

Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie  
der Universität Würzburg  
Direktor: Professor Dr. med. Norbert Roewer

**Reduktion des postoperativen Opioidbedarfs  
durch die regelmäßige Gabe  
von intravenösem Paracetamol**

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von  
Sabine Eva-Maria Kehl  
aus Coburg

Würzburg, Oktober 2006

Referent: Prof. Dr. N. Roewer  
Koreferent: Priv.-Doz. Dr. P. Tas  
Dekan: Prof. Dr. G. Ertl

Tag der mündlichen Prüfung: 09.02.2007

Die Promovendin ist Ärztin

# Inhaltverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung	1
2.	Material und Methoden	4
2.1	Zielsetzung	4
2.2	Studiendesign	4
2.3	Studienprotokoll	5
2.4	Datenaquisition	7
2.5	Statistik	7
3.	Ergebnisse	9
3.1	Patientenzahl und demographische Daten	9
3.2	Auswertung der Zielvariable	11
3.2.1	Piritramid-Bedarf	11
3.2.2	Schmerzniveau	12
3.3	Auswertung der aufgetretenen Nebenwirkungen	14
3.3.1	Erbrechen	14
3.3.2	Übelkeit	16
3.3.3	Sedierung	19
3.3.4	Schwindel	21
3.4	Laborwerte	21
3.5	Übersicht der wichtigsten Ergebnisse	22
4.	Diskussion	23
5.	Zusammenfassung	32
6.	Anhang	33



## 1. Einleitung

Die Behandlung postoperativer Schmerzen ist ein wichtiges Teilgebiet der Anästhesie. Die Vielzahl der zur Verfügung stehenden Behandlungsregime für die postoperative Schmerztherapie schließt Mono- und Kombinationstherapien mit Analgetika sowie periphere Nervenblockaden oder die Periduralanästhesie ein [32].

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat ein Stufenschema zur Behandlung von Schmerzen veröffentlicht, das eine Leitlinie zur Behandlung chronischer Schmerzen darstellt und sich in drei Stufen gliedert. In Stufe 1 kommen Nicht-Opioid Analgetika (NSAIDs, Paracetamol, Metamizol) zum Einsatz. Lindern diese den Schmerz nicht in zufriedenstellendem Maße, werden in Stufe 2 schwache Opioide (Tramadol, Tilidin) mit Nicht-Opioid Analgetika kombiniert. Sehr starke Schmerzen werden in Stufe 3 mit einer Kombination aus starken Opioiden (Morphin, Buprenorphin u.a.) und Nicht-Opioid Analgetika behandelt. Auf jeder Stufe des WHO-Schemas können neben den Analgetika auch Adjuvantien verabreicht werden. Darunter versteht man Medikamente, die nicht in die Gruppe der Analgetika fallen, aber dennoch eine wichtige Ergänzung in der Schmerztherapie sein können z. B. Antidepressiva, Neuroleptika und auch Antiemetika. Durch sie wird nicht der Schmerz als solches gelindert, aber die Schmerzwahrnehmung wird moduliert, wodurch die Schmerzen erträglicher werden. Das therapeutische Vorgehen gemäß dem Stufenschema ist insbesondere zur Behandlung von chronischen Schmerzen sinnvoll.

Bei akuten Schmerzen, wie sie z. B. nach Operationen auftreten, ist abweichend vom WHO-Stufenschema in vielen Fällen eine sofortige Gabe von starken Opioiden indiziert. Innerhalb dieser Stoffklasse ist die Substanz Piritramid in der postoperativen Schmerztherapie zumindest in Deutschland am weitesten verbreitet [21].

Der Vorteil der Opioide gegenüber anderen Analgetika liegt in ihrer großen analgetischen Potenz und ihrem raschen Wirkungseintritt, vor allem bei intravenöser Applikation [22]. Die intramuskuläre Applikation unterliegt dagegen einer großen Variabilität in Bezug auf Pharmakodynamik und Pharmakokinetik mit wesentlich

verzögertem Wirkungseintritt. Weitere Applikationsformen wie die orale und transdermale Zufuhr sind bei akuten postoperativen Schmerzen in der Regel nicht sinnvoll, weil der Wirkungseintritt deutlich verzögert ist, wobei die orale Zufuhr sich ohnehin in den ersten Stunden nach einer Allgemeinanästhesie verbietet [30]. Hinzu kommt, dass bei oraler Applikation die Bioverfügbarkeit eingeschränkt ist [35].

Ein wesentlicher Nachteil der Opioide besteht in ihren zahlreichen Nebenwirkungen [35]. Hiervon sind in der postoperativen Phase häufig Übelkeit, Erbrechen und Sedierung zu beobachten. Seltene, jedoch schwerwiegende unerwünschte Wirkungen sind Obstipation mit der Gefahr des Ileus und die Atemdepression durch Hemmung des Atemzentrums.

Erfahrungen zeigen, dass eine Monotherapie mit Nicht-Opioid Analgetika, wie den nicht steroidal Antiphlogistika, im Folgenden als NSAID bezeichnet, dem Anilinderivat Paracetamol oder dem Pyrazolonderivat Metamizol nur bei leichten bis mittleren Schmerzen angezeigt ist. Die analgetische Potenz dieser Pharmaka ist für die Behandlung starker Schmerzen nicht ausreichend [35]. Jedoch besitzen die NSAID und Metamizol antiinflammatorische Eigenschaften durch die Hemmung der peripheren Prostaglandinsynthese. Hierdurch werden entzündliche Prozesse und die Bildung von Ödemen gemindert. Nebenwirkungen mancher NSAID sind die Störung der Gerinnungsfunktion und Begünstigung von Magen- und Duodenalulcera [35]. Metamizol kann dosisunabhängig zu einer Agranulozytose führen [35]. Paracetamol gilt als die sicherste Substanz dieser Gruppe. Schwerwiegende Nebenwirkungen, wie Leberfunktionsstörungen sind nur bei erheblichen Überdosierungen bekannt [3] [5] [33].

Wie in Stufe 3 des WHO Stufenschema zur Behandlung chronischer Schmerzen gibt es auch bei akuten Schmerzen die Möglichkeit, Opioide mit Nicht-Opioid Analgetika zu kombinieren. Man verspricht sich dadurch synergistische Effekte, die eine Dosisreduktion des einzelnen Analgetikums ermöglichen und dadurch das Risiko von Nebenwirkungen vermindern [10] [26] [27].

Die der vorliegenden Arbeit zugrundeliegende Untersuchung befasst sich mit der Behandlung akuter postoperativer Schmerzen. Es soll geklärt werden, ob das erst seit kurzer Zeit für die intravenöse Applikation verfügbare Präparat Perfalgan<sup>R</sup> mit dem Wirkstoff Paracetamol:

- den Bedarf an Opioiden reduziert und damit
- das Auftreten unerwünschter Opioid-Nebenwirkungen reduziert.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Zielsetzung**

In der vorliegenden Studie wurde mit positivem Votum der Ethikkommission und schriftlichem Einverständnis der Patienten untersucht, ob der postoperative Opioidbedarf nach radikalen Prostatektomien durch wiederholte, intravenöse Gabe von Paracetamol reduziert werden kann. Dadurch sollte die Patientenzufriedenheit und Sicherheit wegen geringerer opioidbedingter Nebenwirkungen erhöht werden.

Das primäre Zielkriterium war der postoperative Opioidbedarf innerhalb von 24 Stunden nach Ende des Eingriffs. Sekundäre Zielkriterien waren die postoperative Vigilanz und Befindlichkeit, die mit den Parametern Schmerzen in Ruhe und bei Belastung, Übelkeit und Erbrechen gemessen wurden.

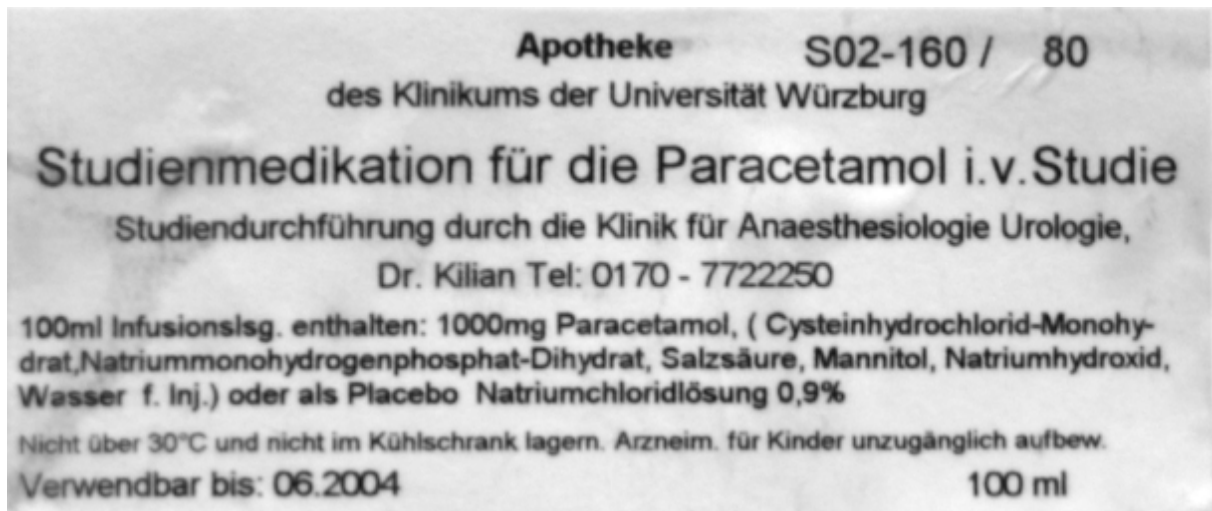
### **2.2 Studiendesign**

Die Untersuchung wurde als prospektive, randomisierte, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie durchgeführt. Den Patienten wurde bei Einschluss in die Studie jeweils die nächste fortlaufende Studiennummer zugeteilt.

Die Verblindung der Placebo- und Perfalgan-Kurzinfusionen erfolgte in der Apotheke der Universitätsklinik mithilfe eines Computerprogramms als Blockrandomisierung, d. h. unter den Studiennummern 1-10 befanden sich genau 5 Verum- und 5 Placebo-Behandlungen in zufälliger Anordnung. Gleiches galt für die Blöcke mit den Studiennummern 11-20, 21-30 usw. Durch diese Blockrandomisierung konnte gewährleistet werden, dass die Placebo- und Verum-Behandlungen gleichmäßig über die gesamte Studiendauer verteilt waren.

Als Verum-Medikament wurde das Produkt Perfalgan<sup>R</sup> der Firma Bristol-Myers-Squibb verwendet. Es liegt als i.v. Kurzinfusion mit 100 ml vor und enthält 1000 mg Paracetamol. Von den 100 ml Kurzinfusionsflaschen wurde das Orginaletikett entfernt und durch ein neues Etikett ersetzt, so dass das Verum nicht vom Placebo zu unterscheiden war (Abb.1). Als Placebo wurde eine 0,9 % NaCl-Lösung verwendet, die in der Apotheke der Universitätsklinik hergestellt wurde. Das Placebo wurde in die gleichen Flaschen abgefüllt wie die Paracetamollösung. Alle Flaschen wurden mit dem Studientikett versehen (Abb.1).





**Abb. 1:** Etikett der Studienmedikation

In die Studie wurden männliche Patienten ab dem 18. Lebensjahr eingeschlossen, die sich einer radikalen abdominalen Prostatektomie in Allgemeinanästhesie unterziehen mussten. Bei dieser Operation wird die Prostata über einen abdominalen Zugang entfernt. Es wurden ausschließlich Patienten mit ASA-Klassifikation 1-3 eingeschlossen. Die Patienten wurden mündlich und schriftlich über die Studie aufgeklärt, und spätestens am Vortag der Operation musste eine schriftliche Einverständniserklärung der Patienten vorliegen.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit Leberwerten (sGOT, sGPT, yGT) außerhalb des Normbereichs, Patienten mit einem Kreatininspiegel  $>1,4$  mg/dl und Patienten, die regelmäßig Analgetika konsumieren. Weiterhin wurden Personen mit schweren respiratorischen Störungen (z.B. Schlaf-Apnoe-Syndrom) und Patienten, bei denen allgemeine Kontraindikationen gegen eines der verwendeten Medikamente vorlagen, nicht in die Studie eingeschlossen.

### **2.3 Studienprotokoll**

Die Narkose wurde mit einem Bolus von  $1 \mu\text{g/kg KG}$  (Körpergewicht) Remifentanyl und  $2-3 \text{ mg/kg KG}$  Propofol eingeleitet, die Relaxierung wurde mit Rocuronium in einer Dosierung von  $0,6 \text{ mg/kg}$  erreicht. Für die intraoperative Narkoseführung wurden alle Patienten endotracheal intubiert und mit einem Lachgas/Sauerstoffgemisch beatmet. Die Narkose wurde mit dem Anästhetikum Isofluran aufrecht erhalten, wobei der MAC-Wert zwischen  $0,5-0,6 \%$  lag. Nach der Intubation wurde allen Patienten eine

Magensonde gelegt. Zur Volumenzufuhr wurde den Patienten neben zwei großvolumigen peripheren Venenverweilkanülen noch ein zentraler Venenkatheter in die V. jugularis interna gelegt. Auf die Anlage eines Periduralkatheters wurde bewusst verzichtet, um die Wirkung des Studienmedikaments nicht zu verschleiern. Zur intraoperativen Analgesie wurde ausschließlich Remifentanyl (Ultiva<sup>R</sup>) verwendet, wobei die Dosierung an den Bedarf des jeweiligen Patienten angepasst wurde und zwischen 0,1 µg/kg/min und 0,3 µg/kg/min lag. Wegen der extrem kurzen Halbwertszeit von Remifentanyl war trotz starker interindividueller Schwankungen des Remifentanylbedarfs mit keinem postoperativem Überhang zu rechnen. Andere, länger wirksame Opioide wie z. B. Fentanyl kamen nicht zum Einsatz.

