

**Diplomarbeit**

**Die präemptive Wirkung von Pregabalin auf  
sekundäre Hyperalgesie- und Allodyniezonen**

eingereicht von

**Artur Julian Lederer**

Mat.Nr.: 0311988

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin Graz**

unter der Anleitung von

**Univ.-Prof. Dr. med. univ. Andreas Sandner-Kiesling**

und

**Dr. med. univ. Helmar Bornemann-Cimenti**

Graz, Jänner 2010

## *Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbst und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am*

## Danksagungen

Als erstes möchte ich mich bei meinem Betreuer Univ.-Prof. Dr. Andreas Sandner-Kiesling bedanken, der mir dieses höchst interessante Thema zur Bearbeitung überlies und mich vor allem zu Beginn gut in die Materie einführte und damit vertraut machte. Genauso möchte ich meinem Zweitbetreuer Dr. Helmar Bornemann-Cimenti danken. Er stand mir bei, wann immer ich Anleitung bedurfte, und war stets bemüht, meine Fragen praktisch und einfach zu beantworten.

Mein Dank gebührt auch Horst Schatz, der sich die Mühe machte die Arbeit auf grammatische und stilistische Fehler durchzusehen und mir wertvolle Vorschläge lieferte, um die Arbeit lesbarer zu machen. Darüber hinaus danke ich Tara Schmidl und Brandi Suter, die mir bei der Übersetzung der Zusammenfassung ins Englische halfen.

Zuletzt möchte ich noch meiner lieben Frau Simone und meinem kleinen Sohn Aeneas danken. Simone wirkte bei einigen Bildern mit und stand mir stets mit Rat und Ideen zur Seite. Zudem zeigte sie viel Verständnis dafür, dass ich des öfteren länger am Computer saß, als dass ich sie zu Hause bei unserem kleinen Sohn unterstützte. Und Aeneas möchte ich danken, dass er mich mit seinen knapp neun Monaten stets durch sein Lachen und seine Heiterkeit erfreute, auch an Tagen, an denen ich kaum mit meiner Arbeit vorwärts kam.

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Zahlreichen aktuelle Studien belegen die analgetische Potenz von Pregabalin bei der Bekämpfung des postoperativen Schmerzes. Seine spezifische Wirkung wird auf die Hemmung präsynaptischer Kalziumkanäle im dorsalen Horn zurückgeführt, wodurch es zu einer verminderten Sensibilisierung der zentralen Schmerzbahnen kommt. Durch diese Blockade kommt es ebenso zu reduziertem Auftreten von Hyperalgesie und Allodynie im die Wunde umgebenden Gewebe (= sekundäre Hyperalgesie). Vor diesem Hintergrund wurde in dieser Studie die Hypothese untersucht, ob präoperativ eingenommenes Pregabalin zu einer verminderten Inzidenz von sekundärer Hyperalgesie und Allodynie und damit assoziiert zu einer verringerten zentralen Sensibilisierung führt. Ziel dieser Pilotstudie war es, die benötigte Fallzahl für eine weiterführende Studie zu berechnen.

**Methodik:** Es wurde eine doppelblinde, randomisierte und placebokontrollierte Pilotstudie mit 20 Patienten beiderlei Geschlechts, die sich einer geplanten transperitonealen Nephrektomie unterzogen, durchgeführt. Die Probanden bekamen jeweils eine Stunde vor der Operation entweder Pregabalin 300 mg oder Placebo verabreicht. 48 Stunden nach der Operation wurden die Patienten beider Studien-Gruppen mit Hilfe von von-Frey-Filamenten auf das Bestehen von sekundären Hyperalgesie- und Allodyniezonen untersucht (primäre Zielgröße). Als sekundäre Zielgröße diente die Inzidenz von Pregabalin-typischen Nebenwirkungen.

**Resultate:** Bei allen 20 Patienten konnten die Resultate per Protokoll ausgewertet werden. Die Analyse der Ergebnisse ergab im Vergleich zu Placebo weder eine signifikante Reduktion der sekundären Schmerz-Sensitivität noch der sekundären Ausbreitung der Hyperalgesie- und Allodyniezonen. Ebenso kam es durch Pregabalin zu keiner verminderten Inzidenz von postoperativen Nebenwirkungen. Eine nachträgliche Berechnung des benötigten Stichprobenumfangs ergab eine Fallzahl von  $n=158$  Probanden ( $\alpha=0,05$ ,  $\beta=0,2$ ).

**Konklusion:** In dieser Pilotstudie konnte keine antihyperalgetische und antiallodyne Wirkung durch Pregabalin nachgewiesen werden. Die Ergebnisse sind allerdings aufgrund der fehlenden Power durch die geringe Fallzahl zu relativieren. Jedoch könnten mit der in dieser Studie ermittelten Fallzahl von  $n=158$  Probanden valide Aussagen zur antihyperalgetischen und antiallodynen Wirkung durch Pregabalin in einer nachfolgenden, dementsprechend größer angelegten Studie getroffen werden.

## Abstract

**Background:** Recent studies demonstrated the analgesic potency of pregabalin in the reduction of postoperative pain. Its specific effect is attributed to the inhibition of presynaptic calcium channels in the dorsal horn, resulting in a decrease of sensitization of central pain pathways. Due to this blockage, a reduced incidence of hyperalgesia and allodynia in the adjacent area of tissue injury (= secondary hyperalgesia) occurs. For this reason, we hypothesised that preoperative p.o. pregabalin leads to a reduced incidence of secondary hyperalgesia and allodynia, thus to a reduction of central sensitization, respectively. The aim of this pilot study was to calculate the required sample size for a subsequent study.

**Methods:** We performed a double-blind, randomized and placebo-controlled pilot study with 20 patients of both sexes, who were subjected to an elective transperitoneal nephrectomy. The subjects were administered either pregabalin 300 mg or placebo p.o. one hour preoperatively. Forty-eight hours after surgery, the patients in both study-groups were tested for the existence of secondary areas of hyperalgesia and allodynia by using von-Frey-filaments (= primary variable). Additionally, the incidence of typical side effects of pregabalin was the secondary variable.

**Results:** The results of all 20 patients were analysed per protocol. The verum compared with placebo showed no significant reduction in secondary pain sensitivity nor in the spread of secondary areas of hyperalgesia and allodynia. Similarly, there was no decreased incidence of postoperative side effects due to pregabalin. A subsequent calculation of the required sample size resulted in  $n=158$  test subjects ( $\alpha=0.05$ ,  $\beta=0.2$ ).

**Conclusion:** Unsurprisingly, due to the small sample size we were not able to demonstrate any antihyperalgesic effect through pregabalin in this pilot study. However, with the calculated sample size of  $n=158$  test subjects valide statements about the antihyperalgesic effect through pregabalin could be clarified in a subsequent, accordingly larger study.

# Inhaltsverzeichnis

<b>DANKSAGUNGEN .....</b>	<b>II</b>
<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>III</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>IV</b>
<b>INHALTSVERZEICHNIS.....</b>	<b>V</b>
<b>GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN .....</b>	<b>VII</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>IX</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>X</b>
<b>1 EINLEITUNG .....</b>	<b>11</b>
<b>1.1 Postoperativer Schmerz .....</b>	<b>13</b>
1.1.1 Anatomie und Physiologie .....	13
1.1.2 Entstehung von postoperativen Schmerzen.....	14
1.1.3 Primäre und sekundäre Hyperalgesie .....	15
1.1.4 Klinische Bedeutung und klinischer Ansatzpunkt .....	16
1.1.5 Bisherige Erfahrungen mit Pregabalin .....	17
<b>1.2 Pregabalin .....</b>	<b>18</b>
1.2.1 Definition.....	18
1.2.2 Einsatzgebiet und Zulassung .....	18
1.2.3 Pharmakodynamik .....	19
1.2.4 Pharmakokinetik.....	20
1.2.5 Unerwünschte Wirkungen .....	21
<b>1.3 Präemptive Analgesie .....</b>	<b>21</b>
1.3.1 Definition.....	21
1.3.2 Ziele der präemptiven Therapie.....	22
1.3.3 Pharmakologische Wirkweise und Möglichkeiten .....	22
1.3.4 Die präemptive Rolle Pregabalins bei akuten postoperativen Schmerzen .....	23
<b>2 FRAGESTELLUNG .....</b>	<b>24</b>
<b>3 MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>25</b>
<b>3.1 Patientenrekrutierung.....</b>	<b>25</b>
<b>3.2 Studiendesign .....</b>	<b>26</b>
<b>3.3 Verblindung und Randomisierung .....</b>	<b>27</b>

