Aus der Universitätsklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin des Universitätsklinikums Halle (Saale)

(Direktor: Prof. Dr. med. Michael Bucher)

Vergleich perioperativer Schmerzkonzepte mit Indometacin oder Parecoxib/Valdecoxib bei minimalinvasiver Hüftendoprothetik

Eine retrospektive Analyse am Krankengut der Universitätsklinik und Poliklinik für Orthopädie und Physikalische Medizin der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

DISSERTATION

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

von Jana Wichmann, geb. Lutter geboren am 01.11.1980 in Erfurt

Betreuer: Prof. Dr. med. Stefan Grond

Gutachter: Prof. Dr. med. Stefan Grond

Prof. Dr. med. David Wohlrab

Prof. Dr. med. Thomas Hachenberg

Datum der Eröffnung: 11.03.2014

Datum der Verteidigung: 24.10.2014

In Dankbarkeit meiner Familie gewidmet

Referat

Ziel der durchgeführten Untersuchung war es, herauszufinden, ob die perioperative Gabe von Parecoxib und Valdecoxib im Vergleich zu Indometacin Vorteile für die postoperative Rekonvaleszenz bietet.

Hierzu wurden im Rahmen einer retrospektiven Untersuchung Daten von insgesamt 71 Patienten ausgewertet, welche sich im Zeitraum von Januar bis November 2004 einer minimalinvasiven Hüftgelenksendoprothetik am Universitätsklinikum Halle unterziehen mussten. Perioperativ erhielten die Patienten entweder Indometacin (rektal / peroral) oder Parecoxib (intravenös) / Valdecoxib (peroral) als Basisschmerztherapie und zusätzlich eine intravenöse PCA mit Piritramid. Die perioperative Gabe von Parecoxib/Valdecoxib führt im Vergleich zur Gabe von Indometacin zu einer deutlichen Reduktion des postoperativen Opioidbedarfes. hatten diese Patienten zeitweise weniger Schmerzen Gleichzeitia eine dementsprechend bessere postoperative aktive Beweglichkeit. Opioidnebenwirkungen, wie Übelkeit, Erbrechen und Vigilanzstörungen, waren in beiden Untersuchungsgruppen sehr selten.

Der perioperative Einsatz von Parecoxib/Valdecoxib, selektiven COX-2-Hemmern, bietet gegenüber dem nicht-selektiven COX-2-Hemmer Indometacin Vorteile, insbesondere hinsichtlich einer frühen und effektiven postoperativen Mobilisation sowie einem verbessertem Patientenkomfort. Jedoch sind weitere prospektive, randomisierte Untersuchungen erforderlich, um die Ergebnisse dieser Pilotstudie nachzuweisen.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1.	Wirkungsweise von Coxiben und anderen NSAIDs	2
1.1.1.	Allgemeine Wirkungsweise der Cyclooxygenasen	2
1.1.2.	Indometacin	3
1.1.3.	Parecoxib und Valdecoxib	4
1.2.	Fragestellung	5
2.	Material und Methodik	7
2.1.	Methodik	7
2.2.	Operationstechnik	9
2.3.	Patientengut	8
3.	Ergebnisse	10
3.1.	Biometrische Daten	10
3.2.	Narkosedauer und OP-Dauer	11
3.3.	Postoperativer Piritramidverbrauch und PCA-Behandlungsdauer	14
3.4.	Einfluss des Lebensalters auf die Schmerzempfindung	17
3.5.	Postoperative Liegedauer	18
3.6.	Blutverlust und Transfusionsbedarf	20
3.7.	Schmerz und postoperative Beweglichkeit	24
3.8.	Vigilanz, Übelkeit und Erbrechen	28
3.9.	Laborparameter	30
3.10.	Vitalparameter	30
3.11.	Perioperative Ereignisse	31
4.	Diskussion	32
4.1.	Biometrische Daten	32
4.2.	Narkosedauer und OP-Dauer	32
4.3.	Postoperativer Piritramidverbrauch und PCA-Behandlungsdauer	34
4.4.	Einfluss des Lebensalters auf die Schmerzempfindung	35
4.5.	Postoperative Liegedauer	35
4.6.	Blutverlust und Transfusionsbedarf	36
4.7.	Schmerz und postoperative Beweglichkeit	36
4.8.	Vigilanz, Übelkeit und Erbrechen	37
4.9.	Laborparameter und Vitalparameter	38
4.10.	Perioperative Ereignisse	38
4.11.	Ossifikationsprophylaxe	39

4.12.	Grenzen der Arbeit	40
4.13.	Zusammenfassende Beurteilung	40
5.	Schlussfolgerung	42
6.	Zusammenfassung	43
7.	Literaturverzeichnis	45
8.	Thesen	57

Abkürzungsverzeichnis

CVE cardio-vascular event

Dr. Doktor

DRG diagnosis related groups

h Stunde

HPETE Hydroperoxyeicosatetraenoicacid

I Indometacin

i.v. intravenös

kgKG Kilogramm Körpergewicht

I Liter

LA Lokalanästhesie

M. Musculus

mg Milligramm

min Minuten

MIS minimal invasive surgery

NSAID non-steroidal antiinflammatory drug

o.g. oben genannt

P Parecoxib

p Wahrscheinlichkeit

p.o. per os

PCA patient-controlled analgesia

PDK Periduralkatheter

post postoperativ
präOP präoperativ
Prof. Professor

VAS visuelle Analogskala

Vol% Volumenprozent

vs versus

1. Einleitung

Eine möglichst frühe Mobilisation operierter Patienten bei gleichbleibenden oder verbesserten operativen Ergebnissen gewinnt im Zeitalter der DRGs (diagnosis relatet groups) zunehmend an Bedeutung. Neben der Verbesserung operativer Techniken und der physiotherapeutischen Behandlung kommt der perioperativen Schmerztherapie im Rahmen sogenannter "Fast-Track-Konzepte" (1, 2, 3, 4, 5) eine wesentliche Rolle zu. Hierbei wird angestrebt, ein an die jeweilige Operation adaptiertes, perioperatives schmerztherapeutisches Management zu entwickeln, welches eine möglichst schnelle und komplikationsfreie postoperative Mobilisation ermöglicht. Die gewählte Schmerztherapie muss hierzu in Bezug auf die Invasivität und die Auswahl der verabreichten Medikamente an die erwartete postoperative Schmerzintensität angepasst werden und gleichzeitig möglichst nebenwirkungsarm sein.

Auch im Bereich der Hüftgelenksendoprothetik werden zunehmend weniger invasiv operative Verfahren angewandt (6, 7, 8). Auf Basis besonders kleiner und gewebeschonender Zugänge zum Hüftgelenk hat sich der Begriff "minimalinvasiven Hüftgelenkersatzes" (MIS) etabliert. Insbesondere aus der geringeren Schädigung des periartikulären Muskel- und Bandapparates ergeben sich wesentliche Vorteile bei der postoperativen Mobilisierung. Die begleitende, perioperative Schmerztherapie wird heute meist durch die Verabreichung von Lokalanästhetika (LA) via eines speziellen Schmerzkatheters (9), eines Periduralkatheters (PDK) (10, 11) oder durch die Gabe von Opioiden mit sogenannten PCA (patient - controlled - analgesia) - Pumpen durchgeführt. Dabei können lokalanästhetikainduzierte Parästhesien oder Paresen (12, 13, 14, 15), Harnverhalt (16) oder hämodynamisch relevante Blutdruckabfälle (17, 18) sowie durch Opioide hervorgerufene Nebenwirkungen, wie beispielsweise Übelkeit und Erbrechen (16, 19, 20, 21), Blutdruckabfälle sowie Beeinträchtigungen der Vigilanz (22, 23), die postoperative Mobilisation erheblich stören.

Der Einsatz von NSAIDs und COX-2-Inhibitoren senkt den Opioidverbrauch und die damit verbundenen Nebenwirkungen (21, 24, 25, 26, 27). Aufgrund verminderter gastrointestinaler Nebenwirkungen werden heutzutage oft selektive COX-2-Inhibitoren anstelle von nicht-selektiven NSAIDs eingesetzt (28). Mit Parecoxib, einem intravenös verfügbaren, selektiven COX-2-Inhibitor, besteht seit Kurzem auch die Möglichkeit eines wirksamen perioperativen Einsatzes solcher Substanzen in Phasen, in denen die perorale Verabreichung nicht sicher möglich ist.

1.1. Wirkungsweise von Coxiben und anderen NSAIDs

1.1.1. Allgemeine Wirkungsweise der Cyclooxygenasen (29, 30, 31, 32)

Die Wirkung der NSAIDs beruht auf der Hemmung der Cyclooxygenase, welche in mehreren Isoformen auftritt, wodurch die Synthese der Prostaglandine aus Arachnoidonsäure gehemmt wird. Ihre Wirkung ist sowohl peripher als auch zentral analgetisch, antipyretisch und antiphlogistisch.

Acetylsalizylsäure und Indometacin haben eine Präferenz für Cyclooxygenase 1, die anderen klassischen NSAIDs weisen eine ausgewogene Affinität zu COX-1 und COX-2 auf. Die neuen COX-2-Inhibitoren haben, wie der Name bereits sagt, eine höhere Bindung an COX-2.

COX-1 kommt in nahezu allen Geweben vor und führt unter anderem zur Expression von Thromboxan (Abb. 1) in Thrombozyten, was vermehrte Thrombozytenaggregation verursacht. Weiter wird in den Mukosazellen des Magens COX-1-vermittelt Prostaglandin synthetisiert, welches schleimhautprotektive Eigenschaften hat. Die Synthese von Prostazyklin im Gefäßendothel bewirkt eine Vasodilatation und hat antiaggregatorische Eigenschaften (Abb. 1).

COX-2 wird in den meisten Geweben deutlich weniger exprimiert, ist aber durch Wachstums- und Entzündungsmediatoren sowie durch den Tumornekrosefaktor α induzierbar. Im Magen wird diese fast nicht exprimiert und hat somit keine schleimhautprotektive Eigenfunktion, in Thrombozyten ist sie nicht nachweisbar (33).

COX-1 hat überwiegend eine physiologische Regulationsfunktion, während die Expression der COX-2 bei pathologischen Prozessen gesteigert wird.

Die selektiven COX-2-Inhibitoren hemmen somit hauptsächlich die Translation von Entzündungs- und Schmerzmediatoren direkt im geschädigten Gebiet. Die Expression von Prostaglandin und Prostacyclin wird gehemmt, die Synthese von Thromboxan bleibt nahezu unverändert.

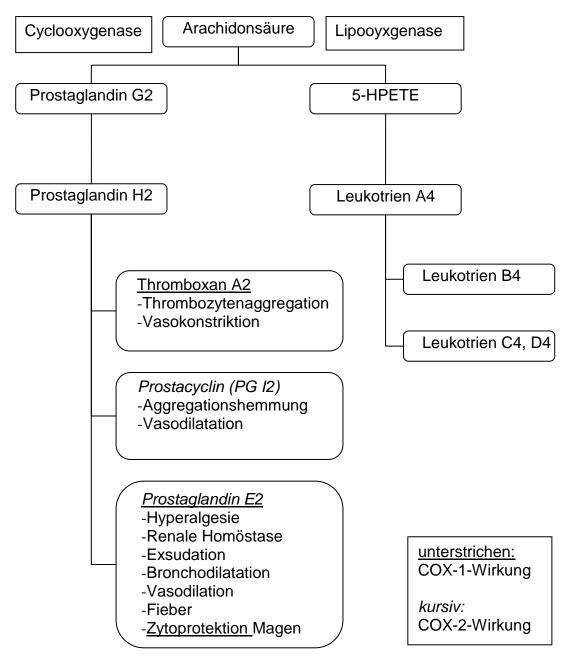


Abb. 1: Wirkungsweise der Cyclooxygenasen (Abbildung in Anlehnung an Literatur 29, 30, 31, 32)

1.1.2. Indometacin

Indometacin gehört zur Gruppe der Arylessigsäurederivate und hemmt wie alle NSAIDs die Prostaglandinsynthese durch Hemmung der Cyclooxygenasen 1 und 2. Die Leukotriensynthese bleibt dabei unverändert.

Mit Indometacin verfügt man über ein NSAID, das topisch, intravenös, peroral oder als Suppositorium verabreicht werden kann.

Indikationen für dieses analgetische und antiinflammatorische Medikament liegen in der Behandlung rheumatischer Erkrankungen, dem akutem Gichtanfall sowie der Schmerztherapie. Nach endoprothetischen Eingriffen wird es zur Verminderung der heterotopen Ossifikation genutzt (34, 35).

Übliche empfohlene Dosierungen für Erwachsene liegen zwischen 100-150 mg/d, aufgeteilt in 2-3 Einzeldosen.

Das Nebenwirkungsprofil gleicht denen aller NSAIDs. So werden häufig Kopfschmerzen, Benommenheit und Schwindel, gastrointestinale Beschwerden bis hin zu Blutungen und eine vermehrte Natrium- und Wasserretention beschrieben.

Die Plasmahalbwertzeit ist sehr variabel und liegt im Mittel bei 3-11h. Der maximale Plasmaspiegel wird nach 30-120 Minuten nachgewiesen. Etwa 10-20% werden unverändert renal ausgeschieden, der Rest wird metabolisiert und über Galle und Urin ausgeschieden.

Abb. 2: Indometacin

1.1.3. Parecoxib und Valdecoxib (36, 37)

Parecoxib und Valdecoxib gehören zu den selektiven COX-2-Inhibitoren, wobei Parecoxib das parenteral verfügbare Prodrug von Valdecoxib ist.

Nachdem unsere Untersuchungen 2004 bereits abgeschlossen waren, wurde Valdecoxib, peroral verabreichbar, nach Berichten über gehäufte kardiovaskuläre Nebenwirkungen, im Zusammenhang mit selektiven COX-2-Inhibitoren vom Markt genommen.