Zur Vermeidung starker Schmerzen in der Ausleitungs- bzw. Extubationsphase wurden 20 min vor der erwarteten letzten Naht 0,1 mg/kg KG Piritramid als Bolus injiziert.

Zur gleichen Zeit wurde die erste Studienmedikation, also entweder 1g Paracetamol oder Placebo verabreicht. Die weiteren Studienmedikationen wurden 6 Stunden, 12 Stunden und 18 Stunden später infundiert.

In der nachfolgenden postoperativen Phase wurde die Basisanalgesie in beiden Gruppen mit dem Präparat Dipidolor<sup>R</sup> der Firma Janssen-Cilag, welches das Opioid Piritramid als Wirkstoff enthält, sichergestellt. Über eine Patientenkontrollierte Analgesie (PCA)-Spritzenpumpe konnten die Patienten innerhalb der Sicherheitsgrenzen ihren Opioidbedarf selbst bestimmen. Die PCA-Pumpe wurde mit folgender kliniküblicher Einstellung verwendet: Basalrate: 0 mg/h Piritramid; Bolus: 3 mg Piritramid; Sperrzeit: 15 min. Somit konnten in einer Stunde maximal 12 mg Piritramid infundiert werden. Neben der Basisanalgesie mit Piritramid und der Studienmedikation wurden postoperativ keine weiteren Analgetika verabreicht.

Die Patienten wurden während der ersten zwei postoperativen Stunden im anästhesiologischen Aufwachraum überwacht und anschließend bis zum Ende der Studie nach 24 Stunden auf die Intermediate Care Station (IMC) verlegt. Die Laborwerte (kleines Blutbild, Elektrolyte, Nierenstatus, Lebertransaminasen, Gerinnung) wurden präoperativ gemessen und dann 2 Stunden, 8 Stunden und 24 Stunden postoperativ kontrolliert.

Patienten, bei denen keine befriedigende Analgesie durch die PCA-Spritzenpumpe und das Studienmedikament erreicht wurde, die daher weitere Analgetika benötigen, wurden

aus der Studie herausgenommen. Auch Patienten, bei denen innerhalb von 24 Stunden eine operative Revision durchgeführt wurde oder die nachbeatmet werden mussten, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Bei Widerruf der Teilnahme an der Studie durch den Patienten wurde diesem Wunsch sofort entsprochen.

## **2.4 Datenaquisition**

Jeder Patient wurde 2 Stunden, 8 Stunden und 24 Stunden nach Ende der Operation von dem Studienleiter oder einer weiteren zuständigen Person visitiert. Zu diesen drei Zeitpunkten wurde die, bis dahin infundierte Menge an Piritramid als kumulativer Piritramidverbrauch erfasst. Anhand einer Visuellen Aanalog Skala (VAS) wurden Ruhe- und Bewegungsschmerz erfragt. Bei dieser Art der Schmerzerfassung stellt der Patient auf dem graphischen Teil der VAS seine subjektiv empfundene Schmerzstärke ein, der Untersucher überträgt diese Einstellung in einen numerischen Wert zwischen 0: kein Schmerz und 100: stärkster vorstellbarer Schmerz. Als weitere Parameter wurden in Form ordinaler Daten mit den Stufen: 0=kein; 1=leicht; 2=mittel; 3=stark der Grad der Sedierung, Schwindel, Übelkeit, und Shivering erfasst. Außerdem wurde Erbrechen als Anzahl der Ereignisse pro Zeitintervall erhoben. Um die Normalverteilung der beiden Studiengruppen überprüfen zu können, wurde von jedem Patienten das Alter, Größe, Gewicht, die ASA-Klassifikation und der Body-Mass-Index (BMI) erhoben. Narkosedauer, intraoperativer Ulivaverbrauch und der zur Ausleitung verabreichte Piritramid-Bolus dienten zum Vergleich der beiden Gruppen bezüglich des Narkoseverlaufs.

Während der gesamten Studiendauer wurden Herzfrequenz, Blutdruck und Sauerstoffsättigung bei jedem Patienten kontinuierlich überwacht. Außerdem wurden Zusatzmedikationen (z.B. Antiemetikum) und besondere Ereignisse, wie z.B. Atemdepression vermerkt.

## **2.5 Statistik**

Mittels einer Power-Analyse wurde die Anzahl der zu untersuchenden Probanden mit  $n = 80$  ermittelt. Der Zeitumfang der Datenaquisition war auf 6 Monate angesetzt, da in der Urologischen Klinik der Universität Würzburg im Durchschnitt ca. 200 abdominale

radikale Prostatektomien pro Jahr durchgeführt werden. Tatsächlich erstreckte sich der Zeitraum der Datenaquisition von 78 Patienten von Februar 2003 bis April 2004.

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit der Software SPSS (Superior Performance Software Systems)® Version 12.0.1.

Die Daten wurden auf einem Signifikanzniveau von  $p = 0,05$  geprüft, d.h. die Wahrscheinlichkeit, dass ein berechneter Unterschied tatsächlich besteht, ist  $>95\%$ . Die Normalverteilung der Daten wurde mit dem Kolmogorow-Smirnow-Test für Proben mit geringem Stichprobenumfang nachgewiesen [51]. Hinsichtlich Alter, Größe, Gewicht, ASA-Klassifikation, Narkosedauer und Remifentanilbedarf wurde mit dem t-Test nach Student die Gruppengleichheit von Verum- und Placebo-Gruppe gezeigt [51], ebenso wurden mit dem t-Test nach Student Unterschiede in den untersuchten Parametern, Piritramidverbrauch und Schmerzniveau geprüft. Das Auftreten von Nebenwirkungen wurde in Häufigkeitstabellen dargestellt und mit dem U-Test nach Whitney und Mann auf Signifikanz geprüft [51].

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Patientenzahl und demographische Daten

Von 78 ursprünglich in die Studie aufgenommenen, männlichen Patienten wurden neun Patienten ausgeschlossen (11,5 %). Bei fünf der neun ausgeschlossenen Patienten war eine vom Protokoll abweichende zusätzliche Analgetikagabe erforderlich, während bei weiteren zwei Patienten aus technischen Gründen nicht die gesamte Studienmedikation verabreicht werden konnte. Wegen Bedienungsfehlern der PCA-Pumpe wurden die Daten weiterer zwei Patienten nicht in die Auswertung einbezogen.

Insgesamt wurden die kompletten Datensätze von 69 Patienten der weiteren Analyse zugeführt. Die Entblindung ergab eine Verteilung von  $n = 35$  in der Placebo-Gruppe und  $n = 34$  in der Verum-Gruppe. Die erhobenen Daten sind im Anhang in Tabelle 5 für die Placebo-Gruppe und in Tabelle 6 für die Verum-Gruppe aufgeführt.

Die Gleichheit der Studiengruppen konnten anhand von Alter, Größe, Gewicht, ASA-Klassifikation und Body-Mass-Index gezeigt werden. Hinsichtlich dieser Kriterien unterscheiden sich die Gruppen nicht signifikant. (s. Tab. 1)

**Tab. 1:** Mittelwerte und Standardabweichung der demographischen Daten beider Studiengruppen

	Verum (n=34)	Placebo (n=35)	Signifikanzniveau
<b>Alter [Jahren]</b>	62,70 ± 5,89	63,30 ± 5,33	0,397
<b>Größe [cm]</b>	174,32 ± 5,34	175,29 ± 6,69	0,499
<b>Gewicht [kg]</b>	81,91 ± 10,48	86,41 ± 13,33	0,15
<b>ASA</b>	2,18 ± 0,33	2,15 ± 0,45	0,377
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>	26,96 ± 3,29	28,15 ± 4,22	0,098

Zum Vergleich der Narkoseführung in den beiden Studiengruppen wurden Narkosedauer, intraoperativer Ultivaverbrauch und der Piritramidbolus verwendet. Auch hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen. Eine kurze Aufführung dieser Werte findet sich in Tabelle 2.

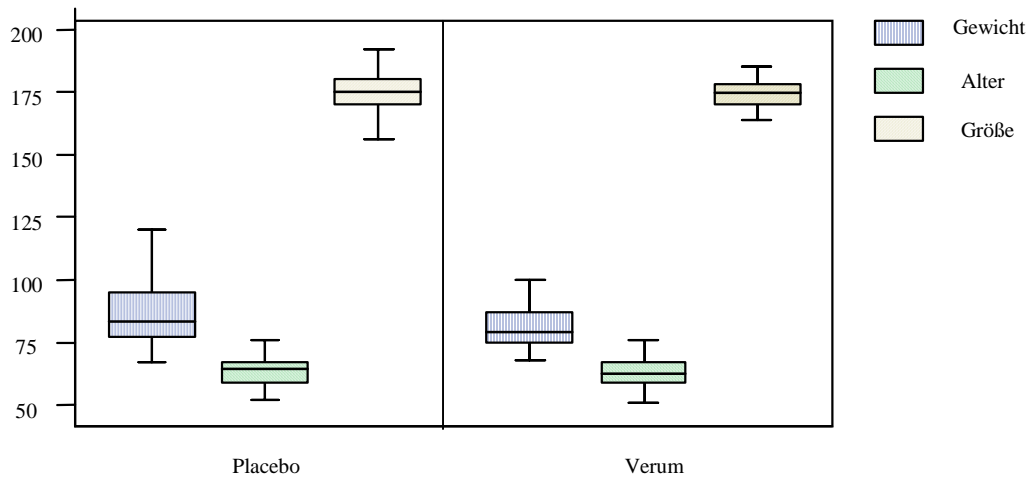
**Tab. 2:** Mittelwerte und Standardabweichung erhobener Studiendaten aus den beiden Gruppen

	<b>Verum (n=34)</b>	<b>Placebo (n=35)</b>	<b>Signifikanzniveau</b>
<b>Narkosedauer [min]</b>	239,70 ± 51,80	233,57 ± 54,6	0,58
<b>Ultivaverbrauch [mg]</b>	3,14 ± 1,81	2,72 ± 1,05	0,33
<b>Piritramid-Bolus [mg]</b>	5,67 ± 2,57	5,36 ± 2,54	0,54

Der intraoperative Verlauf gestaltete sich bei allen Patienten komplikationslos. Unerwartet starke Blutungen traten nicht auf. Alle Patienten waren hämodynamisch stabil. Kurze hypotone Phasen (MAP < 75% vom Ausgangswert) wurden mit einer einmaligen Gabe von Akrinor behandelt. Bei Bradykardien (HF < 40/min) wurde Atropin eingesetzt. Auf die Gabe von weiteren Medikamenten wurde intraoperativ bewusst verzichtet.

Im Anhang in Tabelle 7 und 8 ist die Testung auf Normalverteilung der Werte mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test dargestellt. Hieraus geht hervor, dass die Daten einer Normalverteilung unterliegen. Deshalb kann der t-Test nach Student für unabhängige Stichproben zur Signifikanztestung verwendet werden. Diese Berechnung findet sich in Tabelle 9 des Anhangs. Hieraus geht, wie schon erwähnt, hervor, dass sich die beiden Studiengruppen hinsichtlich der getesteten Werte nicht signifikant unterscheiden.

Abbildung 2 zeigt eine graphische Darstellung der zwei Studiengruppen bezüglich Gewicht, Alter und Größe.



**Abb. 2:** Mittelwerte Alter (Jahren), Größe (cm) und Gewicht (kg) der Probanden in beiden Gruppen

### 3.2 Auswertung der Zielvariable

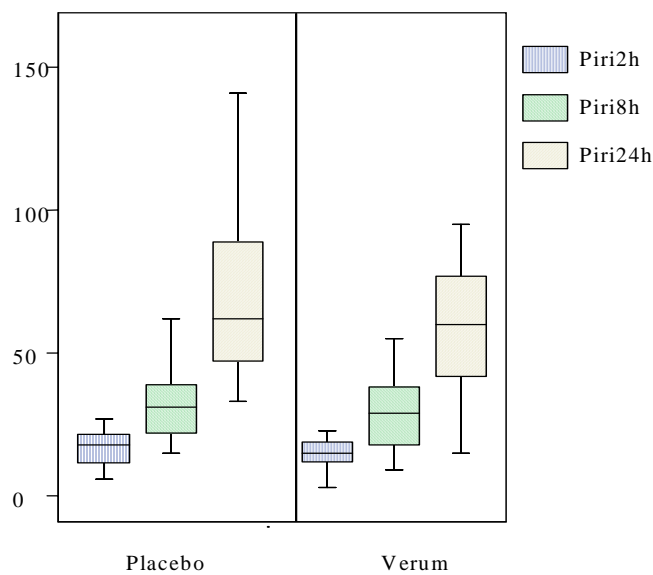
Die primäre Zielvariable der Studie war der Piritramidbedarf, sekundäre Zielgrößen waren das Schmerzniveau in Ruhe und unter Belastung sowie das Auftreten von Nebenwirkungen. Alle hierzu erhobenen Werte sind im Anhang in Tab. 10 und 11 aufgeführt.

#### 3.2.1 Piritramid-Bedarf

Beim Vergleich der Mittelwerte des kumulativen Piritramidverbrauchs zeigt sich, dass die Werte der Verum-Gruppe sowohl nach 2 als auch nach 8 und 24 Stunden etwas niedriger liegen als in der Placebo-Gruppe. Das Signifikanzniveau von 0,05 wird aber zu allen drei Zeitpunkten verfehlt. Der niedrigste gemessene Wert stammt sowohl nach 2 Stunden als auch nach 8 und 24 Stunden aus der Verum-Gruppe. Jedoch liegen auch die erhobenen Maximalwerte nach 2 und 24 Stunden in der Verum-Gruppe. Lediglich der Maximalwert nach 8 Stunden wird in der Placebo-Gruppe gemessen. Eine graphische Darstellung des Piritramidverbrauchs findet sich in Abbildung 3.