<b>3.4</b>	<b>Prüfung der Zielgrößen .....</b>	<b>27</b>
3.4.1	Organisation und Zeitplan .....	27
3.4.2	Ermittlung der Allodynie- und Hyperalgesiezonen.....	28
<b>3.5</b>	<b>Sample-size .....</b>	<b>30</b>
<b>3.6</b>	<b>Statistische Methoden .....</b>	<b>30</b>
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE.....</b>	<b>31</b>
<b>4.1</b>	<b>Schmerz-Sensitivität.....</b>	<b>32</b>
<b>4.2</b>	<b>Hyperalgesie- und Allodyniezonen .....</b>	<b>32</b>
<b>4.3</b>	<b>Unerwünschte Wirkungen.....</b>	<b>33</b>
<b>5</b>	<b>DISKUSSION.....</b>	<b>34</b>
<b>5.1</b>	<b>Pregabalin und Reduktion von sekundärer Hyperalgesie und Allodynie.....</b>	<b>34</b>
5.1.1	Diskrepanz zwischen postoperativer Hyperalgesie und Schmerz .....	36
<b>5.2</b>	<b>Limitationen bei der Erfassung der sekundären Hyperalgesie.....</b>	<b>37</b>
<b>5.3</b>	<b>Bisherige Studienlage .....</b>	<b>39</b>
5.3.1	Studien mit negativen Ergebnissen .....	39
5.3.2	Studien mit positiven Ergebnissen .....	42
5.3.3	Studien mit anderen primären Outcomegrößen.....	47
5.3.4	Bedeutung der Studienergebnisse.....	50
5.3.4.1	Frage der Dosierung .....	50
5.3.4.2	Ist Pregabalin weniger effektiv bei viszeralen Schmerzen? .....	51
5.3.4.3	Diskussion der Nebenwirkungen.....	52
5.3.4.4	Reduktion von postoperativer Übelkeit und Erbrechen durch Pregabalin ..	53
5.3.4.5	Gesamtbewertung und Empfehlung .....	54
<b>5.4</b>	<b>Die analgetische Wirksamkeit Pregabalins: Fazit.....</b>	<b>55</b>
<b>5.5</b>	<b>Konklusion .....</b>	<b>57</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>58</b>
<b>7</b>	<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>67</b>

## Glossar und Abkürzungen

AMPA	Alpha-Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazole-Propionsäure
ASA	Physical Status Classification der American Society of Anesthesiologists
AUC	Fläche unter der Kurve (engl.: area under the curve)
BMI	body mass index (kg/m <sup>2</sup> )
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Clinical Trials
CRF	Case Report Form
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (engl.: European Medicines Agency)
GBP	Gabapentin
GCP	Good Clinical Practice
GABA	Gammaaminobuttersäure (engl.: gammaaminobutyric acid)
Hist	Histamin
HWZ	Halbwertszeit
i.p.	intraperitoneal
IQR	Interquartilsabstand (engl.: interquartile range)
KHK	koronare Herzkrankheit
LANSS	Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs
M3G	Morphin-3-Glucuronid
M6G	Morphin-6-Glucuronid
MAC	minimale alveoläre Konzentration (engl.: minimum alveolar concentration)
NaCl	Natriumchlorid
NK	Neurokinin
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat

NS	nozizeptives-spezifisches [Neuron] (engl.: nociceptive-specific)
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika (engl.: non steroidal antirheumatics)
PCA	patientenkontrollierte Analgesie (engl.: patient controlled analgesia)
PCIA	patientenkontrollierte intravenöse Analgesie
PCEA	patientenkontrollierte epidurale Analgesie
Pg	Prostaglandin
PGB	Pregabalin
PONV	postoperative Übelkeit und Erbrechen (engl.: postoperative nausea and vomiting)
p.o.	per os
QST	quantitative sensorische Testung
Ser	Serotonin
SD	Standardabweichung (engl.: standard deviation)
VAS	visuelle Analogskala (engl.: visual analogue scale)
VNRS	verbal numerical rating scale
VRS	verbal rating scale
WDR	wide-dynamic-range [Neuron]
ZNS	zentrales Nervensystem

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Schematische Darstellung zur Entstehung von postoperativen Schmerzen... 15	15
Abbildung 2 Der vor kurzen entdeckte Wirkmechanismus von Pregabalin. .... 19	19
Abbildung 3 Das pharmakokinetisch lineare Profil von Pregabalin. .... 20	20
Abbildung 4 Bestimmung der Schmerz-Sensitivität vor der Operation..... 28	28
Abbildung 5 Das aus 20 Mono-filamenten bestehende Von-Frey-Filament-Set ..... 29	29
Abbildung 6 Patientenflussdiagramm ..... 31	31
Abbildung 7 Boxplot zur Schmerz-Sensitivität..... 32	32
Abbildung 8 Boxplot zur Hyperalgesie..... 33	33

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Inzidenz von Nebenwirkungen.....	21
Tabelle 2 Ein- Ausschlusskriterien.....	26
Tabelle 3 Die demographischen Patientendaten.....	31
Tabelle 4 Studien mit negativen Ergebnissen.....	41
Tabelle 5 Studien mit positiven Ergebnissen .....	44
Tabelle 6 Studien mit anderen primären Outcomegrößen.....	49

# 1 Einleitung

Aufgrund des Fortschritts in der Chirurgie und der ständigen Verbesserung der Narkoseverfahren in den letzten Jahrzehnten wird nun von Seiten des Patienten und des Arztes immer mehr Augenmerk auf sekundäre postoperative Zielgrößen gelegt. Eine sehr wichtige Größe – und darauf konzentriert sich auch die Forschung – ist die Verminderung des postoperativen Schmerzes.

Erhebungen der letzten Jahre zeigen, dass trotz adäquater postoperativer Schmerztherapie immer noch bis zu 70 Prozent der Patienten über moderate bis starke Schmerzen klagen [1-2]. Zudem ist heute hinreichend bekannt, dass Patienten, die starken postoperativen Schmerzen ausgesetzt sind, mit einer großen Wahrscheinlichkeit chronisch-persistierende Schmerzen entwickeln können [3].

Eine jüngere Patientenumfrage ergibt darüber hinaus, dass die Bedeutung der postoperativen Schmerztherapie auch deshalb zunehmend wichtig wird, da die Patientenwahl des Krankenhauses in Zukunft immer mehr von der adäquaten Behandlung von Schmerzen mit beeinflusst werden wird, mit weitreichenden finanziellen Konsequenzen [4].

Neben der Steigerung des Patientenkomforts trägt eine suffiziente Analgesie auch dazu bei, perioperative Komplikationen zu verringern (z. B. erhöhter myokardialer Sauerstoffverbrauch, Katabolie, Angst, Darmmotilitätsstörungen, erhöhte Thrombembolieraten, erhöhte Infektionsraten, Pneumonie etc.). Dadurch wird die Rekonvaleszenz der Patienten beschleunigt und somit Behandlungskosten eingespart [5-6]. Da durch eine Monotherapie eine optimale perioperative Schmerztherapie kaum zu erreichen ist, werden heute Kombinationen von analgetischen und koanalgetischen Substanzen sowie von verschiedenen Analgesietechniken (z. B. patientenkontrollierte epidurale Analgesie (PCEA), patientenkontrollierte intravenöse Schmerzpumpe (PCIA) etc.) eingesetzt. Diese unterschiedlichen Verfahren werden unter dem Begriff des multimodalen-balancierten Schmerzkonzepts zusammengefasst. Dabei gilt im Wesentlichen die Kombination von Opioiden und Nichtopioidanalgetika als Goldstandard [7-8].

