem computergenerierten Losverfahren erfolgte die Randomisierung in 4 Gruppen zu je 20 Patienten:

- **Parecoxib-Gruppe:** Intraoperative Gabe von 40 mg Parecoxib (Dynastat[®])
in 100 ml 0,9%iger NaCl-Infusionslösung
- **Paracetamol-Gruppe:** Intraoperative Gabe von 1000 mg Paracetamol (Perfalgan[®])
in 100 ml 0,9%iger NaCl-Infusionslösung
- **Metamizol-Gruppe:** Intraoperative Gabe von 1000 mg Metamizol (Novalgin[®])
in 100 ml 0,9%iger NaCl-Infusionslösung
- **Plazebo-Gruppe:** Intraoperative Gabe von 100 ml 0,9%iger NaCl-Infusionslösung

3.3 Präoperative Diagnostik und Prämedikation

Am Vortag der geplanten Operation wurden die Patienten im Rahmen der Prämedikationsvisite über die Studie aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Nach Aufnahme in das Studienprotokoll erfolgte am Vorabend der Operation sowie am Morgen des Operationstages die orale Prämedikation mit 10 mg Diazepam.

3.4 Narkoseeinleitung

Im Narkoseeinleitungsraum wurde zur Überwachung der Herz-Kreislauf-Parameter ein 3-Kanal EKG, ein oszillometrisches Blutdruckmessgerät und ein Pulsoxymeter (Hewlett Packard) sowie zur Überwachung der Narkosetiefe ein BIS-Monitor (BIS-A-2000, Aspect Medical Systems, Inc., Newton, MA, Softwareversion XP) (Abbildung 6) an die Patienten angeschlossen. Der BIS-Monitor wurde mit einer BIS-Elektrode verbunden, die nach Vorbehandlung und Reinigung der Haut mit Isopropanol 70% auf die haarfreie Haut der Stirn aufgeklebt wurde (Abbildung 7). Die Elektrodenimpedanz wurde kontrolliert und ein Impedanzwert von maximal 7,5 k Ω akzeptiert. Dann erfolgte unter Lokalanästhesie die Anlage einer Venenverweilkanüle am Handrücken oder im Unterarmbereich. Anschließend wurden zum Ausgleich des präoperativen Flüssigkeitsdefizits 5 ml/kg einer kolloidalen Infusionslösung (6%ige HydroxyäthylstärkeLösung (Voluven[®])) infundiert.

Nach Adaptation des Patienten an die Untersuchungsbedingungen und bei Vorliegen stabiler Kreislaufverhältnisse erfolgte die Narkoseeinleitung bei allen Patienten nach einem standardisierten Vorgehen:

Nach 5-minütiger Präoxygenierung mit 100% Sauerstoff per Maske wurden nach Vorinjektion von 2 μ g/kg Fentanyl 2 mg/kg Propofol verabreicht. Konnte mit dieser Dosis kein ausreichender hypnotischer Effekt erzielt werden, wurden bis zum Erreichen einer ausreichenden Narkosetiefe alle 10 Sekunden 10 mg Propofol nachinjiziert. Anschließend wurden die Patienten zur Erleichterung der Intubation mit 0,5 mg/kg Atracurium relaxiert. Auf eine spätere Nachrelaxation wurde verzichtet, um am Operationsende einen möglichen Relaxanzienüberhang mit der Notwendigkeit zur Antagonisierung sicher auszuschließen. 3 Minuten nach Relaxanzienabgabe und zwischenzeitlicher Maskenbeatmung wurden die Patienten orotracheal mit einem Spiraltubus intubiert und anschließend mit einem volumenkontrollierten Respirator (Cato, Dräger) mit einer FiO₂ von 0,5 bei einem Frischgasflow von 1 l/min unter Kontrolle der endexpiratorischen CO₂-Konzentration beatmet, wobei eine Normoventilation angestrebt wurde. Zur Aufrechterhaltung der Narkose

wurden unmittelbar nach der Intubation ein Remifentanylperfusor mit 0,25 µg/kg/min und ein Propofolperfusor mit 3 mg/kg/h gestartet.

Um angestautes Magensekret während der Umlagerung in die Knie-Ellenbogen-Lage und der folgenden Operation ableiten zu können, erfolgte die Anlage einer Magensonde. Die Raumtemperatur im Operationssaal war auf 20 °C justiert. Infusionslösungen wurden mit Raumtemperatur infundiert, weitere Vorkehrungen zur Vermeidung intraoperativer Auskühlung wurden nicht getroffen.

3.5 Überwachung der Narkosetiefe

Um in allen vier Studiengruppen eine vergleichbare Narkosetiefe zu gewährleisten, erfolgte eine kontinuierliche EEG-Überwachung mit dem Bispektralindexmonitor BIS-A-2000 (Aspect Medical Systems, Inc., Newton, MA, Softwareversion XP) (Abbildung 6). Dabei handelt es sich um ein Narkose-EEG-Interpretationssystem, das mittlerweile weltweit eingeführt und in zahlreichen Untersuchungen validiert ist. Die EEG-Signalaufnahme erfolgt über eine auf der Stirn, vorzugsweise über der dominanten Hemisphäre, aufgebrachten speziellen Klebeelektrode (Abbildung 7). Diese enthält eine Referenz- und zwei Messelektroden und dient der Aufnahme des Roh-EEG, das nach der analog-digitalen Umwandlung in ein Powerspektrum (Amplitudenquadrat vs. Frequenz) und ein Phasenspektrum (Phasenwinkel vs. Frequenz) transformiert wird. Aus diesen Werten wird ein Multiparameterindex ermittelt, der als dimensionslose Zahl Werte zwischen 0 und 100 annehmen kann und als BIS = Bispectral Index Scale-Wert bezeichnet wird. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt, welche Zuordnung der BIS-Werte für die in der vorliegenden Untersuchung verwendeten Software empfohlen wird.

Tabelle 1: Zuordnung der BIS-Werte für die verwendete Softwareversion

[JOHANSEN et al., 2000]

	BIS-Werte
Wachheit/Erinnerung intakt	100 - 85
Sedierung	85 - 65
Allgemeinanästhesie	60 - 40
Zunehmend Burst-Suppression-EEG	30 - 0

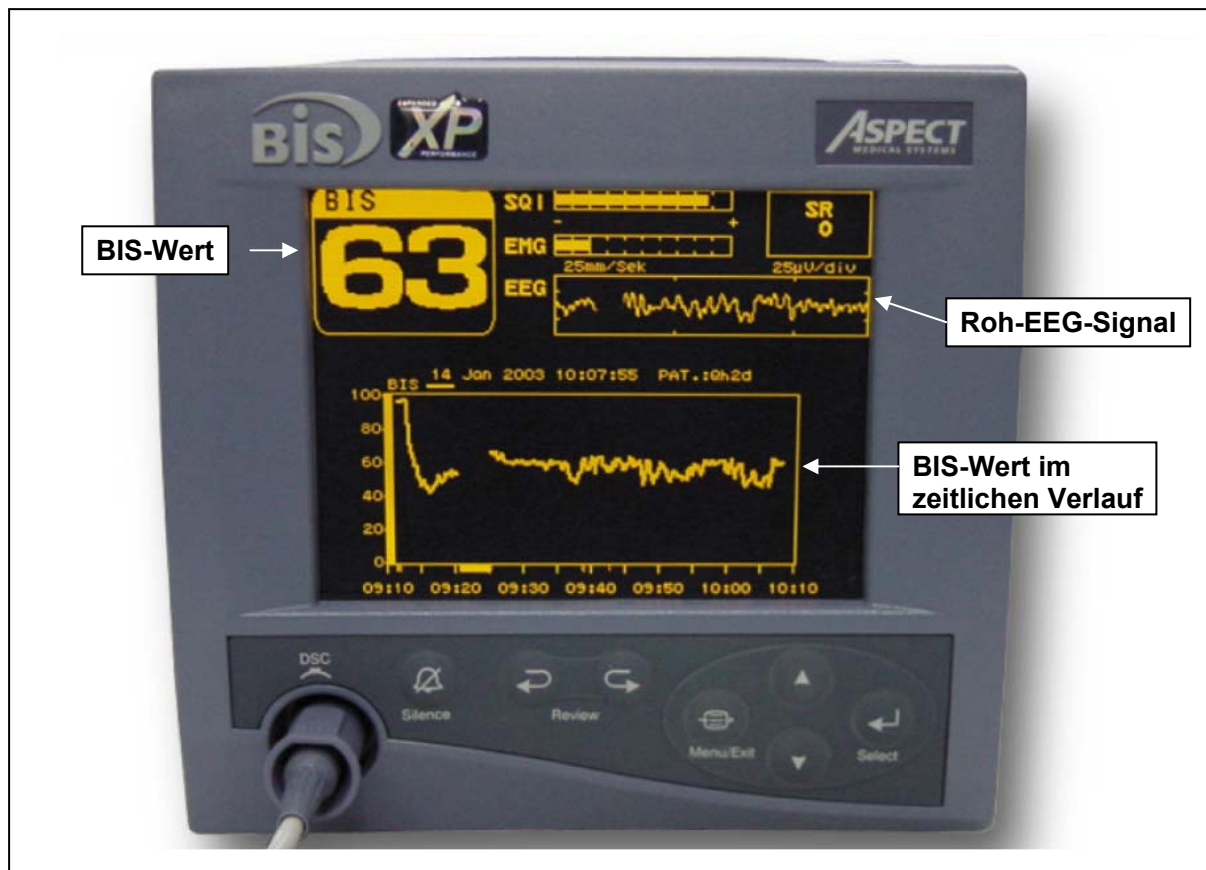


Abb. 6: BIS- A-2000 Monitor

Auf dem Bildschirm sind oben links der BIS-Wert und darunter der Trendverlauf dargestellt. Weiterhin werden der Signalqualitätsindex (SQI), die EMG-Aktivität, das Roh-EEG sowie die „suppression ratio“ angegeben.

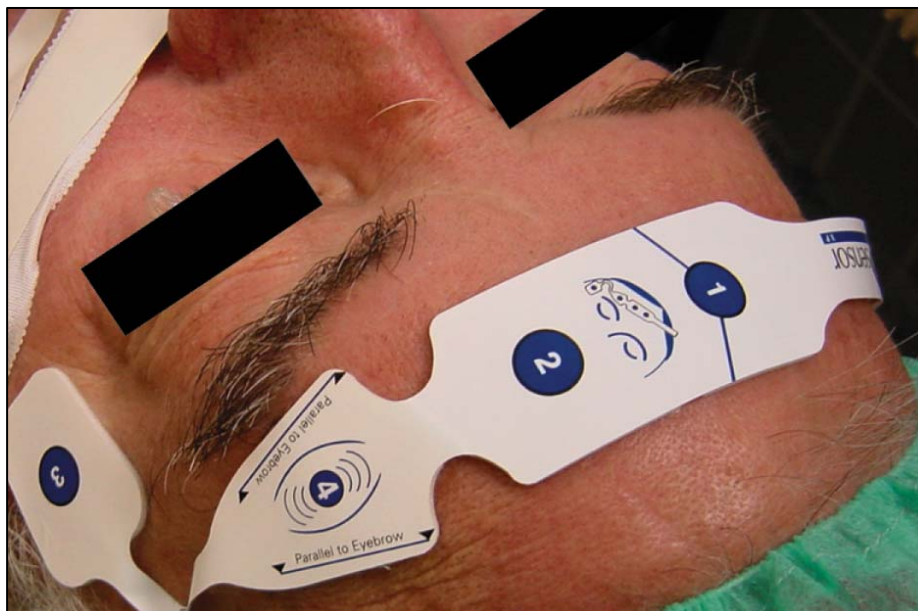


Abb. 7: BIS-Sensor

Die EEG-Signalaufnahme erfolgt über eine spezielle Klebelektrode, die eine Referenz- und zwei Messelektroden enthält. Eine weitere Messelektrode, die im Bereich der Augenbraue befestigt wird, soll Augenbewegungen und EMG-Aktivität erfassen.

3.6 Narkoseunterhaltung

Um bei allen Patienten eine sichere und vergleichbar tiefe Allgemeinanästhesie zu gewährleisten, erfolgte die Propofol- und Remifentanyl-Dosierung nach den BIS-Werten, der Herzfrequenz und dem Blutdruck, wobei ein BIS-Zielwert von 40 - 50 erreicht werden sollte. Ausgehend von den Startdosierungen nach Narkoseeinleitung (3 mg/kg/h Propofol und 0,25 µg/kg/min Remifentanyl) wurden Veränderungen der Narkosetiefe im BIS-Wert durch Änderung der Propofoldosierung in Schritten von 1 mg/kg/h, Veränderungen der Herzfrequenz und des Blutdrucks durch Änderung der Remifentanyldosierung in Schritten von 0,05 µg/kg/min angepasst. Dabei wurde eine intraoperative Stabilität von Herzfrequenz und Blutdruck im Bereich von $\pm 25\%$ im Vergleich zum Ausgangswert vor Narkoseeinleitung angestrebt. Zur Beurteilung der Hämodynamik wurden alle 5 Minuten oszillometrisch systolischer, diastolischer und mittlerer arterieller Blutdruck, sowie Herzfrequenz und pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung bestimmt.

Nach einem festgelegten Interventionsprotokoll wurde bei Herzfrequenzwerten unter 40/min 0,5 mg Atropin intravenös verabreicht. Im Falle einer Hypotension wurde primär das Infusionsvolumen erhöht und bei Bedarf zusätzlich 0,5 ml Cafedrin/Theodrenalin (Akrinor®) intravenös appliziert. Diese Zusatzmedikationen sowie besondere Ereignisse, z.B. somatische Reaktionen des Patienten, wurden gesondert dokumentiert.

3.7 Verabreichung der Studienmedikation

Etwa 45 Minuten vor dem erwarteten Operationsende erfolgte die Verabreichung der Studienmedikation. Dazu wurden gemäß dem Randomisierungsplan entweder 40 mg Parecoxib, 1000 mg Paracetamol oder 1000 mg Metamizol in 100 ml 0,9%iger NaCl-Lösung gelöst und über einen Zeitraum von 15 Minuten als Kurzinfusion verabreicht. Den Patienten der Placebo-Gruppe wurden 100 ml 0,9%iger NaCl-Lösung ebenfalls über einen Zeitraum von 15 Minuten infundiert. Um die kardiovaskulären Auswirkungen der Studienmedikamente besser beurteilen zu können, wurden die oben angegebenen hämodynamischen Parameter während der 15-minütigen Infusionsdauer in 3-minütigem Abstand registriert.