**Tab. 3:** Mittelwerte, Standardabweichung und Signifikanzniveau des Verbrauchs von Piritramid in beiden Gruppen

	Verum (n=34)	Placebo (n=35)	Signifikanzniveau
Piritramid [mg] nach 2h	14,88 ± 6,6	17,17 ± 6,3	0,073
Piritramid [mg] nach 8h	29,12 ± 12,9	33,06 ± 12,3	0,099
Piritramid [mg] nach 24h	61,26 ± 30,3	70,66 ± 30,2	0,101



**Abb. 3:** Kumulativer Piritramidverbrauch in mg nach 2 Stunden (blau), 8 Stunden (grün) und 24 Stunden (gelb)

### 3.2.2 Schmerzniveau

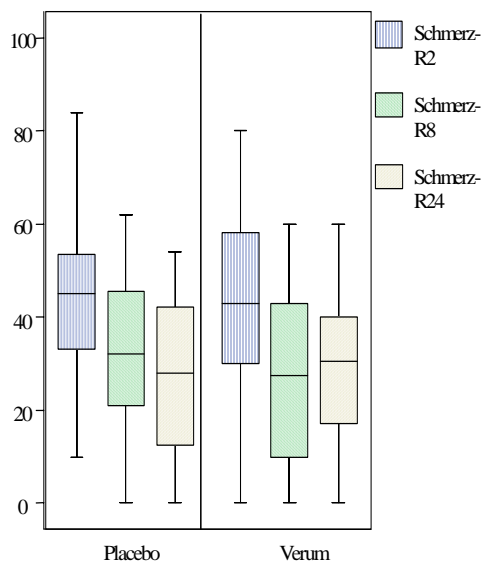
Betrachtet man das Schmerzniveau in Ruhe in den beiden Gruppen, so zeigen sich auch hier keine signifikanten Unterschiede zwischen Verum- und Placebo-Gruppe. Wie aus Tabelle 4 zu entnehmen, liegen die Mittelwerte der Verum-Gruppe immer geringfügig unter denen der Placebo-Gruppe. Einzige Ausnahme bildet der Wert des Ruheschmerz nach 24 Stunden, hier ist der Mittelwert in der Placebo-Gruppe etwas niedriger als in der Verum-Gruppe. Beim Vergleich der durchschnittlichen Bewegungsschmerzen tritt der Unterschied zwischen Verum- und Placebo-Gruppe etwas deutlicher zu Tage, erreicht aber auch hier zu keinem Messzeitpunkt das Signifikanzniveau.



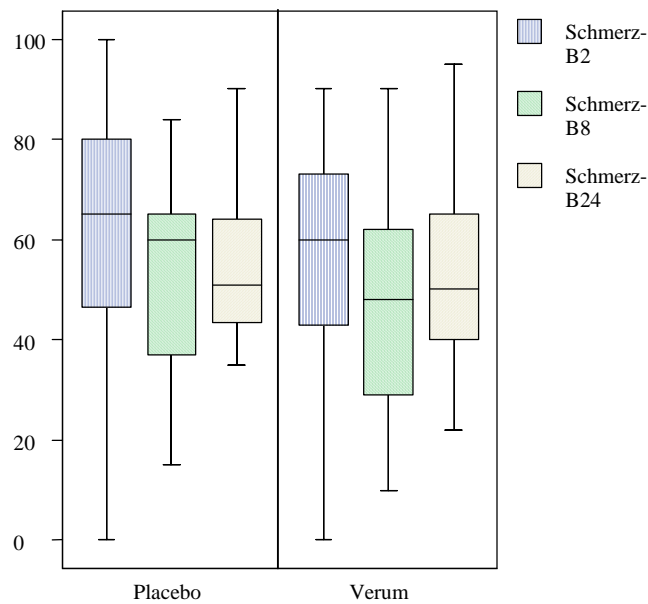
**Tab. 4:** Mittelwert und Standardabweichung von Ruhe- und Bewegungsschmerz beider Gruppen

	Verum (n=34)	Placebo (n=35)	Signifikanzniveau
<b>Ruheschmerz 2h</b>	42,06 ± 22,1	43,54 ± 23,1	0,393
<b>Ruheschmerz 8h</b>	26,97 ± 18,7	32,83 ± 16,3	0,085
<b>Ruheschmerz 24h</b>	30,24 ± 17,7	27,69 ± 16,3	0,268
<b>Bewegungsschmerz 2h</b>	56,59 ± 22,5	61,00 ± 24,8	0,221
<b>Bewegungsschmerz 8h</b>	45,97 ± 21,4	52,03 ± 19,8	0,114
<b>Bewegungsschmerz 24h</b>	53,82 ± 17,8	54,03 ± 17,7	0,442

In Abbildung 4 bzw. 5 sind die Mittelwerte von Ruhe- bzw. Belastungsschmerz in den beiden Gruppen graphisch dargestellt.



**Abb. 4:** Schmerzniveau in Ruhe nach 2 Stunden (blau), 8 Stunden (grün) und 24 Stunden (gelb)



**Abb. 5:** Schmerzniveau unter Belastung nach 2 Stunden (blau), 8 Stunden (grün) und 24 Stunden (gelb)

Die genauen Ergebnisse der Signifikanzprüfung finden sich im Anhang in Tabelle 12-14. Für die Signifikanzprüfung wurde der t-Test nach Student für unabhängige Stichproben verwendet.

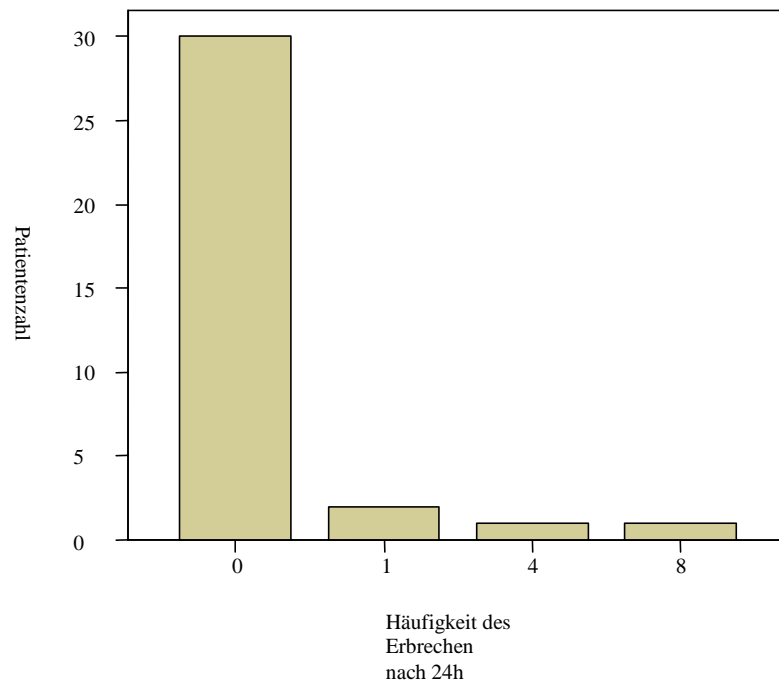
### 3.3 Auswertung der aufgetretenen Nebenwirkungen

Alle Nebenwirkungen, die im Rahmen dieser Studie auftraten, wurden erfasst und ausgewertet. Übelkeit, Sedierung, und Schwindel wurden von jedem Patienten explizit erfragt und in Form ordinaler Daten erhoben (0 = kein; 1 = leicht; 2 = mittel; 3 = stark). Erbrechen wurde als Anzahl der Ereignisse pro Zeitintervall erfasst. Wenn weitere Nebenwirkungen auftraten, wurden diese gesondert vermerkt.

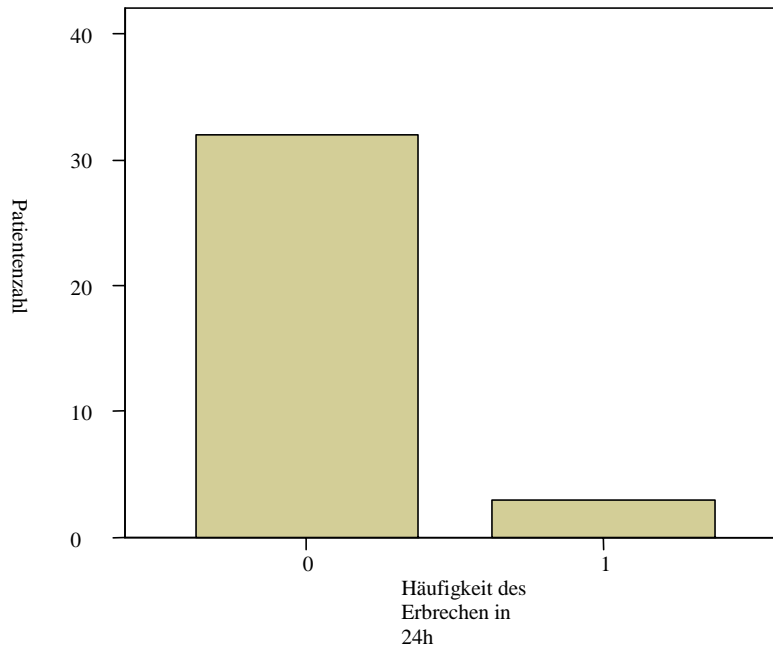
#### 3.3.1 Erbrechen

Erbrechen trat in der Verum-Gruppe bei fünf Patienten auf. Ein Patient erbrach in dem Zeitintervall zwischen 2 und 8 Stunden postoperativ, bei vier weiteren Patienten kam es in der Zeit zwischen der 8 und 24 Stunde postoperativ zu Erbrechen.

In der Placebo-Gruppe gab es nur einen Patienten bei dem es zwischen der 8 und 24 Stunde postoperativ zu einmaligem Erbrechen kam. Siehe hierzu Abb. 6 und 7.



**Abb. 6:** Verum-Gruppe: Anzahl des Erbrechen im Intervall von 8 Stunden bis 24 Stunden postoperativ pro Patientenzahl



**Abb. 7:** Placebo-Gruppe: Anzahl des Erbrechen im Intervall von 8 Stunden bis 24 Stunden postoperativ pro Patientenzahl

### 3.3.2 Übelkeit

Übelkeit trat nach 2 Stunden bei sieben Patienten der Placebo-Gruppe auf. Davon gaben vier leichte Übelkeit an, ein Patient mittelstarke und zwei starke Übelkeit. 28 Patienten hatten keine Übelkeit, das entspricht 80%. In der Verum-Gruppe gab es zwei Patienten mit leichter Übelkeit und einen Patienten mit mittelstarker Übelkeit. 31 Patienten dieser Gruppe gaben keine Übelkeit an, das entspricht 91%.

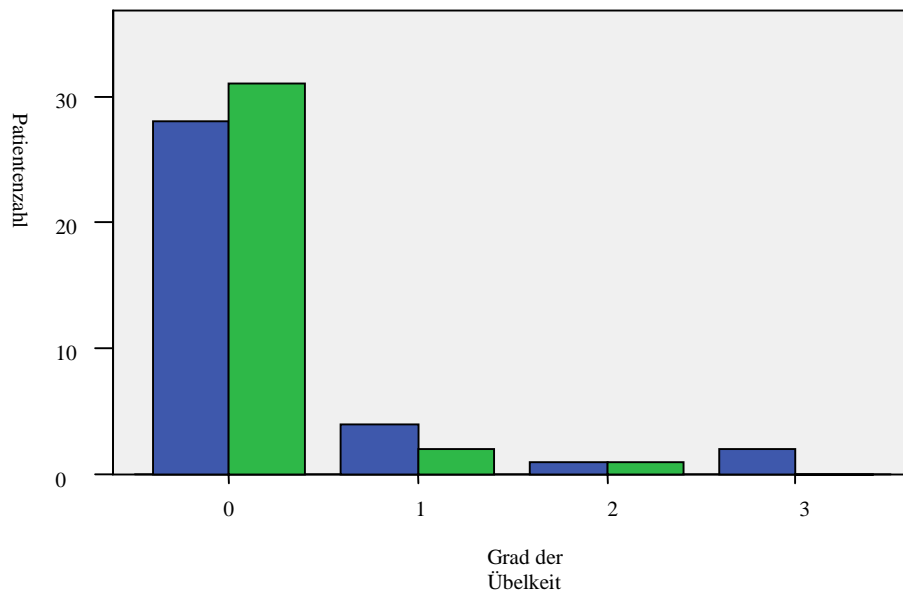
Nach 8 Stunden erhöhte sich die Zahl der Patienten mit Übelkeit in der Placebo-Gruppe auf insgesamt elf (fünf mal leicht, vier mal mittel, zwei mal stark) und in der Verum-Gruppe auf zehn Patienten (vier mal leicht, vier mal mittel, zwei mal stark). Keine Übelkeit hatten zu diesem Zeitpunkt 24 Patienten der Placebo-Gruppe (68%) und 24 Patienten der Verum-Gruppe (70%).

Nach 24 Stunden gaben in beiden Gruppen jeweils neun Patienten Übelkeit an. In der Placebo-Gruppe gliederten sie sich in fünf mal leichte, drei mal mittlere und ein Patient mit starker Übelkeit. In der Verum-Gruppe hatten fünf Patienten leichte und vier

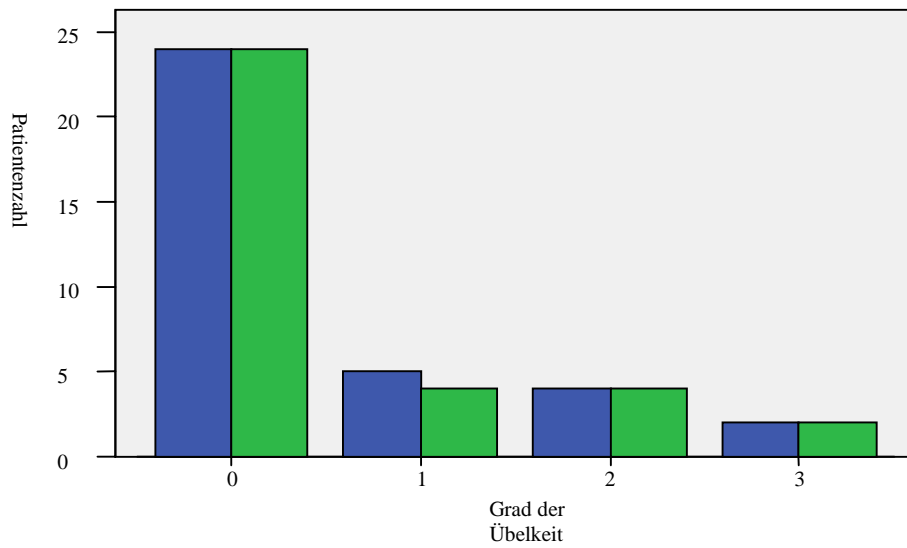
Patienten starke Übelkeit. 26 Patienten der Placebo-Gruppe (74%) und 25 Patienten der Verum-Gruppe (73%) gaben nach 24 Stunden keine Übelkeit an.