Einen besonderen Stellenwert in der Bekämpfung von postoperativen Schmerzen und in der Vermeidung von chronisch-persistierenden Schmerzen scheinen dabei die ursprünglich als Antiepileptika entwickelten Substanzen Gabapentin und das pharmakokinetisch wesentlich elegantere Pregabalin einzunehmen. Zahlreiche Übersichtsarbeiten der letzten

Jahre belegen die Wirksamkeit der beiden Medikamente im Einsatz gegen den postoperativen Schmerz [9-14]. Dennoch fehlen immer noch Daten zur optimalen Dosierung, zum geeigneten Anwendungsbereich und zum unbedenklichen Einsatz, um eine evidenzbasierte Empfehlung im Rahmen des postoperativen Schmerzes aussprechen zu können [13-14].

Aus diesem Grund soll in dieser Diplomarbeit die Frage behandelt werden, inwiefern die präemptive Gabe von Pregabalin das postoperative Schmerzverhalten nach einer elektiven transperitonealen Nephrektomie beeinflusst. Dabei ist das vorrangige Ziel die Berechnung einer Fallzahl für eine nachfolgende Studie. Bevor genauer auf die prospektive, doppelblinde, randomisierte und placebokontrollierte Pilotstudie, die an der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin der Medizinischen Universität Graz durchgeführt wurde, eingegangen wird, werden einige allgemeine Aspekte zur Pathophysiologie des postoperativen Schmerzes, zu Pregabalin und zur Wirkweise des präemptiven Schmerzkonzepts dargelegt. Im Diskussionsteil werden neben den eigenen Ergebnissen die wichtigsten Studien zum Einsatz von Pregabalin zur Reduktion des postoperativen Schmerzes diskutiert.

## 1.1 Postoperativer Schmerz

### 1.1.1 Anatomie und Physiologie

Schmerzhafte oder schädliche Stimuli werden von den freien Enden der peripheren Nerven (primär afferente Neurone) erfasst. Diese freien Enden werden als Nozizeptoren bezeichnet und fungieren als Messfühler. Ihre Aufgabe ist es chemische, mechanische oder thermische Reize am Ort des Stimulus in elektrische Strömungen umzuwandeln, die dann bis zum dorsalen Horn des zentralen Nervensystems weitergeleitet werden.

Nozizeptoren lassen sich in verschiedene Gruppen einteilen, welche unterschiedlich auf die verschiedenen Stimuli reagieren [15-16].

- Die markscheidenhaltigen A $\delta$ -Faser Nozizeptoren sind darauf spezialisiert, sowohl mechanische als auch thermische Schmerzen zu erfassen und eine schnelle (bis 120m/s) scharfe Schmerzantwort zu geben. Diese Antwort wird als „erster Schmerz“ bezeichnet.
- Die C-Faser Nozizeptoren sind von keiner Markscheide umgeben und reagieren auf starke mechanische, thermische und/oder chemische Reize. Sie verursachen eine verzögerte (ca. 2 m/s) brennende Schmerzwahrnehmung, welcher als „zweiter Schmerz“ bezeichnet wird.

Im dorsalen Horn werden die Schmerzsignale von den zentralen Enden der Nozizeptoren auf sekundäre nozizeptive Neuronen übertragen. Auch hier gibt es zwei Klassen von Neuronen, die die Schmerzantwort weiterleiten.

- Die nozizeptiven-spezifischen (NS) Neuronen reagieren nur auf Signale von den A $\delta$ - und C-Faser Nozizeptoren.
- Die wide-dynamic-range (WDR) Neuronen sind sensibel für Impulse sowohl von A $\beta$ - Fasern (z. B. Berührung) als auch A $\delta$ - und C-Fasern Nozizeptoren.

Eine Reihe von exzitatorischen Substanzen ist bei der Übertragung von nozizeptiven Signalen zum dorsalen Horn involviert (z. B. Aspartat, Glutamat und Substanz P, die an den N-Methyl-D-Aspartat (NMDA) und Alpha-Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isloxazole-Propionsäure (AMPA) Rezeptoren angreifen) [16-17].

Im Rückenmark kommt es einerseits zu Reflexverschaltungen, die eine Fluchtbewegung auslösen. Dabei wird der Schmerz noch nicht bewusst wahrgenommen (z. B. Zurückziehen der Hand, bevor die Herdplatte als heiß erkannt wird). Andererseits gelangt über den Vorderseitenstrang (Tractus spinothalamicus) die Information schließlich in das Gehirn. In

der Großhirnrinde (Kortex) wird der Schmerz bewusst gemacht und im limbischen System emotional bewertet [18].

Zusammenfassend kommt es durch den Input an den Nozizeptoren zu reflexartigem Zurückweichen, zur Erhöhung des Wachzustandes sowie zu emotionalen, autonomen und neurohumeralen Antworten [19].

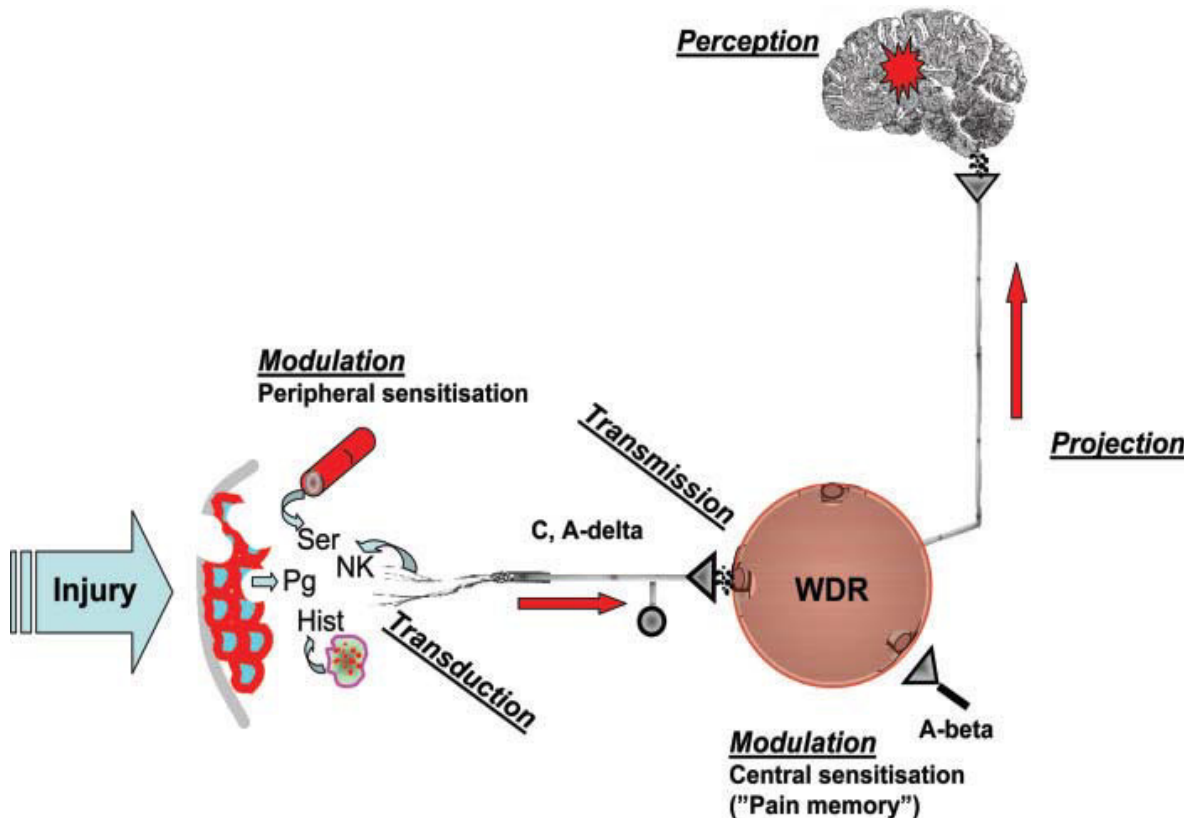
### **1.1.2 Entstehung von postoperativen Schmerzen**

Abhängig von der Schwere der Verletzung verursachen externe Stimuli Schmerzen, wobei es nicht notwendigerweise zu einem Gewebsschaden kommen muss. Beispielsweise tritt bei einer Nozizeptor-Aktivierung ohne Gewebsverletzung ein gleichmäßiges und angemessenes Verhältnis zwischen Stimulus und Schmerzreaktion auf. Wenn schließlich der Reiz an Intensität verliert, verschwindet die Schmerzempfindung, ohne dabei eine bleibende Spur im nozizeptiven System zu hinterlassen.

