

**Aus der Orthopädischen Klinik und Poliklinik  
der Universität Würzburg  
König-Ludwig-Haus  
Direktor: Professor Dr. med. M. Rudert**

**Vergleich der analgetischen Wirkung einer intravenösen Infusion von  
Tramadol, Metamizol und eines Antiemetikums („Würzburger  
Schmerztropf“) zu einer intravenösen Infusion von Paracetamol und zu  
einer intravenösen Infusion von Parecoxib in der postoperativen  
Schmerztherapie nach orthopädisch-chirurgischen Eingriffen**

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

**vorgelegt von  
Veronika Schreiber  
aus Sailauf**

**Würzburg, April 2010**

**Referent:** Prof. Dr. med. M. Rudert

**Koreferent:** Priv.-Doz. Dr. med. A. Brack

**Dekan:** Prof. Dr. med. M. Frosch

**Tag der mündlichen Prüfung:** 22.10.2010

Die Promovendin ist Ärztin

## Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einleitung und Anliegen der Untersuchung</b>	1
<b>2.</b>	<b>Material und Methoden</b>	8
2.1	Legitimation	8
2.2	Studiendesign	8
2.3	Einschlusskriterien	8
2.4	Ausschlusskriterien	9
2.5	Randomisierung	9
2.6	Demographische Daten der Patienten	9
2.6.1	Alter	9
2.6.2	Geschlechterverteilung	10
2.6.3	Gewichts- und Größenverteilung	11
2.6.4	Body-Mass-Index	11
2.7	Studienablauf	12
2.7.1	Aufklärung und Einwilligung	12
2.7.2	Schmerz- und Schmerzmedikamentenerfahrung	12
2.7.3	Gesundheitsfragebogen PHQ-D	13
2.7.4	Anästhesieformen und Narkoseablauf	13
2.7.5	Applikation der Studienmedikation	14
2.7.6	Patientenbefragungen über das individuelle Schmerzempfinden	15
2.7.7	Datenpool	16
2.8	Studienmedikation	17
2.8.1	Kombinationstherapie („Würzburger Schmerztröpfchen“)	17
2.8.2	Paracetamol	19
2.8.3	Parecoxib	19
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b>	21
3.1	Studienverlauf	21
3.2	Demographische und klinische Basisdaten	22
3.2.1	Alter, Geschlecht, Gewicht, Body-Mass-Index	22
3.2.2	Anästhesieverfahren	23
3.2.3	Körperlicher Allgemeinzustand (ASA-Klassifikation)	23
3.2.4	Intraoperativer Blutverlust	24
3.2.5	Postoperativer Blutverlust	24

3.2.6	Verbrauch an Erythrozytenkonzentraten .....	25
3.3	Weitere perioperative Daten und klinische Befunde .....	25
3.3.1	Seitenverteilung .....	25
3.3.2	Narkosedauer .....	25
3.3.3	Operationsdauer .....	26
3.3.4	Peri- und postoperative Vitalparameter .....	26
3.3.5	Prä- und postoperative Laborparameter .....	27
3.4	Semiquantitative Schmerzbeurteilung anhand der Visuellen Analog Skala (VAS) .....	28
3.4.1	Schmerzmessung am Operationstag .....	29
3.4.2	Schmerzmessung am ersten postoperativen Tag .....	31
3.4.3	Schmerzmessung am zweiten postoperativen Tag .....	33
3.5	Häufigkeiten von Schmerzereignissen anhand verschiedener Schwellenwerte .....	35
3.5.1	Häufigkeiten mittlerer und intensiverer Schmerzereignisse anhand verschiedener Schwellenwerte im Verlauf des Operationstages .....	36
3.5.2	Häufigkeiten mittlerer und intensiverer Schmerzereignisse anhand verschiedener Schwellenwerte am Operationstag und am ersten postoperativen Tag .....	37
3.6	Verbrauch von zusätzlicher analgetischer Bedarfsmedikation .....	39
3.6.1	Piritramidverbrauch (Operationstag) .....	39
3.6.2	Tramadolverbrauch (1. und 2. postoperativer Tag) .....	40
3.7	Dauer bis zum Erreichen der 90°-Flexion des operierten Kniegelenks ...	43
3.8	Studienabbrüche (Drop-outs) .....	43
3.9	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Nebenwirkungen) .....	44
3.10	Patientenbefragung zur schmerzbedingten Mobilitätseinschränkung .....	46
3.11	Zufriedenheit der Patienten mit dem schmerztherapeutischen Regime ..	49
3.11.1	Zufriedenheit mit der schmerztherapeutischen Betreuung .....	49
3.11.2	Zufriedenheit über die erreichte Schmerzreduktion .....	50
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>52</b>
4.1	Allgemeine Gesichtspunkte .....	52
4.2	Diskussion der Ergebnisse .....	55
4.2.1	Analgetische Effizienz und Verbrauch an zusätzlichen Schmerzmitteln ..	55
4.2.2	Semiquantitative Schmerzmessung im Verlauf .....	58
4.2.3	Nebenwirkungen .....	59

4.2.4	Zufriedenheit der Patienten mit dem schmerztherapeutischen Regime	. 60
4.2.5	Intraoperativer Blutverlust	..... 62
4.2.6	Limitierung	..... 63
4.3	Schlussfolgerung	..... 64
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	..... 65
<b>6.</b>	<b>Literatur</b>	..... 67

## **1 Einleitung und Anliegen der Untersuchung**

Die aktuellen Leitlinien der Deutschen interdisziplinären Gesellschaft für Schmerztherapie zur „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“ weisen explizit darauf hin, dass Schmerz „keine notwendige Begleiterscheinung von medizinischen Maßnahmen“ sei; „die medizinischen Möglichkeiten einer adäquaten Schmerztherapie“ seien „prinzipiell vorhanden“ [1]

Dagegen belegen internationale Umfragen, dass die postoperative Schmerztherapie noch immer unzureichend ist [2]. In Deutschland wurde erst in den 1980er Jahren in den Anästhesieabteilungen begonnen, eine spezifische Schmerztherapie anzubieten, und dies nur auf ausdrückliches Verlangen der Patienten [3]. Eine ebenfalls in Deutschland durchgeführte anonyme Befragung auf chirurgischen Stationen bestätigte das unzureichende postoperative Schmerztherapie-Regime. Demnach hätte lediglich ein Drittel der behandelnden Ärzte eine solche angeboten, ebenfalls nur auf Anforderung der Patienten [4].

Zu den ersten Einrichtungen zur Verbesserung der postoperativen Analgetikatherapie zählt der Aufbau eines Akutschmerzdienstes (ASD) in den USA und Deutschland [3]. Speziell qualifizierte Ärzte und Pflegekräfte stehen dabei den Patienten 24 Stunden am Tag zur Verfügung. Wenn möglich, besteht eine interdisziplinäre Zusammenarbeit. Neben der üblichen Schmerzbehandlung kommen auch spezielle Katheterverfahren zum Einsatz. Obwohl sich die Akutschmerzdienste im Lauf der letzten Jahre zunehmend etablierten [3], erfüllten nach einer Untersuchung von Stamer und Mitarbeitern aus dem Jahre 2002 in Deutschland nur 50 % dieser Einrichtungen die basalen Qualitätskriterien [5].

Bereits 1992 schlossen sich die Berufsverbände Deutscher Anästhesisten (BDA) und Deutscher Chirurgen (BDC) zusammen und legten gemeinsame Empfehlungen zur postoperativen Schmerztherapie vor [6]. Diese haben sich im klinischen Alltag noch nicht hinreichend durchgesetzt. In einer 1998 anonym durchgeführten Befragung auf chirurgischen Abteilungen gaben nur 41 % der behandelnden Ärzte an, diese zu kennen. Nur 19,1 % verfügten über ein schriftlich ausgearbeitetes Therapiekonzept, Schmerzbefragungen, z.B. mit Hilfe der Visuellen Analog Skala (VAS), führten nur 11 % durch. Meist wurden

Analgetika systemisch verabreicht, lediglich 18 % wendeten zusätzlich Katheterverfahren an. 70 % der Chirurgen hatten nach ihren Angaben bislang an noch keiner einzigen Fortbildungsveranstaltung zu Schmerztherapien teilgenommen [4].

Die insbesondere bei großen chirurgischen Eingriffen notwendigen hohen Dosen von Opioiden führen zu dem gehäuften Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Atemdepression, Harnverhalt, Ileus und Obstipation. Diese können nicht nur die Patienten stark beeinträchtigen oder sogar gefährden, sondern auch die Dauer der stationären Behandlung verlängern [7]. Die intraoperative Gabe hoher Opioid-Dosen kann aufgrund der raschen Elimination bzw. der raschen Toleranzbildung den postoperativen Schmerz fördern [8]. Auch in Anbetracht der zunehmend häufiger durchgeführten ambulanten Eingriffe und kürzerer Krankenhausverweildauern wurden verschiedene Strategien entwickelt, um das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen bei hinreichend guter Analgesie zu reduzieren. Hierbei spielen die nichtopioidalen Schmerzmittel eine besonders wichtige Rolle [7]. Unter diesem Aspekt wurde von Kehlet und Dahl ein multimodales Schmerztherapiekonzept entwickelt [9], das durch eine kombinierte Anwendung verschiedener Analgetikaklassen auf eine Verbesserung der analgetischen Wirkung und eine Reduktion der Nebenwirkungen abzielte. Die Autoren empfahlen aufgrund der guten Praktikabilität die intravenöse Applikation während der perioperativen Phase.

Schmerz ist ein Stressor, der den Skelettmuskeltonus und den Sympathikotonus erhöht, was kardiovaskuläre, gastrointestinale und metabolische Reaktionen nach sich zieht [10].

Das postoperative Schmerzempfinden wird vor allem durch den somatischen Tiefenschmerz und den oberflächlichen Hautschmerz verursacht [11]. Somatische (Haut, Muskel, Gelenk) oder viszerale (Körperhöhle, Thorax, Retroperitoneum) nozizeptive Reize werden über Nozizeptoren vermittelt, die eine langsame Nervenleitungsgeschwindigkeit (A $\delta$ - und C-Fasern) aufweisen. Daneben leiten sensorische Nervenendigungen Aktionspotenziale von der Peripherie zum Rückenmark (afferente sensorische Funktion). In der Peripherie werden

Botenstoffe freigesetzt (efferente sekretorische Funktion), die neben den Schmerzen eine Entzündungsreaktion verursachen [12].

Das Operationsgebiet der Knieprothesenimplantation umfasst den Nervus femoralis, den Nervus cutaneus femoris lateralis, den Nervus obturatorius sowie den Nervus ischiadicus [13].

Zur Reduktion des Narkoserisikos, aber auch zur Verbesserung der postoperativen Schmerztherapie, stehen verschiedene regionale Anästhesieformen zur Verfügung. Diese sind zeitlich sehr punktgenau zu steuern und optimieren daher den Operationsablauf.

Hierbei kommen die Spinalanästhesie, die Periduralanästhesie und die peripheren Nervenblockaden zum Einsatz. Die Periduralanästhesie ist insbesondere in den USA Methode der ersten Wahl. Sie verfügt über eine hohe analgetische Potenz und soll durch eine früher einsetzende Rehabilitation zu kürzeren Krankenhausverweildauern führen [14]. Auch soll das Risiko chronischer Schmerzzustände reduziert werden [15].

Durch einen so genannten „3-in-1-Block“ nach Winnie können Nervus femoralis, Nervus cutaneus femoris lateralis und Nervus obturatorius gleichzeitig blockiert werden. Der Nervus ischiadicus wird üblicherweise durch den anterioren Zugang nach Meier blockiert [13].

Bei peripheren Blockaden können durch vor der Operation eingefügte Katheter mittels Spritzenpumpe Medikamente infundiert werden bzw. eine „Patient-Controlled-Anästhesia“-Pumpe (PCA-Pumpe) eingesetzt werden [13]. Letztere bietet den Vorteil, dass der Patient während des postoperativen Verlaufs die Schmerztherapie aktiv steuern kann.

Patienten nach einer Regionalanästhesie sind weniger müde und leiden seltener an Muskelschwäche, Übelkeit und Erbrechen im Vergleich zu Patienten nach einer Allgemeinanästhesie. Dies wird vor allem auf die Reduktion anästhetika- sowie opioidbedingter Nebenwirkungen zurückgeführt [16]. Dennoch werden auch bei der Anwendung regionalanästhetischer Methoden zusätzlich noch systemische Nichtopioide und/oder Opioide benötigt.



Abgesehen von grundlegenden medizinethischen Prinzipien ist die adäquate Schmerzbehandlung die wesentliche Voraussetzung für eine rasche Genesung. Das postoperative Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko wird reduziert [17-19]. Sie ist die Basis für eine wirkungsvolle Prävention von Spätschäden, da mittelstarke bis starke Schmerzen die Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung chronischer postoperativer Schmerzen [20-22] darstellen. Daneben haben Bewegungsarmut, orthopädische Fehlbelastungen sowie psychologische Faktoren eine pathogenetische Bedeutung. Befürchtungen über Hilflosigkeit und Ausgeliefertsein nach der Operation, Angst vor den Schmerzen, Angst vor dauerhafter Behinderung durch unzureichende Schonung können nicht nur Schmerzempfinden und Rekonvaleszenzdauer erhöhen, sondern auch z.B. durch mangelhaftes körperliches Training das Auftreten zusätzlicher Schmerzen fördern. Neben der Angst vor dem operativen Eingriff selbst dominiert die Angst vor postoperativen Schmerzen [6]. Die sorgfältige Patientenaufklärung ist daher von zentraler Bedeutung [10]. Lange stationäre Liegezeiten und unzureichende Beachtung des über Schmerzen klagenden Patienten durch Ärzte und Pflegepersonal begünstigen eine Chronifizierung [23]. In einer im Jahre 2002 durchgeführten Untersuchung entwickelten 10-15 % der operativ behandelten orthopädischen Patienten ein chronisches Schmerzsyndrom [6].

Chirurgen und Klinikträger würden zunehmend beachten, dass durch eine gute Akutschmerztherapie die Patientenzufriedenheit gesteigert, die Rekonvaleszenz und Krankenhausverweildauer verkürzt und so die Kosten gesenkt werden können [24].

Ökonomische Aspekte spielen eine zunehmend wichtige Rolle in der stationären und ambulanten Therapie. Leistungsträger und in aller Regel auch die Patienten selbst streben kürzere Krankenhausverweildauern an, was höhere Anforderungen an die Effizienz der Behandlungsmethoden stellt. Die adäquate peri- und postoperativen Schmerztherapien können hierzu einen wichtigen Beitrag liefern [10]. Es gehört zur „Organisationspflicht des Krankenhausträgers, die Voraussetzungen für eine suffiziente Schmerztherapie in sachlicher und personeller Hinsicht zu schaffen“ [10].

Die in der Medizin etablierten Qualitätsmanagementsysteme fordern neben der Anwendung evidenzbasierter Behandlungsmethoden auch den Einbezug ökonomischer Überlegungen. Zudem spielt auch die Zufriedenheit der Patienten eine wichtige Rolle. In verschiedenen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass neben einer guten pflegerischen und ärztlichen Betreuung während des stationären Aufenthaltes eine suffiziente Schmerztherapie für die Patienten am wichtigsten war [6, 16]. Zudem kann eine unterlassene oder unzureichend durchgeführte Schmerztherapie zivil- oder strafrechtliche Konsequenzen nach sich ziehen (z.B. § 823 BGB, § 229 StGB).

Da Schmerzen stets subjektiv erlebt werden und individuell sehr unterschiedlich sind, muss die Pharmakotherapie dem individuellen Schmerzempfinden des Patienten angepasst werden. Eine pauschale Empfehlung im Sinne einer „Standardtherapie“ existiert nicht [1], die Auswahl und Applikation der Schmerzmittel richtet sich in erster Linie nach der vom Patienten geäußerten Schmerzintensität.

In eher allgemeinen Empfehlungen für die Anwendung von Analgetika werden bei starken und mittelstarken Schmerzen eine Kombination von Opioiden mit Nichtopioid-Analgetika empfohlen, bei leichten Schmerzen die alleinige Gabe von Nichtopioiden [1].

Nach seiner Erstbeschreibung von Krimmer et al. (1986) fand die Kombination aus Tramadol, Metamizol und einem Antiemetikum insbesondere in Deutschland weite Verbreitung. Bei vergleichbarer Wirkdauer verfügen Tramadol und Metamizol über unterschiedliche Wirkmechanismen, so dass diese Kombination ein geeignetes Verfahren zur postoperativen Schmerztherapie darstellt [25]. Die Gefahr einer Atemdepression ist unter dieser Behandlung im Gegensatz zur hochdosierten Opioidtherapie nicht gegeben [26]. Studien zu Tramadol bestätigen seine postoperative analgetische Wirkung und die geringere Rate an Atemdepression, Darmatonie und Sedation [25]. Das antipyretisch, spasmolytisch und analgetisch wirkende Metamizol wird vor allem in der Therapie chronischer und auch stärkerer akuter Schmerzen angewandt. In einer Studie zum

postoperativen Verlauf nach Hysterektomien hat sich die Kombinationstherapie aus Tramadol und Metamizol besser bewährt als die jeweilige Monotherapie [27]. Als weitere parenterale Nichtopioid-Analgetika stehen seit einigen Jahren noch zwei alternative Substanzen zur Verfügung. Parecoxib, einziger intravenös applizierbarer Vertreter der nichtsteroidalen Analgetika aus der Klasse der Cyclooxygenase-2-Inhibitoren, hat seine schmerzlindernde Wirkung auch nach größeren knochenchirurgischen Eingriffen unter Beweis gestellt [28]. Diese Medikamentengruppe verfügt zusätzlich über einen antiinflammatorischen Effekt, der in der postoperativen Phase erwünscht ist. In einer Studie erzielte Parecoxib im Vergleich zu Proparacetamol eine tendenziell bessere analgetische Wirkung bei Patienten während der ersten 12 postoperativen Stunden nach Leistenherniotomien [29], der Unterschied lag aber unterhalb des Signifikanzniveaus. Eine Übersichtsarbeit weist auf den Opioid einsparenden Effekt nach verschiedenen chirurgischen Eingriffen durch die Anwendung von Parecoxib hin [30].

Paracetamol ist ein weiteres Nichtopioid-Analgetikum, das intravenös appliziert werden kann. Es ist in der perioperativen Schmerztherapie weit verbreitet. Placebo kontrollierte Studien konnten dessen Wirksamkeit ebenso belegen, wie die seines Prodrugs Proparacetamol [31].

Die für die postoperative Schmerztherapie zur Verfügung stehenden parenteral applizierbaren Nichtopioid-Analgetika wurden in ihrer schmerzreduzierenden Wirkung noch nie direkt miteinander verglichen. Das Ziel unserer prospektiven, randomisierten, monozentrischen Untersuchung war es daher, einen direkten Wirkvergleich zur systemischen Anwendung verschiedener Analgetika im postoperativen Schmerzmanagement anzustellen, um ggf. daraus exaktere Therapieempfehlungen ableiten zu können. Wir untersuchten zwei geläufige Nichtopioid-Analgetika (Parecoxib, Paracetamol) mit einer in der Orthopädischen Klinik König-Ludwig-Haus in Würzburg häufig eingesetzten Kombinationstherapie aus Metamizol, Tramadol und dem Antiemetikum Dimenhydrinat („Würzburger Schmerztröpf“). Unsere Klientel bestand aus Patienten, die sich einer Totalendoprothese eines Kniegelenks unterzogen hatten. Der zusätzliche Verbrauch an Opioiden und die quantitative Schmerzmessung mittels der Visuellen Analog

Skala (VAS) dienten als wesentliche Parameter zur Beurteilung der analgetischen Wirkung. Daneben wurden unerwünschte Arzneimittelwirkungen erfasst. Eine am dritten postoperativen Tag abschließend durchgeführte Patientenbefragung zur Effektivität und Zufriedenheit mit der Behandlungsmethode sollte das individuelle Schmerzerleben der Studienteilnehmer besonders berücksichtigen.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Legitimation**

Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Würzburg geprüft und genehmigt (Ethik-Kommissions-Nummer 68/04).

### **2.2 Studiendesign**

Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisierte, prospektive Monozenterstudie, bei der der Nachuntersucher verblindet wurde.

Es nahmen 121 Patienten teil, die eine Implantation einer Kniegelenks-Totalendoprothese im König-Ludwig-Haus Würzburg erhalten sollten. 37 Patienten bekamen als Medikation den „Würzburger Schmerztopf“, 41 Patienten Paracetamol (Perfalgan®) und 43 Patienten Parecoxib (Dynastat®).

### **2.3 Einschlusskriterien**

Patienten zwischen 18 und 80 Jahren, die sich zwischen Mai 2004 und Januar 2005 zur elektiven Endoprothetik eines Kniegelenks in die Orthopädische Klinik König-Ludwig-Haus (Würzburg) begeben hatten, konnten unter folgenden Voraussetzungen an der Studie teilnehmen. Der physische Zustand musste im Bereich der Risikogruppen I-III entsprechend der Einteilung der „American Society of Anaesthesiologists“ (ASA) liegen. ASA I entspricht einem gesunden Patienten, ASA II einem Patienten mit leichter Allgemeinerkrankung, aber keiner Leistungseinschränkung. ASA III klassifiziert einen Patienten mit schwerer Allgemeinerkrankung mit Leistungseinschränkung. Die Einstufung erfolgte anhand der Anamnese, körperlichen Untersuchung und ggf. weiterführender Diagnostik. Die Patienten wurden über Anliegen, Art und Risiken der Studie ausführlich aufgeklärt und auf die Freiwilligkeit der Teilnahme hingewiesen. Voraussetzung für den Einschluss war eine schriftliche Einwilligungserklärung des Patienten.

## **2.4 Ausschlusskriterien**

Nicht an der Studie teilnehmen durften Patienten, die eine manifeste schwere organische Erkrankung des Nerven- und Herzkreislaufsystems aufwiesen, an einer dekompensierten Niereninsuffizienz litten, bekannte Allergien bzw. Unverträglichkeiten gegen eines der verwendeten Medikamente hatten oder bei denen anamnestisch ein Drogenabusus bekannt war. Weiterhin wurden Patienten ausgeschlossen, die zum Untersuchungszeitpunkt an gastrointestinalen Ulzera, gastrointestinalen Blutungen und / oder entzündlichen Darmerkrankungen litten. Schwangere Frauen durften nicht an der Studie teilnehmen. Nicht einwilligungsfähige Patienten oder solche, bei denen aufgrund somatischer oder psychischer Beeinträchtigungen die Einwilligungsfähigkeit eingeschränkt erschien, wurden ebenfalls ausgeschlossen.

## **2.5 Randomisierung**

Die anamnestischen und somatischen Befunde wurden von einem verblindeten Arzt am Vortag der Untersuchung erhoben.

Mittels eines Zufallsgenerators wurden die Patienten nach Feststellung der Eignung durch eine unabhängige Person randomisiert.

## **2.6 Demographische Daten der Patienten**

### **2.6.1. Alter**

Das durchschnittliche Alter aller 121 Patienten betrug bei Studienbeginn 67,8 Jahre  $\pm$  7,9 Jahre.