Die Indikation für das analgetische und antiinflammatorische Medikament Parecoxib liegt in der Kurzzeitbehandlung postoperativer Schmerzen. Die gute Verträglichkeit und analgetische Wirkung ist in zahlreichen Studien nachgewiesen worden (38, 39, 40). Zur Prophylaxe von heterotopen Ossifikationsherden ist Parecoxib hingegen

nicht geeignet, es verzögert nach einer Arbeit von Gerstenfeld et al (41) sogar minimal die Frakturheilung, wenn auch in geringerem Ausmaß als Ketorolac.

Erwachsene erhalten 20-40 mg Parecoxib i.v. als Einzeldosis, die Tageshöchstdosis liegt bei 80 mg. Die präoperative Gabe von Parecoxib ergab bei dentalchirurgischen Eingriffen insgesamt eine bessere Analgesie als Placebo (42, 43, 44, 45, 46).

Das Nebenwirkungsprofil von Parecoxib wird weiter kontrovers diskutiert (35). Als sicher gelten gehäufte kardiovaskuläre Nebenwirkungen, wie Myokardinfarkt und Schlaganfall, Natrium- und Wasserretention (47), seltene gastrointestinale Nebenwirkungen und Hautreaktionen. Besonders strenge Indikationen müssen bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen und solchen mit Nierenerkrankungen (48, 49, 50) gestellt werden.

Die Plasmahalbwertzeit von Parecoxib beträgt 22 Minuten, es wird in der Leber enzymatisch zu Valdecoxib hydrolysiert. Eine wirksame Analgesie setzt abhängig von der Einzeldosis nach 20-40 Minuten ein (51). Weniger als 5% des Wirkstoffes werden unverändert über den Urin ausgeschieden, der Rest wird hauptsächlich hepatisch eliminiert.

Abb. 3: Parecoxib und Valdecoxib

1.2. Fragestellung

Zum Zeitpunkt der Untersuchung wurde in der Klinik für Orthopädie wegen seiner ossifikationsprophylaktischen Wirkung (34, 35) Indometacin als Standardmedikation verabreicht.

Ziel der vorliegenden Arbeit war daher, herauszufinden, ob die perioperative, intravenöse Gabe von Parecoxib im Vergleich zu Indometacin Vorteile für die postoperative Rekonvaleszenz bietet.

In dieser Arbeit sollen folgende Fragen beantwortet werden:

- 1. Senkt der Einsatz selektiver COX-2-Inhibitoren im Vergleich zu Indometacin den postoperativen Opioidverbrauch?
- 2. Hat die Verabreichung selektiver COX-2-Inhibitoren im Vergleich zu Indometacin einen Einfluss auf die Behandlungsdauer der Piritramid-PCA?
- 3. Kann die Krankenhausliegezeit durch selektive COX-2-Inhibitoren im Vergleich zu Indometacin verkürzt werden?
- 4. Treten bei einer Analgesie mit selektiven COX-2-Inhibitoren im Vergleich zu Indometacin häufiger kardiovaskuläre Ereignisse, gastrointestinale Probleme, Laborwert-Veränderungen und Änderungen der Hämostase auf?
- 5. Kann durch die Verabreichung von selektiven COX-2-Inhibitoren im Vergleich zu Indometacin die Schmerzintensität bei aktiver und passiver Bewegung gesenkt werden?
- 6. Steigert der Einsatz von selektiven COX-2-Inhibitoren im Vergleich zu Indometacin das Ausmaß der postoperativen Beweglichkeit?
- 7. Treten während der Behandlung mit selektiven COX-2-Inhibitoren im Vergleich zu Indometacin gehäuft opioidinduzierte Nebenwirkungen durch die jeweils zusätzliche Applikation von Piritramid mittels PCA auf?

2. Material und Methodik

2.1. Methodik

Im Rahmen einer retrospektiven Untersuchung wurden Daten von insgesamt 71 Patienten ausgewertet, welche sich im Zeitraum von Januar bis November 2004 an der Universitätsklinik für Orthopädie des Universitätsklinikums Halle einer minimalinvasiven Hüftgelenksendoprothetik unterziehen mussten und perioperativ entweder Indometacin (rektal / p.o.) oder Parecoxib (i.v.) und Valdecoxib (p.o.) als Basisschmerztherapie erhielten. Zusätzlich wurden beide Gruppen mit einer intravenösen Piritramid-PCA behandelt.

Die Patienten der Indometacin-Gruppe (I) erhielten am Operationstag 50 mg Indometacin eine Stunde (h) präoperativ sowie 50 mg Indometacin rektal oder peroral 6 h und 12 h postoperativ. Die Basistherapie wurde danach mit 3 x 50 mg peroral (p.o.). am 1. postoperativen Tag und 3 x 25 mg Indometacin p.o. ab dem 2. postoperativen Tag bis zur Entlassung fortgeführt.

In der Parecoxib-Gruppe (P) erhielten die Patienten 1 h präoperativ und im Abstand von 12 h postoperativ 40 mg Parecoxib intravenös (i.v.). Am 1. postoperativen Tag erhielten die Patienten 2 x 40 mg Parecoxib i.v.. Ab dem 2. postoperativen Tag erhielten die Patienten bis zur Entlassung 2 x 20 mg Valdecoxib p.o.. Die Applikation der Basismedikation wurde den jeweiligen Krankenblättern entnommen. Beide Patientengruppen erhielten zusätzlich eine PCA-Pumpe mit Piritramid (Bolus 2 mg, Refraktärzeit 10 Minuten), solange diese aufgrund der subjektiv empfundenen Schmerzen benötigt wurde.

Untersuchungsparameter die PCA-Bedarfes. waren Dauer des der Gesamtverbrauch an Piritramid, die Schmerzintensität während aktiver und passiver Bewegung auf einer visuellen Analog-Skala (VAS, 0-100), das Bewegungsausmaß der Hüftgelenksbeugung, der intraoperative (aktiv/passiv) Blutverlust, postoperativen Drainageverluste sowie postoperative Vigilanzstörungen und die Häufigkeit des Auftretens von Übelkeit und Erbrechen. Ebenso wurden Routinelaborwerte, bestehend aus Blutbild, Gerinnungswerten, Elektrolyten, Nierenund Leberwerten sowie hämodynamischen Parametern, wie Blutdruck und Pulsfrequenz, ausgewertet.

Die Untersuchungsparameter wurden aus den Routineaufzeichnungen der jeweiligen Patientenkurve sowie dem zugehörigen Schmerzdienstprotokoll entnommen. Der Grad der postoperativen Mobilisation, Schmerzintensität,

Nebenwirkungen, Labor- und Vitalparameter wurden jeweils präoperativ- sowie nach einer Stunde (1h), sechs Stunden (6h), 1 Tag (1d), 3 Tagen (3d) und 7 Tagen (7d) postoperativ ausgewertet. Die Häufigkeit von Vigilanzstörungen, Übelkeit und Erbrechen wurden nur bis zum zweiten postoperativen Tag ausgewertet.

Alle Daten wurden mittels Kolmorgorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung getestet. Unterschiede zwischen den beiden Gruppen wurden durch SPSS (USA Chicago), einen t-Test, Chi-Quadrat-Test oder Mann-Whitney-U-Test auf statistische Signifikanz untersucht. Als Signifikanzniveau wurde dabei ein p < 0,05 angenommen.

Die Diagramme wurden mit SigmaPlot der Firma SPSS und Microsoft EXCEL erstellt.

Die Literaturrecherche wurde mittels PUBMED und DIMDI durchgeführt.

2.2. Operationstechnik

Der verwendete Begriff der Minimalinvasivität bezieht sich nicht ausschließlich auf die kurze Hautinzision, sondern auch auf eine deutliche Schonung des periartikulären Weichteilmantels und auf ein möglichst knochensparendes Vorgehen bei vergleichbarer oder sogar kürzerer Schnitt-Naht-Zeit.

Vor Inzision des Weichteilmantels wurden Trochanter major und Spina iliaca anterior superior aufgesucht und außerdem wurde durch eine Strichmarkierung die ca. 7 cm lange Schnittführung markiert. Die Muskulatur von M. tensor fasciae latae und M. sartorius wurde stumpf auseinander gedrängt, ohne sie zu zertrennen. Der M. gluteus medius wurde durch Hakenzug nach lateral verlagert. Anschließend erfolgten die Freilegung des Schenkelhalses und die Eröffnung der Gelenkkapsel. Der Schenkelhals wurde knochensparend resiziert und die Implantate wurden eingebracht. Der anschließende Wundverschluss erfolgte nach orthopädischen Standards.

2.3. Patientengut

Von der Abteilung für Controlling der Universitätsklinik wurde eine Patientenliste nach folgenden Kriterien erstellt:

- Diagnose primäre Coxarthrose
- Anästhesieverfahren Vollnarkose
- Operation minimalinvasive Hüfttotalendoprothese einseitig

- Alter zwischen 18 und 80
- Operationszeitraum Januar 2004 bis November 2004
- Operateur Prof. W. Hein

Dadurch ergaben sich über 100 Patienten.

Anhand dieser Liste wurden die Patientenakten vom Archiv der Universitätsklinik bereitgestellt.

Bei der Aktendurchsicht wurden o.g. Parameter überprüft. Durch falsche Diagnoseoder OP-Schlüssel oder eine beidseitige Operation musste die Anzahl der Patienten auf 71 eingeschränkt werden.

Bei der Auswertung des Patientengutes wurde auf Homogenität der angewendeten Narkoseverfahren und -medikamente geachtet. Alle Patienten erhielten eine Intubationsnarkose mit gewichtsadaptierter Gabe von Sufentanil (0,3 µg/kgKG), Etomidate (0,2 mg/kgKG) und cis-Atracurium (0,1 mg/kgKG) sowie additivem Sevoflurane.

Beiden Vergleichsgruppen war die Wahl der Implantate (Trilogy Pfanne und Mayo Schaft) gemein, wobei die Wahl der Größe von den anatomischen Gegebenheiten abhing.

Patienten, welche unvollständige Untersuchungsbefunde, eine präoperative Opioidtherapie, eine andere Anästhesie, andere oder zusätzliche Analgetika in der perioperativen Phase oder operativ bedingte Komplikationen aufwiesen, an Niereninsuffizienz oder Lebererkrankungen litten, wurden nicht in die statistische Auswertung eingeschlossen. Insgesamt wurden die Datensätze von 50 Patienten ausgewertet, von denen 25 Indometacin- und 25 Parecoxib und Valdecoxib erhielten.

Zusätzlich wurden 26 Patienten mit o.g. Auswahlkriterien ausgesucht, die sich einer konventionellen Hüfttotalendoprothetik unterzogen haben.

3. Ergebnisse

3.1. Biometrische Daten

In der Indometacin-Gruppe (I) betrug das mediane Alter 55- und in der Parecoxib-Gruppe (P) 61 Jahre (Abb. 4).

Die Patienten beider Gruppen unterschieden sich nicht wesentlich hinsichtlich Geschlechterverteilung (männlich P 12, I 10 und weiblich P 13, I 15) und BMI (P 26,4, I 26,8). Auch die operierten Seiten unterschieden sich hinsichtlich der relativen Häufigkeit in beiden Gruppen nicht wesentlich (P rechts 44%, links 56%, I rechts 60%, links 40%).

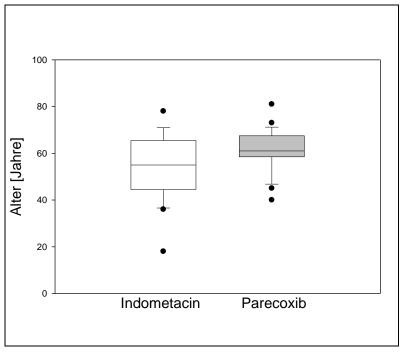


Abb. 4: Altersverteilung [Indometacingruppe n = 25; Parecoxibgruppe n = 25; abgebildet sind Median, 0,25-Quartil, 0,75-Quartil, Whisker (2,5 bis 97,5%) und Ausreißer beider Gruppen; der Unterschied ist nicht signifikant]

3.2. Narkosedauer und OP-Dauer

Alle Patienten erhielten eine Allgemeinanästhesie entsprechend dem Standardregime der Universitätsklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, wobei keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bestanden. Die Narkose wurde mit 0,2 mg/kgKG Etomidate, 0,3 µg/kgKG Sufentanil und 0,2 mg/kgKG Cis-Atracurium eingeleitet und mit Sevoflurane sowie bedarfadaptierter Nachinjektion von Sufentanil und Cis-Atracurium aufrechterhalten. Die Narkosedauer betrug im Mittel 120 min in der Indometacingruppe und 130 min in der Parecoxibgruppe (Abb. 5).

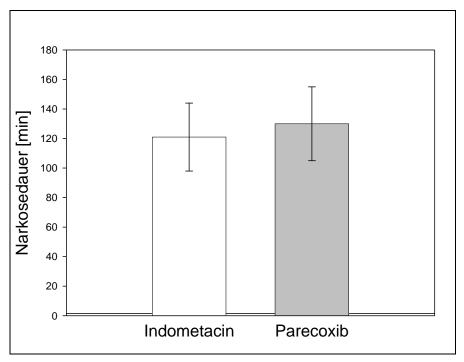


Abb. 5: Narkosedauer [Indometacingruppe n=25; Parecoxibgruppe n=25; abgebildet sind Mittelwert +/-Standardabweichung beider Gruppen; der Unterschied ist nicht signifikant]

Die Dauer der Operation (Schnitt-Naht-Zeit) war in beiden Gruppen annähernd gleich. In der Parecoxib-Gruppe betrug sie im Mittel 90 min., in der Indometacin-Gruppe 84 min (Abb. 6).

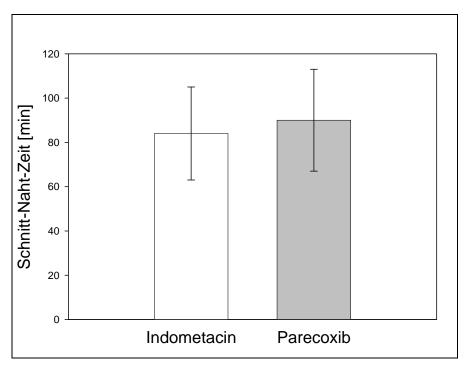


Abb. 6: Schnitt-Naht-Zeit [Indometacingruppe n=25; Parecoxibgruppe n=25; abgebildet sind Mittelwert +/-Standardabweichung beider Gruppen; der Unterschied ist nicht signifikant]

Cirka 30 min. vor Ausleitung der Narkose erhielten die Patienten beider Gruppen gewichtsadaptiert Piritramid (0,1 mg/kgKG). Dabei ergab sich in der applizierten Piritramidmenge kein signifikanter Unterschied (Abb. 7).