Ganz anders verhalten sich Stimuli, die mit einer Gewebsschädigung assoziiert sind. Durch die Verletzung kommt es zu einer Reihe von Veränderungen und Modulationen der peripheren und auch zentralen Schmerzbahnen (Abbildung 1). An den peripheren Nervenenden wird durch das Trauma eine entzündliche Reaktion entfacht, wodurch es zur Ausschüttung von Schmerz fördernden Substanzen (z. B. Substanz P, Prostaglandine, Serotonin, Bradykinin und Histamine) kommt. Durch die abgegebenen Mediatoren kommt es zu einer peripheren Sensibilisierung der Nozizeptoren und dadurch zu einer abgeänderten Weitergabe und verstärkten Fortleitung von nozizeptiven Impulsen zum ZNS. Das Bombardement von Schmerzsignalen der Nozizeptoren auf die NS- und WDR-Neuronen im dorsalen Horn führt zu einer ausgeweiteten Empfindlichkeitsveränderung der Neuronen. Durch diesen Vorgang kommt es zu einer zentralen Sensibilisierung der zum ZNS laufenden Schmerzbahnen. Signale der A $\delta$ - und C-Fasern werden dabei verstärkt wahrgenommen (Hyperalgesie) und Impulse der A $\beta$ -Fasern werden anstelle von Berührung als Schmerz empfunden (Allodynie). Die zentrale Sensibilisierung kann den Stimulus, der die Signale erzeugt, überdauern und dadurch zur Entstehung eines „Schmerzgedächtnisses“ beitragen [16-18].

Ein weiterer wichtiger Faktor, der im Rahmen eines operativen Eingriffs zum Auftreten postoperativer Schmerzen führt, ist die direkte Nervenverletzung. Bei einer Läsion von Neuronen beginnen sowohl die beschädigten als auch ihre unmittelbar benachbarten unversehrten Nervenfasern spontan Aktionspotentiale auszulösen. Dies wird durch eine plötzlich vermehrte oder neuartige Expression von Natrium-Kanälen mit veränderter

Transportkapazität bewirkt [20]. Dadurch entstehen Schrittmacher-ähnliche Aktivitäten, die damit zum Auftreten von Schmerzen und zur Entwicklung einer zentralen Sensibilisierung der Schmerzbahnen beitragen. Die Folge ist wiederum Hyperalgesie und taktile Allodynie [3].



**Abbildung 1** Schematische Darstellung zur Entstehung von postoperativen Schmerzen. Bilderklärung siehe Kapitel: 1.1.2. Entstehung von postoperativen Schmerzen. Ser = Serotonin, NK = Neurokinin, Hist = Histamin, Pg = Prostaglandin, WDR = wide-dynamic-range Neuronen. Aus: Dahl, J.B. and S. Moiniche, *Pre-emptive analgesia*. Br Med Bull, 2004. 71: p. 13-27.

### 1.1.3 Primäre und sekundäre Hyperalgesie

Man unterscheidet 2 Arten von Hyperalgesie [21-22]:

- Primäre Hyperalgesie beschreibt eine verstärkte Schmerzempfindlichkeit auf sowohl mechanische als auch thermische Stimuli direkt im verletzten Gewebe.
- Als sekundäre Hyperalgesie wird eine verstärkte Schmerzwahrnehmung auf lediglich mechanische Reize im unverletzten, die Wunde umgebenden Gewebe bezeichnet.

Primäre Hyperalgesie entsteht hauptsächlich durch eine gesteigerte Empfindlichkeit der primär afferenten Nozizeptoren (periphere Sensibilisierung). Experimentell konnte gezeigt werden, dass die A $\delta$ - und C-Faser Nozizeptoren durch eine Inzision sensibilisiert werden und dass die Umwandlung von mechanisch unempfindlich stillen A $\delta$  Nozizeptoren zu

mechanisch aktiven Fasern wesentlich zur Entstehung und Aufrechterhaltung von primärer Hyperalgesie beiträgt [23-24]. Die wichtigsten Mechanismen, die zur Sensibilisierung der peripheren Nozizeptoren führen, sind: Ischämie, lokale Azidose und die gesteigerte Freisetzung von Mediatoren [25]. Zudem trägt eine deutliche Entzündungsreaktion zur Entstehung von primärer Hyperalgesie bei [22]. Sekundäre Hyperalgesie entsteht nach einer chirurgischen Inzision durch ein gesteigertes Ansprechen von Neuronen des dorsalen Horns auf gegebene periphere Inputs (zentrale Sensibilisierung) [21]. In der Folge kommt es zu einer sekundären – die Wunde umgebenden – Hyperalgesie, da die Funktion von unbeteiligten sensorischen Fasern durch die zentrale Sensibilisierung des dorsalen Horns ebenfalls beeinflusst wird [26]. In etlichen klinischen Studien mit Freiwilligen und Probanden konnte gezeigt werden, dass nach Inzision sowohl primäre mechanische und thermische Hyperalgesie als auch sekundäre mechanische Hyperalgesie entstehen [27-29]. Zusammenfassend scheinen beide Arten der Sensibilisierung (primär und sekundär) wichtige Rollen bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von postoperativen Schmerzen zu spielen. Aber trotz aller Bemühungen gibt es immer noch unerforschte Mechanismen, die zur Hypersensitivität (Hyperalgesie und Allodynie) beitragen könnten [22]. Die Unterscheidung zwischen primärer und sekundärer Hyperalgesie ist für diese Studie von großer Bedeutung, weil alle an der Studie teilnehmenden Patienten auf das Bestehen von sekundären Hyperalgesie- und Allodyniezonen untersucht werden. Anhand der Ergebnisse kann in weiterer Folge auf die Wirkweise und Effektivität von Pregabalin bei der Bekämpfung des postoperativen Schmerzes, der Verhinderung von zentralen Sensibilisierungsprozessen und damit auch der Entwicklung von persistierenden Schmerzen geschlossen werden.

#### **1.1.4 Klinische Bedeutung und klinischer Ansatzpunkt**

Da ein operatives Unterfangen immer mit einer Gewebsschädigung verbunden ist, kommt es neben dem nozizeptiven Schmerz auch zu einer entzündlichen Schmerzreaktion. Der inflammatorische Schmerz ist durch eine Überempfindlichkeit im Wundbereich (primäre Hypersensitivität) und umliegenden Gewebe (sekundäre Hypersensitivität) charakterisiert [22]. Wie bereits beschrieben, kommt es durch Veränderungen in den Nozizeptoren, die durch die Entzündungsreaktion bewirkt werden, zum Entstehen von Hyperalgesie und Allodynie. Beides klingt gewöhnlicherweise wieder ab, sobald der krankhafte Prozess kontrolliert wird. Bei manchen Patienten können allerdings die durch die Entzündung hervorgerufenen Modulationen im nozizeptiven System zu irreversiblen Modifikationen

führen. Diese Modifikationen sind dauerhafte Veränderungen im Bereich der Transmitter-, Rezeptor- oder Ionen-Kanal-Expression und/oder der Struktur, der Konnektivität sowie dem Fortbestand von Neuronen [19]. Durch diese Veränderungen kann es schließlich zum Auftreten neuropathischer Schmerzen kommen. Da also neben nozizeptiven auch inflammatorische und neurogene Mechanismen eine Rolle spielen, kann der postoperative Schmerz als eine Art vorübergehender, reversibler „neuropathischer Schmerz“ charakterisiert werden [3, 9].