3.8 Narkoseausleitung

Um nach dem Operationsende und der Umlagerung in die horizontale Rückenlage eine standardisierte und objektivierbare Aufwachphase gewährleisten zu können, wurde zum Zeitpunkt der letzten Hautnaht die Zufuhr der Anästhetika Remifentanyl und Propofol ohne

vorherige Dosisreduktion gleichzeitig beendet. Die Extubation der Patienten erfolgte, sobald die üblichen klinischen Kriterien erfüllt waren, d.h. die Patienten mussten in der Lage sein den Kopf zu heben, die Hände fest zu drücken und bei der Spontanatmung ein Atemzugvolumen von mindestens 5 ml/kg Körpergewicht zu erreichen. Als Aufwachzeiten wurden die Zeitabstände zwischen dem Stopp der Anästhetika-Zufuhr und dem spontanen Öffnen der Augen des Patienten, der Extubation und dem korrekten Benennen von Namen und Geburtsdatum protokolliert. Anschließend wurden die Patienten direkt in den Aufwachraum verlegt.

3.9 Aufwachraum

Der postoperative Verlauf im Aufwachraum wurde von einem Untersucher bewertet, der bezüglich der Studienmedikation des jeweiligen Patienten verblindet war. Nach dem Anschließen des üblichen Kreislaufmonitorings mit EKG, oszillometrischer Blutdruckmessung und Pulsoxymetrie, wurden während der folgenden 2 Stunden in 5-minütigen Abständen systolischer, diastolischer und mittlerer arterieller Blutdruck, Herzfrequenz sowie die pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung gemessen. Folgende weitere Parameter wurden erfasst und quantifiziert:

Tabelle 2: Auftreten unerwünschter Wirkungen

Postoperatives Kältezittern	0	kein Kältezittern
	1	leichtes Kältezittern an den Extremitäten
	2	leichtes Kältezittern im Bereich des Rumpfes
	3	Ausgeprägtes Kältezittern im Bereich des Rumpfes und der Extremitäten
Juckreiz	0	kein Juckreiz
	1	leichter Juckreiz
	2	starker Juckreiz
Übelkeit	0	keine Übelkeit
	1	leichte Übelkeit
	2	starke Übelkeit
Erbrechen	0	kein Erbrechen
	1	einmaliges Erbrechen
	2	mehrmaliges Erbrechen

Ferner wurden die Kriterien des „Postanesthetic recovery score“ (PARS) nach Aldrete regelmäßig überprüft (Tabelle 3).

Tabelle 3: Postanesthetic recovery Score (PARS) nach Aldrete

Motorik	2	bewegt alle 4 Extremitäten spontan oder nach Aufforderung
	1	bewegt 2 Extremitäten spontan oder nach Aufforderung
	0	bewegt sich weder spontan, noch nach Aufforderung
Atmung	2	atmet tief durch, hustet ausreichend
	1	eingeschränkte Atmung, Luftnot
	0	Apnoe
Kreislauf	2	Blutdruck $< \pm 20\%$ vom Ausgangswert vor Narkose
	1	Blutdruck $\pm 20-50\%$ vom Ausgangswert vor Narkose
	0	Blutdruck $> \pm 50\%$ vom Ausgangswert vor Narkose
Bewusstsein	2	vollkommen wach
	1	durch Anruf weckbar
	0	reagiert nicht
Sauerstoffsättigung (SaO₂)	2	SaO ₂ $> 92\%$ bei Raumluft
	1	Sauerstoffgabe erforderlich für SaO ₂ $> 92\%$
	0	SaO ₂ $< 92\%$ trotz Sauerstoffgabe

Maximal erreichbare Gesamtpunktzahl: 10

Notwendige Punktzahl zur sicheren Verlegung aus dem Aufwachraum: ≥ 9

3.10 Erfassung der postoperativen Schmerzintensität

Ab dem Beginn der Aufwachraumphase wurde die postoperative Schmerzintensität registriert und quantifiziert. Hierzu wurden die Patienten aufgefordert, selbst die Stärke der von ihnen empfundenen Schmerzen auf einer 10 cm langen horizontalen visuellen Analogskala (VAS) zu markieren (Abbildung 8). Diese Skala ist nach dem Prinzip eines „Rechenschiebers“ aufgebaut. Dabei ist auf der vorderen, dem Patienten zugewandten Seite dieses Schmerzlineals das linke Ende der Skala mit „keine Schmerzen“ und das rechte Ende der Skala mit „unerträgliche Schmerzen“ definiert. Auf der Rückseite kann der Untersucher den zugehörigen Zahlenwert ablesen; hierbei wird „keine Schmerzen“ als 0 und „unerträgliche Schmerzen“ als 100 (bei Ablesen in mm) gewertet (Abbildung 9), und somit der vom Patienten markierte Wert als Zahl zwischen 0 und 100 notiert. In die Handhabung der visuellen Analogskala waren die Patienten am Vortag der Operation im Rahmen der Prämedikationsvisite eingewiesen worden.

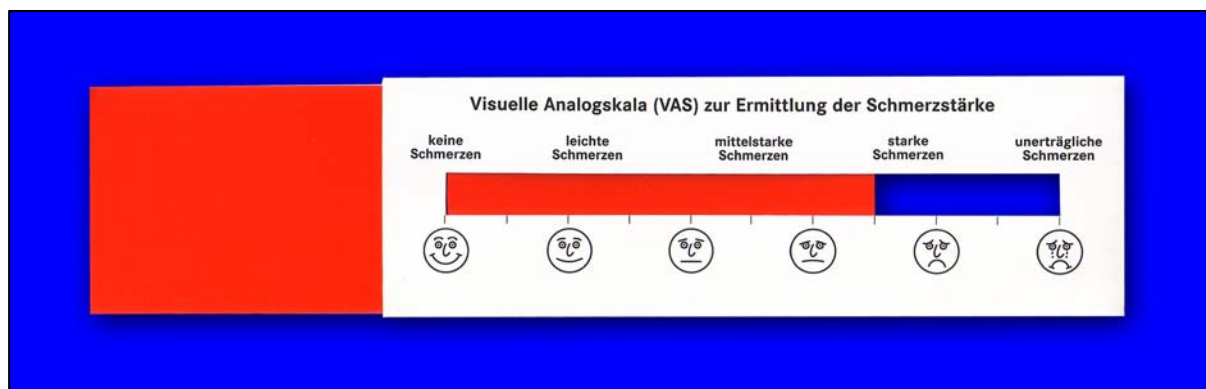


Abb. 8: Vorderseite der visuellen Analogskala

Auf der Vorderseite der visuellen Analogskala (VAS-Skala) kann der Patient mit Hilfe des Schiebers die von ihm empfundene Schmerzstärke angeben (im abgebildeten Beispiel starke Schmerzen).

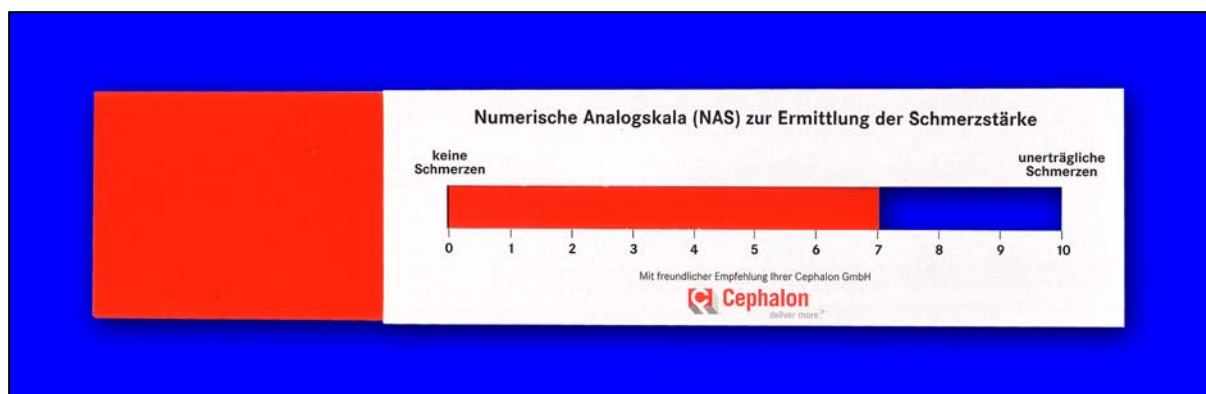


Abb. 9: Rückseite der visuellen Analogskala

Auf der Rückseite der visuellen Analogskala (VAS-Skala) kann der Untersucher den zugehörigen Zahlenwert auf einer numerischen Analogskala ablesen (im abgebildeten Beispiel „70“).

3.11 Postoperative Schmerztherapie

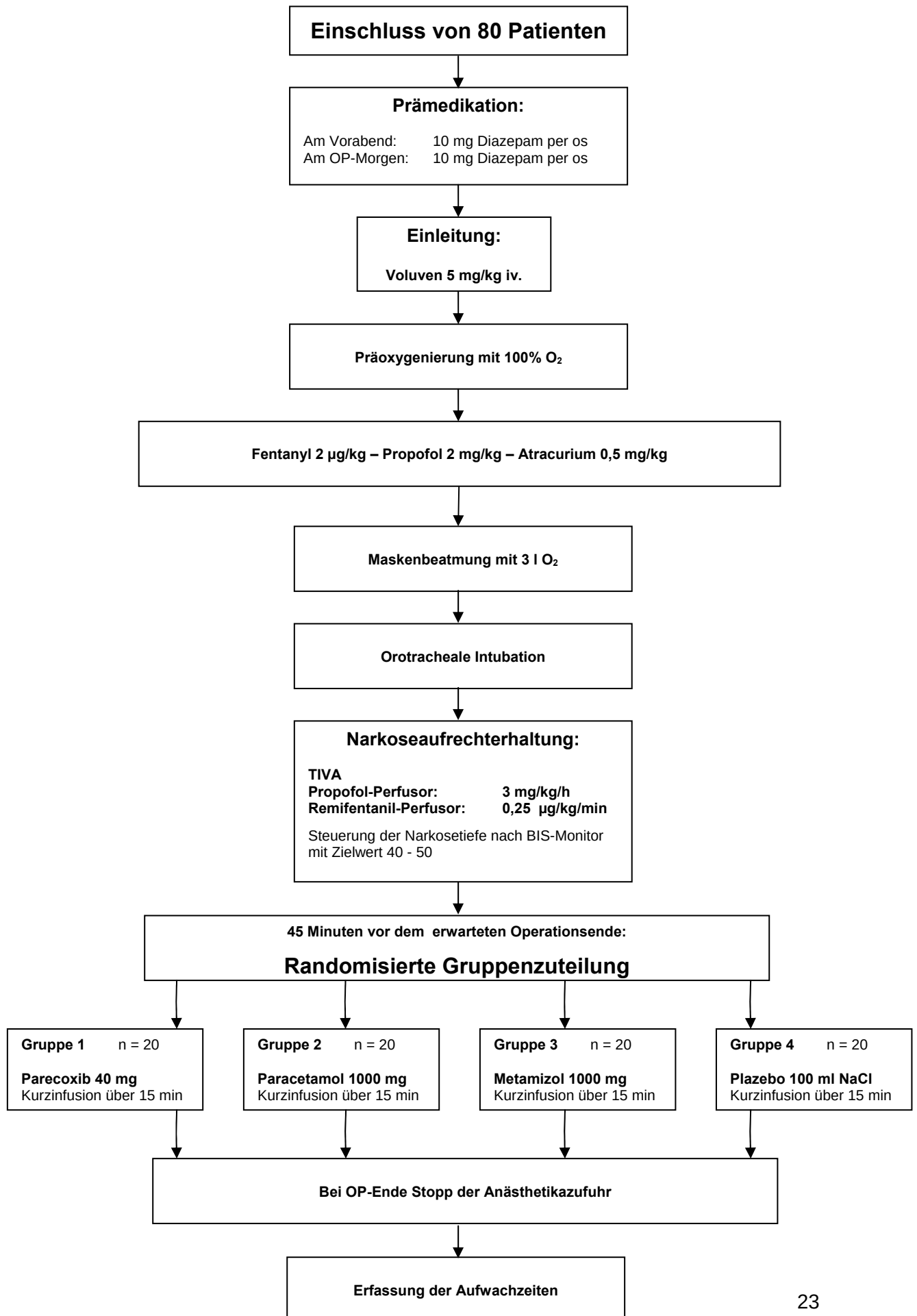
Zur postoperativen Analgesie wurde im Aufwachraum als Analgetikum Piritramid verwendet. Unmittelbar nach Aufnahme in den Aufwachraum erhielten die Patienten eine PCA (patientenkontrollierte Analgesie)-Pumpe (PCA-PACOM[®], Fresenius AG, Oberursel), mit der sie selbst, je nach Bedarf, Boli des Analgetikums abfordern konnten. In den Gebrauch dieser PCA-Pumpe waren die Patienten am Vortag der Operation im Rahmen des Prämedikationsgesprächs eingewiesen worden. Tabelle 4 gibt die Einstellung der PCA-Pumpe wieder. Die Bolusrate betrug 3 mg Piritramid mit einer anschließenden Sperrzeit von 10 Minuten nach Verabreichung eines Bolus, so dass maximal 6 Boli pro Stunde abgefordert werden konnten. Jeder abgeforderte Bolus wurde mit Zeitangabe im Protokoll festgehalten, ebenso die Zeit bis zur Erstanforderung und die Gesamtmenge an benötigtem Piritramid.