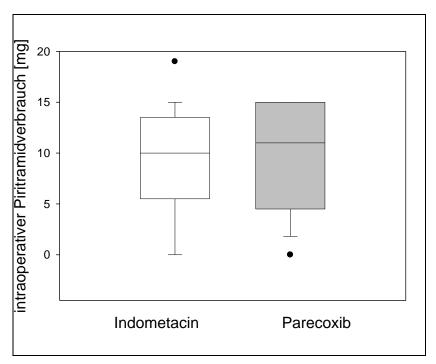


Abb. 7: Intraoperativer Piritramidverbrauch [Indometacingruppe n=25; Parecoxibgruppe n=25; abgebildet sind Median, 0,25-Quartil, 0,75-Quartil, Whisker (2,5 bis 97,5%) und Ausreißer beider Gruppen; der Unterschied ist nicht signifikant]

3.3. Postoperativer Piritramidverbrauch und PCA-Behandlungsdauer

Die im Aufwachraum applizierte Piritramidmenge war in beiden Gruppen gleich (I 9,36 mg, P 10,08 mg).

In der postoperativen Phase hatten Patienten der Parecoxib-Gruppe (P) einen signifikant (p < 0,001) geringeren Gesamtverbrauch als die Patienten der Indometacin-Gruppe (I). Der Median der Indometacin-Gruppe lag bei 48 mg Piritramid, während die Patienten der Parecoxib-Gruppe nur 30 mg Piritramid verbrauchten (Abb. 8).

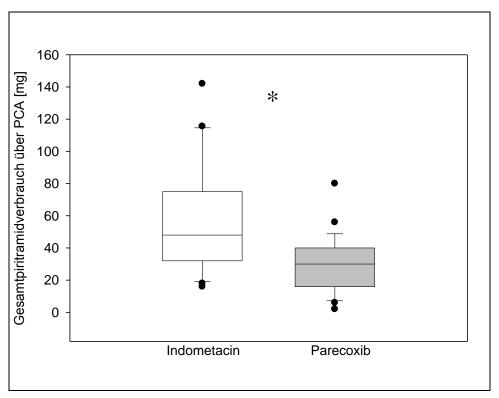


Abb. 8: Piritramidverbrauch insgesamt mittels PCA-Pumpe [Indometacingruppe n=25; Parecoxibgruppe n=25; abgebildet sind Median, 0,25-Quartil, 0,75-Quartil, Whisker (2,5 bis 97,5%) und Ausreißer beider Gruppen; * der Unterschied ist statistisch signifikant; p < 0,001]

Wenn man die verbrauchten Mengen Opioid auf kgKG berechnet, stellt sich der gleiche Sachverhalt dar (Abb. 9).

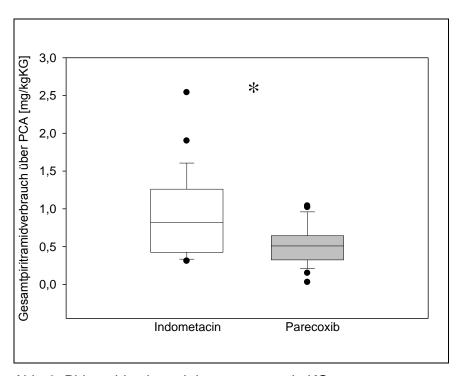


Abb. 9: Piritramidverbrauch insgesamt pro kgKG [Indometacingruppe n=25; Parecoxibgruppe n=25; abgebildet sind Median, 0,25-Quartil, 0,75-Quartil, Whisker (2,5 bis 97,5%) und Ausreißer beider Gruppen; * der Unterschied ist statistisch signifikant, p < 0,001]

Ebenso war die Dauer des PCA-Bedarfes in der Parecoxib-Gruppe signifikant kürzer (P vs I: 1,17 vs 1,91 Tage bzw. P vs I 1660 vs 2135 Minuten) (Abb. 10).

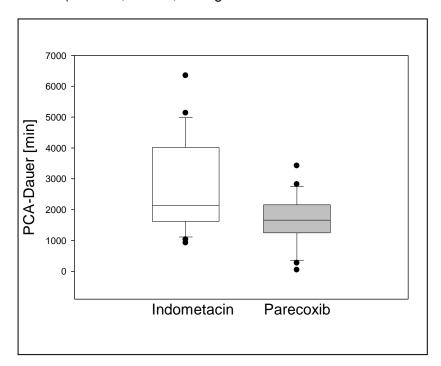


Abb. 10: Dauer der Behandlung mit PCA-Pumpe [Indometacingruppe n=25; Parecoxibgruppe n=25; abgebildet sind Median, 0,25-Quartil, 0,75-Quartil, Whisker (2,5 bis 97,5%) und Ausreißer beider Gruppen; * der Unterschied ist statistisch signifikant, p=0,014]

3.4. Einfluss des Lebensalters auf die Schmerzempfindung

Nach den uns vorliegenden Daten verbrauchten Patienten, die zum Zeitpunkt der Operation unter 60 Jahren alt waren, 0,60 mg/kgKG und die Patienten, die 60 Jahre und älter waren, im Mittel 0,59 mg/kgKG Piritramid über den gesamten Beobachtungszeitraum. Dieser Unterschied ist nicht signifikant (Abb. 11).

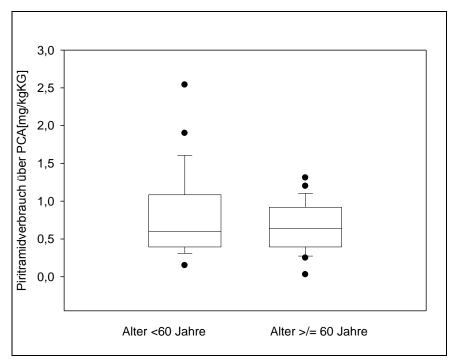


Abb. 11: Piritramidverbrauch in Abhängigkeit vom Alter [Gruppe <60 Jahre n=25; Gruppe ≥65 Jahre n=25); abgebildet sind Median, 0,25-Quartil, 0,75-Quartil, Whisker (2,5 bis 97,5%) und Ausreißer beider Gruppen; der Unterschied ist nicht signifikant]

3.5. Postoperative Liegedauer

Wenn man die Gesamtgruppe der minimalinvasiv operierten Patienten mit der Kontrollgruppe (konventionell operierte Patienten, gleiche Narkoseverfahren, selber Operateur) vergleicht, ist die Liegedauer gleich (MIS vs. KONV: 8,5 vs. 8,96 Tage) (Abb. 12).

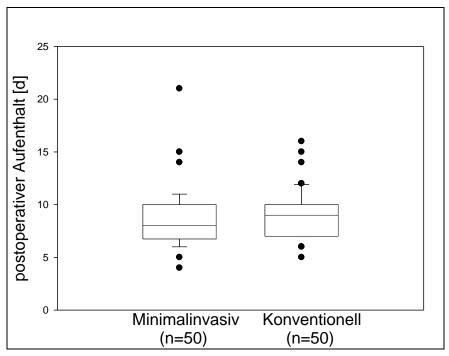


Abb. 12: Postoperativer Krankenhausaufenthalt [Minimalinvasiv-Gruppe n=50; Konventionell-Gruppe n=50; abgebildet sind Median, 0,25-Quartil, 0,75-Quartil, Whisker (2,5 bis 97,5%) und Ausreißer der jeweiligen OP-Verfahren; der Unterschied ist nicht signifikant]

Hinsichtlich des notwendigen postoperativen Aufenthaltes ergab sich ein signifikanter Vorteil für die Parecoxib-Gruppe mit einer medianen postoperativen Verweildauer von 7 Tagen. In der Indometacin-Gruppe waren die Patienten im Durchschnitt einen Tag länger im Krankenhaus (8 Tage postoperative Verweildauer) (Abb. 13).

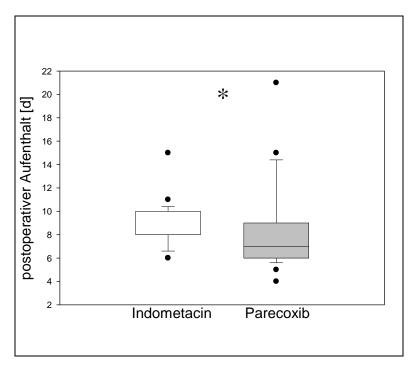


Abb. 13: Postoperativer Krankenhausaufenthalt (nur minimalinvasiv) [Indometacingruppe n=25; Parecoxibgruppe n=25; abgebildet sind Median, 0,25-Quartil, 0,75-Quartil, Whisker (2,5 bis 97,5%) und Ausreißer beider Gruppen; * der Unterschied ist statistisch signifikant, p=0,035]

3.6. Blutverlust und Transfusionsbedarf

Die intraoperativen Blutverluste (I vs. P; 454 vs. 547 ml) waren in beiden Gruppen ähnlich (Abb. 14).

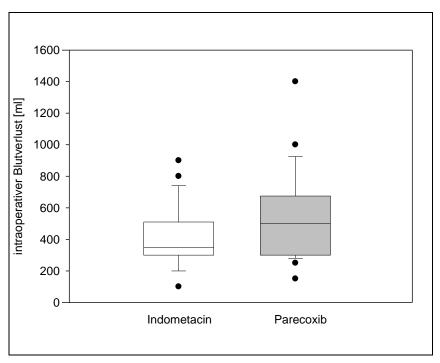


Abb. 14: Intraoperativer Blutverlust [Indometacingruppe n=25; Parecoxibgruppe n=25; abgebildet sind Median, 0,25-Quartil, 0,75-Quartil, Whisker (2,5 bis 97,5%) und Ausreißer beider Gruppen; der Unterschied ist nicht signifikant]

Postoperativ trat ein signifikant höherer Gesamtdrainageverlust auf, bestehend aus Blut und seröser Flüssigkeit, (1425 vs. 1025 ml; p = 0,009) in der P-Gruppe (Abb. 15).

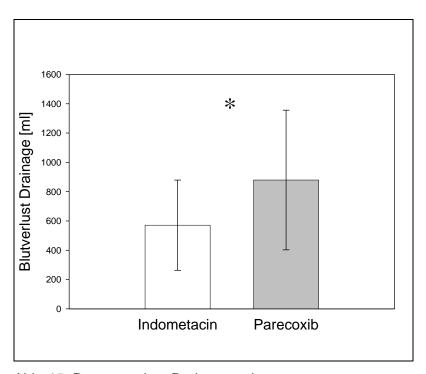


Abb. 15: Postoperativer Drainageverlust [Indometacingruppe n=25; Parecoxibgruppe n=25; abgebildet sind Mittelwert +/-Standardabweichung beider Gruppen; * der Unterschied ist statistisch signifikant, p=0,009 (CI 95% 106,548-696,652)]

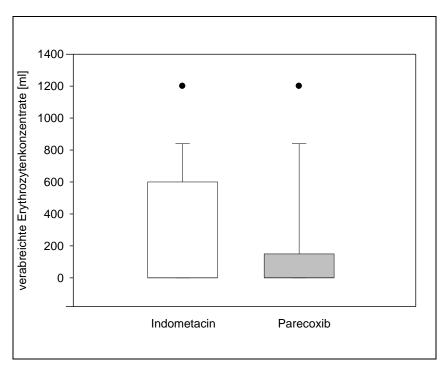


Abb. 16: Applizierte Erythrozytenkonzentrate im Beobachtungszeitraum [Indometacingruppe n=25; Parecoxibgruppe n=25; abgebildet sind Median, 0,25-Quartil, 0,75-Quartil, Whisker (2,5 bis 97,5%) und Ausreißer beider Gruppen; der Unterschied ist nicht signifikant]

Hinsichtlich der erhobenen Laborparameter Hämoglobin (Abb. 17) und Hämatokrit (Abb. 18) ergaben sich keine Unterschiede.

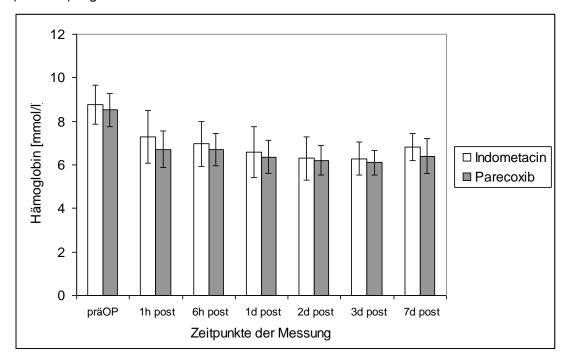


Abb. 17: Hämoglobin [Indometacingruppe n=25; Parecoxibgruppe n=25; abgebildet sind Mittelwert +/-Standardabweichung beider Gruppen zu definierten Zeitpunkten; die Unterschiede sind nicht signifikant]

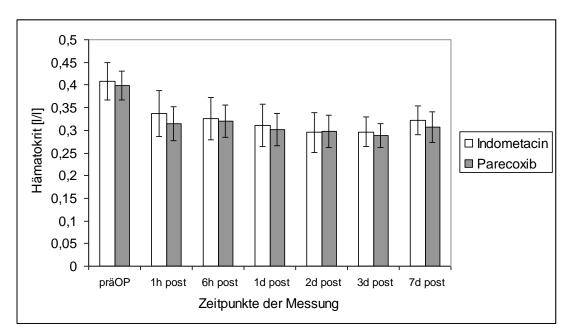


Abb.18: Hämatokrit [Indometacingruppe n=25; Parecoxibgruppe n=25; abgebildet sind Mittelwert +/-Standardabweichung beider Gruppen zu definierten Zeitpunkten; die Unterschied sind nicht signifikant]

3.7. Schmerz und postoperative Beweglichkeit

Die Schmerzintensität war im Trend sowohl bei passiver als auch bei aktiver Bewegung in der P-Gruppe niedriger als in der I-Gruppe. Dieser Unterschied lag fast durchgängig zwischen 4 und 12 Punkten auf der VAS-Skala, war jedoch meist nicht signifikant

Die größten Unterschiede traten innerhalb der ersten drei postoperativen Tage auf. In der frühen postoperativen Phase und gegen Ende des Beobachtungszeitraumes traten hingegen kaum Unterschiede auf. Das Signifikanzniveau wurde bei der passiven Bewegung am ersten und zweiten postoperativen Tag erreicht (Abb.19 und 20).