Die effektivste Weise, dem beschriebenen zentralen Sensibilisierungsprozess entgegen zu wirken, wäre, alle Schmerzsignale zu blockieren, die bei einer chirurgischen Inzision bis zum Wundverschluss entstehen. Da dies naturgemäß nicht möglich ist, sind in den letzten Jahrzehnten verschiedenste perioperative Schmerzregime entwickelt worden. Dabei ist lange Zeit das Hauptaugenmerk auf die gewöhnlichen „antinozeptiven Medikamente“ gelegt worden, die vor allem den afferenten Input sowohl von intaktem als auch traumatisiertem Gewebe reduzieren (z. B. NSAR). Ein neuer vielversprechender Ansatz ist die präemptive Gabe, also die Verabreichung einer Substanz vor Beginn der operativen Intervention, von antihyperalgetischen Wirkstoffen wie Pregabalin und Gabapentin. Sie haben keinen Effekt auf die Nozizeption, sondern reduzieren die Hyperexzitabilität der Neuronen im dorsalen Horn. Dies bedeutet, dass antihyperalgetische Medikamente nur dann wirken, wenn es zu einer Sensibilisierung der nozizeptiven Leitungen gekommen ist, wie dies aufgrund der Gewebeerletzung oder Entzündung während einer Operation zu erwarten ist [9, 30].

### **1.1.5 Bisherige Erfahrungen mit Pregabalin**

Präklinische Studien der letzten Jahre haben eindrucksvoll gezeigt, dass eine chirurgische Inzision in einer Rattenpfote zu ausgedehnter thermischer und mechanischer Hyperalgesie führt (als Zeichen einer peripheren und zentralen Sensibilisierung) und dass diese Veränderungen durch die Antikonvulsiva Pregabalin und Gabapentin reduziert werden können [31-32]. Ähnliches wird auch in Studien verdeutlicht, wo mit Hilfe von entzündlichen Schmerzmodellen die Wirkung von Gabapentin auf Hyperalgesie und Allodynie bei Freiwilligen untersucht worden ist [33-34]. Erste Erfolge zeigen auch klinische Studien mit Pregabalin [35-45] und Gabapentin [46-50] (sowie zahlreiche weitere Gabapentin-Studien) hinsichtlich der Reduktion von postoperativen Schmerzen. Die vielversprechenden Ergebnisse der bisher veröffentlichten Pregabalin-Studien werden im Diskussionsteil noch genauer besprochen.

Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass die Sensibilisierung der Neuronen im dorsalen Horn ein sehr wichtiger Mechanismus während der ersten Tage und Wochen nach der Operation darstellt und dass sowohl Pregabalin als auch Gabapentin aufgrund ihrer speziellen pharmakodynamischen Eigenschaft als potente antihyperalgetische Medikamente in Betracht gezogen werden können [9]. Gemäß Dahl et al. und Field et al. sind diese antihyperalgetischen Substanzen deswegen so interessant für die postoperative Therapie, da sie die Hoffnung vermitteln „pathologischen Schmerz“ blockieren zu können, während physiologischer Schmerz als eine Art Schutzfunktion erhalten bleibt [9, 31].

## **1.2 Pregabalin**

### **1.2.1 Definition**

Pregabalin (S-[+]-3-Isobutyl-GABA) ist 1990 als Nachfolgesubstanz von Gabapentin (1-[Aminomethyl] Cyclohexanessigsäure) synthetisiert worden [51]. Dabei handelt es sich um einen Arzneistoff aus der Gruppe der Antikonvulsiva, welcher zur Behandlung der Epilepsie, von neuropathischen Schmerzen und bei generalisierten Angststörungen eingesetzt wird.

### **1.2.2 Einsatzgebiet und Zulassung**

Ursprünglich wurde Pregabalin als Zusatztherapeutikum zur Behandlung von partiellen epileptischen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung entwickelt [51]. Forschungsarbeiten der letzten Jahrzehnte zeigten jedoch, dass Antikonvulsiva sehr effektiv die Entwicklung und Ausbreitung neuropathischer Schmerzen hemmen [52-56]. Pregabalin sowie dessen Vorläufersubstanz Gabapentin stellten ihre Effektivität in mehreren tierexperimentellen Versuchen [31-32, 57-58] und zahlreichen qualitativ-hochwertigen randomisierten klinischen Studien [59-61] unter Beweis. Im Juni 2004 wurde daher durch die Europäische Kommission Pregabalin (Lyrica™, Pfizer, New York City, NY) zur Behandlung von peripheren neuropathischen Schmerzen und als Zusatztherapie bei der Behandlung von partiellen epileptischen Anfällen zugelassen. Dabei stützte sich die Empfehlung der EMEA auf insgesamt 10 Studien zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen und auf 7 Studien zur Therapie von partiellen Krampfanfällen [62]. Aufgrund seiner zusätzlichen Angst lösenden und Schlaf modulierenden Eigenschaft wurde Pregabalin schließlich im März 2006 durch die Europäische Kommission für die

Behandlung von generalisierten Angststörungen zugelassen [63-66]. Derzeit gibt es zahlreiche Bestrebungen dank erster vielversprechender Ergebnisse Pregabalin als Zusatzmedikation zur Behandlung von postoperativen Schmerzen zu etablieren [35-45].

### 1.2.3 Pharmakodynamik

Obwohl Pregabalin wie seine Vorgängersubstanz Gabapentin als GABA-Rezeptoragonist entwickelt wurde, kommt es bei der Applikation zu keiner Interaktion mit dem GABA-A und GABA-B Rezeptor [67]. Beide Substanzen interagieren an derselben Bindungsstelle [68], wobei Pregabalin ein aus klinischer Sicht besseres pharmakologisches Profil aufweist. Sein Hauptangriffspunkt scheint die Alpha2-Delta1-Untereinheit der präsynaptischen spannungsabhängigen Kalziumkanäle zu sein (Abbildung 2) [69], die auf peripheren Afferenzen und zentralen (spinalen und supraspinalen) Neuronen lokalisiert sind [70-71]. Bei Aktivierung der Kanäle kommt es zu einem vermehrten intrazellulären Einstrom von Kalzium und nachfolgend zu einer vermehrten Freisetzung bestimmter exzitatorischer Neurotransmitter (Glutamat, Noradrenalin, Serotonin, Dopamin und Substanz P) [67]. Durch Bindung von Pregabalin an die Alpha2-Delta1-Untereinheit wird der Kalzium-Einfluss an den Nervenenden reduziert, wodurch die Abgabe der Neurotransmitter von den primär afferenten Nervenfasern an die Schmerzbahnen vermindert wird [72-73]. Auf diese Weise kommt es zu einer verminderten Stimulation von postsynaptischen Rezeptoren und damit zur Hemmung der zentralen neuronalen Erregung. Pregabalin besitzt dabei verglichen mit seiner Vorläufersubstanz Gabapentin eine 6-fach höhere Bindungsaffinität zu den Rezeptoren [74].

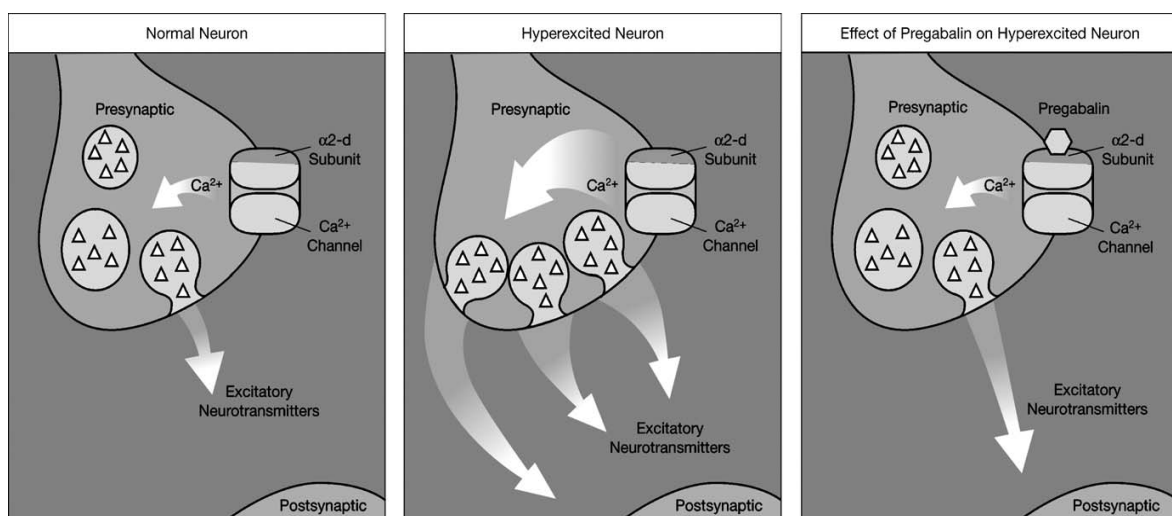
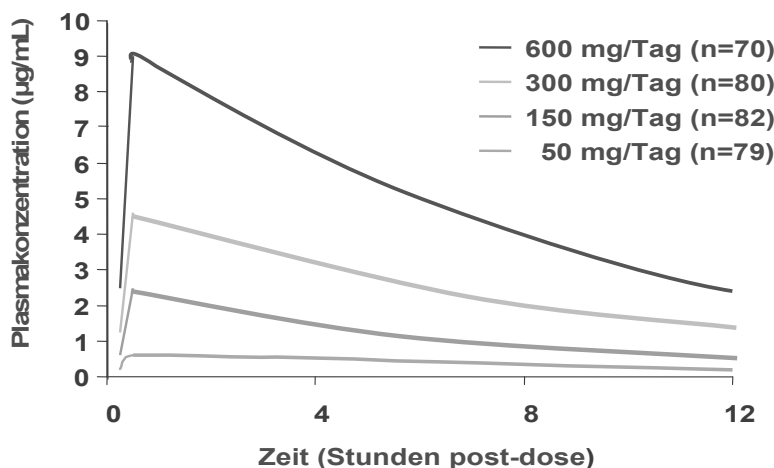


Abbildung 2 Der vor kurzen entdeckte Wirkmechanismus von Pregabalin. Copyright: Pfizer.

Im Gegensatz zu anderen Kalzium-Kanal modulierenden Medikamenten wie z.B. Dihydropyridine (Verapamil) hat Pregabalin keinen Einfluss auf den arteriellen Blutdruck oder die kardiale Funktion, da beide Substanzen an jeweils andere molekulare Untergruppen von Kalzium-Kanälen binden [11].

### 1.2.4 Pharmakokinetik

Anders als bei Gabapentin erfolgt die Aufnahme von Pregabalin im Gastrointestinaltrakt dosisunabhängig und kann damit auch bei höheren Dosierungen nicht abgesättigt werden. Pregabalin besitzt ein pharmakokinetisch lineares Profil (Abbildung 3) und wird von gesunden Probanden schnell absorbiert, und zwar mit maximalen Blutkonzentrationen nach 1 h (im Gegensatz dazu erreicht Gabapentin erst nach 2 – 3 Stunden seine maximale Konzentration). Die durchschnittliche Bioverfügbarkeit von Pregabalin übersteigt 90 Prozent und ist dosisunabhängig. Die hohe Bioverfügbarkeit und lineare Pharmakokinetik weisen ein für den klinischen Alltag gut voraussagbares und einfach einsetzbares Profil auf [75]. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 5,5 bis 6,7 Stunden und ist ebenfalls unabhängig von Dosis und wiederholter Gabe. Im Gegensatz zu Gabapentin reicht eine zweimalige Gabe zum Erhalt eines konstanten Blutspiegels aus [11].



**Abbildung 3** Das pharmakokinetisch lineare Profil von Pregabalin. Copyright: Pfizer.

Gemäß einer aktuelleren Abhandlung von Gilron aus dem Jahr 2007 liegen die größten Vorteile von Pregabalin und seiner Vorläufersubstanz Gabapentin im Fehlen eines hepatischen Metabolismus und im Nichtauftreten von pharmakokinetisch relevanten Medikamenten-Medikamenten Interaktionen [13].

Pregabalin wird fast vollständig (zu 98 Prozent der absorbierten Dosis) unverändert im Urin ausgeschieden. Die Pregabalin Clearance ist bei Patienten mit beeinträchtigter

Nierenfunktion reduziert. Es wird daher eine 50 prozentige Reduzierung der Pregabalin-Dosis bei Patienten empfohlen, die eine Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 60 ml/min aufweisen, verglichen mit Patienten, die eine Kreatinin-Clearance von > 60 ml/min haben [76].

Die bisher in Studien erprobten und tolerierten Dosen von Pregabalin reichen von 150 bis 600 mg/Tag. Höhere Gaben sind bisher noch nicht klinisch getestet worden [13].

### 1.2.5 Unerwünschte Wirkungen

Pregabalin gilt allgemein als sicheres Medikament und wird generell gut vertragen. Nebenerscheinungen treten dosisabhängig auf und sind in der Regel leicht bis mäßig und vorübergehend. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Schläfrigkeit, Schwindel, Ataxie und periphere Ödeme [77]. In der Übersichtsarbeit von Gajraj werden zusätzlich Kopfschmerzen, Gewichtszunahme, trockener Mund und verschwommenes Sehen als unerwünschte Begleiterscheinungen beschrieben (Tabelle 1) [11]. Darüber hinaus gibt es Fallberichte zum vereinzelt Auftreten von Myoklonus [78] und Asterixis [79] und in einem einzigen Fall wird ein Ödem im Corpus Callosum nach abruptem Stopp der Pregabalin-Gabe beschrieben [80].

Somnolenz	29,2
Schwindel	22,2
Trockener Mund	9,1
Verschwommen Sehen	6,4
Periphere Ödeme	6,1
Gewichtszunahme	5,6
Konzentrationschwäche	5,4

**Tabelle 1** Inzidenz von Nebenwirkungen nach Pregabalin-Einnahme.

Alle Werte sind in Prozent angegeben. Aus: Gajraj, N.M., Pregabalin: its pharmacology and use in pain management. *Anesth Analg*, 2007. **105**(6): p. 1805-15.

## 1.3 Präemptive Analgesie

### 1.3.1 Definition

Als präemptive Analgesie wird eine medizinische Behandlung durch Gabe von Analgetika und Koanalgetika bezeichnet, die bereits vor dem chirurgischen Eingriff begonnen wird, um Schmerzen und zentrale Sensibilisierungsprozesse zu verhindern (Definition von z.B. Simonnet) [81-82].

Von einigen Autoren ist der Begriff in den letzten Jahren noch genauer definiert worden. So sprechen Kissin und Katz nur dann von „präemptiver Analgesie“, wenn die Behandlung

vor der Operation verabreicht und nicht in die postoperative Periode hineinreicht [83-84]. Ist dies nicht der Fall, sollte man gemäß Kissin besser von „präventiver Analgesie“ sprechen [83]. Moiniche et al. haben den Begriff „protektive Analgesie“ geprägt, wonach weniger der Zeitpunkt der Behandlung, sondern vielmehr der Zweck nämlich Prävention von Schmerz-Überempfindlichkeit eine Rolle spielt [85]. Auf diese feinen Unterschiede soll in dieser Arbeit nicht weiter eingegangen werden, so dass fortan immer von präemptiver Therapie gesprochen wird und damit ganz allgemein die Definition von Simonnet gemeint ist.

### **1.3.2 Ziele der präemptiven Therapie**

Gemäß Grape et al. lassen sich die Ziele der präemptiven Behandlung in 3 Hauptpunkte zusammenfassen [81]:

1. Abschwächung von akutem Schmerz nach Gewebeschädigung
2. Verhinderung von Schmerz-induzierten pathologischen Modulationen des zentralen Nervensystems
3. Hemmung der Fortdauer von postoperativem Schmerz und damit der Entwicklung des chronisch-persistierenden Schmerzes

### **1.3.3 Pharmakologische Wirkweise und Möglichkeiten**

Präemptive Medizin ist somit eine antinozeptive Therapie, deren Ziel es ist, sowohl periphere als auch zentrale Sensibilisierungsprozesse zu verhindern (*siehe auch Kapitel: 1.3.2 Ziele der präemptiven Therapie*). Dadurch wird die Verstärkung von Schmerzsensationen abgeschwächt und/oder im Idealfall völlig verhindert. So können das ZNS vor den deletären Folgen der schädigenden Stimuli und die Patienten vor der daraus folgenden Hyperalgesie, Allodynie und Schmerzchronifizierung geschützt werden. Die Behandlung kann dabei auf die Peripherie, an die Inputs der sensorischen Neuronen, oder auf das ZNS durch Hemmung der Hyperexzitabilität abzielen, wobei Einzelne oder Kombinationen von Analgetika kontinuierlich oder intermittierend eingesetzt werden können [17].

Die Bandbreite der bisher zur präemptiven Therapie eingesetzten Analgetika und Narkoseverfahren umfasst: regionale Nervenblockaden, epidurale und spinale Anästhesieverfahren, NSAR, Opioide, NMDA-Rezeptor Antagonisten (v.a. Ketamin und

Dextrometorphan), Alpha2-Rezeptor Antagonisten (Clonidin) und die Antikonvulsiva Gabapentin sowie Pregabalin [17].

#### **1.3.4 Die präemptive Rolle Pregabalins bei akuten postoperativen Schmerzen**

Pregabalin scheint aufgrund seiner besonderen pharmakodynamischen Wirkweise als potentes, präemptiv zu verwendendes Antihyperalgetikum in Frage zu kommen. Daher sind in den letzten Jahren große Anstrengungen unternommen worden, um positive Auswirkungen auf den postoperativen Schmerzverlauf nachzuweisen. Dies zeigt beispielsweise die Fülle der in den letzten Jahren publizierten Übersichtsartikeln und Metaanalysen zum Thema präemptive Gabe von Pregabalin und postoperativer Schmerz [9-14, 86].

Die beiden neusten hierzu erschienen Analysen von Moore et al. und Dauri et al. jeweils aus dem Jahr 2009 kommen dabei jedoch zu unterschiedlichen Schlussfolgerungen [14, 86]. Während Moore et al. zum Ergebnis kommen, dass „es keinen eindeutigen Beweis für einen vorteilhaften Effekt von Pregabalin bei akuten postoperativen Schmerzen gibt“, schlussfolgern Dauri et al., dass beide „Gabapentin und Pregabalin effektiv bei der Reduktion von Schmerzen und dem Opioidverbrauch nach Operationen verglichen mit Placebo sind“. Diese letztere positive Schlussfolgerung wird auch von den fünf älteren Analysen geteilt [9-13], wobei sich die Folgerungen in drei [9-10, 12] der fünf Arbeiten allerdings nur auf eine einzelne Pregabalin-Studie [35] beziehen.

Doch trotz teils unterschiedlicher Ergebnisse und widersprüchlicher Meinungen gibt es weiterhin große Bemühungen den präemptiven Effekt von Pregabalin zu belegen, da dieser Ansatz einen der erfolgversprechendsten Wege zur Vermeidung von akuten und auch chronischen Schmerzen nach Operationen darstellt. Weiterhin fehlen zahlreiche Daten zu Fragen der Dosierung, der geeigneten Anwendung und zum unbedenklichen Einsatz, um eine evidenzbasierende Empfehlung im präemptiven Setting aussprechen zu können [13-14].

## 2 Fragestellung

Die Hypothese dieser prospektiven, doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Pilotstudie lautet, dass die einmalige orale Gabe von Pregabalin 300 mg 1 h präoperativ im Vergleich zu Placebo zu einem signifikant geringeren Auftreten bzw. geringerer Ausbreitung von Allodynie- bzw. Hyperalgesiezonen (primäre Zielgröße) und zu einer niedrigeren Inzidenz an Nebenwirkungen (sekundäre Zielgröße) nach einer transperitonealen Nephrektomie führt.

Die Nullhypothese lautet, dass kein signifikanter Unterschied im Auftreten bzw. der Ausbreitung der Allodynie- und Hyperalgesiezonen zwischen der Placebo- und der Pregabalin 300 mg-Gruppe besteht.

### **3 Material und Methoden**

Die Studie wurde während des Zeitraums März 2009 bis Dezember 2009 an der Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin Graz durchgeführt. Die Planung und Ausführung der Studie entsprach den Vorgaben für Good Clinical Practice (GCP) und wurde im Vorhinein von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt. Das Design und die Beschreibung der Studie wurden gemäß dem Consolidated Standards of Reporting Clinical Trials (CONSORT) Statement abgefasst [87].

#### **3.1 Patientenrekrutierung**

Es wurden im besagten Zeitraum insgesamt 20 Patienten beiderlei Geschlechts, die sich einer elektiven transperitonealen Teil- oder Gesamtnephrektomie unterziehen mussten, in die Studie eingeschlossen. Vor Beginn der Studie erhielten alle Patienten eine mündliche Aufklärung bezüglich der Vorgehensweise durch einen an der Studie beteiligten Anästhesisten sowie einen schriftlichen Aufklärungsbogen zum Durchlesen und nur die, die eine datierte Einverständniserklärung unterschrieben, wurden ins Studienprotokoll aufgenommen. Bei gebärfähigen Patientinnen wurde vor der Teilnahme ein Schwangerschaftstest durchgeführt, wobei nur Patientinnen mit negativem Ergebnis eingeschlossen wurden. Es wurden nur Patienten in die Studie aufgenommen, die alle Einschlusskriterien erfüllten und wo in keiner Weise eine körperliche Gefährdung durch die Einnahme von Pregabalin zu erwarten war (siehe Ausschlusskriterien). Die detaillierten Ein- und Ausschlusskriterien, die zu einer Aufnahme in die Studie führten, sind in der Tabelle 2 zusammengefasst.

**Tabelle 2** Ein- Ausschlusskriterien

<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mind. 18 Jahre alt</li> <li>• Mehr als 40 kg schwer</li> <li>• ASA 1-3</li> <li>• Geeignet für PCA (Compliant, kreislaufstabiler Patient mit Verständnis für das Therapiekonzept und ohne Schlafapnoe oder Sucht in der Anamnese)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bekannte Allergie, Überempfindlichkeit oder Kontraindikationen gegen Pregabalin, Morphin, NSAR/Coxibe</li> <li>• Kreatinin &gt;2.0 mg/dl</li> <li>• Leberenzyme (größer als der dreifach erhöhte obere Grenzwert)</li> <li>• Peptisches Ulcus in der Anamnese</li> <li>• Hämorrhagische Diathese</li> <li>• KHK</li> <li>• Zeichen einer zerebrovaskulären Ischämie</li> <li>• Asthma bronchiale</li> <li>• Opiatabusus in der Anamnese</li> <li>• Laufende Therapie mit retardierten Opioiden</li> <li>• Anfallsleiden</li> <li>• Schwangerschaft</li> <li>• Teilnahme an einer anderen Studie</li> <li>• Fehlende Compliance</li> </ul>

### **3.2 Studiendesign**

Eine Stunde vor Operationsbeginn bekamen die Patienten die Studienmedikation (Pregabalin 300 mg oder Placebo, identisch in Größe, Form und Farbe) zusammen mit der üblichen Prämedikation (7,5 mg Midazolam) per os verabreicht. Anschließend wurde die geplante transperitoneale Nephrektomie ohne Infiltration im Wundgebiet durch ein Lokalanästhetikum von einem an der Studie unbeteiligten Chirurgen durchgeführt. Die Vollnarkose wurde mit 100 µg Fentanyl, 1,5 - 2,5 mg/kg Propofol und 0,6 mg/kg Rocuronium eingeleitet und mit 0,5 - 1,3 MAC Sevofluran aufrechterhalten. Als intraoperativ verabreichtes Analgetikum wurde 0.1 - 1.0 µg/kg/min Remifentanyl i.v. verwendet.