In der Gruppe der mit der Kombinationstherapie („Würzburger Schmerztröpf“) behandelten Patienten waren dies 68,3 Jahre  $\pm$  7,7 Jahre, in der Gruppe der mit Paracetamol Behandelten 68,9 Jahre  $\pm$  5,6 Jahre und in der Gruppe der mit Parecoxib Behandelten 66,3 Jahre  $\pm$  9,6 Jahre (Abb. 1).

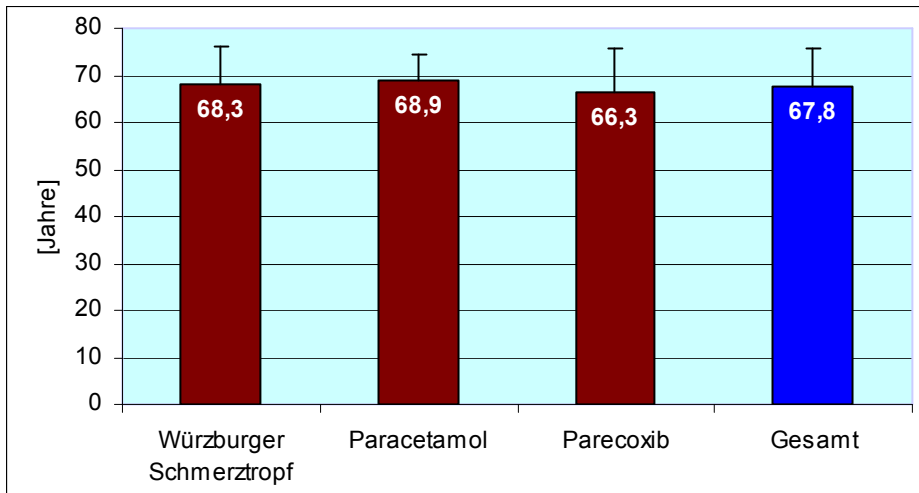


Abb. 1: Alter der Patienten

### 2.6.2 Geschlechterverteilung

Insgesamt überwogen die weiblichen Patienten gegenüber den männlichen (82 vs. 39). Mit dem „Würzburger Schmerztropf“ wurden 10 Männer und 27 Frauen, mit Paracetamol 13 Männer und 28 Frauen und mit Parecoxib 16 Männer und 27 Frauen behandelt (Abb. 2).

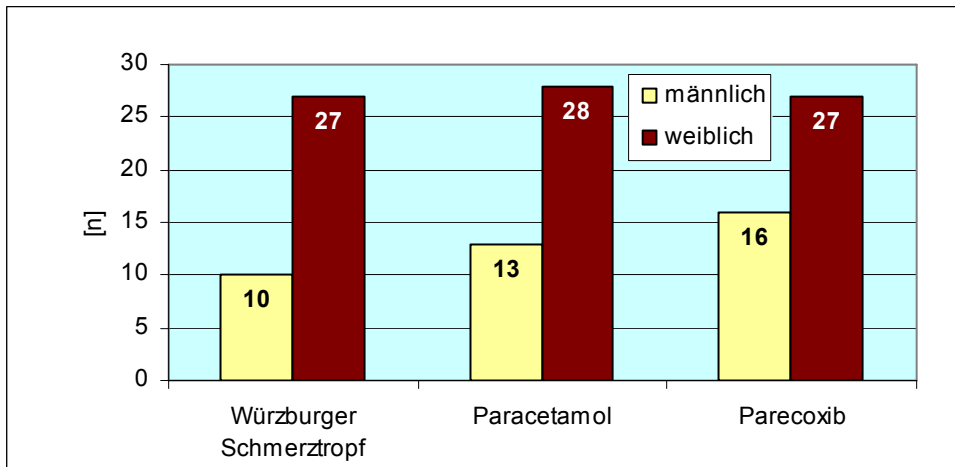


Abb. 2: Geschlechterverteilung

### 2.6.3 Gewichts- und Größenverteilung

Die durchschnittliche Größe aller 121 Patienten betrug  $166 \text{ cm} \pm 8,1 \text{ cm}$  bei einem durchschnittlichen Gewicht von  $82,9 \text{ kg} \pm 15,0 \text{ kg}$  (Abb. 3).

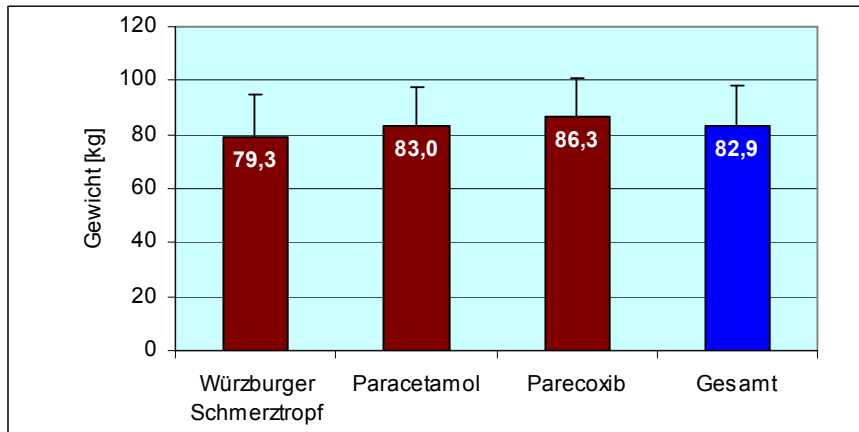


Abb. 3: Gewichtsverteilung

### 2.6.4 Body-Mass-Index

Der Body-Mass-Index BMI wurde anhand der dokumentierten Daten mit der Formel „ $\text{BMI} = \text{Gewicht in kg} / \text{Größe in m}^2$ “ errechnet.

Die Patientengruppe mit der Kombinationstherapie („Würzburger Schmerztropf“) wiesen einen mittleren Body-Mass-Index von  $28,6 \text{ kg/m}^2 \pm 4,2 \text{ kg/m}^2$ , auf, die mit Paracetamol Behandelten von  $30,3 \text{ kg/m}^2 \pm 4,5 \text{ kg/m}^2$  und die mit Parecoxib Behandelten von  $31,2 \text{ kg/m}^2 \pm 5,0 \text{ kg/m}^2$  auf (Abb. 4).

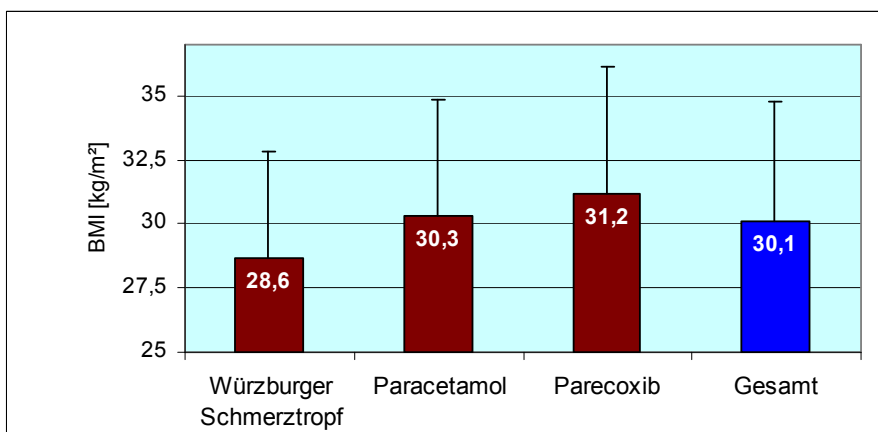


Abb. 4: Body-Mass-Index



## **2.7 Studienablauf**

### **2.7.1 Aufklärung und Einwilligung**

Im Verlauf des Screenings erfolgte eine ausführliche Erläuterung der geplanten Untersuchung. Diese beinhaltete neben dem Anliegen und dem Ablauf eine detaillierte Aufklärung über Wirkung und Risiken der eingesetzten Medikamente. Auf die Freiwilligkeit der Untersuchung wurde hingewiesen, ebenso auf die Möglichkeit jederzeit das Einverständnis zu widerrufen. Jeder Proband war nach den Bestimmungen des Arzneimittelgesetzes § 40 AMG versichert. Die Patienten wurden gebeten, evtl. weitere oder neu hinzugekommene Fragen sofort mit dem Studienleiter zu klären.

### **2.7.2 Schmerz- und Schmerzmedikamentenerfahrungen**

Den Patienten wurde die Visuelle Analog Skala (VAS) erläutert. Auf der einen Seite eines verstellbaren Lineals befindet sich eine numerische Analogskala mit einer Zahlenreihe von „0“ (kein Schmerz) bis „10“ (unerträglicher Schmerz), die der Dokumentation des Untersuchers dient. Auf der anderen Seite, der eigentlichen visuellen Analogskala, stellt der Proband die aktuelle Schmerzquantität auf einer Farbskala durch Verschieben des Linealeinsatzes ein. Der korrespondierende Zahlenwert wird vom Untersucher auf der Rückseite abgelesen.

Zur besseren Imagination wurden die Patienten gebeten, sich an ihr bislang stärkstes Schmerzerlebnis zu erinnern (z.B. Unfall, Operation, Geburt) und die Schmerzquantität auf der VAS einzustellen.

Des Weiteren wurden die Patienten zu ihren Erfahrungen mit potenten Analgetika (z.B. Morphinderivaten) befragt und ob solche regelmäßig eingenommen wurden oder werden.

Noch vor der Operation wurde ermittelt, mit welcher Schmerzintensität die Patienten nach dem Eingriff rechnen würden. Dies erfolgte ebenfalls mit Hilfe der VAS. Sie sollten auch zu ihrer Einschätzung der Effektivität der postoperativen Schmerztherapie Stellung beziehen, d.h. ob sie von einer vollständigen, starken, deutlichen, geringfügigen oder von gar keiner Linderung ausgingen. Zu-

dem wurden sie gefragt, ab welcher Schmerzintensität sie ein Analgetikum für notwendig erachten würden.

### 2.7.3 Gesundheitsfragebogen PHQ-D

Das postoperative Schmerzempfinden kann durch verschiedene psychische Faktoren, wie depressive Symptome, erhöhtes Angstniveau oder somatoforme Störungen verstärkt werden.

Der „Patient Health Questionnaire“ (PHQ-D) ist ein Selbstbeurteilungsbogen, der sich zum Screening von psychischen Störungen wie Angsterkrankungen, depressiven und somatoformen Störungen eignet. Er basiert auf den diagnostischen Kriterien des DSM IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) der American Psychiatric Association. Entwickelt wurde er von R. Spitzer und Mitarbeitern, ins Deutsche übersetzt und validiert von B. Löwe et al. [32]. In Untersuchungen schätzten 96% der Ärzte und 97% der Patienten die Anwendung des PHQ-D als nützlich ein. 94% der befragten Patienten und 73% der Ärzte gaben an, dass hierdurch die Therapie günstig beeinflusst werde [32]. Die Langform des PHQ-D dient zur genaueren Differenzierung von somatoformen, depressiven, Angst- und Essstörungen sowie Alkoholmissbrauch. Die in unserer Untersuchung verwendete Kurzform erfasst insbesondere depressive Symptome, Angst- und Panikstörungen sowie somatoforme Krankheitsbilder.

### 2.7.4 Anästhesieformen und Narkoseablauf

Die Patienten konnten zwischen der Intubationsnarkose (ITN) und der Spinalanästhesie wählen, insofern dies medizinisch vertretbar war.

Die Sedation erfolgte am Vorabend der Operation mit 20 mg Tetrazepam. Eine Stunde vor dem Eingriff erhielten die Patienten eine Tablette Midazolam 7,5 mg.

Bei der ITN wurden zur Narkoseeinleitung 1-3 mg Propofol pro Kilogramm Körpergewicht sowie 2-3 µg Fentanyl pro Kilogramm Körpergewicht intravenös appliziert. Zur Aufrechterhaltung der Anästhesie wurden Isofloran oder Sevofloran

als volatile Narkosegase bis zu einer mittleren alveolären Konzentration von 1,5 verwendet. Bei Anstieg des Blutdrucks bzw. der Herzfrequenz erfolgte eine erneute intravenöse Gabe von Fentanyl oder Remifentanyl. Zur Ausleitung der ITN wurden 0,05 - 0,1 mg Piritramid pro Kilogramm Körpergewicht verabreicht.

Die Spinalanästhesie wurde in Höhe von LW 3/4 mit einer 24 G-Punktionsnadel (Pajunk®, Deutschland) durchgeführt und einmalig 3 ml 0,5 % Carbostesin (15 mg) verabreicht. Bei Bedarf wurde zur zusätzlichen Sedierung Midalozan intravenös appliziert. Die Patienten konnten auf Wunsch während des Eingriffs Musik hören.

Über die gesamte Anästhesiezeit erfolgte eine Überwachung der Patienten mittels EKG, Pulsoxymetrie und nicht invasiver Blutdruckkontrollen, bei der ITN wurde zusätzlich der endexpiratorische CO<sub>2</sub>-Wert gemessen.

#### 2.7.5. Applikation der Studienmedikation

Die Studienmedikation wurde zu Beginn der Hautnaht das erste Mal appliziert.

Während des Operationstages erhielten die Patienten mit der Kombinationstherapie („Würzburger Schmerztröpf“) 5 g Metamizol, 400 mg Tramadol und 62,5 mg Dimenhydrinat in 500 ml NaCl mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 125 ml pro Stunde. Paracetamol wurde als Fertiginfusionslösung in einer Dosierung von 1 g über 15 Minuten, Parecoxib als Bolus in einer Dosierung von 40 mg appliziert.

Im Anschluss an die Operation wurden die Patienten im Aufwachraum überwacht und verbrachten die erste Nacht auf der Intensivstation. Bereits im Aufwachraum erhielt jeder Patient eine PCA-Pumpe (Patient Controlled Anästhesie) für die Dauer der intensivmedizinischen Überwachung, deren Handhabung ausführlich erläutert wurde. Auf Knopfdruck konnte sich der Patient 5 mg Piritramid als zusätzliche analgetische Bedarfsmedikation selbst applizieren, wobei eine Sperrzeit von 15 Minuten einprogrammiert und keine Basalrate voreingestellt worden.

Im Studienarm des „Würzburger Schmerztropfs“ erhielten die Patienten nach 24 Stunden 2,5 g Metamizol, 300 mg Tramadol und 62,5 mg Dimenhydrinat in 500 ml NaCl, die Patienten aus der Paracetamol-Gruppe alle 6 Stunden 1 g der Studienmedikation und die Patienten aus der Parecoxib-Gruppe alle 8-12 Stunden 40 mg der Studienmedikation.

Am ersten postoperativen Tag änderte sich die Studienmedikation nicht. Zusätzlich konnten die Patienten bei Bedarf Tramadol oral als Ausweichmedikation mit einer maximalen Tagesdosis von 400 mg anfordern. Ab dem zweiten postoperativen Tag erhielten alle Patienten zusätzlich jeweils morgens und abends 75 mg Diclofenac p.o. Am Ende des zweiten postoperativen Tages wurde die letzte Studienmedikation verabreicht.

#### 2.7.6 Patientenbefragungen über das individuelle Schmerzempfinden

Die erste semiquantitative Schmerzbeurteilung anhand der VAS-Skala wurde zwei Stunden nach Ende der Operation durchgeführt und am Operationstag in 2-stündigen Intervallen wiederholt. Am ersten und zweiten postoperativen Tag erfolgten die Messungen sechsmal täglich im Abstand von ca. vier Stunden. Die Patienten wurden zusätzlich gebeten, die Stelle des größten Schmerzes auf einer schematischen Abbildung zu markieren. Am Ende jeden Tages wurde ein strukturiertes Interview mit folgenden Items durchgeführt:

- Wurden Sie heute durch Ihre Schmerzen z.B. bezüglich Aktivitäten / Tätigkeiten eingeschränkt?
- Haben die Schmerzen heute Ihre Stimmung beeinflusst?
- Konnten Ihre Schmerzen gelindert werden?
- Falls ja, was konnte Ihre Schmerzen lindern?
- Gab es Situationen, in denen Schmerzen vermehrt aufgetreten sind?

Die ersten drei Fragen wurden anhand einer fünfteiligen Skala („nein“, „ein wenig“, „deutlich“, „stark“, „vollständig“), die Fragen 4 und 5 in freier Form beantwortet.

Am dritten postoperativen Tag führten wir eine Abschlussbefragung durch. Die Studienteilnehmer sollten retrospektiv anhand der VAS Skala die Schmerzquantitäten für jeden einzelnen Tag angeben. Zur Beurteilung der analgetischen Effizienz und der Zufriedenheit mit der Therapie setzten wir ein strukturiertes Schmerzprotokoll ein, das folgende Antworten zuließ:

- Meine Schmerzen wurden vollständig gebessert
- Meine Schmerzen wurden stark gebessert
- Meine Schmerzen wurden deutlich gebessert
- Meine Schmerzen wurden nur geringfügig gebessert
- Die Therapie hatte keinen Einfluss auf meine Schmerzen

Angaben zur Zufriedenheit erfolgten in freier Form.

#### 2.7.7 Datenpool

Während des Krankenhausaufenthaltes jedes Probanden wurden zusätzlich folgende Daten dokumentiert:

- Patientendaten
- Narkoseart
- Operationsdauer
- Operateur
- Anästhesist
- Periphere Anästhesieverfahren
- Nebenwirkungen
- Blutverlust intraoperativ
- Blutverlust postoperativ (über Redon-Drainage)
- Verbrauch an Erythrozytenkonzentraten
- Höchster Blutdruckwert im Aufwachraum und auf der Intensivstation

- Niedrigster Blutdruckwert im Aufwachraum und auf der Intensivstation
- Höchster Wert der Sauerstoffsättigung im Aufwachraum und auf der Intensivstation
- Niedrigster Wert der Sauerstoffsättigung im Aufwachraum und auf der Intensivstation
- Höchste Herzfrequenz im Aufwachraum und auf der Intensivstation
- Niedrigste Herzfrequenz im Aufwachraum und auf der Intensivstation
- Kreatinin, Harnstoff (prä- und postoperativ)
- GOT, GPT, GGT (prä- und postoperativ)
- Piritramidverbrauch
- Verbrauch an Ausweichmedikation
- Studienabbruch von Patienten

## **2.8 Studienmedikation**

### **2.8.1 Kombinationstherapie („Würzburger Schmerztropf“)**

Der „Würzburger Schmerztropf“ ist eine Kombination aus zwei Analgetika und einem Antiemetikum in einer Vollelektrolytlösung. Als Analgetika werden Tramadol, ein schwach wirkendes Opioid, und Metamizol, ein potentes peripher wirkendes nichtopioidales Schmerzmittel verwendet.

Tramadol ist ein Razemat. Seine analgetische Wirkung wird durch seine Enantiomere und Metaboliten bewirkt. Aufgrund seiner geringen agonistischen Wirkung am Opioidrezeptor wird es der Stufe II (schwach wirkende Opioide) der WHO-Klassifikation zugeordnet. Es verfügt im Vergleich zum Morphin über eine 5- bis 10-fach geringere analgetische Potenz, ist aber dennoch ein effektives Analgetikum [33]. Daneben werden schmerzstillende Effekte durch eine Wiederaufnahme-Hemmung von 5-Hydroxytryptamin und von Noradrenalin erzielt [25]. Das Abhängigkeitspotenzial kann vernachlässigt werden, das Präparat unterliegt nicht der Betäubungsmittelverordnung. Die Verträglichkeit ist

insgesamt gut, wobei Nausea und Emesis die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen darstellen [34, 35]. Diese können durch langsame Injektion und der Verabreichung von Antiemetika deutlich reduziert werden [33]. Die empfohlene maximale intravenöse Tagesdosis beträgt 400 mg, in der postoperativen Therapie können jedoch auch höhere Dosen angewendet werden [36].

Metamizol besitzt die höchste analgetische und antipyretische Potenz der peripher wirkenden Analgetika. Es hemmt reversibel die Cyclooxygenase. Metamizol verfügt zusätzlich über eine schwache antiphlogistische und spasmolytische Wirkung. Als unerwünschte Wirkungen können neben Überempfindlichkeitsreaktionen, Urtikaria und Leukopenien auch Agranulozytosen induziert werden. Daher muss die Indikation sorgfältig gestellt werden. Laut der Boston-Studie von 1986 tritt die Agranulozytose mit einer Wahrscheinlichkeit von 1:1.000.000 auf [37]. Die maximale Tagesdosierung beträgt 4 bis 6 g [38].

Dimenhydrinat hemmt als klassisches Antihistaminikum kompetitiv die H<sub>1</sub>-Rezeptoren. Durch seine lipophilen Eigenschaften passiert es die Blut-Hirnschranke und wirkt sedierend. Ferner besitzt es anticholinerge und antiserotonerge Eigenschaften. Indikationen sind neben der medikamentös verursachten Emesis Allergien wie Urtikaria, Heuschnupfen, Quincke-Ödem, Pruritus und anaphylaktische Reaktionen. Kontraindikationen stellen Prostataadenom und Engwinkelglaukom dar. Für Schwangere, stillende Mütter und Kinder ist Dimenhydrinat nicht zugelassen. Die maximale intravenöse Tagesdosis beträgt 400 mg [39].

In unserer Studie entsprach das Mischungsverhältnis der unten aufgeführten Anwendungsvorschrift für Ärzte und Pflegepersonal:

- Tag der Operation: 5 g Metamizol, 400 mg Tramadol und 62,5 mg Dimenhydrinat in 500 ml Vollelektrolytlösung unmittelbar nach der Operation
- Darreichungsform am ersten und zweiten postoperativen Tag: 2,5 mg Metamizol, 300 mg Tramadol und 62,5 mg Dimenhydrinat in 500 ml Vollelektrolytlösung alle 12 Stunden

### 2.8.2 Paracetamol

Der genaue Mechanismus der analgetischen und antipyretischen Wirkung von Paracetamol ist bisher noch nicht exakt erforscht. Paracetamol wird hauptsächlich in der Leber durch Glucuronidierung verstoffwechselt. Die Metaboliten werden vorwiegend über den Harn ausgeschieden. Die Plasmahalbwertszeit beträgt ca. 2 Stunden, die Eliminationszeit 18 Stunden. Die maximale Tagesdosis beträgt 4 g. Paracetamol ist für die Behandlung von Schmerzen und Fieber zugelassen. Absolute Kontraindikationen stellen eine Allergie gegen den Wirkstoff, Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel, schwere Leberfunktionsstörungen und Gerinnungsstörungen dar. Relative Kontraindikationen sind Aspirin-induziertes Asthma, geringgradige Leberfunktionsstörungen bei Alkoholabusus und Hepatitis, Nierenfunktionsstörungen und Gravidität [40].

In der Anwendungsvorschrift für Ärzte und Pflegepersonal wurde explizit auf folgende Punkte hingewiesen:

- 100 ml Fertiglösung zur Infusion, leicht gelblich, klar
- Wirkstoffgehalt: 1000 mg
- Zeitlicher Ablauf der Medikation: 45 Minuten vor Wundnaht intravenöse Gabe von 1000 mg, nach jeweils sechs Stunden erneute Gabe von 1000 mg i.v., maximal 4 g / 24 Stunden
- Lagerung: bei Raumtemperatur nicht über 30° C.

### 2.8.3 Parecoxib

Parecoxib wurde 2002 als erster intravenös oder intramuskulär injizierbarer selektiver Cyclooxygenase-2-Inhibitor in Deutschland zugelassen, nachdem zwei oral applizierbare Präparate dieser Gruppe (Rofecoxib und Celecoxib) bereits eingeführt waren.