Tabelle 4: PCA-Pumpenprotokoll (Injektomat[®] PCA-PACOM, Fresenius AG, Oberursel Deutschland)

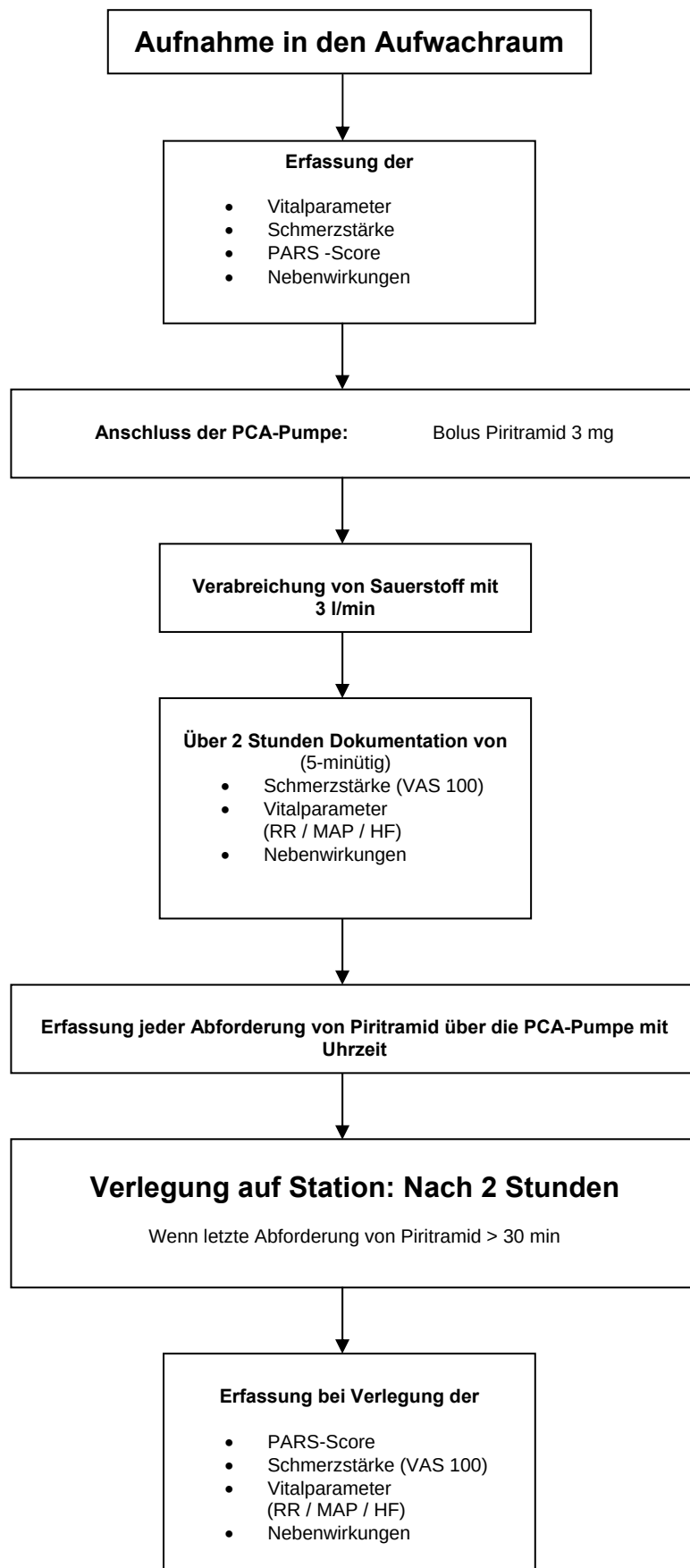
Medikament:	Piritramid (Dipidolor [®] , Janssen)
Konzentration:	1 mg/ml
Basalrate:	inaktiviert
Bolus:	3 mg
Sperrzeit:	10 min nach Bolusabforderung
Limit:	18 mg/h

Die beiden nachfolgenden Ablaufschemata veranschaulichen nochmals den intraoperativen Studienablauf und den Untersuchungsgang im Aufwachraum bis zur Verlegung auf die Pflegestation.

3.12 Ablaufschema Narkose



3.13 Ablaufschema Aufwachraum



3.14 Statistik

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte unter Verwendung des Software-Pakets SigmaStat[®] (Version 3.0.1, SPSS Science Software GmbH, Erkrath). Die graphische Darstellung der Ergebnisse wurde mit dem Graphikprogramm SigmaPlot[®] 8.02 (Version 6.0, SPSS Science Software GmbH, Erkrath) durchgeführt.

Um die benötigten Gruppengrößen berechnen zu können, wurden Protokolle früherer Patienten bei elektiven Bandscheibenoperationen ausgewertet. Unter der Annahme, dass erstens 1 g Metamizol zu einer Schmerzreduktion um 55% (SD 14) in der visuellen Analogskala führt, und zweitens ein Typ I Fehler mit $\alpha = 0,05$ bzw. Typ II Fehler mit $\beta = 0,2$ bestimmt wird, wurden als notwendige Gruppengröße mittels einer Poweranalyse 18 Patienten je Gruppe ermittelt. Zur Kompensation von eventuell auszuschließenden Patienten wurden 20 Patienten je Gruppe in die Untersuchung eingeschlossen.

Aus allen Messwerten wurden Mittelwert und Standardabweichung ermittelt. Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit der one-way (einfaktoriellen) Varianzanalyse ermittelt. Konnte ein signifikanter Unterschied ermittelt werden, folgte ein Student-Newman-Keuls-Test zur post-hoc-Analyse für multiple Vergleiche. Der Vergleich innerhalb der Gruppen erfolgte mittels Varianzanalyse für verbundene Stichproben (repeated-measures analysis of variance) ebenfalls gefolgt vom Student-Newman-Keuls-Test. Waren die Voraussetzungen für einen parametrischen Test nicht erfüllt, wurden die entsprechenden nicht parametrischen Testverfahren (Kruskal-Wallis-Test und Friedman Test) angewandt.

Nominale Daten wurden mit dem Chi-Quadrat-Test bzw. dem Fisher's exaktem Test analysiert. Als signifikant wurden Unterschiede mit $p < 0,05$ angenommen.

4 ERGEBNISSE

4.1 Demographische Daten

80 Patienten der ASA Gruppen I – II, davon 37 Frauen und 43 Männer, wurden in die Studie eingeschlossen. Gemäß der vorgesehenen Randomisierung wurden jeweils 20 Patienten der Parecoxib-Gruppe, 20 der Paracetamol-Gruppe, 20 der Metamizol-Gruppe und 20 der Plazebo-Gruppe zugeordnet. Die Ergebnisse aller 80 in die Studie aufgenommenen Patienten konnten in die Auswertung einbezogen werden.

Wie aus Tabelle 5 zu entnehmen ist, zeigten sich hinsichtlich der demographischen Daten zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf das Alter, die Größe, den Body Mass Index (BMI), das Geschlecht, den ASA-Status und die OP-Dauer.

Tabelle 5: Demographische Daten der Patienten

Angaben als Mittelwerte $\pm$ SD, n.s. = nicht signifikant

Gruppe	Parecoxib	Paracetamol	Metamizol	Plazebo	
Anzahl (n)	20	20	20	20	n.s
Alter (Jahre)	44,1 $\pm$ 11,3	48,1 $\pm$ 14,0	43,6 $\pm$ 13,7	48,1 $\pm$ 11,4	n.s
Größe (cm)	174,9 $\pm$ 11,0	172,8 $\pm$ 6,9	175,4 $\pm$ 9,7	170,0 $\pm$ 10,1	n.s
BMI (kg x m ⁻²)	27,3 $\pm$ 3,4	25,4 $\pm$ 2,5	26,0 $\pm$ 3,5	25,2 $\pm$ 3,6	n.s
Geschlecht (m/w)	12/8	11/9	13/7	7/13	n.s
ASA (I / II)	5/15	0/20	4/16	0/20	n.s
OP-Dauer (min)	89,8 $\pm$ 30,7	80,0 $\pm$ 31,6	88,1 $\pm$ 31,6	90,3 $\pm$ 23,8	n.s

4.2 Kreislaufparameter

4.2.1 Verlauf während der Applikation der Studienmedikation

45 Minuten vor dem erwarteten Operationsende wurden die Studienmedikamente über einen Zeitraum von 15 Minuten intravenös infundiert. In keiner der Gruppen kam es während oder nach Applikation der Studienmedikation zu einer signifikanten Veränderung der Hämodynamik. Auch im weiteren Narkoseverlauf, insbesondere bei der Umlagerung aus der Knie-Ellenbogen- in die Rückenlage, waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Patientengruppen oder innerhalb der Gruppen im Verhalten von Blutdruck und Herzfrequenz zu erkennen.

Die Abbildungen 10 und 11 zeigen den Verlauf der Kreislaufparameter mittlerer arterieller Blutdruck (MAP) und Herzfrequenz (HF) in einem 30-minütigen Beobachtungszeitraum ab Beginn der Verabreichung der Studienmedikation.

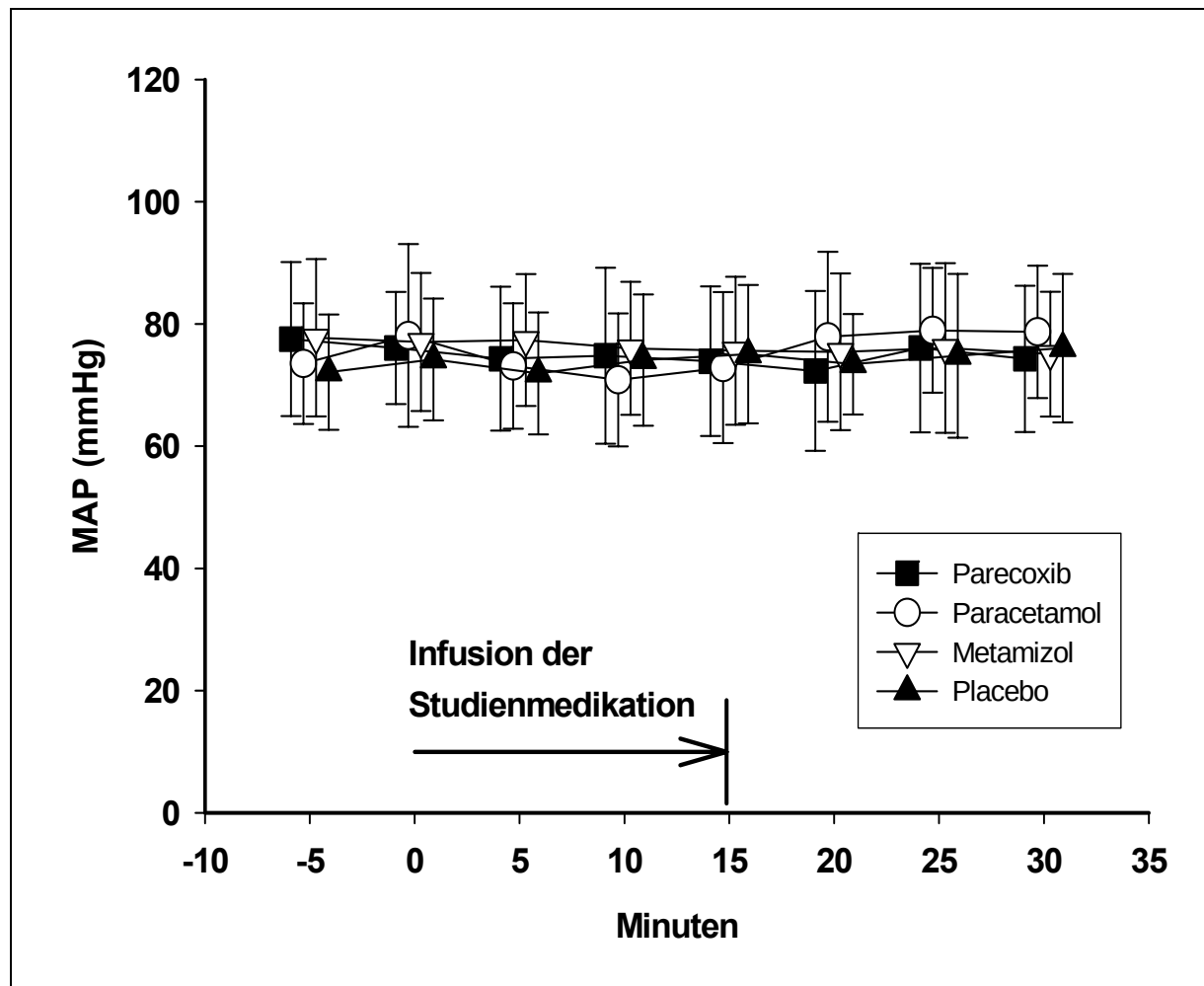


Abb. 10: Mittlerer arterieller Blutdruck während und nach Verabreichung der Studienmedikation

Darstellung als Mittelwerte $\pm$ SD. Während des Beobachtungszeitraums fanden sich keine signifikanten Unterschiede im mittleren arteriellen Blutdruck sowohl innerhalb der Gruppen als auch zwischen den Gruppen.

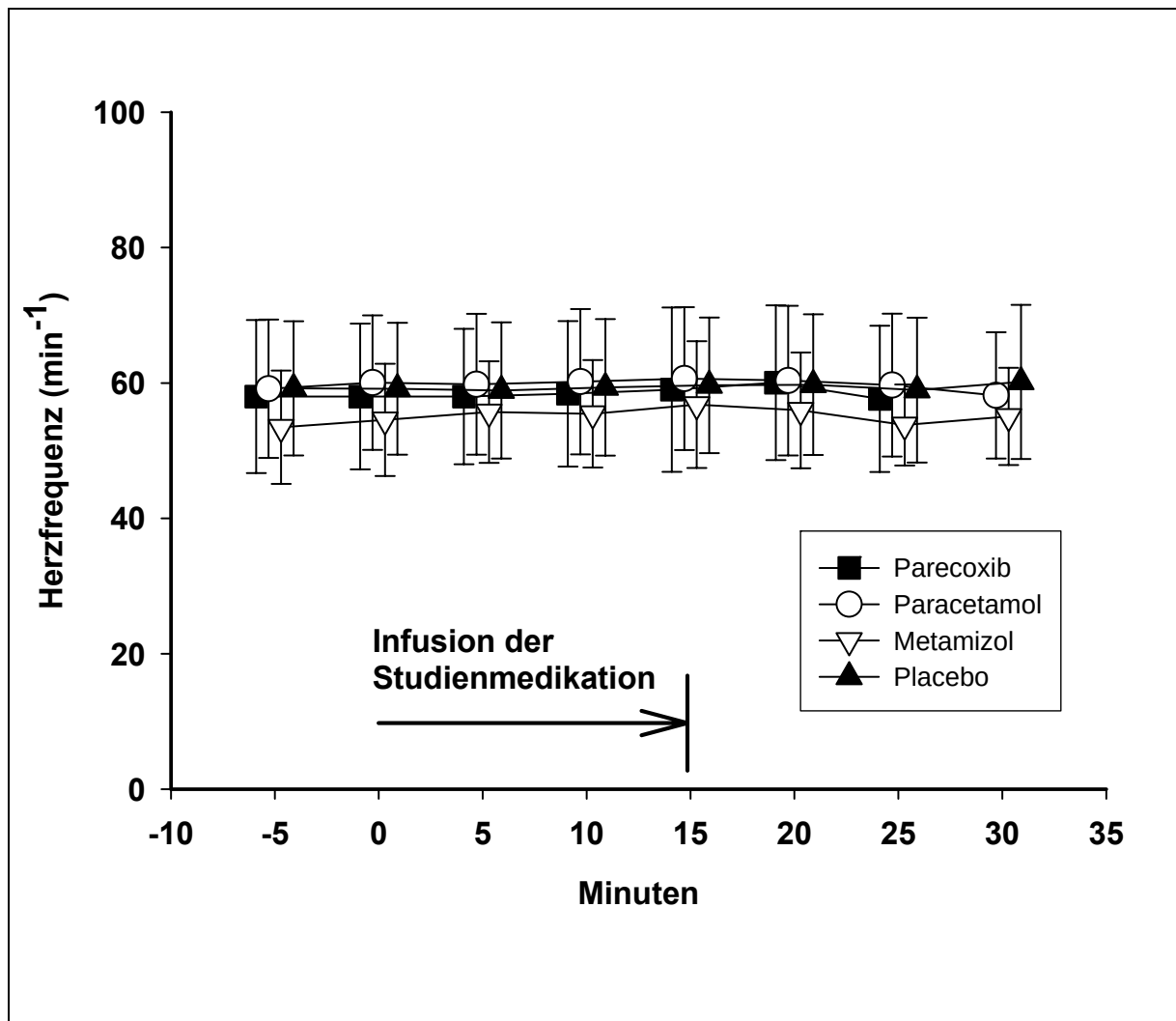


Abb. 11: Herzfrequenz während und nach Verabreichung der Studienmedikation

Darstellung als Mittelwerte $\pm$ SD. Die Patienten der Metamizol-Gruppe wiesen eine niedrigere Herzfrequenz auf als die Patienten der übrigen 3 Gruppen. Dieser Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz.