Wie aus den Häufigkeitstabellen (Tab. 15-20 des Anhangs) schon ersichtlich wird, bestehen keine großen Unterschiede im Auftreten von Übelkeit zwischen den beiden Gruppen. Die Testung auf Signifikanz bestätigt diese Feststellung. Mit dem U-Test nach Whitney und Mann (Tab. 21-22 des Anhangs) zeigen sich zu keinem Messzeitpunkt signifikante Unterschiede. Mit  $p = 0,179$  nach 2 Stunden,  $p = 0,894$  nach 8 Stunden und  $p = 0,87$  nach 24 Stunden sind die Signifikanzgrenzen deutlich verfehlt.

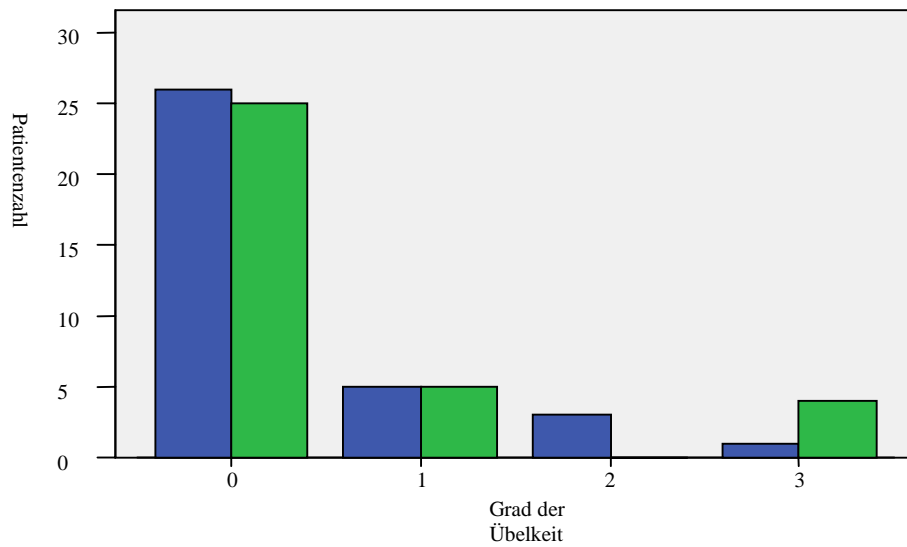
Die Abbildungen 8-10 veranschaulichen noch mal das Auftreten von Übelkeit in den Studiengruppen.



**Abb. 8:** Anzahl der Patienten ohne Übelkeit (=0), mit leichter (=1), mittelstarker (=2) und starker Übelkeit (=3) nach 2 Stunden; blau = Placebo-Gruppe, grün = Verum-Gruppe



**Abb. 9:** Anzahl der Patienten ohne Übelkeit (=0), mit leichter (=1), mittelstarker (=2) und starker Übelkeit (=3) nach 8 Stunden; blau = Placebo-Gruppe, grün = Verum-Gruppe



**Abb. 10:** Anzahl der Patienten ohne Übelkeit (=0), mit leichter (=1), mittelstarker (=2) und starker Übelkeit (=3) nach 24 Stunden; blau = Placebo-Gruppe, grün = Verum-Gruppe

### 3.3.3 Sedierung

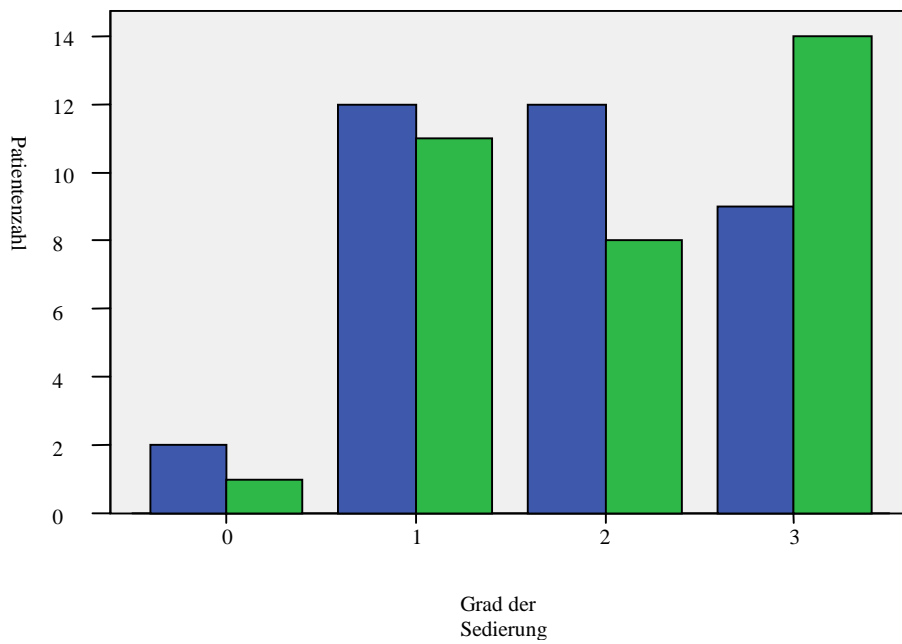
Bei der Auswertung des Grads der Sedierung ergeben sich die Häufigkeitstabellen 23-28, die im Anhang aufgeführt sind. In der Placebo-Gruppe zeigten 2 Stunden postoperativ zwei Patienten keine Sedierung mehr. Je zwölf Patienten waren leicht bzw. mittelstark sediert und neun Patienten waren noch stark sediert. In der Verum-Gruppe zeigte nach 2 Stunden nur ein Patient keine Sedierung, während elf Patienten leicht, acht mittelstark und 14 stark sediert waren.

Nach 8 Stunden gab es in beiden Gruppen keinen stark sedierten Patienten mehr. 15 Patienten der Placebo-Gruppe waren leicht sediert und fünf noch mittelstark. In der Verum-Gruppe gab es 14 leicht sedierte und sieben mittelstark sedierte Patienten. 15 Patienten (42,9%), die Placebo erhielten waren nicht mehr sediert im Vergleich zu 13 Patienten (38%) aus der Verum-Gruppe.

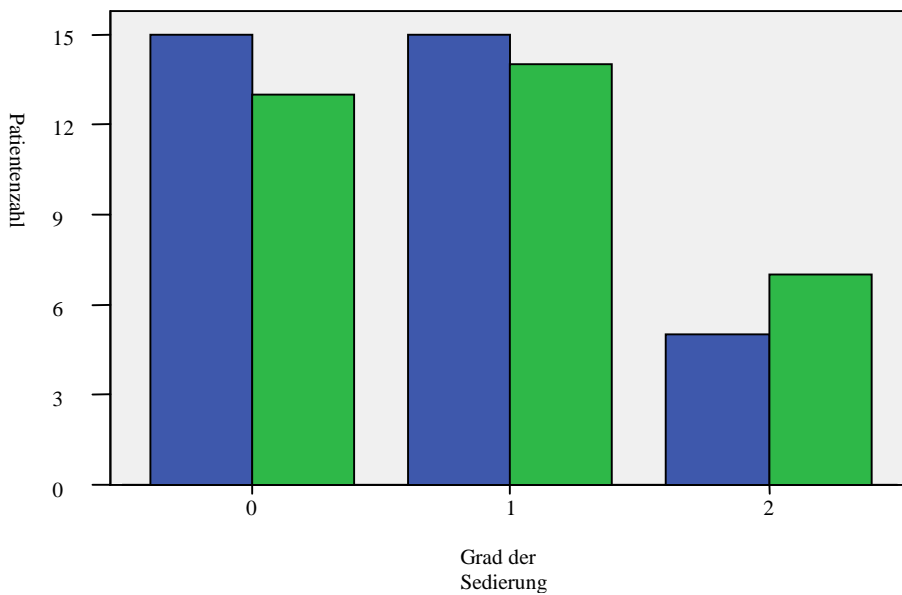
Fünf Patienten der Placebo-Gruppe waren nach 24 Stunden noch leicht sediert. In der Verum-Gruppe gab es zu diesem Zeitpunkt noch einen leicht sedierten Patienten.

Die Signifikanztestung dieser Werte (Tab. 29-30 im Anhang) ergibt für keinen Messzeitpunkt einen signifikanten Unterschied. Der deutlichste Unterschied zeigt sich nach 24 Stunden. Hier ergibt sich mit  $p = 0,095$  ein Wert, der das Signifikanzniveau fast erreicht. Nach 2 und 8 Stunden zeigen sich mit  $p = 0,306$  bzw.  $p = 0,559$  keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

In den Abbildungen 11-13 finden sich graphische Darstellungen bezüglich des Sedierungsgrad der Patienten.

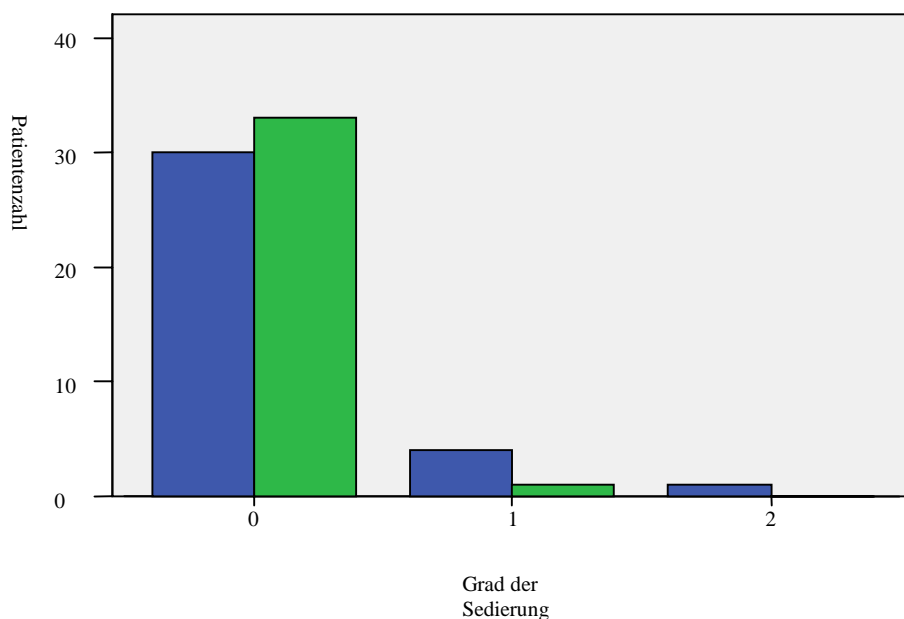


**Abb. 11:** Anzahl der Patienten ohne Sedierung (=0), mit leichter (=1), mittelstarker (=2) und starker Sedierung (=3) nach 2 Stunden; blau = Placebo-Gruppe, grün = Verum-Gruppe



**Abb. 12:** Anzahl der Patienten ohne Sedierung (=0), mit leichter (=1) und mittelstarker Sedierung (=2) nach 8 Stunden; blau = Placebo-Gruppe, grün = Verum-Gruppe





**Abb. 13:** Anzahl der Patienten ohne Sedierung (=0), mit leichter (=1), mittelstarker (=2) und starker Sedierung (=3) nach 24 Stunden; blau = Placebo-Gruppe, grün = Verum-Gruppe

### 3.3.4 Schwindel

Als weitere Nebenwirkung wurde Schwindel erfasst. Insgesamt berichteten nur 14 Patienten von Schwindelgefühlen. Fünf davon waren in der Verum-Gruppe, neun in der Placebo-Gruppe. Sechs der neun Patienten aus der Placebo-Gruppe gaben Schwindelgefühle nach 24 Stunden an, zwei nach 8 Stunden und einer 2 Stunden postoperativ. In der Verum-Gruppe gab es zwei Patienten mit Schwindel nach 8 Stunden und drei Patienten mit Schwindelgefühlen nach 24 Stunden.

Die statistische Auswertung mit dem U-Test nach Whitney und Mann (Tab 31-32 im Anhang) zeigt, keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

### 3.4 Laborwerte

Die Laborwerte aller Studienteilnehmer wurden vor Beginn der Studie und im Verlauf der Studie mehrfach kontrolliert. Dabei wurde bei sechs Patienten ein Anstieg der Leberenzyme über den Normalbereich hinaus gemessen. Vier dieser Patienten waren in der Placebo-Gruppe und zwei in der Verum-Gruppe. Bei keinem dieser Patienten kam

es zu klinischen Symptomen und im weiteren Verlauf normalisierten sich bei allen sechs Patienten die Leberenzymwerte wieder.

Ein Patient der Verum-Gruppe entwickelt zum Ende der Studie ein akutes Nierenversagen, das nach einer einmaligen Dialysebehandlung am dritten Tag postoperativ erfolgreich therapiert wurde. Die Ursache des Nierenversagens blieb letztlich unklar.