Das Lyophilisat enthält 40 mg Wirkstoff und wird in 2 ml Aqua dest. aufgelöst. In Deutschland ist Parecoxib zur postoperativen Schmerztherapie zugelassen. Die empfohlene Einzeldosis beträgt bis zu 40 mg, bei Bedarf können zusätzlich 20 -



40 mg bis zu einer maximalen Tagesdosis von 80 mg bei einem Körpergewicht über 50 kg und 40 mg bei einem Körpergewicht unter 50 kg verabreicht werden. Die Wirkung tritt sieben bis zehn Minuten nach intravenöser bzw. zehn bis 15 Minuten nach intramuskulärer Gabe ein, wobei identische Wirkstärken erzielt werden [30]. Eine Dosisanpassung bei leichter Leber- oder Nierenfunktionsstörung ist nicht erforderlich. Patienten unter 18 Jahren, Schwangere, Stillende sowie Patienten mit schwereren Leberfunktionsstörungen dürfen Parecoxib nicht einnehmen.

Parecoxib ist ein Prodrug, das in der Leber zum wirksamen Metaboliten Valdecoxib umgewandelt wird. Valdecoxib blockiert in therapeutischen Dosen selektiv das Enzym Cyclooxygenase-2 und hemmt dadurch die Prostaglandinsynthese. Die Cyclooxygenase-2-induzierten Entzündungs- und Schmerzreaktionen werden unterdrückt, während die Cyclooxygenase-1-abhängigen physiologischen Prozesse in Geweben, insbesondere im Magen-Darm-Trakt, und die Thrombozytenfunktion kaum beeinflusst werden [41]. Sie eignen sich besonders gut zur perioperativen Schmerzbehandlung [30]. Cyclooxygenasehemmer weisen keine hämodynamischen oder respiratorischen Effekte auf. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt circa acht bis elf Stunden [42]. Gastrointestinale Ulzera werden im Gegensatz zu den konventionellen nichtsteroidalen Analgetika nicht verursacht.

Im Rahmen der Studie wurde für Ärzte und Pflegepersonal eine Anwendungsvorschrift erstellt, die folgende Informationen enthielt:

- Darreichungsform: Lyophilisat + Lösungsmittel; 2 ml zur i.v. Injektion, gelöstes Arzneimittel ist farblos und klar
- Wirkstoffgehalt: 40 mg
- Zeitlicher Ablauf der Medikation: 45 Minuten vor Wundnaht Gabe von 40 mg Parecoxib als Bolus oder in einer Kurzinfusion, alle 12 Stunden oder nach 8 - 12 Stunden erneute Gabe von 40 mg i.v., maximal 80 mg/ 24 Stunden.
- Lagerung bei Raumtemperatur

3. **Ergebnisse**  
 3.1 **Studienverlauf**

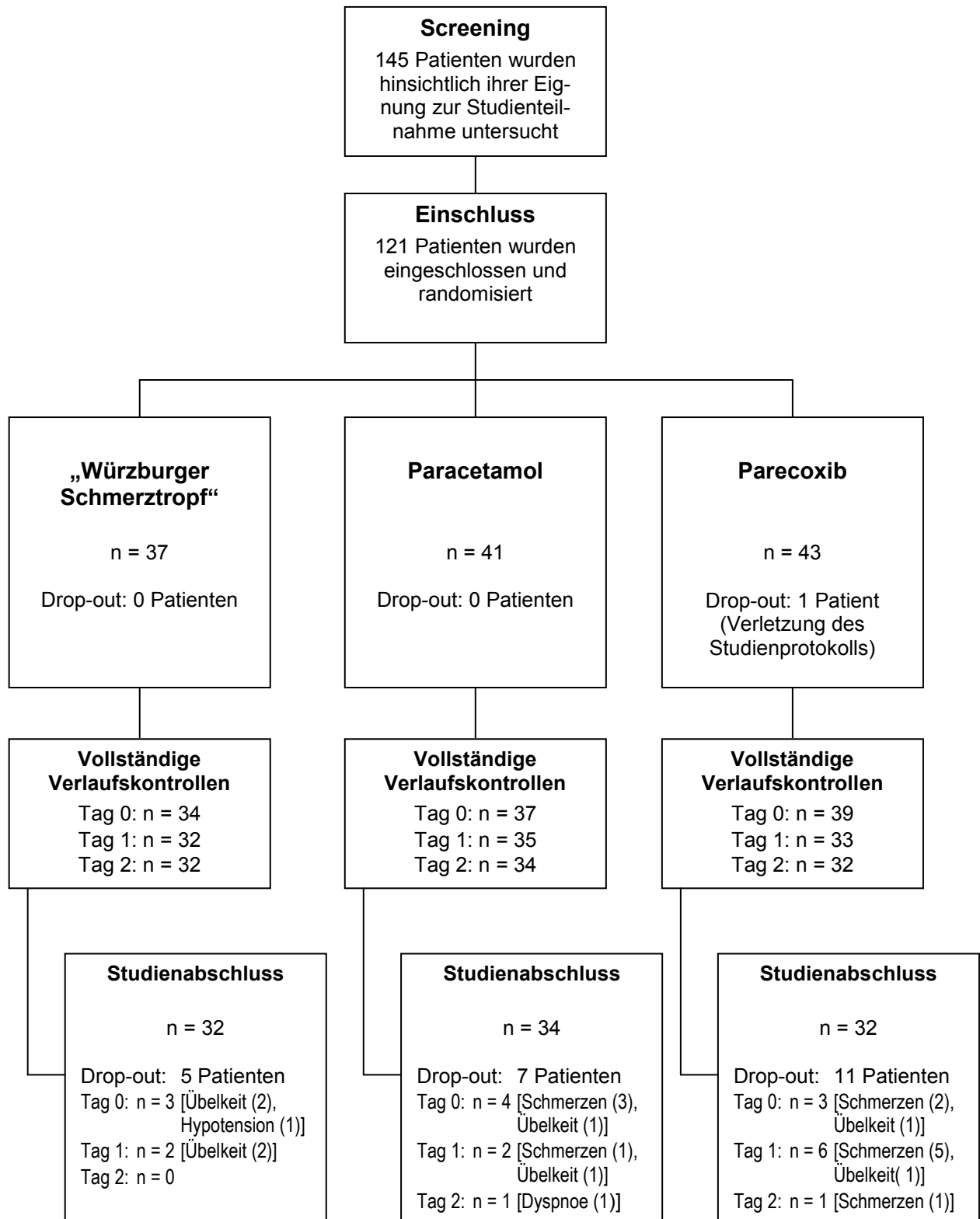


Abb. 5: Studienverlauf

121 von 145 gescreenten Patienten konnten in die Studie aufgenommen werden. Dies entspricht einer Rate von 83,4 %. Während des Untersuchungszeitraums von Mai 2004 bis Januar 2005 erhielten von den 121 Patienten 37 den „Würzburger Schmerztopf“, 41 Paracetamol und 43 Parecoxib als Studienmedikation. Der schematische Verlauf der Untersuchung ist auf der vorangehenden Seite in Abbildung 5 dargestellt. 81,0 % (n = 98) der untersuchten Patienten beendeten die Studie gemäß Protokoll (siehe 3.8) (Abb. 5).

### 3.2 Demographische und klinische Basisdaten

Tabelle 1 gibt einen Überblick über demographische und klinische Basisdaten des Patientenkollektivs.

Vergleichsparameter	Würzburger Schmerztopf (n= 37)	Paracetamol (n = 41)	Parecoxib (n = 43)	p =
Durchschnittsalter ± SD [Jahre]	68,3 ± 7,7	68,9 ± 5,6	66,3 ± 9,6	0,284
männlich / weiblich [n]	10 / 27	13 / 28	16 / 27	0,621
BMI ± SD [kg/m <sup>2</sup> ]	28,6 ± 4,2	30,3 ± 4,5	31,2 ± 5,0	<b>0,047</b>
Allgemein- / Spinalanästhesie [n]	10 / 27	12 / 29	12 / 30	0,976
ASA-Klassifikation I / II / III [n]	2 / 21 / 14	0 / 26 / 15	1 / 29 / 13	0,548
Blutverlust intraoperativ ± SD [ml]	587,7 ± 294,2	598,7 ± 366,3	784,6 ± 452,4	<b>0,046</b>
Blutverlust postoperativ ± SD [ml]	837,6 ± 470,6	767,5 ± 510,8	891,7 ± 460,0	0,506
Verbrauch Erythrozytenkonzentrat [n]	1	1	1	0,505

Tab: 1: Übersicht über demographische und klinische Basisdaten; signifikante Gruppenunterschiede sind fett abgedruckt

#### 3.2.1 Alter, Geschlecht, Gewicht, Body-Mass-Index

In Kapitel 2.6 (demographische Daten) wurden bereits Alter, Geschlecht, Gewicht und Body-Mass-Index der Patienten ausführlich dargestellt (siehe Abb. 1-4). Signifikante Gruppenunterschiede lagen für das Alter (p = 0,284) und Geschlecht (p = 0,621) nicht vor, im Gegensatz zum Body-Mass-Index (p = 0,047), der eine inhomogene Zusammensetzung des Patientenkollektivs aufwies.

### 3.2.2 Anästhesieverfahren

Bei 87 (71,9 %) der 121 Patienten wurde eine Spinalanästhesie durchgeführt, bei 34 Patienten (28,1 %) eine Intubationsnarkose (ITN). Im Gruppenvergleich zeigten sich annähernd identische Verteilungen ( $p = 0,976$ ). 27 von 37 (73,0 %) der Patienten aus der Gruppe der Kombinationstherapie, 29 von 41 (70,7 %) der Patienten aus der Paracetamol- und 31 von 43 (72,1 %) der Patienten aus der Parecoxib-Gruppe wurden regionalanästhetisch versorgt (Abb. 6).

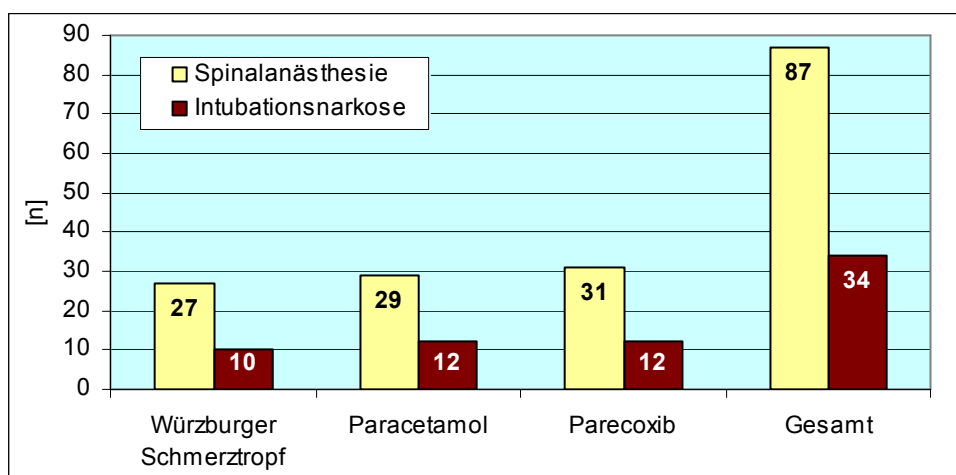


Abb. 6: Anzahl Patienten (n) pro Narkoseverfahren (Spinalanästhesie / ITN)

### 3.2.3 Körperlicher Allgemeinzustand (ASA-Klassifikation)

Hier bestand kein signifikanter Gruppenunterschied ( $p = 0,548$ ). Insgesamt wiesen 3 Patienten einen unauffälligen körperlichen Status auf (ASA-Klassifikation I), 76 Patienten waren in ihrem Allgemeinzustand leicht (ASA-Klassifikation II) und 42 Patienten schwer (ASA-Klassifikation III) beeinträchtigt (Tab. 1).

### 3.2.4 Intraoperativer Blutverlust

Beim intraoperativen Blutverlust konnten signifikante Gruppenunterschiede nachgewiesen werden ( $p = 0,046$ ). Wie in Abbildung 7 dargestellt, verteilen sich die Untersuchungsarme „Würzburger Schmerztropf“ ( $587,8 \text{ ml} \pm 294,2 \text{ ml}$ ) und „Paracetamol“ ( $598,7 \text{ ml} \pm 366,3 \text{ ml}$ ) annähernd gleich, während die mit Parecoxib behandelten Patienten mit durchschnittlich  $784,6 \text{ ml} (\pm 452,4 \text{ ml})$  deutlich mehr Blut verloren hatten. Der durchschnittliche Messwert aller Studienteilnehmer betrug  $660,6 \text{ ml} \pm 389,6 \text{ ml}$ .

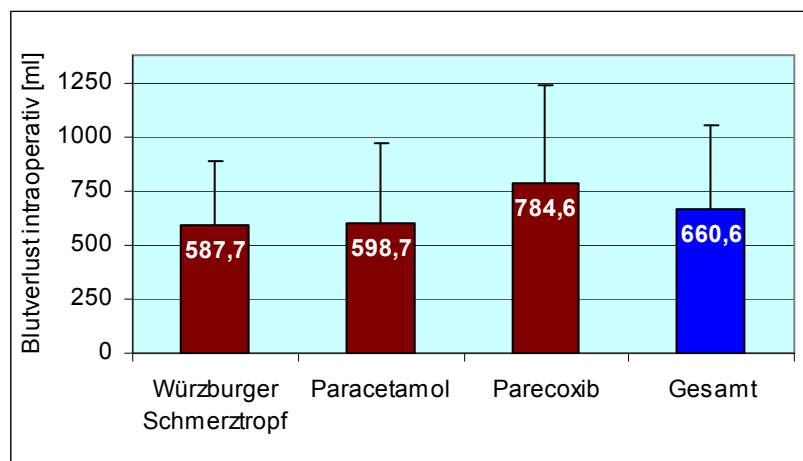


Abb. 7: Intraoperativer Blutverlust

### 3.2.5 Postoperativer Blutverlust

Auch nach der Operation bluteten die mit Parecoxib behandelten Studienteilnehmer durchschnittlich geringfügig stärker ( $891,7 \text{ ml} \pm 460 \text{ ml}$ ) als die Patienten, die die Kombinationstherapie ( $837,6 \text{ ml} \pm 470,6 \text{ ml}$ ) bzw. Paracetamol ( $767,5 \text{ ml} \pm 510,8 \text{ ml}$ ) erhalten hatten (siehe Abb. 8), wobei aber kein signifikanter Gruppenunterschied bestand ( $p = 0,506$ ). Der mittlere Blutverlust bei allen Studienteilnehmern betrug  $833,1 \text{ ml} \pm 469,6 \text{ ml}$ .

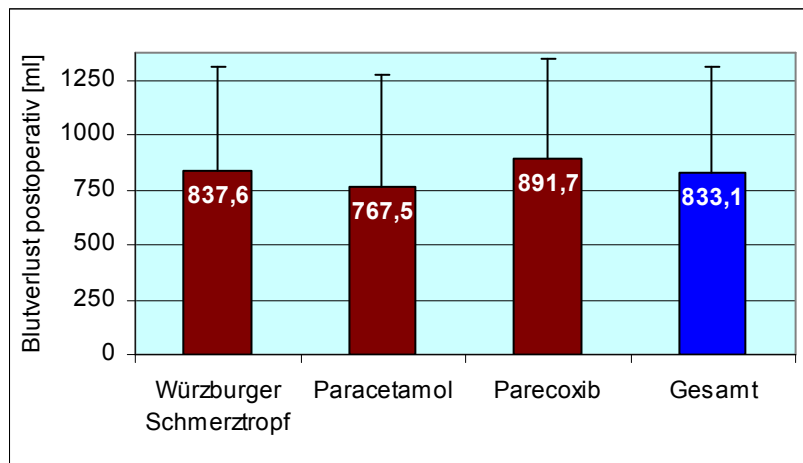


Abb. 8: Postoperativer Blutverlust

### 3.2.6 Verbrauch an Erythrozytenkonzentraten

Erythrozytenkonzentrate kamen nur sehr selten zum Einsatz. In jeder Untersuchungsgruppe war dies nur einmal der Fall, demnach bestand eine statistische Gleichverteilung ( $p = 0,5$ ).

## 3.3 Weitere perioperative Daten und klinische Befunde

### 3.3.1 Seitenverteilung

69 Patienten (57,0 %) wurden am rechten und 52 Patienten (43,0 %) am linken Kniegelenk operiert. Größere Gruppenunterschiede bestanden nicht. Es unterzogen sich aus der Gruppe der Kombinationstherapie 54,1% ( $n = 20$ ), aus der Gruppe der Paracetamol-Therapie 56,1 % ( $n = 23$ ) und aus der Gruppe der Parecoxib-Therapie 60,4 % ( $n = 26$ ) der Studienteilnehmer einem Eingriff des rechten Kniegelenkes.

### 3.3.2 Narkosedauer

Die Narkosedauer bei allen Studienteilnehmern lag mit  $145 \text{ min} \pm 29 \text{ min}$  bei durchschnittlich  $2\frac{1}{4}$  Stunden. Die Zeiten unterschieden sich nur unwesentlich: in zunehmender Reihenfolge waren dies  $142 \text{ min} \pm 27 \text{ min}$  bei Teilnehmern aus der Gruppe der mit Parecoxib behandelten Patienten,  $143 \text{ min} \pm 25 \text{ min}$  bei den

mit Paracetamol und 151 min  $\pm$  35 min bei den mit der Kombinationstherapie behandelten Patienten.

### 3.3.3 Operationsdauer

Die mittlere Operationsdauer betrug ca. 1½ Stunden (88 min  $\pm$  29 min). Patienten, denen am Ende des Eingriffs Parecoxib bzw. der „Würzburger Schmerz- tropf“ verabreicht wurden, wiesen etwas längere Operationszeiten auf (91 min  $\pm$  26 min bzw. 90 min  $\pm$  25 min) als diejenigen, die Paracetamol erhielten (82 min  $\pm$  38 min).

### 3.3.4 Peri- und postoperative Vitalparameter

Bei allen Patienten wurden der jeweils niedrigste und höchste systolische und diastolische Blutdruckwert (nicht invasive Messung), die jeweils niedrigste und höchste Herzfrequenz sowie die jeweils höchste und niedrigste O<sub>2</sub>-Sättigung perioperativ bis zum Verlassen der Intensivstation dokumentiert. Diese sind in nachfolgender Tabelle 2 angegeben. Klinisch relevante Abweichungen bestanden insgesamt nicht, auch nicht für einzelne Untergruppen.

Vitalparameter	Würzburger Schmerz tropf		Paracetamol		Parecoxib		Gesamt	
	prä	post	prä	post	prä	post	prä	post
<b>RR systolisch (max.)</b>								
Mittelwert $\pm$ SD [mmHg]	142 $\pm$ 21	159 $\pm$ 23	144 $\pm$ 23	167 $\pm$ 24	139 $\pm$ 20	160 $\pm$ 19	142 $\pm$ 21	162 $\pm$ 22
<b>RR diastolisch (max.)</b>								
Mittelwert $\pm$ SD [mmHg]	68 $\pm$ 13	73 $\pm$ 14	68 $\pm$ 14	79 $\pm$ 15	66 $\pm$ 13	77 $\pm$ 14	67 $\pm$ 13	76 $\pm$ 14
<b>RR systolisch (min.)</b>								
Mittelwert $\pm$ SD [mmHg]	119 $\pm$ 16	111 $\pm$ 16	125 $\pm$ 24	114 $\pm$ 17	124 $\pm$ 17	109 $\pm$ 16	123 $\pm$ 19	111 $\pm$ 16

Vitalparameter	Würzburger Schmerztropf		Paracetamol		Parecoxib		Gesamt	
	prä	post	prä	post	prä	post	prä	post
<b>RR diastolisch (min)</b>								
Mittelwert ± SD [mmHG]	60±8	59±13	63±13	62±13	62±11	61±16	62±11	60±14
<b>Herzfrequenz (max.)</b>								
Mittelwert ± SD [1/min]	74±14	86±16	73±12	92±14	73±14	87±14	73±13	88±15
<b>Herzfrequenz (min.)</b>								
Mittelwert ± SD [1/min]	60±13	57±10	59±10	60±9	61±14	56±12	60±12	57±11
<b>O<sub>2</sub>-Sättigung (max.)</b>								
Mittelwert ± SD [%]	98±2	99±1	98±2	100±1	97±2	99±1	97±2	99±1
<b>O<sub>2</sub>-Sättigung (min.)</b>								
Mittelwert ± SD [%]	93±4	90±4	93±4	91±3	92±4	90±3	93±4	90±3

Tab. 2: Vitalparameter prä- und postoperativ  
„prä“ = präoperativ, „post“ = postoperativ

### 3.3.5 Prä- und postoperative Laborparameter

Die relevanten Laborparameter vom Aufnahmetag an bis zum dritten postoperativen Tag sind in Tabelle 3 zusammenfassend dargestellt. Neben den Retentionswerten Harnstoff und Kreatinin werden nachfolgend die Transaminasen und GGT sowie die Thrombozytenzahlen und Kalium aufgeführt. Die ermittelten Werte zeigten keine klinisch relevanten Abweichungen, dies betraf das gesamte Patientenkollektiv ebenso, wie die Subgruppierungen.



Laborparameter	Würzburger Schmerztropf		Paracetamol		Parecoxib		Gesamt	
	prä	post	prä	post	prä	post	prä	post
<b>Harnstoff (mg/dl)</b>	5,7±2,0	5,7±2,5	5,5±1,7	5,7±1,5	5,8±1,7	5,4±2,2	5,7±1,8	5,6±2,1
<b>Kreatinin (µmol/l)</b>	80,8±38,8	74,6±36,6	83,6±19,1	65,1±19,8	83,1±21,0	71,5±22,5	82,6±27,0	70,2±26,9
<b>GOT (U/l)</b>	25,5±10,8	36,9±33,9	20,5±6,2	31,6±11,7	24,5±6,8	32,3±21,9	23,5±8,2	33,5±23,6
<b>GPT (U/l)</b>	22,8±10,2	37,8±45,1	20,6±10,1	30,4±21,1	25,2±13,0	35,1±29,4	23,0±11,3	34,3±32,6
<b>GGT (U/l)</b>	31,6±29,2	43,5±29,7	31,9±23,6	37,9±28,1	43,7±41,8	100,8±97,9	35,8±32,3	60,8±67,1
<b>Thrombozyten (1000/µl)</b>	268,8±62,6	270,0±101,3	268,9±73,6	263,7±77,9	271,8±71,4	267,3±95,9	269,9±69,0	266,9±91,1
<b>Kalium (mmol/l)</b>	4,4±0,4	4,1±0,4	4,5±0,4	4,2±0,4	4,2±0,5	4,0±0,4	4,4±0,4	4,1±0,4

Tab. 3: Laborparameter prä- und postoperativ  
„prä“ = präoperativ, „post“ = postoperativ

### 3.4 Semiquantitative Schmerzmessungen anhand der Visuellen Analog Skala (VAS)

Im nachfolgenden Kapitel stellen wir subjektive Einschätzungen der Schmerzstärken vor, die mit der semiquantitativen Visuellen Analog Skala erhoben wurden. Diese Befragungen dienen im klinischen Alltag eher der unkomplizierten Einschätzung der gerade bestehenden Schmerzintensität und -belastung, der Verlaufskontrolle und der Compliance. Als semiquantitatives Verfahren sind sie weniger geeignet, Gruppenvergleichsdaten zu gewinnen. In der Literatur existieren keine Signifikanzberechnungen zu solchen Vergleichen. Nachfolgend sind daher nur Mittelwerte und Standardabweichungen abgebildet.