4.2.2 Postoperativer Verlauf im Aufwachraum

Auch im postoperativen Verlauf ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in den hämodynamischen Parametern zwischen den Patienten aller 4 Studiengruppen. Schon bei Aufnahme in den Aufwachraum konnten bei allen Patienten vergleichbare Herzfrequenz- und Blutdruckwerte gemessen werden (Tabelle 6).

Tabelle 6: Herzfrequenz und mittlerer arterieller Blutdruck bei Aufnahme in den Aufwachraum, Angaben als Mittelwerte $\pm$ SD, n.s. = nicht signifikant

Gruppe	Parecoxib	Paracetamol	Metamizol	Plazebo	
Herzfrequenz (min^{-1})	74,6 $\pm$ 13,4	76,1 $\pm$ 13,1	68,9 $\pm$ 11,9	80,6 $\pm$ 15,0	n.s
MAP (mm Hg)	94,3 $\pm$ 27,3	90,0 $\pm$ 9,2	96,9 $\pm$ 18,0	91,8 $\pm$ 12,3	n.s

Auch im weiteren Verlauf des Aufenthalts im Aufwachraum ergaben sich hinsichtlich des Blutdrucks keine signifikanten Unterschiede innerhalb und zwischen den Gruppen. In Abbildung 12 ist der Verlauf des mittleren arteriellen Blutdrucks im Aufwachraum dargestellt.

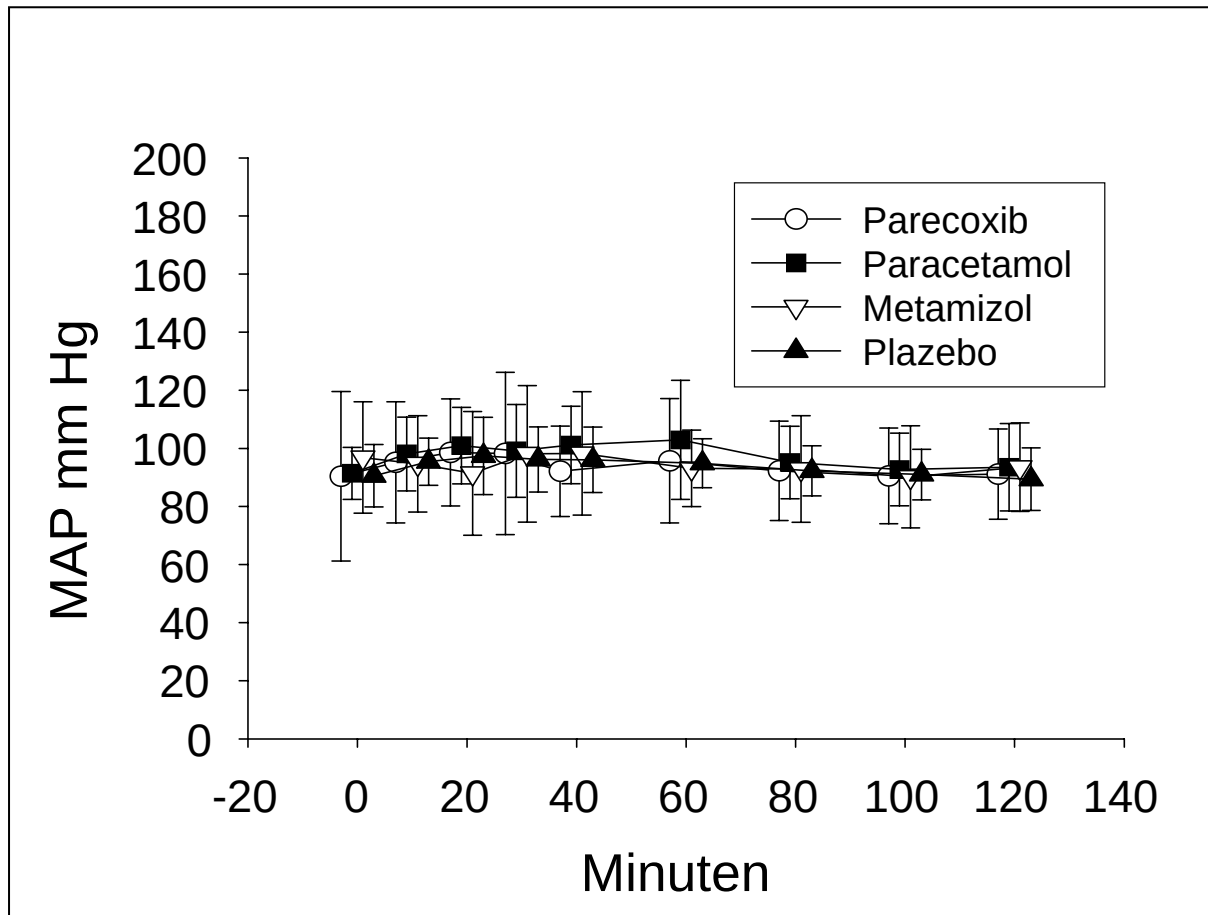


Abb. 12: Mittlerer arterieller Blutdruck während des Aufenthalts im Aufwachraum

Darstellung als Mittelwert $\pm$ SD. Kein signifikanter Unterschied innerhalb und zwischen den untersuchten Gruppen.

Hinsichtlich der Herzfrequenz ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede innerhalb und zwischen den Gruppen (Abbildung 13). Wie schon im intraoperativen Verlauf wurden im Aufwachraum bei den Patienten der Metamizol-Gruppe tendenziell niedrigere Werte als bei den Patienten der übrigen 3 Gruppen gemessen.

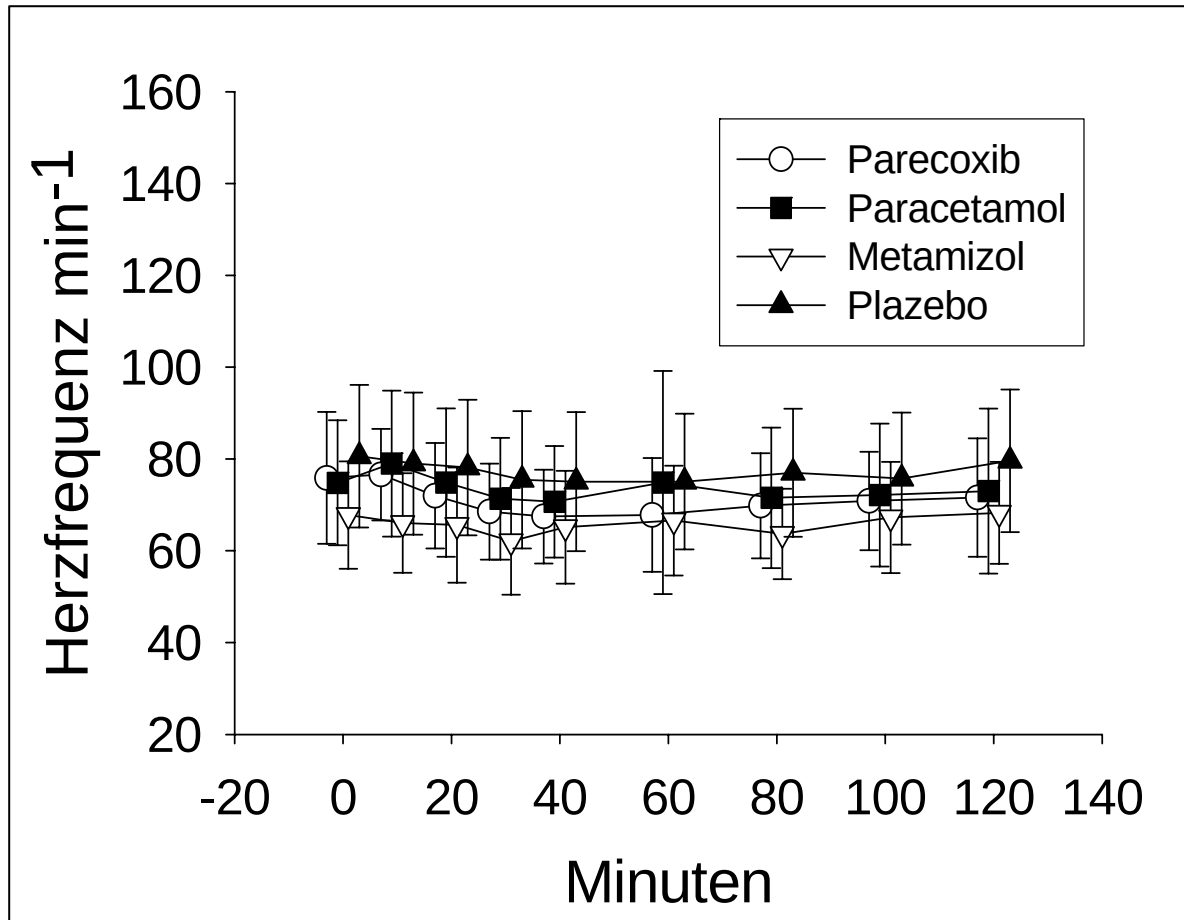


Abb. 13: Herzfrequenz während des Aufenthalts im Aufwachraum.

Darstellung als Mittelwerte $\pm$ SD. Sowohl innerhalb als auch zwischen den Gruppen fanden sich keine signifikanten Unterschiede in der Herzfrequenz.

4.3 Aufwachverhalten

Unmittelbar nach dem Operationsende (definiert als letzte Hautnaht) wurde die Narkosemittelzufuhr (Propofol und Remifentanyl) ohne vorherige Dosisreduktion abrupt unterbrochen. Ab diesem Zeitpunkt wurde die Zeitdauer bis zum Öffnen der Augen, der Extubation, dem korrekten Benennen des Namens und des Geburtsdatums gemessen. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Aufwachverhalten der Patienten nach Beendigung der Anästhetikazufuhr

Angaben als Mittelwerte $\pm$ SD. n.s. = nicht signifikant

Gruppe	Parecoxib	Paracetamol	Metamizol	Plazebo	
Anzahl (n)	20	20	20	20	n.s
Öffnen der Augen (min)	7,0 $\pm$ 3,7	6,0 $\pm$ 2,7	6,0 $\pm$ 3,4	7,2 $\pm$ 3,8	n.s
Extubation (min)	8,7 $\pm$ 3,7	7,5 $\pm$ 3,2	7,8 $\pm$ 2,9	8,9 $\pm$ 3,4	n.s
Benennen des Namens (min)	9,3 $\pm$ 3,7	8,4 $\pm$ 3,3	8,5 $\pm$ 2,7	9,6 $\pm$ 3,2	n.s
Benennen des Geburtsdatums (min)	9,3 $\pm$ 3,7	8,4 $\pm$ 3,3	8,5 $\pm$ 2,7	9,6 $\pm$ 3,2	n.s

Die intraoperative Verabreichung der Nicht-Opioid-Analgetika Metamizol, Parecoxib und Paracetamol 45 Minuten vor dem Operationsende führte zu keiner Beeinflussung des Aufwachverhaltens. Sowohl die Patienten der Analgetika-Gruppen als auch die der Plazebo-Gruppe erwachten rasch, wobei die Zeitspanne vom Augenöffnen bis zur Extubation sehr kurz war. Nur wenig später waren alle Patienten in der Lage, ihren Namen und ihr Geburtsdatum korrekt zu benennen. Signifikante Unterschiede waren nicht feststellbar.

4.4 Schmerzempfinden und postoperativer Analgetikabedarf

Unmittelbar nach Aufnahme in den Aufwachraum wurde die Schmerzintensität mittels einer visuellen Analogskala durch die Patienten selbst beurteilt. Die Handhabung der visuellen Analogskala (VAS) war bei allen Patienten problemlos möglich. Wie in der Abbildung 14 zu sehen ist, zeigte sich schon hier ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten, die Metamizol (1 g) als Studienmedikation erhalten hatten und den Patienten der übrigen Studiengruppen. Die Patienten der Metamizol-Gruppe hatten im Vergleich zu den anderen Untersuchungsgruppen signifikant weniger Schmerzen, während die Schmerzintensität nach Parecoxib und Paracetamol vergleichbar war und sich nicht von der nach Placebogabe unterschied.