### 3.5 Übersicht der wichtigsten Ergebnisse

Abschließend ist festzuhalten, dass der Einsatz von intravenösem Paracetamol den Opioidverbrauch zwar vermindert, aber nicht signifikant reduziert. Schmerzniveau und aufgetretene Nebenwirkungen sind in beiden Gruppen vergleichbar. Eine zusammenfassend Darstellung der wichtigsten Ergebnisse findet sich in Tabelle 5.

**Tab. 5:** Zusammenfassung der wichtigsten Mittelwerte und Standardabweichungen

	<b>Placebo-Gruppe</b>	<b>Verum-Gruppe</b>
<b>Piritramid [mg]nach 8h</b>	33,06 ± 12,3	29,12 ± 12,9
<b>Bewegungsschmerz nach 8h</b>	52,03 ± 19,8	45,97 ± 21,4
<b>Piritramid [mg] nach 24h</b>	70,66 ± 30,2	61,26 ± 30,3
<b>Bewegungsschmerz nach 24h</b>	54,03 ± 17,7	53,82 ± 17,8

## 4. Diskussion

In der vorliegenden Studie sollte geklärt werden, ob der postoperative Opioidbedarf nach abdominaler radikaler Prostatektomie durch die Gabe von intravenösem Paracetamol gesenken und damit das Auftreten unerwünschter Opioid-Nebenwirkungen reduziert werden kann.

In mehreren vorangegangenen Studien war, besonders nach orthopädischen Eingriffen, bereits ein opioidsparender Effekt von Paracetamol gezeigt worden [11] [16] [37], wobei sich diese Studien von der vorliegenden Untersuchung v. a. durch die Wahl der eingesetzten Opioide unterscheiden. Die Ergebnisse von Peduto et al. [37] zeigen eine Reduktion des Bedarfs an Morphin in 24 Stunden postoperativ um 46% nach Implantation einer Hüftendoprothese in Intubationsnarkose. Die VAS-Scores waren in der Placebo- und Verum-Gruppe vergleichbar. Auch in einer anderen Arbeit an orthopädischen Patienten konnte eine Reduktion des Morphinbedarfs in den ersten 72 Stunden postoperativ nach Spondylodese gezeigt werden [16]. Auf das Schmerzniveau und das Auftreten von opioidbedingten Nebenwirkungen konnte durch die Gabe von Paracetamol kein positiver Einfluss nachgewiesen werden. In eine weitere Studie von Delbos et al. [11] wurden orthopädische Patienten nach einer Bandplastik des Kniegelenk einbezogen. Bei diesem Patientengut konnte ebenfalls eine signifikante Reduktion des Opioidverbrauchs nachgewiesen werden.

In allen drei oben beschriebenen Studien erhielten die Patienten der Verum-Gruppe viermal je 1g Paracetamol in sechsstündigen Intervallen. Zur Sicherstellung der Basisanalgesie wurde, im Unterschied zur vorliegenden Arbeit, eine PCA-Spritzenpumpe mit Morphin verwendet. Im Gegensatz zur aktuellen Studie diente zur Erlangung der intraoperative Analgesie in diesen Studien Fentanyl. Durch die lange Halbwertszeit von Fentanyl ist mit einem erheblichen postoperativen Überhang der analgetischen Wirkung zu rechnen. So dass auch hierdurch eine Reduktion des postoperativen Morphinverbrauchs nicht ausgeschlossen werden kann. Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Studie intraoperativ das kurzwirksame Remifentanyl verwendet.

Neben diesen Studien existieren Untersuchungen, bei denen keine signifikante Reduktion des Morphin-Verbrauchs festgestellt wurde [43]. In eine Arbeit wurden 61 Patienten mit Wirbelkörperfrakturen, die eine chirurgische Intervention benötigten, eingeschlossen. Es wurde ebenfalls Morphin zur Basisanalgesie verwendet. Jedoch wurde Paracetamol hier oral verabreicht und anstelle der üblichen 4g/24h verabreichte man den Teilnehmern 6g/24h verabreicht. Das Schmerzniveau der mit Paracetamol behandelten Gruppe war dabei am ersten postoperativen Tag signifikant niedriger als das der Placebo-Gruppe. Am zweiten postoperativen Tag konnte kein signifikanter Unterschied mehr gezeigt werden. Der Einsatz von 6g/24h erfolgte aufgrund der Ergebnisse von Heavner et al. [15], der in einer Studie an 57 Patienten zeigen konnte, dass nur vier dieser 57 Patienten therapeutisch relevante Plasmakonzentrationen aufwiesen, wenn 4g/24h Paracetamol verabreicht wurden. Acht andere Patienten konsumierten zwischen 4,5g/24h und 10g/24h Paracetamol und bei keinem dieser acht wurden toxische Plasmakonzentrationen erreicht. Andere schwerwiegenden Nebenwirkungen wurden in dieser Studie ebenfalls nicht verzeichnet. Unter der Annahme, dass die Applikation von 4g/24h Paracetamol nicht zu einem ausreichenden Wirkspiegel im Plasma führt, wurden dann 6g/24h verabreicht. Es sind jedoch noch mehr Dosisfindungsstudien nötig um die tatsächlich sinnvolle Tagesmenge von Paracetamol zu bestimmen.

Auffällig ist in allen Studien die hohe interindividuelle Schwankung des Opioidbedarfs, was sich bei der statistischen Auswertung in einer großen Standardabweichung widerspiegelt. Besonders bei kleinem Studienumfang wird durch eine solche Streuung das Erreichen des Signifikanzniveaus erschwert. Die meisten bisher durchgeführten Studien umfassen Daten von nur 40-90 Patienten. Ausreißer fielen bei diesen relativ geringen Studienumfängen daher stark ins Gewicht. Je größer das untersuchte Patientenkollektiv ist, um so eindeutiger Aussagen sollte man bezüglich des opioidsparenden Effekts erwarten können. Weiterhin konzentrieren sich die bereits existierenden Arbeiten besonders auf orthopädische Patienten. Dagegen liegen zur postoperativen Schmerztherapie mit intravenösem Paracetamol in anderen operativen Disziplinen bislang nur sehr wenige Untersuchungen vor.

Im Unterschied zu den oben beschriebenen Studien, wurde in unserer Studie das Opioid Piritramid zur Basisanalgesie verwendet, das in Deutschland einen deutlich höheren Stellenwert in der postoperativen Schmerztherapie hat als Morphin. Die Applikation von Paracetamol erfolgte, wie vom Hersteller empfohlen, viermal in 24 Stunden als Kurzinfusion zu je 1g Paracetamol/100ml NaCl. Folglich betragen die Zeitabstände zwischen zwei Kurzinfusionen sechs Stunden. Die erste Paracetamol Infusion erfolgte ca 20 Minuten vor dem Ende der Operation.

Es konnte in dieser Studie keine signifikante Reduktion des Piritramidverbrauchs gezeigt werden. Obwohl in der Verum-Gruppe nach 24 Stunden im Durchschnitt 12% (=9,0mg) weniger Piritramid verwendet worden war, ergab sich bei einer Standardabweichung von 30mg hieraus kein signifikanter Unterschied zur Placebo-Gruppe. Der kumulative Piritramidverbrauch lag in der Verum-Gruppe zu allen Messzeitpunkten unter dem der Placebo-Gruppe, jedoch ohne das Signifikanzniveau zu erreichen. Wie in der Literatur oft beschrieben, konnten wir auch in dieser Studie eine starke interindividuelle Schwankung des Piritramidverbrauchs beobachten. Der geringste erhobene Wert nach 24 Stunden war 15mg Piritramid der höchste Wert war 156mg Piritramid, beide Werte stammen von Teilnehmern aus der Verum-Gruppe.

Das Auftreten opioidbedingter Nebenwirkungen konnte mit dem Schmerzregime der vorliegenden Arbeit im Vergleich zur Placebo-Gruppe nicht signifikant gesenkt werden. Eine signifikante positive Korrelation zwischen der Menge an verbrauchtem Piritramid nach 8 Stunden und dem Auftreten von Übelkeit nach 24 Stunden zeigte sich in beiden Gruppen, d. h. Patienten mit großem Piritramidverbrauch nach 8 Stunden zeigten nach 24 Stunden stärkere Übelkeit als Patienten mit geringerem Piritramidverbrauch. Zwischen den beiden Behandlungsformen zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Auftreten von Übelkeit. Für die anderen erhobenen Nebenwirkungen, Erbrechen, Schwindel und Sedierung gilt ebenfalls, dass bei vergleichbaren Opioiddosen in den beiden Studiengruppen auch vergleichbare Nebenwirkungsraten zu erwarten sind. So erklärt sich, dass keine Unterschiede im Auftreten von Nebenwirkungen festzustellen waren.

Wie in der vorliegenden Arbeit war auch in Studien, die eine signifikante Reduktion des Opioidverbrauchs durch gleichzeitige Paracetamolgabe zeigen konnten, keine

signifikante Reduktion der Nebenwirkungen zu verzeichnen [11] [16] [37]. Grund hierfür ist möglicherweise die stark individuell geprägte Reaktion des einzelnen Patienten auf oft schon niedrige Opioiddosen. Dies ist kein statistisches Problem, vielmehr scheint die Empfindlichkeit der Patienten auf die Gabe von Opioiden in Bezug auf die assoziierten Nebenwirkungen sehr unterschiedlich zu sein. Dieses Ergebnis würde sich auch durch eine sehr große Anzahl untersuchter Patienten nicht ändern.

Aus den vorliegenden Daten sollte nicht gefolgert werden, dass eine kombinierte Analgesie aus Opioid und Paracetamol dem Patienten keine Vorteile bringt. Auch wenn eine Reduktion des durchschnittlichen Opioidverbrauchs nicht nachgewiesen wurde, kann eine Analgetikakombination für den einzelnen Patienten durchaus von Nutzen sein. Je nach Vorerkrankungen, aktueller Erkrankung, Größe des operativen Eingriffs und dem Befinden des Patienten muss hier für jeden Patienten eine individuelle Entscheidung bezüglich des Schmerzregimes getroffen werden.

In Bezug auf das spezielle urologische Patientengut in dieser Studie erscheint auch diskussionswürdig, ob diesen Patienten mit einer spasmolytisch wirksamen Therapie bessere Schmerzlinderung zuteil werden würde. Denkbar ist hier der Einsatz von Metamizol anstelle von Paracetamol. Eine große Zahl der Patienten klagte über Druckschmerzen im Unterbauch, die durch den Blasenkatheter verursacht wurden. Da es sich bei der Harnblase um ein Hohlorgan handelt, ist von einer spasmogenen Schmerzkomponente auszugehen. Zur Behandlung dieser Schmerzen ist Metamizol möglicherweise besser geeignet, als das eingesetzte Paracetamol. Eine vergleichende Studie mit Paracetamol und Metamizol kann hier noch weitere aufschlussreiche Ergebnisse bringen.

Die vorliegende Arbeit hat bereits eine größere Patientenzahl eingeschlossen, als die meisten bisher zu diesem Thema veröffentlichten Studien. Dennoch scheint der Lösungsansatz in Bezug auf das statistische Problem der großen interindividuellen Schwankungsbreite des Opioidverbrauchs darin zu liegen, eine noch viel größere Patientenzahl - möglicherweise im Rahmen einer Multicenterstudie - zu untersuchen.

Beide, in dieser Arbeit verwendeten Analgetika sind schon lange Zeit bekannt und besitzen in der postoperativen Schmerztherapie einen hohen Stellenwert.

Das in dieser Studie verwendete Piritramid gehört zu den in Deutschland am häufigsten eingesetzten Opioiden in der postoperativen Schmerztherapie. Piritramid wurde 1960 von der Firma Janssen entwickelt. Sein chemischer Name lautet: 2,2-diphenyl-4-[1-(4-carbamoyl-4-piperidino)-piperidin] [29]. Piritramid ist ein reiner Agonist an allen bekannten Opioidrezeptoren [35]. Wirkung und Nebenwirkungen entsprechen im Großen den bekannten Opioidwirkungen, von denen in der postoperativen Schmerztherapie v. a. Atemdepression, Sedierung und Übelkeit bis hin zu Erbrechen zu nennen sind. Abweichend von Morphin ist eine Histaminfreisetzung durch Piritramid nicht bekannt und Übelkeit und Erbrechen treten seltener auf. Die Potenz von Piritramid ist mit 0,7 etwas geringer als die von Morphin [22] [35].

Die übliche klinische Dosierung von Piritramid ist 0,1- 0,15mg/kg intravenös oder 0,2- 0,4mg/kg intramuskulär [30]. Der Wirkungseintritt erfolgt nach intravenöser Zufuhr innerhalb von 1 bis 2 min, die Wirkdauer beträgt ungefähr 5-8 Stunden [22]. Damit hält die Wirkung von Piritramid länger an als die von Morphin [30] oder die von Fentanyl [2].

Die Metabolisierung erfolgt hepatisch und die Abbauprodukte werden über die Fäzes ausgeschieden. Nur etwa 1,5% der verabreichten Menge wird unverändert renal eliminiert [22]. Der genaue hepatische Metabolismus von Piritramid ist nicht bekannt [28].

In Kombination mit Piritramid wurde in dieser Studie das Anilinderivat Paracetamol verwendet. Es wurde 1893 erstmals synthetisiert und am Menschen erprobt [47]. Wegen seiner guten antipyretischen und analgetischen Wirkungen und der ausgezeichneten Verträglichkeit wird es bis heute häufig verwendet.

Da Paracetamol lange Zeit nicht in Form einer intravenös applizierbaren Darreichungsform zur Verfügung stand, konnte es in der postoperativen Schmerztherapie nur bedingt eingesetzt werden, weil sich in den ersten Stunden nach einer Intubationsnarkose die orale Verabreichung von Medikamenten verbietet. Mit

Entwicklung einer intravenös infundierbaren Lösung kann Paracetamol nun vielseitiger verwendet werden.