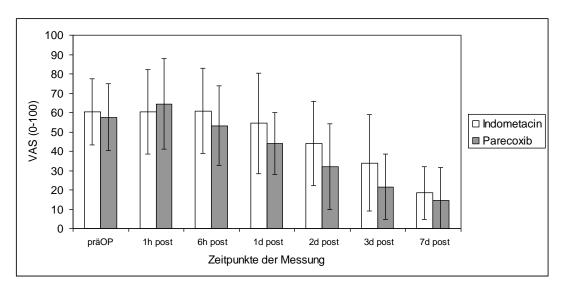


Abb. 19: Schmerzintensität bei aktiver Bewegung [Indometacingruppe n=25; Parecoxibgruppe n=25; abgebildet sind Mittelwert +/-Standardabweichung beider Gruppen zu definierten Zeitpunkten; die Unterschiede sind nicht signifikant]

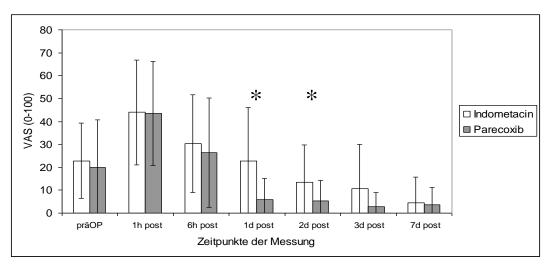


Abb. 20: Schmerzintensität bei passiver Bewegung [Indometacingruppe n=25; Parecoxibgruppe n=25; abgebildet sind Mittelwert +/-Standardabweichung beider Gruppen zu definierten Zeitpunkten; * die Unterschiede sind zu den Zeitpunkten 1d post und 2d post statistisch signifikant; 1d post p=0,001 (Cl 95% 6,778-26,8222); 2d post p=0,028 (Cl 95% 0,968-15,832)]

Entsprechend der unterschiedlichen Schmerzintensitäten waren auch die passive und vor allem die aktive postoperative Beweglichkeit des Hüftgelenkes in der P-Gruppe um 8 bis 14 Grad besser. Signifikante Unterschiede in der aktiven Hüftgelenksbeugung traten am ersten und zweiten postoperativen Tag auf (I vs. P am ersten postoperativen Tag: 44° vs. 55° , p = 0,019; am zweiten postoperativen Tag: 54° vs 68° , p = 0,013) (Abb. 21 und 22).

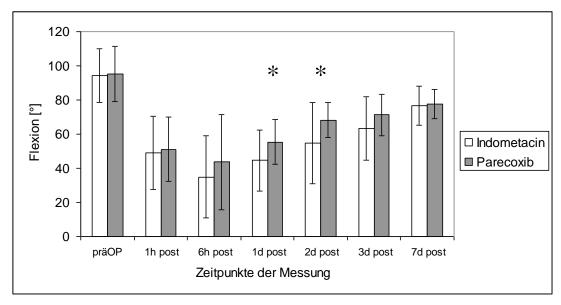


Abb. 21: Aktive Hüftgelenksflexion [Indometacingruppe n=25; Parecoxibgruppe n=25; abgebildet sind Mittelwert +/-Standardabweichung beider Gruppen zu definierten Zeitpunkten; * die Unterschiede sind zu den Zeitpunkten 1d post und 2d post statistisch signifikant; 1d post p=0.019 (CI 95% 1,886 – 19,714); 2d post p=0.013 (CI 95% 2,979 – 23,821)]

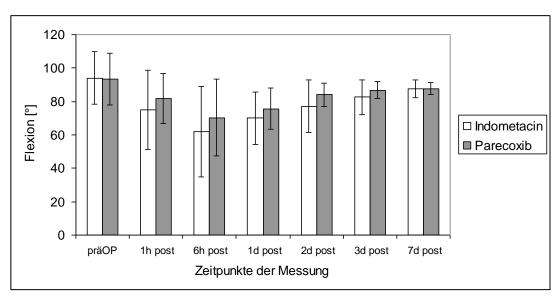


Abb. 22: Passive Hüftgelenksflexion [Indometacingruppe n=25; Parecoxibgruppe n=25; abgebildet sind Mittelwert +/-Standardabweichung beider Gruppen zu definierten Zeitpunkten; die Unterschiede sind nicht signifikant]

3.8. Vigilanz, Übelkeit und Erbrechen

Die postoperative Beeinträchtigung der Vigilanz war in beiden Gruppen ähnlich, hinsichtlich dieses Parameters ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (Abb. 23).

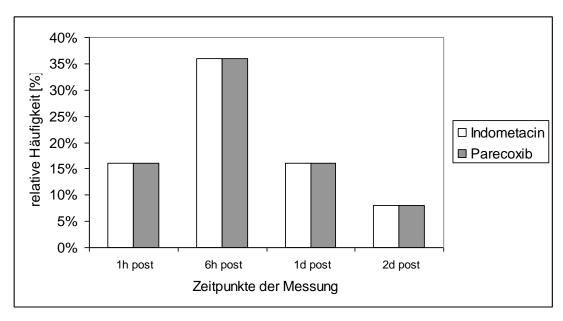


Abb. 23: Vigilanzstörungen [Indometacingruppe n=25; Parecoxibgruppe n=25; abgebildet ist die relative Häufigkeit beider Gruppen zu definierten Zeitpunkten; die Unterschiede sind nicht signifikant]

Die Häufigkeit von Übelkeit und Erbrechen war in beiden Gruppen zu den meisten Zeitpunkten gleich (Abb. 24 und 25). Lediglich am ersten postoperativen Tag trat in der I-Gruppe Übelkeit signifikant häufiger auf (I vs. P, 8% vs. 40% der Patienten, p = 0,01).

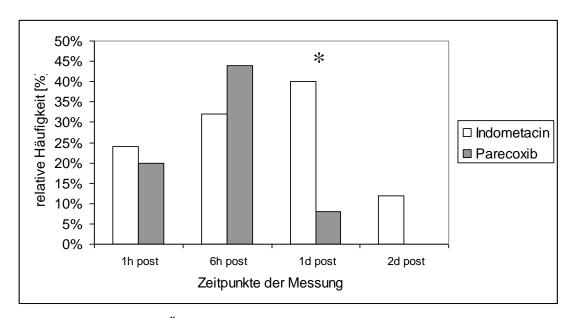


Abb. 24: Postoperative Übelkeit [Indometacingruppe n=25; Parecoxibgruppe n=25; abgebildet ist die relative Häufigkeit beider Gruppen zu definierten Zeitpunkten; * der Unterschied ist zum Zeitpunkt 1d post statistisch signifikant, p=0,01]

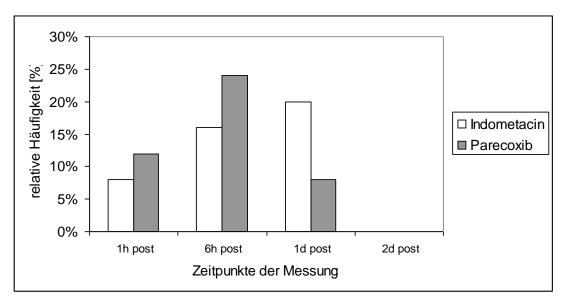


Abb. 25: Postoperatives Erbrechen [Indometacingruppe n=25; Parecoxibgruppe n=25; abgebildet ist die relative Häufigkeit beider Gruppen zu definierten Zeitpunkten; die Unterschiede sind nicht signifikant]

3.9. Laborparameter

Die erhobenen Routinelaborparameter (Hämoglobin, Hämatokrit, Thrombozyten, Kreatinin, Natrium, Kalium, Quick-Wert, Prothrombinzeit, Gesamtbilirubin, ASAT, ALAT) zeigen in beiden Untersuchungsgruppen vergleichbare perioperative Schwankungen und somit keine signifikanten Unterschiede.

Insbesondere traten keine wesentlichen Veränderungen der untersuchten Gerinnungswerte oder der Nierenfunktionsparameter auf. Lediglich die Leberenzyme zeigten im postoperativen Verlauf einen leichten Anstieg. Die ASAT-Werte waren bis zum 7. postoperativen Tag weitgehend rückläufig, die ALAT-Werte persistierten auf geringfügig erhöhtem Niveau.

3.10. Vitalparameter

Die hämodynamischen Werte für Blutdruck und Herzfrequenz lagen in beiden Untersuchungsgruppen zu allen erhobenen Zeitpunkten im Normbereich, es gab keine Ausreißer nach unten oder oben, ebenso traten keine hämodynamischen Komplikationen auf.

3.11. Perioperative Ereignisse

Thrombembolische Ereignisse, wie koronare Durchblutungsstörungen, apoplektische Insulte, hypertensive Entgleisungen, gastrointestinale Komplikationen, wie Ulcerationen oder Blutungen, Leber- und Nierenversagen oder das Versterben eines Patienten, traten nicht auf.

4. Diskussion

4.1. Biometrische Daten

In der Indometacin-Gruppe (I) betrug das mediane Alter 55- in der Parecoxib-Gruppe (P) 61 Jahre. Unsere Einschlusskriterien waren Patienten im Alter von 18 bis 80 Jahren.

Die Patienten beider Gruppen unterschieden sich hinsichtlich der Geschlechtsverteilung (männlich P 12, I 10 und weiblich P 13, I 15). (P 26,45, I 26,80) nicht wesentlich. In anderen Untersuchungen ist die Verteilung der Geschlechter ähnlich. Andere Studien haben aufgrund einer geschlechtsspezifischen Operation nur Frauen (38) oder Männer eingeschlossen.

4.2. Narkosedauer und OP-Dauer

Alle Patienten erhielten eine Allgemeinanästhesie, entsprechend Standardregime der Universitätsklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin. Dieses standardisierte Vorgehen ermöglicht eine bessere Vergleichbarkeit des postoperativen Schmerzmittelbedarfes durch Minimierung intraoperativer Unterschiede.

Die Patienten der Indometacin-Gruppe (I) erhielten am Tag der Operation 50 mg Indometacin eine Stunde (h) vor der OP sowie 50 mg Indometacin rektal 6 h und 12 h postoperativ. Die Basistherapie wurde im Anschluss mit 3 x 50 mg pro Tag (d) am 1. postoperativen Tag und ab dem 2. postoperativen Tag mit 3 x 25 mg Indometacin peroral (p.o.) fortgeführt. In der Parecoxib-Gruppe (P) erhielten die Patienten, vergleichbar mit dem Vorgehen von Joshi et al (45) 1 h präoperativ und im Abstand von 12 h postoperativ 40 mg Parecoxib intravenös (i.v.). Die Gabe des selektiven COX-2-Inhibitors wurde mit 2 x 40 mg/d am 1. postoperativen Tag i.v. fortgeführt. Ab dem 2. postoperativen Tag erhielten die Patienten bis zur Entlassung 2 x 20 mg/d p.o. Valdecoxib.

Gegen Ende der Operation erhielten alle Patienten zur Schmerztherapie bedarfsadaptierte Boli von Sufentanil und wurden anschließend im Aufwachraum an die Piritramid-PCA (Patient controlled Analgesia)—Pumpe angeschlossen. Dadurch ist der Patient selbstbestimmt und kann, seinem Schmerz entsprechend, über die Applikation eines Schmerzmittels entscheiden. Hierbei werden viele Störgrößen

hinsichtlich individueller Schmerzangaben gegenüber Ärzten oder Pflegepersonal, Verständnis der VAS-Skala und der wechselnden therapieentscheidenden Ärzte minimiert. Insgesamt kann durch dieses Vorgehen des selbstbestimmten Opioidverbrauches bei allen Patienten beider Gruppen ein Rückschluss auf die Schmerzintensität und damit über die Wirksamkeit der perioperativen Basisschmerztherapiekonzepte beider Untersuchungsgruppen gezogen werden. Die Verwendung von Opioid-PCAs wurde auch in anderen Studiendesigns als Messgröße für den Schmerzmittelverbrauch herangezogen und gilt als etabliert (26, 52). Mit Piritramid wurde ein potentes und insgesamt gut verträgliches Opioid zur PCA ausgewählt (53).

Die Dauer der Operation (Schnitt-Naht-Zeit) war in beiden Gruppen mit minimalinvasivem Vorgehen annähernd gleich. In der Parecoxib-Gruppe betrug sie im Median 85 min., in der Indometacin-Gruppe 88 min. Im Vergleich zu anderen Studien zu minimalinvasivem Hüftgelenkersatz (8, 54, 55, 56) liegen die Schnitt-Naht-Zeiten insgesamt im Mittel der vergleichbar durchgeführten Untersuchungen. Die Abweichungen zu den anderen Untersuchungen sind in beiden Gruppen identisch und ohne signifikanten Unterschied innerhalb der Gruppen. Es gibt keinen Grund zur Annahme, dass sich dadurch eine verminderte Vergleichbarkeit der postoperativen Ergebnisse hinsichtlich des Piritramidverbrauches ergibt.

Dennoch wird die minimalinvasive Hüftgelenksendoprothetik auch kontrovers diskutiert. In einer Übersichtsarbeit von Mahmood et al (57) zeigt sich nur in der postoperativen Verweildauer im Krankenhaus ein signifikanter Unterschied. Alle anderen Parameter, wie intraoperativer Blutverlust, Komplikationen (54) und Schnitt-Naht-Zeiten, weisen keinerlei Unterschiede auf.