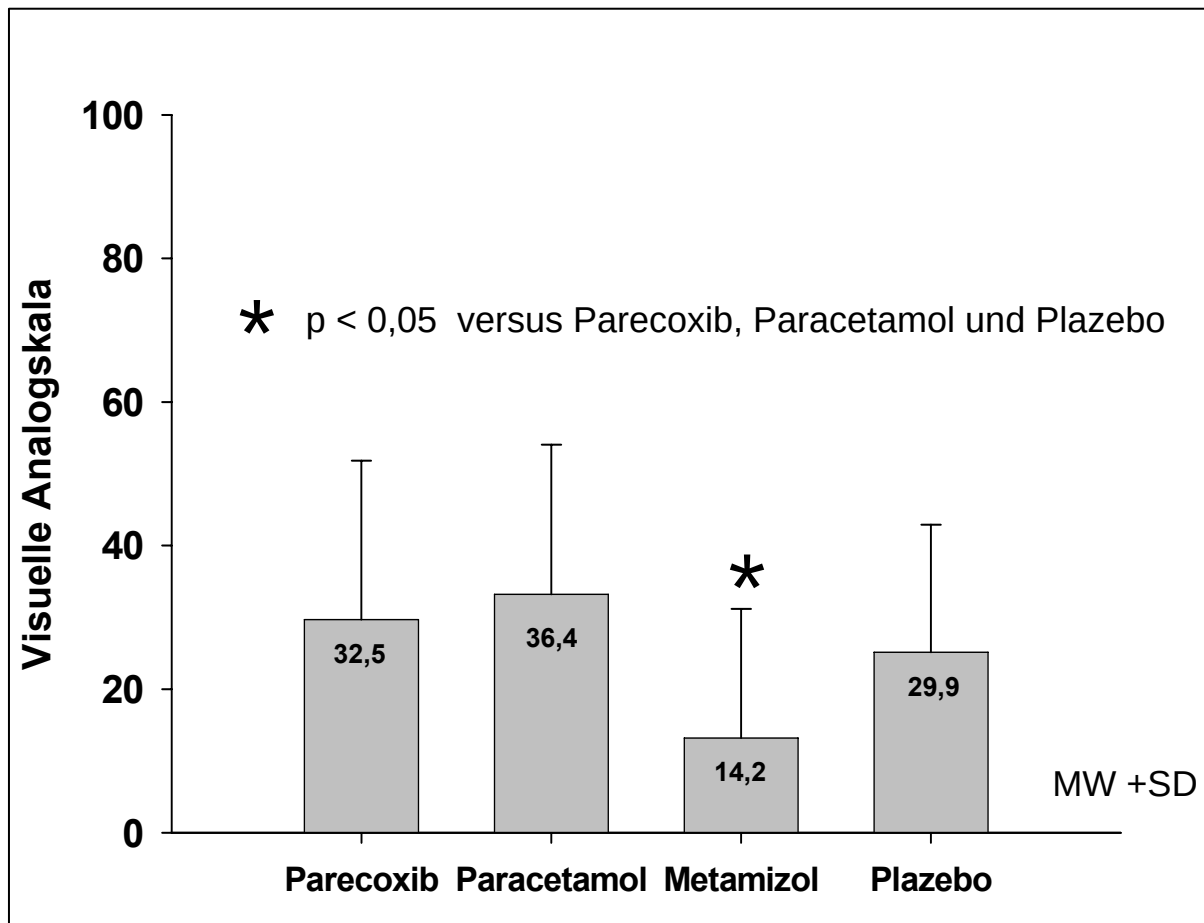


Abb. 14: Schmerzintensität bei Aufnahme in den Aufwachraum

Angaben als Mittelwerte + SD. Die Patienten der Metamizol-Gruppe wiesen signifikant niedrigere VAS-Werte bei Aufnahme in den Aufwachraum auf, als die Patienten der Paracetamol- Parecoxib- und Placebo-Gruppe.

Die Anzahl der Patienten, die zusätzliche Analgetika benötigten, war in der Metamizol-Gruppe ebenfalls signifikant niedriger als in den übrigen 3 Gruppen (Tabelle 8). Keine statistisch signifikanten Unterschiede ergaben sich bezüglich des Gesamtverbrauchs an Piritramid bei allen Patienten, die zusätzliche Piritramidboli über die PCA-Pumpe abforderten. Auch der Zeitpunkt der Erstanforderung unterschied sich zwischen den Patienten aller Gruppen nicht.

In Tabelle 8 sind die VAS-Werte der Schmerzintensität bei Aufnahme und bei Verlassen des Aufwachraumes, sowie die Anzahl jener Patienten, die eine zusätzliche Schmerztherapie im Aufwachraum benötigten mit dem Zeitpunkt der Erstanforderung und dem Gesamtverbrauch aufgeführt.

Tabelle 8: Schmerztherapie im Aufwachraum

Angaben als Mittelwerte $\pm$ SD, VAS: Visuelle Analogskala 0 – 100, * $P < 0,05$ gegen Parecoxib, Paracetamol, Plazebo

Gruppe	Parecoxib	Paracetamol	Metamizol	Plazebo	
Anzahl (n)	20	20	20	20	n.s
VAS bei Ankunft	32,5 $\pm$ 21,4	36,4 $\pm$ 19,5	14,2 $\pm$ 14,7 *	29,9 $\pm$ 20,1	
VAS bei Verlegung	13,3 $\pm$ 10,1	20,9 $\pm$ 14,7	9,4 $\pm$ 9,8	11,4 $\pm$ 14,6	n.s
Patienten mit zusätzlicher Schmerztherapie	17	19	11 *	18	
Erstanforderung(min)	19,5 $\pm$ 14,1	17,1 $\pm$ 13,8	19,3 $\pm$ 22,3	10,8 $\pm$ 10,2	n.s
Gesamtverbrauch (mg)	10,9 $\pm$ 5,7	13,7 $\pm$ 4,8	10,9 $\pm$ 6,2	10,7 $\pm$ 4,4	n.s

Zum Zeitpunkt der Verlegung auf die Pflegestation fand sich bei allen Patienten als Zeichen einer suffizienten Schmerztherapie ein deutlich niedrigeres Schmerzniveau als bei Aufnahme in den Aufwachraum. Hierbei hatten Patienten der Metamizol-Gruppe die tendenziell niedrigsten Werte auf der visuellen Analogskala angegeben. Signifikante Unterschiede zwischen den Patienten der verschiedenen Studiengruppen waren zum Verlegungszeitpunkt nicht mehr festzustellen. Ferner hatten alle Patienten einen PARS-Score von 10 erreicht, der als sicheres Verlegungskriterium auf die weiterbehandelnde Station gilt.

4.5 Unerwünschte Nebenwirkungen

Insgesamt war die Inzidenz unerwünschter Nebenwirkungen wie die des postoperativen Kältezitterns (Shivering), der postoperativen Übelkeit oder des postoperativen Erbrechens gering. Juckreiz trat bei keinem Patienten auf, leichte Übelkeit bei einem Patienten jeder Gruppe und Erbrechen lediglich bei einem Patienten der Parecoxib-Gruppe als einmalige Episode unmittelbar nach dem Erreichen des Aufwachraums. Auffallend war das häufigere Auftreten von leichtem Kältezittern in der Placebo-Gruppe, ohne dass dies jedoch eine statistische Signifikanz erreichte. Weitere unerwünschte Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Die Anzahl der betroffenen Patienten ist in der Tabelle 9 aufgeführt:

Tabelle 9: Unerwünschte Nebenwirkungen während des Aufenthalts im Aufwachraum, n.s. = nicht signifikant

Übelkeit: 0 = keine ; 1 = leichte ; 2 = starke

Erbrechen: 0 = kein ; 1 = einmaliges ; 2 = mehrmaliges Erbrechen

Kältezittern: 0 = kein ; 1 = leichtes an Extremitäten ; 2 = ausgeprägtes an Rumpf und Extremitäten

Juckreiz: 0 = kein ; 1 = leichter ; 2 = starker

Gruppe		Parecoxib	Paracetamol	Metamizol	Placebo	
Übelkeit	0	19	19	19	19	n.s
	1	1	1	1	1	
	2	0	0	0	0	
Erbrechen	0	19	20	20	20	n.s
	1	1	0	0	0	
	2	0	0	0	0	
Kältezittern	0	18	19	18	14	n.s
	1	2	1	2	6	
	2	0	0	0	0	
Juckreiz	0	20	20	20	20	n.s
	1	0	0	0	0	
	2	0	0	0	0	

5. DISKUSSION

5.1 Postoperative Schmerztherapie

In der vorliegenden prospektiven, randomisierten, doppelblinden und plazebokontrollierten Studie wurde bei 80 Patienten der Effekt der intravenös applizierbaren Nicht-Opioide Analgetika Parecoxib, Paracetamol und Metamizol auf die postoperative Schmerzintensität nach mikrochirurgischen Bandscheibenoperationen untersucht. Dabei zeigte sich, dass Metamizol zur postoperativen Analgesie am effektivsten war bei vergleichbar geringen Nebenwirkungen.

Ein wichtiger Faktor für das Wohlbefinden und den postoperativen Heilungsverlauf des Patienten ist eine adäquate Schmerztherapie. Für die dabei verwendeten Analgetika werden ein schneller Wirkungseintritt, eine gute Steuerbarkeit und eine ausreichende analgetische Wirkstärke bei möglichst fehlenden Nebenwirkungen gefordert.

Vielfach werden Opioide als potente Analgetika in der postoperativen Phase eingesetzt. Diese führen jedoch zu unerwünschten Nebenwirkungen wie Atemdepression, aber auch Übelkeit, Erbrechen, Juckreiz, Obstipation und Sedierung. Um diese Nebenwirkungen zu vermeiden oder zumindest zu reduzieren, werden zunehmend Nicht-Opioide Analgetika als Basismedikation in der postoperativen Schmerztherapie verwendet. Sie können analog dem WHO-Stufenschema der Schmerztherapie gegebenenfalls mit Opioiden supplementiert werden. Dieses 1986 für die Tumorschmerztherapie etablierte 3-stufige Schema passt die Medikation der Schmerzstärke an und gilt auch für den postoperativen Schmerz. Grundlage bilden als erste Stufe die Nicht-Opioide Analgetika. Bei unzureichender Wirkung können sie durch niedrig potente Opioide Analgetika in der zweiten Stufe oder durch hoch potente Opioide Analgetika in der dritten Stufe ergänzt werden.

5.2 Wirkung der Studienmedikamente

Die Effektivität der Nicht-Opioide Analgetika als Basismedikation zur Therapie postoperativer Schmerzen, z.B. nach lumbalen Bandscheibenoperationen, zeigte sich u.a. in der Einsparung von Opioiden als Zusatzmedikation und wurde in verschiedenen Studien belegt [BEKKER et al., 2002; FILIPPI et al., 1999; LE ROUX et al., 1999]. Der Vergleich dieser Studienergebnisse mit unseren Beobachtungen war jedoch nur eingeschränkt möglich, da zum Teil Substanzen verwendet wurden, die in Deutschland entweder nicht gebräuchlich sind (Ketorolac) oder aber in einer für die unmittelbar postoperative Therapie ungünstigen oralen

Applikationsform verabreicht wurden (Rofecoxib, Diclofenac). Um eine Wirkung der Schmerzmedikation schon bei dem Erwachen der Patienten aus der Narkose zu erreichen, ist die intraoperative Verabreichung des Analgetikums erforderlich. Weiter wird die orale Gabe der Analgetika gerade in der frühen postoperativen Phase möglicherweise durch Übelkeit und Erbrechen oder aber auch durch eine noch beeinträchtigte gastrointestinale Absorption limitiert. Somit stellt die intravenöse Applikationsweise die effektivste und praktikabelste Lösung dar.

Die Ergebnisse unserer Untersuchung zeigten, dass Metamizol nach mikrochirurgischen lumbalen Nukleotomien in der frühen postoperativen Phase eine sehr gute Analgesie bewirken konnte. Patienten, die intraoperativ 1 g Metamizol intravenös erhalten hatten, erfuhren eine effektivere Schmerzlinderung und gaben bei Aufnahme in den Aufwachraum (mittels einer visuellen Analogskala (VAS)) eine signifikant geringere subjektive Schmerzwahrnehmung an als Patienten, die 40 mg Parecoxib, 1 g Paracetamol oder nur Plazebo als Schmerzmedikation erhalten hatten. Keine signifikanten Unterschiede fanden sich beim Vergleich der Parecoxib-Gruppe und der Paracetamol-Gruppe mit der Plazebo-Gruppe.

Vergleicht man diese Ergebnisse mit denen anderer Studien [BEKKER et al., 2002; SHAIKH et al., 2003], so fanden sich in unserer Untersuchung in der mit Plazebo behandelten Patientengruppe niedrigere postoperative VAS-Scores und damit eine niedrigere postoperative Schmerzintensität. Für diese niedrigen VAS-Scores können mehrere Faktoren verantwortlich sein. Durch die verwendete mikrochirurgische Operationstechnik, die mit einer sehr kleinen Zugangsöffnung zum Operationsgebiet arbeitet, kommt es nur zu einer geringen Gewebetraumatisierung und in der Folge zu geringeren Wundschmerzen als nach Anwendung eines größeren operativen Zugangs. Ferner wird durch die erfolgreiche Dekompression der Nervenwurzel die Ursache der radikulären Schmerzen beseitigt, was ebenfalls zu den beobachteten niedrigen postoperativen Schmerzscores beigetragen haben könnte. Da jedoch auch in einigen der vorhergehenden Studien die mikrochirurgische Operationstechnik angewandt wurde [BEKKER et al., 2002; SHAIKH et al., 2003], bleibt der Grund für den beobachteten Unterschied unklar.

Trotz der geringen Gewebetraumatisierung durch die mikrochirurgische Operationstechnik, die den postoperativen Analgetikabedarf deutlich reduziert hat, bleibt in der Regel ein unvermeidbares Niveau an Schmerzen bestehen. Es entsteht durch das Gewebetrauma des chirurgischen Zugangsweges oder durch die Reizung des Gewebes während der Operation selbst. Hier muss die postoperative Schmerztherapie angreifen, um diese Beschwerden auf ein erträgliches Maß zu reduzieren oder sogar ganz aufzuheben. Dies ist äußerst wichtig, da das

Leiden unter starken Schmerzen für den Patienten prägend sein kann. Durch ungenügende Behandlung können so Schmerzen Spuren in den neuronalen Strukturen des Nervensystems hinterlassen („neuronalen Plastizität“) und damit eine Art Schmerzgedächtnis bilden. Dies lässt nozizeptive Nervenzellen für Reize deutlich empfindlicher werden (Hypersensibilisierung oder „Wind-up-Phänomen“) [THIEL, ROEWER, 2003] und kann über eine Allodynie, also dem schmerzhaften Wahrnehmen von primär nicht schmerzhaften Reizen, bis zum Auftreten von Spontanschmerzen ohne vorhergehende Reize führen.

Nach unserer Kenntnis ist die vorliegende Untersuchung die erste prospektive, randomisierte, doppelblinde und plazebokontrollierte Studie, in der die intravenös verabreichbaren Analgetika Parecoxib, Paracetamol und Metamizol nach lumbalen Bandscheibenoperationen zur postoperativen Schmerztherapie verglichen wurden.