In einer Studie konnte gezeigt werden, dass intravenös appliziertes Paracetamol einen schnelleren Wirkungseintritt hat als oral verabreichtes Paracetamol und dass es eine größere analgetische Potenz besitzt [23]. Von van Aken et al. [1] wurden in einer Studie 99 Patienten, die sich einer Weisheitszahnentfernung in Allgemeinanästhesie unterziehen mussten, untersucht und in drei Behandlungsgruppen eingeteilt. Die erste Gruppe wurde mit Propacetamol i.v., einer Substanz, die zu Paracetamol umgewandelt wird, behandelt, der zweiten Gruppe wurde Morphin i.m. verabreicht, die dritte Gruppe erhielt eine Placebosubstanz i.v. Damit aus den unterschiedlichen Applikationswegen (i.m., i.v.) kein Schluss auf die Gruppenzugehörigkeit möglich wurde, erhielten alle Patienten die entsprechend andere Applikationsform zusätzlich als Placebo. Die erste Gruppe bekam beispielsweise zusätzlich eine i.m. Placeboinjektion. Bei dieser Studie waren die zwei aktiven Behandlungsformen gleichwertig. Beide waren der Placebobehandlung statistisch signifikant überlegen. Bei moderaten Schmerzen, wie sie nach einer Weisheitszahnentfernung zu erwarten sind, kann Paracetamol i.v. also gleichwertig wie Morphin i.m. eingesetzt werden.

Im Vergleich mit anderen Nicht-Opioid Analgetika konnte gezeigt werden, dass 1g intravenöses Paracetamol eine vergleichbare analgetische Wirkung wie 75 mg Diclofenac intramuskulär [17] oder 2,5mg Metamizol [12] hat. In die Vergleichsstudie mit Metamizol wurden 90 Patienten nach einer Operation zur Implantation einer abdominalen Aortenprothese einbezogen. Anzumerken ist, dass die Patienten in dieser Studie postoperativ nur sechs Stunden lang beobachtet wurden. In den ersten zwei Stunden zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsformen. Jedoch ist aus den erhobenen Daten dieser Studie erkennbar, dass in dem Intervall von 3-6 Stunden postoperativ die Metamizolwirkung dem Paracetamol überlegen war. Weiterhin wurde aus den Ergebnissen dieser Studie auch gefolgert, dass Paracetamol eine dem Metamizol vergleichbare spasmolytische Wirksamkeit hat. Diese Feststellung wird durch andere Literatur nicht bestätigt [35].



Der genaue Wirkmechanismus von Paracetamol ist noch Gegenstand aktueller Forschung. Unterschiedlichste Hypothesen werden diskutiert, bei denen sowohl zentrale als auch periphere Wirkungen postuliert werden [4] [24] [31] [34] [39] [41].

Anfänglich ging man von einem peripheren Angriffspunkt für die Wirkung von Paracetamol aus. Jedoch ist heute bekannt, dass Paracetamol, aufgrund seiner lipophilen Struktur schnell die Blut-Hirn-Schranke passiert. Da sich die Veränderung der Paracetamolkonzentration im Liquor nach i.v.-Gabe entsprechend seinem analgetischen Wirkungseintritt, -maximum und -ende verhält, geht man heute davon aus, dass die analgetische Wirkung überwiegend zentral bedingt ist [4].

Es konnte gezeigt werden, dass die Affinität von Paracetamol zu zentralen Cyclooxygenasen höher ist als zu den peripheren Cyclooxygenasen [9]. Daher galt eine Hemmung der Prostaglandinbiosynthese durch Hemmung der Cyclooxygenasen 1 und 2, im Folgenden COX-1 und COX-2 genannt, auf Rückenmarksebene und im Hypothalamus einige Zeit als wahrscheinlicher Wirkmechanismus [13] [50]. Nach heutigem Forschungsstand kann diese Hypothese ebenfalls als überholt betrachtet werden. Zu den peripheren Cyclooxygenasen besteht nur eine geringe Affinität, wodurch sich die geringen antiphlogistischen Wirkungen von Paracetamol erklären [9]. Auch eine Isoform der Cyclooxygenase, die COX-3, die besonders im ZNS von Hunden exprimiert wird und zu der Paracetamol eine hohe Affinität hat, ist in der Literatur beschrieben [8]. Jedoch ist eine Wirkung durch Hemmung der COX-3 mittlerweile als unwahrscheinlich anzusehen, da die Konzentrationen der COX-3 im menschlichen ZNS sehr gering sind [44].

Eine weitere Theorie ist die Modulation des serotonergen Systems, das Teil des absteigenden schmerzhemmenden Systems ist. Nach Ergebnissen von J. Bonnefont et al. [6] wird die antinozizeptive Wirkung von systemisch verabreichtem Paracetamol durch zentrale Applikation von WAY 100,635, einem 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor Antagonisten deutlich eingeschränkt. Allerdings scheint intrathekal injiziertes Paracetamol das serotonerge System nicht direkt zu aktivieren. Daher wird vermutet, dass Paracetamol eine supraspinale Wirkung hat, durch die es indirekt zur Aktivierung des serotonergen Systems kommt. Diese Vermutung steht in Einklang mit anderen Ergebnissen [38] [40] [48]. Aus Untersuchungen von Pelissier et al. [38] zeigt sich, dass Paracetamol an keinen bekannten Neurotransmitterrezeptor bindet und mit keinem Transportsystem

interagiert. Diese Erkenntnis stützt die Vermutung, dass die Aktivierung des serotonergen Systems indirekt über einen oder mehrere Schritte erfolgen, die nicht über bekannte Neurotransmitterrezeptoren vermittelt werden.

Eine weitere Wirkhypothese geht aus jüngsten Forschungsergebnissen hervor, wonach Paracetamol möglicherweise ein Prodrug ist, dessen wirksamer Metabolit das Arachidonylaminophenol (AMA-404) ist [18]. Im Organismus wird Paracetamol zunächst zu 4-Aminophenol deacetyliert. 4-Aminophenol gelangt in das ZNS und wird ausschließlich dort zu Arachidonylaminophenol acetyliert. Diese Umwandlung findet nur im ZNS statt, weil nur hier das Enzym Fettsäureamidhydrolase ausreichend hohe Aktivität aufweist. Von AMA-404 konnte gezeigt werden, dass es die COX-1 und die COX-2 in Konzentrationen hemmt, die nach Aufnahme klinischer Dosen von Paracetamol im ZNS erreicht werden. Die Konzentration bei der 50% der Enzymaktivität gehemmt wird, liegt für AMA-404 im mikromolaren Bereich, während sie für Paracetamol im millimolaren Bereich liegt [36].

In der Endocannabinoid- und Vanilloid-Forschung ist AMA-404 schon länger bekannt [52], da es an beide Rezeptorgruppen bindet. Diese Bindungsfähigkeit erklärt sich aus der strukturellen Verwandtschaft von AMA-404 und dem endogenen Liganden Anandamid. Zur Zeit kann aufgrund der komplexen Zusammenhänge noch nicht gefolgert werden, welche Wirkungen sich aus der Bindung an Cannabinoid- und Vanilloidrezeptoren ergeben. Die Hemmung der COX im ZNS durch Paracetamol bzw. seinen Metaboliten AMA-404 kann nach derzeitigem Stand der Forschung als analgetischer Wirkmechanismus angesehen werden.

Für Ibuprofen konnte schon gezeigt werden, dass es die Fettsäureamidhydrolase hemmt, die Anandamid abbaut [14]. Somit kann Ibuprofen zusätzlich neben der Hemmung der COX als indirektes Cannabimimetikum angesehen werden. Für AMA-404 bzw. Paracetamol liegen diesbezüglich noch keine Forschungsergebnisse vor, jedoch ist ein ähnlicher Mechanismus durchaus vorstellbar.

Paracetamol unterscheidet sich in seinen Nebenwirkungen deutlich von den nicht-steroidalen anti-inflammatorischen Wirkstoffen. Gegenüber anderen Nicht-Opioid Analgetika weist es eine gute Verträglichkeit und wenige unerwünschte Wirkungen auf

[7]. Auch bei längerer Anwendung von Paracetamol in klinischer Dosierung bestehen keine Hinweise auf schwerwiegende Nebenwirkungen [49].

Viele NSAIDs verlängern die Blutungszeit und hemmen die Thrombozytenaggregation [35]. Besonders nach Operationen besteht daher für NSAIDs eine relative Kontraindikation. Paracetamol verändert weder die Blutungszeit noch nimmt es Einfluss auf die Thrombozytenaggregation und weist somit für die postoperative Schmerztherapie ein günstigeres Profil auf [19].

Paracetamol kann bei intravenöser Infusion nach 20 Minuten im Liquor in relevanter Dosis nachgewiesen werden [4]. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt im Liquor ca. 3 Stunden und ist damit länger als im Plasma, wo sie nur ca. 2,5 Stunden beträgt. Nach hepatischer Metabolisierung erfolgt die Ausscheidung der Abbauprodukte durch die Nieren. Der größere Teil von Paracetamol wird in der Leber mit Glukuron- und Schwefelsäure konjugiert, der deutlich kleiner Anteil wird durch Zytochrom-p450-Enzyme zu dem toxischen Metaboliten N-Acetylchinonimin oxidiert. Dieser Metabolit wird durch Gluthation abgefangen und dadurch unschädlich gemacht [25]. In therapeutischen Dosen werden 90-100% des verabreichten Wirkstoffs innerhalb von 24 Stunden über die Nieren ausgeschieden [19].

## 5. Zusammenfassung

Die Fragestellung der vorliegenden Arbeit war, ob der postoperative Opioidbedarf nach radikaler Prostatektomie durch die intravenöse Gabe von Paracetamol gesenkt werden kann. Die postoperativen Schmerzen sollten durch die Kombination von Piritramid und Paracetamol ebenfalls reduziert werden. Außerdem sollte das Auftreten opioidbedingter Nebenwirkungen in Abhängigkeit von der Opioiddosis ermittelt werden.

Die Studie war als Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie konzipiert. Es wurden 78 Patienten in die Studie eingeschlossen. 35 Patienten wurden mit Piritramid und Placebo behandelt, 34 Patienten wurden mit Piritramid und Paracetamol behandelt. Die Datensätze von neun Patienten konnten wegen Ausschlusskriterien nicht in die Auswertung der Studie aufgenommen werden.

Das Opioid wurde über eine PCA-Spritzenpumpe verabreicht. Die Patienten konnten innerhalb der Sicherheitsgrenzen ihren Bedarf hiervon selbst bestimmen. Paracetamol bzw. Placebo wurde als Kurzinfusion a 100 ml infundiert. Eine Kurzinfusion enthielt 1g Paracetamol oder Placebolösung. Insgesamt wurden vier Kurzinfusionen im Abstand von jeweils sechs Stunden verabreicht. Postoperativ wurden die Patienten 24 Stunden auf der IMC-Station überwacht.

Nach der statistischen Auswertung ergab sich keine signifikante Reduktion der Opioidbedarfs durch die Gabe von Perfalgan®.

Für dieses Ergebnis kommen verschiedene Gründe in Betracht:

-statistisch: zu kleiner Studienumfang

-pharmakologisch: 1) Schmerzen nach radikaler Prostatektomie sind mit Paracetamol nicht zu dämpfen, weil der Angriffsort des Analgetikums in diesem Fall nicht der richtige ist

2) Die verabreichte Dosis könnte zu niedrig sein

Aufgrund der kontroversen Ergebnisse in den existierenden Studien wäre es wünschenswert den opioidsparenden Effekt von Perfalgan weiter z. B. im Rahmen einer Multicenterstudie zu untersuchen.

## 6. Anhang

**Tab. 5:** Daten der Placebo-Gruppe

Studiennr.	Alter in Jahren	Größe in cm	Gewicht in kg	ASA	Narkosedauer in min	Ultivabedarf in mg	Piri-Bolus in mg
1	57	180	75	2	120	4,00	3,75
3	71	167	83	2	210	2,90	4,00
4	65	174	106	2	320	2,40	10,00
6	57	187	100	2	330	3,95	5,00
11	65	175	84	2	230	1,60	4,00
13	70	175	84	3	265	2,50	4,00
14	67	192	75	2	190	2,60	4,00
17	61	175	72	2	205	3,80	5,00
18	66	168	74	2	205	2,30	3,00
22	62	178	86	2	220	1,50	3,00
23	61	170	75	2	230	2,40	4,00
27	63	182	84	2	185	1,40	4,00
29	55	176	77	2	225	3,44	6,00
31	63	178	81	2	200	5,00	0,00
34	62	170	72	2	190	1,60	3,00
35	75	175	105	2	325	2,00	3,00
38	59	183	105	2	200	1,80	3,00
40	68	170	90	2	180	4,84	3,00
43	64	170	110	3	320	2,60	5,00
45	53	184	95	2	270	3,20	5,00
47	56	170	82	2	190	2,00	5,00
50	66	183	83	2	180	2,00	6,00
51	69	156	71	2	270	2,38	5,00
54	67	176	99	3	300	2,42	10,00
57	59	175	90	2	235	1,90	9,00
59	65	172	86	3	280	3,32	9,00
60	67	170	78	2	205	2,08	6,00
61	65	175	111	2	255	2,80	9,00
65	56	174	67	3	335	2,80	4,00
66	69	178	78	1	200	2,00	7,00
67	62	180	77	2	180	2,50	5,00
68	63	182	120	3	320	3,04	11,00
72	53	170	77	2	230	2,00	5,00
73	67	172	84	2	185	2,00	5,00
79	57	176	83	2	190	6,00	10,00