Auch Wohlrab et al (58) geben in Ihrer Arbeit zu bedenken, dass die deutlich kleinere Inzision eine geringere Übersicht über das Operationsgebiet erlaubt. In dieser Arbeit haben die Patienten signifikant mehr Läsionen am Nervus cutaneus femoris lateralis.

Fast-Track-Konzepte zeichnen sich durch eine schnelle Rekonvaleszens der Patienten aus. Die gewebeschonende Operationstechnik ist nur ein Teil dieses Konzepts. Narkoseführung, postoperative Schmerztherapie und Rehabilitation spielen eine ebenso große Rolle.

Eine Studie von Kogan et al (59), bei der Fast-Track-Konzepte bei kardiochirurgischen Eingriffen untersucht wurden, ergibt, dass die Patienten signifikant früher die Intensivstation verlassen konnten, aber auch signifikant häufiger notfällig zurückverlegt werden mussten. Die damit verbundenen Komplikationen führten zu einem insgesamt deutlich längeren Intensivaufenthalt. Jede Art von Fast-Track ist auch mit einem gewissen Risiko verbunden, sowohl im operativen als auch im postoperativen Bereich.

4.3. Postoperativer Piritramidverbrauch und PCA-Behandlungsdauer

Eine postoperative Opioideinsparung durch die Basismedikation mit Nicht-Opioiden wurde in zahlreichen Studien nachgewiesen (21, 22, 26, 44, 52, 60, 61, 62, 63, 64, 65). Der gute analgetische Effekt der selektiven Coxibe wurde ebenfalls in zahlreichen Arbeiten herausgearbeitet (66, 67, 68, 69, 70, 71).

In der Studie von Daniels et al (40) wurde erarbeitet, dass sich selektive und nichtselektive COX-Inhibitoren nicht in der Zeit bis zum Wirkeintritt unterscheiden. Allerdings ergab sich in der Wirkdauer zugunsten der selektiven Coxibe ein deutlicher Unterschied. Es ist bisher auch nicht gezeigt worden, dass die von uns eingestellten Dosierungen der beiden Analgetika äquianalgetisch wirksam sind.

Der bei uns nachgewiesene Unterschied im postoperativen Piritramidverbrauch scheint diese These zu untermauern. Der genaue Zeitpunkt des ersten Piritramid-Bolus mittels PCA lässt sich anhand der Schmerzdienstprotokolle leider nicht bestimmen.

Um eine genauere Aussage hinsichtlich der Wirkzeit der verschiedenen perioperativen Schmerzkonzepte treffen zu können, müssten spezifische Untersuchungen durchgeführt werden. Insgesamt erfreut sich die Applikation von Opioiden mittels PCA-Pumpe einer hohen Patientenzufriedenheit, unabhängig, ob diese als zusätzliche Medikation oder alleine eingesetzt wird (72, 73). Die Behandlungsdauer mittels PCA ist auch in der Arbeit von Malan et al (21) deutlich kürzer, allerdings wurde hier Parecoxib mit Placebo verglichen.

4.4. Einfluss des Lebensalters auf die Schmerzempfindung

Der Einfluss des Patientenalters auf die individuelle Schmerzempfindung und damit auf die benötigte Schmerzmittelmenge ist umstritten (74, 75). Edwards und Fillingim (74) untersuchten die Schmerzwahrnehmung bei thermischen Reizen und kamen zu dem Schluss, dass ältere Freiwillige eine höhere Schmerzintensität und Unbehaglichkeit empfanden. Moore et al (76) haben ebenfalls die Altersabhängigkeit der Schmerzempfindung untersucht. Sie nennen diesbezüglich mehrere Gründe, wie beispielsweise die abnehmende Funktion der $A\delta$ -Schmerzfasern und den veränderten Serotoninstoffwechsel, für das geringere Schmerzempfinden älterer Personen.

Nach den uns vorliegenden Daten verbrauchten Patienten > 60 Jahre im Trend 23% weniger Opioide als Patienten der Altersgruppe < 60 Jahre. Damit unterstützen unsere nicht-signifikanten Daten die Hypothese von Gagliese und Katz (75), die den postoperativen Opioidverbrauch bei jüngeren und älteren Patienten nach Prostatektomie und die entsprechenden Angaben verschiedener Schmerzskalen untersuchten. Die älteren Patienten verbrauchten signifikant weniger Opioide und gaben durchgehend an, weniger Schmerzen zu haben.

4.5. Postoperative Liegedauer

Wenn man die Gesamtgruppe der minimal invasiv operierten Patienten mit der Kontrollgruppe (konventionell operierte Patienten, gleiche Narkoseverfahren, selber Operateur) vergleicht, ist die Liegedauer der MIS-Gruppe im Trend um 0,46 Tage kürzer. Dieses nicht-signifikante Ergebnis wird durch andere Studien bestätigt (7, 50, 54, 55, 57, 77, 78). Es gibt allerdings auch Untersuchungen, in denen sich der postoperative Krankenhausaufenthalt bei minimalinvasiver Operationstechnik in der Länge nicht von konventioneller Technik unterscheidet (79).

Hinsichtlich des notwendigen postoperativen Aufenthaltes ergab sich ein signifikanter Vorteil für die Parecoxib-Gruppe mit einer medianen postoperativen Verweildauer von 7 Tagen. In der Indometacin-Gruppe waren die Patienten 1 Tag länger im Krankenhaus (median 8 Tage postoperative Verweildauer). Diese Fragestellung wurde bisher nicht in anderen Studien untersucht.

4.6. Blutverlust und Transfusionsbedarf

Während die intraoperativen Blutverluste (I vs. P; 454 vs. 547 ml) in beiden Gruppen ähnlich waren, trat postoperativ ein signifikant höherer Gesamtdrainageverlust (1425 vs. 1025 ml; p < 0,009) in der P-Gruppe auf. In der Arbeit von Berger (54) findet sich ein deutlich geringerer postoperativer Blutverlust bei der minimalinvasiven Operationstechnik, im Mittel 154 ml. Andere Arbeiten konnten indes einen deutlich geringeren intraoperativen Blutverlust bei minimalinvasiver Hüftgelenksendoprothetik nachweisen (8, 50, 55, 56, 77, 78).

Die erhöhten Blutverluste über die Drainage in der Parecoxib-Gruppe lassen sich nach aktueller Studienlage nicht hinreichend durch die Gabe der selektiven COX-2-Inhibitoren erklären (80, 81). Silverman et al (81), wie auch Knijff et al (80) postulierten, dass laborchemisch keine erhöhte Blutungsneigung unter Gabe von selektiven COX-2-Inhibitoren nachgewiesen werden kann (8, 82, 83).

In unserem Patientenkollektiv fanden sich keine eindeutigen Hinweise auf eine andere Ursache des Blutverlustes, sodass hier weitere Untersuchungen, insbesondere hinsichtlich des tatsächlichen Blutverlustes unter Behandlung mit selektiven COX-2-Inhibitoren, in den ersten postoperativen Tagen neue Erkenntnisse liefern müssen. Auch sollte mittels einer Bestimmung des Hämatokrits der Drainageflüssigkeit überprüft werden, ob es sich tatsächlich um einen höheren Blutverlust handelt oder ob die höhere Menge der Drainageflüssigkeit auf eine vermehrte Sezernierung von seröser Flüssigkeit zurückzuführen ist.

Der Transfusionsbedarf war in beiden Patientenkollektiven unserer Studie gleich hoch (I vs. P 380 ml vs. 367 ml). Hinsichtlich der erhobenen Laborparameter Hämoglobin und Hämatokrit ergaben sich übereinstimmend mit oben genannten Studien ebenfalls keine Unterschiede.

4.7. Schmerz und postoperative Beweglichkeit

Die Schmerzintensität war sowohl bei passiver als auch bei aktiver Bewegung in der P-Gruppe niedriger als in der I-Gruppe. Dieser Unterschied lag fast durchgängig zwischen 4 und 12 Punkten auf der VAS-Skala, war jedoch nur zu wenigen Zeitpunkten statistisch signifikant.

Die größten Unterschiede traten während der ersten drei postoperativen Tage auf. In der frühen postoperativen Phase und gegen Ende des Beobachtungszeitraumes

bestanden hingegen kaum Unterschiede. Das Signifikanzniveau wurde jedoch lediglich bei der passiven Bewegung, und zwar am ersten und zweiten postoperativen Tag erreicht.

Entsprechend der unterschiedlichen Schmerzintensitäten waren auch die passive und vor allem die aktive postoperative Beweglichkeit des Hüftgelenkes in der P-Gruppe um 8 bis 14 Grad besser. Signifikante Unterschiede in der aktiven Hüftgelenksbeugung fanden sich am ersten und zweiten postoperativen Tag (I vs. P am ersten postoperativen Tag: 44° vs. 68° , p = 0,019; am zweiten postoperativen Tag: 54° vs 68° , p = 0,013).

Insgesamt liegt bei den von uns applizierten Mengen Parecoxib eine tendenziell bessere analgetische Wirkung mit entsprechend besserer postoperativer Beweglichkeit vor.

4.8. Vigilanz, Übelkeit und Erbrechen

Die postoperative Beeinträchtigung der Vigilanz scheint bei Gabe von selektiven COX-2-Inhibitoren weniger ausgeprägt als bei Behandlung mit herkömmlichen NSAID (38). Das Ausmaß der Vigilanzstörung wurde im Schmerzdienstprotokoll verzeichnet und dementsprechend ausgewertet (0 = keine Vigilanzstörung, 1 = leichte Vigilanzstörung, Müdigkeit, 2 = deutliche Beeinträchtigung der Vigilanz). In unserer Untersuchung trat die postoperative Beeinträchtigung der Vigilanz in beiden Untersuchungsgruppen gleich häufig auf. Es ergaben sich hinsichtlich dieses Parameters keine signifikanten Unterschiede.

Nach aktueller Studienlage ist Piritramid ähnlich gut verträglich wie Morphin (20). Nach Brack (19) führt eine Kombinationstherapie mit NSAIDs und Opioiden zu weniger postoperativer Übelkeit.

Ein Vergleich zwischen Indometacin und Parecoxib als Koanalgetikum hinsichtlich der postoperativen Übelkeit und Erbrechen wurde noch nicht hinreichend untersucht. In einer Untersuchung von Barton et al (38) wird postuliert, dass das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen bei einer Behandlung mit selektiven und nicht selektiven COX-Hemmern keinen Unterschied aufweist.

Die Häufigkeit von Übelkeit und Erbrechen war in unserer Untersuchung in beiden Gruppen zu den meisten Zeitpunkten gleich, lediglich am ersten postoperativen Tag trat in der I-Gruppe signifikant häufiger Übelkeit auf.

4.9. Laborparameter und Vitalparameter

Verschiedene Studien zeigten laborchemisch und intraoperativ keine erhöhte Blutungsneigung unter Gabe von selektiven COX-2-Inhibitoren (8, 80, 81). Entsprechend waren in unserem Patientenkollektiv keine nachteiligen Veränderungen der Laborparameter Hämoglobin, Hämatokrit, Thrombozyten, Quick-Wert und Prothrombinzeit in der Parecoxib-Gruppe nachweisbar, jedoch ebenso wenig Vorteile gegenüber Indometacin.

Die Laborparameter für Kreatinin, Kalium und Natrium waren erwartungsgemäß in beiden Gruppen gleich, wie auch durch vorangegangene Studien gezeigt wurde (84). Auch die übrigen ermittelten Routinelaborparameter Gesamtbilirubin, ASAT und ALAT zeigen in beiden Untersuchungsgruppen vergleichbare perioperative Schwankungen und somit keine signifikanten Unterschiede. Lediglich die Leberenzyme zeigten im späteren postoperativen Verlauf einen leichten Anstieg, welcher für die ASAT bis zum 7. postoperativen Tag weitgehend rückläufig war. Die ALAT-Werte persistierten auf leicht erhöhtem Niveau. Die Auswirkung der Coxibe auf die Leberfunktionsparameter ist bislang nicht hinreichend untersucht.

Die hämodynamischen Werte für Blutdruck und Herzfrequenz lagen durchgehend im Normbereich und zeigten keine signifikanten Unterschiede.

4.10. Perioperative Ereignisse

Nachdem ein Großteil der selektiven COX-2-Inhibitoren wegen des gehäuften Auftretens von kardiovaskulären Nebenwirkungen (85, 86) vom Markt genommen wurde, wurde an unserer Klinik die postoperative Gabe von Valdecoxib eingestellt. Daher konnten ab diesem Zeitpunkt keine weiteren Patienten in unsere Studie aufgenommen werden.

Nach neueren Studien und Metaanalysen sind die selektiven COX-2-Inhibitoren den klassischen NSAID in ihren Nebenwirkungsprofil sehr ähnlich (87, 88, 89, 90, 91, 92, 93). Es wurde gezeigt, dass Naproxen als nicht-selektiver COX-Inhibitor von allen untersuchten Medikamenten das nebenwirkungsärmste ist (88, 89, 91). In der Metaanalyse von Chen und Ashcroft (94) stellt sich heraus, dass nach

Begutachtung von 40 Studien mit insgesamt 88116 Patienten, selektive COX-2-Inhibitoren ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse im Vergleich zu Placebo haben. Eine Ausnahme bildet hier allerdings Valdecoxib, bei dem weniger kardiovaskuläre Ereignisse (CVEs) auftraten. Im Vergleich zu herkömmlichen NSAIDs gibt es hinsichtlich des Auftretens von CVEs keinen signifikanten Unterschied. In einer Arbeit von Hernández-Diaz et al (95) und Joshi et al (96) wird nochmals herausgestellt, dass das Auftreten von CVEs kein Klasseneffekt von NSAIDs oder selektiven COX-2-Inhibitoren ist. Das Auftreten von CVEs ist bei Diclofenac in dieser Arbeit am höchsten und nimmt entsprechend der Auflistung Rofecoxib, Ibuprofen, Naproxen, Celecoxib stetig ab. In Zusammenschau aller unserer Ergebnisse lässt sich feststellen, dass es im Beobachtungszeitraum bei unseren Patienten keine kardiovaskulären Ereignisse, wie koronare Durchblutungsstörungen oder apoplektische Insulte, gab.