Parecoxib ist derzeit der einzige Vertreter selektiver COX 2-Hemmer, der für die intravenöse Verabreichung zur Verfügung steht. Als lösliches Prodrug wird Parecoxib in der Leber in seinen aktiv wirkenden Metaboliten Valdecoxib umgewandelt [AMABILE et al., 2004]. Auch Paracetamol, bislang nur als Prodrug Propacetamol verfügbar, ist in einer neuen, zur intravenösen Applikation gebrauchsfertigen Lösung, erhältlich. Hier hat sich in einer Bioäquivalenzstudie zwischen der neuen Paracetamol-Lösung und dem schon etwas älteren Propacetamol ein Dosisäquivalent von 1 g Paracetamol zu 2 g Propacetamol ergeben [FLOUVAT et al., 2004]. Diese neuen Analgetika wurden mit dem bewährten Nicht-Opioid-Analgetikum Metamizol und einer Plazebo-Kontrollgruppe bezüglich ihrer Wirksamkeit zur Reduktion postoperativer Schmerzen verglichen. Metamizol, das dritte Analgetikum dieser Studie, ist ein Pyrazolon-Derivat und verfügt zusätzlich über antipyretische, spasmolytische und entzündungshemmende Eigenschaften. Das in Deutschland, Spanien und Süd-Amerika sehr populäre Nicht-Opioid-Analgetikum ist in einigen anderen Staaten wegen seiner potentiellen lebensbedrohlichen Nebenwirkung, der Agranulozytose, umstritten oder sogar vom Markt genommen worden [EDWARDS et al., 2001]. Fieber, Halsschmerzen und Mundschleimhautulcera sind typische Symptome einer Agranulozytose und müssen im Rahmen einer Metamizol-Therapie immer abgeklärt werden. Der Zusammenhang zwischen der Schmerzmitteleinnahme und dem Auftreten einer Agranulozytose wurde in der „Internationalen Agranulozytose- und Aplastische Anämie“ Studie (IAAAS) von 1981 bis 1984 in Spanien, Bulgarien, Schweden, Italien, Israel, Ungarn und Deutschland an insgesamt 22,3 Millionen Menschen untersucht, die in der Woche vor Eintreten der Blutbildstörung Analgetika eingenommen hatten [THE INTERNATIONAL AGRANULOCYTOSIS AND

APLASTIC ANEMIA STUDY, 1986]. Es wurden 221 Agranulozytose-Fälle registriert und für Metamizol, Indometacin, Phenylbutazon und Oxyphenbutazon eine signifikante Assoziation ermittelt. Bei Metamizol-Gabe wurde eine jährliche Inzidenz von 6,2 Agranulozytose-Erkrankungen pro Million exponierter Personen pro Behandlungswoche festgestellt. Das Exzessrisiko lag bei 1,2 zu einer Million Anwendungswochen [OLTHOFF, 2002]. Obwohl es demnach zweifellos zu einer durch Metamizol hervorgerufenen Agranulozytose kommen kann, ist dieses Ereignis extrem selten und zeigt ferner starke örtliche Schwankungen. Während HEDENMALM und SPIGSET in Schweden [2002] bei der Auswertung entsprechender Rezepte von 1995 bis 1999 acht Agranulozytose-Fälle nach zum Teil 13-tägiger und längerer Metamizol-Einnahme bei 10.892 Verordnungen (entspricht 1/1431) registrierten, fanden IBANEZ und Mitarbeiter [2005], dass in Spanien das absolute Risiko an einer Metamizol-assoziierten Agranulozytose zu erkranken, bei gängigen Dosierungen und für Kurzzeittherapien mit einer kalkulierten Erkrankungswahrscheinlichkeit von 0,56 Fälle auf eine Million Einwohner im Jahr sehr gering war. Auch in der vorliegenden Studie, in der sich bei keinem der mit Metamizol behandelten Patienten Symptome einer Agranulozytose fanden, wurde Metamizol nur kurzzeitig zur postoperativen Analgesie angewendet.

Im Rahmen der Diskussion über eine Metamizol-induzierte Agranulozytose sollte das Risiko dieser Nebenwirkung insbesondere auch im Vergleich zu anderen potentiell lebensbedrohlichen Nebenwirkungen alternativer Analgetika betrachtet werden. Während NSAIDs für ein erhebliches Risiko an gastrointestinalen Blutungen, Nierenversagen oder ernstesten Hautreaktionen verantwortlich sind, verhält sich Metamizol diesbezüglich relativ sicher. Betrachtet man den Tod durch gastrointestinale Blutungen, so liegt die Exzessmortalität (Tod pro eine Million Nutzer) von Metamizol bei 0,171, von Acetylsalicylsäure bei 2,0 und von Diclofenac bei 5,9 [OLTHOFF, 2002]. Von 1970 bis 1995 veröffentlichte epidemiologische Studien über nicht narkotische Analgetika wurden von ANDRADE und Mitarbeiter [1998] ausgewertet. Sie schätzten die Exzessmortalität von Agranulozytose, aplastischer Anämie, Anaphylaxie und Komplikationen des oberen Gastrointestinaltrakts auf 25/100 Millionen für Metamizol, 20/100 Millionen für Paracetamol, 185/100 Millionen für Aspirin und 592/100 Millionen für Diclofenac. Dabei machten gastrointestinale Nebenwirkungen den größeren Teil dieser Komplikationen aus. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass eine Steigerung des relativen Risikos für Agranulozytose (Vergleich des Auftretens von Agranulozytose bei Patienten mit und ohne Metamizol) um mindestens das 300fache der verfügbaren Zahlen nötig wäre, damit dessen Exzess-Mortalität

derjenigen von Diclofenac oder Aspirin vergleichbar ist. Die medikamenteninduzierte Agranulozytose gilt als reversibel, wenn das auslösende Pharmakon abgesetzt wird. Die Letalität der Agranulozytose liegt bei etwa 9% [OLTHOFF, 2002]. Während einer Dauertherapie mit agranulozytoseerzeugenden Pharmaka sollte daher aus Sicherheitsgründen wiederholt eine Blutbildkontrolle erfolgen. Angesichts der Tatsache, dass auch andere Arzneistoffe wie z.B. das H₂-Antihistaminikum Cimetidin, die Antibiotika Sulfamethoxazol und Trimethoprim und das Antidepressivum Clomipramin zu einer Agranulozytose führen können, bleibt unverständlich, warum gerade Metamizol so kontrovers diskutiert wird [ANDRADE et al., 1998].

Obwohl alle in dieser Studie verwendeten Schmerzmedikamente zu der Gruppe der Nicht-Opioid-Analgetika gehören, zeichnen sie sich durch unterschiedliche Wirkmechanismen aus. Die analgetische Wirkung von Parecoxib kommt durch eine selektive Hemmung der COX 2, ein Isoenzym der Cyclooxygenase, zustande. Während die unselektiven Cyclooxygenase-Inhibitoren sämtliche Wirkungen des Enzyms, auch die physiologischen, blockieren, hemmen die neuen COX-2-Inhibitoren („Coxibe“) nur die des Subtyps 2. Dieses Enzym wird im Gegensatz zum Subtyp 1 vor allem auf einen Stimulus hin in entzündlich verändertem oder traumatisiertem Gewebe synthetisiert. Es spielt bei der Synthese des Prostaglandins E₂ eine wichtige Rolle im Arachidonsäurestoffwechsel. Prostaglandin E₂ senkt in geschädigten Geweben die Aktivierungsschwelle peripherer Nocizeptoren ab.

Im Gegensatz dazu sind ungeachtet der langjährigen klinischen Anwendung die genauen Wirkmechanismen von Paracetamol und Metamizol noch nicht vollständig geklärt. Beide Medikamente hemmen die Prostaglandinsynthese nur schwach und führen auch nicht zu den typischen Nebenwirkungen, wie der Thrombozytenaggregationshemmung oder der Gastrotoxizität, was einen anderen Wirkmechanismus vermuten lässt. Für Paracetamol weisen Studien auf die Induzierung einer zentral vermittelten Analgesie hin [PILETTA et al., 1991], da es sich als nichtsaure Substanz im Entzündungsgebiet nicht anreichert, aber gut die Blut-Hirn-Schranke durchdringt. Dabei wurden ausgeprägte PGE₂-hemmende Wirkungen im Thalamus und im periaquäduktalen Grau (PAG) nachgewiesen [FLOWER et al., 1972; TOLMAN et al., 1983]. Möglicherweise spielen aber auch andere Mechanismen eine Rolle. So ging aus tierexperimentellen Studien hervor, dass die antinozizeptive Wirkung von Paracetamol vermindert ist, wenn serotonerge Wege geschädigt oder blockiert bzw. erschöpft sind [TJOLSEN et al., 1991; PELISSIER et al., 1996; PINI et al., 1996]. Zusätzlich sind Wirkungen auf bisher nicht identifizierte Cyclooxygenase-Isoenzyme [MITCHEL et al., 1993; VANE et al., 1994] oder eine Aktivierung des opioidergen Systems [PINI et al., 1997]

möglich. In Analogie dazu sind die Mechanismen, die zu der durch Metamizol vermittelten Analgesie führen, ebenfalls noch nicht abschließend geklärt. Eine wichtige Rolle spielt jedoch auch hier die stark ausgeprägte Hemmung der durch Prostaglandine induzierten Entzündungsreaktion im Thalamus und im PAG. Weiterhin aktiviert es die aus dem PAG und den Raphekernen ins Rückenmark ziehenden antinozizeptiven Bahnen.

Kürzlich konnte eine weitere Isoform der Cyclooxygenase, die COX 3, identifiziert werden, die durch einen primär zentralen Wirkort die Schmerzlinderung dieser Medikamente erklären könnte [CHANDRASEKHARAN et al., 2002]. Nach einer anderen Hypothese wird 4-Aminophenol, ein Metabolit des Paracetamolstoffwechsels im ZNS, wieder von der Arachidonsäure acyliert. Nur hier soll die Aktivität der Fettsäureamidhydrolase ausreichen, um bei entsprechendem 4-Aminophenol-Substratangebot diese Reaktion in Richtung des Amids zu katalysieren. Das Reaktionsprodukt ist in der Endocannabinoid- und Vanilloid-Forschung schon seit Jahren bekannt und wird mit dem Kürzel AM-404 bezeichnet. Der pharmakokinetische Unterschied des AM-404 zu Paracetamol liegt laut HOGESTATT und Mitarbeitern [2005] in den Konzentrationen, die nach gebräuchlichen Dosierungen von Paracetamol im ZNS erreicht werden. Die aus dem Paracetamolmetaboliten 4-Aminophenol entstehende Konzentration von AM-404 hemmt im ZNS die COX 1 und COX 2. Paracetamol selbst kann diese Enzyme erst in wesentlich höheren Konzentrationen, die in vivo nicht erreicht werden, hemmen. Die IC_{50} -Werte (Konzentrationen, bei denen 50% der Enzymaktivität gehemmt werden) liegen für Paracetamol gegen die COX 1 und gegen die COX 2 im millimolaren, für AM-404 dagegen im mikromolaren Bereich, so dass für AM-404 um Faktor 1000 geringere Konzentrationen ausreichen, die COX 1 bzw. COX 2 zu hemmen.

Durch die Strukturverwandtschaft von AM-404 mit dem endogenen Cannabisrezeptor-Ligand Anandamid ist AM-404 ebenfalls Ligand an den Cannabis- und Vanilloid-Rezeptoren. HOLT und FOWLER [2003] zeigten, dass Ibuprofen neben der Cyclooxygenase auch die Fettsäureamidhydrolase hemmt. Letztere baut Anandamid ab, so dass Ibuprofen somit zusätzlich als indirektes Cannabimimetikum wirkt. Inwieweit andere Nicht-Opioid-Analgetika auch hier vergleichbar wirken und indirekte cannabimimetische Wirkung zeigen bleibt weiter unklar. Die vielen physiologischen und interindividuellen Faktoren in der Schmerzentstehung und Schmerzwahrnehmung, zusammen mit den noch großen Lücken im Verständnis der Wirkmechanismen von Nicht-Opioid-Analgetika, führen zu sehr uneinheitlichen Erfolgen in der Therapie von Schmerzen.

Da für den direkten Vergleich der Nicht-Opioid-Analgetika zur Schmerztherapie nach lumbalen Bandscheibenoperationen bisher keine Angaben zu äquipotenten Dosierungen

verfügbar sind, wurde in der vorliegenden Untersuchung die jeweils höchste empfohlene Einzeldosis verwendet. Nach den Herstellerangaben liegen sie für Erwachsene bei 40 mg Parecoxib, 1 g Paracetamol und 1 g Metamizol.

Ein Vergleich unserer Studienergebnisse bezüglich der analgetischen Wirksamkeit mit Ergebnissen früherer Studien ist schwierig, da Applikationszeitpunkte, Dosierungen und auch Applikationsformen der Nicht-Opioid-Analgetika unterschiedlich gewählt wurden. FLETCHER und Mitarbeiter [1997] untersuchten nach lumbalen Bandscheibenoperationen in einer plazebokontrollierten Studie intravenös verabreichtes Propacetamol (2 g) und Ketoprofen (50 mg) sowohl als jeweilige Monotherapie, als auch in Kombination, um das Konzept der balancierten Analgesie zu evaluieren. Die Gaben wurden nach 6 Stunden wiederholt verabreicht und durch eine Morphin-PCA-Pumpe (Bolus 1 mg) supplementiert. In Analogie zu unserer Untersuchung mit Paracetamol, fand sich bei Propacetamol kein signifikanter Unterschied zwischen der Studiengruppe und der Kontrollgruppe. Weder in den Schmerzscores anhand visueller Analogskalen, noch im kumulativen Verbrauch an Opioidsupplementation konnten FLETCHER und Mitarbeiter [1997] einen signifikanten Unterschied feststellen. Lediglich die Ketoprofen-Gruppe und die Kombinationsgruppe zeigten einen geringeren Bedarf an zusätzlichem Morphin, wobei zwischen der Monotherapie mit Ketoprofen und der Kombinationsgruppe ebenfalls kein signifikanter Unterschied im Verbrauch auftrat. Bezüglich der Schmerzintensität erreichte lediglich die Kombinationsgruppe signifikant geringere VAS-Werte. Eine weitere Untersuchung nach lumbalen Bandscheibenoperationen führten HANS und Mitarbeiter [1993] durch. In dieser wurden 2 g Propacetamol alle 6 Stunden postoperativ verabreicht und die Wirksamkeit in der Schmerztherapie untersucht. Auch hier konnte in der frühen postoperativen Phase keine signifikante Schmerzreduktion festgestellt werden, die Schmerzintensität auf der visuellen Analogskala war sogar in der 3. und 4. postoperativen Stunde bei den Patienten mit Propacetamol höher als in der Plazebo-Kontrollgruppe. Lediglich der kumulative Piritramidverbrauch als Zusatzmedikation war in der Kontrollgruppe zwischen der 6. bis zur 9. Stunde höher, anschließend aber wieder ohne Unterschied zwischen Kontroll- und Studiengruppe. Dies zeigt die uneinheitliche Wirkung von Nicht-Opioid-Analgetika in der Therapie postoperativer Schmerzen, insbesondere nach lumbalen Bandscheibenoperationen. Da Daten über den Einsatz von Parecoxib und Metamizol in der Therapie postoperativer Schmerzen nach lumbalen Bandscheibenoperationen bislang nicht vorliegen, wurden zum Vergleich Studien herangezogen, in denen diese Substanzen zur postoperativen Analgesie bei anderen Operationen verwendet wurden. AVELLANEDA und Mitarbeiter [2000] verglichen

2 g Metamizol, 30 mg Ketorolac und 1 g Propacetamol nach Operationen am Herzen. Es zeigten sich vergleichbare analgetische Effekte zwischen den Patientengruppen, die jedoch lediglich mittels einer verbalen Skala von 4 Punkten eruiert und ohne Kontrollgruppe untersucht worden waren.