**Tab. 6:** Werte der Verum-Gruppe

Studiennr.	Alter in Jahren	Größe in cm	Gewicht in kg	ASA	Narkosedauer in min	Ultivabedarf in mg	Piri-Bolus in mg
2	59	184	86	2	135	2,96	4,30
7	55	175	80	2	185	3,00	7,50
9	70	170	73	2	190	1,58	5,00
12	61	174	88	2	235	2,80	4,00
15	69	170	75	2	330	5,50	5,00
16	64	169	74	2	245	3,00	5,00
19	59	174	86	2	225	3,60	7,00
20	67	170	70	2	200	2,00	7,00
24	70	179	82	2	290	1,63	3,00
25	71	185	100	2	300	2,50	5,00
28	60	180	81	2	140	1,40	3,00
30	61	170	79	2	270	3,50	0,00
32	62	175	69	2	215	2,20	3,00
33	54	167	73	2	250	3,00	3,00
36	66	174	95	2	345	11,00	5,00
37	64	170	84	2	300	4,20	4,00
42	53	168	88	3	235	2,60	5,00
44	60	179	79	2	240	1,40	5,00
46	57	182	82	2	185	1,43	5,00
48	54	176	76	2	220	2,50	5,00
49	51	176	87	2	260	2,53	7,00
52	72	175	79	2	250	1,84	5,00
53	66	175	74	2	205	3,89	8,00
55	59	180	94	2	210	3,60	5,00
56	72	175	75	2	245	3,20	15,00
58	59	178	75	2	185	1,28	7,00
62	64	170	110	3	300	2,95	4,00
63	64	174	78	2	215	2,32	9,00
64	67	184	96	3	285	4,90	10,00
69	64	174	107	2	330	3,00	5,00
71	76	164	75	3	295	3,48	7,00
75	97	170	70	2	195	2,30	8,00
76	59	165	68	2	235	3,50	7,00
77	64	176	77	2	205	6,00	5,00

**Tab. 7:** Statistik für Kolmogorov-Smirnov-Test

Erläuterungen: Kolmogorov-Smirnov-Z: Ergebnis des Komogorov-Smirnov-Test

Asymptotische Signifikanz: Signifikanzniveau bei zweiseitiger

Testung; dieses muß in diesem Fall durch zwei geteilt werden, um

das vorliegende Signifikanzniveau zu ermitteln;

		Alter in Jahren	Größe in cm	Gewicht in kg
<b>Extremste Differenzen</b>	<b>Absolut</b>	0,156	0,088	0,235
	<b>Positiv</b>	0,061	0,088	0,235
	<b>Negativ</b>	-0,156	-0,029	-0,029
<b>Kolmogorov-Smirnov-Z</b>		0,649	0,364	0,970
<b>Asymptotische Signifikanz (2-seitig)</b>		0,793	0,999	0,303

**Tab. 8:** Statistik für Kolmogorov-Smirnov-Test

Erläuterungen: siehe Tab. 7

Ultivaverbrauch.: kumulativer intraoperativer Ultivaverbrauch

PiritramidBolus: zur Narkoseausleitung verabreichter Piritramidbolus

		Narkosedauer in min	Ultivaverbrauch in mg	Piritramid-Bolus in mg	BMI in kg/m <sup>2</sup>
<b>Extremste Differenzen</b>	<b>Absolut</b>	0,187	0,229	0,193	0,294
	<b>Positiv</b>	0,187	0,229	0,193	0,294
	<b>Negativ</b>	-0,083	-0,094	-0,112	-0,088
<b>Kolmogorov-Smirnov-Z</b>		0,778	0,946	0,803	1,213
<b>Asymptotische Signifikanz (2-seitig)</b>		0,580	0,333	0,540	0,106

**Tab. 9:** t-Test bei unabhängigen Stichproben

	t-Test für die Mittelwertgleichheit						
	t	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
						Untere	Obere
<b>Alter [Jahr]</b>	-0,408	67	0,684	-0,551	1,351	-3,247	2,145
<b>Größe [cm]</b>	-0,661	66	0,511	-0,971	1,468	-3,901	1,959
<b>Gewicht [kg]</b>	-1,547	66	0,127	-4,5	2,908	-10,306	1,306
<b>ASA</b>	-0,315	66	0,754	-0,029	0,093	-0,216	0,157
<b>Narkosedauer [min]</b>	0,478	67	0,634	6,134	12,829	-19,472	31,741
<b>Ultivaverbr [mg]</b>	1,185	66	0,24	0,42296	0,35684	-0,2895	1,13541
<b>PiriBolus [mg]</b>	0,498	67	0,62	0,3063	0,61523	-0,9217	1,53431
<b>BMI</b>	-1,306	66	0,196	-1,1969	0,9163	-3,0263	0,6326

**Tab. 10:** Werte der Placebo-Gruppe

<b>Studien nr</b>	<b>Piri 2h</b>	<b>Piri 8h</b>	<b>Piri 24h</b>	<b>Schmerz R2</b>	<b>Schmerz R8</b>	<b>Schmerz R24</b>	<b>Schmerz B2</b>	<b>Schmerz B8</b>	<b>Schmerz B24</b>
1	6	32	89	55	25	13	72	64	45
3	9	15	42	10	8	2	17	15	45
4	6	27	51	80	45	28	100	80	72
6	15	30	51	40	40	10	90	30	55
11	11	29	59	50	50	30	85	60	80
13	6	15	42	50	40	25	80	60	40
14	26	47	89	100	30	28	100	40	40
17	25	35	137	40	10	12	80	20	50
18	21	27	39	70	10	15	90	35	38
22	19	22	46	0	50	45	0	70	50
23	23	50	118	50	45	45	70	65	65
27	21	30	36	60	25	0	60	30	50
29	18	45	141	10	20	45	50	40	55
31	26	53	92	30	25	20	65	60	75
34	27	52	105	40	50	50	40	75	75
35	16	19	33	20	35	0	50	70	10
38	19	37	85	70	40	30	80	70	90
40	18	22	52	60	30	20	80	60	50
43	18	42	123	50	45	50	65	65	95
45	22	58	94	43	49	12	62	62	53
47	22	37	79	60	46	37	70	62	85
50	24	27	48	40	28	12	43	40	40
51	10	19	50	40	32	40	73	54	55
54	11	20	68	45	22	28	62	35	36
57	21	39	75	0	0	40	20	18	52
59	6	24	60	36	11	32	43	39	46
60	21	36	42	29	15	8	38	45	51
61	18	39	81	84	62	18	93	82	42
65	17	38	62	48	19	50	56	44	58
66	20	31	77	43	62	51	65	84	69
67	23	62	104	52	32	25	68	35	35
68	16	22	34	24	11	10	30	15	35
72	19	34	82	0	52	42	12	75	63
73	12	21	33	50	35	42	63	62	45
79	9	21	54	45	50	54	63	60	61



**Tab. 11:** Werte der Verum-Gruppe

<b>Studiennr</b>	<b>Piri 2h</b>	<b>Piri 8h</b>	<b>Piri 24h</b>	<b>Schmerz R2</b>	<b>Schmerz R8</b>	<b>Schmerz R24</b>	<b>Schmerz B2</b>	<b>Schmerz B8</b>	<b>Schmerz B24</b>
2	15	21	42	51	30	17	55	66	55
7	17	38	74	45	40	20	70	55	35
9	16	37	47	30	0	75	60	20	95
12	14	23	38	40	60	38	60	80	55
15	16	31	73	60	10	10	60	40	50
16	12	18	42	50	40	18	72	60	38
19	20	32	59	30	5	40	40	20	65
20	20	33	57	50	50	50	80	75	65
24	18	42	81	70	55	28	80	65	45
25	9	15	21	80	10	40	90	50	50
28	13	25	52	0	0	30	0	40	70
30	18	30	75	20	50	50	30	60	78
32	19	43	95	70	55	60	85	90	90
33	19	34	67	20	25	15	35	45	40
36	19	23	49	0	10	0	30	10	40
37	23	35	134	0	30	0	10	50	30
42	12	21	51	80	20	52	90	50	75
44	22	55	61	72	43	30	85	68	46
46	12	27	81	52	21	29	58	29	35
48	18	54	156	58	45	32	60	46	50
49	3	15	15	70	15	0	75	23	70
52	14	17	26	10	0	12	15	11	33
53	10	43	64	40	0	20	48	10	48
55	34	55	85	52	35	10	62	64	22
56	3	12	42	31	51	40	43	60	44
58	20	38	65	35	0	15	58	20	50
62	15	42	93	35	31	36	51	62	62
63	12	18	36	47	21	40	73	43	82
64	10	28	64	23	7	35	54	15	43
69	9	12	77	43	20	41	62	40	76
71	0	9	21	25	21	35	47	32	41
75	6	9	21	35	33	56	38	40	63
76	23	34	77	63	46	23	80	72	35
77	15	21	42	43	38	31	68	52	54

Tab. 12: Test bei unabhängigen Stichproben

	t-Test für die Mittelwertgleichheit						
	t	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
						Untere	Obere
Piri2h	-1,47	67	0,146	-2,2891	1,5568	-5,3965	0,8183
Piri8h	-1,297	67	0,199	-3,9395	3,03696	-10,001	2,12231
Piri24h	-1,29	67	0,202	-9,3924	7,28169	-23,927	5,14188

Tab. 13: Test bei unabhängigen Stichproben

	t-Test für die Mittelwertgleichheit						
	t	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
						Untere	Obere
SchmerzR2	-0,272	67	0,786	-1,484	5,448	-12,358	9,39
SchmerzR8	-1,388	67	0,17	-5,858	4,219	-14,28	2,564
SchmerzR24	0,622	67	0,536	2,55	4,098	-5,63	10,729

Tab. 14: Test bei unabhängigen Stichproben

	t-Test für die Mittelwertgleichheit						
	t	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
						Untere	Obere
SchmerzB2	-0,773	67	0,442	-4,412	5,707	-15,804	6,98
SchmerzB8	-1,22	67	0,227	-6,058	4,964	-15,966	3,85
SchmerzB24	-0,148	67	0,883	-0,634	4,287	-9,19	7,922

Tab. 15: Übelkeit 2 Stunden postoperativ in der Placebo-Gruppe

		Patienten-zahl	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Grad der Übelkeit	keine	28	80,0	80,0	80,0
	leicht	4	11,4	11,4	91,4
	mittel	1	2,9	2,9	94,3
	stark	2	5,7	5,7	100,0
	Gesamt	35	100,0	100,0	

**Tab. 16:** Übelkeit 8 Stunden postoperativ in der Placebo-Gruppe

		Patienten- zahl	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Grad der Übel- keit	keine	24	68,6	68,6	68,6
	leicht	5	14,3	14,3	82,9
	mittel	4	11,4	11,4	94,3
	stark	2	5,7	5,7	100,0
	Gesamt	35	100,0	100,0	

**Tab. 17:** Übelkeit 24 Stunden postoperativ in der Placebo-Gruppe

		Patienten- zahl	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Grad der Übel- keit	keine	26	74,3	74,3	74,3
	leicht	5	14,3	14,3	88,6
	mittel	3	8,6	8,6	97,1
	stark	1	2,9	2,9	100,0
	Gesamt	35	100,0	100,0	

**Tab. 18:** Übelkeit 2 Stunden postoperativ in der Verum-Gruppe

		Patienten- zahl	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Grad der Übel- keit	keine	31	91,2	91,2	91,2
	leicht	2	5,9	5,9	97,1
	mittel	1	2,9	2,9	100,0
	Gesamt	34	100,0	100,0	

**Tab. 19:** Übelkeit 8 Stunden postoperativ in der Verum-Gruppe

		Patienten- zahl	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Grad der Übel- keit	keine	24	70,6	70,6	70,6
	leicht	4	11,8	11,8	82,4
	mittel	4	11,8	11,8	94,1
	stark	2	5,9	5,9	100,0
	Gesamt	34	100,0	100,0	

**Tab. 20:** Übel 24 Verum-Gruppe

		Patienten- zahl	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Grad der Übel- keit	keine	25	73,5	73,5	73,5
	leicht	5	14,7	14,7	88,2
	mittel	4	11,8	11,8	100,0
	Gesamt	34	100,0	100,0	

**Tab. 21:** Ränge für U-Test nach Whitney und Mann

	Studien- gruppe	Zahl der Daten	Mittlerer Rang	Rangsumme
Übelkeit 2 Stun- den post- operativ	Placebo	35	36,96	1293,50
	Verum	34	32,99	1121,50
	Gesamt	69		
Übelkeit 8 Stun- den post- operativ	Placebo	35	35,26	1234,00
	Verum	34	34,74	1181,00
	Gesamt	69		
Übelkeit 24 Stun- den post- operativ	Placebo	35	34,70	1214,50
	Verum	34	35,31	1200,50
	Gesamt	69		

**Tab. 22:** Statistik für U-Test nach Whitney und Mann

Erläuterungen: Mann-Whitney-U: Ergebnis des Test nach Mann und Whitney

Z: Transformation des U-Werts in das gängige z-Werte System

Asymptotische Signifikanz (2-seitig): Signifikanzniveau, das sich aus dem z-Wert ergibt

	Übel2	Übel8	Übel24
Mann-Whitney-U	526,5	586	584,5
Z	-1,344	-0,133	-0,164
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,179	0,894	0,87

**Tab. 23:** Sedierung 2 Stunden postoperativ in der Placebo-Gruppe

		Patienten- zahl	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Grad der Sedier- ung	keine	2	5,7	5,7	5,7
	leicht	12	34,3	34,3	40,0
	mittel	12	34,3	34,3	74,3
	stark	9	25,7	25,7	100,0
	Gesamt	35	100,0	100,0	

**Tab. 24:** Sedierung 8 Stunden postoperativ in der Placebo-Gruppe

		Patienten- zahl	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Grad der Sedier- ung	keine	15	42,9	42,9	42,9
	leicht	15	42,9	42,9	85,7
	mittel	5	14,3	14,3	100,0
	Gesamt	35	100,0	100,0	

**Tab. 25:** Sedierung 24 Stunden postoperativ in der Placebo-Gruppe

		Patienten- zahl	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
<b>Grad der Sedier- ung</b>	<b>keine</b>	30	85,7	85,7	85,7
	<b>leicht</b>	4	11,4	11,4	97,1
	<b>mittel</b>	1	2,9	2,9	100,0
	<b>Gesamt</b>	35	100,0	100,0	