### 3.4.1 Schmerzmessungen am Operationstag

Abbildung 9 gibt einen Überblick über den zeitlichen Verlauf der quantitativen Schmerzwerte am Operationstag. Patienten, die erst im späteren Tagesverlauf operiert worden waren, wurden häufiger schon vor Ablauf von 24 Stunden auf die Allgemeinstation verlegt, weswegen die letzten Messungen nicht mehr durchgeführt werden konnten (Beginn des 1. postoperativen Tages nach Studienprotokoll ab dem Zeitpunkt der Verlegung auf die Allgemeinstation). Daher werden in Abbildung 9 nur die Schmerzmessungen der ersten 18 Stunden dargestellt. In der Tabelle 4 wurden zur genaueren Übersicht alle Messwerte dokumentiert.

In der mit der Kombinationstherapie behandelten Patientengruppe („Würzburger Schmerztropf“) fiel der Ausgangswert nach 2 Stunden (VAS  $3,2 \pm 3,5$ ) zunächst bis zur 4. Stunde wieder ab (VAS  $2,9 \pm 2,7$ ), stieg dann aber bis zur 6. Stunde wieder an (VAS  $3,8 \pm 2,7$ ). Danach verringerte sich der Wert auf der Schmerzskaala kontinuierlich bis zur 9. Messung nach 18 Stunden (VAS  $0,6 \pm 1,3$ ). Nach 20 Stunden wurde wieder ein höheres mittleres Schmerzempfinden registriert (VAS  $1,3 \pm 1,4$ ).

Im Studienarm der mit Paracetamol behandelten Patienten waren die Mittelwerte der ersten beiden Messungen nach 2 Stunden (VAS  $2,8 \pm 3,1$ ) bzw. bis zur 4. Stunde (VAS  $2,6 \pm 2,3$ ) etwas niedriger im Vergleich zur Kombinationstherapie, stiegen aber bis zur 6. Stunde wieder an (VAS  $3,6 \pm 2,4$ ), um dann bis zur 9. Messung nach 18 Stunden kontinuierlich bis auf einen Wert von VAS  $0,6 \pm 1,0$  abzufallen. Anschließend waren wieder höhere mittlere Schmerzquantitäten (VAS  $2,2 \pm 2,3$ ) nach 20 Stunden bzw. 22 Stunden (VAS  $4,1 \pm 1,1$ ) nachweisbar.

Die Gruppe der mit Parecoxib behandelten Patienten wies den geringsten initialen Mittelwert auf (VAS  $2,1 \pm 2,7$ ). Bei den Messungen zur 4. bzw. 6. Stunde wurden wieder stärkere Schmerzen beklagt (VAS  $2,9 \pm 2,9$  bzw. VAS  $3,2 \pm 2,0$ ). Bis zur 16. Stunde nach der Operation fielen die Werte deutlich ab (VAS  $0,9 \pm 1,2$ ), stiegen bis zur 20. Stunde aber wieder an (VAS  $1,5 \pm 2,1$ ) und erreichten

nach einem erneuten zwischenzeitlichen Abfall (VAS  $0,9 \pm 1,2$  zur 20. Stunde) zur 24. Stunde wieder annähernd den Ausgangswert (VAS  $2,0 \pm 2,3$ ).

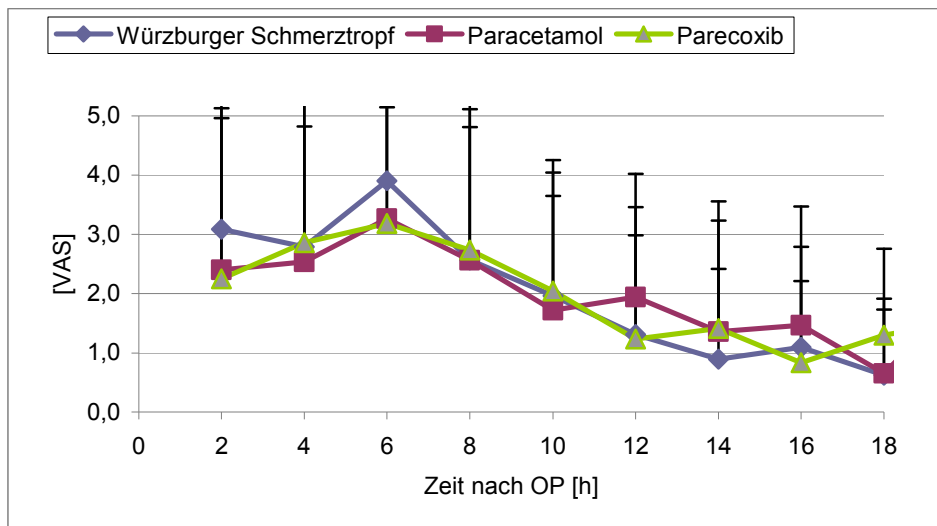


Abb. 9: Semiquantitative Schmerzmessungen (VAS) am Operationstag: Der Skalenbereich von 6-10 wurde zur besseren Übersicht nicht dargestellt

VAS-Werte ( $\pm$ SD) am OP-Tag nach	Würzburger Schmerztröpf	Paracetamol	Parecoxib
2 Stunden	3,2 ( $\pm$ 3,5)	2,8 ( $\pm$ 3,1)	2,1 ( $\pm$ 2,7)
4 Stunden	2,9 ( $\pm$ 2,7)	2,6 ( $\pm$ 2,3)	2,9 ( $\pm$ 2,9)
6 Stunden	3,8 ( $\pm$ 2,7)	3,6 ( $\pm$ 2,4)	3,2 ( $\pm$ 2,0)
8 Stunden	2,7 ( $\pm$ 2,2)	2,9 ( $\pm$ 2,8)	2,7 ( $\pm$ 2,4)
10 Stunden	2,0 ( $\pm$ 2,3)	2,0 ( $\pm$ 2,3)	2,0 ( $\pm$ 2,0)
12 Stunden	1,4 ( $\pm$ 2,2)	2,2 ( $\pm$ 2,4)	1,4 ( $\pm$ 2,2)
14 Stunden	1,0 ( $\pm$ 1,6)	1,5 ( $\pm$ 1,9)	1,5 ( $\pm$ 2,2)
16 Stunden	1,0 ( $\pm$ 1,7)	1,4 ( $\pm$ 2,0)	0,9 ( $\pm$ 1,4)
18 Stunden	0,6 ( $\pm$ 1,3)	0,6 ( $\pm$ 1,0)	1,3 ( $\pm$ 1,5)
20 Stunden	1,3 ( $\pm$ 1,4)	2,2 ( $\pm$ 2,3)	1,5 ( $\pm$ 2,1)
22 Stunden	0,3 ( $\pm$ 0,6)	4,1 ( $\pm$ 1,1)	0,9 ( $\pm$ 1,2)
Tagesdurchschnitt	2,1 ( $\pm$ 2,5)	2,1 ( $\pm$ 2,3)	2,0 ( $\pm$ 2,3)

Tab. 4: Semiquantitative Schmerzmessungen am Operationstag

Im direkten Vergleich sämtlicher Mittelwerte der im Tagesverlauf gemessenen Schmerzquantitäten ergaben sich kaum Differenzen zwischen den verschiedenen Behandlungsformen (siehe Abb. 10).

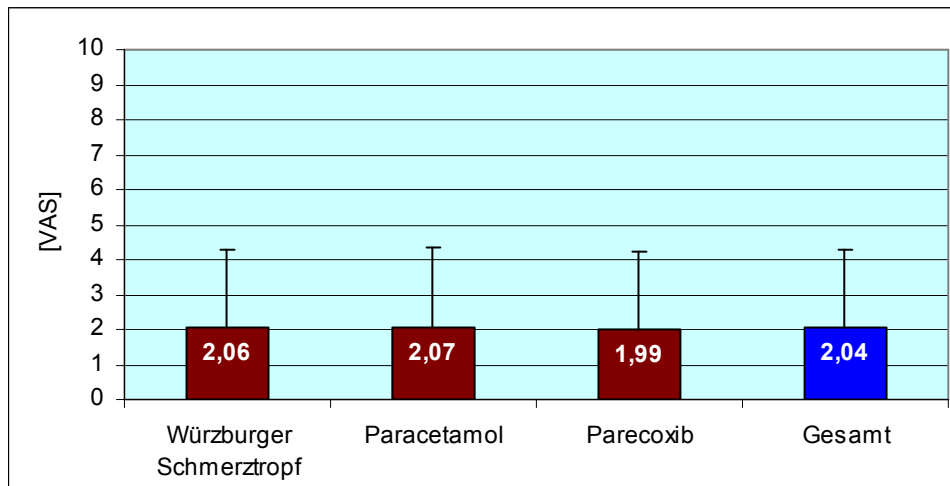


Abbildung 10: Durchschnittliches Schmerzempfinden am Operationstag

### 3.4.2 Schmerzmessungen am ersten postoperativen Tag

Eine Übersicht über die semiquantitativen Schmerzmessungen im Tagesverlauf ist in Abbildung 11 dargestellt. In Tabelle 5 sind die Messwerte zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten aufgeführt.

Die Gruppe der mit der Kombinationstherapie behandelten Patienten weist den geringsten morgendlichen Messwert auf (VAS  $1,8 \pm 2,3$ ). Bis zum Nachmittag ist eine kontinuierliche Zunahme der Schmerzintensitäten zu verzeichnen (bis zu VAS  $3,3 \pm 2,9$ ), bis zum am Abend sinken die Werte wieder geringfügig (VAS  $2,9 \pm 2,6$ ) und erreichen nachts wieder den durchschnittlichen Ausgangswert dieses Tages (VAS  $1,8 \pm 2,3$ ).

Im Studienarm der mit Paracetamol behandelten Patienten lagen die Mittelwerte der morgendlichen und am Vormittag durchgeführten Messungen (VAS  $3,2 \pm 2,8$  bzw. VAS  $3,1 \pm 2,7$ ) höher als in den anderen Studienarmen. Im Tagesverlauf steigerten sich die Schmerzintensitäten noch bis maximal  $3,6 \pm 2,9$  auf der VAS-Skala. Erst in den Abendstunden nahmen die Schmerzen wieder

ab (VAS 3,0 ± 2,5) und wiesen in der Nacht die geringsten Werte des Untersuchungstages auf (VAS 1,5 ± 2,6).

Die Gruppe der mit Parecoxib behandelten Patienten lagen bei den morgendlichen (VAS 2,6 ± 2,4) und vormittäglichen (VAS 2,8 ± 2,3) Messungen im Mittelfeld der drei Untersuchungsgruppen. Auch hier war in den Mittag- und Nachmittagsstunden ein Anstieg der VAS-Werte zu verzeichnen (VAS 2,9 ± 2,3 bzw. VAS 3,2 ± 2,5), der aber geringfügiger ausfiel als in den Vergleichsgruppen. Am Abend blieb der durchschnittliche Messwert zunächst noch unverändert (VAS 3,2 ± 2,5) und sank erst in der Nacht wieder ab (VAS 2,0 ± 2,8).

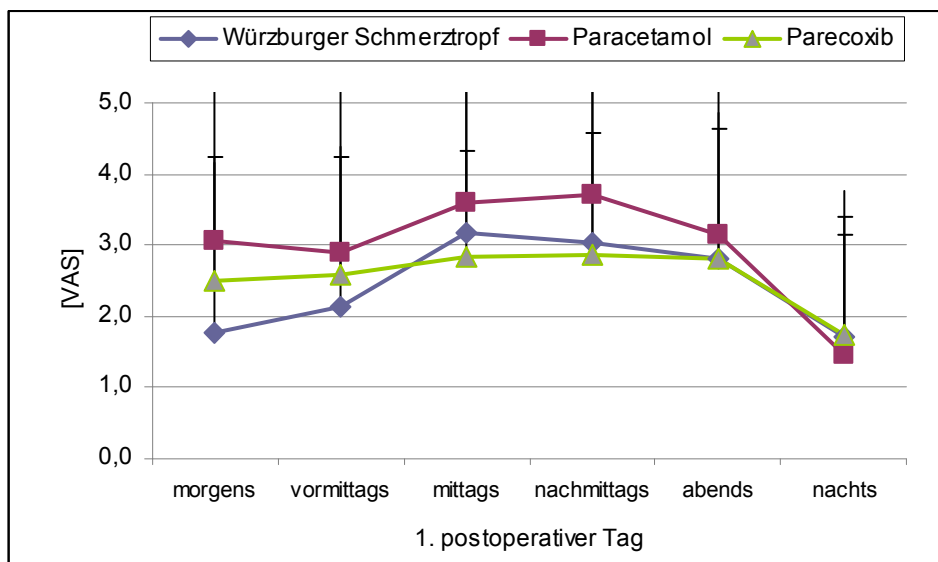


Abb. 11: Semiquantitative Schmerzmessungen (VAS) am ersten postoperativen Tag: Der Skalenbereich von 6-10 wurde zur besseren Übersicht nicht dargestellt

VAS-Werte (± SD) 1. Tag postoperativ	Würzburger Schmerztropf	Paracetamol	Parecoxib
morgens	1,8 (± 2,3)	3,2 (± 2,8)	2,6 (± 2,4)
vormittags	2,2 (± 2,5)	3,1 (± 2,7)	2,8 (± 2,3)
mittags	3,2 (± 2,8)	3,6 (± 2,8)	2,9 (± 2,3)
nachmittags	3,3 (± 2,9)	3,6 (± 2,9)	3,2 (± 2,5)
abends	2,9 (± 2,6)	3,0 (± 2,5)	3,2 (± 2,5)
nachts	1,8 (± 2,7)	1,5 (± 1,8)	2,0 (± 2,8)
Tagesdurchschnitt	2,4 (± 2,5)	3,0 (± 2,5)	2,6 (± 2,2)

Tab. 5: Semiquantitative Schmerzmessungen am ersten postoperativen Tag

Im direkten Vergleich sämtlicher Mittelwerte der im Tagesverlauf gemessenen Schmerzquantitäten (siehe Abb. 12) wurden in der Gruppe der mit Paracetamol behandelten Patienten die höchsten Messwerte ermittelt (VAS 2,98 ± 2,53), gefolgt von den Patientengruppen, die Parecoxib (VAS 2,56 ± 2,15) bzw. die Kombinationstherapie (VAS 2,44 ± 2,46) erhielten.

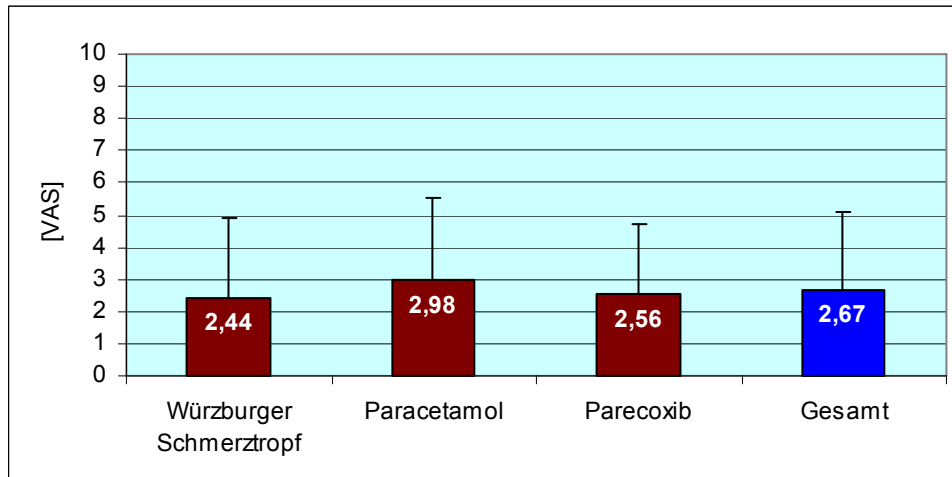


Abb. 12: Durchschnittliches Schmerzempfinden am ersten postoperativen Tag

### 3.4.3 Schmerzmessungen am zweiten postoperativen Tag

Der Tagesverlauf der mittels VAS-Skala gemessenen Schmerzintensitäten ist in Abbildung 13 dargestellt. Tabelle 6 gibt eine Übersicht über die Messwerte zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten.

Die mit dem „Würzburger Schmerztropf“ behandelten Patienten gaben morgens (VAS 2,0 ± 2,3) und vormittags (VAS 2,1 ± 2,2) im Durchschnitt geringfügig höhere Schmerzwerte an als im weiteren Tagesverlauf und am Abend (kontinuierlich sinkende VAS-Werte bis auf 1,7 ± 1,9). Bei der nächtlichen Befragung sank der Mittelwert der Schmerzquantitäten am deutlichsten ab (VAS 1,3 ± 2,0).

In der Gruppe der mit Paracetamol behandelten Patienten lag der morgendliche Messwert bei VAS 1,6 ± 2,0, stieg vormittags (VAS 1,8 ± 1,9) und mittags (VAS 1,9 ± 2,3) leicht an und unterschritt erst am Abend (VAS 1,2 ± 1,8) den morgendlichen Initialwert. Auch in dieser Gruppe wurden nachts die geringsten Schmerzstärken (VAS 0,7 ± 1,2) angegeben.

Die Gruppe der mit Parecoxib behandelten Patienten wies ebenfalls am Morgen den höchsten durchschnittlichen Messwert auf (VAS  $2,1 \pm 1,8$ ). Im weiteren Verlauf des Untersuchungstages fielen die Werte dann sukzessive bis auf VAS  $1,0 \pm 1,6$  ab.

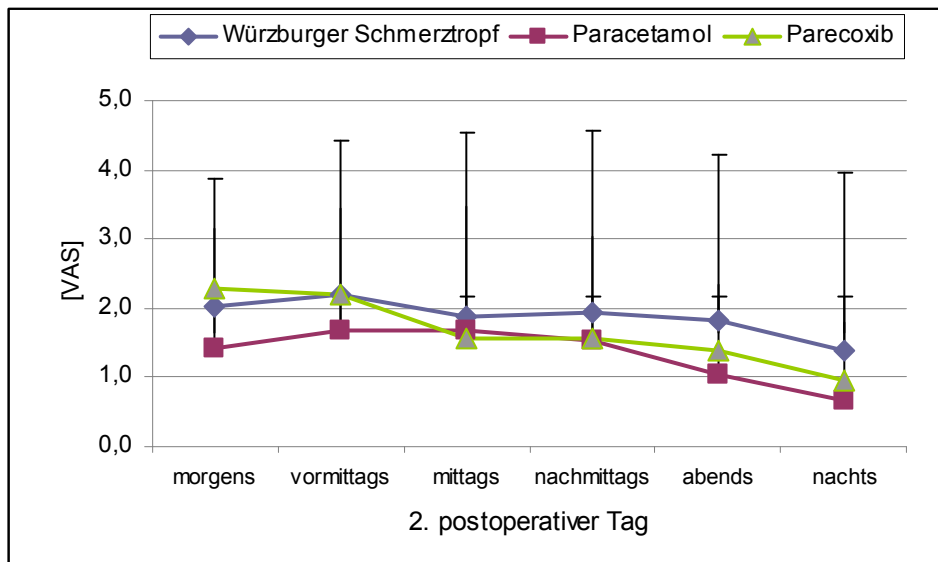


Abb. 13: Semiquantitative Schmerzmessungen (VAS) am zweiten postoperativen Tag. Der Skalenbereich von 6-10 wurde zur besseren Übersicht nicht dargestellt

VAS-Werte ( $\pm$ SD) 2. Tag postoperativ	Würzburger Schmerztropf	Paracetamol	Parecoxib
morgens	2,0 ( $\pm$ 2,3)	1,6 ( $\pm$ 2,0)	2,1 ( $\pm$ 1,8)
vormittags	2,1 ( $\pm$ 2,2)	1,8 ( $\pm$ 1,9)	2,0 ( $\pm$ 1,7)
mittags	1,8 ( $\pm$ 2,0)	1,9 ( $\pm$ 2,3)	1,6 ( $\pm$ 1,5)
nachmittags	1,8 ( $\pm$ 2,1)	1,7 ( $\pm$ 1,9)	1,6 ( $\pm$ 1,7)
abends	1,7 ( $\pm$ 1,9)	1,2 ( $\pm$ 1,8)	1,5 ( $\pm$ 1,9)
nachts	1,3 ( $\pm$ 2,0)	0,7 ( $\pm$ 1,2)	1,0 ( $\pm$ 1,6)
Tagesdurchschnitt	1,9 ( $\pm$ 2,1)	1,3 ( $\pm$ 1,6)	1,7 ( $\pm$ 1,7)

Tab. 6: Semiquantitative Schmerzmessungen am zweiten postoperativen Tag

Im direkten Vergleich sämtlicher Mittelwerte der im Tagesverlauf gemessenen Schmerzquantitäten (siehe Abb. 14) wurden in der Gruppe der mit Paracetamol

behandelten Patienten die niedrigsten Messwerte ermittelt (VAS  $1,33 \pm 1,59$ ), gefolgt von den Patientengruppen, die Parecoxib (VAS  $1,65 \pm 1,72$ ) bzw. den „Würzburger Schmerztropf“ (VAS  $1,87 \pm 2,15$ ) erhielten.

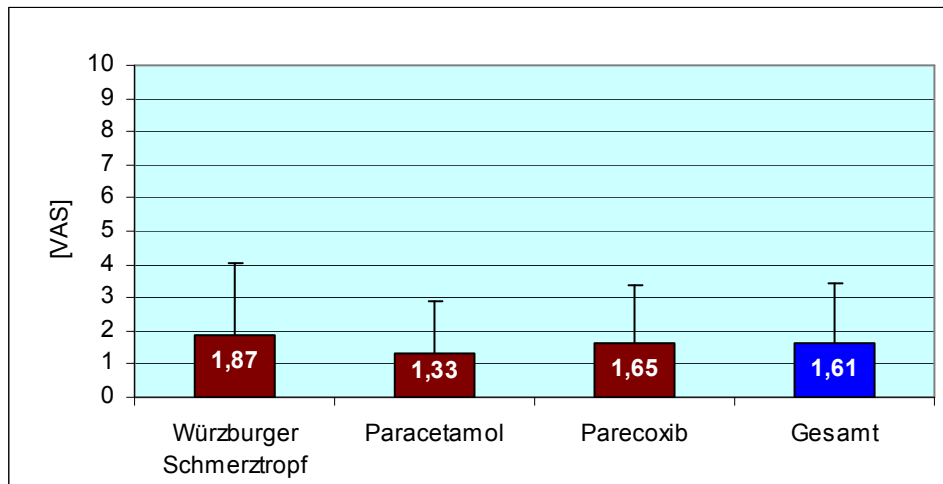


Abb. 14: Durchschnittliches Schmerzempfinden am zweiten postoperativen Tag

### 3.5 Häufigkeiten von Schmerzereignissen anhand verschiedener Schwellenwerte

Wir hatten vor der Operation unsere Patienten zu ihrer Einschätzung befragt, ab welchen Schmerzintensitäten sie eine analgetische Therapie als notwendig erachteten. Es ergab sich ein Durchschnittswert von  $5,1 \pm 1,8$  (Median 4,95) auf der Visuellen Analog Skala. Schmerzstärken im Bereich  $\leq$  VAS 4 wurden demnach von den meisten Patienten als noch tolerierbar eingestuft. Dies deckt sich auch mit unseren klinischen Erfahrungen. Daher legten wir als unteren Schwellenwert VAS  $< 4$ , dessen Überschreiten (VAS  $\geq 4$ ) mittelgradige, und als oberen Schwellenwert VAS  $< 6$  fest, dessen Überschreiten (VAS  $\geq 6$ ) intensivere Schmerzzustände markieren sollte.