Konform mit unseren Studienergebnissen laufen Beobachtungen von RAWAL und Mitarbeiter [2001]. Sie konnten nach ambulanten Handoperationen durch die Verabreichung von 1 g Metamizol alle 6 Stunden verglichen mit 1 g Paracetamol eine bessere Analgesie durch Metamizol nachweisen. Auch hier wurde die postoperative Schmerzintensität mittels einer visuellen Analogskala von den Patienten selbst eingeschätzt, und der Bedarf an Zusatzmedikation berücksichtigt. So forderten 31% der Patienten mit Metamizol zusätzliche Analgetika an, verglichen mit 42% der Patienten der Paracetamol-Gruppe.

Auch Parecoxib ist zur postoperativen Schmerztherapie sowohl bei großen, als auch bei kleineren operativen Eingriffen untersucht worden. BARTON und Mitarbeiter [2002] prüften die Wirksamkeit von intravenösem Parecoxib sowohl als Bolus von 40 mg als auch von 20 mg, gegenüber 4 mg intravenösem Morphin, 30 mg Ketorolac und einer Placebo-Kontrollgruppe bei gynäkologischen Laparatomien. Die Schmerzintensität wurde sowohl mittels einer visuellen Analogskala, als auch durch die subjektive Einteilung in eine 4 Stufenskala (0=kein, 1=gering, 2=mäßig und 3=stark) dokumentiert. Erfasst wurden die Zeit bis zur Erstanforderung der Zusatzmedikation mittels PCA und die Schmerzreduktion nach Verabreichung der Studienmedikation ebenfalls als verbale 4-Punkte-Skala. Im Gegensatz zu den Ergebnissen unserer Studie konnten BARTON und Mitarbeiter [2002] eine überlegene Wirksamkeit von Ketorolac und 20 mg, sowie auch 40 mg Parecoxib gegenüber 4 mg Morphin und der Kontrollgruppe zeigen. Allerdings waren für die Zusatzmedikation bei der PCA nicht nur einzelne Boli abzufordern, sondern auch eine Basalrate von 0,5 – 1,0 mg/h Morphin bzw. 10 – 30 mg/h Meperidine Hydrochlorid zugelassen. Eine sehr ähnliche Studie mit nahezu identischen Bedingungen und Ergebnissen veröffentlichten auch BIKHAZI und Mitarbeiter [2004]. Von MEHLISCH und Mitarbeiter [2004] wurde die Wirksamkeit von parenteral verabreichtem Parecoxib nach Operationen im Dentalbereich untersucht und als wirksam befunden.

5.3 Kardiovaskuläre Nebenwirkungen der Studienmedikamente

Nicht-Opioide-Analgetika werden verschiedenartigste Nebenwirkungen zugeschrieben. Sowohl für Metamizol als auch für Paracetamol sind relevante blutdrucksenkende Wirkungen beschrieben. Diese konnten insbesondere bei kritisch kranken Patienten oder während

Lagerungsmanövern wie z.B. beim Umlagern des Patienten auf den Bauch für lumbale Bandscheibenoperationen, beobachtet werden. CRUZ und Mitarbeiter [2002] untersuchten die hämodynamischen Effekte von 2 g Metamizol und 2 g Propacetamol bei Patienten einer Intensivstation. Hierbei konnte nach Verabreichung ein signifikanter Abfall des systolischen und diastolischen Blutdrucks innerhalb von 2 Stunden an 3 Messzeitpunkten beobachtet werden. Dieser war teilweise so dramatisch, dass 13% der Patienten der Metamizol-Gruppe und 6,6% der Patienten der Propacetamol-Gruppe wegen therapiebedürftiger Hypotensionen aus der Studie ausgeschlossen werden mussten. Auch AVELLANEDA und Mitarbeiter [2000] fanden eine Beeinflussung hämodynamischer Parameter bei kardiopulmonal vorerkrankten Patienten durch 2 g Metamizol, 30 mg Ketorolac und 1 g Propacetamol in der postoperativen Schmerztherapie nach Herzoperationen. In dieser Untersuchung kam es jedoch nur zu einem geringen, klinisch nicht relevanten Blutdruckabfall. Dass der Blutdruckabfall im Vergleich zu den Ergebnissen von CRUZ und Mitarbeiter [2002] nur gering und ohne klinische Relevanz war, könnte durch die Verabreichungsform bzw. durch die Verabreichungsdauer begründet sein, da in der Untersuchung von AVELLANEDA und Mitarbeiter [2000] die Medikation kontinuierlich als Kurzinfusion über 15 Minuten verabreicht wurde. In der vorliegenden Studie konnten wir bei gleichem Applikationsregime keine Beeinflussung der Hämodynamik durch die 3 Studienmedikamente beobachten, was die bessere hämodynamische Stabilität bei einer Verabreichung über 15 Minuten untermauert. Weitere kardiovaskuläre Nebenwirkungen wie Myokardinfarkte, Thrombembolien oder tiefe Venenthrombosen sind während unseres kurzen Beobachtungszeitraums nicht aufgetreten. Während in der Vergangenheit keine der Studien, die den Nutzen der COX 2-Hemmer in der postoperativen Schmerztherapie untersuchten, von einem zunehmenden Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse berichteten, wurde jüngst in drei Studien, die die Gabe von Parecoxib und Valdecoxib nach Aorto-Coronaren-Bypass-Operationen untersuchten, Daten veröffentlicht, die zunehmend Zweifel an der kardiovaskulären Sicherheit der Coxibe aufkommen ließen. So berichteten BOMBARDIER und Mitarbeiter [2000] von einem signifikant geringeren Risiko für gastrointestinale Blutungen, beobachteten aber eine im Vergleich zu dem NSAID Naproxen höhere Inzidenz an Myokardinfarkten. Auch OTT und Mitarbeiter [2003] fanden ein erhöhtes Risiko ernsthafter Nebenwirkungen und sternaler Wundinfektionen. In der Untersuchung von NUSSMEIER und Mitarbeiter [2005] kam es zu einer erhöhten Inzidenz an kardiovaskulären Vorfällen wie Myokardinfarkten, Lungenembolien und Herzstillständen. Basierend auf diesen Ergebnissen besteht bei

Patienten, die sich einer Aorto-Coronaren-Bypass-Operation unterziehen, eine Kontraindikation für Valdecoxib und Parecoxib.

In der Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVe) Studie [BRESALIER et al., 2005] wurden bei der Langzeitbehandlung über 3 Jahre mit Rofecoxib die aufgetretenen thrombotischen kardiovaskulären Ereignisse verblindet an eine externe Stelle gemeldet und ausgewertet. Hier fiel ein zunehmendes relatives Risiko nach einer Behandlungsdauer von 18 Monaten in der Rofecoxib-Gruppe auf. Diese Ergebnisse führten dazu, dass im September 2004 Rofecoxib freiwillig vom Markt zurückgezogen wurde.

Noch immer ist der genaue pathophysiologische Mechanismus dieser thrombembolischen Wirkungen ungeklärt. Eine Hypothese erklärt das erhöhte thrombembolische Risiko mit einem möglichen Ungleichgewicht zwischen pro- und antikoagulatorischen Faktoren durch die selektive COX 2-Hemmung. Hier können durch die Hemmung von Prostacyclin im Gefäßendothel gerinnungshemmende Faktoren vermindert werden, ohne dass gleichzeitig die prokoagulatorische Wirkung des Thromboxans A₂ gehemmt wird. Inwieweit dieses während der Langzeittherapie zunehmende kardiovaskuläre Risiko auch auf die kurzzeitige Anwendung bei der postoperativen Schmerztherapie übertragbar ist, bleibt unklar. Dennoch hat sich die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft dazu entschlossen, die Empfehlung auszusprechen, Coxibe in der perioperativen Therapie nicht zu verwenden [ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT, 2004]. Diese Empfehlung wurde wenige Wochen nach dem Ende unserer Untersuchung veröffentlicht.

5.4 Weitere Nebenwirkungen der Studienmedikamente

Bemerkenswert ist, dass in der Post-Marketing Periode ernste Hautreaktionen durch Valdecoxib und Parecoxib beschrieben wurden und die berichtete Rate höher als bei anderen COX 2-Hemmern zu sein scheint [EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2004]. Obwohl in der vorliegenden Untersuchung keinerlei Veränderungen oder Reaktionen im Hautbereich aufgetreten sind, besteht offensichtlich für Patienten in der frühen Therapiephase für diese Vorkommnisse ein erhöhtes Risiko. Davon sind auch Patienten ohne Sulfonamidallergie in der Vorgeschichte betroffen. Aufgrund dieser Daten empfehlen FDA und EMEA das Absetzen von Parecoxib und Valdecoxib beim ersten Auftreten von Hautausschlägen, Mukosaschädigungen oder bei anderen Anzeichen von Hypersensitivität.

Obwohl in unserer Studie auf eine antiemetische Prophylaxe verzichtet wurde, war die Inzidenz von postoperativer Übelkeit und postoperativem Erbrechen geringer als in früheren Studien [SHAIKH et al., 2003]. Neben patientenbezogenen Faktoren könnte die Verwendung

einer totalen intravenösen Anästhesie mit Propofol zu diesen Ergebnissen geführt haben, da aus früheren Studien bekannt ist, dass Propofol eine antiemetische Wirkung zu haben scheint [BORGEAT et al., 1992; SONG et al., 1998]. Auch das von uns gewählte Regime zur additiven Schmerztherapie mittels patientenkontrollierter Analgesie kann zu dem geringen Auftreten weiterer Nebenwirkungen beigetragen haben. Die patientenkontrollierte Analgesie (PCA) hat sich als eine gute Methode etabliert, die Qualität der Analgesie zu optimieren, da sie die individuellen Bedarfsunterschiede der Patienten berücksichtigt [WALDER et al., 2001]. Der Patient beurteilt seine Schmerzstärke selbst und steuert den zusätzlichen Analgetikabedarf nach seiner individuellen Schmerzwahrnehmung. Für die patientenkontrollierte Analgesie werden überwiegend höherpotente Opioide eingesetzt. Am verbreitetsten sind Morphin und Pethidin [WALDER et al., 2001]. In Deutschland dagegen ist Piritramid das meistgenutzte Opioid zur postoperativen Schmerztherapie und wurde auch in der vorliegenden Studie zur Therapie verwendet. Es ist ein synthetisches Opioid, das strukturell mit dem Meperidin verwandt ist. Seine relative analgetische Potenz beträgt ungefähr 0,7 im Vergleich zu Morphin. Piritramid besitzt eine ausgeprägte Verteilung und langsame Elimination. Seine pharmakokinetischen Eigenschaften begünstigen eine intermittierende Verabreichung kleinerer Dosen, die eine relativ konstante Kompartement-Effekt-Konzentration bewirken [BOUILLON et al., 1999]. Verglichen mit Morphin kommt es unter der Analgesie mit Piritramid zu geringeren unerwünschten Wirkungen auf das Kreislaufsystem und zu einer selteneren Induktion von Erbrechen und Übelkeit.

5.5 Ökonomische Aspekte

In Zeiten immer begrenzter Budgets wird die Entscheidung, bestimmte Medikamente einzusetzen, auch durch die Kosten-Nutzen-Relation mit beeinflusst. So betragen die Erwerbskosten unserer Klinik für 1 g Metamizol 0,18 €, für 40 mg Parecoxib 6,86 € und für 1 g Paracetamol 2,12 €. Zusammen mit den Ergebnissen unserer Studie zeigt dies, dass Metamizol zur postoperativen Schmerztherapie nach lumbalen Bandscheibenoperationen nicht nur das wirksamste, sondern auch das kostengünstigste der untersuchten Nicht-Opioid-Analgetika darstellt. Dieser kostensparende Effekt wird umso ausgeprägter, wenn man beachtet, dass zur postoperativen Schmerztherapie meist nicht nur Einmalgaben ausreichen, sondern die maximale Tagesdosis von 5 g Metamizol, 80 mg Parecoxib oder 4 g Paracetamol über mehrere Tage ausgeschöpft werden muss.