Die gastroprotektive Wirkung von selektiven COX-2-Inhibitoren war zu Untersuchungsbeginn schon hinreichend belegt (97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105) und gerade bei Hochrisikopatienten erweist sich die Gabe von selektiven COX-2-Inhibitoren als kosteneinsparendes Instrument (99, 106). Dies war dennoch nicht Bestandteil unserer Untersuchung. In unserem Patientenkollektiv traten im Beobachtungszeitraum keine gastrointestinalen Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie auf.

Trotz vereinzelter Berichte über akutes Nierenversagen unter Therapie mit selektiven Coxiben (47, 107, 108, 109, 110) konnte anhand der bei uns erhobenen Laborparameter kein Zusammenhang zwischen einer Verschlechterung der Nierenfunktion und der unterschiedlichen Medikamentengabe ermittelt werden. Die Laborwerte für Kreatinin und Elektrolyte unterschieden sich, wie auch in anderen Studien (84, 111, 112), in den beiden Gruppen kaum.

Im Beobachtungszeitraum verstarb keiner unserer Patienten.

4.11. Ossifikationsprophylaxe

Die angestrebte Untersuchung der postoperativen Röntgenbilder 1 Jahr nach der Operation ist nicht erfolgt. Dadurch, dass die Patienten aus dem gesamten Bundesgebiet stammen, war es uns trotz intensiver Bemühungen nicht möglich, annähernd alle 50 Röntgenbilder zu beschaffen und auf mögliche Ossifikationsherde zu untersuchen. In der Literatur wird Parecoxib als ungeeignetes

Mittel zur Ossifikationsprophylaxe eingestuft (41), es tritt sogar eine verzögerte ossäre Heilung auf.

4.12.Grenzen der Arbeit

In dieser Arbeit konnte zwar der positive Effekt der postoperativen Schmerztherapie mit selektiven COX-2-Inhibitoren dargestellt werden, dennoch stößt diese Arbeit inhaltlich und statistisch auf Grenzen.

Das untersuchte Medikament Valdecoxib ist im Zusammenhang mit gehäuft auftretenden kardiovaskulären Ereignissen vom Markt genommen wurden.

Dementsprechend konnte lediglich eine retrospektive Auswertung der vorliegenden Patientenakten durchgeführt werden, es kam zu keiner prospektiven Untersuchung.

Die Auswertung der Ossifikation konnte wegen fehlendem Rücklauf der postoperativen Röntgenbilder nicht erfolgen.

Die zugrunde liegenden Daten dieser Arbeit stammen aus dem Jahr 2004. Seitdem wurden selektive COX-2-Inhibitoren wegen gehäuft auftretender kardiovaskulärer Ereignisse zunächst vom Markt genommen, jedoch nach neueren Studien und Untersuchungen mit entsprechenden Indikationen und Kontraindikationen wieder erfolgreich zur Schmerztherapie eingesetzt.

4.13. Zusammenfassende Beurteilung

Der gesamte Piritramidverbrauch war in der Parecoxib-Gruppe signifikant kleiner als in der Indometacin-Gruppe (P vs I: 28,86 vs 57,18 mg). Von klinischer Bedeutung ist diese Einsparung jedoch nicht, da sich die Gruppen im Auftreten opioidinduzierter Nebenwirkungen, wie Übelkeit, Erbrechen und Vigilanzstörung, lediglich am 1. postoperativen Tag signifikant unterscheiden.

Ebenso kann die Behandlungszeit mittels Piritramid-PCA signifikant verkürzt werden (P vs I: 1.17 vs 1,91 Tage). Hier kann der höhere Patientenkomfort durch fehlendes Mitführen der PCA-Pumpe als Vorteil für die P-Gruppe angenommen werden.

Die postoperative Krankenhausverweildauer kann durch den Einsatz minimalinvasiver Operationstechniken um nicht-signifikante 0,46 Tage gesenkt werden. Bei minimalinvasiv operierten Patienten konnten Patienten der P-Gruppe 1 Tag früher entlassen werden als die der I-Gruppe, was ein signifikantes Ergebnis ist. Eine genauere Kosten-Nutzen-Analyse könnte im Zeitalter knapper Budgets über den finanziellen Vorteil von 1 Krankenhaustag Aufschluss bringen.

In der postoperativen Phase ist bei Patienten, die mit selektiven COX-2-Inhibitoren behandelt werden, ein signifikant höherer Drainageverlust aufgetreten (P vs. I: 1425 vs 1025 ml). Da sowohl der Transfusionsbedarf als auch laborchemisch Hämatokrit und Hämoglobin keine Unterschiede in den Gruppen aufweisen, scheint dieser Effekt durch erhöhte seröse Sezernierung zu entstehen. Eine klinisch relevante Überlegenheit der Standardmedikation mit Indometacin lässt sich hieraus nicht ableiten. Weitere Untersuchungen könnten hier für verlässlichere Aussagen sorgen. Hinsichtlich der Verringerung des Schmerzempfindens konnte nur an 2 von 6 postoperativen Erhebungszeitpunkten, am 1. und 2. postoperativen Tag, und ausschließlich bei passiver Flexion im Hüftgelenk, ein signifikanter Unterschied zugunsten der Parecoxib-Gruppe festgestellt werden (VAS P vs I: 6 vs 22,8 VAS-Punkte am 1d postop und 5,2 vs 13,6 VAS-Punkte am 2d postop). An den gleichen Erhebungspunkten kann neben der geringeren Schmerzintensität auch eine signifikante Steigerung der aktiven Flexion im Hüftgelenk verzeichnet werden. Da sich die Bewegungsausmaße und die Schmerzintensitäten im weiteren Verlauf immer mehr annäherten, ist auch in diesem Aspekt der vermeintlich positive Effekt der selektiven COX-2-Inhibitoren zu hinterfragen.

In Hinblick auf die Ossifikationsprophylaxe ist die angestrebte Untersuchung der postoperativen Röntgenbilder 1 Jahr nach der Operation nicht erfolgt und somit kann darüber keine Aussage getroffen werden.

Insgesamt weist die Applikation von selektiven COX-2-Inhibitoren einige Vorteile hinsichtlich gastrointestinaler Risiken auf. Im Hinblick auf in der Literatur beschriebene. gehäuft vorkommende, kardiovaskuläre Ereignisse, wie Myokardinfarkte, Schlaganfälle und Thrombembolien und die dadurch bedingte Marktrücknahme, ist der Einsatz selektiver COX-2-Inhibitoren jedoch einer strengen Indikationssstellung zu unterziehen und kann nicht als allgemeingültige Standardmedikation genutzt werden. Unsere retrospektive Untersuchung mit nur 50 Patienten kann keinen endgültigen Aufschluss über den Einsatz der selektiven COX-2-Inhibitoren zur perioperativen Analgesie bei minimalinvasiver Hüftendoprothetik geben. An dieser Stelle könnten neue prospektive Untersuchungen mit größeren Stichproben genauere Ergebnisse liefern.

5. Schlussfolgerung

Die perioperative Gabe von Parecoxib und Valdecoxib führt im Vergleich zur Gabe von Indometacin zu einer deutlichen Reduktion des postoperativen Opioidbedarfes und der Behandlungsdauer mit einer PCA-Pumpe.

Opioidnebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Vigilanzstörungen traten in beiden Gruppen sehr selten auf. Die Häufigkeit von Übelkeit war nur am ersten postoperativen Tag unter Pare- / Valdecoxib signifikant geringer.

Die Krankenhausverweildauer war bei Patienten, die mit Parecoxib / Valdecoxib behandelt wurden, 1 Tag kürzer. Dieses Ergebnis ist signifikant.

Auffällig waren die größeren Drainageverluste der Parecoxib-Gruppe. Dies ist jedoch kein sicherer Indikator für eine stärkere Blutung, da sich weder Hämoglobin, Hämatokrit, Quick und Prothrombinzeit noch der Transfusionsbedarf zwischen beiden Gruppen unterschied. Möglicherweise ist eine vermehrte Flüssigkeitstranssudation aus dem Wundgebiet hierfür verantwortlich.

Laborchemisch gab es keine Hinweise, die auf die Überlegenheit einer bestimmten Therapieform hindeuten.

Patienten der Parecoxib-Gruppe hatten weniger Schmerzen und dementsprechend eine bessere postoperative, aktive Beweglichkeit. Zum Zeitpunkt der Entlassung haben sich diese Kennwerte jedoch angenähert. Es konnte also nur ein kurzfristiger Effekt aufgezeigt werden.

Insgesamt muss der perioperative Einsatz von selektiven COX-2-Inhibitoren kritisch betrachtet werden. Es gibt keinen eindeutigen Hinweis auf einen klinisch relevanten Vorteil. Nebenwirkungen konnten in unserer Studie nicht hinreichend untersucht werden. Weitere prospektive, randomisierte Untersuchungen sollten hierzu sicheren Aufschluss bringen.

6. Zusammenfassung

Hauptziel dieser Arbeit war es, die perioperativen Schmerzkonzepte bei minimalinvasiver Hüftendoprothetik zu untersuchen. Dazu wurde das Standardregime mit Indometacin postoperativ (I-Gruppe) mit den selektiven COX-2-Inhibitoren Parecoxib und Valdecoxib (P-Gruppe) verglichen.

Folgende Kernaussagen können im Ergebnis getroffen werden:

- 1. Der Einsatz von selektiven COX-2-Inhibitoren senkt den postoperativen Opioidverbrauch signifikant.
- 2. Die Verabreichung von Parecoxib / Valdecoxib verkürzt die Behandlungsdauer der Piritramid-PCA signifikant.
- 3. Der Einsatz selektiver COX-2-Inhibitoren, statt Indometacin, senkt die postoperative Verweildauer signifikant um 1 Tag. Die Krankenhausliegezeit kann allerdings nicht allein durch minimalinvasive Operationstechniken verkürzt werden.
- 4. Bei einer Analgesie mit selektiven COX-2-Inhibitoren traten in unserem Untersuchungszeitraum keine kardiovaskulären Ereignisse, gastrointestinale Ereignisse, Nierenversagen oder Tod auf.

Alle verglichenen Laborparameter ergaben keinen Hinweis auf Überlegenheit eines Therapiekonzeptes.

Der postoperativ zu verzeichnende Drainageverlust war in der P-Gruppe deutlich höher, was bei gleichem Transfusionsbedarf und stabilen Blutbild- und Gerinnungswerten eine höhere seröse Sezernierung vermuten lässt.

- 5. Durch die Verabreichung von Parecoxib / Valdecoxib im Vergleich zu Indometacin kann die Schmerzintensität bei aktiver und passiver Bewegung gesenkt werden. Lediglich am 1. und 2. postoperativen Tag erreichen die Ergebnisse das Signifikanzniveau.
- 6. Der Einsatz von selektiven COX-2-Inhibitoren steigert das Ausmaß der postoperativen Beweglichkeit am 1. und 2. postoperativen Tag signifikant. Zum Entlassungszeitpunkt haben beide Gruppen gleiche Werte erreicht.
- 7. Während der Behandlung mit Parecoxib / Valdecoxib oder Indometacin treten opioidinduzierte Nebenwirkungen durch die Piritramid-PCA in beiden Gruppen sehr selten auf. Die Übelkeit am 2. postoperativen Tag weist als einziger Wert dieser Gruppe signifikante Unterschiede auf.

Insgesamt lässt sich aus den Ergebnissen schließen, dass Parecoxib bei minimalinvasiver Hüftgelenksendoprothetik ein gut verträgliches Medikament zur postoperativen Schmerztherapie ist. Sein Einsatz sollte jedoch kritisch hinterfragt

werden, auch die Indikationsstellung sollte patientenbezogen sein. Der generelle Einsatz von Parecoxib als perioperatives Standardregime ist nach jetziger Datenlage nicht zu empfehlen. Prospektive, randomisierte Untersuchungen sollten jedoch hierzu sicheren Aufschluss bringen.

7. Literaturverzeichnis

- Eberhart LH, Eberspaecher M, Wulf H, Geldner G: Fast-track eligibility, costs and quality of recovery after intravenous anaesthesia with propofolremifentanil versus balanced anaesthesia with isoflurane-alfentanil. Eur J Anesthesiol 21 (2004) 107-114
- Engelmann RM: Mechanisms to reduce hospital stays. Ann Thorac Surg 61 (1996) 26-29
- Firoozfard B, Christensen T, Kristensen JK, Mogensen S, Kehlet H: Fasttrack open transperitoneal nephrectomy. Scand J Urol Nephrol 37 (2003) 305-308
- 4. Joshi GP, Twersky RS: Fast tracking in ambulatory surgery. Amb Surg 8 (2000) 185-190
- Koizuka S, Saito S, Obata H, Sasaki M, Nishikawa K, Takahashi K, Saito Y,
 Goto F: Oral etodolac, a COX-2 inhibitor, reduces postoperative pain immediately after fast-track cardiac surgery. J Anesth 18 (2007) 9-13
- Ablobaid A, Harvey EJ, Elder GM, Lander P, Guy P, Reindl R: Minimally invasive dynamic hip screw: prospective randomized trial of two techniques of insertion of a standard dynamic fixation device. J Orthop Trauma 18 (2004) 207-212
- 7. Hartzband MA: Posterolateral minimal incision for total hip replacement: technique and early results. Orthop Clin N Am 35 (2004) 119-129
- 8. Higuchi F, Gotoh F, Yamaguchi N, Suzuki R, Kunou Y, Ooishi K, Nagata K: Minimally invasive uncemented total hip arthroplasty through an anterolateral approach with a shorter skin incision. J Orthop Sci 8 (2003) 812-817
- Behnke H, Geldner G, Cornelissen J, Kahl M, Möller F, Cremer J, Wulf H: Postoperative Schmerztherapie bei minimalinvasiver direkter koronararterieller Bypass-Chirurgie (MIDCAB). Anaesthesist 51 (2002) 175-179

- Bertini L, Mancini S, Di Benedetto P, Ciaschi A, Martini O, Nava S, Tagariello V: Postoperative analgesia by combined continous infusion and patient-controlled epidural analgesia (PCEA) following hip replacement: ropivacaine versus bupivacaine. Acta Anaesthesiol Scand 45 (2001) 782-785
- 11. Kampe S, Kiencke P, Delis A, Auweiler M, König DP, Kasper SM: The continuous epidural infusion of ropivacaine 0,1% with 0,5 μg/ml sufentanil provides effective postoperative analgesia after total hip replacement: a pilot study. Can J Anesth 50 (2003) 580-585
- Brull R, McCartney CJL, Chan VWS, El-Beheiry H: Neurological Complications after regional Anesthesia: Contemporary Estimates of Risk. Anesth Analg 104 (2007) 965-974
- 13. Hübler M, Litz RJ, Sengebusch KH, Kreinecker I, Frank MD, Hakenberg OW, Albrecht DM: A Comparison of five solutions of local anaestetics and/or sufentanil for continuous, postoperative epidural analgesia after major urological surgery. Eur J Anaesthesiol 18 (2001) 450-457
- McCartney CJL, Brull R, Chan VWS, Katz J, Abbas S, Graham B, Nova H, Rawson R, Anastakist DJ, von Schroeder H: Early but no long-term benefit of regional compared with general anesthesia for ambulatory hand surgery. Anesthesiology 101 (2004) 461-467
- 15. Möllmann M, Cord S, Holst D, auf der Landwehr U: Continous spinal anaesthesia or continous epidural anaesthesia for postoperative pain control after hip replacement. Eur J Anaesthesiol 16 (1999) 454-461
- Azad SC, Groh J, Beyer A, Schneck D, Dreher E, Peter K: Kontinuierliche Periduralanalgesie versus patientenkontrollierte intravenöse Analgesie. Anaesthesist 49 (2000) 9-17
- Adams HA, Saatweber P, Schmitz CS, Hecker H: Postoperative pain management in orthopedic patients: no differences in pain score, but improved stress controll by epidural anaesthesia. Eur J Anesthesiol 19 (2002) 658-665

- 18. Wulf H, Biscoping J, Beland B, Bachmann-Mennenga B, Motsch J: Ropivacaine epidural anesthesia and analgesia versus general anesthesia and intravenous patient -controlled analgesia with morphine in the perioperative management of hip replacement. Anesth Anal 89 (1999) 111-116
- Brack A, Böttiger BW, Schäfer M: Neue Erkenntnisse in der postoperativen Schmerztherapie. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 39 (2004) 157-164
- Breitfeld C, Peters J, Vockel T, Lorenz C, Eikermann M: Emetic effects of morphine and piritramide. Br J Anaesth 91 (2003) 218-223
- 21. Malan TP, Marsh G, Hakki SI, Grossmann E, Traylor L, Hubbard RC: Parecoxib-Natrium, ein injizierbarer selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer, verbessert die Morphinanalgesie nach Hüfttotalendoprothese und ist Opioid-sparend. Anesthesiology 98 (2003) 950-956
- 22. Iohom G, Walsh M, Higgins G, Shorten G: Effect of perioperative administration of dexketoprofen on opioid requirements and inflammatory response following elective hip arthroplasty. Br J Anaesth 88 (2002) 520-526
- 23. Stehr-Zirngibl S, Doblinger L, Neumeier S: Intravenöse versus Thorakaleepidurale patientenkontrollierte Analgesie bei ausgedehnten Oberbauchund Thoraxeingriffen. Anaesthesist 46(Suppl 3) (1997) 172-178
- 24. Brack A, Rittner HL, Schäfer M: Nichtopioidanalgetika zur perioperativen Schmerztherapie. Anaesthesist 53 (2004) 263-280
- 25. Buvanendran A, Kroin JS, Tuman KJ, Lubenow TR, Elmofty D, Moric M, Rosenberg AG: Effects of perioperative administration of selective Cyclooxygenase-2 inhibitor on pain management and recovery of function after knee replacement. JAMA 290 (2003) 2411-2418
- 26. Camu F, Beecher T, Recker DP, Verburg KM: Valdecoxib, a COX-2-Specific inhibitor, is an efficacious, opiod-sparing analgesic in patients undergoing hip arthroplasty. Am J Therapeut 9 (2002) 43-51
- 27. Katz WA: Cyclooxygenase-2-selective inhibitors in the management of acute and perioperative pain. Cleve Clin J Med 69 (2002) 65-75

- 28. Burian M, Geisslinger G: Klinische Pharmakologie der selektiven COX-2-Hemmer. Orthopäde 32 (2003) 1078-1087
- Kölbl O, Barthel T, Krödel A, Seegenschmiedt MH: Prävention von heterotopen Ossifikationen nach Totalendoprthese des Hüftgelenks. Dtsch Arztebl 100 (2003) A 2944-2954
- Neal BC, Rodgers A, Clark T, Gray H, Reid IR, Dunn L, MacMahon SW: A systemic survey of 13 randomized trials of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the prevention of heterotopic bone formation after major hip surgery. Acta Orthp Scand 71 (2000) 122-128
- 31. Chiolero A, Maillard MP, Burnier M: Cardiovascular hazard of selective COX-2 inhibitors: myth or reality?. Expert Opin Drug Saf 1 (2001) 45-52
- 32. Gajraj NM: COX-2 Inhibitors Celecoxib and Parecoxib: Valuable Options for postoperativ pain. Curr Top Med Chem 7 (2007) 235-249
- 33. Meagher EA: Cardiovascular and renovascular implications of COX-2 inhibition. Curr Pharm Design 10 (2004) 603-611
- 34. Salinas G, Rangasetty UC, Uretsky BF, Birnbaum Y: The Cyclooxygenase 2 (COX-2) Story: It's time to explain, not inflame. J cardiovasc Pharm Ther 12 (2007) 98-111
- 35. Cryer B: The role of cyclooxygenase selective inhibitors in the gastrointestinal tract. Curr Gastroenterol Reports 5 (2003) 453-458
- 36. Jain KK: Evaluation of intravenous parecoxib for the relief of acute postsurgical pain. Exp Opin Invest Drugs 9 (2000) 2717-2723
- 37. McMurray RW, Hardy KJ: COX-2 inhibitors: today and tomorrow. Am J Med Sci 323 (2002) 181-189
- 38. Barton SF, Langeland FF, Snabes MC, LeComte D, Kuss ME, Dhadda SS, Hubbard RC: Efficacy and safety of intravenous parecoxib sodium in relieving acute postoperative pain following gynecologic laparotomy surgery. Anesthesiology 97 (2002) 306-314
- Bekker A, Cooper PR, Frempong-Noadu A, Babu R, Errico T, Lebovits A: Evaluation of preoperative administration of the Cyclooxygenase-2 inhibitor rofecoxib for the treatment of postoperative pain after lumbar disc surgery. Neurosurg 50 (2002) 1053-1058

- 40. Daniels SE, Grossman EH, Kuss ME, Talwalker S, Hubbard RC: A double-blind, randomized comparison of intramuscularly and intravenously administered parecoxib sodium versus ketorolac and placebo in an post-oral surgery pain model. Clin Ther 23 (2001) 1018-1031
- 41. Gerstenfeld LC, Thiede M, Seibert K, Mielke C, Phippard D, Svagr B, Cullinane D, Einhorn TA: Differential inhibition of fracture healing by non-selective and Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs. J Orthop Res 21 (2003) 670-675
- 42. Desjardins PJ, Grossman EH, Kuss ME, Talwalker S, Dhadda S, Baum D, Hubbard RC: The injectable Cyclooxygenase-2-specific inhibitor parecoxib sodium has analgesic efficacy when administered preoperatively. Anesth Analg 93 (2001) 721-727
- 43. Desjardins PJ, Traylor L, Hubbard RC: Analgesic efficiacy of preoperative parecoxib sodium in an orthopedic pain model. J Am Podiatr Med Assoc 94 (2004) 305-314
- 44. Gan TJ, Joshi GP, Zhao SZ, Hanna DB, Cheung RY, Chen C: Presurgical intravenous parecoxib sodium and followed-up oral valdecoxib for pain management after laparoscopic cholecystectomy surgery reduces opioid requirements and opioid-related adverse effects. Acta Anaesthesiol Scand 48 (2004) 1194-1207
- 45. Joshi GP, Viscusi ER, Gan TJ, Minkowitz H, Cippolle M, Schuller R, Cheung RY, Fort JG: Effective treatment of laparoscopic cholecystectomy pain with intravenous followed by oral COX-2 Specific inhibitor. Anesth Analg 98 (2004) 336-342
- 46. Reuben SS, Bhopatkar S, Maciolek H, Joshi W, Sklar D, Sklar J: Analgetisch vorbeugende Wirkung von Rofecoxib bei ambulanten arthroskopischen Eingriffen am Knie. Anesth Analg 94 (2002) 55-59
- 47. House AA, Silva Oliveira S, Ronco C: Anti-inflammatory drugs and the kidney. Int J Artif Organs 30 (2007) 1042-1046
- 48. Ahmad SR, Kortepeter C, Brinker A, Chen M, Beitz J: Renal failure associated with the use of celecoxib and rofecoxib. Drug Safety 25 (2002) 537-544

- 49. Wall R, Strickland C, Jamieson B: Do COX-2 inhibitors worsen renal function? J Fam Prac 56 (2007) 957-958
- Weir MR: Renal effects of nonselective NSAIDs and coxibs. Cleve Clin J Med 69(Suppl1) (2001) 53-58
- 51. Rasmussen GL, Steckner K, Hogue C, Torri S, Hubbard RC: Intravenous parecoxib sodium for acute pain after orthopedic knee surgery. Am J Orthop June (2002) 336-343
- 52. Tang J, Li S, White PF, Chen X, Wender RH, Quon R, Sloninsky A, Naruse R, Kariger R, Web T, Norel E: Effect of parecoxib, a novel intravenous Cyclooxygenase type-2 inhibitor, on the postoperative opioid requirement and quality of pain control. Anesthesiology 96 (2002) 1305-1309
- 53. Jage J, Laufenberg-Feldmann R, Heid F: Medikamente zur postoperativen Schmerztherapie: Bewährtes und Neues. Teil 2: Opioide, Ketamin und Gabapentinoide. Anaesth 5 (2008)
- 54. Berger RA: Mini-incision total hip replacement using an anterolateral approach: technique and results. Ortop Clin N Am 35 (2004) 143-151
- Howell JR, Masri BA, Duncan CP: Minimally invasive versus standard incision anterolateral hip replacement: a comparative study. Orthop Clin N Am 35 (2004) 153-162
- Sculco TP, Jordan LC, Walter WL: Minimally invasive total hip arthroplatsy: the hospital for special surgery experience. Orthop Clin N Am 35 (2004) 137-142
- 57. Mahmood A, Zafar MS, Majid I, Mafulli N, Thompson J: Minimally invasive hip arthroplasty: a quantitative review of the literature. Br Med Bull 84 (2007) 37-48
- 58. Wohlrab D, Hagel A, Hein W: Vorteile der minimalinvasiven Implantation von Hüfttotalendoprothesen in der frühen postoperativen Rehabilitationsphase. Z Orthop 142 (2004) 685-690
- 59. Kogan A, Cohen J, Raanani E, Sahar G, Orlov B, Singer P, Vidne BA: Readmission to the intensive care unit after "fast-track" cardiac surgery: risk factors and outcomes. Ann Throrac Surg 76 (2003) 503-507
- 60. Chang DJ, Fricke JR, Bird SR, Bohidar NR, Dobbins TW, Geba GP:
 Rofecoxib versus Codein/Paracetamol bei Zahnschmerzen nach

- dentalchirurgischen Eingriffen: Eine randomisierte, plazebo- und wirkstoffkontrollierte klinische Doppelblindstudie. Clin Ther 23 (2001) 1446-1455
- 61. Elia N, Lysakowski C, Tramèr MR: Does multimodal analgesia with Acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs, or selectice cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia Morphine offer advantages over Morphine alone? Meta-analyses of randomized trials. Anesthesiology 103 (2005) 1296-1304
- 62. Fenton C, Keating GM, Wagstaff AJ: Valdecoxib. Drugs 64 (2004) 1231-1261
- 63. Hubbard RC, Naumann TM, Traylor L, Dhadda S: Parecoxib sodium has opioid-sparing effects in patients undergoing total knee arthroplasty under spinal anaesthesia. Br J Anaesth 90 (2003) 166-172
- 64. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, Langford RM, Hoeft A, Parlow JL, Boyce SW, Verburg KM: Complications of the COX-2 inhibitors Parecoxib and Valdecoxib after cardiac surgery. New engand journal of medicine 352 (2005) 1081-1091
- 65. Ott E, Nussmeier NA, Duke PC, Feneck RO, Alston RP, Snabes MC, Hubbard RC, Hsu PH, Saidman LJ, Mangano DT: Efficacy and safety of the Cyclooxygenase-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib in patients undergoing coronary artery bypass surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 125 (2003) 1481-1492
- 66. Jage J, Laufenberg-Feldmann R, Heid F: Medikamente zur postoperativen Schmerztherapie: Bewährtes und Neues. Teil 1: Nichtopioide. Anaesth 4 (2008)
- 67. Mehlisch DR, Desjardins PJ, Daniels S, Hubbard RC: Single doses of parecoxib sodium intravenously are as effective as ketorolac in reducing pain after oral surgery. J Oral Maxillofac Surg 61 (2003) 1030-1037
- 68. Rubin BR, Burton R, Navarra S, Antigua J, Londono J, Pryhuber KG, Lund M, Chen E, Najarian DK, Petruschke RA, Ozturk ZE, Geba GP: Efficacy and Safety profile of Treatment with Etoricoxib 120mg once daily compared with Indomethacin 50mg three times daily in acute gout. Arthr Rheum 50 (2004) 598-606