Nachfolgend soll zunächst dargestellt werden, wie häufig unter welcher Therapie die beiden ausgewählten Schwellenwerte im Verlauf des Operationstages überschritten wurden. Anschließend vergleichen wir die relativen Häufigkeiten ihres Überschreitens am Operationstag und am ersten postoperativen Tag.



### 3.5.1 Häufigkeiten mittlerer und intensiverer Schmerzereignisse anhand verschiedener Schwellenwerte im Verlauf des Operationstages

VAS-Schmerzwert	Würzburger Schmerztropf (n = 37)		Paracetamol (n = 41)		Parecoxib (n = 43)	
	≥ 4	≥ 6	≥ 4	≥ 6	≥ 4	≥ 6
2 h postoperativ (n) / 2 h postoperativ (%)	13 35	9 24	12 29	5 12	11 26	5 12
4 h postoperativ (n) / 4 h postoperativ (%)	12 32	3 8	14 34	2 5	14 33	6 14
6 h postoperativ (n) / 6 h postoperativ (%)	18 49	9 24	15 37	5 12	16 37	4 9
8 h postoperativ (n) / 8 h postoperativ (%)	8 22	4 11	11 27	4 10	15 35	5 12
10 h postoperativ (n) / 10 h postoperativ (%)	7 19	2 5	7 17	1 2	8 19	3 7
12 h postoperativ (n) / 12 h postoperativ (%)	3 8	1 3	8 20	3 7	3 7	1 2
14 h postoperativ (n) / 14 h postoperativ (%)	2 5	1 3	7 17	0 0	6 14	3 7
16 h postoperativ (n) / 16 h postoperativ (%)	3 8	0 0	6 15	1 2	2 5	0 0
18 h postoperativ (n) / 18 h postoperativ (%)	1 3	0 0	0 0	0 0	3 7	0 0
20 h postoperativ (n) / 20 h postoperativ (%)	0 0	0 0	2 5	1 2	1 2	1 2
22 h postoperativ (n) / 22 h postoperativ (%)	0 0	0 0	2 5	0 0	0 0	0 0
24 h postoperativ (n) / 24 h postoperativ (%)	0 0	0 0	0 0	0 0	1 2	0 0

Tab. 7: Mittelgradige und intensivere Schmerzereignisse am Tag der Operation:  
Aufgeführt sind nur Messergebnisse von VAS ≥ 4 bzw. ≥ 6. Die höchsten Messwerte pro  
Untersuchungszeitpunkt sind farblich hinterlegt (Gelb = VAS ≥ 4; Blau = VAS ≥ 6)

Wie aus Tabelle 7 zu ersehen ist, wurden die verschiedenen Cut-Off-Werte bei allen Studienmedikationen zu irgendeinem Messzeitpunkt einmal häufiger als bei den Vergleichspräparaten überschritten. Ein einheitliches Bild ergab sich nicht. Die höchste Rate der Schmerzintensitäten im Bereich von VAS ≥ 4 (in der Tabelle gelb hinterlegt) wurde in den ersten 6 postoperativen Stunden bei den-

jenigen Patienten gefunden, die die Kombinationstherapie bzw. Paracetamol erhalten hatten; danach überwogen meist die Patienten unter der Paracetamol- und der Parecoxib-Therapie. Die höchste Quote der Patienten, die über intensivere Schmerzereignisse berichteten (VAS  $\geq 6$ ; in der Tabelle blau hinterlegt), waren in den ersten 6 postoperativen Stunden etwas häufiger in der Gruppe des „Würzburger Schmerztropfs“ bzw. in der Parecoxib-Gruppe anzutreffen, danach betraf dies hauptsächlich Patienten der Paracetamol- bzw. der Parecoxib-Gruppe.

### 3.5.2 Häufigkeiten mittlerer und intensiverer Schmerzereignisse anhand verschiedener Schwellenwerte am Operationstag und am ersten postoperativen Tag

Abbildung 15 gibt eine Übersicht über den relativen Anteil der Patienten pro Untersuchungsgruppe, die an diesen beiden Tagen eine Schmerzstärke von mindestens VAS 4 auf der Visuellen Analogskala angegeben hatten.

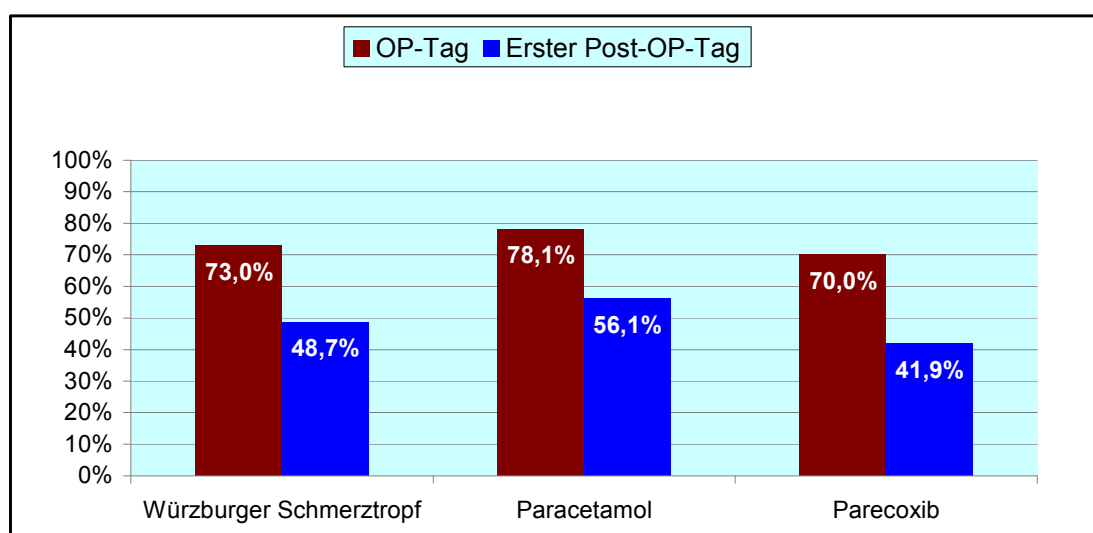


Abb. 15: Prozentuale Anzahl der Patienten, die am Operationstag bzw. am ersten postoperativen Tag Schmerzweite  $\geq$  VAS 4 angaben

Am Operationstag hatten weniger Patienten mit der Parecoxib-Behandlung die untere Schmerzschwelle (VAS  $< 4$ ) überschritten (70,0 %), als dies unter der

Behandlung mit der Kombinationstherapie (73,0 %) und Paracetamol (78,1 %) der Fall war.

Am ersten postoperativen Tag gaben noch 41,9 % der Patienten aus der Parecoxib-Gruppe, 48,7 % der Patienten aus der Gruppe der Kombinationstherapie und 56,1 % aus der Paracetamol-Gruppe Schmerzen oberhalb des genannten Schwellenwerts an.

Bis zum Ende des ersten postoperativen Tages sanken die Schmerzen bei 28,1 % der Patienten der Parecoxib-Gruppe, bei 24,3 % der Patienten der Paracetamol-Gruppe und bei 22,0 % der Patienten aus der Gruppe der Kombinationstherapie wieder auf ein Niveau unterhalb des Cut-Off-Wertes ab.

Zusammenfassend haben an beiden Tagen vergleichsweise am häufigsten die Patienten über mittelstarke oder starke Schmerzen geklagt, die mit Paracetamol behandelt wurden, während dies bei Patienten mit Parecoxib als Analgetikum am seltensten der Fall war.

Analog zur Abbildung 15 sind in nachfolgender Abbildung 16 die relativen Häufigkeiten oberhalb den Cut-Off-Wertes von VAS < 6 angegeben.

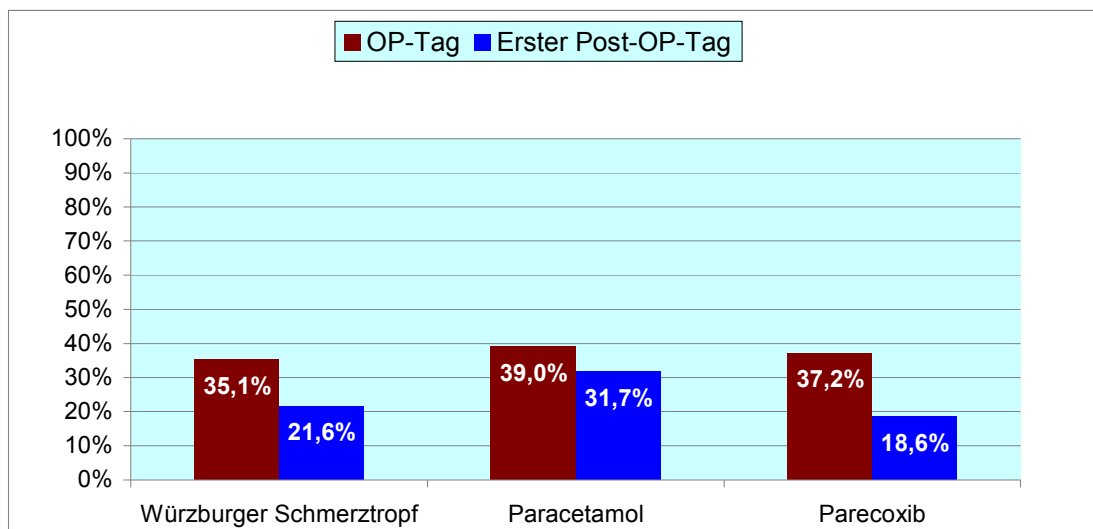


Abb. 16: Prozentuale Anzahl der Patienten, die am Operationstag bzw. am ersten postoperativen Tag Schmerzwerte von VAS  $\geq 6$  angaben

Weniger häufig wurde über stärkere Schmerzen am Operationstag von Patienten der Kombinationstherapie berichtet (35,1 %), als dies bei Patienten der Parecoxib- (37,2 %) und Paracetamol-Behandlungsgruppen (39,0 %) der Fall war.

Am ersten postoperativen Tag hingegen traten intensivere Schmerzereignisse seltener unter der Parecoxib-Therapie auf (18,6 %), gefolgt von Patienten, die den „Würzburger Schmerztropf“ (21,6 %) oder Paracetamol (31,7 %) erhalten hatten.

Im Vergleich zum Operationstag sanken die Schmerzen am ersten postoperativen Tag bei 18,6 % der Patienten der Parecoxib-Gruppe, 13,5 % der Patienten der Kombinationstherapie und 7,3 % der Patienten der Paracetamol-Gruppe wieder auf Intensitäten unterhalb des oberen Schwellenwertes ab.

Zusammenfassend hatten am Operationstag und am ersten postoperativen Tag die mit Paracetamol behandelten Patienten am häufigsten starke Schmerzen. Am Tag der Operation schnitt die Kombinationstherapie, am ersten postoperativen Tag die Parecoxib-Therapie vergleichsweise am besten ab.

### **3.6 Verbrauch von zusätzlicher analgetischer Bedarfsmedikation**

#### **3.6.1 Piritramidverbrauch (Operationstag)**

Im Anschluss an die Operation wurden die Patienten im Aufwachraum überwacht und verbrachten die erste Nacht auf der Intensivstation. Mittels PCA-Pumpe (Patient Controlled Anästhesia) konnten sich die Patienten für die Dauer der intensivmedizinischen Behandlung auf Knopfdruck 5 mg Piritramid als Bedarfsmedikation selbst applizieren, wobei eine Sperrzeit von 15 Minuten einprogrammiert und keine Basalrate voreingestellt worden war. Andere analgetische Bedarfsmedikamente wurden nicht verabreicht.

Die durchschnittlichen Mengen an appliziertem Piritramid sind in nachfolgender Abbildung 17 dargestellt.

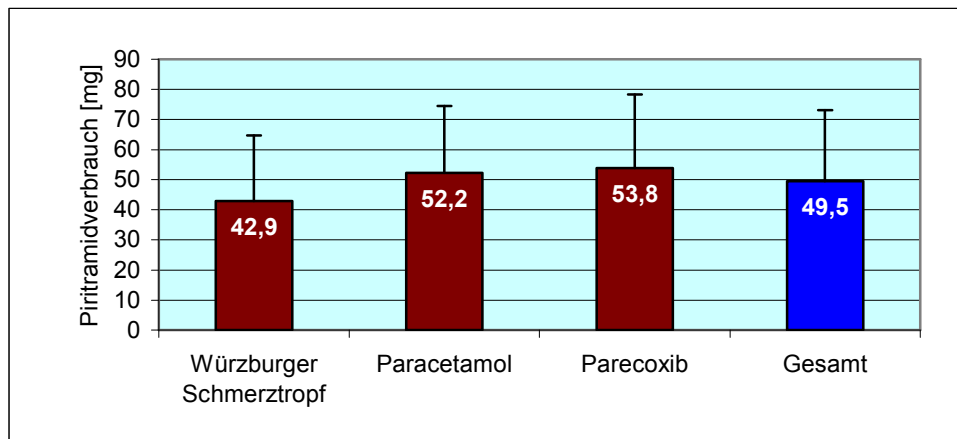


Abbildung 17: Durchschnittlicher Piritramidverbrauch am Operationstag

Im Durchschnitt hatte sich jeder Studienteilnehmer am Operationstag 49,5 mg Piritramid ( $\pm 23,6$  mg) zusätzlich zur Studienmedikation verabreicht. 119 der 121 Patienten injizierten sich das Schmerzmittel; dies entspricht einer Quote von 98,3 %. Der Mittelwert der Dosis pro Anwender lag bei 50,3 mg  $\pm 22,9$  mg; die PCA-Pumpe wurde demnach an beiden Tagen durchschnittlich 10-mal betätigt. Der Medianwert pro Anwender betrug 46,0 mg. In dem Studienarm „Würzburger Schmerztropf“ waren die Dosen tendenziell geringer (42,85 mg  $\pm 21,9$  mg), als bei den Vergleichsgruppen mit der Paracetamol-Therapie (52,22 mg  $\pm 22,3$  mg) bzw. der Parecoxib-Therapie (53,83 mg  $\pm 24,5$  mg). Diese Unterschiede erreichten jedoch kein Signifikanzniveau ( $p = 0,084$ ).

### 3.6.2 Tramadolverbrauch (1. und 2. postoperativer Tag )

Die Patienten konnten am ersten und zweiten postoperativen Tag als analgetische Bedarfsmedikation Tramadol in Standard- oder retardierter Applikationsform zur oralen Einnahme anfordern. Von den 121 Studienteilnehmern machten 52 davon Gebrauch, dies entspricht einer Rate von 43,0%.

Patienten mit der Kombinationstherapie forderten in 16,2 % der Fälle (n = 6), mit der Paracetamol- in 43,9 % der Fälle (n = 18) und mit der Parecoxib-Therapie in 65,1 % der Fälle (n = 28) zusätzliches Tramadol an.

In Abbildung 18 werden der durchschnittliche sowie der auf die einzelnen Studienarme bezogene Verbrauch von Tramadol dargestellt.

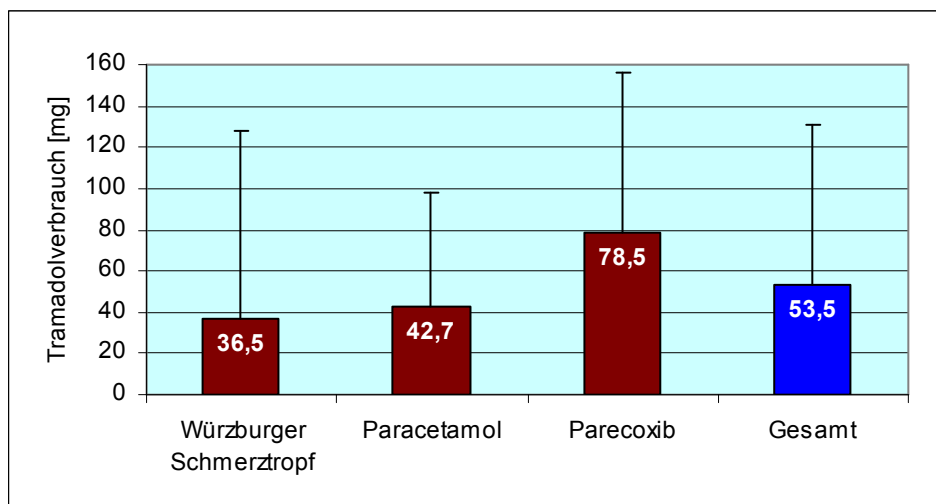


Abbildung 18: Tramadolverbrauch am 1. und 2. postoperativen Tag

Den geringsten Bedarf an zusätzlichem Tramadol hatten die Patienten aus der Gruppe der Kombinationstherapie (36,5 mg  $\pm$  92,0 mg), gefolgt von denen der Paracetamol-Gruppe (42,7 mg  $\pm$  55,1 mg) und der Parecoxib-Gruppe (78,5 mg  $\pm$  77,9 mg). Auch hier war trotz deutlicher Tendenz zu höheren Verbrauchswerten bei den mit Parecoxib behandelten Studienteilnehmern kein signifikanter Gruppenunterschied zu verzeichnen ( $p = 0,164$ ).

Einen Überblick über die individuellen Dosen pro Studienarm sowie den mittleren Bedarf pro Patient, der eine analgetische Zusatzmedikation angefordert hatte, geben die nachfolgenden Tabellen 8-10.

Kombinationstherapie („Würzburger Schmerztröpf“)						
Bedarfs-medikation	150 mg Tramadol	225 mg Tramadol	300 mg Tramadol	375 mg Tramadol	100 mg Tramadol retardiert.	2 x 100 mg Tramaldol retardiert
Anzahl Patienten	1	1	1	1	1	1
Verbrauch Tramadol	Absolut (alle Dosen)		1350 mg			
	Mittelwert pro Patient		225 mg	SD: 100 mg	Median: 212 mg	
	Mittelwert Studienarm		36,5 mg	SD: 92,0 mg		

Tab. 8: Tramadolverbrauch am 1. und 2. postoperativen Tag: Anzahl Patienten pro Tramadol-Dosis sowie Absolut-, Mittel- und Medianwerte

Paracetamol-Therapie					
Bedarfs-medikation	50 mg Tramadol	75 mg Tramadol	100 mg Tramadol	150 mg Tramadol	100 mg Tramadol retardiert
Anzahl Patienten	5	2	2	5	4
Verbrauch Tramadol	Absolut (alle Dosen)		1750 mg		
	Mittelwert pro Patient		97,2 mg	SD: 39.2 mg	Median: 100 mg
	Mittelwert Studienarm		42,7 mg	SD: 55,1 mg	

Tab. 9: Tramadolverbrauch am 1. und 2. postoperativen Tag: Anzahl Patienten pro Tramadol-Dosis sowie Absolut-, Mittel- und Medianwerte

Parecoxib-Therapie							
Bedarfs-medikation	50 mg Tramadol	62,5 mg Tramadol	75 mg Tramadol	100 mg Tramadol	150 mg Tramadol	187,5 mg Tramadol	225 mg Tramadol
Anzahl Patienten	3	3	5	2	2	2	1
Ausweich-medikation	100 mg Tramadol retardiert	2x100 mg Tramadol retardiert	3x100 mg Tramadol retardiert	100 mg Tramadol retardiert + 62,5 mg Tramadol			
Anzahl Patienten	5	3	1	1			
Verbrauch Tramadol	Absolut (alle Dosen)		3375 mg				
	Mittelwert pro Patient		120,5 mg	SD: 64,7 mg		Median: 100 mg	
	Mittelwert Studienarm		78,5 mg	SD: 77,9 mg			

Tab. 10: Tramadolverbrauch am 1. und 2. postoperativen Tag: Anzahl Patienten pro Tramadol-Dosis sowie Absolut-, Mittel- und Medianwerte

### 3.7 Dauer bis zum Erreichen der 90°-Flexion des operierten Kniegelenks

Nach durchschnittlich 8½ Tagen ( $8,5 \text{ d} \pm 2,7 \text{ d}$ ) waren die Studienteilnehmer wieder in der Lage, das operierte Kniegelenk rechtwinklig abzubiegen (Abb. 19). Signifikante Gruppenunterschiede bestanden nicht ( $p = 0,944$ ). Unter der Parecoxib-Therapie dauerte es etwas weniger lange ( $8,3 \text{ d} \pm 2,8 \text{ d}$ ) als unter der Kombinationstherapie ( $8,6 \text{ d} \pm 2,1 \text{ d}$ ) und der Paracetamol-Therapie ( $8,7 \text{ d} \pm 3,4 \text{ d}$ ).

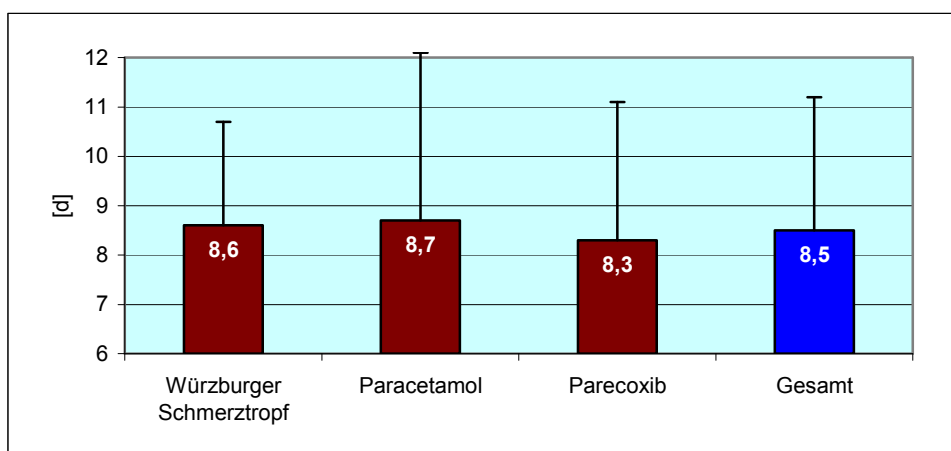


Abb. 19: Anzahl der Tage, bis die 90°-Flexion des operierten Kniegelenks erreicht wurde

### 3.8 Studienabbrüche (Drop-outs)

23 Patienten (19,0 %) beendeten die Studie vorzeitig (siehe Abb. 20).

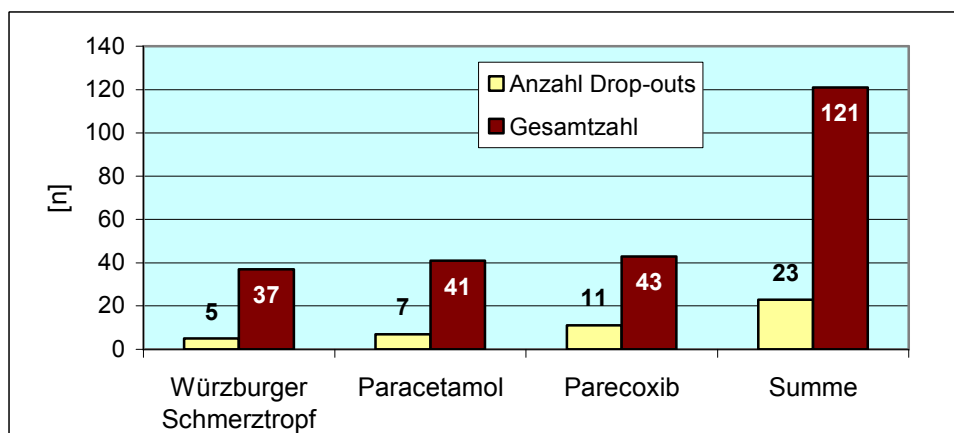


Abb. 20: Häufigkeiten von Drop-outs (absolute Anzahl)



Die geringste Anzahl an Studienabbrechern fanden wir unter der Behandlung mit der Kombinationstherapie („Würzburger Schmerztröpfchen“: 5/37; 13,5 %). Häufiger war dies beim Paracetamol der Fall (7/41; 17,1 %), noch häufiger beim Parecoxib (11/43; 25,6 %). Eine statistische Signifikanz erreichte der Gruppenunterschied jedoch nicht ( $p = 0,116$ ). In der letzten Gruppe schied ein Patient am ersten postoperativen Tag aus, nachdem durch abweichende Dosierung der Medikation eine Verletzung des Studienprotokolls eingetreten war. Alle übrigen Drop-outs sind auf eine insuffiziente Schmerzreduktion oder Nebenwirkungen zurückzuführen.