**Tab. 26:** Sedierung 2 Stunden postoperativ in der Verum-Gruppe

		Patienten- zahl	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
<b>Grad der Sedier- ung</b>	<b>keine</b>	1	2,9	2,9	2,9
	<b>leicht</b>	11	32,4	32,4	35,3
	<b>mittel</b>	8	23,5	23,5	58,8
	<b>stark</b>	14	41,2	41,2	100,0
	<b>Gesamt</b>	34	100,0	100,0	

**Tab. 27:** Sedierung 8 Stunden postoperativ in der Verum-Gruppe

		Patienten- zahl	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
<b>Grad der Sedier- ung</b>	<b>keine</b>	13	38,2	38,2	38,2
	<b>leicht</b>	14	41,2	41,2	79,4
	<b>mittel</b>	7	20,6	20,6	100,0
	<b>Gesamt</b>	34	100,0	100,0	

**Tab. 28:** Sedierung 24 Stunden postoperativ in der Verum-Gruppe

		Patienten- zahl	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
<b>Grad der Sedier- ung</b>	<b>keine</b>	33	97,1	97,1	97,1
	<b>leicht</b>	1	2,9	2,9	100,0
	<b>Gesamt</b>	34	100,0	100,0	

**Tab. 29:** Ränge für U-Test nach Whitney und Mann

	Studien- gruppen	Zahl der Daten	Mittlerer Rang	Rangsumme
Sedierung 2 Stunden post- operativ	Placebo	35	32,69	1144,00
	Verum	34	37,38	1271,00
	Gesamt	69		
Sedierung 8 Stunden post- operativ	Placebo	35	33,71	1180,00
	Verum	34	36,32	1235,00
	Gesamt	69		
Sedierung 24 Stunden postop.	Placebo	35	36,94	1293,00
	Verum	34	33,00	1122,00
	Gesamt	69		

**Tab. 30:** Statistik für U-Test nach Whitney und Mann

Erläuterungen: siehe Tab. 22

	Sedier2	Sedier8	Sedier24
Mann-Whitney-U	514	550	527
Z	-1,024	-0,585	-1,671
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,306	0,559	0,095

**Tab. 31:** Ränge für U-Test nach Whitney und Mann

	Studien- gruppen	Zahl der Daten	Mittlerer Rang	Rangsumme
Schwindel 2 Stunden postoperativ	Placebo	35	35,49	1242,00
	Verum	34	34,50	1173,00
	Gesamt	69		
Schwindel 8 Stunden postoperativ	Placebo	35	34,97	1224,00
	Verum	34	35,03	1191,00
	Gesamt	69		
Schwindel 24 Stunden postoperativ	Placebo	35	36,29	1270,00
	Verum	34	33,68	1145,00
	Gesamt	69		

**Tab. 32:** Statistik für U-Test nach Whitney und Mann  
Erläuterungen: siehe Tab. 22

	<b>Schwindel2</b>	<b>Schwindel8</b>	<b>Schwindel24</b>
<b>Mann-Whitney-U</b>	578	594	550
<b>Z</b>	-0,986	-0,03	-0,924
<b>Asymptotische Signifikanz (2-seitig)</b>	0,324	0,976	0,356

## 7. Literaturverzeichnis

- [1] Aken H. van; Gerin M.; Thijs J.; Veeckmann L.; Wrobel J. 1996 Comparative analgesic efficacy of repeated dosing of Propacetamol and morphine an postoperative pain after oral surgery. 8<sup>th</sup> world congress on pain-I.A.S.P.; Abstract Nr. 155
- [2] Albrecht S.; Schuttler J.; Fechner J. 1998 Postoperative pain management following remifentanil based anesthesia for major abdominal surgery. *Anesth Analg* 86: 235
- [3] Anees Barbara, R.Ph.; and David J. Greenblatt, M.D. 1977 Acetaminophen. *Ann Int Med* 87:202-209
- [4] Bannwarth B.; Netter P.; Lapique F.; Gillet P.; Pere P.; Boccard E.; Royer R. J.; Gaucher A. 1992 Plasma and cerebrospinal fluid concentrations of paracetamol after a single intravenous dose of propacetamol. *Br J Clin Pharmacol* 34:79-81
- [5] Blantz R. 1996 Acetaminophen: Acute and Chronic Effects on Renal Function. *Am J Kid Dis* 28: Suppl 1 S3-S5
- [6] Bonnefont J.; Alloui A.; Chapuy E.; Clottes E.; Eschaliier A. 2003 Orally administered Paracetamol does not act locally in the rat formalin test. *Anesthesiol* 99:976-981
- [7] Bürkle H.; Gogarten W.; Akren H. van 2003 Injizierbare Nicht-Opioid-Analgetika in der Anästhesie. *Anästhesiologie& Intensivmedizin* 44: 311-322
- [8] Chandrasekharan N.V.; Dai H.; Roos K.L.; Evanson N.K.; Tomsik J.; Elton T.S.; Simmons D.L. 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: 13926-31
- [9] Clissold S.P.; 1986 Paracetamol and phenacetin. *Drugs* 32, Suppl 4, pp 46-59
- [10] Dahl J. B.; Rosenberg J.; Dirkes W.E; Mogensen T.; Kehlet H. 1990 Prevention of postoperative pain by balanced analgesia. *Br J Anaesth* 64: 518-520
- [11] Delbos A.; Boccard E. 1995 The morphine-sparing effect of propacetamol in orthopedic postoperative pain. *J Pain Symptom Manag* 10. 279-286



- [12] Farkas J. C.; Larroutou P.; Morin J.P.; Laurian C.; Huchet J.; Cormier J.M.; Boccard E. 1992 Analgesic efficacy of an inyectable acetaminophen versus a dipyron plus pitofenone plus fempiverinium association after abdominal aortic repair. *Curr Ther Res* 51:19-27
- [13] Flower R.J.; Vane J.R. 1972 Inhibition of prostaglandin synthetase in brain explains the antipyretic activity of paracetamol (4-acetamido-phenol). *Nature* 240: 410-411
- [14] Fowler C.J. 2004 Possible involvement of the endocannabinoid system in the actions of three clinically used drugs. *Trends Pharmacol Sci* 25: 59-61
- [15] Heavner J.E.; Bing S.; Diede J.; Racz G. 1996 Acetaminophen (Paracetamol) use and blood concentration in pain patients. *Pain Digest* 6: 215-218
- [16] Hernandez-Palazon J.; Tortosa J.A.; Martinez-Lage J.F.; Perez-Flores D. 2001 Intravenous administration of paracetamol reduces morphine consumption after spinal fusion surgery. *Anaesth Analg* 92:1473-76
- [17] Hynes D. 1993 Analgesic effectiveness and tolerability of repeated administrations of i. v. propacetamol hydrochloride and i. M. diclofenac for the treatment of postoperative pain after total hip arthroplasty. Data on file.
- [18] Imming P.; Rogosch T. 2004 Wirkung von Paracetamol entschlüsselt. *Pharm Ztg* 149: 902-903
- [19] Insel P.A. 1990 analgesic-antipyretics and antiinflammatory agents; drugs employed in the treatment of rheumatoid arthritis and gout. *The pharmacological basis of therapeutics*, 8<sup>th</sup> ed., eds Gilman A.G.; Rall T.W.; Nies A.S.; Taylor P. pp 628-681. New York: Pergamon Press
- [20] Jackson C. H.; MacDonald N.C.; Cornett J.W. 1984 Acetaminophen: a practical pharmacologic overview. *Can Med Assoc J* 131:25-32
- [21] Jage J. 1997 Schmerz nach Operationen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart
- [22] Janssen-Cilag 2002 Gebrauchsinformation und Fachinformation Dipidolor. FachInfo-Service. Aulendorf
- [23] Jarde O. 1997 Parenteral versus oral route increases paracetamol efficacy. *Clin Drug Invest* 14: 474-481

- [24] Jurna I. 1992 Zentrale Schmerzdämpfung durch peripher wirkende Analgetika. *Der Schmerz* 6: 61-66
- [25] Kappeler T. 1997 Propacetamol. *Pharma-Kritik* 11:1-4
- [26] Kehlet H. 1989 Surgical stress: the role of pain and analgesia. *Br J Anaesth* 63:189-195
- [27] Kehlet H. 1994 Postoperative Pain relief- what is the issue? *Br J of Anaesth* 72, No. 4, Editorial
- [28] Kietzmann D.; Briede I.; Bouillion T.; Gundert-Remy U.; Kettler D. 1996 Pharmacokinetics of piritramide after an intravenous bolus in surgical patients. *Acta Anaesth Scand* 40: 898-903
- [29] Kumar N.; Rowbotham D.J. 1999 Editorial II: Piritramide. *Br J Anaesth* 82(1): 3-5
- [30] Larsen R. 2001 *Anästhesie*. 7. Auflage, Urban & Fischer München/Jena
- [31] Lim R.K.S.; Guzman F.; Rodgers D. W.; Goto K.; Braun G.; Dickerson G.D.; Engle R.J. 1964 Site of action of narcotic and non-narcotic analgesics determined by blocking bradykinin-evoked visceral pain. *Arch Int Pharmacodyn* 152: 25-59
- [32] McQuay H.; Moore A.; Justins D. 1997 Treating acute pain in hospital. *Br Med J* 314: 1531-35
- [33] Mielke C. H. 1981 Comparative Effects of Aspirin and Acetaminophen on Hemostasis. *Arch Intern Med* 141: 305-310
- [34] Moore U.J.; Seymour R.A.; Rawling M.D. 1991 The efficacy of locally applied aspirin and paracetamol in postoperative pain. *Br J Clin Pharmacol* 31: 615
- [35] Mutschler E.; Geisslinger G.; Kroemer H. K.; Schäfer-Korting M. 2001 *Mutschler Arzneimittelwirkungen*. 8. Auflage, Wissenschaftlich Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart
- [36] Oullet M.; Percival M.D. 2000 Mechanism of acetaminophen inhibition of cyclooxygenase isoforms. *Arch Biochem Biophys* 387: 273-280
- [37] Peduto V. A.; Ballabio M.; Stefanini S. 1998 Efficacy of propacetamol in the treatment of postoperative pain. *Acta Anaesth Scand* 42: 293-298

- [38] 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-Hydroxytryptamine<sub>3</sub> Receptors : In Vivo and In Vitro Evidence. *J Pharm Exper Ther* 278: 8-14
- [39] Piletta P.; Porchet H.C.; Dayer P. 1991 Central analgesic effect of acetaminophen but not of aspirin. *Clin Pharmacol Ther* 49: 350-354
- [40] Pini L.A.; 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
- [41] Raffa R.B.; Stone D.J.; Tallarida R.J. 2000 Discovery of “Self-Synergistic” Spinal/Supraspinal antinociception Produced by Acetaminophen (Paracetamol). *J Pharmacol Exp Ther* 295:291-294
- [42] Sandler D.P.; Smith J.C.; Weinberg C.R. 1989 Analgesic use and chronic renal disease. *N Engl J Med* 320: 1238-1242
- [43] Schug S.A.; Sidebotham D.A.; McGuinnety M.; Thomas J.; Fox L. 1998 Acetaminophen as an Adjunct to Morphine by Patient-Controlled Analgesia in the Management of Acute Postoperative Pain. *Anaesth Analg* 87: 368-372
- [44] Schwab J.M.; Schluesener H.J.; Laufer S. 2003 COX-3: just another COX or the solitary elusive target of paracetamol? *Lancet* 361: 981-982
- [45] Segasothy M.; Samad S.A.; Zulfigar A.; Bennet W.M. 1994 Chronic renal disease and papillary necrosis associated with long-term use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs as the sole or predominant analgesic. *Am J Kidney Dis* 24: 17-24
- [46] Segasothy M.; Tong B.K.; Kamal A. 1984 Risk of kidney failure associated with paracetamol. *Aust N Z J Med* 14: 23-26
- [47] Spooner J.B.; Harvey J.G. 1976 The history and usage of paracetamol. *J Int Med Res* 4. Suppl 4, pp 1-6
- [48] 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

- [49] Verllhac B.1994 Evaluation de la tolerance du paracetamol chez le sujet age a la dose journaliere de 3 grammes pendant un mois. Geriatrics Praticiens et 3eme Age 10 : 187-191
- [50] Whelton A. 2000 Renal and Related Cardiovascular Effects of Conventional and COX-2-Specific NSAIDs and Non-NSAID Analgesics. Am J Ther 7: 63-74
- [51] Zöfel P. 2002 Statistik verstehen. Addison-Wesley Verlag, München
- [52] Zygmunt P.M. 2000 The anandamide transport inhibitor AM404 activates vanilloid receptors. Eur J Pharmacol 396: 39-42

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. N. Roewer und Herrn Prof. Dr. H. Riedmiller für die Möglichkeit der Durchführung dieser Arbeit an den von Ihnen geleiteten Kliniken.

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. C.-A. Greim für die Überlassung des Themas und die hervorragende Betreuung.

Ebenso bedanke ich mich bei Herrn Dr. M. Kilian für die gute Betreuung und die enge wissenschaftliche Begleitung.

## **Lebenslauf**

Name	Sabine Kehl, geb. Kummer
Adresse	Weinstr. 4 96450 Coburg
Geburtstag	28.06.1979
Geburtsort	Würzburg
Eltern	Brigitte Kummer, geb. Reinhard, und Dr. Hermann Kummer

## **Schulbildung**

Sept. 1985- Feb.1987	Besuch der Volksschule Giebelstadt
Feb. 1987- Sept. 1989	Besuch der Hugo-von-Trimberg Grundschule Niederwerrn
Sept. 1989- Sept. 1990	Besuch der Hugo-von-Trimberg Hauptschule Niederwerrn
Sept. 1990- Mai 1999	Besuch des Walther-Rathenau-Gymnasiums in Schweinfurt Abitur im Mai 1999

## **Studium**

Nov. 1999- April 2006	Studium der Humanmedizin an der Julius- Maximilians-Universität Würzburg 3. Staatsexamen am 26.04.2006
-----------------------	--