- 69. Singh G, Fort JG, Goldstein JL, Levy RA, Hanrahan PS, Bello AE, Andrade-Ortega L, Wallenmark C, Agrawal NM, Eisen GM, Stenson WF, Triadafilopoulos G: Celecoxib versus Naproxen and Diclofnac in osteoarthritis patients: SUCCESS-I Study. Am J Med 119 (2006) 255-266
- Viscusi ER, Gimbel JS, Halder AM, Snabes M, Brown MT, Verburg KM: A multi-day regimen of parecoxib sodium 20mg twice daily provides pain relief after total hip arthroplasty. Anest Analg 107 (2008) 652-660
- 71. Zacher J, Feldmann D, Gerli R, Scott D, Hou SM, Uebelhart D, Rodger IW, Ozturk ZE: Vergleich der therapeutischen Wirksamkeit und Verträglichkeit von Etoricoxib und Diclofenac bei Arthrosepatienten. Curr Med Res Opin 19 (2003) 725-736
- 72. Forst J, Wolff S, Thamm P, Forst R: Pain therapy following joint replacement. Arch Orthop Trauma Surg 119 (1999) 267-270
- 73. Walder B, Schafer M, Henzi I, Tramer MR: Efficacy and safety of patient-controlled opioid analgesia for acute postoperative pain. Acta Anaesthesiol Scand 45 (2001) 795-804
- 74. Edwards RR, Fillingim RB: Effects of age on temporal summation and habituation of thermal pain: clinical relevance in healthy older and younger adults. J Pain 2 (2001) 307-317
- 75. Gagliese L, Katz J: Age differences in postoperative pain are scale dependent: a comparison of measures of pain intensity and quality in younger and older surgical patients. Pain 103 (2003) 11-20
- 76. Moore AR, Clinch D: Underlying mechanism of impaired visceral pain perception in older people. J Am Geriatr Soc 52 (2004) 132-136
- 77. Sherry E, Egan M, Warnke PH, Henderson A, Eslick GD: Minimal invasive surgery for hip replacement: a new technique using the NILNAV hip system. ANZ J Surg 73 (2003) 157-161
- 78. Waldmann BJ: Advancements in minimally invasive total hip arthoplasty. Orthopedics 26 (2003) 833-836
- Dutka J, Sosin P, Marek L, Skowronek P: Total hip arthroplasty through a minimally invasive lateral approach-our early results. Orth Traum Rehab 1 (2007) 39-45

- 80. Knijff-Dutmer EAJ, Kalsbeek-Batenburg EM, Koerts J, van de Laar MAFJ: Platelet function is inhibited by non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs but not by Cyclooxygenase-2-selective inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology 41 (2002) 458-461
- 81. Gan TJ, Joshi GP, Viscusi E, Cheung RY, Dodge W, Fort JG, Chen C: Preoperative parenteral parecoxib and follow-up oral valdecoxib reduce length of stay and improve quality of patient recovery after laparoscopic cholecystectomy surgery. Anesth Analg 98 (2004) 1665-1673
- 82. Reuben SS, Fingeroth R, Krushell R, Maciolek H: Evaluation of the safety and efficacy of the perioperative administration of rofecoxib for total knee arthroplasty. J Arthroplasty 17 (2002) 26-31
- 83. Appel GB: COX-2 inhibitors and the kidney. Clin Exp Rheumatol 19 (2001) 37-40
- 84. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, Lines C, Riddel R, Morton D, Lanas A, Konstam MA, Baron JA: Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. The Adenomatous Polyp Pevention on Vioxx (APPROVe) trial investigators. N Engl J Med 352 (2005) 1092-1102
- 85. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, Joshi GP, Langford RM, Singla NK, Boye ME, Verburg KM: Safety and efficacy of the cyclooxygenase-2 inhibitors Parecoxib and Valdecoxib after noncardiac surgery. Anesthesiology 104 (2006) 518-526
- 86. Caldwell B, Aldington S, Weatherall M, Shirtcliffe P, Beasly R: Risk of cariovascular events and Celecoxib: a systematic review and meta-analysis. J R Soc Med 99 (2006) 132-140
- 87. Silverman DG, Halaszynski T, Sinatra R, Luther M, Rinder CS: Rofecoxib does not compromise platelet aggregation during anesthesia and surgery. Can J Anest 50 (2003) 1004-1008
- 88. Kearney PM, Baigent C, Godwin G, Halls H, Emberson, JR, Patrono C: Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombisis? Meta-analysis of randomised trials. BMJ (clinical research ed.) 332 (2006) 1302-1308

- 89. Konstam MA, Weir MR, Reicin A, Shapiro D, Sperling RS, Barr E, Gertz BJ: Rofecoxib: Kardiovaskuläre thrombotische ereignisse in den kontrollierten klinischen Prüfungen. Circulation 104 (2001) 15-23
- 90. Konstam MA, Weir MR: Current perspective on the cardiovascular effect of coxibs. Cleve Clin J Med 69 (2001) 47-52
- 91. Lange H, Eberhart L: Pharmakotherapie-Kariovaskuläre Nebenwirkungen von klassischen NSAR und Coxiben. AINS 42 (2007) 514-517
- 92. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ: Risk of cardiovascular events associated with selective COX-e inhibitors. JAMA 286 (2001) 954-959
- 93. White WB, Faich G, Whelton A, Maurath C, Ridge NJ, Verburg KM, Geis GS, Lefkowith JB: Comparison of thromboembolic events in patients treated with Celecoxib, a cyclooxygenase-2 specific inhibitor, versus Ibuprofen or Diclofenac. Am J Card 89 (2002) 425-430
- 94. Chen LC, Ashcroft DM: Do selective COX-2 inhibitors increase the risk of cerebrovascular events? A meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Phar Ther 31 (2006) 565-576
- 95. Hernández-Díaz S, Varas-Lorenzo C, García Rodríguez LA: Non-steroidal intiinflammatory drugs and the risk of acute myocardial infarction. Basic Clin Pharmacol Toxicol 98 (2006) 266-274
- 96. Joshi GP, Gertler R, Fricker R: Cardiovascular Thrombembolic Adverse effects associated with cyclooxygenase-2 selective inhibitors and nonselective antiinflammatory drugs. Anest Analg 105 (2007) 1793-1804
- 97. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, Day R, Ferraz MB, Hawkey CJ, Hochberg MC, Kvien TK, Schnitzer TJ: Comparison of upper gastrointestinal toxicitiy of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group.A181 N Engl J Med 343 (2000) 1520-1528
- 98. Devière J: Do selective Cyclooxygenase inhibitors eliminate the adverse events associated with non-steroidal anti-inflammatory drug therapy? Eur J Gastroenterol Hepatol 14 (2002) 29-33
- 99. Fendrick AM: Developing an economic rationale for the use of selective COX-2 inhibitors for patients at risk for NSAID gastropathy. Cleve Clin J Med 69 (2001) 59-64

- 100. Goldstein JL, Kivitz AJ, Verburg KM, Recker DP, Palmer RC, Kent JD: A comparison of the upper gastrointestinal mucosal effects of valdecoxib, naproxen and placebo in healthy eldery subjects. Aliment Pharmacol Ther 18 (2003) 125-132
- 101. Harris SI, Stoltz RR, LeComte D, Hubbard RC: Parecoxib sodium demostrates gastrointestinal safty comparable to placebo in healthy subjects. J Clin Gastroenterol 38 (2004) 575-580
- 102. Moodley I: Review of the cardiovascular safety of COXIBs compared with NSAIDS. Cardiovasc J Afr 19 (2008) 102-107
- 103. Pavelka K, Recker DP, Verburg KM: Valdecoxib is as effective as diclofenac in the management of rheumatoid arthritis with lower incidence of gastroduodenal ulcers: results of an 26-week trial. Rheumatology 42 (2003) 1207-1215
- 104. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, Makuch R, Eisen G, Agrawal NM, Stenson WF, Burr AM, Zhao WW, Kent JD, Lefkowith JB, Verburg KM, Geis GS: Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. JAMA 284 (2000) 1247-1255
- 105. Stoltz RR, Harris SI, Kuss ME, LeComte D, Talwalker S, Dhadda S, Hubbard RC: Upper GI mucosal effects of parecoxib sodium in healthy elderly subjects. Am J Gastroenterol 97 (2002) 65-71
- 106. Peura DA: Gastrointestinal safty and tolerability of non-selective nonsteroidal anti-inflammatory agents and cyclooxygenase-2-selective inhibitors. Cleve Clin J Med 69 (2001) 31-39
- 107. Noroian G, Clive D: Cyclooxygenase-2 inhibitors and the kidney. Drug Safty 25 (2002) 165-172
- 108. Papaioannides D, Bouropoulos C, Sinapides D, Korantzopoulos P, Akritidis N: Acute renal dysfunction associated with selective COX-2 inhibitor therapy. Int Urol Nephrol 33 (2001) 609-611
- 109. Woywodt A, Schwarz A, Mengel M, Haller H, Zeidler H, Köhler L: Nephrotoxicity of selective COX-2 inhibitors. J Rheumatol 28 (2001) 2133-2135

- 110. Zhoa SZ, Reynolds MW, Lefkowith J, Whelton A, Arellano FM: A comparison of renal-related adverse drug reactions between rofecoxib and celecoxib, based on the world health organization/uppsala monitoring centre safety database. Clin Ther 23 (2001) 1478-1491
- 111. Komers R, Anderson S, Epstein M: Renal and cardiovascular effects of selective cyclooxygenase-2 inhibitors. Am J Kidney Disease 38 (2001) 1145-1157
- 112. Swan SK, Rudy DW, Lasseter KC, Ryan CF, Buechel KL, Lambrecht LJ, Pinto MB, Dilzer SC, Obrda O, Sundblad KJ, Gumbs CP, Ebel DL, Quan H, Larson PJ, Schwartz JI, Musliner TA, Gertz BJ, Brater DC, Yao SL: Auswirkungen der Cyclooxygenase-2-Hemmung auf die Nierenfunktion älterer Menschen unter salzarmer Diät. Ann Intern Med 133 (2000) 1-9

8. Thesen

- 1. Selektive COX-2-Inhibitoren senken den postoperativen Opioidbedarf.
- 2. Selektive COX-2-Inhibitoren senken die Behandlungsdauer mit Opioid-PCA's.
- 3. Patienten, die minimalinvasiv operiert werden, haben einen kürzeren Krankenhausaufenthalt.
- 4. Patienten, die mit COX-2-Inhibitoren behandelt werden, haben einen kürzeren Krankenhausaufenthalt.
- Das Auftreten von schwerwiegenden perioperativen Ereignissen wie koronare Durchblutungsstörungen, Apoplex, Nierenversagen oder Tod werden trotz Applikation von selektiven COX-2-Inhibitoren nicht negativ beeinflusst.
- 6. Applikation von selektiven COX-2-Inbhibitoren hat keinen laborchemisch messbaren negativen Einfluss auf die Nierenfunktion oder die Gerinnung.
- 7. Die perioperative Behandlung mit selektiven COX-2-Inhibitoren erhöht den postoperativen Flüssigkeitsverlust über die Drainagen.
- 8. Patienten, die perioperativ mit selektiven COX-2-Inhibitoren behandelt werden, haben weniger Schmerzen nach VAS-Skala.
- Patienten die perioperativ mit selektiven COX-2-Inhibitoren behandelt werden, haben initial einen schnelleren Zuwachs der postoperativen Beweglichkeit.
- 10. Patienten die perioperativ mit selektiven COX-2-Inhibitoren behandelt werden, leiden trotz der Opioideinsparung an Vigilanzstörungen, Übelkeit und Erbrechen.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name Jana Wichmann, geb. Lutter

Geburtsdatum 01.11.1980

Geburtsort Erfurt

Familienstand verheiratet, seit 26.03.2003, 2 Kinder

Schulbildung

Sep 1987 – Jul 1991 Ernst-Thälmann-Oberschule Schloßvippach

Sep 1991 - Jul 1999 Albert-Schweitzer-Gymnasium Sömmerda,

Abschluss mit Abitur

Berufsausbildung

Okt 2000 - Dez 2006 Humanmedizinisches Studium an der Martin-Luther-

Universität Halle-Wittenberg

Mai 2001 Abschluss als Rettungssanitäter

Dez 2006 Examen Humanmedizin

Jan 2007 – Jan 2009 Assistenzärztin Anästhesie im

Bundeswehrkrankenhaus Ulm

Jan 2009 – Jan 2010 Assistenzärztin Anästhesie an der Universitätsklinik

Köln

Jan 2010 – Aug 2011 Assistenzärztin Anästhesie in der Gemeinschaftspraxis

für Anästhesie Dres. Sambauer, Schäuffelen und

Treiber in Ulm

Sep 2011 – Aug 2013 Assistenzärztin Anästhesie in den

Kreiskliniken des Landkreis Biberach

Juni 2013 Fachärztin für Anästhesiologie

seit Nov 2013 Fachärztin Anästhesie in der Gemeinschaftspraxis für

Anästhesie Dres. Sambauer, Schäuffelen und Treiber

in Ulm

Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Andere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt und ist auch noch nicht veröffentlicht.

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Ich erkläre hiermit, dass ich bisher keine andere Promotion verfasst und eingereicht habe.

Danksagung

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Stefan Grond, danke ich für die Überlassung des Themas sowie für ihre unermüdliche Hilfe und Unterstützung.

Bei Herrn Dr. med. Jörg Mangold aus der Universitätsklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin möchte ich mich für die außerordentlich gute Zusammenarbeit und den fachlichen Beistand bedanken.

Mein Dank gilt auch Herrn Prof. Hein und den Ärzten der Universitätsklinik und Poliklinik für Orthopädie und Physikalische Medizin für die Einführung in die Orthopädischen Grundlagen meiner Dissertation und die gute Kooperation.

Bei Herrn Jörg Schmidt aus der Controllingabteilung möchte ich mich für die Zusammenstellung der Patientenlisten bedanken.

Dem Archiv der Universitätskliniken und der Röntgenabteilung der Orthopädischen Klinik danke ich für die Bereitstellung aller Akten und Dokumente.

Besonderer Dank gebührt auch meiner Familie und meinen Freunden für die tatkräftige Motivation, ihre Unterstützung und ihr Verständnis.