5.6 Fazit

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der Studie, dass Metamizol in der frühen postoperativen Phase nach mikrochirurgischen Bandscheibenoperationen verglichen mit anderen Nicht-Opioid-Analgetika eine signifikant bessere Schmerzreduktion bewirkt. Unerwünschte Nebenwirkungen konnten dabei nicht vermehrt beobachtet werden. Parecoxib und Paracetamol konnten gegenüber Placebo keine signifikante Schmerzreduktion bewirken.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Amabile CM, Spencer AP (2004) Parecoxib for parenteral analgesia in postsurgical patients. *Ann Pharmacother* 38: 882-886
2. Andrade SE, Martinez C, Walker AM (1998) Comparative safety evaluation of non-narcotic analgesics. *J Clin Epidemiol* 51: 1357-1365
3. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: "Aus der UAW-Datenbank" (2004) Kardiovaskuläre Nebenwirkungen sind ein Klasseneffekt aller Coxibe: Konsequenzen für ihre künftige Verordnung. *Dtsch Arztebl* 101: A3365
4. Avellaneda C, Gomez A, Martos F, Rubio M, Sarmiento J, de la Cuesta FS (2000) The effect of a single intravenous dose of metamizol 2 g, ketorolac 30 mg and propacetamol 1 g on haemodynamic parameters and postoperative pain after heart surgery. *Eur J Anaesthesiol* 17: 85-90
5. Barton SF, Langeland FF, Snabes MC, LeComte D, Kuss ME, Dhadda SS, Hubbard RC (2002) Efficacy and safety of intravenous parecoxib sodium in relieving acute postoperative pain following gynecologic laparotomy surgery. *Anesthesiology* 97: 306-314
6. Bauer M, Rensing H, Ziegenfuß T (1998) Anästhesie und perioperative Immundefunktion. *Anaesthesist* 47: 538-556
7. Bekker A, Cooper PR, Frempong-Boadu A, Babu R, Errico T, Lebovits A (2002) Evaluation of preoperative administration of the cyclooxygenase-2 inhibitor rofecoxib for the treatment of postoperative pain after lumbar disc surgery. *Neurosurgery* 50: 1053-1058
8. Bikhazi GB, Snabes MC, Bajwa ZH, Davis DJ, LeComte D, Traylor L, Hubbard RC (2004) A clinical trial demonstrates the analgesic activity of intravenous parecoxib sodium compared with ketorolac or morphine after gynecologic surgery with laparotomy. *Am J Obstet Gynecol* 191: 1183-1191
9. 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, VIGOR Study Group (2000). Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 343: 1520-1528
10. Borgeat A, Wilder-Smith OH, Saiah M, Rifat K (1992) Subhypnotic doses of propofol possess direct antiemetic properties. *Anesth Analg* 74: 539-541

11. Bouillon T, Kietzmann D, Port R, Meineke I, Hoeft A (1999) Population pharmacokinetics of piritramide in surgical patients. *Anesthesiology* 90: 7-15
12. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, Lines C, Riddell R, Morton D, Lanus A, Konstam MA, Baron JA, Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVe) Trial Investigators (2005) Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 352: 1092-102
13. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, Simmons DL (2002) COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/ antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 99: 13926-13931
14. Cruz P, Garutti I, Diaz S, Fernandez-Quero L (2002) Metamizol versus propacetamol: comparative study of the hemodynamic and antipyretic effects in critically ill patients. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 49: 391-396
15. Edwards JE, Meseguer F, Faura CC, Moore RA, McQuay HJ (2001) Single-dose dipyrrone for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* (3): CD003227
16. European Medicines Agency (2004) EMEA public statement on Valdecocix (Bextra/Valdyn) and Parecoxib sodium (Dynastat/Rayzon). Cardiovascular risks in coronary artery bypass graft (cabg) surgery and serious adverse skin reactions. London
17. Filippi R, Laun J, Jage J, Perneczky A (1999) Postoperative pain therapy after lumbar disc surgery. *Acta Neurochir* 141: 613-618
18. Fletcher D, Negre I, Barbin C, Francois A, Carreres C, Falgueirettes C, Barboteu A, Samii K (1997) Postoperative analgesia with i.v. propacetamol and ketoprofen combination after disc surgery. *Can J Anaesth* 44: 479-485
19. Flouvat B, Leneveu A, Fitoussi S, Delhotal-Landes B, Gendron A (2004) Bioequivalence study comparing a new paracetamol solution for injection and propacetamol after single intravenous infusion in healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther* 42: 50-57
20. Flower RJ, Vane JR (1972) Inhibition of prostaglandin synthetase in brain explains the anti-pyretic activity of paracetamol (4-acetamidophenol). *Neurosurgery Nature* 240: 410-411.
21. Hans P, Brichant JF, Bonhomme V, Triffaux M (1993) Analgesic efficiency of propacetamol hydrochlorid after lumbar disc surgery. *Acta Anaesthesiol Belg* 44: 129-133

22. Hedenmalm K, Spigset O (2002) Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyrrone (metamizole). *Eur J Clin Pharmacol* 58: 265-274
23. Hogestatt ED, Jonsson BA, Ermund A, Andersson DA, Bjork H, Alexander JP, Cravatt BF, Basbaum AI, Zygmunt PM (2005) Conversion of acetaminophen to the bioactive N-acylphenolamine AM404 via fatty acid amide hydrolase-dependent arachidonic acid conjugation in the nervous system. *J Biol Chem* 280: 31405-31412
24. Holt S, Fowler CJ (2003) Anandamide metabolism by fatty acid amide hydrolase in intact C6 glioma cells. Increased sensitivity to inhibition by ibuprofen and flurbiprofen upon reduction of extra- but not intracellular pH. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 367: 237-244
25. Hutchison RW (2007) Challenges in acute post-operative pain management. *Am J Health Syst Pharm* 64: 2-5
26. Ibanez L, Vidal X, Ballarin E, Laporte JR (2005) Agranulocytosis associated with dipyrrone (metamizol). *Eur J Clin Pharmacol* 60: 821-829
27. Johansen JW, Sebel PS (2000) Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology* 93: 1336-1344
28. Karim A, Laurent A, Slater ME, Kuss ME, Qian J, Crosby-Sessoms SL, Hubbard RC (2001) A pharmacokinetic study of intramuscular parecoxib sodium in normal subjects. *J Clin Pharmacol* 41: 1111-1119
29. Kehlet H, Holte K (2001) Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *Br J Anaesth* 87: 62-72
30. Le Roux PD, Samudrala S (1999) Postoperative pain after lumbar disc surgery: a comparison between parenteral ketorolac and narcotics. *Acta Neurochir* 141: 261-267
31. Mehlich DR, Desjardins PJ, Daniels S, Hubbard RC (2004) The analgesic efficacy of intramuscular parecoxib sodium in postoperative dental pain. *J Am Dent Assoc* 135: 1578-1590
32. Mitchell JA, Akarasereenont P, Thiemermann C, Flower RJ, Vane JR (1993) Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90: 11693-11697
33. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, Langford RM, Hoeft A, Parlow JL, Boyce SW, Verburg KM (2005) Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med* 352: 1081-1091

34. Olthoff D (2002) *Arzneimittelanwendungen in der Anästhesie. Klinische Pharmakologie und ärztliches Handeln. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Auflage: 1*
35. Ott E, Nussmeier NA, Duke PC, Feneck RO, Alston RP, Snabes MC, Hubbard RC, Hsu PH, Saidman LJ, Mangano DT Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group (2003) Efficacy and safety of the cyclooxygenase 2 inhibitors parecoxib and valdecoxib in patients undergoing coronary artery bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 125: 1481-1492
36. Pelissier T, Alloui A, Caussade F, Dubray C, Cloarec A, Lavarenne J, Eschaliere A (1996) Paracetamol exerts a spinal antinociceptive effect involving an indirect interaction with 5-hydroxytryptamine₃ receptors: in vivo and in vitro evidence. *J Pharmacol Exp Ther* 278: 8-14
37. Piletta P, Porchet HC, Dayer P (1991) Central analgesic effect of acetaminophen but not of aspirin. *Clin Pharmacol Ther* 49: 350-354
38. Pini LA, Sandrini M, Vitale G (1996) The antinociceptive action of paracetamol is associated with changes in the serotonergic system in the rat brain. *Eur J Pharmacol* 308:31-40
39. Pini LA, Vitale G, Ottani A, Sandrini M (1997) Naloxone-reversible antinociception by paracetamol in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 280: 934-940
40. Prasad M, Matthews JB (1999) Deflating postoperative ileus. *Gastroenterology* 117: 489-492
41. Rawal N, Allvin R, Amilon A, Ohlsson T, Hallen J (2001) Postoperative analgesia at home after ambulatory hand surgery: a controlled comparison of tramadol, metamizol, and paracetamol. *Anesth Analg* 92: 347-351
42. Shaikh S, Chung F, Imarengiaye C, Yung D, Bernstein M (2003) Pain, nausea, vomiting and ocular complications delay discharge following ambulatory microdissection. *Can J Anaesth* 50: 514-518
43. Song D, Whitten CW, White PF, Yu SY, Zarate E (1998) Antiemetic activity of propofol after sevoflurane and desflurane anesthesia for outpatient laparoscopic cholecystectomy. *Anesthesiology* 89: 838-843
44. Tacconelli S, Capone ML, Partignani P (2004) Clinical pharmacology of novel COX-2 inhibitors. *Curr Pharm Des* 10: 589-601

45. The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study (1986) Risks of agranulocytosis and aplastic anemia. A first report of their relation to drug use with special reference to analgesics. JAMA 256: 1749-1757
46. Thiel H, Roewer N (eds) (2003) Anästhesiologische Pharmkootherapie. Thieme, Stuttgart (Gebundene Ausgabe)
47. Tjolsen A, Lund A, Hole K (1991) Antinociceptive effect of paracetamol in rats is partly dependent on spinal serotonergic systems. Eur J Pharmacol 193: 193-201
48. Tolman EL, Fuller BL, Marigan BA, Capetola RJ, Levinson SL, Rosenthal ME (1983) Tissue selectivity and variability of effects of acetaminophen on arachidonic acid metabolism. Prostaglandins Leukot Med. 12: 347-56
49. Troidl H, Angelini L, Klimek D, Finken U (1993) Zur Situation der postoperativen Schmerzbehandlung aus operativer Sicht. Anästhesiol Intensivmed 34: 269-276
50. Vane JR, Mitchell JA, Appleton I, Tomlinson A, Bishop-Bailey D, Croxtall J, Willoughby DA (1994) Inducible isoforms of cyclooxygenase and nitric-oxide synthase in inflammation. Proc Natl Acad Sci USA 91: 2046-2050
51. Walder B, Schafer M, Henzi I, Tramer MR (2001) Efficacy and safety of patient-controlled opioid analgesia for acute postoperative pain. A quantitative systematic review. Acta Anaesthesiol Scand 45: 795-804

7. GLOSSAR VERWENDETER ABKÜRZUNGEN

Abb	Abbildung
ACE-Hemmer	Angiotensin Converting Enzyme-Hemmer
ASA	American Society of Anesthesiologists
AWR	Aufwachraum
BIS-Monitor	Bispektralindex-Monitor
BIS	Bispectral Index Scale
BMI	Body-Mass-Index
COX 1, 2, 3	Cyclooxygenase 1, 2, 3
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
HF	Herzfrequenz
MAP	Mittlerer Arterieller Blutdruck
min	Minute
MW	Mittelwert
n	Patientenanzahl
NAS	Numerische Analogskala
NIBP	Non-Invasive Blood Pressure
n.s.	nicht signifikant
NSAID	Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs
O ₂	Sauerstoff

PACU	Post Anaesthesia Care Unit
PACU-Score	Post Anaesthesia Care Unit-Score
PAG	Periaquäduktale Graue
PCA	Patientenkontrollierte Analgesie
RR	Blutdruck
s	Sekunde
SD	Standard Deviation / Standardabweichung
Tab	Tabelle
TIVA	totale intravenöse Anästhesie
VAS	visuelle Analogskala
vs	versus
WHO	World Health Organization
µg	Mikrogramm
ZNS	zentrales Nervensystem
4-MAA	4-Methylamino-Antipyrin
5-HPETE	5-Hydroperoxyeicosatetraenoic acid

8. PUBLIKATIONEN

Die in dieser Arbeit gewonnenen Ergebnisse wurden auf dem deutschen Anästhesiekongress 2004 vorgetragen und in einer Originalarbeit in einer begutachteten Zeitschrift 2006 veröffentlicht:

- publiziert: Grundmann U, Wörnle C, Biedler A, Kreuer S, Wrobel M, Wilhelm W (2006) The Efficacy of the Non-Opioid Analgesics Parecoxib, Paracetamol and Metamizol for postoperative Pain Relief after Lumbar Microdiscectomy. *Anesthesia & Analgesia* 103: 217–222
- Vorgetragen auf dem Deutschen Anästhesiekongress 2004 in Nürnberg als freier Vortrag:
FV 3-2.1 Vergleich der injizierbaren Nicht-Opioid-Analgetika Parecoxib, Paracetamol und Metamizol zur postoperativen Analgesie bei mikrochirurgischen Bandscheibenoperationen.
C. Wörnle, W. Wilhelm, A. Biedler, S. Kreuer, M. Wrobel, U. Grundmann

9. DANKSAGUNG

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. U. Grundmann für die Überlassung des Themas, für die gute Betreuung, die Geduld und Unterstützung. Seine wertvollen Anregungen und die stetige Bereitschaft zu Diskussionen haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Ebenso danke ich Herrn PD Dr. med. W. Wilhelm und Herrn PD Dr. med. A. Biedler für die Unterstützung bei dem Durchführen der Studie.

Auch bei den Mitarbeitern des Pflegepersonals der Anästhesie unter der Leitung von Herrn J. Drexler, sowie des Pflegepersonals der neurochirurgischen Stationen und bei allen Personen, die zum Gelingen dieser Studie beigetragen haben, bedanke ich mich sehr herzlich. Ohne ihre Hilfe wäre diese Untersuchung nicht durchzuführen gewesen.

Allen einbezogenen Patienten sei für ihr Verständnis und ihre freiwillige Teilnahme an der Studie gedankt.

Abschließend danke ich meiner Freundin und meiner Familie für ihre immerwährende Unterstützung.

Lebenslauf

Persönliche Angaben:

- Name: Clemens Wörnle
- Wohnort: Herzog-Christian-Str.21
66482 Zweibrücken
- Geburtsdatum: 5. März 1969
- Geburtsort: Stuttgart

Schulbildung:

- 1975 – 1978 **Herzog-Ulrich-Grundschule, Lauffen**
- 1978 – 1987 **Freie Waldorfschule Heilbronn**
- 1987 – 1990 **Wilhelm-Maybach-Schule,
Technisches Gymnasium Heilbronn**

Beruflicher Werdegang:

- 1990 – 1991 **Zivildienst in der Krankenpflege (Innere Medizin)**
Klinik Öschelbronn
- Ab 1991 **Student der Humanmedizin**
Universität des Saarlandes
- 1995 **Ausbildung zum Rettungssanitäter**
Lehranstalt für Rettungsdienst, Mainz
- 1995 – 1997 **Aushilfstätigkeit im Rettungsdienst**
Deutsches Rotes Kreuz, Kreisverband Zweibrücken
- Aug. - Sept. 2001 **2. Staatsexamen der Humanmedizin**
- Ab Okt. 2001 **Praktisches Jahr 1. Tertial: Anästhesie**
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg
- Ab Feb. 2002 **Praktisches Jahr 2. Tertial: Chirurgie**
Kantonsspital Frauenfeld, Schweiz
- Ab Juni 2002 **Praktisches Jahr 3. Tertial: Innere Medizin**
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg
- Oktober 2002 **3. Staatsexamens der Humanmedizin**
- Seit Dez 2002 **AIP/Assistenzarzt der Klinik für Anästhesiologie,
Intensivmedizin und Schmerztherapie**
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg