

**Opioide im Vergleich:
Effektivität und Sicherheit
von Oxycodon und Piritramid
zur Analgesie bei Mittelohreingriffen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Silke Barbara Blumberg

aus Bergisch Gladbach

2021

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. med. Stefan Wirz
2. Gutachter: Prof. Dr. Ivar Constantin von Kügelgen

Tag der mündlichen Prüfung: 30.08.2021

Cura Krankenhaus Bad Honnef
Chefarzt der Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
Priv.-Doz. Dr. med. Stefan Wirz

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
1. Einleitung	8
1.1 Opiode: allgemeine Übersicht.....	8
1.2 Oxycodon	11
1.3 Piritramid	13
1.4 Erläuterung Vergleichstudien.....	15
1.4.1 Oxycodon vs. Piritramid	15
1.4.2 Piritramid vs. Morphin	16
1.4.3 Oxycodon vs. Morphin	16
1.5 Erläuterung des operativen Verfahrens der Tympanoplastik.....	17
1.6 Hypothese	18
1.7 Ziel der Untersuchung	18
2. Material und Methoden	20
2.1 Studiendesign.....	20
2.2 Patientengut	20
2.2.1 Einschlusskriterien	20
2.2.2 Ausschlusskriterien	20
2.3 Zielparameter	21
2.3.1 Demografik.....	21
2.3.2 Medikamentenart und -dosis.....	21
2.3.3 Vitalparameter.....	21
2.3.4 Anästhesiezeiten.....	22
2.3.5 Betrachtungszeitpunkte.....	22
2.3.6 Schmerz.....	22
2.4 Praktische Durchführung	22
2.4.1 Zuordnung der Patientens.....	22
2.4.2 Zeitraum der Untersuchung	23
2.4.3 Statistische Analyse / Datenverarbeitung.....	23
3. Ergebnisse	24
3.1 Patientengut	24

3.1.1	Eingeschlossene Patienten.....	24
3.1.2	„Drop outs“ - von der Datenanalyse ausgeschlossene Patienten	24
3.2	Demografik	24
3.2.1	Geschlechterverteilung	24
3.2.2	Altersklassen.....	25
3.2.3	Body-Maß-Index (BMI).....	26
3.2.4	Vorerkrankungen	27
3.2.5	ASA-Klassifikation.....	30
3.2.6	Weiteres.....	31
3.3	Anästhesiezeiten	32
3.4	Medikamentenart und -dosis	33
3.4.1	Analgetika und Sedativa	33
3.4.1.1	Opioide (Oxycodon und Piritramid).....	33
3.4.1.2	Nicht-Opioide Analgetika	35
3.4.1.3	Benzodiazepine (Flunitrazepam und Midazolam).....	36
3.4.1.4	Hypnotikum (Propofol).....	38
3.4.2	Antiemetika	41
3.4.3	Sonstiges	43
3.5	Vitalparameter und ihre Erhebungszeitpunkte.....	45
3.5.1	periphere Sauerstoffsättigung (SpO ₂)	45
3.5.2	nicht-invasive Blutdruckmessung (RR)	47
3.5.3	Herzfrequenz (HF)	49
3.6	Schmerz	50
3.7	Unerwünschte Nebenwirkungen.....	54
3.7.1	Postoperative Nausea und Vomitus (PONV)	54
3.7.2	andere unerwünschte Nebenwirkungen (UAW).....	56
4.	Diskussion	57
4.1	Studienvergleich.....	57
4.1.1	Methodik	57
4.1.2	Vorbestehende Studien.....	58
4.1.2.1	Oxycodon vs. Morphin.....	58
4.1.2.2	Piritramid vs. Morphin.....	59
4.1.2.3	Oxycodon vs. Piritramid.....	60
4.1.3	Patientenzahl	64
4.1.4	Operativer Eingriff.....	64

4.1.5 Anästhesiologisches Verfahren.....	64
4.2 Ergebnisse.....	65
4.2.1 Patientengut.....	65
4.2.2 Demografik.....	66
4.2.3 Anästhesiezeiten.....	67
4.2.4 Medikamentenart und -dosis.....	67
4.2.5 Vitalparameter und ihre Erhebungszeitpunkte	71
4.2.6 Schmerz.....	73
4.2.7 Unerwünschte Wirkungen	74
4.3 Fazit.....	76
5. Zusammenfassung	78
6. Abbildungsverzeichnis	80
7. Tabellenverzeichnis.....	83
8. Literaturverzeichnis.....	84
9. Danksagung	88

Abkürzungsverzeichnis

µg	Mikrogramm
ASA	Acoustical Society of America
BMI	Body-Mass-Index
bpm	beats per minute
BtMVV	Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung
COMM	Chronische Otitis media mesotympanalis
CR	Controlled Release
CYP	Cytochrom P450
dia	diastolisch
EPT	electrical pain threshold = elektrischer Schmerzschwellenwert
g	Gramm
HF	Herzfrequenz
HRST	Herzrhythmusstörungen
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
kgKG	Kilogramm Körpergewicht
KHK	koronare Herzkrankheit
l	Liter
LD ₅₀	mittlere letale Dosis
MEQ	Morphinäquivalenzquotient
mg	Milligramm
Min	Minute
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
NRS	Numerische Rating Skala
NSAR	Nichtsteriodale Antirheumatika
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCA	Patient controlled analgesia = Patientenkontrollierte Analgesie
PCIA	Patientenkontrollierte intravenöse Analgesie

pKs	Säurekonstante
PONV	postoperative nausea and vomiting
prä-op	präoperativ
RR	Riva Rocci
SD	Standardabweichung
SpO ₂	periphere Sauerstoffsättigung
supp	Suppositorium
sys	systolisch
TIVA	totale intravenöse Anästhesie
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
VAS	Visuelle Analogskala
VE	Vorerkrankung(en)
vs	versus
WHO	World Health Organization

1. Einleitung



Abb. 1 Papaver somniferum L = Schlafmohn [14]

1.1 Opioide: allgemeine Übersicht

Alkaloide sind chemische Verbindungen, die in der organischen Natur vorkommen. Opiate sind natürliche Alkaloide des Opiums aus dem Milchsaft des Schlafmohns; Beispiel: Morphin, Codein und Thebain [10, 32]. Diese häufig stickstoffhaltigen Verbindungen haben meist einen basischen Charakter. Immer, wenn sie auf einen Organismus treffen, lösen sie eine Reaktion aus. Opioide werden unter anderem (halb)synthetisch aus diesen Alkaloiden hergestellt; Beispiel: Oxycodon und Piritramid. Sie leiten sich jedoch nicht vom Morphin ab [47]. Oxycodon leitet sich von Thebain ab und ist somit ein halbsynthetisches Opioid [38]. Piritramid hingegen wird rein synthetisch hergestellt und ist der Methadon-Gruppe angehörig [31].

Die Bezeichnung Opioide kommt aus dem Griechischen und bedeutet „dem Opium ähnlich“. Zu unterscheiden sind exogene von den endogenen Opioiden Endorphine, Dynorphine und Enkephaline [10]. Beide Opioid-Arten sind Agonisten an Opiatrezeptoren und weisen somit eine gleiche Pharmakodynamik auf. Aufgrund differenter chemischer Strukturen kann die Pharmakokinetik divergieren. Endorphine werden auch Endomorphine genannt. Die Rezeptorstimulation mittels endogener sowie exogener Opioide erfolgt auf supraspinal-subkortikaler und spinaler Ebene. Die transmembranös gelegenen Opioidrezeptoren (Endorphinrezeptoren) modulieren die Schmerzschwelle. Sie befinden sich im zentralen und peripheren Nervensystem und

werden in verschiedenen Geweben und Organen expremiert. Eine hohe Dichte existiert peripher im Darm, prä- und postsynaptisch vor allem im Thalamus, dem Hypothalamus, dem limbischen System, dem Corpus striatum, der Formatio reticularis sowie der Substantia nigra des Rückenmarks. Postsynaptisch beruht die Wirkung auf einer Hyperpolarisation (Kalium-Ausstrom). Präsynaptisch kommt es durch einen verminderten Calcium-Einstrom zu einer Hemmung der Neurotransmitter-Ausschüttung. Das periphere, nozizeptive System wird ebenfalls beeinflusst, wenn auch zu einem geringeren Anteil und in hemmender Form [36]. Durch diese Hemmung wird die Freisetzung der Schmerzmediatoren Substanz P und Glutamat auf Rückenmarksebene gedrosselt, wodurch sich die Summe der übergeleiteten Schmerzpotenziale verringert, und somit die Schmerzwahrnehmung reduziert. Ein Beispiel für diese Effektivität endogener Opiode stellt die reduzierte Schmerzwahrnehmung in einer Stresssituation wie in einem Krieg oder bei einem Verkehrsunfall dar. Trotz des Schmerzes bleibt die Handlungsfähigkeit weitestgehend erhalten. Man nennt dieses Phänomen Stressanalgesie.

Nozizeptoren sind die für die Schmerzempfindung verantwortlichen Geweberezeptoren. Ihr Gegenspieler ist das antinozizeptive System. Es umfasst das absteigende, schmerzhemmende System und ist für die Reduktion des Schmerzempfindens verantwortlich. Somit wird die Schmerzimpulsverarbeitung auf synaptischer Ebene erschwert.

Tab. 1 Opioid-Rezeptoren und ihre hauptsächlich somatoformen Auswirkungen

μ	supraspinale Analgesie	Miosis	Euphorie	Bradykardie	Obstipation	antitussive Wirkung
	spinale Analgesie	Miosis	Sedierung			
δ	spinale Analgesie	Halluzinationen	Dysphorie			

Es werden drei Opioidrezeptor-Typen (entweder mit jeweiligen Subtypen oder mit unterschiedlichen Andockstellen an dem jeweiligen Rezeptor selbst) unterschieden: Mü

(μ 1- und μ 2-Rezeptor), Kappa (κ) und Delta (δ) [47]. Bei einer Stimulation bewirken die Rezeptoren eine Analgesie. Weitere rezeptorspezifische Reaktionen und Nebenwirkungen, wie in obiger Tab. 1 und folgender Tab. 2 aufgelistet, sind, dass μ -Opioidanalgetika den Schmerz mindern, indem sie folgende Systeme bzw. Vorgänge beeinflussen: Schmerzerlebnis, Schmerzverarbeitung, periphere Analgesie, zentrale Schmerzhemmung und -sensibilisierung. Die unerwünschten Wirkungen sind in der folgenden Tab. 2 separat dargestellt.

Tab. 2 allgemein bekannte Nebenwirkungen von Opioidanalgetika

Zentrale Wirkungen			
Sedierung	Atemdepression	Anxiolyse	Antidiurese
Nausea	Vomitus	Pruritus	Hyperhidrose
Hypothermie	Anapyrexie	Abhängigkeit	Toleranzentwicklung
Kreuztoleranz zu anderen Opioiden			
Gastrointestinale Wirkungen			
Obstipation	Nausea		
Weitere Wirkungen			
Osthostase	Harnretention	Gallenkoliken	
Histaminfreisetzung (Urtikaria, Bronchospasmus, Hautrötung)			

Für eine Narkose ist die ausgeprägte Analgesie durch Opiode von Vorteil. Nachteilig ist die potentielle Atemdepression sowie eine unzureichende Amnesie und Hypnose. Hierzu dienen Hypnotika als Comedikation. Opiode bzw. ihre Wirkungen sind teilweise antagonistisierbar [47].

Bezüglich eines direkten Vergleiches von Oxycodon und Piritramid bei intravenöser Applikation ist die Studienlage unzureichend. Die Ausnahmen bilden Dietreich et al., 2012, Sebastian H, 2014 und Muraskaite et al., 2018 mit den erstmaligen Vergleichen von Oxycodon und Piritramid in der postoperativen Analgesie [13, 31, 45].

1.2 Oxycodon

Im Jahr 1916 entwickelten in Deutschland Martin Freud und Edmund Speyer an der Goethe-Universität Frankfurt am Main das halbsynthetische Opioid Oxycodon.

Ab 1919 wurde es unter dem Namen Eukodal[®] als Analgetikum und Antitussivum vertrieben.

1990 nahm man den μ -Agonisten, aufgrund seines hohen Missbrauchs- und Suchtpotenzials, vom Markt. Seine mittlere letale Dosis bei Katzen liegt bei $LD_{50} = 426$ mg/kg Körpergewicht. Allgemein weist es eine ähnliche Pharmakokinetik wie Morphin auf und besitzt einen (mittel)starken basischen Charakter mit einem pKs-Wert von 8,5 [34]. Die maximale Verschreibungsmenge pro Monat beläuft sich auf 15g. Dies entspricht einer durchschnittlichen Tagesdosis von 500 mg [23].

2003 kam Oxycodon wieder auf den Markt und zählt seither als Analgetikum der WHO-Stufe III. Da es unter das Betäubungsmittelgesetz fällt, ist es verschreibungspflichtig gemäß der Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung (BtMVV). *Papaver bracteatum* ist die botanische Bezeichnung für den Arznei-Mohn. Der Milchsaft seiner Kapseln enthält über 20 Alkaloide, wobei Morphin das Haupt- und Thebain sein wichtigstes Nebenalkaloid ist. Thebain wird auch Paramorphin genannt. Wie beim altbekannten Morphin ist sein hepatischer Metabolit das hochpotente Dihydromorphon. Oxycodon ist ein Thebain- und Dihydromorphon-Derivat. Seine chemische Bezeichnung lautet 14-Dihydrohydroxycodion. Die bisher deklarierten Morphinäquivalenzquotienten (MEQ) lauten: Oxycodon 1,4 / Morphin 1 / Piritramid 0,7. Somit ist es analgetisch mit Morphin vergleichbar [32].

Die Pharmakodynamik von Oxycodon ist typisch für einen μ -Agonisten [22] (siehe Tab. 1, Seite 9). Seine Rezeptoraffinität ist geringer als die des Morphins. Der aktive Oxycodon-Metabolit Oxymorphon wiederum ist 10-fach potenter als Morphin und weist ihm gegenüber eine 3- bis 5-fach höhere Bindungsaffinität zum μ -Rezeptor auf. Oxycodon wird zu 90 % enteral und hepatisch via Cytochrom-P450-Isoenzym CYP2D6

und CYP3A4 metabolisiert [38]. Hierbei ist CYP3A4 der quantitativ führende Abbauweg, auch wenn über CYP2D6 das Oxymorphon entsteht [18]. Die parallele Einnahme eines CYP3A4-Inhibitors (z.B. Grapefruitsaft) würde somit die Wirkung des Oxycodons verstärken, ein CYP3A4-Induktor (z.B. Johanniskraut) hingegen abschwächen. Pharmakokinetisch sind Oxycodon und Morphin affin. Oxycodon weist einen starken basischen Charakter bei einem pKs-Wert von 8,5 auf [34].

Das Nebenwirkungsprofil des Oxycodons kann durch den selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer und CYP2D6-Inhibitor Paroxetin beeinflusst werden. Die analgetische Wirkung bei chronischen Schmerzpatienten ist dadurch nicht signifikant betroffen [26].

Die orale Analgesieäquivalenz zu Morphin liegt bei 2:1 [32]. Die orale Bioverfügbarkeit des Oxycodons beträgt 40 bis 80 % (durchschnittlich 60 %) [34], die des Morphins 25 % [32, 41], die nach dem First-Pass-Effekt analgetisch wirksam bleiben. Dies betrifft nur einen geringen Anteil des aktiven Metaboliten, wodurch sich das Risiko einer Kumulation bei Patienten mit bekannter Leber- und/oder Niereninsuffizienz erklärt [46], sodass eine Dosisanpassung durchgeführt werden muss.

Wegen seiner geringen Plasmaeiweißbindung von 45 % ist Oxycodon unabhängig von der Applikationsdauer. Seine Halbwertszeit beträgt 3 bis 6 Stunden und ist somit höher als die des Morphins mit 2 bis 3 Stunden [41]. Die bevorzugte mittlere Tagesdosis von Oxycodon liegt zwischen 20 und 40 mg [32].

Neben postoperativem und posttraumatischem Schmerz umfasst das aktuelle Indikationsspektrum des CR Oxycodon auch starke bis sehr starke Schmerzen, tumorbedingte Schmerzen, chronische nicht-tumorbedingte Schmerzen, diabetische Polyneuropathie, Post-Zoster-Neuralgie [22] und Husten. Auch für die postoperative patientenkontrollierte Analgesie (PCA) ist Oxycodon einsetzbar [27, 28, 46].

Zu den zulässigen Applikationsformen gehören intravenös, intramuskulär, subkutan, rektal, nasal und oral, jedoch nicht spinal. Die in Hydrochlorid-Form hergestellte

Injektionslösung ist ab einem Alter von 12 Jahren zugelassen. Oxycodon ist sehr gut enteral und transmukosal bioverfügbar, sodass eine Oralisierung (z.B. zur postoperativen Analgesie) keinerlei Probleme darstellt. Dies bietet in der stationären und auch ambulanten Versorgung einen Vorteil. Es kann von Frühgeburtlichkeit bis hin zum Senium verabreicht werden [24]. Bei intramuskulärer Applikation sind Oxycodon und Morphin äquivalent [20]. Bei intravenöser Applikation wirkt Oxycodon 30 % analgetischer als Morphin [34]. Nach neueren Erkenntnissen ist die parenterale Analgesiequalität des Oxycodons doppelt so hoch wie die des Morphins. Die Morphin-Äquivalenzdosis von Oxycodon bei dem Wechsel auf Morphin beträgt 30 mg oral bzw. 15 mg intravenös und im umgekehrten Fall 15 mg bzw. 7,5 mg. Der Wirkeintritt bei intravenöser Gabe erfolgt bei Oxycodon nach 1 bis 2 Minuten, das Wirkmaximum wird nach 5 bis 15 Minuten erreicht. Die Halbwertszeit liegt bei 3 bis 6 Stunden. Bei der oral verfügbaren Retard-Form, welche ihr Wirkmaximum nach 30 bis 60 Minuten hat, besteht eine Halbwertszeit von 8 bis 12 Stunden [38].

Mit hochdosiertem Oxycodon von größer-gleich 160 mg/Tag kann ein schnelles und effektives Schmerzmanagement mit einem geringen Nebenwirkungsprofil erreicht werden. Aufgrund seiner Ähnlichkeit zu Morphin bezüglich Sicherheit und Effektivität löst Oxycodon das altbekannte Morphin als first-line Schmerztherapeutikum immer mehr ab. Sowohl bei tumor- als auch bei nichttumor-bedingten Schmerzen ist dies der Fall. Das Nebenwirkungsprofil war nach der ersten Behandlungswoche rückläufig [15].

1.3 Piritramid

1960 entwickelte der belgische Chemiker, Arzt und Gründer des Pharmaunternehmens „Janssen Pharmaceutica“ Dr. Paul Janssen das vollsynthetische Opioid Piritramid. Die klinische Einführung erfolgte 1978. Der reine μ -Agonist ist ein 4-Aminopiperidin-Derivat und bildet zusammen mit Levomethadon die Methadon-Gruppe [32]. Piritramid verursacht weniger unerwünschte Arzneimittelwirkungen als Morphin und hat eine längere Wirkdauer. Bei langanhaltender Analgesie ist das Atemdepressionsrisiko gering. Piritramid wird primär hepatisch verstoffwechselt und überwiegend fäkal eliminiert. Im

Urin sind circa 4 % des Stoffes und seiner Metaboliten nachweisbar. Aufgrund einer pH-abhängigen Plasmaeiweißbindung bis zu 95 % kann es, je nach Dauer der Applikation (z.B. per infusionem), zu ungewollt langem Überhang kommen [29]. Piritramid hat einen pH-Wert von 3,6 bis 4,3 und besitzt somit einen sauren Charakter.

Sein Anwendungsgebiet umfasst starke bis sehr starke Schmerzen und beläuft sich in erster Linie auf den postoperativen und stationären Einsatz. Piritramid wird überwiegend in Kontinentaleuropa vertrieben und verwendet. Im Gegensatz zum angloamerikanischen Raum ist es das am häufigsten verwendete postoperative Opioidanalgetikum in Deutschland. Die halbmaximale analgetische Wirksamkeit liegt bei $ED_{50} = 1,3 \text{ mg/kgKG}$ und die halbmaximale toxische Dosis bei $LD_{50} = 13 \text{ mg/kgKG}$ [38]. Piritramid unterliegt dem Betäubungsmittelgesetz und ist somit verschreibungspflichtig [13, 32]. Konform der zugelassenen Applikationsformen (intravenös, intramuskulär und subkutan) wird Piritramid nur als Injektionslösung hergestellt. Eine orale Applikationsform ist auf dem Markt nicht verfügbar [32]. Eine Zulassung für Kinder ist vorhanden. Laut Fachinformation sollten bei Kindern unter 1 Jahr Vorsichtsmaßnahmen ergriffen werden. Die Pharmakokinetik ist bereits im Säuglingsalter recht stabil [39]. Es existiert keine Zulassung für Kinder im ersten Lebensjahr [45]. Der reine μ -Agonist wird bei Schwangeren und stillenden Frauen nicht empfohlen, ist jedoch im Rahmen des Off-label-use gängige Praxis. Die Studienlage bezüglich Plazentagängigkeit bzw. Übertritt in die Muttermilch ist unzureichend.

Im Vergleich zu Morphin beläuft sich die analgetische Potenz auf 0,7. Demnach entsprechen 15 mg Piritramid 10,5 mg Morphin [13, 29]. Die bevorzugte mittlere Tagesdosis umfasst 15 bis 60 mg. Bei intravenöser Gabe tritt die Wirkung nach 1 bis 2 Minuten, bei subkutaner nach 10 bis 15 Minuten und bei intramuskulärer Gabe nach 30 Minuten ein. Das Wirkmaximum tritt bei der intravenösen Gabe nach 5 bis 10 Minuten ein. Die Wirkdauer beträgt 4 bis 6 Stunden und die Halbwertszeit 4 bis 10 Stunden [32, 46]. Das gut kreislaufverträgliche und leicht sedierende Opioid besitzt eine geringe emetogene Wirkung. Es setzt kein Histamin frei und ist gut steuerbar. Bei ausgeprägter Analgesie treten Obstipationen in geringerem Maße auf. Aufgrund nahezu unveränderte Pharmakokinetik kann Piritramid uneingeschränkt bei bekannter Niereninsuffizienz eingesetzt werden. Für die epidurale oder spinale Applikation besitzt Piritramid keine

Zulassung. Es ist teurer als Morphin und führt somit zu keinem Benefit im Rahmen einer PCA-Pumpentherapie [38].

1.4 Erläuterung Vergleichstudien

Um die Ergebnisse der hiesigen retrospektiven Arbeit einordnen und vergleichen zu können, wurden diverse Studien zum Thema Opioidanalgetika und ihrer Wirkungen sowie Nebenwirkungen herangezogen. Alle nahmen Menschen als Probanden. Nur Nielsen et al., 2007 untersuchten Ratten und Lassen et al., 2013 die Struktur des Akutschmerzdienstes von Krankenhäusern [26, 35]. Der Beobachtungszeitraum zur Datenerhebung bezog sich überwiegend auf den postoperativen Bereich. Bezüglich der Studienart waren hauptsächlich randomisierte und doppel-blinde Studien vertreten. Die Erscheinungsjahre erstrecken sich von 1990 bis 2018. Die Publikationen stammen alle aus Europa mit der Ausnahme von Nielsen et al., 2007, die in Australien veröffentlicht wurde [35].

1.4.1 Oxycodon vs. Piritramid

Zum direkten Vergleich Oxycodon vs. Piritramid waren es folgende Studien, die in Deutschland durchgeführt wurden:

- Post und Probst, 1993 „Postoperative Schmerztherapie im Aufwachraum Oxycodon i.v. versus Piritramid i.v.“ [35]
- Dieterich et al., 2012 „Schmerztherapie nach Kaiserschnitt. Eine randomisierte Studie mit Oxycodon versus intravenösem Piritramid“ [12]
- Sebastian H, 2014 „Patientenkontrollierte i.v.-Analgesie mit Piritramid vs. Oxycodon“ [43]
- Muraskaite et al., 2018 „Oxycodon, Piritramid und Tramadol zur postoperativen Schmerztherapie“ [30]

1.4.2 Piritramid vs. Morphin

Darüber hinaus lieferten auch Studien zum Thema Piritramid vs. Morphin aus Deutschland und Österreich Vergleichspotenzial.

- Breitfeld et al., 2000 „PCA mit Morphin führt bei äquianalgetischer Wirkung gegenüber Piritramid zu einer geringeren Inzidenz postoperativer Übelkeit“ [5]
- Aden et al., 2001 „Vergleich von Piritramid und Morphin bei der patientenkontrollierten intravenösen Analgesie (PCIA)“ [1]
- Breitfeld et al., 2003 „Emetic effects of morphin and piritramide“ [6]
- Reiter et al., 2003 „Preoperative oral administration of fast-release morphine sulfate reduces postoperative piritramide consumption“ [36]

1.4.3 Oxycodon vs. Morphin

Aufgrund der Fülle an Studien wurden ebenfalls Arbeiten mit dem Vergleich von Oxycodon und Morphin aus Norwegen, Finnland, Deutschland, Schweiz, Italien und Australien berücksichtigt.

- Kalso und Vianio, 1990 „Morphine and Oxycodone hydrochloride in the management of cancer pain“ [20]
- Kalso et al., 1991 „Intravenous morphine and oxycodone for pain after abdominal surgery“ [21]
- Pöyhiä et al., 1993 „A review of oxycodones clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics“ [34]
- Backlund et al., 1997 „Comparison of epidural morphine and oxycodone for pain after abdominal surgery“ [3]
- Silvasti et al., 1998 „Comparison of analgetic efficacy of oxycodone and morphine in postoperative intravenous patient-controlled analgesia“ [44]
- Kampe et al., 1998 „Clinical efficacy of controlled-release oxycodone 20 mg administered on a 12-h-dosing schedule on the management of postoperative pain after surgery for cancer“ [19]
- Nielsen et al., 2007 „Oxycodone and morphine have distinctly different

pharmacological profiles“ [33]

- Blumenthal et al., 2007 „Postoperative intravenous morphine consumption, pain scores and side effects with perioperative oral controlled-release oxycodone after lumbar discectomy“ [4]
- Ferrarese et al., 2007 „Pain treatment with high-dose, controlled-release oxycodone: an italian perspective“ [15]
- Lenz et al., 2009 „A comparison of intravenous oxycodone and intravenous morphine in patient-controlled postoperative analgesia after laparoscopic hysterectomy“ [27]

1.5 Erläuterung des operativen Verfahrens der Tympanoplastik

Die Tympanoplastik ist ein mikrochirurgisches Verfahren. Es dient der Verbesserung der Schallübertragung bei Defekten des Trommelfells und/oder der Gehörknöchelchen bedingt durch entzündliche oder anderweitig destruktive Prozesse wie zum Beispiel bei einer chronischen Otitis mesotympanalis. Ziel ist die Wiederherstellung des Trommelfells bei Perforation und die Rekonstruktion der Gehörknöchelchen. Hierzu kann körpereigenes Gewebe, wie zum Beispiel die Faszie des Musculus temporalis, verwendet werden. Zerstörte Gehörknöchelchen werden durch Prothesen aus Titan, Edelstahl, Keramik oder ebenfalls körpereigenem Material ersetzt. Der chirurgische Zugang erfolgt mittels Hautschnitt vor dem Ohr, hinter der Ohrmuschel oder im Gehörgangseingangsbereich. Dies hängt von der anatomischen Gegebenheit und der Lage des Trommelfells ab. Anschließend kann die Gehörgangshaut in Richtung des Trommelfells vom Knochen abgehoben, der freiliegende Trommelfellrand vom Knochen abgelöst und das Trommelfell nach oben wegklappen werden. Entzündlich geschädigtes Gewebe wird im Gesunden entfernt. Der Defekt wird mittels Faszie, Perichondrium oder Knorpel verschlossen. Bei ausreichend vitalem Gewebe kann Fettgewebe ebenfalls als Transplantatmaterial verwendet werden. Zur Rekonstruktion der Gehörknöchelchen werden entweder restliche Gehörknöchelchen verwendet, welche anderweitig platziert werden, oder Prothesen, die meistens aus Titan bestehen. Mittels Underlaytechnik platziert der Operateur das Transplantat zur Defektdeckung auf der posterioren Seite des Trommelfells. Aufgrund der Adhäsionskräfte ist eine Annaht nicht notwendig.

Silikonfolien fungieren als Abdichtung zwischen Gehörgang und Trommelfell. Eine Tamponade aus Zellstoff und Gel dient als Druckverband und Schienung zugleich. Mit finaler Hautnaht und der Anlage eines sterilen Wundverbands endet eine Tympanoplastik [2].s

1.6 Hypothese

Oxycodon ist effektiver als Piritramid mit weniger Nebenwirkungen.

Ausführung: Wenn Oxycodon als perioperatives Opioid mit geringerer Ausprägung einer PONV, Kreislauf- und Atemdepression sowie mindestens gleichwertiger Potenz zum Piritramid verwendet wird, dann gestaltet sich die perioperative Analgetikatherapie effektiver und sicherer, weil postoperativ das Opioid oralisiert werden kann, sodass man kein weiteres Monitoring oder zusätzliche Personalressourcen in Anspruch nehmen muss.

1.7 Ziel der Untersuchung

Vor dem Hintergrund, dass in Deutschland Piritramid zu dem Standard der perioperativen Analgesie zählt und es bisher keine vergleichbare Untersuchung hinsichtlich der Anwendbarkeit von Oxycodon und Piritramid zur Effektivität und Sicherheit bei Analgosedierung bei Mittelohreingriffen existierte, war es das Ziel der hiesigen Untersuchung herauszuarbeiten, welches der beiden Opiode für diese Anforderungen besser geeignet sei.

Oxycodon vs. Piritramid oder im direkten Vergleich mit Morphin, wurden bereits in verschiedenen Studien betrachtet. Ziel der vorliegenden Untersuchung war der unmittelbare Vergleich von Oxycodon und Piritramid in o.g. Situation. Das Augenmerk lag auf der perioperativen Effektivität und Sicherheit des intravenös verabreichten Oxycodon und Piritramid bei Analgosedierung am Beispiel der Tympanoplastik.

Hierfür wurden Patienten mit der Diagnose einer Otitis media chronica mesotympanalis ausgesucht, die sich, aufgrund eines persistierenden zentralen Trommelfelldefekts bedingt durch diese chronischen und/oder rezidivierenden Entzündung der Mittelohrschleimhaut, einer operativen Versorgung unterzogen haben. Ein Facharzt der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde nahm den Eingriff der Tympanoplastik vor. Das Trommelfell und ggf. die Funktion der Gehörknöchelchen wurden wiederhergestellt. Wegen der Notwendigkeit einer intraoperativen Hörprüfung mit Erweckbarkeit musste anästhesiologisch eine Analgosedierung durchgeführt werden. Die Problematik dabei war die Sicherstellung einer suffizienten Analgesie kombiniert mit adäquatem Bewusstsein ohne den qualitativen Verlauf des chirurgischen Eingriffes zu behindern oder zu verfälschen.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie anhand zweier Kohorten. Archivierte Patientenakten in Papierform sowie die dokumentierten Datensätze des, je Patienten individuell angelegten, elektronischen Protokolls bildeten die Datenquellen. Die Studie umfasst den Zeitraum des operativen Eingriffes sowie des Aufenthaltes im Aufwachraum bis insgesamt 24 Stunden postoperativ auf der Normalstation.

2.2 Patientengut

2.2.1 Einschlusskriterien

Die insgesamt 163 für diese Studie erfassten Patientinnen und Patienten kamen aus der Praxis Dres. Tolsdorff (Schülgenstrasse 2a, 53604 Bad Honnef). Sie ließen sich im Cura Krankenhaus Bad Honnef (Schülgenstrasse 15, 53604 Bad Honnef) operieren. Alle hatten die Diagnose einer chronischen Otitis media mesotympanalis. Der Eingriff wurde bei beiden Kohorten in Analgosedierung durchgeführt. Es wurden die Jahre 2005 bis 2011 als Untersuchungszeitraum festgesetzt. Demografisch wurden Männer und Frauen jeglichen Alters in Betracht gezogen, jedoch nur jene mit einer ASA 1- oder 2-Klassifikation (siehe Abb. 5 und 6, Seite 30 und 31).

2.2.2 Ausschlusskriterien

Patienten mit Erkrankungen mit deutlicher Beeinträchtigung des Alltags (ASA 3) oder höherer ASA-Klassifizierung, das heisst mit zunehmender alltäglicher Lebensbedrohung bis hin zum Tod, wurden für die vorliegende Arbeit nicht in Betracht gezogen. Ebenso solche nicht, die anstelle einer Analgosedierung eine Allgemeinanästhesie erhielten.

Eine unvollständige Datendokumentation war ebenfalls ein Ausschlusskriterium.

2.3 Zielparameter

2.3.1 Demografie

Demografische Gesichtspunkte waren Patientenalter (Abb. 2 und Tab. 4, Seite 25), Body-Mass-Index (Abb. 3, Seite 26 und Tab 5, Seite 27), ASA-Klassifikation bis insgesamt drei Vorerkrankungen und/oder Allergien (Abb. 4, Seite 27 und Tab. 6, Seite 28), Besonderheiten sowie das verwendete Opioid.

2.3.2 Medikamentenart und -dosis

Beide Kohorten erhielten Analgetika, Hypnotika und Antiemetika. Jedoch applizierten die Anästhesisten diese drei Medikamentengruppen in individuell angepasster Dosierung, je nach Gewicht, Bedarf, Operationsdauer, Alter bzw. Vorerkrankungen und Verträglichkeit. Als Opioid erhielt die eine Kohorte in den Jahren 2005 bis 2008 Piritramid. Im Zeitraum von 2008 bis 2011 bekam die zweite Kohorte Oxycodon. Die Details zu den Nicht-Opioid Analgetika finden sich unter Abb. 10, Seite 35 sowie Abb. 23 und 24, Seite 51 und 52, Opioidanalgetika Abb. 8 und 9, Seite 33 und 34, Hypnotika Abb. 13, 14 und 15, Seite 39 und 40 und Antiemetika Abb. 16 und 17, Seite 42.

2.3.3 Vitalparameter

In den archivierten Patientenakten wurden die relevanten Vitalparameter recherchiert und notiert: nichtinvasiv gemessener Blutdruck (systolisch, diastolisch), Herzfrequenz sowie periphere Sauerstoffsättigung. Der Beobachtungszeitraum umfasste präoperativ, 15 Minuten nach erster Opioidgabe bis zum Operationsende. Der intraoperativ höchste und niedrigste Wert waren von Interesse, um vergleichbare Aussagen ermitteln zu

können. Des Weiteren verhalf die Erhebung des Mittelwertes, des Medians sowie der Standardabweichung zu einer geordneten Betrachtung und einer damit verbundenen Aussagefähigkeit mittels statistischer Signifikanzprüfung.

2.3.4 Anästhesiezeiten

Die Anästhesiezeiten wurden mit den elektronischen Patientenprotokollen erfasst und ausgewertet. Sie umfassten die Anästhesieüberwachungszeit bis zu der Übergabe in den Aufwachraum (Abb. 7, Seite 32).

2.3.5 Betrachtungszeitpunkte

Die zu betrachtenden Zeitpunkte der Medikamentenapplikation, inklusive derer Art und Dosierung, beziehen sich auf den intraoperativen Zeitraum und die Aufwachraumphase bis maximal 24 Stunden postoperativ auf der Normalstation.

2.3.6 Schmerz

Trotz der intraoperativen Analgesie mittels Opioiden ergab sich intermittierend die Notwendigkeit zusätzlich periphere Analgetika zu applizieren, da ohne ausreichende Analgesie die Möglichkeit eines insuffizienten Operationsergebnisses bestand.

2.4 Praktische Durchführung

2.4.1 Zuordnung der Patientens

Dres. Tolsdorff diagnostizierten im Vorfeld bei den Patienten und Patientinnen eine chronische Otitis media mesotympanalis. Die erste Kohorte bildete solche Patienten, die

sich aus diesem Grund im Zeitraum vom 01.07.2005 bis zum 31.07.2008 einem operativen Eingriff in Analgosedierung unterzogen. Sie erhielten als Opioid-Analgetikum Piritramid. Ab dem 01.08.2008 verwendeten die Anästhesisten bei diesem Eingriff Oxycodon. Dies ergab die zweite Kohorte. Alle Patienten erhielten intraoperativ Propofol als Hypnotikum, und stellenweise zusätzlich das Benzodiazepin Flunitrazepam oder Midazolam (Abb. 11 und 12, Seite 36 und 38 sowie Tab. 8 und 9, Seite 37). Die Daten der verwendeten Medikamente und der erhobenen Vitalparameter inklusive der dazugehörigen Zeitpunkte zeichneten die Anästhesisten mit Hilfe eines elektronischen Patientenprotokolls automatisch auf.

2.4.2 Zeitraum der Untersuchung

Um einen zeitlich überschaubaren und zugleich aussagekräftigen Zeitraum zu erhalten, wurden als Untersuchungszeitraum die ersten 24 Stunden postoperativ bis zum Folgetag festgelegt.

2.4.3 Statistische Analyse / Datenverarbeitung

Die grundlegende Datenrecherche für das ausgewählte Patientengut umfasste die Sichtung und Entnahme der relevanten Daten aus dem Aktenarchiv und vom Computerserver des Cura Krankenhauses Bad Honnef am Rhein. Die gesammelten Daten der erwähnten Quellen wurden im Anschluss zur weiteren Verarbeitung und Übersicht sinngemäß in eine Excel-Tabelle übertragen. Somit konnten die zuvor festgelegten Zielparameter statistisch analysiert werden. Die hier verwendete Art der Analyse ist eine deskriptive und konfirmatorische (Faktoren-) Analyse mit $p = 0,05$. Die p-Werte wurden anhand des Chi-Quadrat-Tests und des t-Tests mit MS Excel zur Prüfung der Häufigkeitsverteilung erhoben. Von Interesse waren jeweils die Anzahl bzw. die Summe, der Mittelwert mit seiner Standardabweichung, der empirische Median sowie das Minimum und Maximum des zu betrachtenden Parameters.

3. Ergebnisse

3.1 Patientengut

3.1.1 Eingeschlossene Patienten

Insgesamt konnten die Daten von 163 Patienten eingeschlossen werden. Sie waren Patienten der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde Praxis Dres. Tolsdorff in Bad Honnef am Rhein, Nordrhein Westfalen. Sie ließen sich in den Jahren 2005 bis 2011 wegen einer chronischen Otitis media mesotympanalis (kurz ‚COMM‘) in dem Cura Krankenhaus Bad Honnef operieren. Bezüglich ihrer ASA-Klassifikation wurden 29 % in ASA 1 und 71 % in ASA 2 kategorisiert (Abb. 5 und 6, Seite 30 und 31).

3.1.2 „Drop outs“ - von der Datenanalyse ausgeschlossene Patienten

Ursprünglich war ein Patientenkollektiv von insgesamt 400 Patienten angedacht. Hiervon sollten jeweils 200 Patienten pro Kohorte zugeteilt werden. Von den im Endeffekt 163 eingeschlossenen Patienten verteilten sich 63 auf die Piritramid- und 100 auf die Oxycodongruppe. Zum Ausschluss aus der Untersuchung führte eine ASA-Klassifikation größer gleich 3, ein unvorhergesehener Wechsel des Anästhesieverfahrens oder eine unvollständige Dokumentation.

3.2 Demografik

3.2.1 Geschlechterverteilung

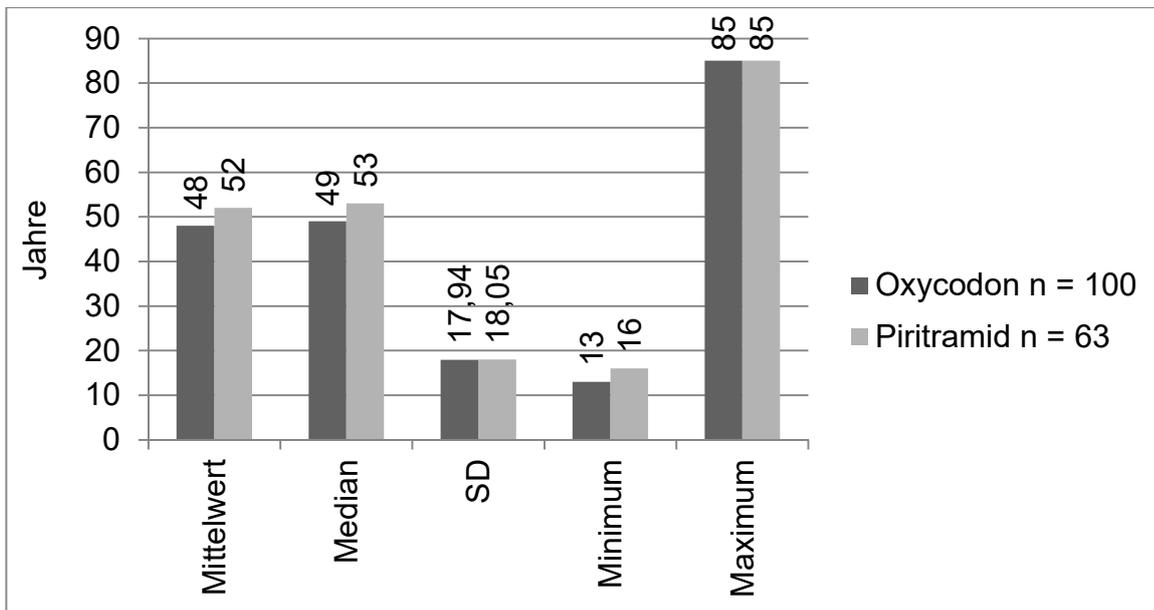
63 Frauen und 100 Männer erfüllten die Einschlusskriterien. Demnach waren die Probanden für diese Untersuchung zu 39 % weiblich und zu 61 % männlich. Die Geschlechterverteilung zwischen den Gruppen war vergleichbar. Unterhalb der beiden Gruppen bestand das Verhältnis wie in Tab. 3 folgend aufgelistet:

Tab. 3 Geschlechterverteilung der Oxycodon- und der Piritramidgruppe in % (n)

	Frauen Oxycodon	Frauen Piritramid	Männer Oxycodon	Männer Piritramid
%	36	43	64	57
n	36	27	64	36

3.2.2 Altersklassen

Im Mittel lagen 4 Jahre zwischen den Kohorten. Die Patienten der Oxycodongruppe waren mit 48 \pm 17,94 Jahren durchschnittlich die Jüngeren im Vergleich zu der Piritramidgruppe mit 52 \pm 18,05 Jahren (Abb. 2). Prozentual betrachtet verteilten sich die Altersklassen aller 163 Patienten wie in Tab. 4 folgend:

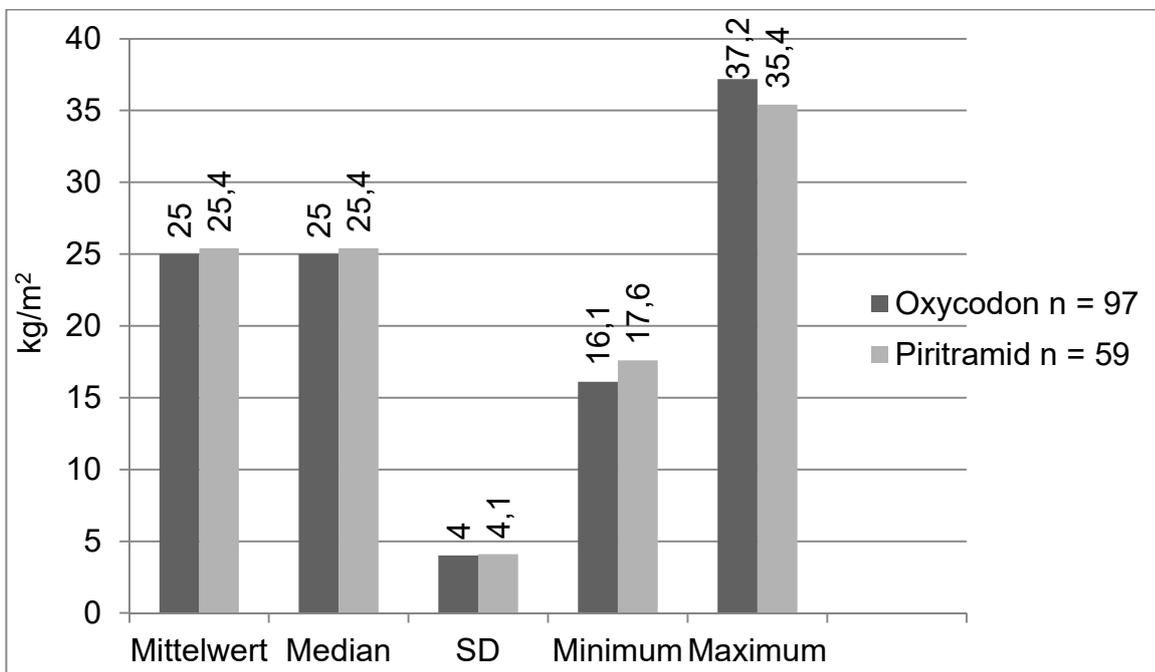
Abb. 2 Alter der Oxycodon- und Piritramidgruppe in Jahren, n = 163**Tab. 4** Altersklassen der Oxycodon- und Piritramidgruppe zusammen betrachtet

Alter [Jahre]	0 bis 20	21 bis 40	41 bis 60	61 bis 100
%	9	23	37	31
n	14	38	60	51

3.2.3 Body-Maß-Index (BMI)

Der Body-Maß-Index diente zum einheitlichen Vergleich von Größe und Gewicht der Patienten. Aufgrund unvollständiger Datensätze konnten 156 von 163 BMIs ermittelt werden. Hiervon waren 97 Patienten (62 %) aus der Oxycodongruppe und 59 Patienten (38 %) aus der Piritramidgruppe. Im Mittel betrachtet war keine Kohorte adipös (Oxycodon 25+/-4 vs. Piritramid 25,4+/-4,1 kg/m²).

Abb. 3 Body-Mass-Index der Oxycodon- und Piritramidgruppe in kg/m², n = 156



Laut Ausführungen des deutschen Bundesministeriums für Gesundheit liegt der Grenzwert zur Adipositas bei einem BMI über 30 kg/m². Eine Kachexie besteht ab einem BMI unter 18,5 kg/m². Als normalgewichtig gelten die Menschen, bei denen der BMI im Bereich über 18,5 kg/m² und unter 25 kg/m² liegt.

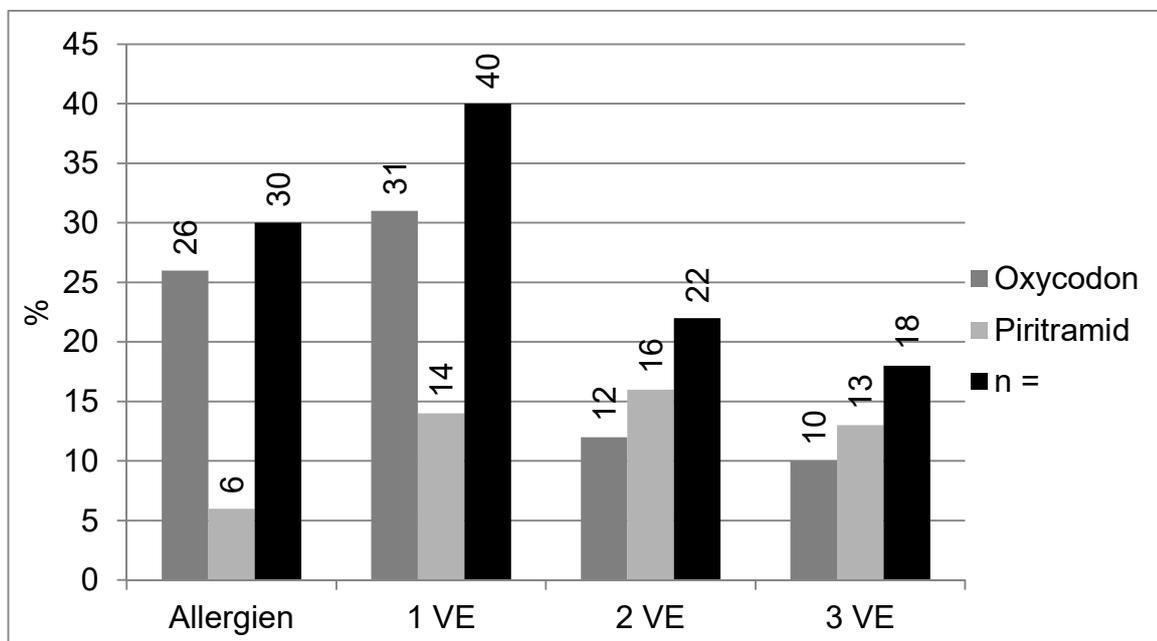
Tab. 5 Body-Mass-Index in kg/m^2 unterteilt nach den Normen der Deutschen Adipositasgesellschaft

BMI (kg/m^2) / Gruppe	Kachexie < 18,5	Normalgewicht 18,5 bis 24,9	Präadipositas 25 bis 30	Adipositas > 30
Oxycodon % (n)	3 (3)	46 (45)	42 (41)	8 (8)
Piritramid % (n)	3 (2)	42 (25)	39 (23)	15 (9)

3.2.4 Vorerkrankungen

Bezüglich der maximal 3 bekannten Vorerkrankungen und/oder Allergien teilten sich die beiden Kohorten wie folgt auf: 30 % der Oxycodongruppe waren ASA 1 und 70 % ASA 2 klassifiziert, von denen 26 % Allergien aufwiesen. Die nun folgende Abb. 4 zeigt die prozentuale Verteilung innerhalb und zwischen den Kohorten auf:

Abb. 4 Allergien und Vorerkrankungen aller Patienten der hiesigen Arbeit zusammen in %, n = 96



Tab. 6 Detaillierte Auflistung aller anamnestisch erhobener Vorerkrankungen der Oxycodon- und Piritramidgruppe in % und n

Anzahl Patienten		Organ / System	Erkrankungen	Anzahl Erkrankungen	
% (n)	Piritramid			Oxycodon	Piritramid
8 (8)	9,52 (6)	Sonstige	Morbus Meulengracht	3 (3)	-
			Hepatitis	-	3,17 (2)
			Prostatahyperplasie	2 (2)	1,59 (1)
			Glaukom	1 (1)	-
			Divertikulose	1 (1)	-
			Morbus Crohn	-	1,59 (1)
			Willebrand-Jürgens-Syndrom	1 (1)	-
			Morbus Boeck	-	1,59 (1)
		Morbus Hodgkin	-	1,59 (1)	
35	53,97	Herz-Kreislauf	Arterielle Hypertonie	25 (25)	30,16 (19)
			Hypotonie	6 (6)	1,59 (1)
			Varizen	-	14,29 (9)
			Herzrhythmusstörungen	-	3,17 (2)
			KHK	3 (3)	4,76 (3)
			pAVK	1 (1)	-
8 (8)	7,94 (5)	Lunge	COPD	2 (2)	-
			Chronische Bronchitis	2 (2)	3,17 (2)
			Asthma bronchiale	2 (2)	1,59 (1)
			Lungenemphysem	-	1,59 (1)
			Bronchial-Karzinom	-	1,59 (1)
			Schlafapnoe	2 (2)	-

Anzahl Patienten % (n)		Organ / System	Erkrankungen	Anzahl Erkrankungen % (n)	
Oxycodon	Piritramid			Oxycodon	Piritramid
18 (18)	34,92 (22)	Stoffwechsel	Hyper-/Hypothyreose	15 (15)	23,81 (15)
			Diabetes Mellitus	-	7,94 (5)
			Prostatahyperplasie	2 (2)	1,59 (1)
			Hypercholesterinämie	2 (2)	-
			Hyperlipoproteinämie	-	1,59 (1)
			Rheuma	-	1,59 (1)
			Gicht	1 (1)	-
9 (9)	4,76 (3)	Neurologie / Psyche	Depressionen	7 (7)	3,17 (2)
			Epilepsie	-	1,59 (1)
			Anorexia nervosa	1 (1)	-
			Restless-Legs-Syndrom	1 (1)	-
24 (24)	11,11 (7)	Schmerzsyndrom	Wirbelsäulensyndrom	14 (14)	4,76 (3)
			Migräne	5 (5)	-
			Wirbelsäulensyndrom + Migräne	2 (2)	-
			Schulter-Arm-Syndrom	1 (1)	1,59 (1)
			Wirbelsäulen- + Schulter-Arm-Syndrom	1 (1)	-
			Zoster-Neuralgie	1 (1)	-

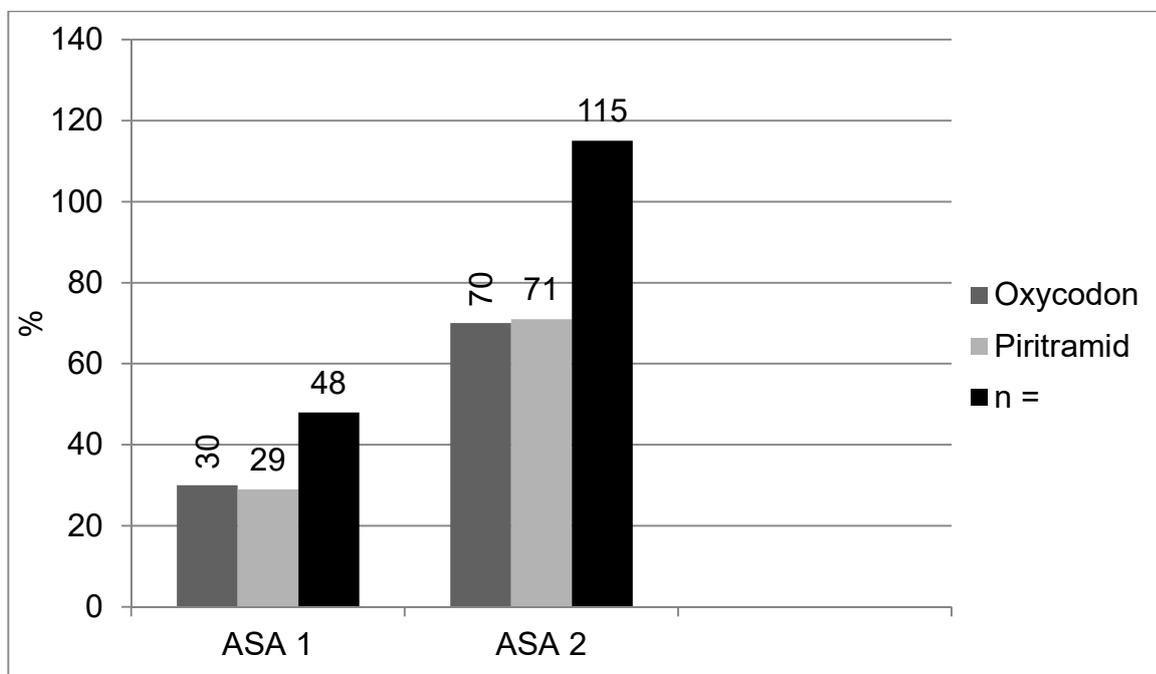
In der Piritramidgruppe hatten 4 von 63 Patienten (6 %) eine Allergie und zusätzlich noch mindestens eine weitere Vorerkrankung. In Summe waren 96 Patienten (59 %) chronisch erkrankt.