Am Operationstag brachen 10 Patienten die Studie ab: 3 Patienten, die die Kombinationstherapie erhalten hatten (2 wegen Übelkeit, 1 wegen Hypotension), 4 Patienten, die mit Paracetamol (3 wegen unzureichender analgetischer Wirkung, 1 wegen Übelkeit) und 3 Patienten, die mit Parecoxib (2 wegen unzureichender analgetischer Wirkung, 1 wegen Übelkeit) behandelt worden waren.

Am ersten postoperativen Tag beendeten ebenfalls 10 Patienten die Studie vorzeitig: 2 Teilnehmer aus der Gruppe des „Würzburger Schmerztröpfchens“ (wegen Übelkeit), 2 Teilnehmer aus der Gruppe mit Paracetamol als Studienmedikation (1 wegen unzureichender analgetischer Wirkung, 1 wegen Übelkeit) und 6 Teilnehmer aus der Gruppe mit Parecoxib als Studienmedikation (5 wegen unzureichender analgetischer Wirkung, 1 wegen Übelkeit).

Am zweiten postoperativen Tag kam es zu 2 weiteren Studienabbrüchen: ein mit Paracetamol behandelter Patient (wegen akuter Dyspnoe) und ein mit Parecoxib behandelter Patient (unzureichende analgetische Wirkung).

### **3.9 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Nebenwirkungen)**

47 der 121 Patienten beklagten unerwünschte Arzneimittelwirkungen (38,9 %), wobei insgesamt kein signifikanter Gruppenunterschied ( $p = 0,626$ ) zu verzeichnen war.

In allen drei Studienarmen kam es am häufigsten zu Übelkeit und Erbrechen. So litten 40,6% der Patienten der Kombinationstherapie, 36,7 % der Patienten der Paracetamol- und 25,6 % der Parecoxib-Therapie unter Übelkeit. Erbrechen mussten 36,7 % der mit Paracetamol, 32,4 % der mit der Kombination und 18,6 % der mit Parecoxib behandelten Patienten. Bei jeweils 3 Patienten der Kombinationstherapie (8,1 %) und der Paracetamol-Behandlung (7,3 %) trat Schwindel auf, über den kein Patient unter der Parecoxib-Therapie berichtet hatte. Harnretention und Bradykardie traten bei jeweils 1 Patienten (2,3 %) auf. Beide hatten Parecoxib als Schmerzmedikation erhalten.

Insgesamt war die Nebenwirkungsrate bei Patienten der Kombinationstherapie höher (n = 26; 70,2 %) als bei Patienten, die mit Paracetamol (n = 26; 63,4 %) oder Parecoxib (n = 20; 46,5 %) behandelt wurden.

Parecoxib erwies sich in unserer Untersuchung als das am besten verträgliche Analgetikum.

In Abbildung 21 und Tabelle 11 sind die Häufigkeiten sowie die absolute Anzahl der Patienten mit Nebenwirkungen dargestellt.

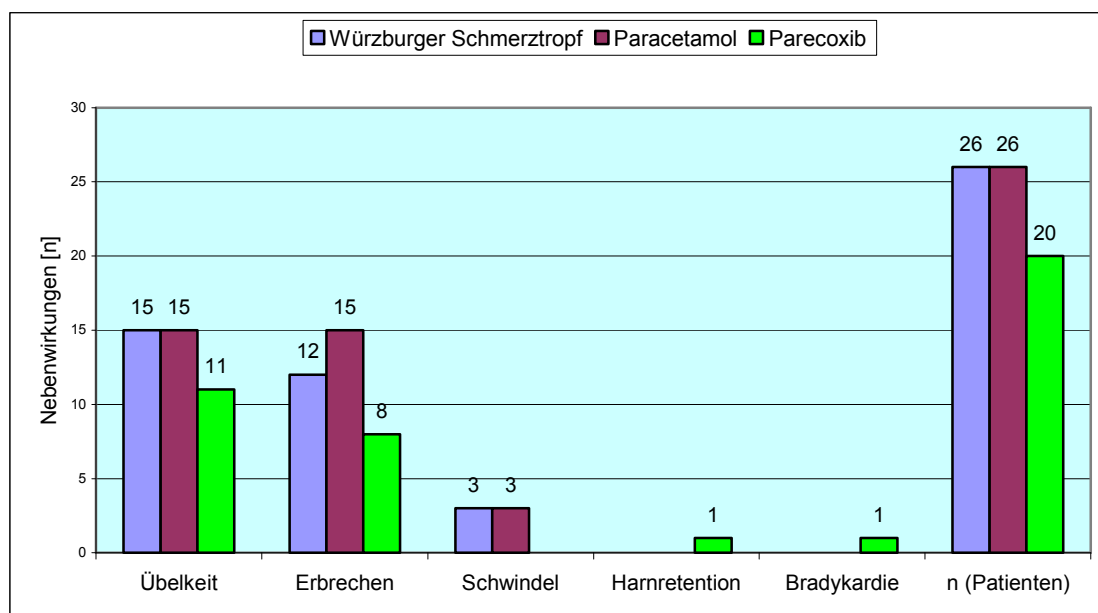


Abb. 21: Nebenwirkungsarten und -häufigkeiten im Verlauf der analgetischen Behandlung

<b>Nebenwirkung (NW)</b>	<b>Würzburger Schmerztropf (n=37)</b>	<b>Paracetamol (n=41)</b>	<b>Parecoxib (n=43)</b>
Übelkeit: n (%)	15 (40,6)	15 (36,7)	11 (25,6)
Erbrechen: n (%)	12 (32,4)	15 (36,7)	8 (18,6)
Schwindel: n (%)	3 (8,1)	3 (7,3)	0
Harnretention: n (%)	0	0	1 (2,3)
Bradykardie: n (%)	0	0	1 (2,3)
Patienten mit NW: n (%)	26 (70,2)	26 (63,4)	20 (46,5)

Tab. 11: Nebenwirkungen im Verlauf der analgetischen Behandlung

### 3.10 Patientenbefragung zur schmerzbedingten Mobilitätseinschränkung

Nicht alle Patienten konnten an den drei Untersuchungstagen Angaben hierzu machen. Die Prozentangaben beziehen sich auf die tatsächlich erhobenen Daten. In den Abbildungen 22 - 24 wird der Ausprägungsgrad der Mobilitätseinbußen entsprechend unserer 5 Punkte umfassenden Skala aufgeführt. Die unter den Abbildungen befindlichen Tabellen enthalten die absoluten Häufigkeiten sowie die Anzahl der Patienten, die zum Untersuchungszeitpunkt nicht geantwortet haben.

Am Operationstag (siehe Abb. 22) wurden schmerzbedingte Bewegungseinschränkungen nur in seltenen Fällen wahrgenommen. So gaben lediglich 6 Patienten (5,4 %) an, sich ausgeprägt in ihrer Beweglichkeit behindert gefühlt zu haben, die meisten Studienteilnehmer berichteten über nur geringfügige (n = 10; 9,1 %) oder gar keine Einschränkungen (n = 94; 85,5 %). Die Gruppenunterschiede erreichten kein Signifikanzniveau (p = 0,771).

Am ersten postoperativen Tag (siehe Abb. 23) gaben ebenso die meisten Patienten an, keine (n = 80; 79,2 %) oder nur sehr geringfügig ausgeprägte (n = 9; 8,9 %) Einschränkungen verspürt zu haben. 5 Patienten aus der Gruppe der Kombinationstherapie (15,2 %), 5 Patienten aus der Paracetamol-Gruppe (14,3 %) und 2 Patienten aus der Parecoxib-Gruppe (6,1 %) klagten über eine

deutliche bis völlige Reduktion ihrer Mobilität. Ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied bestand nicht ( $p = 0,341$ ).

Auch am zweiten postoperativen Tag (siehe Abb. 24) wirkten sich bei den meisten Patienten die Schmerzen nicht ( $n = 85$ ; 86,7 %) oder nur marginal ( $n = 5$ ; 5,1%) auf die Beweglichkeit aus. Deutliche Einschränkungen bis hin zur Bewegungslosigkeit traten unter der Kombinationsbehandlung häufiger auf ( $n = 6$ ; 18,8 %) als unter der Behandlung mit Parecoxib ( $n = 2$ ; 6,3 %), jedoch ohne signifikanten Gruppenunterschied ( $p = 0,519$ ). Im Studienarm der Paracetamol-Therapie gab es an diesem Tag keine ausgeprägteren Bewegungseinschränkungen mehr.

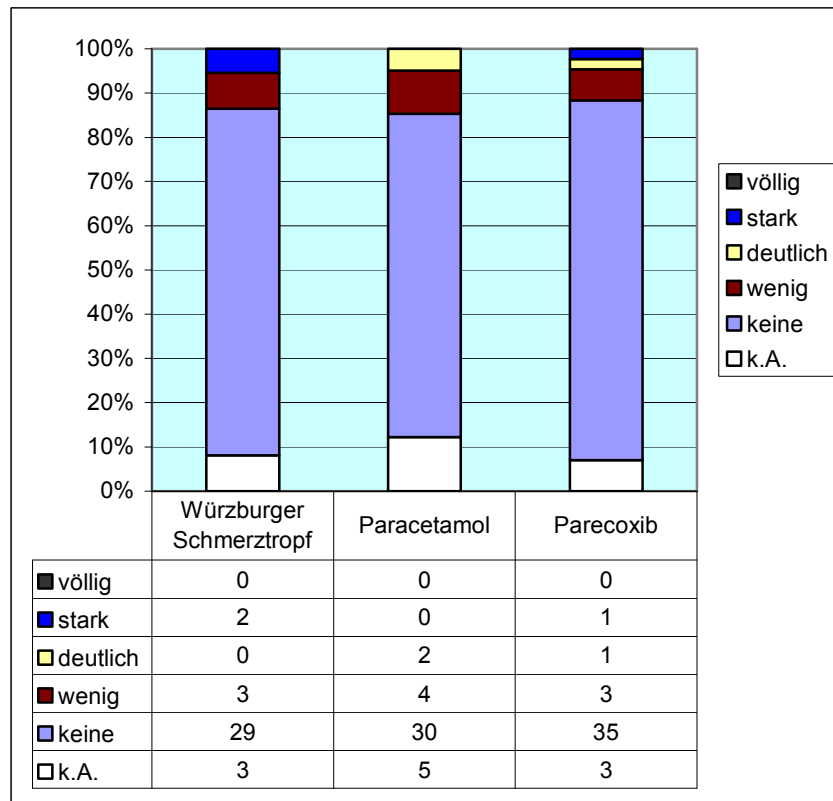


Abb. 22: Schmerzbedingte Mobilitätseinschränkungen am Operationstag

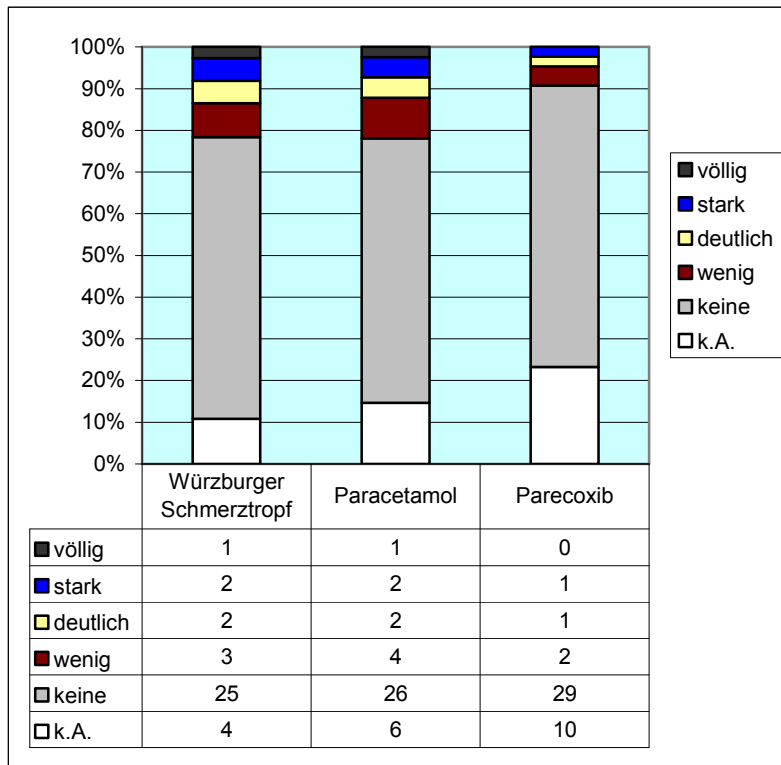


Abb. 23: Schmerzbedingte Mobilitätseinschränkungen am 1. postoperativen Tag

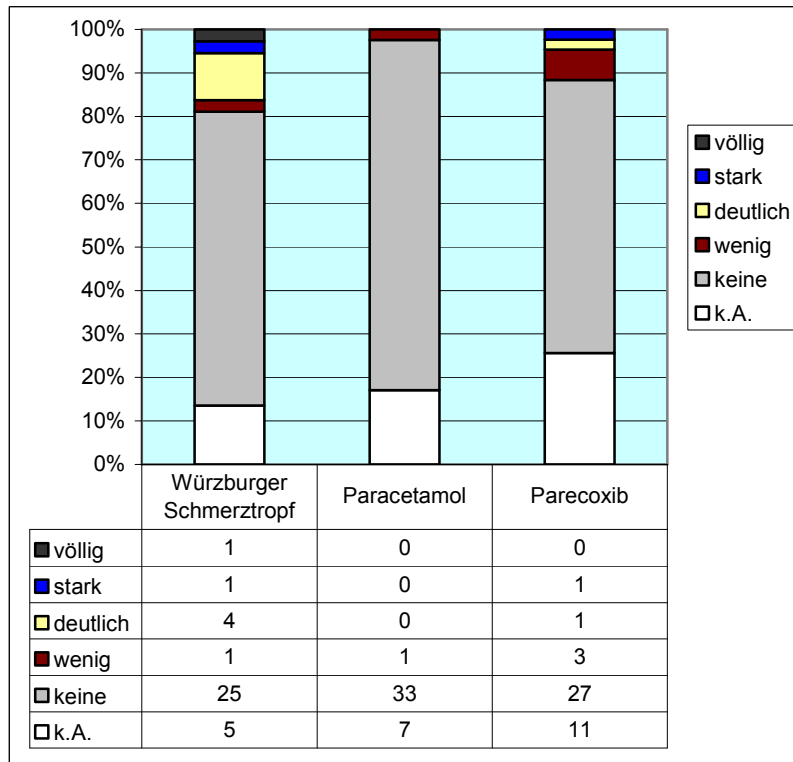


Abb. 24: Schmerzbedingte Mobilitätseinschränkungen am 2. postoperativen Tag

### 3.11 Zufriedenheit der Patienten mit dem schmerztherapeutischen Regime

#### 3.11.1 Zufriedenheit mit der schmerztherapeutischen Betreuung

Die Patienten unserer Studie äußerten sich insgesamt sehr positiv über die schmerztherapeutische Betreuung. Am 3. Tag nach dem Eingriff gaben dies bei direkter Befragung 100 % aus der Gruppe des „Würzburger Schmerztropfes“ und 90,7 % der mit Parecoxib bzw. 90,2 % der mit Paracetamol Behandelten an (siehe Abb. 25). Die Beantwortung dieser Frage erfolgte neben einem „ja“ oder „nein“ in offener Form.

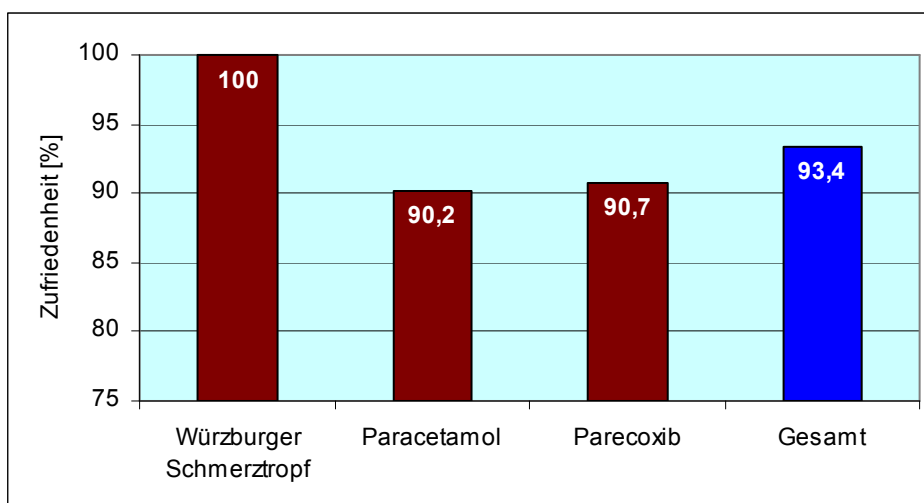


Abb. 25: Zufriedenheit der Patienten (%) mit dem schmerztherapeutischen Regime

Aus der Gruppe der Kombinationstherapie (n = 37) gaben 15 Patienten an, sich besonders gut betreut gefühlt zu haben, ebenfalls 15 Patienten betonten die gute analgetische Wirksamkeit der Medikamente. Weitere 6 Patienten gaben an, völlig schmerzfrei gewesen zu sein, 1 Teilnehmer hob besonders die Anwendung der PCA-Pumpe positiv hervor.

14 der mit Paracetamol behandelten Studienteilnehmer nannten die gute Betreuung als Hauptgrund ihrer Zufriedenheit, 13 Patienten äußerten sich positiv über die analgetische Wirkung, 7 Patienten hatten ihren Angaben nach gar

keine Schmerzen und 3 Patienten lobten den Einsatz der PCA-Pumpe. Die Patienten, die sich unzufrieden äußerten, gaben die mangelnde analgetische Effizienz (n = 3) bzw. Schwierigkeiten bei der Anwendung der PCA-Pumpe (n = 1) als Grund hierfür an.

Von den 43 mit Parecoxib behandelten Patienten hoben 17 die gute Betreuung besonders hervor. 10 Patienten lobten die gute analgetische Wirkung, 7 Patienten äußerten völlige Schmerzfreiheit und 5 Patienten waren aufgrund des Einsatzes der PCA-Pumpe besonders zufrieden. 4 Patienten äußerten sich negativ: 3 hiervon wegen mangelhafter analgetischer Wirkung und 1 Patient aufgrund seines Eindrucks, als „Versuchskaninchen“ gedient zu haben.

Die drei Studienarme zusammengefasst gaben 46 Patienten die gute stationäre Betreuung als Hauptgrund ihres positiven Urteils an, während die analgetische Effizienz nur bei 38 Patienten die wichtigste Rolle gespielt hat.

### 3.11.2 Zufriedenheit über die erreichte Schmerzreduktion

Am 3. postoperativen Tag befragten wir unsere Patienten speziell über das Ausmaß der Schmerzlinderung anhand einer 5-Punkte-Skala. 98 Patienten (81,0 %) waren bereit, hierzu Angaben zu machen. Die Prozentangaben beziehen sich auf die tatsächlich erhobenen Daten pro Untersuchungsarm (siehe Abb. 26).

21 der mit Paracetamol behandelten Patienten (61,2 %) und jeweils 19 Patienten der anderen Teilnehmergruppen (59,4 %) gaben an, dass ihre Schmerzen „stark“ oder „vollständig“ gebessert worden waren. Eine „deutliche“ Schmerzreduktion konnte bei etwas über einem Drittel (34,3%; n = 11) der Patienten aus der Parecoxib-Gruppe erzielt werden, etwas geringer waren die Werte der Paracetamol-Gruppe (32,3 %; n= 11) und der Gruppe der Kombinationstherapie (31,2 %; n = 10). Eine nur geringe analgetische Wirkung gaben 3 Patienten an, die den „Würzburger Schmerztropf“ erhalten hatten (9,4 %), während dies bei jeweils 2 Patienten unter der Paracetamol- (5,9 %) bzw. der Parecoxib-Therapie (6,2 %) der Fall war. Keiner der Patienten berichtete über eine vollkommene

Wirkungslosigkeit der analgetischen Therapie. Ein signifikanter Gruppenunterschied bestand nicht ( $p = 0,572$ ).

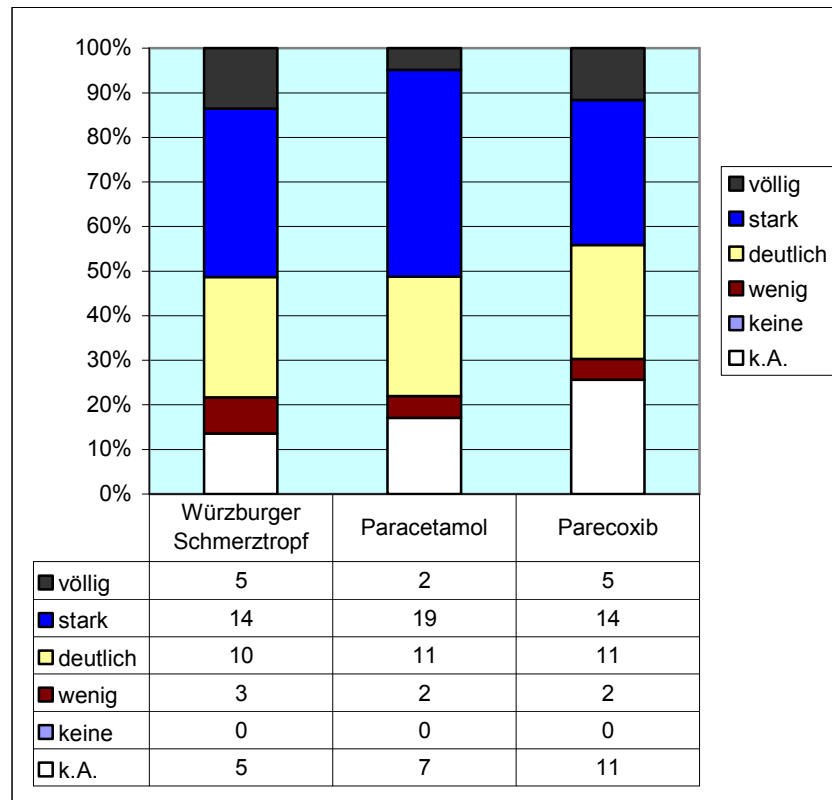


Abb. 26: Retrospektive Patienteneinschätzung der Schmerzreduktion



## **4. Diskussion**

### **4.1 Allgemeine Gesichtspunkte**

Die ansteigenden Operationszahlen, die wachsende Komplexität von Operationen und die stetig sinkende Anzahl der stationären Aufenthaltstage setzen hohe Anforderungen an eine adäquate postoperative Schmerzbehandlung. Dabei werden von der Therapie nicht nur eine hohe Effektivität gefordert, sondern auch deren einfache Handhabung, Sicherheit und eine möglichst geringe Nebenwirkungsrate [43]. Der immer höhere Anteil älterer Patienten, die hierdurch zu berücksichtigenden Komorbiditäten und veränderte Metabolisierung von Pharmaka verstärken diese Anforderungen zusätzlich.

Europäische Umfragen und Studien belegen, dass trotz Fortschritten in der postoperativen Schmerzbehandlung eine große Anzahl von Patienten an starken Schmerzen leidet [44]. Eine Studie von Kuhn et al. zeigte, dass 40 % der Patienten die postoperative Phase als sehr schmerzhaft empfinden [45]. Dies stellt nicht nur eine psychische Belastung dar, sondern geht auch mit somatischen Komplikationen einher. So sind pulmonale und gastrointestinale Dysfunktionen, Kreislauf- und Harnwegsbeschwerden, sowie Beeinträchtigungen des Metabolismus und der Muskelfunktion sowie eine erhöhte Thromboseneigung nachgewiesen worden. [44].

Lange Zeit war es Standard, postoperativ hohe Dosen an Opioiden zu verabreichen, was zum Auftreten zahlreicher unerwünschter Arzneimittelwirkungen geführt hat. Atemdepression, Verminderung der Magen-Darm-Motilität, Übelkeit, Erbrechen, Blutdruckabfall, Histaminfreisetzung mit Pruritus oder muskuläre Hypotonie können hier exemplarisch genannt werden. Zudem werden Opiode rasch eliminiert und weisen eine Toleranzentwicklung auf [8]. Die Patienten müssen nach der Applikation opioidhaltiger Analgetika von geschultem Personal beobachtet werden.

Daher wurden Strategien entwickelt, um die unerwünschten Wirkungen der Schmerztherapie zu reduzieren und das postoperative Schmerzmanagement zu verbessern. Das von Kehlet und Dahl vorgeschlagene multimodale Schmerztherapiekonzept [9] geht davon aus, dass eine Kombination aus verschiedenen

Analgetikaklassen hierfür geeignet ist. Für die perioperative Phase der Schmerztherapie wird dabei eine intravenöse Applikation des Analgetikums bevorzugt, da diese sowohl bei nicht kooperativen Patienten angewandt werden kann als auch eine gute Steuerbarkeit aufweist.

Die Kombinationstherapie aus Tramadol, Metamizol und einem Antiemetikum ist in den chirurgischen Kliniken in Deutschland zur postoperativen Schmerzbehandlung weit verbreitet. Seit der Erstbeschreibung im Jahre 1986 durch Krimmer und Mitarbeitern in Würzburg [24], wird diese Kombination auch als „Würzburger Schmerztropf“ bezeichnet. Sie zeichnet sich durch ihre gute Wirkung und ihre einfache Handhabbarkeit aus, spezielle Schulungen des Personals sind nicht erforderlich. Eine intensivmedizinische Überwachung ist nicht notwendig, weswegen die Kombinationstherapie sehr gut auf peripheren Stationen eingesetzt werden kann [24].

Die Einführung selektiver Cox-2-Hemmer (Coxibe) auf dem Gebiet der nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) stellte eine wesentliche Verbesserung der Therapiemöglichkeiten dar. Zahlreiche Studien zeigen, dass die Coxibe eine hohe antiphlogistische und analgetische Potenz aufweisen, während die Bildung von protektiven Prostaglandinen weitgehend unbeeinflusst bleibt. [46]. Die analgetische Wirkung des Parecoxib setzt nach i.v.-Applikation innerhalb weniger Minuten ein, was das Risiko der Chronifizierung von Schmerzen reduziert. Die Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten ist gering [47].

Alle nichtsteroidalen Antirheumatika weisen eine ähnliche analgetische Potenz auf wie das niedrigpotente Opioid Tramadol, insofern die Dosierung ausreichend ist [48]. Unterschiede zeigten sich jedoch in der Wirkdauer. Diese ist bei den Coxiben länger (12-24 h vs. < 8 h). Leider wurden diese Befunde bislang nur bei Patienten nach kieferchirurgischen Eingriffen erhoben und können daher nicht uneingeschränkt auf chirurgische Eingriffe der Extremitäten übertragen werden [48]. Die Befunde zu Paracetamol weisen darauf hin, dass die analgetische Wirkung nach verschiedenen chirurgischen Eingriffen unterschiedlich stark ausfällt [48]. In einer Studie konnte eine leichte Überlegenheit von Parecoxib gegenüber Proparacetamol in den ersten 12 Stunden nach einer

Leistenhernienoperation gezeigt werden [29]. In den aktuellen Leitlinien der Deutsche Interdisziplinären Vereinigung für Schmerztherapie (letzte Aktualisierung vom 20.4.2009) wird die postoperative Applikation von Nichtopiodiden empfohlen, wobei keine Substanzklasse explizit als Mittel der Wahl genannt wird [1]. Die Auswahl des oder der Präparate sollte „von der Bewertung des individuellen Patientenrisikos und bestehender Kontraindikationen abhängen“. In einer Placebo-kontrollierten Untersuchung erwiesen sich die Cox-2-Inhibitoren als effektiv; es wurden niedrigere Schmerzintensitäten und ein geringerer Opioidkonsum nachgewiesen. Zudem konnte ein klinisch besseres Bewegungsausmaß in der Interventionsgruppe festgestellt werden.

Gerade in der Orthopädie sollte eine rasche Mobilisation der Patienten auch nach stark schmerzhaften Eingriffen angestrebt werden [16]. Daher ist eine suffiziente Schmerztherapie unabdingbar, da eine wirkungsvolle postoperative Schmerzbehandlung Voraussetzung für eine rasche Mobilisierung des Patienten ist. Rekonvaleszenzdauer und die Dauer des stationären Aufenthalts können so verkürzt und die Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung insgesamt verbessert werden. Zudem wird das Risiko weiterer Komplikationen wie nosokomialer Infektionen reduziert [46].

Regionale Katheterverfahren gelten als Anästhesieverfahren der ersten Wahl, insbesondere bei multimorbiden Patienten [49]. Angster bezeichnet diese als „konkurrenzlos hervorragende Analgesie“. Während eine „single shot“ Regionalanästhesie zeitlich eng begrenzt wirkt, wird mit Hilfe des Katheterverfahrens eine postoperative Schmerztherapie über Tage möglich [49]. Die Applikation und die postoperative Pflege der „Schmerzkatheter“ erfordern neben erfahrenen Ärzten auch geschultes Personal [49]. Regionalanästhetisch behandelte Patienten leiden postoperativ weniger unter Müdigkeit, Muskelschwäche, Übelkeit und Erbrechen (PONV), sind rascher mobilisierbar und geben eine höhere Zufriedenheit mit der Therapie an als Patienten nach einer Allgemeinanästhesie [16].

In unserer Untersuchung haben wir uns auf die parenterale Schmerztherapie beschränkt. Bislang liegen keine Untersuchungsergebnisse vor, die die Überlegenheit bestimmter Substanzklassen eindeutig belegen könnten. Wir verglichen

die analgetische Wirkung, die Verträglichkeit, die Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen zweier parenteral applizierbarer NSAR (Parecoxib, Paracetamol) mit einer im Hause gebräuchlichen Kombinationstherapie („Würzburger Schmerztröpf“) aus einem NSAR (Metamizol), einem niedrigpotenten Opioid (Tramadol) und einem Antiemetikum (Dimenhydrinat) bei Patienten nach Einsatz einer Kniegelenks-Totalendoprothese. Die Patienten wurden zu ihrem Schmerzempfinden und ihrer Zufriedenheit mit den eingesetzten peri- und postoperativen Schmerztherapien intensiv mittels standardisierter Fragebögen befragt. Erwies sich die Schmerzbehandlung zu irgendeinem Zeitpunkt als unzureichend, stand zusätzlich zur Studienmedikation eine dem postoperativen Verlauf angepasste Ausweichtherapie zur Verfügung.

## **4.2 Diskussion der Ergebnisse**

Insgesamt wurden 121 Patienten von Mai 2004 bis Januar 2005 operativ mit einer Kniegelenksendoprothese versorgt (69 Patienten rechtsseitig, 52 Patienten linksseitig).

Bei der Beurteilung des allgemeinen Gesundheitszustandes mithilfe der ASA-Klassifikation konnten keine gravierenden Unterschiede innerhalb der Patientenklientel nachgewiesen werden.

Die den verschiedenen Schmerztherapien zugeteilten Patientengruppen wiesen keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich der verwendeten Narkoseart, Narkosedauer und Operationsdauer auf.

### **4.2.1 Analgetische Effizienz und Verbrauch an zusätzlichen Schmerzmitteln**

Als objektiver Messparameter des postoperativen Schmerzempfindens wurde in unserer Untersuchung der zusätzliche Verbrauch an Analgetika im Sinne einer Ausweichmedikation herangezogen. Zusätzlich zur Studienmedikation wurde bei Bedarf während der postoperativen intensivmedizinischen Überwachungsphase (max. 24 Stunden) Piritramid über eine PCA-Pumpe appliziert. Die Pati-

entengruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich des Piritramid-Verbrauchs; die Wirksamkeit der Studienmedikamente war demnach vergleichbar.

Dies deckt sich mit Ergebnissen der Studie von Zhou et al. (2001), die die parenterale Applikation von Proparacetamol mit Ketorolac bei Patienten nach größeren orthopädischen Eingriffen verglichen und keine signifikanten Wirkunterschiede feststellen konnten [50]. In einer anderen Studie von Watcha et al. aus dem Jahr 2003 wurde bei direktem Vergleich zweier verschiedener Cox-2-Hemmer mit Paracetamol hingegen eine signifikant unterschiedliche analgetische Potenz anhand des Verbrauch zusätzlicher Ausweichmedikation ermittelt. Einschränkend muss jedoch festgestellt werden, dass die Studienmedikation nur präoperativ und oral appliziert wurde [51]. In einer Studie von Beaussier et al. zeigten Patienten nach Inguinalhernienoperationen, die 40 mg Parecoxib erhielten, einen niedrigeren Verbrauch an oralem Morphin innerhalb der ersten zwölf Stunden nach der Operation im Vergleich zu Patienten, die Proparacetamol erhielten. Die Unterschiede im Morphinverbrauch erreichten allerdings kein Signifikanzniveau. Die Dosierung von Paracetamol betrug in dieser Studie ca. 30 mg/kg KG [29], lag also deutlich unter der empfohlenen Dosis.

Am ersten postoperativen Tag - nach der Verlegung auf periphere Stationen - konnten die Patienten Tramadol als Bedarfsmedikation anfordern. Dies geschah bei den Teilnehmern der Untersuchungsgruppe, die den „Würzburger Schmerztropf“ erhielten, tendenziell seltener als bei Teilnehmern aus der Parecoxib- oder Paracetamol-Gruppe. Eine statistische Signifikanz konnte jedoch nicht ermittelt werden. Die Teilnehmer der Parecoxib- und Paracetamol-Gruppen unterschieden sich kaum hinsichtlich der Bedarfsmedikation.

Da der „Würzburger Schmerztropf“ bereits Tramadol enthält, könnte ein analgetisch wirksamer Plasmaspiegel bereits hierdurch oder nach geringeren zusätzlichen Gaben erreicht worden sein und so den geringeren zusätzlichen Bedarf erklären. Dies legt nahe, dass eine zusätzliche Gabe eines Opioid-Analgetikums generell sinnvoll ist. Zu diesem Schluss kommt auch Brennan in seiner Übersichtsarbeit aus dem Jahre 2007 [52].

In einer Studie von Stamer und Henn aus dem Jahr 2000 wurde der „Würzburger Schmerztropf“ mit der i.v. PCA verglichen. Die Würzburger Kombinations-therapie erwies sich als gute Alternative, insofern die Schmerzen länger andau-erten und ohne große Intensitätsschwankungen auftraten. Die Mehrzahl der Patienten würde jedoch die PCA bevorzugen [53], wohl aufgrund der Möglich-keit, aktiv auf die Therapie Einfluss nehmen zu können. Dies ist aber nur bei entsprechenden kognitiven und kooperativen Fähigkeiten möglich. Auch in einer anderen Studie zeigte der „Würzburger Schmerztropf“ eine gute Effekti-vität bei der Behandlung postoperativer Schmerzzustände. Die Autoren emp-fahlen jedoch während der ersten beiden Stunden nach dem Eingriff die zusätz-liche Gabe von Piritramid. Dies deckt sich mit unseren Ergebnissen. In der post-operativen Phase benötigten sämtliche Patienten per PCA-Pumpe ebenfalls Pi-ritramid, womit eine gute analgetische Wirkung erreicht werden konnte. Das Kosten-Nutzen-Risiken-Verhältnis schätzen die Autoren als sehr gut ein [54].

In einer kontrollierten randomisierten Studie konnten Remy et al. 2005 belegen, dass Paracetamol den Verbrauch an Opioiden signifikant senkt, nicht jedoch deren unerwünschte Arzneimittelwirkungen [55]. Bereits 1998 beschrieb Schug die postoperative Kombinationsbehandlung von Paracetamol mit Opioiden als wirksame und sinnvolle Maßnahme [56]. Die Patienten unserer Studie, die Paracetamol und Piritramid erhalten hatten, bestätigten ebenfalls deren gute analgetische Wirksamkeit, die sich aber nicht signifikant von den der beiden anderen Analgetika unterschied.

Nach einer randomisierten, doppelblinden Studie zeigte sich Tramadol besser analgetisch wirksam als Metamizol und Paracetamol, jedoch überwogen Ne-benwirkungen wie Übelkeit stark (siehe 4.2.3) [57].

NSAR und Paracetamol sind nach der Untersuchung von Hyllested et al. (2002) in ihrer analgetischen Effizienz nahezu identisch, lediglich bei wenigen operati-ven Eingriffen, wie z.B. bei kieferchirurgischen Eingriffen, zeigten sich die NSAR dem Paracetamol überlegen [58].

In unserer Untersuchung konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der analgetischen Wirkung von Perfalgan® und Paracetamol ermittelt werden.

Alle nichtopioidalen Analgetika sind hinsichtlich ihrer Effektivität bei entsprechender hoher Dosierung dem Tramadol vergleichbar. Unterschiede zeigen sich bei ihrer Wirkdauer. Die Coxibe führen zu einer 12- bis 24-stündigen Schmerzreduktion gegenüber der ca. achtstündigen des Tramadols [48]. In der von uns gewählten Dosierung zeigen sowohl Perfalgan® als auch Paracetamol eine vergleichbare analgetische Wirkung wie der „Würzburger Schmerztropf“.

Nach oraler Verabreichung zeigen selektive Cox-2-Hemmer aber eine bessere analgetische Wirkung als Paracetamol. So beschrieben Issoui und Mitarbeiter 2002 [59], die 50 mg Rofecoxib als Prämedikation vor otorhinolaryngologischen Eingriffen eingesetzt hatten, nicht nur eine analgetische Überlegenheit gegenüber Paracetamol, sondern berichteten auch, dass deren Wirksamkeit durch eine zusätzliche Gabe von 2 g Paracetamol nicht mehr gesteigert werden konnte. Auch Watcha und Mitarbeiter verglichen bei der gleichen Untersuchungsgruppe die Wirksamkeit der oralen Gaben von 50 mg Rofecoxib bzw. 200 mg Celecoxib mit der von 2 g Paracetamol. Die Coxibe erwiesen sich gegenüber Paracetamol als signifikant überlegen in ihrer analgetischen Wirkung [51].

#### 4.2.2 Semiquantitative Schmerzmessungen im Verlauf

In unserer Befragung gaben die Patienten der verschiedenen Untersuchungsgruppen am Operationstag ein sehr ähnliches Schmerzempfinden an. Am ersten postoperativen Tag zeigten sich etwas größere Unterschiede. Teilnehmer aus der Gruppe der Kombinationstherapie gaben weniger Schmerzen an als Teilnehmer der anderen beiden Gruppen. Die Patienten, die Parecoxib bzw. Paracetamol erhielten, divergierten kaum in ihrem subjektiven Schmerzempfinden. Am zweiten postoperativen Tag glichen sich die drei Untersuchungsgruppen an und unterschieden sich nur noch marginal.

Bemerkenswert ist, dass sich nur wenige Teilnehmer schmerzbedingt in ihrer Mobilität als eingeschränkt beschrieben, wobei kein signifikanter Gruppenunterschied ermittelt werden konnte. Die Zeitspanne bis zum Erreichen der 90°-Flexion des operierten Kniegelenks unterschied sich ebenfalls nicht signifi-

kant. Postoperativ beschrieben sich die Patienten der Parecoxib-Therapie lediglich am ersten Tag als tendenziell etwas weniger eingeschränkt.

#### 4.2.3 Nebenwirkungen

Ein Anliegen dieser Studie war es, durch den kombinierten Einsatz von Opioiden und Nichtopioiden bzw. von nichtsteroidale Analgetika als Monotherapie die unerwünschten Arzneimittelwirkungen der Morphinderivate zu reduzieren. Besonders Atemdepression, Obstipation, Harnverhalt, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Sedation, Ileus und Juckreiz sind hier zu nennen, wobei die Patienten sich selbst insbesondere durch postoperative Übelkeit und Erbrechen als belastet beschrieben. Eine Studie zu opioidbedingten Nebenwirkungen belegte, dass durch eine kombinierte Anwendung von Opioiden mit NSAR Übelkeit, Erbrechen und Sedation reduziert werden konnten, nicht jedoch Pruritus, Harnverhalt und Atemdepression [60].

In ihrem 2002 publizierten Review zur postoperativen Schmerztherapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika kommen Hyllested und Mitarbeiter zu dem Ergebnis, dass bei kurzzeitiger (unter 1 Woche) Gabe von NSAR die Gefahr von gastrointestinalen Nebenwirkungen nicht erhöht sei. NSAR können im Gegensatz zu Paracetamol vor allem bei Patienten, die anamnestisch nach Acetylsalicylsäure-Einnahme obstruktive Beschwerden aufgewiesen hätten, Asthma-Anfälle induzieren. Die Autoren betonten die schwerwiegenden Nebenwirkungen des Paracetamols besonders nach sehr hohen Dosierungen oder Überdosierungen. Irreversible, potenziell letal verlaufende Leberschädigungen würden bei einer Dosis von 150-250 mg/kg KG auftreten, entsprechend einer Plasmakonzentration von 200 mg/l. Insgesamt seien Nebenwirkungen aber selten und nicht schwerwiegend, weswegen sich Paracetamol besonders zur Behandlung von Hochrisikopatienten eigne [58].

Remy et al. (2005) kamen zu dem Schluss, dass Paracetamol zwar den Morphinverbrauch senkt, das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen aber nicht beeinflusst [55]. Nach einer randomisierten, Doppelblind-Studie zeigte sich



Tramadol besser analgetisch wirksam als Metamizol und Paracetamol, jedoch überwogen Nebenwirkungen wie Übelkeit [57]. Auch in unserer Untersuchung klagten Patienten, denen als Bedarfs- bzw. Studienmedikation Tramadol verabreicht wurde, tendenziell häufiger über Nausea und Emesis, allerdings konnten keine signifikanten Unterschiede ermittelt werden.

Ebenso konnte dies bei Parecoxib festgestellt werden [61]. In der eigenen Untersuchung wiesen diejenigen Patienten, die Opioide als einen Teil der Studienmedikation erhalten hatten („Würzburger Schmerztröpf“), eine höhere Inzidenz von Übelkeit und Erbrechen auf, als die Patienten der beiden Vergleichsgruppen. Auch wenn die Unterschiede nicht signifikant waren, bildete sich doch eine deutliche Tendenz ab. So klagte etwa ein Viertel der mit Parecoxib behandelten Patienten über Übelkeit, während dies in der Paracetamol-Gruppe bei über einem Drittel und unter der Kombinationstherapie bei über 40 Prozent der Fall war. Dies wirkte sich aber offensichtlich nicht auf die Zufriedenheit mit der Behandlung aus.

In einer randomisierten doppelblinden Studie wurden Patienten nach einer inguinalen Herniotomie mit Paracetamol und Parecoxib behandelt. Unterschiedliche Nebenwirkungsraten konnten nicht ermittelt werden [29]. Unsere Untersuchungsergebnisse hingegen weisen zumindest tendenziell darauf hin, dass Übelkeit, Erbrechen und Schwindel bei Patienten, die Parecoxib erhalten, seltener auftreten. Insgesamt war Parecoxib das Analgetikum mit der geringsten Inzidenz an Nebenwirkungen.

#### 4.2.4 Zufriedenheit der Patienten mit dem schmerztherapeutischen Regime

Am dritten postoperativen Tag wurden die Patienten gebeten, rückblickend ihre Zufriedenheit mit der Schmerzbehandlung unter Zuhilfenahme der VAS einzuschätzen. Bemerkenswert ist, dass alle 37 Patienten aus der Gruppe der Kombinationstherapie („Würzburger Schmerztröpf“) zufrieden mit der Schmerztherapie waren. Patienten der Vergleichsgruppen äußerten sich ebenfalls überwiegend positiv: 90,7 % in der Parecoxib-Gruppe und 90,2 % in der Paracetamol-Gruppe.

Interessanterweise war die analgetische Wirkung für viele Studienteilnehmer nicht das wichtigste Kriterium für die Zufriedenheit mit dem schmerztherapeutischen Regime insgesamt. In unserer Befragung gaben 46 Patienten die gute stationäre Betreuung als Hauptgrund ihres positiven Urteils an, während die analgetische Effizienz nur bei 38 Patienten die wichtigste Rolle spielten.

In einer Studie von Gottschalk und Mitarbeitern korrelierte die postoperative Analgesie nicht direkt mit der Patientenzufriedenheit; die Autoren vermuten, dass die Patienten ihre Unzufriedenheit bei der Entlassung nicht expressis verbis äußern wollten [62]. Dieser Effekt spielte möglicherweise auch in unserer Studie eine Rolle und führte zumindest teilweise zu den ungewöhnlich hohen Zufriedenheitsbewertungen, andererseits haben Gottschalk und Mitarbeiter andere Faktoren aber nicht ausreichend berücksichtigt.

Auch Simanski und Neugebauer (2002) führten eine gute ärztliche und pflegerische Betreuung und eine suffiziente Schmerztherapie als die wichtigsten Kriterien dafür auf, nach denen Patienten eine Klinik beurteilen würden [6].

Vicent (2007) betonte ebenfalls das schmerztherapeutische Regime als wesentliches Zufriedenheitsmerkmal der Patienten [16].

Bereits 1998 beschrieb Schug die postoperative Kombinationsbehandlung von Paracetamol mit Opioiden als wirksame und sinnvolle Maßnahme, die die Patientenzufriedenheit fördere [56]. Die Patienten unserer Studie, die Paracetamol und Piritramid erhalten hatten, beschrieben sich ebenfalls insgesamt als sehr zufrieden mit der Behandlungsmethode.

Der „Würzburger Schmerztropf“ zeigte keine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber den anderen Präparaten. Anders als in der Studie von Beaussier et al. (2005), der eine Überlegenheit des Parecoxibs gegenüber dem Paracetamols festgestellt hatte [29], äußerten sich unsere Patienten im direkten Vergleich der beiden Präparate nahezu identisch. Entgegen der Untersuchung von Rawal und Mitarbeitern aus dem Jahre 2001 [57], die über eine hohe Unzufriedenheit der mit Tramadol im Vergleich zu Metamizol und Paracetamol behandelten Patienten berichteten, fanden wir trotz des Tramadol-Anteils im Würzburger Schmerztropf die höchste Patientenzufriedenheit in diesem Studienarm.

#### 4.2.5 Intraoperativer Blutverlust

In unserer Studie dokumentierten wir auch den intra- und postoperativen Blutverlust, was wegen der thrombozytenhemmenden Wirkung von NSAR von klinischer Relevanz bei großen orthopädischen Eingriffen sein kann. Im Vergleich zu den klassischen Cyclooxygenasehemmern beeinflussen die selektiven Cox-2-Inhibitoren die Thrombozytenaggregation deutlich weniger [63-65]. Verschiedene Untersuchungsbefunde belegen, dass auch Paracetamol eine periphere Cox-1-Hemmung bewirkt und dessen Prodrug Proparacetamol eine reversible Dysfunktion der Blutplättchen induziert [66-68].

Nach einer Untersuchung von Hyllested und Mitarbeitern (2002) erlitten Patienten nach länger dauernden operativen Eingriffen unter der Therapie mit NSAR einen höheren Blutverlust, verglichen mit den mit Paracetamol behandelten Patienten [58].

In unserer Studie wiesen die Patienten des Parecoxib-Studienarms den höchsten intraoperativen Blutverlust auf. Dies könnte für einen negativen Einfluss auf die Blutgerinnung sprechen, insbesondere da die Wirksubstanzen im nahen zeitlichen Zusammenhang mit der Eröffnung der Blutsperre standen. Die Tatsache, dass sich im weiteren postoperativen Verlauf trotz erneuter Medikation keine Erhöhung des Blutverlustes gezeigt hat, könnte auf intraoperative Ursachen hindeuten. In unserer Studie führte der erhöhte intraoperative Blutverlust bei keinem Patienten zu einem kritischen Blutdruckabfall, die Anzahl der Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen waren in allen drei Studienarmen identisch.

Möglicherweise spielt auch das höhere Körpergewicht der betroffenen Patienten eine Rolle. Im Gruppenvergleich ergaben sich signifikante Unterschiede ( $p = 0,047$ ) hinsichtlich des Body-Mass-Index, wobei die BMI-Werte unserer mit Parecoxib behandelten Patienten mit durchschnittlich 31,2 am höchsten lagen. In der Literatur ist einerseits ein höheres Blutungsrisiko bei adipösen Patienten im Rahmen von Hüftgelenkoperationen beschrieben worden. So errechneten Karnunkar und Mitarbeiter (2005) in ihrer Studie ein etwa doppelt so hohes pe-

rioperatives Blutungsrisiko bei Patienten mit einem BMI  $\geq 30$  [69], wobei intra- und postoperativer Blutverlust nicht differenziert dargestellt wurden.

Andererseits wurden unterschiedliche postoperative Blutungsintensitäten von adipösen Patienten in Abhängigkeit von der Lokalisation der Endoprothese berichtet. In einer retrospektiven Untersuchung ermittelten Patel und Mitarbeiter (2007) anhand von 1211 Patienten nach Hüftgelenks- und von 1226 Patienten nach Kniegelenks-Totalendoprothesen, dass bei adipösen Patienten nach dem Eingriff am Hüftgelenk eine hochsignifikant ( $p < 0,001$ ) verlängerte Liegedauer der Wunddrainage aufgrund des postoperativen Blutverlustes notwendig war, während dies nach Eingriffen am Kniegelenk bei ebenfalls adipösen Patienten nicht der Fall war ( $p = 0,509$ ) [70].

Dies könnte möglicherweise erklären, warum unsere Patienten der Parecoxib-Gruppe, die signifikant häufiger adipös waren, zwar intra-, aber nicht postoperativ stärker geblutet hatten.

#### 4.2.6 Limitierung

Die Aussagekraft der Studie wird in erster Linie durch einige Faktoren limitiert. Es erfolgte keine Placebo-Kontrolle. Für Paracetamol und Parecoxib liegen jedoch einige placebokontrollierte Studien vor, die deren Wirksamkeit gezeigt haben [28, 31, 55, 71].

Schmerzerleben ist stets subjektiv und daher nur schwierig zu objektivieren. Eine Vielzahl verschiedener Faktoren dürfte einen mehr oder weniger starken Einfluss auf Befindlichkeit, Zufriedenheit und auch auf das Schmerzerleben ausüben. Die Medikamentenapplikation durch den Patienten könnte z.B. dazu beitragen, dass dieser sich nicht „hilflos ausgeliefert“ fühlt und dadurch seine allgemeine Befindlichkeit bessern. Immerhin gaben 9 Patienten unserer Studie explizit an, dass die Anwendung der PCA-Pumpe wichtigster Grund ihrer Zufriedenheit mit dem Behandlungskonzept war. In unserer Befragung gaben 46 Patienten die gute stationäre Betreuung als Hauptgrund ihrer Zufriedenheit an, während die analgetische Effizienz nur bei 38 Patienten die wichtigste Rolle gespielt hat. Ein weiterer Schwachpunkt ist die fehlende Verblindung, was aber

wegen der Applikation von drei verschiedenen Studienmedikamenten in unterschiedlicher Applikationsfrequenz praktisch nicht möglich war.

### **4.3 Schlussfolgerung**

Innerhalb der ersten zwei postoperativen Tage nach einer Knieprothesenimplantation zeigt der „Würzburger Schmerztropf“ den geringsten Verbrauch an Ausweichmedikation bei vergleichbarer Schmerzintensität und hoher Patientenzufriedenheit. Parecoxib zeichnete sich aufgrund der tendenziell selteneren unerwünschten Arzneimittelwirkungen aus und gewährleistet aufgrund der standardisierten Applikationszeit eine einfache Handhabung durch das Pflegepersonal. Andererseits benötigten die Patienten, die Parecoxib erhielten, mehr Ausweichmedikation und wiesen eine höhere Rate an Studienabbrüchen auf. Ebenso war im Vergleich der drei Studienarme der Blutverlust in der Parecoxib-Gruppe höher. Anhand unserer Studienergebnisse können wir keine eindeutige Therapieempfehlung rechtfertigen.

## 5. Zusammenfassung

Da opioidbedingte Nebenwirkungen in der perioperativen Schmerztherapie ein großes Problem darstellen, wurden in den vergangenen Jahren zunehmend nichtopioidale Analgetika mit gutem Erfolg erprobt. Auch die Kombination von opioidhaltigen und nichtopioidalen Präparaten kann den Verbrauch an Morphinderivaten senken und damit die Nebenwirkungsraten reduzieren.

In der vorliegenden prospektiven, randomisierten, einfachblinden Monozenterstudie vergleichen wir die schmerzlindernde Wirkung, die Einsparung der Ausweichmedikation, die unerwünschten Arzneimittelwirkungen und die Patientenzufriedenheit dreier verschiedener schmerztherapeutischer Regimes bei Patienten, bei denen eine Kniegelenks-Totalendoprothetik durchgeführt worden war. In zwei der drei Studienarme wurden zwei verschiedene nichtopioidale Präparate als Monotherapie appliziert, die Teilnehmer des dritten Studienarms erhielten eine Kombination von einem Opioid, einem nichtsteroidalen Antirheumatikum und einem Antiemetikum.

121 der 145 gescreenten Patienten (83,4 %) konnten in die Studie aufgenommen werden. 37 von ihnen erhielten die Kombinationstherapie (Metamizol, Tramadol, Dimenhydrinat), 41 Paracetamol und 43 Parecoxib bis einschließlich des zweiten postoperativen Tages. 98 Patienten (81 %) beendeten die Studie regulär, 23 Patienten (19 %) schieden vorzeitig aus. Als Vergleichsparameter dienten der Verbrauch an zusätzlicher analgetischer Medikation, die im Verlauf engmaschig erfragten Schmerzquantitäten anhand der VAS-Skala, die geäußerte Zufriedenheit mit der analgetischen Therapie sowie Art und Häufigkeiten unerwünschter Arzneimittelwirkungen. Der Zeitpunkt bis zum Erreichen der 90°-Flexion des operierten Kniegelenks diente als Maß für den Operationserfolg.

Die demographischen Daten der verschiedenen Untersuchungsgruppen unterschieden sich kaum. Lediglich der Body-Mass-Index zeigte einen signifikanten Gruppenunterschied, wobei die mit Parecoxib behandelten Patienten die durchschnittlich höchsten Werte hatten. Dieser Faktor wurde in den weiteren Berechnungen herauspartialisiert.

Die verschiedenen analgetischen Behandlungen wiesen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Verbrauchs an zusätzlichen Schmerzmitteln und der semiquantitativen Schmerzmessungen auf. Auch war die Zufriedenheit der Patienten unter allen Behandlungsformen ausgesprochen gut. Ein signifikanter Gruppenunterschied zeigte sich lediglich beim intraoperativen Blutverlust, der in dem Studienarm der Parecoxib-Therapie durchschnittlich am höchsten war. Allerdings hatte dies keinerlei klinische Relevanz. Erythrozytenkonzentrate mussten unabhängig von der Medikation nur sehr selten verabreicht werden.

Bei der differenzierten Betrachtung der Ergebnisse fiel jedoch auf, dass die Teilnehmer der Parecoxib-Gruppe zumindest tendenziell seltener an Übelkeit, Erbrechen und Schwindel litten. Sie griffen allerdings etwas häufiger auf eine Bedarfsmedikation zurück. Auch war die Rate der Studienabbrecher aufgrund mangelnder Analgesie etwas höher. Der operative Erfolg insgesamt unterschied sich nicht, in allen Untersuchungsgruppen konnten die Teilnehmer durchschnittlich zwischen dem 8. und 9. postoperativen Tag das Kniegelenk wieder rechtwinklig beugen.

Insgesamt erwies sich keines der untersuchten Medikamente bzw. Medikamentenkombinationen als eindeutig überlegen, wobei die Zufriedenheit in allen Untersuchungsgruppen sehr hoch war. Innerhalb der ersten zwei postoperativen Tage nach einer Knieprothesenimplantation zeigte der „Würzburger Schmerztröpf“ den geringsten Verbrauch an Ausweichmedikation bei vergleichbarer Schmerzintensität. Nebenwirkungen traten unter Parecoxib tendenziell etwas seltener auf, die Patienten benötigten aber geringfügig höhere Dosen an Ausweichmedikation und wiesen den höchsten intraoperativen Blutverlust auf. Anhand unserer Studienergebnisse können wir keine eindeutige Therapieempfehlung rechtfertigen.

## 6. Literatur

1. AWMF-Leitlinie, Nr. 041/001, letzte Änderung am 20.04.2009. 2009.
2. Bernd, W., et al., [Organization model for postoperative pain management in a basic-care hospital]. *Anaesthesist*, 2004. 53(6): p. 531-42.
3. Stamer, U., et al., [Postoperative pain therapy in Germany]. *Anaesthesist*, 2002. 51(4): p. 248-57.
4. Neugebauer, E., et al., [The status of perioperative pain therapy in Germany. Results of a representative, anonymous survey of 1,000 surgical clinic. Pain Study Group]. *Chirurg*, 1998. 69(4): p. 461-6.
5. Stamer, U.M., et al., A survey of acute pain services in Germany and a discussion of international survey data. *Reg Anesth Pain Med*, 2002. 27(2): p. 125-31.
6. Simanski, C. and E. Neugebauer, [Acute pain therapy and management in orthopedics]. *Orthopade*, 2002. 31(5): p. 522-32; quiz 532-3.
7. White, P.F., Changing role of COX-2 inhibitors in the perioperative period: is parecoxib really the answer? *Anesth Analg*, 2005. 100(5): p. 1306-8.
8. Guignard, B., et al., Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology*, 2000. 93(2): p. 409-17.
9. Kehlet, H. and J.B. Dahl, The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in postoperative pain treatment. *Anesth Analg*, 1993. 77(5): p. 1048-56.
10. Giesa, M., J. Jage, and A. Meurer, [Post-operative pain management in orthopaedic surgery and traumatology]. *Orthopade*, 2006. 35(2): p. 211-20; quiz 221-2.
11. Schulz, A. and J. Jerosch, [Perioperative pain management in orthopaedics]. *Orthopade*, 2007. 36(1): p. 32, 34-40.
12. Schaible, H.G., [Pathophysiology of pain]. *Orthopade*, 2007. 36(1): p. 8, 10-2, 14-6.
13. Wagner, K.J., et al., [Perioperative pain therapy for knee endoprosthetics]. *Orthopade*, 2006. 35(2): p. 153-61.
14. Pietsch, M. and S. Hofmann, [Analgesia, anaesthesia, and rehabilitation for minimally invasive total knee arthroplasty]. *Orthopade*, 2007. 36(12): p. 1149-56.
15. Zimmermann, M., V. Jansen, and M. Rittmeister, [The use of regional anesthesia in orthopedics]. *Orthopade*, 2004. 33(7): p. 784-95.
16. Vicent, O., et al., [The value of regional and general anaesthesia in orthopaedic surgery]. *Orthopade*, 2007. 36(6): p. 529-36.
17. Ballantyne, J.C., et al., The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: cumulative meta-analyses of randomized, controlled trials. *Anesth Analg*, 1998. 86(3): p. 598-612.
18. Rodgers, A., et al., Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *Bmj*, 2000. 321(7275): p. 1493.



19. Wilmore, D.W., *Can we minimize the effects of opioids on the bowel and still achieve adequate pain control?* Am J Surg, 2001. 182(5A Suppl): p. 1S-2S.
20. Perkins, F.M. and H. Kehlet, *Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors.* Anesthesiology, 2000. 93(4): p. 1123-33.
21. Bisgaard, T., J. Rosenberg, and H. Kehlet, *From acute to chronic pain after laparoscopic cholecystectomy: a prospective follow-up analysis.* Scand J Gastroenterol, 2005. 40(11): p. 1358-64.
22. Nikolajsen, L., et al., *Chronic pain following total hip arthroplasty: a nationwide questionnaire study.* Acta Anaesthesiol Scand, 2006. 50(4): p. 495-500.
23. Zimmermann, M., *[Chronic pain. Epidemiology and management in Germany]*. Orthopade, 2004. 33(5): p. 508-14.
24. Neugebauer, *Akuter Schmerz im chirurgischen Alltag- Wissenschaft und Praxis.* Der Schmerz, 2005. 19(6): p. 553-572.
25. Stamer, U.M., et al., *[Postoperative analgesia with tramadol and metamizol. Continual infusion versus patient controlled analgesia]*. Anaesthesist, 2003. 52(1): p. 33-41.
26. Striebel, H.W. and J. Hackenberger, *[A comparison of a tramadol/metamizole infusion with the combination tramadol infusion plus ibuprofen suppositories for postoperative pain management following hysterectomy]*. Anaesthesist, 1992. 41(6): p. 354-60.
27. Montes, A., W. Warner, and M.M. Puig, *Use of intravenous patient-controlled analgesia for the documentation of synergy between tramadol and metamizol.* Br J Anaesth, 2000. 85(2): p. 217-23.
28. Malan, T.P., Jr., et al., *Parecoxib sodium, a parenteral cyclooxygenase 2 selective inhibitor, improves morphine analgesia and is opioid-sparing following total hip arthroplasty.* Anesthesiology, 2003. 98(4): p. 950-6.
29. Beaussier, M., et al., *A randomized, double-blind comparison between parecoxib sodium and propacetamol for parenteral postoperative analgesia after inguinal hernia repair in adult patients.* Anesth Analg, 2005. 100(5): p. 1309-15, table of contents.
30. *Neue Behandlungsstrategien für postoperative Schmerzen.* Der Anästhesist- Beilage, 2002. Band 51, Heft 6, Juni 2002.
31. Moller, P.L., et al., *Intravenous acetaminophen (paracetamol): comparable analgesic efficacy, but better local safety than its prodrug, propacetamol, for postoperative pain after third molar surgery.* Anesth Analg, 2005. 101(1): p. 90-6, table of contents.
32. Löwe B., S.R.L., Zipfel S., Herzog W., *PHQ-D, Gesundheitsfragebogen für Patienten, 2. Auflage.* 2002.
33. Lehmann, K.A., *[Tramadol in acute pain]*. Drugs, 1997. 53 Suppl 2: p. 25-33.
34. Scott, L.J. and C.M. Perry, *Tramadol: a review of its use in perioperative pain.* Drugs, 2000. 60(1): p. 139-76.
35. Radbruch, L., S. Grond, and K.A. Lehmann, *A risk-benefit assessment of tramadol in the management of pain.* Drug Saf, 1996. 15(1): p. 8-29.
36. Karow T., L.-R.R., *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie.* 2004: p. 576.

37. Karow T., L.-R.R., *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 2004: p. 556-557.
38. Rossaint, W., Zwißler, *Die Anästhesiologie*. 2004: p. 286.
39. Karow T., L.-R.R., *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 2004: p. 329-331.
40. Rossaint, W., Zwißler, *Die Anästhesiologie*. 2004: p. 296-299.
41. Karow T., L.-R.R., *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 2004: p. 564,565.
42. Rossaint, W., Zwißler, *Die Anästhesiologie*. 2004: p. 282, 844.
43. White, P.F., *The role of non-opioid analgesic techniques in the management of pain after ambulatory surgery*. *Anesth Analg*, 2002. 94(3): p. 577-85.
44. *Paracetamol i.v. als Fertiginfusionslösung- ein Fortschritt für den Patienten*. *Der Anästhesist- Beilage*, 2003. Band 52, Heft 7, Juli 2003.
45. Kuhn, S., et al., *Perceptions of pain relief after surgery*. *Bmj*, 1990. 300(6741): p. 1687-90.
46. GmbH, P.G.P., *Parecoxib- erster parenteral applizierbarer selektiver COX-2-Hemmer*. 2003.
47. *Parecoxib- schnell und stark wirksam bei guter Verträglichkeit*. *AINS-Beilage*, 2002. Heft 9, September 2002.
48. Brack, A., H.L. Rittner, and M. Schafer, *[Non-opioid analgesics for perioperative pain therapy. Risks and rational basis for use]*. *Anaesthesist*, 2004. 53(3): p. 263-80.
49. Angster, R. and I. Hainsch-Muller, *[Postoperative pain management]*. *Anaesthesist*, 2005. 54(5): p. 505-31; quiz 532-3.
50. Zhou, T.J., J. Tang, and P.F. White, *Propacetamol versus ketorolac for treatment of acute postoperative pain after total hip or knee replacement*. *Anesth Analg*, 2001. 92(6): p. 1569-75.
51. Watcha, M.F., et al., *Costs and effectiveness of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen for preventing pain after ambulatory otolaryngologic surgery*. *Anesth Analg*, 2003. 96(4): p. 987-94, table of contents.
52. Brennan, F., D.B. Carr, and M. Cousins, *Pain management: a fundamental human right*. *Anesth Analg*, 2007. 105(1): p. 205-21.
53. Stamer, U. and P. Henn, *[„Is the Wurzbürger pain drip an alternative to i.v. PCA?": contra]*. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2000. 35(1): p. 30-2.
54. Sprotte, G., *[„Is the Wurzbürger pain drip an alternative to i.v. PCA?": pro]*. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2000. 35(1): p. 32-4.
55. Remy, C., E. Marret, and F. Bonnet, *Effects of acetaminophen on morphine side-effects and consumption after major surgery: meta-analysis of randomized controlled trials*. *Br J Anaesth*, 2005. 94(4): p. 505-13.
56. Schug, S.A., et al., *Acetaminophen as an adjunct to morphine by patient-controlled analgesia in the management of acute postoperative pain*. *Anesth Analg*, 1998. 87(2): p. 368-72.

57. Rawal, N., et al., *Postoperative analgesia at home after ambulatory hand surgery: a controlled comparison of tramadol, metamizol, and paracetamol*. *Anesth Analg*, 2001. 92(2): p. 347-51.
58. Hyllested, M., et al., *Comparative effect of paracetamol, NSAIDs or their combination in postoperative pain management: a qualitative review*. *Br J Anaesth*, 2002. 88(2): p. 199-214.
59. Issioui, T., et al., *Cost-efficacy of rofecoxib versus acetaminophen for preventing pain after ambulatory surgery*. *Anesthesiology*, 2002. 97(4): p. 931-7.
60. Marret, E., et al., *Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on patient-controlled analgesia morphine side effects: meta-analysis of randomized controlled trials*. *Anesthesiology*, 2005. 102(6): p. 1249-60.
61. Tang, J., et al., *Effect of parecoxib, a novel intravenous cyclooxygenase type-2 inhibitor, on the postoperative opioid requirement and quality of pain control*. *Anesthesiology*, 2002. 96(6): p. 1305-9.
62. Gottschalk, A., et al., *[Does patient satisfaction correlate with pain level during patient-monitored epidural analgesia. Evaluation of data from postoperative pain service]*. *Schmerz*, 2004. 18(2): p. 145-50.
63. Hegi, T.R., et al., *Effect of rofecoxib on platelet aggregation and blood loss in gynaecological and breast surgery compared with diclofenac*. *Br J Anaesth*, 2004. 92(4): p. 523-31.
64. Leese, P.T., et al., *Effects of celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor, on platelet function in healthy adults: a randomized, controlled trial*. *J Clin Pharmacol*, 2000. 40(2): p. 124-32.
65. Zimmel, M.H., *The role of COX-2 inhibitors in the perioperative setting: efficacy and safety--a systematic review*. *Aana J*, 2006. 74(1): p. 49-60.
66. Mitchell, J.A., et al., *Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1993. 90(24): p. 11693-7.
67. Niemi, T.T., et al., *Platelet dysfunction after intravenous ketorolac or propacetamol*. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2000. 44(1): p. 69-74.
68. Munsterhjelm, E., et al., *Propacetamol augments inhibition of platelet function by diclofenac in volunteers*. *Br J Anaesth*, 2003. 91(3): p. 357-62.
69. Karunakar, M.A., S.N. Shah, and S. Jerabek, *Body mass index as a predictor of complications after operative treatment of acetabular fractures*. *J Bone Joint Surg Am*, 2005. 87(7): p. 1498-502.
70. Patel, V.P., et al., *Factors associated with prolonged wound drainage after primary total hip and knee arthroplasty*. *J Bone Joint Surg Am*, 2007. 89(1): p. 33-8.
71. Barton, S.F., et al., *Efficacy and safety of intravenous parecoxib sodium in relieving acute postoperative pain following gynecologic laparotomy surgery*. *Anesthesiology*, 2002. 97(2): p. 306-14.