24 Patienten aus der Oxycodonkohorte litten an einem Schmerzsyndrom und 7

Patienten an Depressionen (31 %). Dieses Drittel brachte demzufolge eine mögliche Adaption Analgetika und/oder bewusstseinsbeeinflussenden Mitteln gegenüber mit. In der Piritramidgruppe waren es 9 Patienten (14 %). Daraus folgte ein Gruppenverhältnis von 2,2:1. Dementsprechend war das Potenzial eines erhöhten Analgetika- / Sedativabedarfs in der Oxycodongruppe verdoppelt.

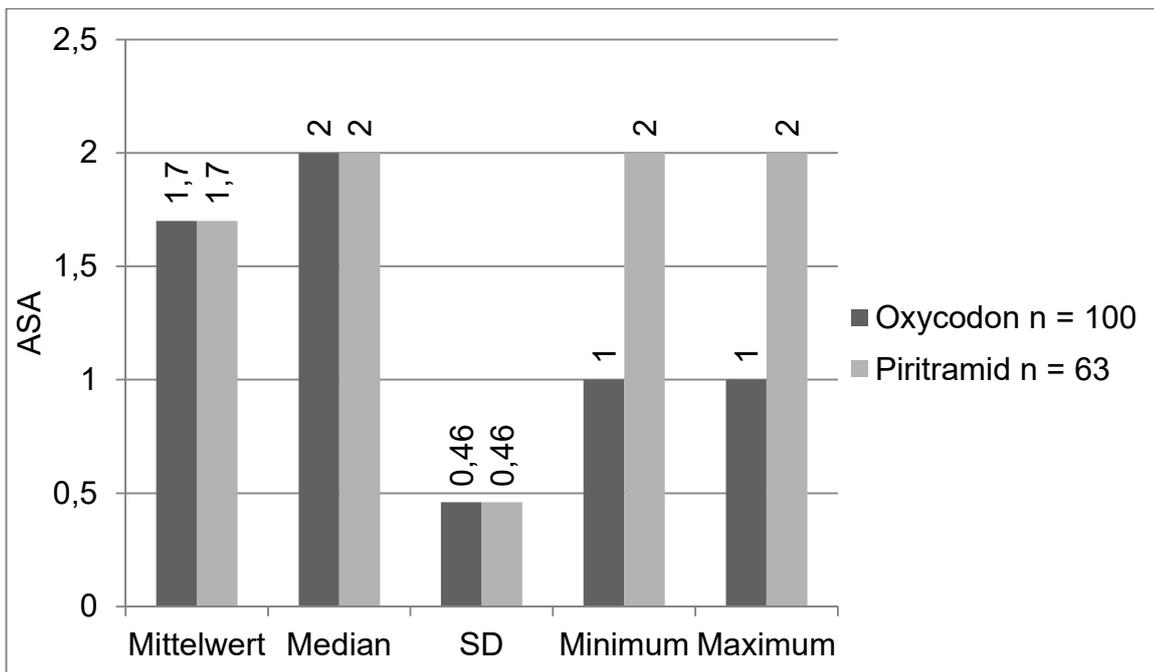
3.2.5 ASA-Klassifikation

Abb. 5 prozentuale Darstellung der ASA-Klassifikationen der Oxycodon- und Piritramidgruppe zusammen, n = 163



Insgesamt 48 Patienten (29 %) wurden ASA 1- und 115 Patienten (71 %) ASA 2-klassifiziert. In der Oxycodongruppe waren 30 Patienten in die ASA 1- und 70 Patienten in die ASA 2- Klassifikation unterteilt. In der Piritramidgruppe waren es 18 Patienten der Klasse ASA 1 und 45 Patienten der Klasse ASA 2. Anhand des Mittelwerts ASA 1,7+/-0,46 (Oxycodon) und 1,7+/-0,46 (Piritramid) zeigte sich eine Gleichheit des zu beurteilenden Patientenguts dieser Untersuchung.

Abb. 6 statistische Auflistung der ASA-Klassifikationen aller Patienten der hiesigen Arbeit, n = 163



3.2.6 Weiteres

Nebenaspekte, die zur Beeinflussung von Schmerzempfinden, Vitalwerten, Zufriedenheit sowie Allgemeinwohlbefinden und der damit verbundenen Schmerztoleranz des Patienten beitragen könnten, sind für die Oxycodongruppe nachfolgend aufgelistet und betreffen jeweils einen Patienten: präoperativ bekannte Unempfindlichkeit gegenüber Betäubungs- und Schmerzmitteln mit bekannt hohem Analgetikabedarf, präoperativ schlecht eingestellter Hypertonus, Dimetinden-Gabe bei Ganzkörperpruritus im Aufwachraum und zusätzlich auf der Normalstation mit Essigwasserwaschungen, intraoperativ Verzicht auf Metamizol, Oxazepam zur Nacht.

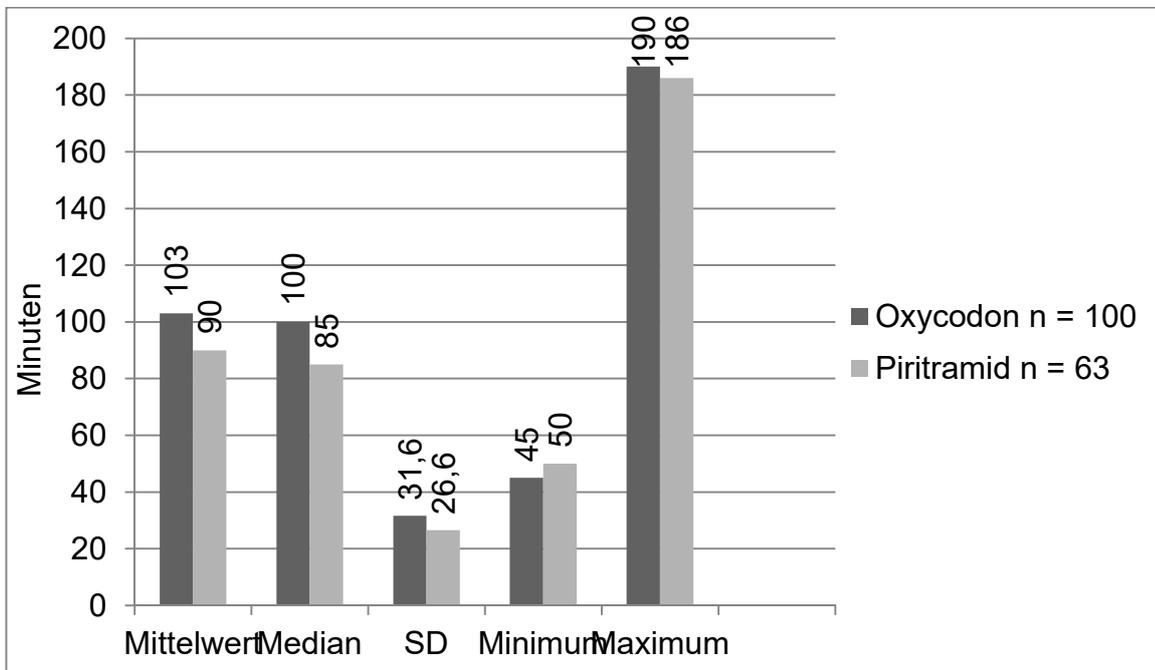
In der Piritramidgruppe gab es 1-mal Schwindel ohne medikamentösen Bedarf und 1-mal Schwindel mit Kollaps.

Tab. 7 gruppenspezifische Auflistung von Dispositionen bezüglich Schmerz und Übelkeit

	Reise- übelkeit	PONV	Reflux / Sodbrennen	Chronisches Schmerz- syndrom
Oxycodon % (n)	8 (8)	14 (14)	10 (10)	20 (20)
Piritramid % (n)	5 (3)	16 (10)	8 (5)	10 (6)

3.3 Anästhesiezeiten

Unter der hier erfassten Anästhesiezeit wurde der Zeitraum nach der Einschleusung des Patienten in den OP-Bereich und dem damit verbundenen Beginn der Anästhesieüberwachung inklusive der Operationsdauer bis zur postoperativen Übergabe in den Aufwachraum angesehen.

Abb. 7 graphische Darstellung zum Vergleich der statistischen Werte der Anästhesiezeiten in Minuten der Oxycodon- und Piritramidgruppe zueinander, n = 163

Im Mittel ergaben sich hierfür in der Oxycodonkohorte 103 Minuten und in der Piritramidgruppe 90 Minuten. Mit $p > 0,05$ lag kein statistisch signifikanter Unterschied

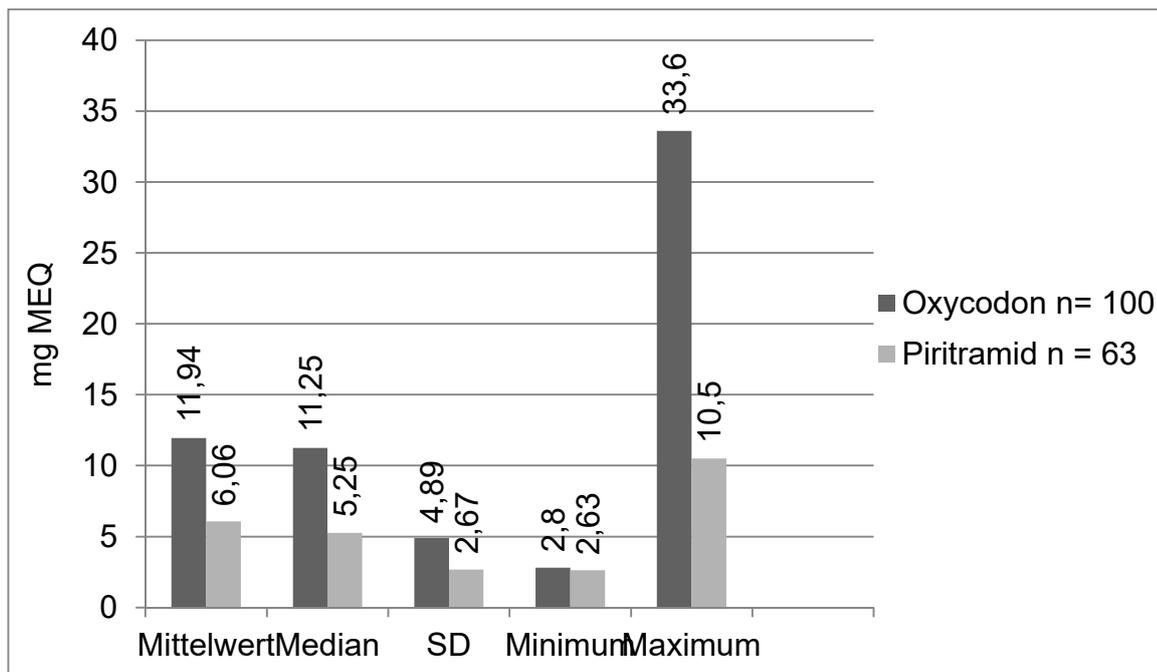
vor. Der Mittelwert beider Gruppen lag bei 103+/-31,6 bzw. 90+/-26,55 Minuten. Die Oxycodonkohorte wies sowohl die kürzeste Anästhesiezeit mit 45 Minuten, als auch die längste Anästhesiezeit mit 190 Minuten auf.

3.4 Medikamentenart und -dosis

3.4.1 Analgetika und Sedativa

3.4.1.1 Opioide (Oxycodon und Piritramid)

Abb. 8 direkter Vergleich der intraoperativen Opioid-Gesamtsumme in mg MEQ der Oxycodon- und Piritramidgruppe zueinander, n = 163



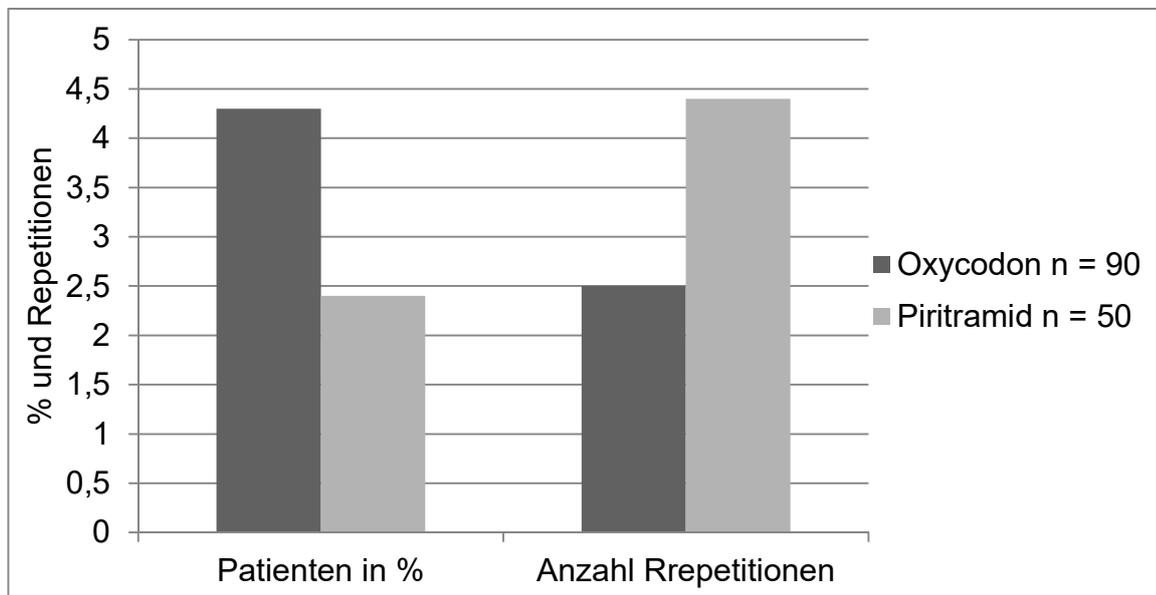
Die Dosis-Range des Opioids bewegte sich in der Oxycodongruppe von minimal 2 mg bis maximal 24 mg und in der Piritramidgruppe von 3,75 mg bis 15 mg. Die in Summe applizierten 853 mg Oxycodon ergaben einen Mittelwert von 11,94 +/- 4,89 mg MEQ und einen Median von 11,2 mg MEQ. In der Piritramidgruppe konnte aus einem Gesamtverbrauch von 545 mg ein Mittelwert von 6,06 +/- 2,67 mg MEQ und ein Median von 5,25 mg MEQ errechnet werden. Zur adäquaten Vergleichbarkeit wurden die

Verbrauchsmengen in das Morphinäquivalent umgerechnet, wofür das literarische Potenzverhältnis von Oxycodon (mit 100 Patienten) zu Morphin zu Piritramid (mit 63 Patienten) mit 1,4:1:0,7 herangezogen wurde. Die sich daraus ergebenden Werte stellt Abb. 8 grafisch dar.

Bei der isolierten Betrachtung der Mittelwerte beider Opiode (8,53 mg bzw. 8,63 mg), kann augenscheinlich kein Unterschied festgestellt werden. Nach der Relativierung in das MEQ (11,94 vs. 6,06 mg MEQ) zeigte sich für Oxycodon und Piritramid ein Verbrauchsverhältnis von 1,97:1. Ergo wurde unter der Beachtung der äquianalgetischen Wirkstärke eine doppelt so hohe Dosis Oxycodon verbraucht. Mit $p < 0,05$ zeigten die Opiode im MEQ einen statistisch signifikanten Unterschied.

Die jeweiligen Repetitionen pro Gruppe zeigt Abb. 9. Es waren 90 Patienten mit 247 Repetitionen der Oxycodongruppe und 50 Patienten mit 82 Repetitionen der Piritramidgruppe. Statistisch lag mit $p > 0,05$ keine Signifikanz vor.

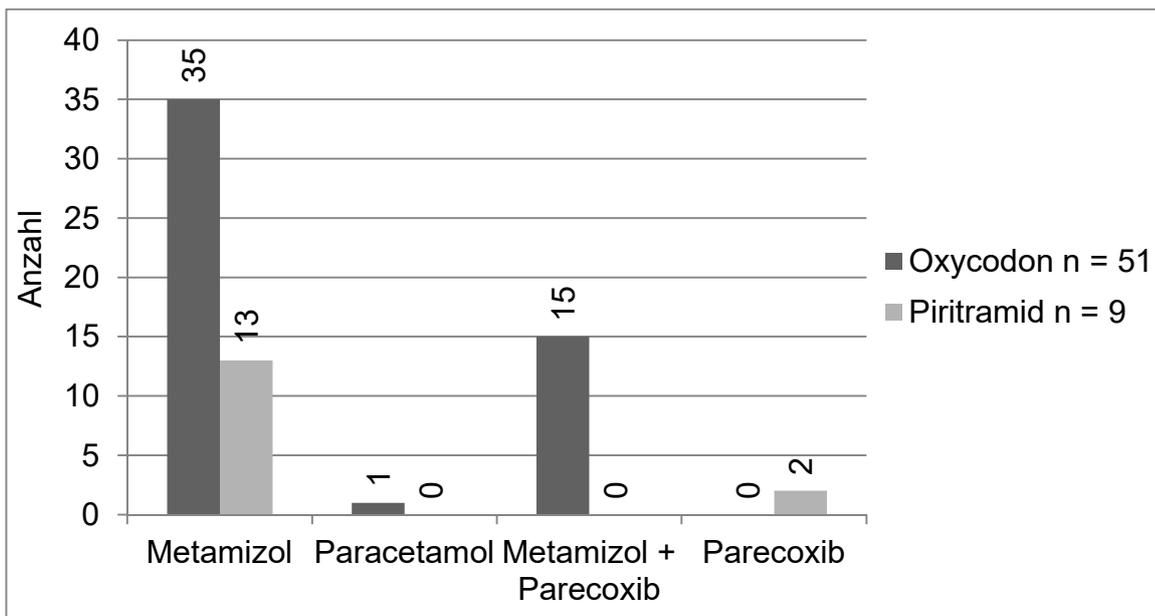
Abb. 9 Gegenüberstellung des prozentualen Anteils und der Gesamtanzahl an Opioid-Repetitionen der Oxycodon- und Piritramidgruppe, $n = 140$



3.4.1.2 Nicht-Opioid Analgetika

Wie in der nachfolgenden Abb. 10 abzulesen ist, bekamen intraoperativ 51 Patienten der Oxy-codongruppe (51 %) ein nichtsteroidales Co-Analgetikum. Ein Patient erhielt Fentanyl als ergänzendes Opioid. Ein Patient bekam monomedikamentös 1 g Paracetamol und 35 Patienten 1 g Metamizol. Die Duotherapie 1 g Metamizol kombiniert mit 40 mg Parecoxib wurde 15-mal verabreicht und war mit $p < 0,05$ statistisch signifikant. Ebenso die einmalige Parecoxib-Gabe in der Piritramidgruppe, wo die Signifikanz jedoch aufgrund einer singulären Applikation medizinisch gesehen ohne Relevanz war.

Abb. 10 separate Auflistung aller intraoperative verabreichter Nicht-Opioid Analgetika im direkten Gruppenvergleich, n = 69



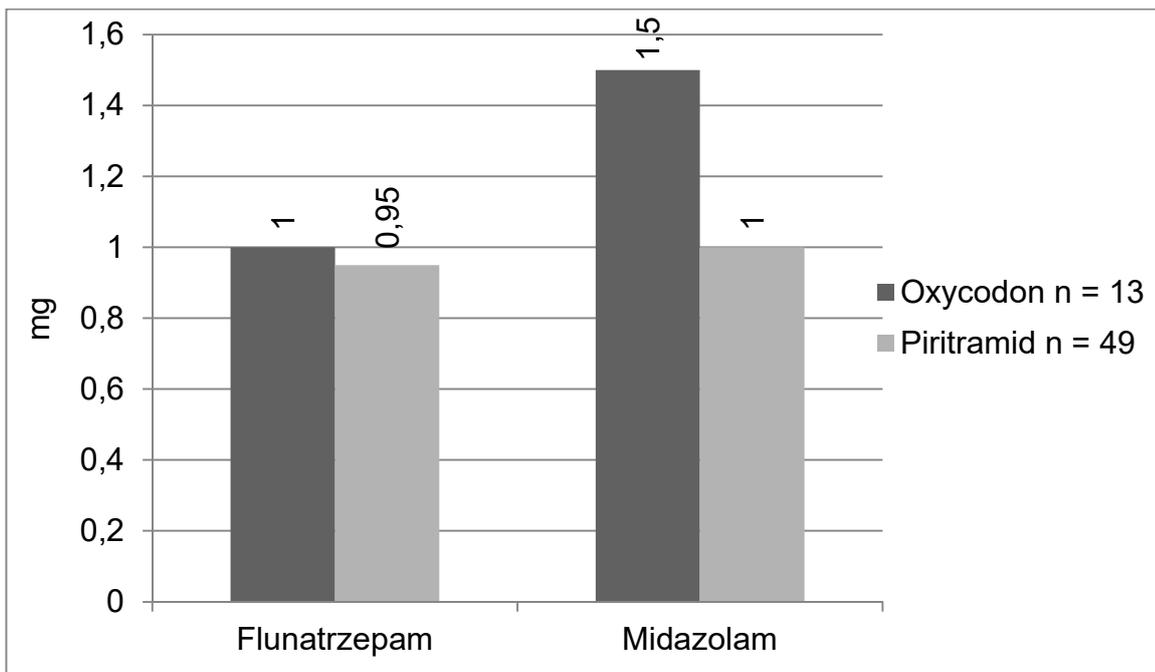
Demnach war das Oxycodon in 49 % der Fälle zur intraoperativen Analgesie ausreichend.

In der Piritramidgruppe erhielten 8 Patienten Metamizol und 1 Patient Parecoxib. Das entsprach 14 % dieser Gruppe. Somit konnten intraoperativ 49 % der Oxycodon- und 86 % der Piritramidgruppe alleine mit dem Opioid suffizient analgetisch abgedeckt werden. Hieraus ergab sich ein Verhältnis von 1:0,6. Dieses lässt schlussfolgern, dass Piritramid suffizienter wirkte.

3.4.1.3 Benzodiazepine (Flunitrazepam und Midazolam).

Bei einer zusätzlichen Benzodiazepinapplikation erhielten die Patienten intraoperativ entweder Flunitrazepam oder Midazolam. In der Oxycodongruppe bekam 1 Patient als zentral dämpfende Co-Medikation Flunitrazepam und 12 Patienten erhielten Midazolam. Die einmalige Flunitrazepamgabe war in dem Fall ausreichend. Im Gegensatz dazu waren bei dem Midazolam insgesamt bis zu 6 Repetitionen notwendig (siehe nachfolgende Tab. 8). Es erhielten 87 Patienten (87 %) eine reine Analgosedierung mit Oxycodon und Propofol.

Abb. 11 Gegenüberstellung der Mittelwerte der intraoperativ applizierten Benzodiazepine Flunitrazepam und Midazolam in mg der Oxycodon- und Pirintramidgruppe, n = 62



14 Patienten der Pirintramidgruppe (22 %) bekamen eine reine Analgosedierung mit Pirintramid und Propofol. Dem Rest wurde zusätzlich das Medikament Flunitrazepam (47-mal) und Midazolam (4-mal) appliziert. Flunitrazepam wurde 51-mal repetiert.

Tab. 8 intraoperative Einzelgaben und Repetitionen der beiden Benzodiazepine Flunitrazepam und Midazolam in der Oxycodon- und Piritramidgruppe

Benzodiazepine	Flunitrazepam		Midazolam	
	[Oxycodon]	[Piritramid]	[Oxycodon]	[Piritramid]
Einzelgaben: % (n)	1 (1)	75 (47)	12 (12)	6 (4)
Anzahl Repetitionen	-	51	6	-
Repetitionen: % (n)	-	72 (34)	33 (4)	-

34 Patienten der Piritramidgruppe (75 %) bekamen zwischen 0,2 mg und 2 mg Flunitrazepam (siehe obige Tab. 8). Pro zusätzliche Applikation waren es 0,95 mg, bei einer Gesamtsumme von 42,85 mg wie auch in obiger Abb. 11 aufgeführt. Das ergab im Median 1+/-0,49 mg für die Piritramidgruppe und 1+/-0 für die Oxycodongruppe.

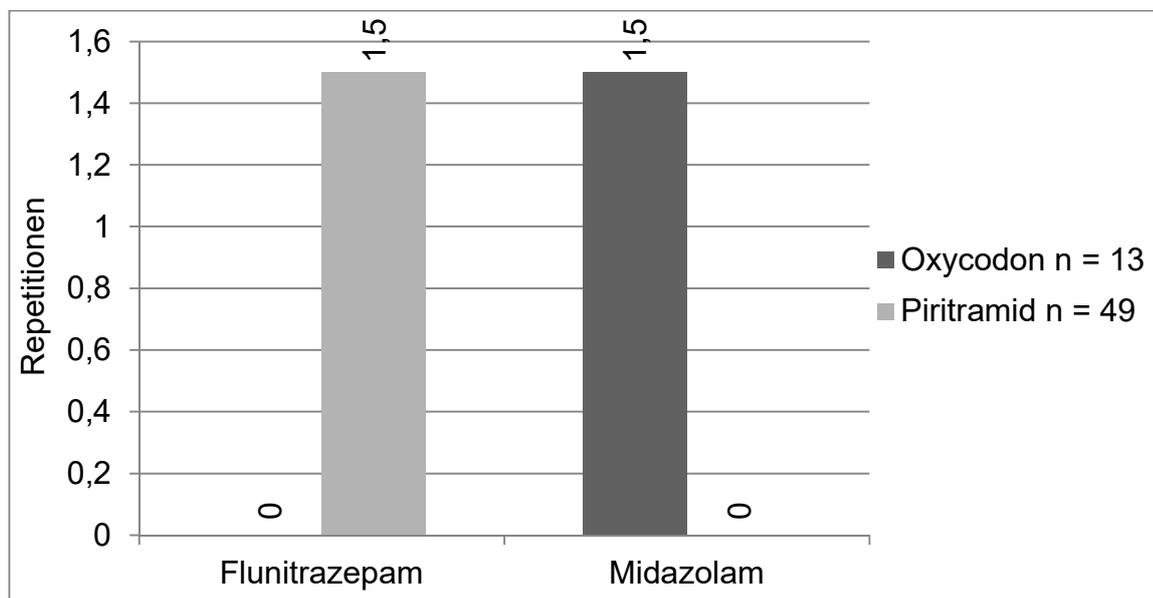
Tab. 9 statistische Auflistung der intraoperative verabreichten Einzelgaben der Benzodiazepine Flunitrazepam und Midazolam im direkten Gruppenvergleich

	[Oxycodon]		[Piritramid]	
	Flunitrazepam	Midazolam	Flunitrazepam	Midazolam
Median	1	1	1	1
SD	0	0,9	0,49	0
Minimum	1	1	0,2	1
Maximum	1	4	2	1

In der Oxycodongruppe wurde 1-mal Flunitrazepam 0,5 mg (0,008 mg/kgKG) verabreicht. Midazolam hingegen bekamen 12 Patienten in 18 Applikationen zwischen 1,25 und 10 mg. Dies ergab 0,12mg/kgKG (n = 10) bzw. 0,045mg/kgKG ohne den einen Ausreißer mit 10mg (n = 1) gerechnet. Hierfür ließ sich ein Mittelwert von 3,6+/-2,4 mg sowie ein Median von 2,5 mg errechnen.

13 Patienten der Oxycodonkohorte (13 %) und 49 Patienten der Piritramidkohorte (78 %) bekamen zusätzlich ein Benzodiazepin. In der Piritramidgruppe wurde Midazolam durchschnittlich mit 0,035 mg/kgKG (n = 3) und Flunitrazepam mit 0,0078 mg/kgKG (n = 46) verabreicht. Somit waren die Dosierungen der beiden Gruppen vergleichbar. Es resultierte eine 6-fach erhöhte Applikation in der Piritramidkohorte.

Abb. 12 graphische Darstellung der Mittelwerte der intraoperativen Benzodiazepin-Repetitionen der Oxycodon- und Piritramidgruppe

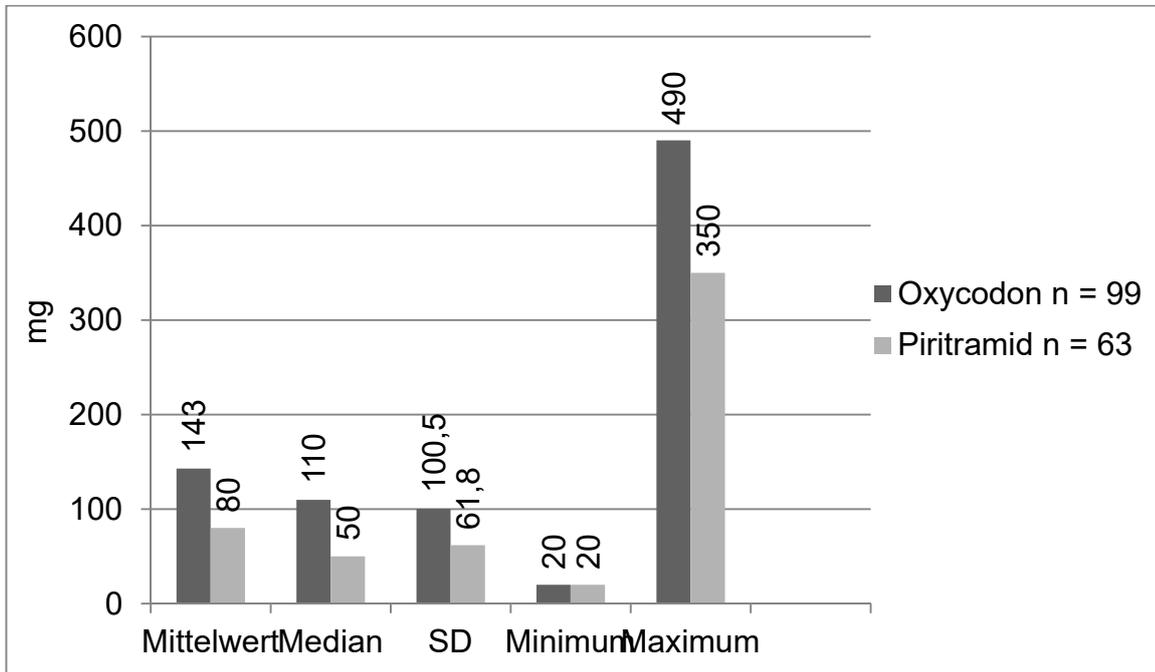


3.4.1.4 Hypnotikum (Propofol)

Die Oxycodongruppe sowie die Piritramidgruppe verbrauchten im Minimum 20 mg Propofol und im Maximum 490:350 mg. Ihre Mediane lagen bei 110:50 mg. Die Oxycodongruppe benötigte mit 143+/-100,49 mg im Mittel 79 % mehr Hypnotikum. Die Piritramidgruppe hatte einen Mittelwert von 80+/-61,84 mg. Hieraus ergab sich mit $p < 0,05$ eine statistische Signifikanz mit medizinischer Relevanz. Der verhältnismäßige Mehrbedarf der Oxycodongruppe war mit 1:0,6 doppelt so hoch.

Insgesamt 99 Patienten der Oxycodon- und 63 Patienten der Piritramidgruppe erhielten Propofol.

Abb. 13 statistische Darstellung der intraoperative verabreichten Gesamtdosis des Hypnotikums Propofol in mg der Oxycodon- und Piritramidgruppe zueinander, n = 162



Eine Patientin wurde anstelle dessen mit der Medikamentenkombination Oxycodon und Clonidin analgosediert. Sie entsprach 0,6 % des gesamten Patientenguts. Ein Einzelner der Oxycodongruppe erhielt intraoperativ zusätzlich das Benzodiazepin Flunitrazepam und 12 Patienten Midazolam (siehe Tab. 8, Seite 37).

Bei 90 % der Oxycodongruppe und bei 76 % der Piritramidgruppe musste das Propofol repetiert werden. Dies entsprach einem Verhältnis von 1:0,8. Die Repetitionsanzahl von 295 in der Oxycodongruppe ergab einen Mittelwert von $3,28 \pm 2,25$ mal und mit einer Repetitionsanzahl von 119 in der Piritramidgruppe $2,48 \pm 1,44$ mal. Die Repetitionsanzahl variierte mit einem Gruppenverhältnis von 1:0,7 (Median). Die anhand Abb. 15 ermittelten Mittelwerte zeigten, dass in der Oxycodongruppe im Mittel 32 % häufiger die Propofolgabe wiederholt wurde. In den erhobenen Werten der Repetitionen wiederholte sich die o.g. statistische Signifikanz mit $p < 0,05$ der Propofolgesamt-dosis in mg.

Abb. 14 statistische Darstellung der intraoperativ durchgeführten Repetitionen des Hypnotikums Propofol im direkten Vergleich beider Gruppen, n = 162

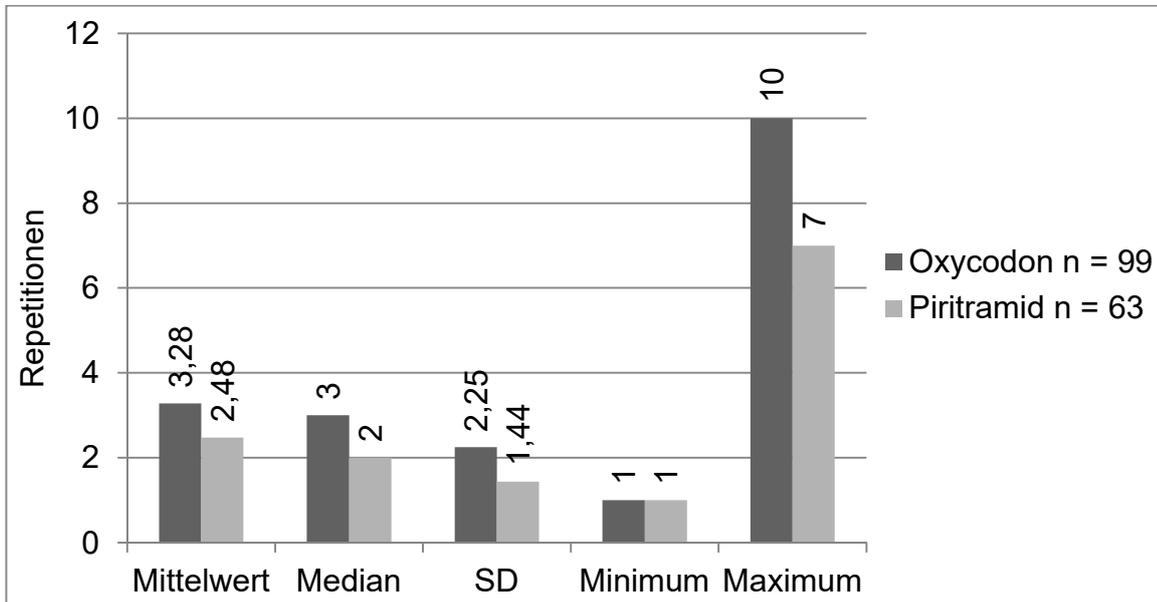
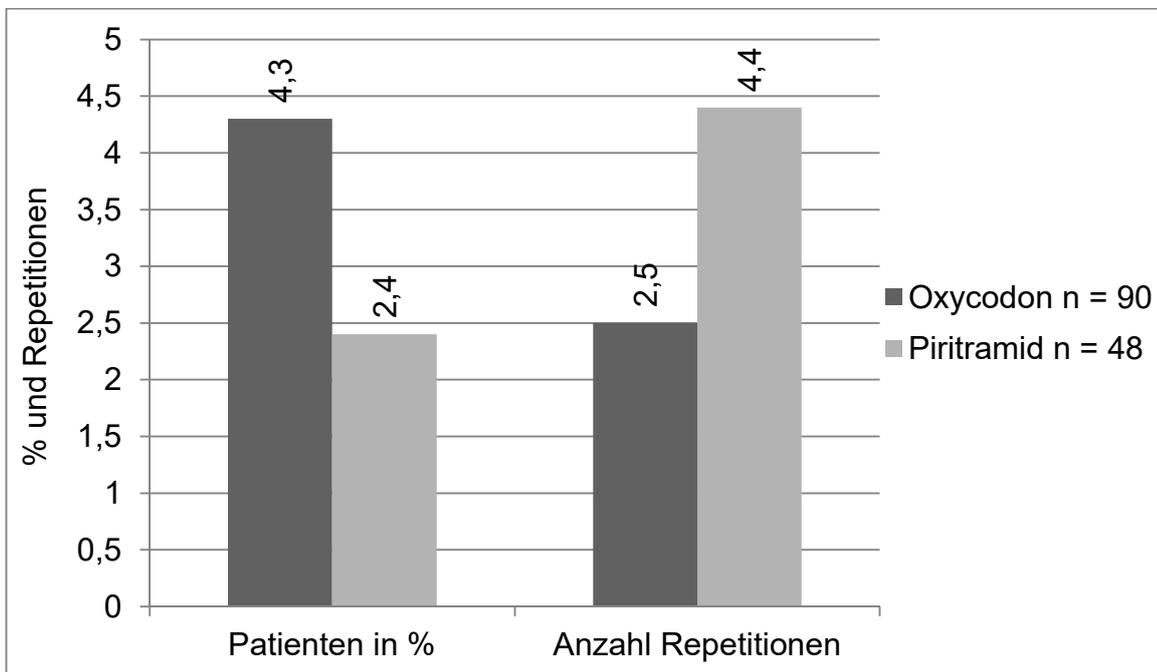


Abb. 15 Gegenüberstellung des prozentualen Anteils und der Gesamtzahl an Repetitionen des Hypnotikums Propofol in der Oxycodone- und Pir tramidgruppe, n = 138



3.4.2 Antiemetika

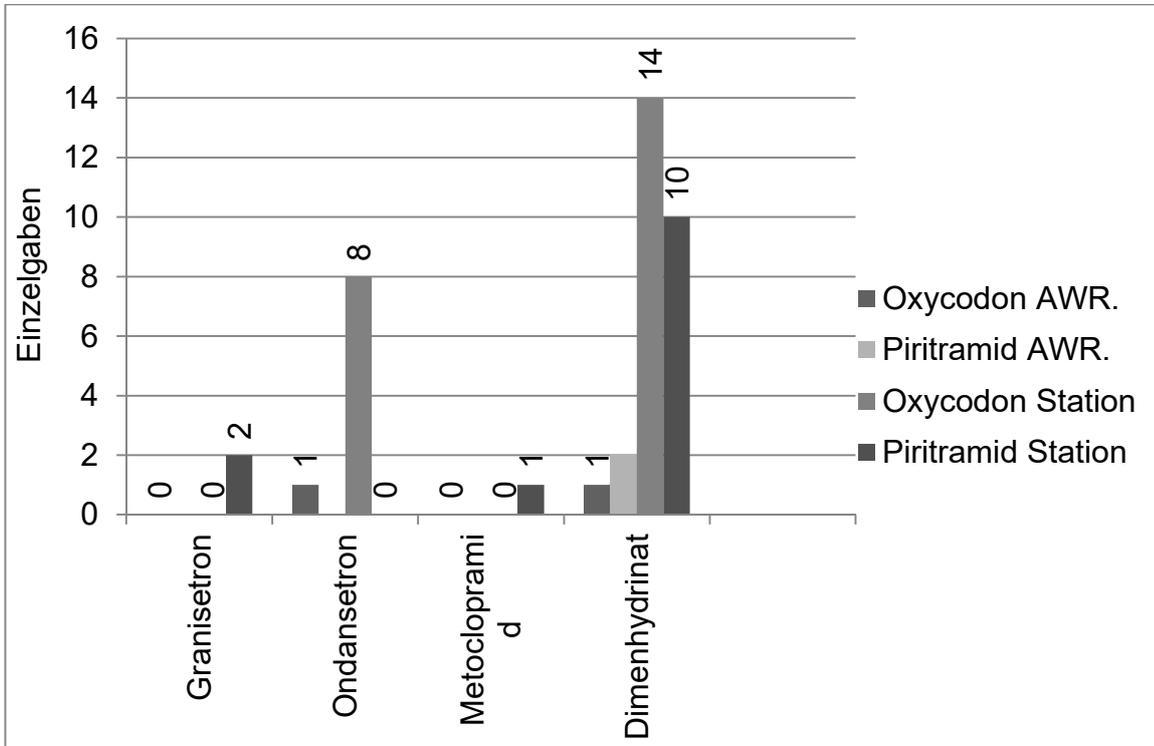
Intraoperativ wurden Antiemetika in der Oxycodongruppe bei 9 Patienten, im Aufwachraum bei 2 Patienten und auf der Normalstation bei insgesamt 19 Patienten verabreicht. Die andere Kohorte hatte eine 10:1:8-Verteilung. In der Oxycodongruppe war demnach der Bedarf intraoperativ geringer (Verhältnis 0,56:1), jedoch postoperativ erhöht (Aufwachraum 1,25:1 bzw. Normalstation 1,5:1). Perioperativ ergab sich, mit jeweils einem 30-%igen Bedarf an einer antiemetischen Therapie, keinerlei Unterschied zwischen den Kohorten. Als Hintergrundinformation war die Auflistung diverser Gründe aus Kapitel 3.2.6 (Tab. 7, Seite 32) für eine Übelkeitsdisposition zu beachten. Bezüglich einer (Reise-)Übelkeit gab es in der Oxycodongruppe 8 und in der Piritramidgruppe 3 Patienten sowie 14 Patienten bzw. 10 Patienten für eine bekannte PONV. Ein bekannter Reflux und/oder Sodbrennen verteilten sich auf die Kohorten mit 10:5 Patienten. Somit zeigte sich bei dem Thema Emesis ein Gruppenverhältnis von 1,1:1 (Oxycodon vs. Piritramid), das perioperativ kongruent mit dem oben genannten Bedarf an einer antiemetischen Therapie war, jedoch nicht intra- oder postoperativ.

In der Oxycodongruppe benötigten im Aufwachraum 2 Patienten (2 %) monomedikamentös Dimenhydrinat bzw. Ondansetron. Auf der Normalstation waren es 19 Patienten und 22 Einzelgaben. Hiervon bekamen 2 Patienten eine Therapie mit Ondansetron plus Dimenhydrinat und die restlichen 17 monomedikamentös Dimenhydrinat (12-mal) oder Ondansetron (5-mal).

Auf 2 % der Piritramidgruppe verteilten sich 6 Einzelgaben im Aufwachraum und auch auf der Normalstation. Weitere 15 Einzelgaben bekamen 14 %. Ein Viertel war mit einer Duotherapie antiemetisch abgedeckt (1-mal Dimenhydrinat plus Metoclopramid und 1-mal Dimenhydrinat plus Granisetron).

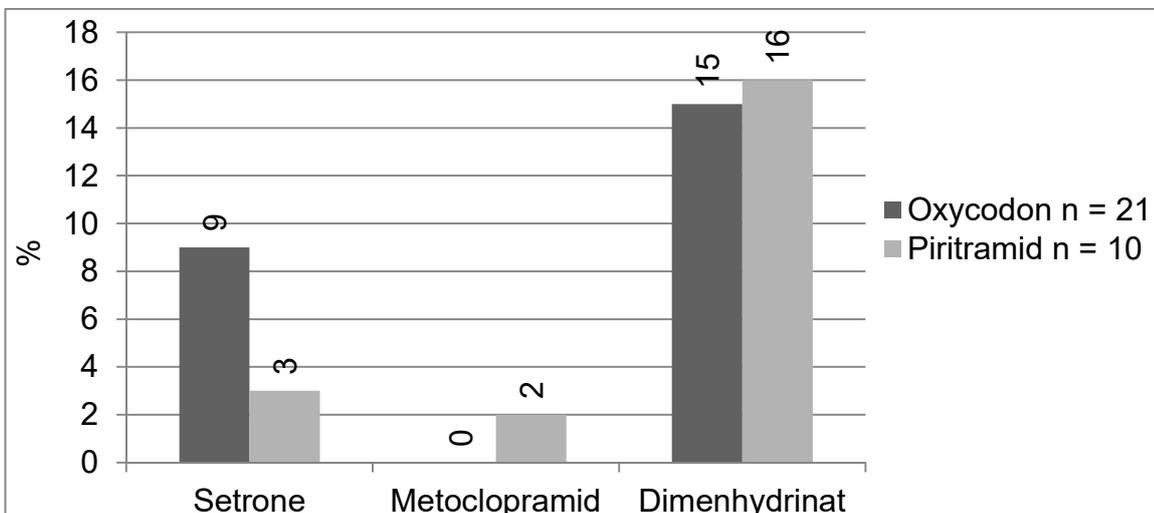
79 von 100 (79 %) Oxycodon- sowie 10 von 63 (16 %) Piritramidpatienten benötigten postoperativ keine antiemetische Therapie. Aufgrund der zu Beginn dieses Kapitels aufgelisteten Patientenangaben bezüglich einer Narkosemittelunverträglichkeit und Reiseübelkeit war das ermittelte PONV-Risiko in der Oxycodongruppe von vornherein höher gewesen.

Abb. 16 Einzelgaben der antiemetischen Medikamenten binnen der 24 postoperativen Stunden in der Oxycodon- und Piritramidgruppe im Aufwachraum und auf der Normalstation, n = 31



Somit bestand in der Oxycodongruppe ein deutlich erhöhter Bedarf bei einem 5:1-Verhältnis in Bezug auf die postoperativen Gabe einer antiemetischen Therapie.

Abb. 17 prozentuale Darstellung der binnen 24 postoperativen Stunden applizierten Antiemetika im Aufwachraum und auf der Normalstation der Oxycodon- und Piritramidgruppe, n = 31



Intraoperativ stellte sich, bei einem jeweils 30-%igen Gruppenbedarf, das Verhältnis mit 1:1,1 ausgeglichen dar.

3.4.3 Sonstiges

Der perioperative Bedarf an Nicht-Opioid Analgetika, Hypnotika, Antiemetika und weiterer Medikamente in beiden Kohorten stellte sich wie folgt dar:

Tab. 10 Auflistung der intraoperativ zusätzlich applizierten Wirkstoffgruppen im direkten Vergleich der Oxycodon- und Piritramidgruppe zueinander

Wirkstoffgruppe	Anzahl Applikationen [Oxycodon]	Patienten % (n) [Oxycodon]	Anzahl Applikationen [Piritramid]	Patienten % (n) [Piritramid]
Antiemetikum	16	10 (10)	14	16 (10)
Nicht-Opioid Analgetikum	64	57 (57)	9	14 (9)
Sedativum	12	10 (10)	4	6 (4)
Sympathomimetikum	-	-	4	5 (3)
zusätzliches Opioid	1	1 (1)	2	3 (2)
Glukokortikoid	1	1 (1)	2	3 (2)
Antibiose	-	-	2	3 (2)

Die in obiger Tab. 10 aufgelisteten zusätzlichen Opioiden waren Tramadol und Fentanyl. 3 % der Piritramidgruppe bekamen intraoperativ einmalig Tramadol 50 bzw. 100 mg und 1 % der Vergleichsgruppe Fentanyl 0,5 mg appliziert.

Neben der analgetischen, antiemetischen und antiinfektiven Medikation wurden perioperativ noch weitere Medikamente appliziert. Diese werden in der folgenden Tab. 11 bzw. 12 für die Piritramid- bzw. die Oxycodongruppe aufgelistet.

Tab. 11 Auflistung weiterer, verabreichter Medikamente in der Piritramidgruppe im perioperativen Zeitraum bis 24 Stunden postoperativ

Zeitpunkt	Medikament	Patienten % (n)	
		Applikationsanzahl und -dosis	
Intraoperativ	Theodrenalin + Cafedrin	3,17 (2)	3x 0,5 ml und 1x 0,25 ml
	Cefuroxim	3,17 (2)	1 x 1,5 g
	Prednisolon	3,17 (2)	1x 50 mg und 1x 100 mg
	Thiopental	14,29 (9)	9 x 50 mg
	Ampicillin + Sulbactam	1,95 (1)	1 x 1,5 g
Aufwachraum	/		/
Normalstation	Ampicillin + Sulbactam	1,59 (1)	2 x 3 g

Tab. 12 Auflistung weiterer, verabreichter Medikamente in der Piritramidgruppe im perioperativen Zeitraum bis 24 Stunden postoperativ

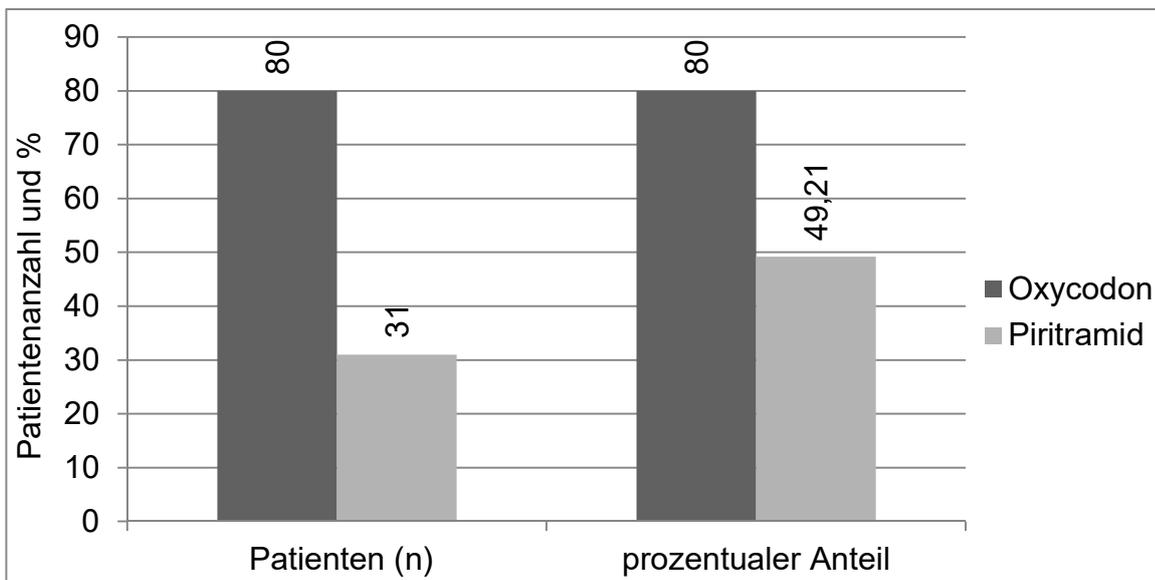
Zeitpunkt	Medikament	Patienten % (n)	
		(Applikationsanzahl und -dosis)	
Intraoperativ	Nifedipin	1 (1)	(10 mg)
	Atropin	2 (2)	(1 x 0,25 mg und 1 x 0,5 mg)
	Metoprolol	2 (2)	(2 x 2,5 mg)
	Urapidil	1 (1)	(1 x 25 mg)
	Dimetinden	2 (2)	(1 x 4 mg)
	Desmopressin	1 (1)	(1 x 20 µg)
	Ranitidin	1 (1)	(1 x 50 mg)
	Prednisolon	1 (1)	(1 x 100 mg)
Aufwachraum	Clonidin	1 (1)	(1 x 75 µg)
Normalstation	Prednisolon	1 (1)	(1 x 250 mg)
	Ampicillin + Sulbactam	1 (1)	(2 x 3 g)

3.5 Vitalparameter und ihre Erhebungszeitpunkte

3.5.1 periphere Sauerstoffsättigung (SpO₂)

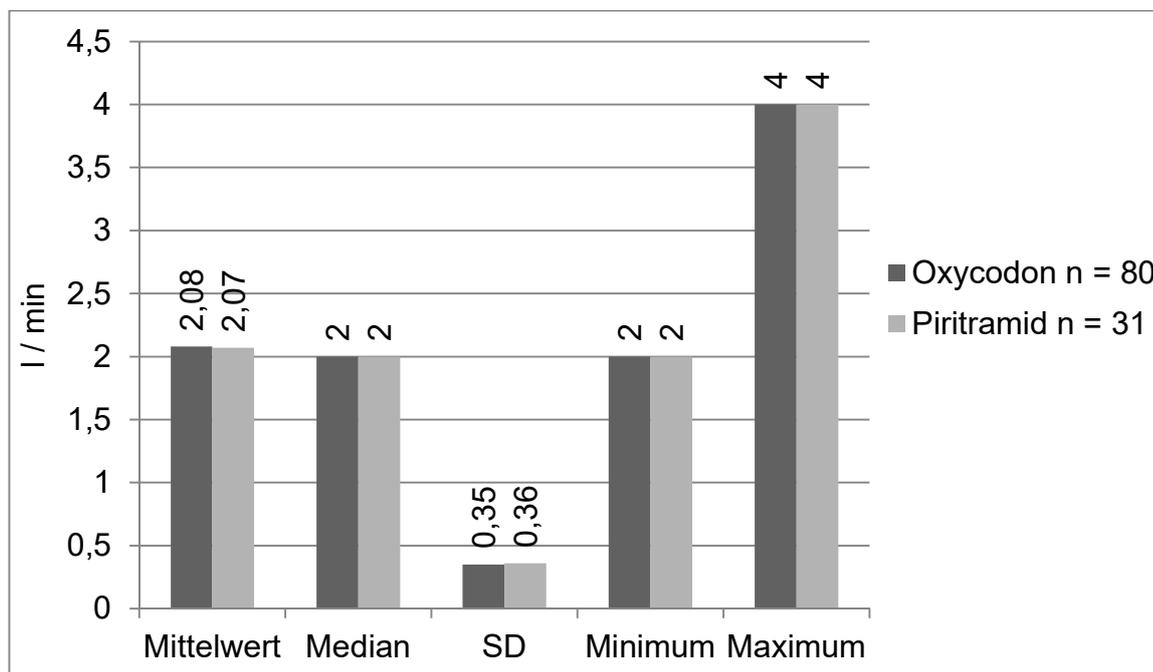
Intraoperativ bekamen gruppenübergreifend insgesamt 68 % der Patienten 2-4 Liter Sauerstoff pro Minute. 25 % davon wurden zuvor als ASA 1 und 75 % als ASA 2 klassifiziert. Es zeigte sich, dass in 80 % der Fälle Sauerstoff in der Oxycodongruppe und 49 % in der Piritramidgruppe verabreicht wurde. Das ergab ein 1:0,6-Verhältnis. Dies lässt sich aus den Angaben der untenstehende Abb. 18 errechnen. Der Unterschied der Sauerstoffgaben zwischen den Gruppen war mit $p > 0,05$ statistisch nicht signifikant.

Abb. 18 grafische Darstellung der Patientenanzahl und des prozentualen Anteils der Oxycodon- und Piritramidgruppe bezüglich des intraoperative verabreichten Sauerstoffs, $n = 121$



80 von 100 Oxycodon- und 31 von 63 Piritramidpatienten erhielten im Verlauf der Operation Sauerstoff über eine Sauerstoffmaske, -brille oder -sonde. Medial und minimal gesehen waren dies in beiden Gruppen 2 l/min und im maximalen Fall 4 l/min. Unten stehende Abb. 19 zeigt, dass während des operativen Eingriffs kein Unterschied zwischen den beiden Kohorten bei der Sauerstoffapplikation herrschte. Eine statistische Signifikanz mit $p > 0,05$ lag nicht vor.

Abb. 19 grafische Darstellung der statistischen Werte der intraoperativ verabreichten Sauerstoffmenge in l/min der Oxycodon- und Piritramidgruppe, n = 121



So wie der Median der SpO₂ beider Gruppen war auch das Minimum initial abfallend mit anschließend wieder steigender Tendenz (siehe folgende Tab. 13). Als Beispiel stand der Mittelwert in der Oxycodongruppe von 97+/-1,96 %. Er betrug bei der nächsten Messung 96+/-2,78 %. Zum Schluss wurde ein Mittelwert mit 97+/-2,21 % errechnet. Eine statistische Signifikanz mit p > 0,05 lag nicht vor.

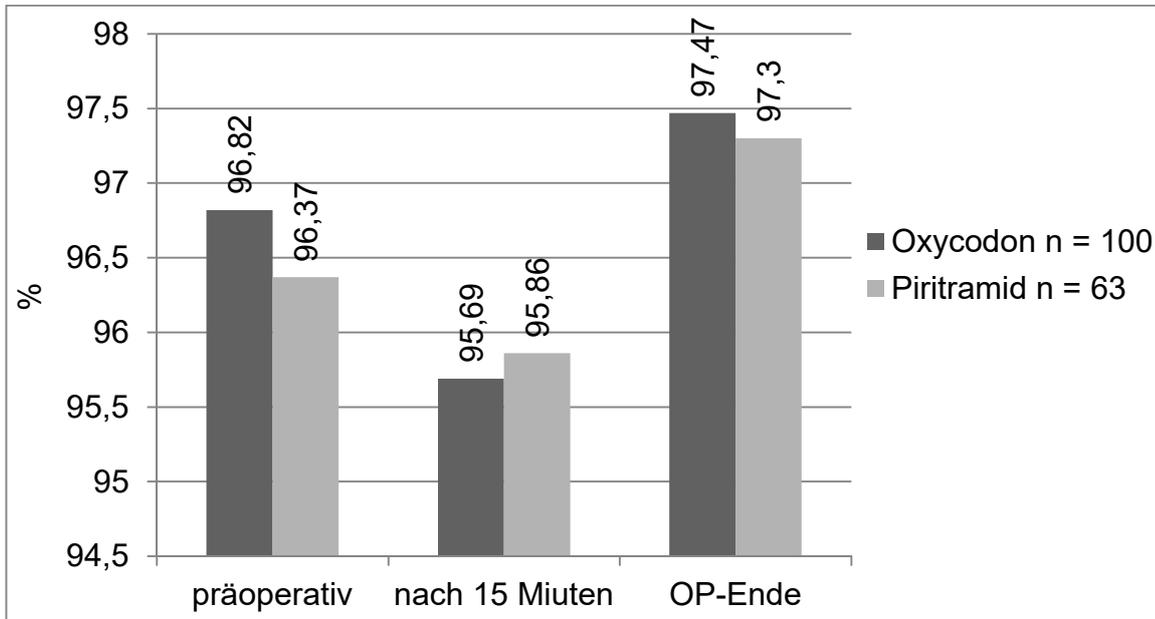
Tab. 13 tabellarische Gegenüberstellung der peripher gemessenen Sauerstoffsättigung SpO₂ präoperativ, nach 15 Minuten und am OP-Ende in der Oxycodon- und Piritramidgruppe

	Oxycodon [prä-op]	Piritramid [prä-op]	Oxycodon [> 15 Min.]	Piritramid [> 15 Min.]	Oxycodon [OP-Ende]	Piritramid [OP-Ende]
Median	97	97	96	96	98	98
SD	1,96	1,99	2,78	2,39	2,21	1,91
Minimum	89	91	87	89	91	93
Maximum	100	100	100	100	100	100

In der unten stehenden Abb. 20 deckten sich die Mittelwerte der mittels Pulsoxymetrie

peripher gemessenen Sauerstoffsättigungen.

Abb. 20 grafische Darstellung der Mittelwerte der intraoperativ peripher gemessenen Sauerstoffsättigung SpO₂ der Oxycodon- und Piritramidgruppe im direkten Vergleich, n = 163

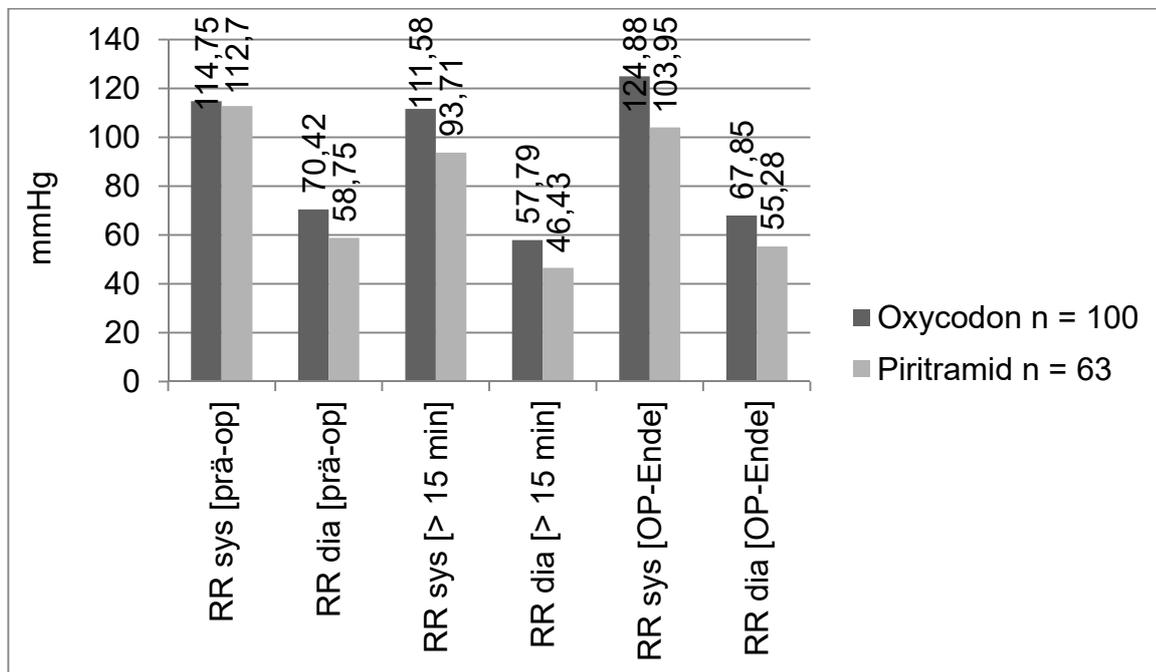


3.5.2 nicht-invasive Blutdruckmessung (RR)

Aufgrund des kongruenten Medians von 110 mmHg sowie des nahezu identischen Mittelwerts beider Gruppen (gerundet: Oxycodon 115+/-20 mmHg und Piritramid 113+/-20 mmHg) waren adäquate Voraussetzungen zum Vergleich gegeben (Tab. 14, Seite 48).

15 Minuten nach der ersten Opioidgabe in der Oxycodongruppe fiel der systolische Blutdruck im Mittel um 3 % auf circa 112+/-18 mmHg ab. In der Vergleichsgruppe betrug hier der prozentuale Abfall 17 % mit circa 94+/-14 mmHg. Schlussfolgernd bewirkte Piritramid nach seiner initialen Gabe einen systolischen Blutdruckabfall mit einer um das 6-fache erhöhten Wahrscheinlichkeit.

Abb. 21 Mittelwertdarstellung des intraoperativ nicht-invasiv gemessenen Blutdrucks (systolisch und diastolisch) in der Oxycodon- und Piritramidgruppe, n = 163



Zum Operationsende hin stieg der Mittelwert des systolischen Blutdrucks der Oxycodongruppe um gerundete 10 mmHg (9 %) im Vergleich zum präoperativen Zeitpunkt. Der Median stieg um 15 mmHg (14 %) von 110 auf 125+/-23 mmHg. Das Piritramid hingegen bewirkte einen Blutdruckbfall. Der anfängliche Mittelwert von 113 mmHg reduzierte sich um 8 % auf 104+/-18 mmHg (Mittelwert) bzw. 100 mmHg (Median).

Tab. 14 tabellarische Auflistung der präoperativ, nach 15 Minuten und am OP-Ende nicht-invasiv gemessenen Blutdruckwerte (systolisch und diastolisch) in der Oxycodon- und Piritramidgruppe

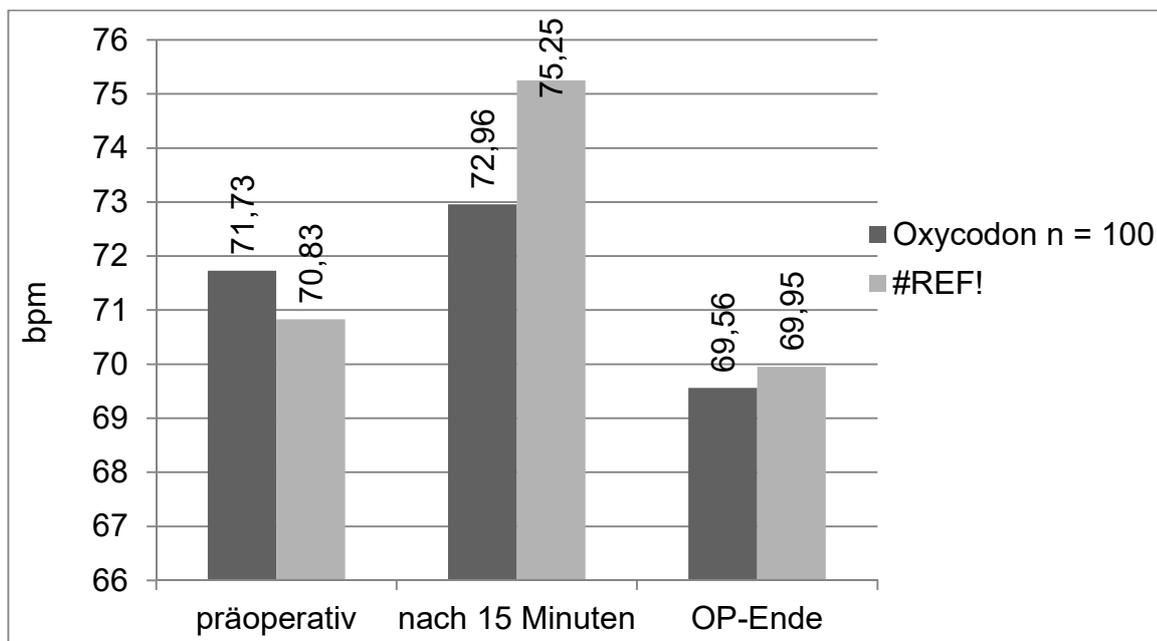
	Oxycodon [prä-op]	Piritramid [prä-op]	Oxycodon [> 15 Min.]	Piritramid [> 15 Min.]	Oxycodon [OP-Ende]	Piritramid [OP-Ende]
Median	110 / 70	110 / 57,5	110 / 57,7	90 / 45	125 / 70	100 / 50
SD	20,0174 / 11,5722	20,04 / 14,001	18,1449 / 11,5525	14,17 / 8,9275	23,8032 / 13,5075	18,2097 / 13,2037
Minimum	75 / 55	80 / 40	70 / 30	75 / 23	70 / 35	75 / 30
Maximum	175 / 85	165 / 85	160 / 85	135 / 70	180 / 100	150 / 95

15 Minuten nach der ersten Opioidgabe fielen die Mittelwerte und Mediane des diastolischen Blutdrucks beider Gruppen gleichermaßen ab. Zum Operationsende hin war es zwischen den Gruppen gegenläufig. Die Mediane 70:58:70 mmHg der Oxycodongruppe zeigten einen kurzfristigen Abfall um 17 % mit anschließender Erholung auf den Ausgangswert. In der Piritramidgruppe ergab sich initial ein Abfall um 22 % und anschließend um weitere 14 % . Mit $p < 0,05$ zeigten sich die Blutdruckwerte nach 15 Minuten sowie am OP-Ende statistisch signifikant sowie medizinisch relevant. Die Werte der Piritramidgruppe lagen im Bereich einer Hypotonie.

3.5.3 Herzfrequenz (HF)

Die anhand des EKG gemessenen Herzfrequenzen beider Kohorten wurden in der Einheit ‚Schläge pro Minute‘ gemessen. Im Folgenden wird dies mit ‚bpm‘ (beats per minute) abgekürzt.

Abb. 22 grafische Darstellung der Mittelwerte der präoperativ, nach 15 Minuten und am OP-Ende mittels EKG gemessenen Herzfrequenz in bpm der Oxycodon- und Piritramidgruppe, n = 163



Bei der Betrachtung der obigen Abb. 22 und der folgenden Tab. 15, zeigt sich eine

Monotonie der Mittelwerte und Mediane beider Kohorten. Die Oxycodonkohorte blieb über die Gesamtzeit hinweg mit dem Median konstant (70+/-10,63 bzw. 70+/-11,14 bzw. 70+/-10,91 bpm). Der Unterschied der Herzfrequenzen beider Gruppen war mit einem p-Wert von > 0,05 nicht signifikant.

Tab. 15 tabellarische Auflistung der präoperativ, nach 15 Minuten und am OP-Ende gemessenen Herzfrequenzen (via EKG) in der Oxycodon- und Piritramidgruppe

Herzfrequenz [bpm]	Oxycodon [prä-op]	Piritramid [prä-op]	Oxycodon [> 15 Min.]	Piritramid [> 15 Min.]	Oxycodon [OP-Ende]	Piritramid [OP-Ende]
Median	70	70	70	75	70	70
SD	10,63	10,09	11,142	12,225	10,9137	10,6308
Minimum	45	55	50	50	50	50
Maximum	110	100	100	125	115	105

Die Piritramidkohorte begann ebenfalls mit 70+/-10,09 bpm, hatte dann nach 15 Minuten einen Anstieg um 7 % auf 75+/-12,22 bpm, um sich zu dem Operationsende hin wieder auf den Ausgangswert von 70+/-10,63 bpm zu erholen. Die Mittelwerte verhielten sich kongruent zu ihren Medianen. Es zeigte sich mit $p > 0,05$ kein signifikanter Unterschied.

3.6 Schmerz

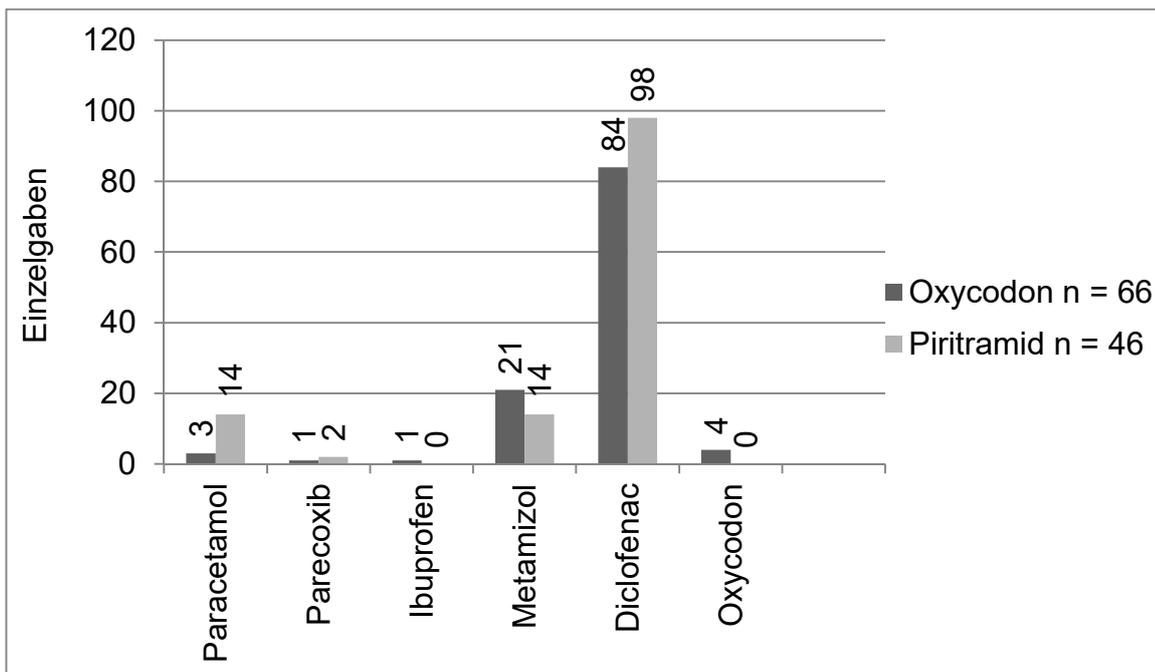
Um eine objektive Schmerzbeurteilung vornehmen zu können, werden allgemein Schmerzskalen wie beispielsweise die Numerische Rating Skala (NRS) verwendet. Sie wird numerisch von 0 bis 10 angegeben, wobei „0 = kein Schmerz“ und „10 = maximal vorstellbarer Schmerz“ bedeutet. In den für die hiesige Arbeit verwendeten Dokumente und Datensätze waren keine NRS-Werte aufgeführt. Der 24 Stunden postoperativ aufgetretene Schmerz, welcher im Allgemeinen mit NRS größer 3 als behandlungsbedürftig gilt, ließ sich anhand der Anzahl verabreichter Analgetika ausdrücken (siehe unten Abb. 23). Von allen 163 Patienten benötigten binnen der ersten 24 postoperativen Stunden 120 Patienten (74 %) eine Schmerztherapie. In der Aufwachraumphase brauchten 87 Patienten (53 %) vorerst kein Schmerzmittel. Auf der

Normalstation waren es 39 Patienten (24 %), die ohne weitere Analgesie auskamen.

Diclofenac war das führende Nicht-Opioid Analgetikum in beiden Gruppen. Es wurde in 84 % in der Oxycodon- und in 98 % der Fälle in der Piritramidgruppe verwendet.

Wie in Abb. 10, Seite 35 sowie Abb. 23 und 24, Seite 51 und 52 zu ersehen, benötigten insgesamt 66 Patienten (66 %) der Oxycodongruppe postoperativ 74 Applikationen einer analgetische Therapie. 13 Patienten bekamen im Aufwachraum und 61 Patienten auf der Normalstation eine Monotherapie (15-mal Metamizol, 1-mal Parecoxib, 4-mal Oxygesic, 45-mal Diclofenac, 1-mal Ibuprofen, 1-mal Paracetamol).

Abb. 23 grafische Darstellung der prozentualen Verteilung binnen 24 Stunden postoperativ verabreichter Analgetika in der Oxycodon- und Piritramidgruppe, n = 120



Eine Duotherapie erhielt im Aufwachraum kein Patient, jedoch 7 Patienten auf der Normalstation (6-mal Diclofenac plus Metamizol, 1-mal Diclofenac plus Paracetamol). Von den o.g. 66 Patienten bekamen 7 Patienten sowohl im Aufwachraum, als auch auf der Normalstation ein Analgetikum.

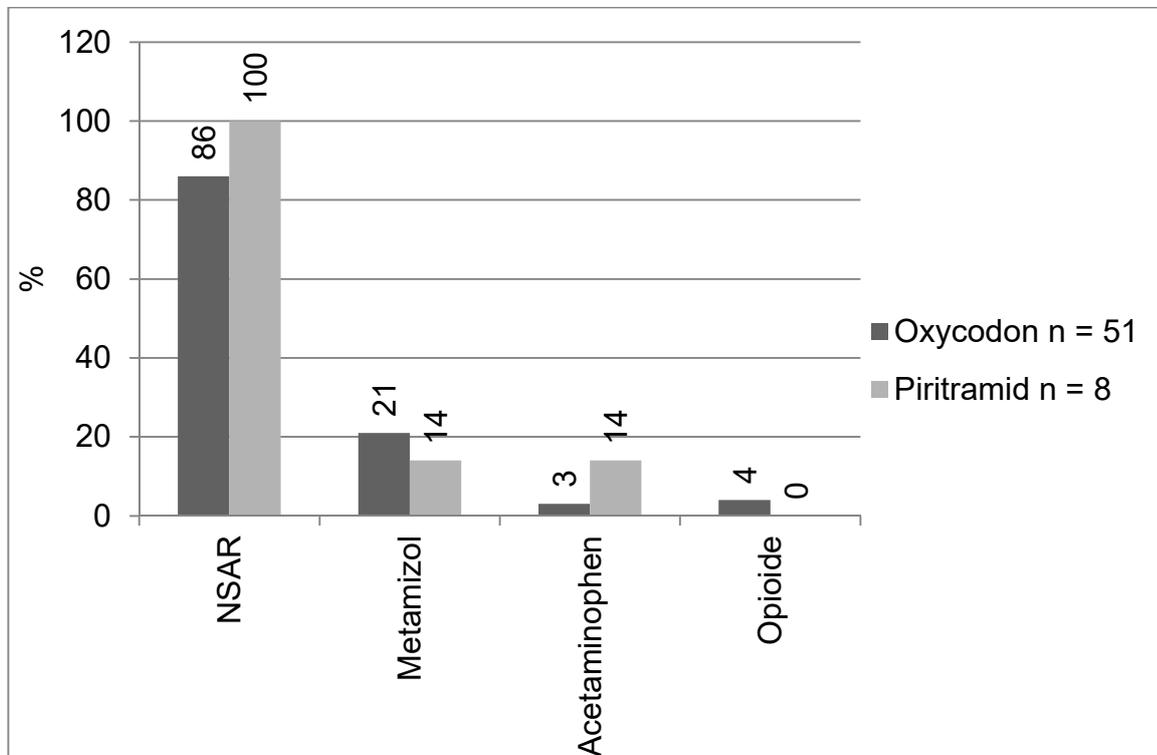
In der Piritramidgruppe erhielten postoperativ 46 Patienten (73 %) mittels 73

Applikationen NSAR/Coxibe. Es wurden 63 Einzelgaben und auch 2er-Kombinationen verabreicht (6-mal Diclofenac + Metamizol und 1-mal Diclofenac + Paracetamol).

Ein Patient kam mit einer einmaligen Gabe im Aufwachraum aus. 2 Patienten erhielten sowohl dort, als auch auf der Normalstation ein weiteres Schmerzmittel. In der postoperativen Schmerztherapie bestand ein 1:0,9-Verhältnis zwischen den Vergleichskohorten.

Zur Vereinfachung der Übersicht wurden die postoperativ verabreichten Analgetika nach ihren Wirkstoffgruppen zusammengefasst. Parecoxib, Ibuprofen, Diclofenac und Coxibe ergeben die Gruppe der Nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) und Oxygesic eine Opioidgruppe. Die Patienten der Piritramidgruppe bekamen zu 100 % NSAR/Coxibe. In der Vergleichsgruppe war der Anteil mit 86 % ebenfalls hoch.

Abb. 24 grafische Darstellung der prozentualen Verteilung binnen 24 Stunden postoperativ verabreichter Analgetika der Oxycodon- und Piritramidgruppe zusammengefasst in Wirkstoffgruppen, n = 120



Bei den NSAR variierte die Dosierung bei beiden Gruppen. Zusammen betrachtet war das Spektrum von 20 mg als Minimum bis 80 mg als Maximum bei Parecoxib und bei Diclofenac von 50 mg bis 200 mg. Ibuprofen 800 mg wurde 1-mal in der Oxycodongruppe appliziert. Metamizol gab es, entweder als Kurzinfusion oder fraktioniert, zwischen 0,5 bis 3 g intravenös verabreicht. Die Paracetamol-Dosis variierte zwischen 500 mg und 1000 mg. 1 % der Oxycodongruppe erhielt insgesamt 12 mg und 3 % 2 mg Oxycodon.

Von den 100 Patienten der Oxycodongruppe bekamen 51 Patienten in Summe 86 Nichtsteroidale Antirheumatika/Coxibe innerhalb der ersten 24 postoperativen Stunden: 1-mal Parecoxib 40 mg im Aufwachraum und 85 NSAR-Applikationen auf der Normalstation (1-mal Ibuprofen 800 mg, 84-mal Diclofenac 50 mg supp oder dispers verteilten sich 50 Patienten). 21-mal Metamizol (von 0,5 g bis 2 g je Dosis) erhielten im Aufwachraum 8 und auf der Normalstation 13 Patienten. 3-mal Paracetamol 500 mg bekamen 2 Patienten auf der Normalstation. Im Aufwachraum wurde 3 Patienten erneut ein Opioid appliziert (Oxycodon 2 bis 12 mg).

In der Piritramidgruppe wurde postoperativ kein Opioid erneut verabreicht. 8 Patienten erhielten 9-mal Metamizol und 5 Patienten 9-mal Paracetamol (inklusive derer Kombination gerechnet).

Legte man die Einzelgaben von 114:81 auf die bereits oben genannten Patientenzahlen von 66 der Oxycodon- bzw. 46 der Piritramidkohorte um, ließen sich daraus je Kohorte 1,7 Applikationen pro Patient berechnen. Dies entsprach einem 1:1-Verhältnis. Demnach war der postoperative Analgetika-Bedarf beider Gruppen bis auf 10 % kongruent (Bedarfs-Verhältnis 1,1:1 und Häufigkeit der Applikationen 1:1).

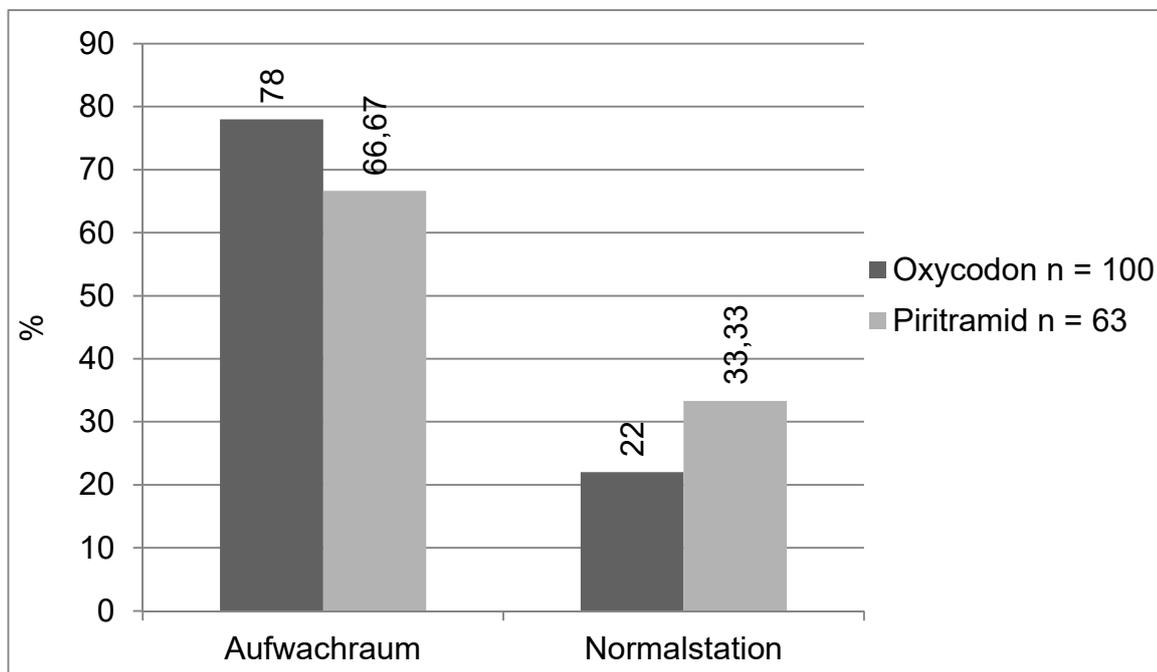
3.7 Unerwünschte Nebenwirkungen

3.7.1 Postoperative Nausea und Vomitus (PONV)

78 der Patienten der Oxycodongruppe (78 %) wurden primär in den Aufwachraum gebracht. Bei der Piritramidgruppe waren es 42 Patienten (67 %). Daraus resultierte ein Verhältnis von 1:1,2 und der Unterschied war mit $p > 0,05$ nicht signifikant (Abb. 16 und 17, Seite 42).

Wie in der folgenden Abb. 25 veranschaulicht, konnten die restlichen 22 Patienten der Oxycodongruppe und 21 Patienten der Piritramidgruppe postoperativ direkt auf die Normalstation verlegt werden. Prozentual ergab dies ein Verhältnis von 22:33 % (1:0,7).

Abb. 25 prozentuale Darstellung der postoperativen Verlegungen zuerst in den Aufwachraum oder direkt auf die Normalstation im direkten Vergleich der Oxycodon- und Piritramidgruppe, n = 163



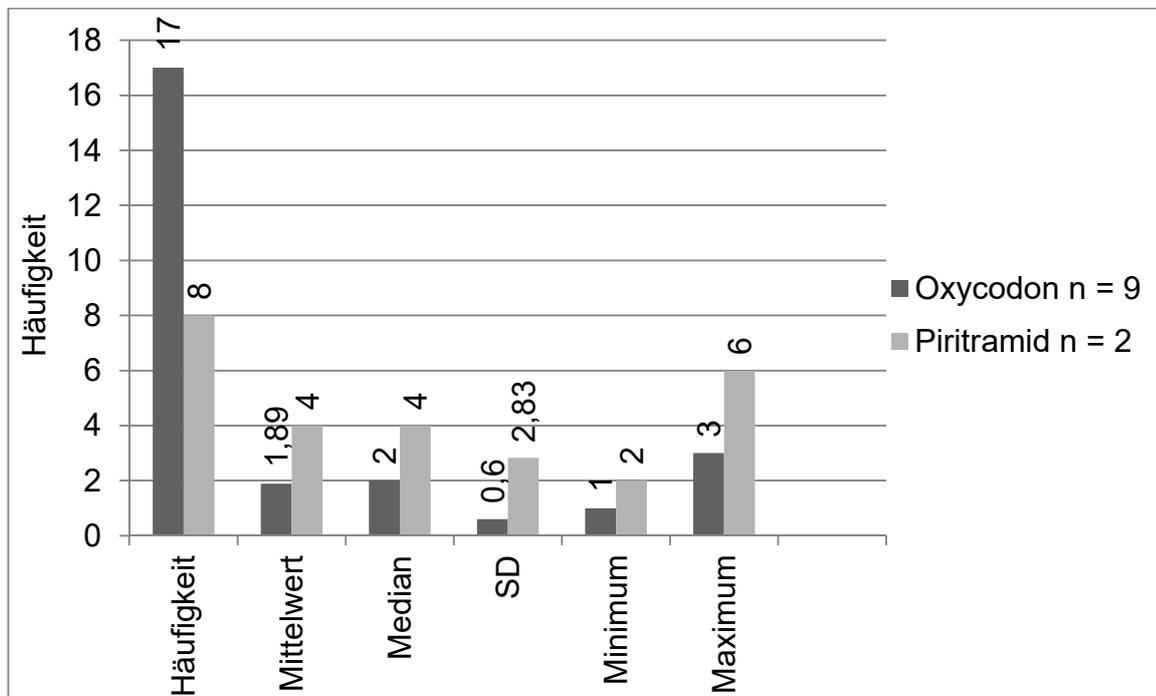
Bezüglich PONV wurden ebenfalls 3 verschiedene Zeitpunkte betrachtet. 6 von 14 Patienten der Oxycodongruppe mit bekannter PONV bekamen bereits intraoperativ eine antiemetische Prophylaxe. In Summe ließ man intraoperativ 9 Patienten eine Antiemese

zukommen: 10-mal Ondansetron (4 bis 8 mg) und 6-mal Ondansetron plus Dexamethason (je 4 mg). Dies ergab ein Häufigkeiten-Mittel von $1,89 \pm 0,6$.

Im Aufwachraum war bei 2 Patienten 1-mal Dimenhydrinat 4 mg und 1-mal Ondansetron 4 mg notwendig (2 %). Somit haben intraoperativ 91 Patienten der Oxycodongruppe keine antiemetische Prophylaxe benötigt (91 %).

In der Piritramidgruppe errechnete sich ein Mittel von $4 \pm 2,83$ Häufigkeiten folgendermaßen: 5 von 10 Patienten, die anamnestisch eine PONV angaben (Tab. 7, Seite 32), wurde vorsorglich intraoperativ eine antiemetische Therapie verabreicht. Insgesamt 10 Patienten erhielten während der Operation eine PONV-Prophylaxe (1-mal Dexamethason 4 mg, 1-mal Dimenhydrinat 31 mg, 4-mal Metoclopramid 10 mg und 4-mal die Duotherapie Ondansetron 4 mg plus Dexamethason 4 mg). 53 Patienten der Piritramidgruppe benötigten demnach intraoperativ keine antiemetische Prophylaxe (84 %).

Abb. 26 grafischer Vergleich der binnen 24 Stunden postoperativ vorgekommenen Häufigkeiten einer PONV in der Oxycodon- und Piritramidgruppe inklusive der statistischen Werte, n = 11



Auf der Normalstation klagten 17-mal 9 % der Oxycodon- und 8-mal 3 % der Piritramidgruppe über Erbrechen. Die 9 % übergaben sich im Schnitt 2-mal (von 1- bis 3-mal) und die 3 % durchschnittlich 4-mal (von 2- bis 6-mal). Bezüglich einer reinen Übelkeit gab es je 1 Patient pro Gruppe (3 bzw. 1,6 %).

Zusätzlichen Schwindel gaben in der Oxycodongruppe 4 Patienten (4 %) und in der Piritramidgruppe 3 Patienten (5 %) an. Alleinigen Schwindel war bei 1 Patienten in der Oxycodon- (1 %) und bei 2 Patienten in der Piritramidgruppe (3 %) zu verzeichnen.

60 % häufiger trat ein Schwindel in der Piritramidgruppe auf, in der Oxycodongruppe kam zu zwei Dritteln häufiger Erbrechen und doppelt so häufig eine Übelkeit vor. Das entsprach einem 2,8-fach erhöhten PONV-Vorkommen in der Oxycodongruppe.

3.7.2 andere unerwünschte Nebenwirkungen (UAW)

Als andere unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) gab es in der Piritramidgruppe einen Schwindel bedingten Kollaps. In der Oxycodongruppe zeigte sich eine intraoperative Hypertension sowie ein Ganzkörperjuckreiz im Aufwachraum und auf der Normalstation. Dort hatte ein weiterer Patient Kopfschmerzen und eine Körpertemperatur von 37,4 °C.

4. Diskussion

4.1 Studienvergleich

4.1.1 Methodik

Das Ziel der hier vorliegenden, retrospektiven Arbeit war es, herauszufinden, in-wie-weit sich Oxycodon und Piritramid bezüglich ihrer Effektivität und Sicherheit unterscheiden. Als operative Maßnahme wurde die Tympanoplastik gewählt, da dieser Eingriff uniform in einem monozentrischen Setting erfolgte und daher eine gute Vergleichbarkeit gegeben war. Von den anfänglich 400 angedachten Probanden (200 je Kohorte) konnten im Endeffekt 163 Teilnehmer eingeschlossen werden. 63 Patienten wurden der Piritramid- und 100 der Oxycodongruppe zugeordnet. Die prozentuale Aufteilung der Altersklassen aller Patienten verteilte sich homogen.

Ausgeschlossen werden mussten Patienten der Kategorie ASA 3 oder höher, solche, die ein anderes Anästhesieverfahren außer einer Analgosedierung erhielten und solche, bei denen die Datensätze unzureichend bzw. unvollständig waren.

Der Beobachtungszeitraum belief sich auf den Zeitpunkt der Operation bis 24 Stunden postoperativ. Für die Vergleichbarkeit der chirurgischen Bedingungen wurde nur ein operativer Eingriff ausgewählt. Die Patienten mit einer chronischen Otitis media mesotympanalis unterzogen sich einer Mittelohroperation in Analgosedierung. Der Hals-Nasen-Ohrenarzt Dr. Tolsdorff operierte alle diese Patienten im Cura Krankenhaus Bad Honnef.

Betrachtet und ausgewertet wurden die demografischen Gesichtspunkte Alter, Geschlecht, ASA-Klassifikation, Body-Mass-Index und Vorerkrankungen. Darüber hinaus waren die Anästhesiezeit, die intraoperativ erhobenen Vitalparameter (RR, HF, SpO₂), die perioperativ verabreichten Medikamente bis 24 Stunden postoperativ, die typischen Opioidnebenwirkungen sowie andere unerwünscht aufgetretene Wirkungen von Interesse. Hauptaugenmerk lag dabei auf den Punkten Schmerz, Kreislaufdepression, Sauerstoffbedarf, Übelkeit und Erbrechen.

Zwei Aspekte gab es von Anfang an zu berücksichtigen:

- 1. Aspekt: Zusätzlich zu dem Opioid applizierte man beiden Kohorten das Hypnotikum Propofol. Die Piritramidgruppe bekam jedoch darüber hinaus in 78 % der Fälle ein Benzodiazepin als weitere Co-Medikation (Manko der Studie).
- 2. Aspekt: Dr. Tolsdorff war der alleinige Operateur; die Anästhesisten wechselten, arbeiteten jedoch nach den selben Standards (Stärke der Studie).

4.1.2 Vorbestehende Studien

Von den vorbestehenden Studien war der Hauptanteil randomisiert und doppel-blind. Danach folgten die Prospektiven. Ferrarese et al., 2007 deklarierten ihre Studie als Einzige open-label multizentrisch und Gram et al., 2017 als klinisch-experimentell. Die Arbeiten von Sebastian H, 2014 und Muraskaite et al., 2018 waren ebenso retrospektiv wie die Hiesige.

4.1.2.1 Oxycodon vs. Morphin

Von 1990 bis 2009 wurden Studien erstellt, welche teilweise Patienten bis ASA 3-Klassifikation zwischen 2 und 96 Stunden postoperativ nach Allgemeinanästhesie bei abdominalchirurgischem Eingriff, lumbaler Disektomie sowie großer Wirbelsäulenoperation, Brustkrebs- sowie Brustrekonstruktionsoperation, laparoskopischer Hysterektomie und auch tumorbedingten Schmerzen die Effektivität und das Nebenwirkungsprofil von intravenös und auch kombiniert epidural appliziertem Oxycodon und Morphin verglichen haben. Fünf beschrieben eine Äquipotenz beider Opiode [3, 15, 20, 34, 44]. Zwei Studien zeigten eine höhere Potenz des Oxycodons (u.a. bei einem viszeralen Schmerz) sowie eine 40 % schnellere Schmerzlinderung kombiniert mit einer 30 % längeren Wirkdauer [21, 27]. Die höhere Potenz zeigte sich in der hiesigen Arbeit auf Seiten des Piritramids. Die orale Bioverfügbarkeit des Oxycodons läge bei 60 % [34]. Zwei Studien konnten nachweisen, dass alle 12 Stunden appliziertes Oxycodon retard die Schmerzen und den postoperativen PCA-Morphin-

Verbrauch reduzierten bzw. halbierten. Diese Reduktion zeigte sich in diesem Fall auch im Nebenwirkungsprofil (PONV, Darmträgheit, gesteigerte Patientenzufriedenheit) [4, 19]. Ein Teil bewies vermehrte Übelkeit, Halluzinationen, Sedation, Ateminsuffizienz und einen Blutdruckabfall bei Morphin [20, 21]. Einen Blutdruckabfall zeigte sich in der hiesigen Arbeit statistisch signifikant beim Piritramid und eine vermehrte PONV beim Oxycodon. Ein anderer Teil der Vergleichsstudien schlussfolgerte keinen Unterschied bezüglich Analgesiequalität (VAS) und den UAW Übelkeit, Erbrechen, Juckreiz und Harnverhalt sowie den hämodynamischen Veränderungen oder der Sedierung [3, 19, 27, 34, 44]. Oxycodon sei ein κ -Agonist mit sehr geringer Affinität zum μ -Rezeptor [33].

4.1.2.2 Piritramid vs. Morphin

2001 bis 2013 brachten fünf der vorbestehenden Studien nach bis zu 48-stündigem postoperativem Beobachtungszeitraum die Ergebnisse, dass, bei bis zu ASA 3 klassifizierten Patienten, die sich in den Fachgebieten der Allgemeinchirurgie, Orthopädie und Gynäkologie einem operativen Eingriff unter Allgemeinanästhesie unterzogen haben, kein Unterschied zwischen Morphin und Piritramid bezüglich der Analgesiequalität [5], Morphin nur marginal mehr Schmerzlinderung bewirke [6] bzw. die Potenz gemäß gängiger Literatur sei [1]. Des Weiteren konnte präoperativ appliziertes Morphin den postoperativen Verbrauch von Piritramid deutlich reduzieren [36], was sich mit der Aussage bei präoperativ appliziertem Morphin deckt [4,19]. Das Nebenwirkungsprofil unterschied sich dahingehend, dass Morphin weniger Übelkeit bewirkte [5] bzw. eine opioidbedingte Übelkeit bei Piritramid mit einer Häufigkeit von 40 % doppelt so oft wie bei Morphin mit 20 % [11] bzw. mit einem ausgeglichenen Gruppenverhältnis zu einem Drittel Übelkeit und einem Fünftel Emesis auftrat [6]. Diese Aussagen sind vergleichbar mit der hiesigen Arbeit, bei der die intraoperative Übelkeit beim Piritramid höher, postoperativ beim Oxycodon, jedoch perioperativ mit 30 % je Gruppe gleich war. Hingegen lag bei der Patientenzufriedenheit und der Sedierung zwischen Piritramid und Morphin kein Unterschied vor [11] und Morphin sei billiger [5].

4.1.2.3 Oxycodon vs. Piritramid

2013 ergab die Durchführung einer Befragung in Krankenhäusern mit ausschließlich anästhesiologischer Abteilung, dass in der Akutschmerztherapie Oxycodon bzw. Oxycodon/Naloxon das am häufigsten oral verabreichte Opioid und bei den Nicht-Opioid Analgetika Metamizol, gefolgt von Paracetamol, war [25].

2008 verglichen über vier Monate hinweg Klaus Post und Steffen Probst [35] im Rahmen einer Anwenderuntersuchung die „Postoperative Schmerztherapie im Aufwachraum Oxycodon i.v. versus Piritramid i.v.“. Als Patientengut galten 592 Patienten (40 % Männer und 60 % Frauen, wie auch in der hiesigen Arbeit mit 39 % bzw. 61 %, siehe Tab. 3, Seite 25) der Allgemeinchirurgie, der Orthopädie und Unfallchirurgie, der Gefäßchirurgie oder der Gynäkologie. Das Altersmittel lag bei 56,7 bzw. 55,6 Jahre, in der hiesigen Arbeit bei 48 bzw. 52 Jahren. Intraoperativ erhielten 58,61 % der Patienten Oxycodon und 41,39 % Piritramid. Für beide Kohorten betrachtet war die mittlere Verweildauer ohne nennenswerten Unterschied und der Dosisverbrauch gleich. Mit der hiesigen Arbeit deckt sich, dass kein statistisch signifikanter Unterschied der Anästhesiezeiten zu verifizieren war. Gegenteilig war das von Post und Probst angegebene Potenzverhältnis gemäß gängiger Literatur. In der hiesigen Arbeit konnte eine zu einem Viertel bis doppelt höheren Potenz dem Piritramid zugeschrieben werden.

Post und Probst, 2008 [35] wiesen, genau wie Sebastian H, 2014 [43], eine verschlechterte Vigilanz in der Piritramidgruppe nach. Eine tendenzielle Atemdepression zeigte sich hingegen in der Oxycodongruppe. Bezüglich des sedierenden Effektes waren sie Gegenteilig zu Nielsen et al., 2007. Diese schlussfolgerten, dass Oxycodon ein κ -Agonist mit sehr geringer Affinität zum μ -Rezeptor sei [33] und somit die sedierende Wirkung des Kappa-Rezeptor bewirken müsste (siehe Tab. 1, Seite 9). In den o.g. Studien ergab sich kein Unterschied der Sedierung zwischen Piritramid und Morphin [11] bzw. Oxycodon und Morphin [3, 19, 27, 34, 44]. Die Atemdepression und die Vigilanz wurden in der hiesigen Arbeit nicht explizit betrachtet.

Dieterich et al., 2012 untersuchten im Rahmen einer prospektiven randomisierten

kontrollierten Studie an dem Universitätsklinikum Rostock über fünf Monate hinweg, ob Oxycodon per os oder Piritramid mittels PCA die optimalere Analgetikatherapie nach einem Kaiserschnitt darstellte. 239 Patientinnen im Alter von über 18 Jahren erfüllten die Teilnahme Kriterien der Studie: Sectio cesarean über die 36. Schwangerschaftswoche hinaus, Spinalanästhesie, anamnestisch eine PCA-Bedienfähigkeit, kein Opioid- oder Metamizol-Abusus oder chronisches Schmerzsyndrom. Alle erhielten am Operationstag basisanalgetisch alle 8 Stunden oral 500mg Ibuprofen. Am ersten postoperativen Tag bestand die Bedarfsanalgesie aus besagtem Ibuprofen plus 1g Paracetamol. Postoperativ gab es nach zwei und zwölf Stunden 20mg Oxycodon per os oder Piritramid via PCA mittels 1mg-Boli für insgesamt 24 Stunden. Es zeigten sich keine Unterschiede in den VAS-Angaben. Auffällig war, dass die Piritramidgruppe nach 48 Stunden vermehrten Analgetikabedarf hatte, sowie dass die Erstgebärenden insgesamt weniger Analgesie als die Zweitgebärenden ihrer Gruppe benötigten. Die Zufriedenheit der Patientinnen war zwischen den Gruppen vergleichbar positiv. Somit schlussfolgerten M. Dieterich et al., dass eine oralisierte Analgetikatherapie mit Oxycodon nach stattgehabtem Kaiserschnitt eine mögliche Option sei. Es galt auch in dieser, wie auch in der hiesigen Arbeit, eine Äquipotenz des Oxycodons herauszufinden, um zukünftig den logistischen Vorteil der Oralisierung, ohne Reduktion der Analgesiequalität, nutzen zu können [12]. Dies gelang ihnen im Gegensatz zu der hiesigen Arbeit, in der Piritramid potenter war.

2014 publizierte Sebastian H aus Meißen seine retrospektive Studie zu dem Thema: „Patientenkontrollierte i.v.-Analgesie mit Piritramid vs. Oxycodon“. Das eingeschlossene Patientengut umfasste 6945 Patienten. Er unterteilte sie in zwei Gruppen. Die Studiendauer erstreckte sich auf insgesamt 7 Jahre und 8 Monate. Alle 4714 Patienten der Oxycodonkohorte standen 64 Monate, die 2231 Patienten der Piritramidkohorte 35 Monaten unter Beobachtung. Es konnten 34 % Männer und 66 % Frauen im Alter von durchschnittlich 59,4 bzw. 62,3 Jahren ermittelt werden. Die Fachgebiete der Allgemeinchirurgie, der Orthopädie und Unfallchirurgie sowie der Gynäkologie bildeten die operativen Einheiten. Das Hauptaugenmerk von Sebastian H lag auf den opiatinduzierten Nebenwirkungen. Gleich mit der hiesigen Arbeit waren die um 50 % vermehrte Übelkeit bei der Oxycodongruppe nur im postoperativen Bereich.

Die Geschlechterverteilung und der Altersdurchschnitt waren in seiner Studie vergleichbar mit der hier vorliegenden Arbeit (39 % Männer, 61 % Frauen, 47 bzw. 52 Jahre) und der von Post K und Probst S (60 % Frauen, 40 % Männer, 57 bzw. 56 Jahre) [43]. Sebastian H beschrieb gegenteilig zu der hiesigen Arbeit eine Vergleichbarkeit des analgetischen Effekts von Oxycodon und Piritramid.

Gram M et al., 2017 versuchten die Möglichkeit einer Vorhersage der postoperativen Opioid-Analgesie bei geplanten Hüft-Totalendoprothesen-Operationen unter Verwendung klinisch-experimenteller Parameter und Elektroenzephalographie zu verifizieren. Sie wollten herausfinden, ob eine apparative Unterstützung im Sinne von objektiven Biomarkern zur individuellen Analgetikatherapie herangezogen werden könnte. Alle 81 Patienten wurden mit 20-30mg Clorazepat prämediziert und erhielten im Anschluss eine orotracheale Intubation unter Atracurium und Remifentanyl sowie Propofol als TIVA. Coanalgetisch gab es intraoperativ 0,1mg/kgKG Piritramid und 15mg/kgKG Metamizol (bei Kontraindikation Paracetamol). Oxycodon sowie Piritramid via PCA stellten die postoperative Analgetikatherapie dar. Alle Patienten erhielten im Aufwachraum 10-20mg Oxycodon plus 600mg Ibuprofen plus 3,75mg Piritramid-Boli bis NRS kleiner gleich 3. Hier wurde unterschieden, ob der Patient unter 60kg wog oder über 70 Jahre alt war. Demnach erhielt er 10 oder 20mg Oxycodon. Für weitere 24 Stunden wurde Piritramid via PCA (2mg Bolus, Sperrzeiten 10 Minuten, maximale Dosis 30mg/4 Stunden) bis zu einem NRS kleiner gleich 3 verabreicht. Die Alternative hierzu war 2-mal täglich 10-20mg Oxycodon plus 3-mal täglich 600mg Ibuprofen. Mittels eines standardisierten Schmerzprotokolls wurden alle Werte dokumentiert. Eine Schlussfolgerung bezüglich möglicher Unterschiede bei der Effektivität und Sicherheit von Oxycodon und Piritramid wurde nicht vorgenommen. Somit ist diese Studie nicht vergleichbar mit der Hiesigen. Es wurde ein Zusammenhang zwischen dem postoperativen Analgetikabedarf und präoperativ vorherrschenden chronischen Schmerzen aufgezeigt. Das EEG konnte sich als potenzieller objektiver Biomarker durchsetzen. Somit bestünde die Option es im Sinne der personalisierten Medizin auf dem Sektor der Schmerztherapie anzuwenden [16].

Muraskaite et al., 2018 betrachteten in einer nicht randomisierten retrospektiven Studie Oxycodon, Piritramid und Tramadol bezüglich ihrer Wirksamkeit und Verträglichkeit. Die numerische Rating Skala (NRS 0 bis 10) diente der Dokumentation des Schmerzes bis zum ersten postoperativen Tag. 5284 ausgewählte Patienten wurden mit Midazolam prämediziert und erhielten eine Knie- oder Hüft-Totalendoprothese oder eine laparoskopische Cholezystektomie. Die Verteilung war mit 56 % Männern und 44 % Frauen vergleichbar mit der hiesigen Arbeit (61 % Männer und 39 % Frauen). Es gab keine näheren Angaben bezüglich Anästhesieverfahren, Operationstechnik und Comedikation am OP-Tag. Vier Gruppen, mit verschiedenen Dosierungen der Opioide in diversen Applikationsformen, wurden miteinander verglichen (10 oder 20 mg Oxycodon p.o., 10/5 oder 20/10 mg Oxycodon/Naloxon, Piritramid i.v. ohne Oxycodongabe (Mittelwert 12,8 mg), Tramadol jeglicher Applikationsform ohne Oxycodongabe). Aus Sicherheitsgründen eignete sich retardiertes Oxycodon per os für kleine bis mittlere Operationen bei niereninsuffizienten Patienten wegen der Abwesenheit therapeutisch aktiver Metabolite. Es war dem Piritramid und Tramadol bezüglich schmerzbedingter Beeinträchtigungen und opioidtypischer Nebenwirkungen nicht unterlegen. Signifikant war, dass sowohl Oxycodon als auch Tramadol im Vergleich zum Piritramid eine suffizientere Schmerzlinderung aufwies, die Schlafqualität besser, der Husten weniger schmerzhaft, das Erbrechen und die Müdigkeit weniger sowie die Zufriedenheit höher war [30].

Bei drei dieser vier Vergleichsstudien war das Anästhesieverfahren die Allgemeinanästhesie [30, 35, 43], die postoperative Atemdepressionen induzieren kann. Des Weiteren erhielten alle Patienten abdominalchirurgische Eingriffe, welche potenziell zu einer schmerzinduzierten Flachatmung und somit auch zu einer Atemdepression führen können. Diese beiden Kriterien sind gegenteilig zu der hiesigen Arbeit mit einer Analgosedierung bei Mittelohreingriffen. ASA 3-klassifizierte Patienten, die in der hiesigen Studie ausgeschlossen wurden, tendieren aufgrund ihrer Fülle an Vorerkrankungen zu Atemdepressionen und Kreislaufdysregulationen, die in sich das Risiko einer Übelkeit und des Erbrechens nach einer Allgemeinanästhesie erhöhen können.

4.1.3 Patientenzahl

Alle im vorherigen Kapitel erwähnten 17 Studien untersuchten insgesamt 13796 menschliche Probanden. Davon gaben 12 Studien mit insgesamt 736 Teilnehmern bis 100 Patienten an (durchschnittlich 61 Teilnehmern pro Studie). In die Kategorie bis 1000 und mehr Studienteilnehmer fielen 3 Studien mit 831 bzw. 12229 Probanden. Daraus ergab sich, dass die Anzahl von 163 Patienten der vorliegenden Untersuchung eine aussagekräftige Größe darstellte. Lassen et al., 2013 untersuchten Krankenhäuser bzw. deren Strukturen und Nielsen et al., 2007 Ratten.

4.1.4 Operativer Eingriff

Die vorliegende Studie fand operativ als Einzige in der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde statt. Bei den o.g. Studien war, soweit aufgelistet, das Fachgebiet der Allgemein-/Abdominalchirurgie und der Gynäkologie am stärksten vertreten (8-mal Allgemein-/Abdominalchirurgie und Gynäkologie, 6-mal Orthopädie/Unfallchirurgie, 2-mal Neuro-/Wirbelsäulenchirurgie und 1-mal Gefäßchirurgie).

4.1.5 Anästhesiologisches Verfahren

Das gewählte Anästhesieverfahren der Analgosedierung in der gegenwärtigen Arbeit war einzigartig. In Bezug auf die Qualität und Quantität der Beurteilung sowie die Möglichkeit der Detektion auftretender Nebenwirkungen war ein wacher bzw. analgosedierter Patient von Vorteil. Der Nachteil eines operativen Eingriffes in der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde bestand darin, dass es zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit von einem Schwindel kommen könnte. Dieser wiederum könnte die Beurteilung der UAW (z.B. Übelkeit) erschweren und somit opioidbedingte Nebenwirkungen verschleiern.

Die Vergleichsstudien, die in ihrem Studienmodell ein Anästhesieverfahren beschrieben,

listeten Allgemeinanästhesien in Form von TIVA oder volatile und spinale Anästhesien [4, 6, 12, 16, 21, 27] auf.

4.2 Ergebnisse

4.2.1 Patientengut

Von 163 Patienten (100 in der Oxycodon- und 63 in der Piritramidgruppe) waren 61 % weiblich und 39 % männlich. Bei allen diagnostizierten Dres. Tolsdorff eine chronische Otitis media mesotympanalis. Altersmäßig wurden keine Grenzen gesetzt, jedoch kamen nur Patienten der Kategorie ASA 1 oder 2 in die Auswertung. Damit sollte, so weit wie es möglich war, der Störfaktor ‚Vorerkrankung‘ außen vor gelassen werden. Denn je mehr Vorerkrankungen ein Mensch aufweist, umso mehr beeinträchtigen diese die Funktionen seines Körpers und somit auch den Metabolismus von Medikamenten inklusive ihrer (potenziellen) Nebenwirkungen. Solche Vorerkrankungen, die einen Hinweis auf eine erhöhte bis deutliche Beeinträchtigung auf den Opioidmetabolismus und -bedarf herleiten ließen, wurden gesondert berücksichtigt. Dies ist in Kapitel 3.2.4 Vorerkrankungen ersichtlich. Hier wurden die Vorerkrankungen im Text gesondert zusammengefasst, die mit einer Schmerz- oder Schmerzmitteltoleranz einhergingen sowie solche, die psychischen Ursprungs waren. Vorerkrankungen oder Neigungen, die opioidtypische Nebenwirkungen (wie beispielsweise Übelkeit, Erbrechen, Ateminsuffizienz) generieren könnten, wurden gleichermaßen behandelt.

Vier der bereits erwähnten vorbestehenden Studien schlossen ebenfalls Patienten der ASA-Kategorie 3 und höher aus [1, 4, 21, 27]. Drei hingegen schlossen solch Patientengut ein [3, 6, 19]. Des Weiteren waren ein anamnestisch erhobener Drogenabusus, eine häusliche Opioidmedikation, ein Schmerzmittelabusus [4, 12] und eine bekannte Allergien [4] sowie zusätzlich eine Neigung zur Übelkeit [27] Ausschlusskriterien. Dadurch waren die Resultate ihrer Studien reiner und unbeeinflusst. Diese drei Punkte waren in der hier vorliegenden Arbeit keine Ausschlusskriterien. Ein chronisches Schmerzsyndrom wies hier ein Drittel der

Oxycodongruppe auf. In der Piritramidgruppe war es ein Zehntel. Bei 15 % aller Patienten war präoperativ eine PONV bekannt. 18 % waren Allergiker. Zusammen ergab das 56 % des Patientengutes (91 Patienten), das vorbelastet und somit erschwert vergleichbar zu den anderen Studien war. Es gab auch Studien, die keinen expliziten Patientengut-Ausschluss vornahmen [16, 27, 30] oder entweder Ratten [33], Krankenhäuser und ihre Strukturen des Akutschmerzdienstes [25] oder solitär betrachtet den Opioidverbrauch [4] untersuchten oder als einziges Einschlusskriterium ein metastasiertes Karzinom unterschiedlicher Genese nahmen [20].

4.2.2 Demografie

Alle Studien, die weder Tiere noch Krankenhäuser bzw. deren Strukturen, sondern Menschen untersuchten, mischten die Geschlechter ihres Patientenguts. 61 % Frauen und 39 % Männer waren es in der hier vorliegenden Arbeit. Dieses grob ausgedrückte „50:50“- Verhältnis wiederholte sich auch in den anderen Studien [4, 15, 21, 30, 43]. Ausschließlich Frauen als Probanden [12, 19, 27] oder gar keine gesonderte Geschlechterauflistung [6, 16] kam ebenfalls vor

Das Alter betreffend war der jüngste Patient der hier vorliegenden Arbeit 13 Jahre und der älteste 85 Jahre alt. Das Durchschnittsalter der Oxycodongruppe lag bei 48 Jahren und das der Piritramidgruppe bei 52 Jahren. Das Verhältnis zwischen den Patienten im Alter zwischen 40 und 50 Jahren [6, 21, 27] war ausgeglichen zu denen von Mitte des 50. bis Anfang des 60. Lebensjahres [4, 35, 43]. Die ältesten Patienten waren im Durchschnitt 64 Jahren alt [15]. Eine Studie gab ein Minimum von 18 Jahren vor [16], eine andere machte keinerlei Altersangaben [30]. Somit liegt das durchschnittliche Patientenalter der hiesigen Arbeit im Mittelmaß der übrigen Studien.

Der Body-Mass-Index konnte nicht bei allen Studien aufgelistet oder errechnet werden. In der aktuellen Arbeit waren die Mittelwerte zwischen der Oxycodongruppe 24,98 vs. 25,42 kg/m² der Piritramidgruppe an der Grenze des Normgewichts zur Präadipositas. Es bestand eine gute Vergleichbarkeit des BMI. Durchschnittlich oberhalb der Grenze

zur Präadipositas mit 25 kg/m^2 lag das Patientengut von drei Studien [4, 6, 27]. Unterhalb dieser Grenze lagen 2 Studien [11, 21]. Nur eine Arbeit listete detailliert alle 4 Grenzbereiche des BMI auf [12], wobei dort mit über 50 % der Hauptanteil im Bereich des Normgewichts lag, anschließend gefolgt von einem Drittel Präadipositas.

30 % der Oxycodongruppe wurden ASA 1 und 70 % ASA 2 klassifiziert. Bei der Piritramidgruppe waren es 29 % bzw. 71 %. Somit war die Ausprägung der Vorerkrankungen bei dem Patientengut der hiesigen Arbeit gleich. Bei keiner der Vergleichstudien existierte eine Auflistung von bestehenden Vorerkrankungen, jedoch die Einkategorisierung in die ASA-Klassifikation [1, 3, 6, 19, 36].

4.2.3 Anästhesiezeiten

Im Mittel betrug die Anästhesiezeit der Oxycodongruppe 103 Minuten und die der Piritramidgruppe 90 Minuten. Definiert wurde sie von dem Beginn der OP-Einschleusung des Patienten bis zu seiner Ausschleusung in den Aufwachraum. Drei weitere Studien erfassten ebenfalls intraoperative Zeiten, dabei war es eine mit Anästhesie- und Schnitt-Naht-Zeit [27] und zwei mit ausschließlich der Schnitt-Naht-Zeit [4, 6].

Es wurde eine grobe Einteilung in 24 postoperative Stunden wie in der hiesigen Arbeit [16, 19, 27, 30] bzw. 72 Stunden [4] oder genaue Messzeitpunkte der Schmerzen und Nebenwirkungen in gewissen Stundenintervallen angegeben [12, 44]. Darüber hinaus gab es Auflistungen für die alleinige Dauer des Aufenthaltes im Aufwachraum auf [21, 35], eine durchschnittliche Therapiedauer in Tagen [5] oder eine Gesamtdauer der Studie in Monaten [15, 35] oder Jahren [43]. Bei der hier vorliegenden Studie war es ein retrospektiv beobachteter Zeitraum von insgesamt 6 Jahren (2005 bis 2011).

4.2.4 Medikamentenart und -dosis

Unter Berücksichtigung aller präoperativ verifizierten Einflussfaktoren und anhand des

intraoperativen Dosisverbrauches von Opioiden, Benzodiazepinen, Hypnotika und Nicht-Opioidanalgetika ergaben sich folgende Resultate:

In der hiesigen Arbeit wurde Piritramid mit 7,5 mg/ml (äquipotent zu 5,25 mg Morphin) und Oxycodon mit 10 mg/ml (äquipotent mit 14 mg Morphin) verwendet. Betrachtete man im Mittel den Gesamtdosisverbrauch beider Gruppen im MEQ, resultierte daraus, dass intraoperativ 1 mg Piritramid äquipotent mit 1,97 mg Oxycodon war. Dieses Verhältnis deckte sich mit keinem bisher veröffentlichtem Verhältnis dieser beiden Opiode und stellte mit $p < 0,05$ eine statistische Signifikanz dar. Der pro kgKG-Mittelwert lag bei Beiden bei 0,12 mg/kgKG. Somit herrschte eine optimale Vergleichbarkeit. Dies stand konträr zu dem Äquipotenzverhältnis 0,7:1,4 von Piritramid und Oxycodon laut gängiger Fachliteratur. Der Unterschied des Verbrauchs zwischen den Gruppen war bedeutsam und klinisch relevant.

Propofol erhielt die Oxycodongruppe mit 2 mg/kgKG (Mittelwert) und die Piritramidgruppe mit 1,1 mg/kgKG (Mittelwert). Darüber hinaus bekamen die Probanden der Piritramidgruppe die 6-fache Menge an Benzodiazepinen im Mittel von 0,95 mg Flunitrazepam und 1 mg Midazolam. Hier stellte sich statistisch eine Signifikanz mit $p < 0,05$ dar.

Bei den Coanalgetika zeigte sich intraoperativ, mit einer 15-fach erhöhten Applikation in der Oxycodongruppe, eine statistische Signifikanz ($p < 0,05$) in Hinsicht auf die Duotherapie mit Metamizol (1g) plus Parecoxib (40 mg). Tramadol bekamen 3 % der Piritramidgruppe intraoperativ (1x 50 mg und 1x 100 mg). Darüber hinaus erhielten im Aufwachraum 4 % der Oxycodongruppe erneut Oxycodon (3x 2 mg und 1x 12 mg) und 1 % Fentanyl 0,5 mg.

Für die antiemetische Therapie wurden Ondansetron (4 mg), Dexamethason (4 mg), Metoclopramid (10 mg) und/oder Dimenhydrinat (31 oder 62 mg) verwendet.

Unter die Rubrik "sonstige Medikamente" fielen in der Piritramidgruppe intraoperativ Theodrenalin plus Cafedrin zur Blutdrucksteigerung (0,25 bis 0,5 ml), Thiopental als Hypnotikum in 50 mg-Dosen, Prednisolon 50 oder 100 mg für eine abschwellende

Wirkung der Schleimhäute und als Antibiose Cefuroxim 1,5 g oder Ampicillin plus Sulbactam ebenfalls 1,5 g. Letzteres wurde auch auf der Normalstation appliziert (Tab. 10, 11 und 12, Seite 43 und 44).

In der Oxycodongruppe gab es intraoperativ zur Blutdrucksenkung Nifedipin 10 mg, Metoprolol 2,5 mg oder Urapidil 25 mg, zur Frequenzsteigerung Atropin 0,25 bis 0,5 mg, Dimetinden 4 mg als Antihistaminikum, Desmopressin 20 µg zur Blutstillung und Prednisolon 100 mg für eine abschwellende Wirkung der Schleimhäute. Im Aufwachraum gab es 1x 75 µg Clonidin zur zentralen Dämpfung bzw. coanalgetischen Verstärkung. Prednisolon 250 mg wurde auf der Normalstation verabreicht und, wie auch bereits in der Oxycodongruppe, Ampicillin plus Sulbactam (jedoch 3 g).

Ende der 90er sowie der 2010er Jahre [16, 19, 30] wurde, wie auch in der hier vorliegenden Arbeit, ein Benzodiazepin (Midazolam 7,5 mg) verwendet, jedoch als orale Prämedikation und nicht intraoperativ.

2018 stellten Muraskaite et al. folgende Gruppen auf: Oxycodon 10 bzw. 20 mg oder 10/5 bzw. 20/10 mg Oxycodon/Naloxon per os, intravenöses Piritramid ohne Oxycodon und als letzte Gruppe Tramadol unabhängig der Applikationsform ebenfalls ohne Oxycodon. Eine Prämedikation mit Midazolam (Dosis wurde nicht verifiziert) jedoch ohne ein separates Analgetikum erhielt jeder Patient. Die Oxycodon- und Tramadol-Patienten (Mittelwert 250 mg intravenös bzw. 169 mg oral) gaben im Verhältnis zum Piritramid (Mittelwert 12,8 mg) geringere Schmerzen und eine bessere Schlafqualität an. Somit schlussfolgerten sie eine mit der Literatur konforme Potenz bezüglich Oxycodon und Piritramid und eine Kontroverse bei Tramadol vs. Piritramid [30].

2014 konnte Sebastian H, mittels vorheriger Anpassung an das literarische Potenzverhältnis von Oxycodon und Piritramid für die Bestückung der PCIA-Pumpen sowie einer strikten geschlechterspezifischen Bolusmenge (Oxycodon: Männer 3 mg und Frauen 2 mg und Piritramid: 4 mg bzw. 3 mg), eine Kongruenz der Opioidpotenzen ermittelt werden [43]. Dies ist gegenteilig zu den Ergebnissen der hiesigen Arbeit. Solch standardisierte, optimal vergleichbare Voraussetzungen, wie bei Sebastian H, waren

hier nicht gegeben.

2012 begrenzten Dieterich et al. die Opioidanalgesie auf 24 Stunden postoperativ. Je 1 mg-Bolus Piritramid via PCA-Pumpe versus oral appliziertem Oxycodon 2 und 12 Stunden postoperativ wurden verglichen. Zusätzlich gab es eine Basisanalgesie mit 500 mg Ibuprofen alle 8 Stunden. Das Tageslimit lag bei Oxycodon bei 40 mg und bei Piritramid bei 30 mg. Sie schlussfolgerten eine vergleichbare Potenz von oralem Oxycodon und intravenösem Piritramid. Damit unterstützten sie die Hypothese der hiesigen Arbeit, die im Endeffekt hier nicht bewiesen werden konnte [12].

2008 verwendeten Post und Probst zur postoperativen Schmerztherapie neben Oxycodon und Piritramid auch Tramadol. Als Nicht Opioidanalgetika kamen Metamizol, Paracetamol und Dexketoprofen zum Einsatz. Der durchschnittliche Opioidverbrauch pro Patient im Aufwachraum betrug für Oxycodon 6,04 mg und für Piritramid 10,22 mg. Das hieraus abgeleitete 1:0,6-Verhältnis gab das 1:0,5-Verhältnis der gängigen Literatur mit einer höheren Effektivität des Oxycodons wieder [35]. Dies war gegenteilig zu den Ergebnissen der hier vorliegenden Arbeit, in der eine um ein Viertel bis doppelt so hohe Potenz des Piritramids ermittelt werden konnte.

2007 konnte nachgewiesen werden, dass die monotherapeutische Wirkung von hochdosiertem (> 160 mg/Tag) Oxycodon bei Krebspatienten mit einem durchschnittlichen Tagesverbrauch von 221,84 mg suffizient und den literarischen Bereich von 80-120 mg nur ein wenig überstieg, jedoch noch innerhalb der Maximaldosis von 400 mg lag [15].

2013 wurde ermittelt, dass Oxycodon das am häufigsten verwendete nicht- und retardierte Opioid sowie Metamizol das am häufigsten verwendete Nicht-Opioid Analgetikum im Rahmen des Akutschmerzdienstes sei [25].

2007 fand ein Vergleich statt mit 20 mg Oxycodon versus einem Placebo als Prämedikation vor einer Allgemeinanästhesie. Es war kein nennenswerter analgetischer bzw. opioideinsparender Unterschied eruierbar [4]. 1998 und 2003 kam das Gegenteilige heraus. Das alle 12 Stunden bzw. präoperativ applizierte Oxycodon konnte

den postoperativen Opioidverbrauch damals halbieren bzw. reduzieren [19, 36].

Ender der 90er-Jahre und 2009 wurde eine Äquipotenz von Oxycodon und Morphin beschrieben [3, 27, 44]. 1991 zeigte sich ein Potenzverhältnis von Oxycodon und Morphin gemäß der gängigen Literatur [21].

1990 ergab sich die Schlussfolgerung, dass bei höherer Bioverfügbarkeit der Opioidverbrauch (Oxycodon wie auch Morphin) insgesamt niedriger war [20].

2000 und 2001 konnte die Äquipotenz von intravenös appliziertem Piritramid (2 mg) und Morphin (1,5 mg) [1] bzw. jeweils 1,5 mg [5] ermittelt werden, auch wenn die Programmierung der Pumpen nicht gruppen- und geschlechterspezifisch wie bei Sebastian H, 2014 war. 2003 lautete das Fazit, dass unter Morphin die analgetische Wirkung höher war [6].

2017 bekamen die Patienten bei Gram et al. postoperativ 10 bzw. 20 mg und 600 mg Ibuprofen im Aufwachraum kombiniert mit einer Piritramid-Titration (3,75 mg-Boli) bis NRS kleiner/gleich 3. Für den stationären Bereich wurden PCA-Perfusoren verwendet. 24 Stunden lang gab es 2 mg Boli Piritramid bei Bedarf mit maximal 30 mg innerhalb von 4 Stunden. Die andere Gruppe erhielt für die Normalstation Oxycodon oral 2-mal und Ibuprofen 1-mal täglich. Eine separate Auswertung bezüglich Effektivität und Sicherheit führten sie in ihrer Arbeit nicht durch, weil ihr Hauptaugenmerk auf den EEG Analysen zur Detektion des Analgetikabedarfs im Sinne einer personalisierten Medizin lag [16].

4.2.5 Vitalparameter und ihre Erhebungszeitpunkte

Wegen fehlender Datensätze für den postoperativen Zeitraum konnten im Rahmen dieser Studie die Vitalparameter weder im Aufwachraum, noch auf der Station eruiert werden. Bei drei der Vergleichsstudien wurden keinerlei Vitalwerte erhoben [12, 16, 30].

Die Werte der peripheren Sauerstoffsättigung unterlagen zu den jeweiligen

Messpunkten keinen nennenswerten Schwankungen (siehe Abb. 18 bis 20, Seite 45 bis 47). 80 % der Oxycodongruppe und 49 % der Piritramidgruppe hatten intraoperativ Sauerstoff mit einem Flow von 2 l/min (Median) über eine Sauerstoffmaske, -brille oder -nasensonde erhalten. Dies verfälschte die Beurteilbarkeit bezüglich der möglichen opiatinduzierten Atemdepression. Das Sättigungs-Minimum jeweils 15 Minuten nach der ersten Opioidgabe hätte dafür ein Indikator sein können. Es gab jedoch keine Aufzeichnungen über den genauen Startzeitpunkt der Sauerstoffgabe.

Der nichtinvasiv-gemessene Blutdruck wurde mit genauer Uhrzeit der Messung vermerkt. 15 Minuten nach der ersten Opioidgabe fiel in der Oxycodongruppe der systolische Blutdruck um 3 %, in der Piritramidgruppe um 17 % ab. Gegen Operationsende hin stieg der Blutdruck der ersten Gruppe um 9 % und in der zweiten Gruppe um 11 % wieder an. Das bedeutete, dass die Dynamik einen gleichen Verlauf nahm, mit jedoch unterschiedlicher Ausprägung. Piritramid wirkte hypotoner (Abb. 21, Seite 48 und Tab. 14, Seite 48).

Bei der Herzfrequenz war unmittelbar nach einer Oxycodon- oder Piritramidapplikation ein seichter Anstieg zu verzeichnen. Dieser betrug bei Oxycodon 2 % und bei Piritramid 6 %. Eine statistische Signifikanz mit $p > 0,05$ lag nicht vor und es fiel intraoperativ keine nennswerte Dynamik auf (Abb. 22, Seite 49 und Tab.15, Seite 50).

2009 gab es bei Oxycodon versus Morphin keine statistische Signifikanz für die erhobenen Vitalparameter Blutdruck, Herzfrequenz und periphere Sauerstoffsättigung [27].

1991 wurde kein Unterschied bezüglich der respiratorisch depressiven Wirkung oder des Herzfrequenzabfalls bei Oxycodon versus Morphin festgestellt. Es zeigt sich ein vermehrter Abfall des mittleren arteriellen Blutdrucks nach Morphin [21].

4.2.6 Schmerz

Aufgrund nicht vorhandener Daten, wie zum Beispiel NRS-Erhebungen oder Ermittlungen der Patientenzufriedenheit, konnte in der hiesigen Arbeit bezüglich des perioperativen Schmerzes keine direkt Aussage getätigt werden. Intraoperativ bekamen alle Patienten das Opioid mit 0,12 mg/kgKG verabreicht. Der Gesamtverbrauch des Opioids im Morphinäquivalent sowie der NSAR-Verbrauch in der Oxycodongruppe war intraoperativ doppelt so hoch wie in der Piritramidgruppe. 120 von 163 Patienten (74 %) erhielten binnen der ersten 24 postoperativen Stunden ein Nicht-Opioid Analgetikum, was sich gleichmäßig zwischen den Kohorten verteilte (1:0,9). Somit lag in der Piritramidgruppe in 10 % der Fälle ein Mehrbedarf an postoperativer Analgesie vor. Aufgrund dessen war für den intraoperativen Zeitraum indirekt eine doppelt so hohe Schmerzintensität in der Oxycodongruppe abzuleiten.

Eine homogene Patientenzufriedenheit in der Oxycodon- und Piritramidgruppe zeigte Sebastian H, 2014 [43] auf (99 % vs. 97 %). Anderweitige Aspekte zur Beurteilung des Schmerzes oder Vitalwerte listete er nicht auf.

Die vergleichbare Fähigkeit von Oxycodon zur Daueranalgesie wie Morphin wiesen Ferrarese et al., 2007 [15] anhand ihrer NRS-Auswertungen von 37 Tagen nach (Tagesdurchschnitt: 221,8 mg). Ebenfalls eine Äquipotenz von Oxycodon und Morphin (auch bei Tumorschmerzen) konnte in den 90er-Jahren mittels Erhebung des Schmerzscores und der Nebenwirkungen beschrieben werden [20, 44].

Eine höhere Potenz des Oxycodons im Vergleich zum Morphin zeigten Kalso et al., 1991. Das Oxycodon bewirkte eine 1,6-fach schnellere Schmerzfreiheit (46 vs. 28 Minuten) und hatte eine 1,4-fach längere Wirkdauer (27 vs. 39 Minuten) [21].

Anhand der NRS und der Verbrauchsmengen wurde Piritramid und Morphin eine äquianalgetische Wirkung zugeschrieben [1, 5, 6]. Je länger eine PCA-Pumpe zur Verfügung stand, umso mehr reduzierte sich der Opioidverbrauch [6]. Dass Morphin eine überdenkenswerte Alternative zum bisherigen Standard der Bestückung einer PCIA

mit Piritramid wäre, propagierten Aden et al., 2001 [1].

Präoperativ appliziertes Oxycodon bzw. Morphin halbierte bzw. reduzierte den postoperativen Opioidverbrauch und somit die Patientenzufriedenheit. Hierfür gab es Auswertungen der VAS, der Patientenzufriedenheit und der Verbrauchsmenge (Morphinverbrauch in Oxycodongruppe 26 mg vs. Placebogruppe 52 mg bzw. 13 mg vs. 33 mg) [4, 19, 36].

4.2.7 Unerwünschte Wirkungen

Anhand aller hier in Betracht gezogenen Vergleichsstudien konnten folgende Schlussfolgerungen gezogen werden: Oxycodon bewirkte vermehrt Übelkeit, PONV, Ateminsuffizienz, Schwitzen und Darmträgheit. Bei Piritramid betraf es die Punkte Erbrechen, PONV und Sedierung. Morphin zeigte eine nennenswerte Übelkeit, Halluzinationen und ebenfalls eine Sedierung. Diese Zusammenfassung ergab sich aus folgenden Aspekten:

Übelkeit, Erbrechen und Schwindel traten in der hiesigen Arbeit am häufigsten aller UAW auf. Da ein Schwindel an sich auch zu Übelkeit oder Erbrechen führen kann, war dieser Zusammenhang bei der Interpretation der Werte zu berücksichtigen. 79 % der Oxycodon- und 86 % der Piritramidgruppe benötigten keinerlei postoperativer Antiemese. Trotz geringeren Schwindels wies die Oxycodongruppe ein 2,8-fach erhöhtes PONV-Vorkommen auf (Abb. 26, Seite 55), das wiederum ihren 50 % höheren Bedarf an Antiemetika erklärte. Anamnestisch war aufgrund der Disposition jedoch nur ein 10%iger Mehrbedarf zu erwarten gewesen. Die PONV-prädisponierten Patienten beider Gruppen erhielten zu gleichen Teilen intraoperativ vorsorglich eine Antiemese (Oxycodongruppe 43 % vs. Piritramidgruppe 50 %). Trotzdem bestand in der Oxycodongruppe postoperativ ein doppelt so hoher Bedarf an einer antiemetischen Therapie bei doppelter Nausea bzw. 3-facher Emesis.

Oxycodon erschien bei Sebastian H, 2014 [43] nebenwirkungsärmer als Piritramid,

dennoch existierte eine ausgeglichene Patientenzufriedenheit bei mindestens 50-%igem Unterschied bezüglich Nausea (2:1), Emesis (0,3:1) und Sedierung (0,6:1). Dies war teilweise gegenteilig zu den Ergebnissen der hier vorliegenden Arbeit mit einem ausgeglichenem 30 zu 30 %-Verhältnis bei der perioperativen Übelkeit. Gleich waren die um 50 % vermehrte Übelkeit bei der Oxycodongruppe nur im postoperativen Bereich. Post und Probst, 2008 [35] wiesen, genau wie Sebastian H, 2014 [43], eine verschlechterte Vigilanz in der Piritramidgruppe nach. Eine tendenzielle Atemdepression zeigte sich hingegen in der Oxycodongruppe. Diese beiden Aspekte wurden in den Patientenunterlagen der hiesigen Arbeit nicht aufgeführt und konnten somit nicht beurteilt werden.

1991 erbrachte der Vergleich Oxycodon vs. Morphin eine gleiche Häufigkeit an Übelkeit und Schwitzen, wobei das oral eingenommene Morphin vermehrt zu Übelkeit führte. Eine schmerzinduzierte Reduktion der Schlafqualität trat nach parenteraler Gabe 2,5-mal häufiger als nach oraler Gabe auf [21]. Halluzinationen kamen nur in der Morphingruppe vor [20].

Ende der 90er Jahre sowie 2009 zeigte sich keine Abweichung bei dem Nebenwirkungsprofil (Sedierung, PONV, Juckreiz, Übelkeit, Erbrechen oder Harnverhalt) beider Opioide oder deren hämodynamischen Auswirkungen [3,19, 27, 44]. Als Prämedikation verabreichtes Oxycodon bewirkte zwar eine Reduktion der PONV-Häufigkeit, aber gleichzeitig verstärkte es die Trägheit der Darmmotilität [4]. Das opioidtypische Nebenwirkungsprofil war nach der ersten Behandlungswoche teilweise rückläufig [6, 19, 15].

Bei dem Vergleich Piritramid vs. Morphin bot sich eine höhere PONV-Inzidenz bei PCA mit Piritramid [5, 6] sowie eine vigilanzmindernde Sedierung [1, 21]. Eine erhöhte Übelkeit auf Piritramid traf in der hier vorliegenden Arbeit nur für den intraoperativen Zeitraum zu. Postoperativ dominierte hingegen das Oxycodon. Eine Studie im Jahre 2000 verzeichnete diesbezüglich, wie auch Schwitzen, Juckreiz und Erbrechen betreffend, keinen Unterschied zwischen Piritramid und Morphin [5].

4.3 Fazit

Unter Berücksichtigung aller Datensätze, Aspekte und Beeinträchtigungen in der hier vorliegenden, retrospektiven Arbeit konnte folgendes Fazit gezogen werden:

Auch wenn präoperativ im direkten Gruppenvergleich durch eine doppelt so hohe Schmerz- und auch Depressionendisposition mit einem vermehrten Analgetika- und Hypnotikabedarf in der Oxycodongruppe zu rechnen war, erklärte es nicht vollends den doppelten Opioid-, NSAR- und Propofolverbrauch der Gruppe. Der Verbrauchsunterschied zwischen den Gruppen war bedeutsam und somit klinisch relevant.

Es waren präoperativ 24 % der Patienten mit einem chronischen Schmerzsyndrom und 7 % mit Depressionen bekannt. Dadurch wäre ein Mehrbedarf in dieser Größenordnung zu erwarten gewesen. Vor dem Hintergrund, dass laut Literatur Oxycodon doppelt so potent wie Piritramid sei, wäre mit mindestens dem Ergebnis einer Äquipotenz, eher mit einem Viertel mehr Potenz auf Seiten des Oxycodons zu rechnen gewesen. Dementgegen stand nun der doppelte Oxycodonverbrauch im Morphinäquivalent. Hieraus schlussfolgerte sich eine, dennoch kritisch zu betrachtende, 25 bis 50 % höhere Potenz des Piritramids. Dies ist kontrovers zu der gängigen Literatur. Somit konnte die unter Kapitel 1.6 formulierte Hypothese in diesem Punkt nicht bewiesen werden.

Der intraoperativ vermehrte Propofol-Verbrauch des Oxycodons war auf die doppelt so hohe Depressionendisposition der Probanden zurückzuführen bzw. der verringerte Propofolverbrauch der Piritramidgruppe auf die 6-fach erhöhte Benzodiazepingabe (Tab. 8, Seite 37) bei nur der Hälfte an Patienten mit präoperativ bekannten Depressionen.

Eine hämodynamisch signifikante Relevanz zeigte sich anhand der 6-fach hypotoneren Wirkung des Piritramids (Abb. 21 und Tab. 14, Seite 48). Somit war der Aspekt, dass Oxycodon eine geringere kreislaufdepressive Wirkung aufzuweisen hatte, bewiesen.

Der aufgrund bekannter Emesisdisposition in der Oxycodongruppe initial vermutete Mehrbedarf an antiemetischer Therapie von 10 % bestätigte sich nicht. Der emetoge

Effekt war perioperativ bei beiden Opioiden mit jeweils 30 % gleich (Abb. 17, Seite 42). Intraoperativ bewirkte Piritramid mehr Übelkeit. Dies ist konform mit der Literatur sowie der Arbeit von Breittfeld et al., 2000 und 2003 sowie Sebastian H, 2014 war[5, 6, 43]. Jedoch führte Oxycodon postoperativ betrachtet zu 50 % mehr Übelkeit. Dies widerspricht der Hypothese der hiesigen Arbeit.

Aufgrund des Mangels einer einheitlichen Zeitdokumentation sowie eines Cutt-offs für die Notwendigkeit einer Sauerstoffgabe konnte bezüglich einer Atemdepression in der hiesigen Arbeit keine Aussage getroffen werden. Anhand der aufgelisteten Sauerstoffapplikationen und gemessenen SpO₂-Werte zeigte sich keine statistische Signifikanz bezüglich einer Atemdepression ($p > 0,05$).

5. Zusammenfassung

- Hintergrund: Eine rein intravenöse Opioidtherapie ist mit zusätzlichem Material-, Organisations-, Personal- und Ressourcenaufwand sowie einem erhöhtem Risiko an Nebenwirkungen und potenziell notwendigen Gegenregulationen verbunden. Deswegen wäre es erstrebenswert, eine suffiziente orale Opioidtherapie praktizieren zu können.

- Ziel der Arbeit: Aufgrund des vorteilhaften Applikationsspektrums des Oxycodons galt es zu verifizieren, ob es effektiver, sicherer und nebenwirkungsärmer als das allein intravenös zu verabreichende Piritramid sei.

- Material und Methoden: Mit 100 Oxycodon- und 63 Piritramid-Patienten, einer mittleren ASA-Klassifizierung von 1,7 und einem Frau-Mann-Verhältnis von 1,6:1 lag ein aussagekräftiges Patientengut für die hiesige retrospektive Untersuchung vor. Die Analgosedierung als Anästhesieverfahren sowie der Operateur waren bei allen Patienten gleich.

- Ergebnisse und Diskussion: Oxycodon besitzt nicht die bisher beschriebene doppelt so hohe Potenz im Vergleich zu Piritramid. Jedoch ist es weniger kreislaufwirksam. Emetogen wirken perioperativ beide Opiode gleich, darüber hinaus Piritramid verstärkt im intraoperativen und Oxycodon im postoperativen Bereich. Eine separate Aufschlüsselung der individuellen PONV-Risikofaktoren pro Gruppe wäre im Vorfeld sinnvoll gewesen. Eine PONV-Disposition und ein, nicht unüblich für HNO-Operationen, postoperativ auftretender Schwindel, waren als Störfaktoren anzusehen. Piritramid reduzierte den Hypnotikaverbrauch und war bei Mittelohreingriffen in Analgosedierung als Monotherapeutikum suffizienter als Oxycodon. Mit der in der hiesigen Arbeit verifizierten höheren Potenz des Piritramids dem Oxycodon gegenüber ist die Aussage kongruent mit der von den Kollegen Breitfeld et al., 2003 [6].

- Quintessenz:

- Piritramid ist zu einem Viertel bis doppelt so potent wie Oxycodon
- Piritramid bewirkt einen signifikant geringeren Hypnotikaverbrauch
- Piritramid ist intraoperativ emetogener, Oxycodon hingegen postoperativ
- Piritramid wirkt signifikant hypotoner

Demnach kann festgehalten werden, dass Oxycodon nicht wegen einer höheren Potenz oder reduzierter emetogener Wirkung, aber aufgrund eines sicheren

Nebenwirkungsprofils mit geringerer Kreislaufdepression, keiner signifikant zu verifizierenden Atemdepression und seiner nützlichen Eigenschaft in parenteraler und oraler Form verfügbar zu sein, perioperativ einzusetzen wäre. Die kritisch zu betrachtende, literaturkontroverse Potenz des Piritramids sollte anhand einer prospektiven klinischen Studie überprüft werden.

6. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Papaver somniferum L = Schlafmohn [14]	8
Abb. 2 Alter der Oxycodon- und Piritramidgruppe in Jahren, n = 163	25
Abb. 3 Body-Mass-Index der Oxycodon- und Piritramidgruppe in kg/m ² , n= 156	26
Abb. 4 Allergien und Vorerkrankungen aller Patienten der hiesigen Arbeit zusammen in %, n = 96	27
Abb. 5 prozentuale Darstellung der ASA-Klassifikationen der Oxycodon- und Piritramidgruppe zusammen, n = 163	30
Abb. 6 statistische Auflistung der ASA-Klassifikationen aller Patienten der hiesigen Arbeit, n = 163	31
Abb. 7 graphische Darstellung zum Vergleich der statistischen Werte der Anästhesiezeiten in Minuten der Oxycodon- und Piritramidgruppe zueinander, n = 163	32
Abb. 8 direkter Vergleich der intraoperativen Opioid-Gesamtsumme in mg MEQ der Oxycodon- und Piritramidgruppe zueinander, n = 163	33
Abb. 9 Gegenüberstellung des prozentualen Anteils und der Gesamtanzahl an Opioid-Repetitionen der Oxycodon- und Piritramidgruppe, n = 140	34
Abb. 10 separate Auflistung aller intraoperative verabreichter Nicht-Opioid Analgetika im direkten Gruppenvergleich, n = 69	35
Abb. 11 Gegenüberstellung der Mittelwerte der intraoperativ applizierten Benzodiazepine Flunitrazepam und Midazolam in mg der Oxycodon- und Piritramidgruppe, n = 62	36
Abb. 12 graphische Darstellung der Mittelwerte der intraoperativen Bezodiazepin-Repetitionen der Oxycodon- und Piritramidgruppe	38
Abb. 13 statistische Darstellung der intraoperative verabreichten Gesamtdosis des Hypnotikums Propofol in mg der Oxycodon- und Piritramidgruppe zueinander, n = 162	39
Abb. 14 statistische Darstellung der intraoperativ durchgeführten Repetitionen des Hypnotikums Propofol im direkten Vergleich beider Gruppen, n = 162	40

- Abb. 15 Gegenüberstellung des prozentualen Anteils und der Gesamtanzahl an Repetitionen des Hypnotikums Propofol in der Oxycodon- und Piritramidgruppe, n = 138 40
- Abb. 16 Einzelgaben der antiemetischen Medikamenten binnen der 24 postoperativen Stunden in der Oxycodon- und Piritramidgruppe im Aufwachraum und auf der Normalstation, n = 31 42
- Abb. 17 prozentuale Darstellung der binnen 24 postoperativen Stunden applizierten Antiemetika im Aufwachraum und auf der Normalstation der Oxycodon- und Piritramidgruppe, n = 31 42
- Abb. 18 grafische Darstellung der Patientenanzahl und des prozentualen Anteils der Oxycodon- und Piritramidgruppe bezüglich des intraoperative verabreichten Sauerstoffs, n = 121 45
- Abb. 19 grafische Darstellung der statistischen Werte der intraoperativ verabreichten Sauerstoffmenge in l/min der Oxycodon- und Piritramidgruppe, n = 121 46
- Abb. 20 grafische Darstellung der Mittelwerte der intraoperativ peripher gemessenen Sauerstoffsättigung SpO₂ der Oxycodon- und Piritramidgruppe im direkten Vergleich, n = 163 47
- Abb. 21 Mittelwertdarstellung des intraoperativ nicht-invasiv gemessenen Blutdrucks (systolisch und diastolisch) in der Oxycodon- und Piritramidgruppe, n = 163 48
- Abb. 22 grafische Darstellung der Mittelwerte der präoperativ, nach 15 Minuten und am OP-Ende mittels EKG gemessenen Herzfrequenz in bpm der Oxycodon- und Piritramidgruppe, n = 163 49
- Abb. 23 grafische Darstellung der prozentualen Verteilung binnen 24 Stunden postoperativ verabreichter Analgetika in der Oxycodon- und Piritramidgruppe, n = 120 51
- Abb. 24 grafische Darstellung der prozentualen Verteilung binnen 24 Stunden postoperativ verabreichter Analgetika der Oxycodon- und Piritramidgruppe zusammengefasst in Wirkstoffgruppen, n = 120 52
- Abb. 25 prozentuale Darstellung der postoperativen Verlegungen zuerst in den Aufwachraum oder direkt auf die Normalstation im direkten Vergleich der Oxycodon- und Piritramidgruppe, n = 163 54

Abb. 26 grafischer Vergleich der binnen 24 Stunden postoperativ vorgekommenen Häufigkeiten einer PONV in der Oxycodon- und Piritramidgruppe inklusive der statistischen Werte, n = 11

7. Tabellenverzeichnis

Tab. 1 Opioid-Rezeptoren und ihre hauptsächlichen somatoformen Auswirkungen	9
Tab. 2 allgemein bekannte Nebenwirkungen von Opioidanalgetika	10
Tab. 3 Geschlechterverteilung der Oxycodon- und der Piritramidgruppe in % (n)	25
Tab. 4 Altersklassen der Oxycodon- und Piritramidgruppe zusammen betrachtet	25
Tab. 5 Body-Mass-Index in kg/m ² unterteilt nach den Normen der Deutschen Adipositasgesellschaft	26
Tab. 6 Detaillierte Auflistung aller anamnestisch erhobener Vorerkrankungen der Oxycodon- und Piritramidgruppe in % und n	28
Tab. 7 gruppenspezifische Auflistung von Dispositionen bezüglich Schmerz und Übelkeit	32
Tab. 8 intraoperative Einzelgaben und Repetitionen der beiden Benzodiazepine Flunitrazepam und Midazolam in der Oxycodon- und Piritramidgruppe	37
Tab. 9 statistische Auflistung der intraoperative verabreichten Einzelgaben der Benzodiazepine Flunitrazepam und Midazolam im direkten Gruppenvergleich	37
Tab. 10 Auflistung der intraoperativ zusätzlich applizierten Wirkstoffgruppen im direkten Vergleich der Oxycodon- und Piritramidgruppe zueinander	43
Tab. 11 Auflistung weiterer, verabreichter Medikamente in der Piritramidgruppe im perioperativen Zeitraum bis 24 Stunden postoperativ	44
Tab. 12 Auflistung weiterer, verabreichter Medikamente in der Piritramidgruppe im perioperativen Zeitraum bis 24 Stunden postoperativ	44
Tab. 13 tabellarische Gegenüberstellung der peripher gemessenen Sauerstoffsättigung SpO ₂ präoperativ, nach 15 Minuten und am OP-Ende in der Oxycodon- und Piritramidgruppe	46
Tab. 14 tabellarische Auflistung der präoperativ, nach 15 Minuten und am OP-Ende nicht-invasiv gemessenen Blutdruckwerte (systolisch und diastolisch) in der Oxycodon- und Piritramidgruppe	48
Tab. 15 tabellarische Auflistung der präoperativ, nach 15 Minuten und am OP-Ende gemessenen Herzfrequenzen (via EKG) in der Oxycodon- und Piritramidgruppe	50

8. Literaturverzeichnis

1. Aden U, Gandert H, Luck T, Welte M, Kopf A. Vergleich von Piritramid und Morphin bei der patientenkontrollierten intravenösen Analgesie (PCIA). Der Schmerz; 2001: Poster 75
2. AWMF online, 2014:https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-074I_S1_Chron-ische_mesotympanale_Otitis_2014-06.pdf; (Zugriffsdatum: 03.05.2018)
3. Backlund M, Lindgren L, Kajimoto Y, Rosenberg P. Comparison of epidural morphine and oxycodone for pain after abdominal surgery. J Clin Anesth 1997; 9: 30-35
4. Blumenthal S, Min K, Marquardt M, Borgeat A. Postoperative intravenous morphine consumption, pain scores, and side effects with perioperative oral controlled-release oxycodone after lumbar discectomy. Anesth Analg 2007; 105: 233-237
5. Breitfeld C, Eikerman M, Vockel T, Peters J. PCA mit Morphin führt bei äquianalgetischer Wirkung gegenüber Piritramid zu einer geringeren Inzidenz postoperativer Übelkeit. A&I 2000; 41. Jahrgang Abstractband DAK: 4.A.7
6. Breitfeld C, Peters J, Vockel T, Lorenz C, Eikermann M. Emetic effects of morphin and piritramide. Br J Anaesth 2003; 91: 218-223
7. Bundesministerium für Gesundheit, 2015 :<http://www.bmg.bund.de/themen/praevention/gesundheitsgefahren/essstoerung/selbsttest.html>(Zugriffsdatum: 7.08.2015)
8. Deetjen P, Speckmann EJ, Hescheler J. Spinale Organisation der Nozizeption. In: Deetjen P, Speckmann EJ, Hescheler J, Hrsg. Physiologie. München: Elsevier GmbH Fischer & Urban Verlag, 2005: 83-84
9. Deetjen P, Speckmann EJ, Hescheler J. Zentrale Organisation von Nozizeption und Schmerz. In: Deetjen P, Speckmann EJ, Hescheler J, Hrsg. Physiologie. München: Elsevier GmbH Fischer & Urban Verlag, 2005: 85-86
10. Deetjen P, Speckmann EJ, Hescheler J. Schmerztherapie. In: Deetjen P, Speckmann EJ, Hescheler J, Hrsg. Physiologie. München: Elsevier GmbH Fischer & Urban Verlag, 2005: 86-88
11. Deutsche Adipositas-Gesellschaft e.V, 2012: <https://www.adipositas-gesellschaft.de/in-dex.php?id=67> (Zugriffsdatum: 03.05.2018)
12. Dieterich M, Müller-Jordan K, Stubert J, Kundt G, Wagner K, Gerber B. Schmerztherapie nach Kaiserschnitt. Eine randomisierte Studie mit Oxycodon versus

intravenösem Piritramid. Arch Gynecol Obstet 2012 Okt;286(4):859-65

13.Eichhorn C, Hoffmann-Ottenjann J, Steinberger M. Leiden müssen war gestern. Orthopädie & Rheuma 2007; 3: 39-44

14.1902 Encyclopedia, 2005: <http://www.1902encyclopedia.com/O/OPI/opium.html> (Zugriffsdatum: 25.11.2014) 85

15.Ferrarese F, Becchimanzi G, Bernardo M, Conte MA, Gioia A, Ottaviani D, Palomba R, Pedelini G, Rigotti L, Scelzi E. Pain treatment with high-dose, controlled-release oxycodone: an Italian perspective. Ther Clin Risk Manag 2008; 4: 665-672

16.Gram M, Erlenwein J, Petzke F, Falla D, Przemeczek M, Emons MI, Reuster M, Olesen SS, Drewes AM. Vorhersage der postoperativen Opioid-Analgesie unter Verwendung klinisch-experimenteller Parameter und Elektroenzephalographie: Eur J Pain 2017 Feb;21(2):264-277

17.hameln plus. Fachinformation Piritramid-hameln 7,5 mg / ml Injektionslösung. Stand der Informationen: Mai 2013

18.Heiskanen TE, Ruismaki PM, Seppala TA, Kalso EA. Morphine or oxycodone in cancer pain. Acta Oncol 2000; 39: 941-947

19.Kampe S, Warm M, Kaufmann J, Hundegger S, Mellinghoff H, Kiencke P. Clinical efficacy of controlled-release oxycodone 20 mg administrated on a 12-h dosing schedule on the management of postoperative pain after surgery for cancer. Acta Anaesthesiol Scand 1998; 42: 576-580

20.Kalso EA und Vainio A. Morphine and oxycodone hydrochloride in the management of cancer pain. Clin Pharmacol Ther 1990; 47: 639-646

21.Kalso EA, Pöyhiä R, Onnela P, Linko K, Tigerstedt I, Tammisto T. Intravenous morphine and oxycodone for pain after abdominal surgery. Acta Anaesthesiol Scand 1991; 35: 642-646

22.Kalso EA. Oxycodone. J Pain Symptom Manage 2005; 29: 47-56

23.Karow T und Lang-Roth R. Arzneiverordnungen. In: Karow T und Lang-Roth R, Hrsg. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Puhlheim: Thomas Karow, 2008: 40

24.Kokki H. Oxycodone for the treatment of postoperative pain. Expert Opin Pharmacother 2012; 13: 1045-1058

25.Lassen CL, Link F, Lindenberg N, Klier TW, Graf BM, Maier C, Wiese CH.

Anästhesiologische Akutschmerztherapie in Deutschland. *Anästhesist* 2013 Mai;62(5):355-64

26.Lemberg KK, Heiskanen TE, Kalso EA, Neuvonen M, Kontinen VK, Neuvonen PJ, Dahl ML. Does co-administration of paroxetine change oxycodone analgesia: An interaction study in chronic pain patients. *Scand J Pain* 2010; 1: 24-33

27.Lenz H, Sandvik L, Qvigstad E, Bjerkelund CE, Raeder J. A comparison of intravenous oxycodone and intravenous morphine in patient-controlled postoperative analgesia after laparoscopic hysterectomy. *Anesth Analg* 2009; 109: 1279-1283

28.Mendham J, Mackey N, Smith T. The use of Oxycodone PCA for patients unable to tolerate morphine. Poster-Abstract, The british pain society annual scientific meeting. 2005

29.Mundipharma GmbH. Information zu OXYGESIC® injekt und Piritramid. Stand der Information: 23.10.2014 86

30.Muraskaite I, Koscielny S, Komann M, Weinmann C, Meißner W. Oxycodon, Piritramid und Tramadol zur postoperativen Schmerztherapie. *Schmerz* 2018 Dez;32(6):427-433

31.Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Ruth P, Schäfer-Korting M. Opioid-Analgetika. In: Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Ruth P, Schäfer-Korting M, Hrsg. *Arzneimittelwirkungen-Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*. Stuttgart: WVG-Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2008: 225-234

32.Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Ruth P, Schäfer-Korting M. Opiode. In: Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Ruth P, Schäfer-Korting M, Hrsg. *Arzneimittelwirkungen Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*. Stuttgart: WVG-Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2008: 295

33.Nielsen CK et al. Oxycodone and morphine have distinctly different pharmacological profiles: Radioligand binding and behavioural studies in two rat models of neuropathic pain. *Pain* 2007; 132: 289-300. Epub 2007 Apr. 30

34.Pöyhiä R, Vainio A, Kalso EA. A review of oxycodones clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Pain Symptom Manage* 1993; 8: 63-67

35.Post K und Probst S. Postoperative Schmerztherapie im Aufwachraum Oxycodon i.v. versus Piritramid i.v. *Der Schmerz*; 2008: 178-179

36.Reiter A, Zulus E, Hartmann T, Hoerauf K. Preoperative oral administration of fast-

release morphine sulfate reduces postoperative piritramide consumption. Wien Klin Wochenschr 2003; 115: 417-420

37.Roewer N, Thiel H, Wirth J. Opiode. In: Roewer N, Thiel H, Wirth J, Hrsg. Taschenatlas der Anästhesie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2008: 70-75

38.Schäfer M, Zöllner C. Opiode. In: Roissant R, Werner C, Zwißler B, Hrsg. Die Anästhesiologie. Berlin: Springer-Verlag GmbH, 2012: 231-240

39.Müller C, Zwißler B. Der geriatrische Patient. In: Roissant R, Werner C, Zwißler B, Hrsg. Die Anästhesiologie. Berlin: Springer-Verlag GmbH, 2012: 1169-1148

40.Heringlake M, Nuscheler M. Anästhesie bei Niereninsuffizienz und Nierenversagen. In: Roissant R, Werner C, Zwißler B, Hrsg. Die Anästhesiologie. Berlin: Springer-Verlag GmbH, 2012: 1314-1320

41.Angster R. Postoperative Schmerztherapie. In: Roissant R, Werner C, Zwißler B, Hrsg. Die Anästhesiologie. Berlin: Springer-Verlag GmbH, 2012: 1382-1406

42.Ruß A und Endres S. Opiod-Analgetika. In: Ruß A und Endres S, Hrsg. Arzneimittel Pocket 2012. Grünwald: Björn Bruckheimer Verlag GmbH, 2011: 101-103

43.Sebastian H. Patientenkontrollierte i.v.-Analgesie mit Piritramid vs. Oxycodon. Der Schmerz 6, 2014-28: 614-621

44.Silvasti M, Rosenberg P, Seppälä T. Comparison of analgesic efficacy of oxycodone and 87 morphine in postoperative intravenous patient-controlled analgesia. Acta Anaesthesiol Scand 1998; 42: 576-580

45.Thiel H, Roewer N. Problematik in der klinischen Anästhesie. In: Thiel H, Roewer N, Hrsg. Anästhesiologische Pharmakotherapie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2014: 83-84

46.Thiel H, Roewer N. Klinische Anwendung der Opiode. In: Thiel H, Roewer N, Hrsg. Anästhesiologische Pharmakotherapie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2014: 202-209

47.Bürkle H. Grundlagen. In: Van Aken H, Wulf H, Hrsg. Lokalanästhesie, Regionalanästhesie, regionale Schmerztherapie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2010: 672-678

9. Danksagung

Mein Dank für Unterstützung und Geduld gilt meinem Doktorvater Priv.-Doz. Dr. med. Stefan Wirz sowie den geliebten Menschen um mich herum. Ohne das Verständnis, die Kritik, Unterstützung und Motivation meiner Frau, meiner Eltern und meines Bruders sowie der engsten Familie und FreundInnen, inklusive allen mich in der Promotionszeit begleitenden Menschen, hätte ich diese Arbeit so nicht vollendet bekommen.

Mein Dank kommt von Herzen mit viel Sonne darin!