Da aufgrund der Operation in den ersten postoperativen Stunden mit einer reduzierten Nierenleistung und damit eingeschränkten renalen Abbaurate der Morphinmetabolite Morphin-3-Glucuronid (M3G) und Morphin-6-Glucuronid (M6G) zu rechnen war [88-89],

bekamen die Patienten im Aufwachraum jeweils eine intravenöse PCA (patient controlled analgesia)-Pumpe mit Piritramid (Dipidolor<sup>TM</sup>, Janssen-Cilag Pharma, Wien, Österreich) installiert. Die PCA-Pumpe mit Piritramid (90 mg Piritramid + 78 ml NaCl 0.9% = 1 mg Piritramid/ml) wurde mit folgenden Einstellungen aktiviert: Einzeldosis 0,02 mg/kg Normalgewicht (Körpergröße minus 100, bzw. Realgewicht, falls dieses unter dem Normalgewicht liegt); Sperrzeit 10 Minuten; 4-Stundenmaximum 0,3 mg/kg. Die PCA-Pumpe wurde postoperativ für 48 Stunden belassen. Während dieser Zeit durfte kein zusätzliches Analgetikum appliziert werden. Im Falle von starken Schmerzen, die nicht durch die PCA-Pumpe adäquat kontrolliert werden konnten, durfte der Patient nach Rücksprache mit der Studienleitung aus der Studie ausgeschlossen und alternativ behandelt werden.

### **3.3 Verblindung und Randomisierung**

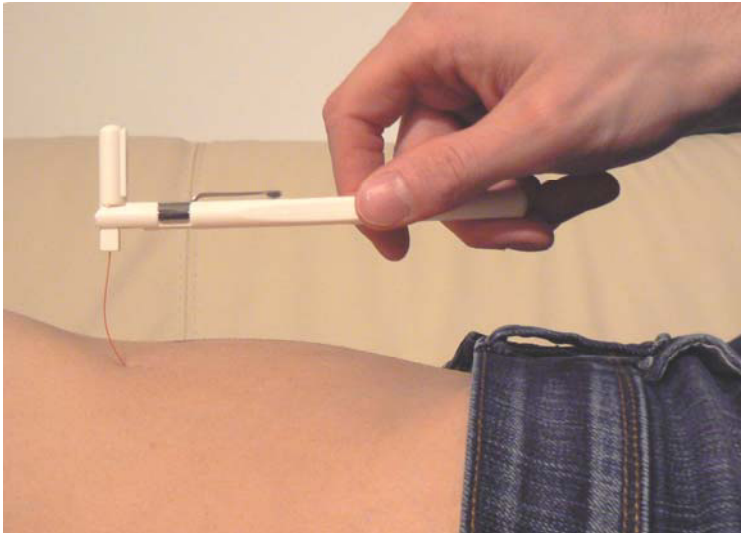
Die Studie wurde doppelblind, randomisiert und placebokontrolliert durchgeführt. Die Studienmedikation wurde vor Beginn der Studie in einer Apotheke vorbereitet, indem entweder Pregabalin 300 mg oder das Placebo jeweils in eine identische Kapsel gefüllt wurde. Diese Kapseln wurden daraufhin in undurchsichtigen Umschlägen verpackt, denen nach dem Zufallsprinzip (computergeneriert) Studiennummern von 1 bis 20 zugeordnet wurden. Die Studienteilnehmer bekamen in der Reihenfolge ihrer Rekrutierung Nummern zugeteilt, wobei sie randomisiert einer der beiden Behandlungsgruppen zugeordnet waren: Pregabalin 300 mg (Pregabalin-Gruppe) und Placebo (Placebo-Gruppe). Eine Stunde vor der Operation und gemäß ihrer Gruppe erhielten sie der Nummer entsprechend einen Umschlag mit der jeweiligen Studienmedikation. Damit es zu keiner vorzeitigen Entblindung aufgrund des sedierenden Effekts von Pregabalin kommen würde, wurden alle Patienten mit Midazolam 7,5 mg prämediziert. Am gesamten Verblindungsprozess wirkten ausschließlich Personen mit, die nicht an der Studie beteiligt waren.

### **3.4 Prüfung der Zielgrößen**

#### **3.4.1 Organisation und Zeitplan**

Die Prüfung der primären Zielgrößen, nämlich das Auftreten bzw. die Ausbreitung von Allodynie- bzw. Hyperalgesiezonen, erfolgte in zwei Schritten.

Vor der Operation wurde jeder Patient mit Hilfe von von-Frey-Filamenten im rechten oder linken Flankenbereich je nach bevorstehender Operation vermessen. Dies diente der Ermittlung eines Ausgangs- und Vergleichswertes für die potentielle Schmerz-Sensitivität im Operationsbereich (Abbildung 4).



**Abbildung 4** Bestimmung der Schmerz-Sensitivität vor der Operation (Symbolfoto).

Der Untersucher benutzte dazu unterschiedliche von-Frey-Filamente mit aufsteigender Filamentstärke (von 0.008 g bis 300 g). Sobald der Patient den gesetzten Stimulus als schmerzhaft empfand, wurde der ermittelte Wert dokumentiert.

In einem zweiten Schritt erfolgte 48 Stunden nach der Operation noch einmal eine Vermessung mit von-Frey-Filamenten. Dabei ging der jeweilige Untersucher im Wesentlichen gleich wie beim ersten Mal vor. Mit der Ausnahme, dass die Operationswunde mit einem Zentimetermaßband genau vermessen und die Ausbreitung der Hyperalgesiezonen bestimmt wurde. Alle ermittelten Daten wurden exakt im jeweiligen Case-Report-Form (CRF) des Patienten dokumentiert.

Die sekundäre Zielgröße und zwar die Inzidenz von Nebenwirkungen wurde von der den Patienten betreuenden Schwester im PCA-Protokoll dokumentiert, bzw. drei mal täglich im Rahmen der Schmerzvisite abgefragt. Dabei wurden die Symptome Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, trockener Mund, Kopfschmerz, verschwommenes Sehen und Ataxie in den ersten vier Stunden stündlich, den nächsten acht zweistündlich und danach vierstündlich (insgesamt über 48 Stunden) erfasst.

### **3.4.2 Ermittlung der Allodynie- und Hyperalgesiezonen**

Zur Erfassung der Allodynie- und Hyperalgesiezonen um die Operationswunde wurden punktuelle mechanische Stimuli (Semmes-Weinstein Monofilamente, Touch-Test<sup>TM</sup> Sensory Evaluators, North Coast Medical Inc., Morgan Hill, CA) verwendet, wobei man

sich an der Methodik hochwertig publizierter Studien zu diesem Thema orientierte [27, 90-91].

48 Stunden postoperativ vermaß ein Anästhesist die Operationswunde und ermittelte anschließend die Schmerzempfindlichkeit, indem er standardisierte Punkte mechanisch stimulierte, die jeweils 5 cm von der Narbe entfernt waren. Zur Schmerz-Sensitivität gab es pro Patient insgesamt 12 Werte (5 oberhalb und 5 unterhalb der Wunde sowie je einer beim linken und rechten Wundwinkel) zu ermitteln, die im Abstand von ca. 5 cm voneinander angeordnet waren. Zur genauen Diskriminierung der Schmerzempfindlichkeit wurde ein aus 20 Teilen bestehendes von-Frey-Filament-Set verwendet (Abbildung 5).

**Abbildung 5** Das aus 20 Mono-filamenten bestehende Von-Frey-Filament-Set, welches während der Studie verwendet wurde.



Der Untersucher setzte, mit dem kleinsten Filament beginnend, an jedem beschriebenen Punkt einen mechanischen Stimulus. Wenn der Patient diesen als scharfe oder schmerzhaft empfundene Wahrnehmung wahrnahm, wurde der Wert des Filaments in eine Graphik des CRFs übertragen. Nahm der Patient den Reiz noch nicht als solche Empfindung wahr, so wurde der gleiche Test mit dem nächst größerem Filament wiederholt, solange bis der Stimulus und damit die Filamentstärke vom Patienten als schmerzhaft empfunden wurde und einen Messwert ergab. Das 20er Filament, mit dem der höchste mechanische Stimulus (300 g) gesetzt werden konnte, stellte bei der Untersuchung den oberen Grenzwert dar. Kam es zum Einsatz des 20er Filaments, so repräsentierte der erfasste Wert lediglich, dass ein mechanischer Reiz, welcher größer als das vorhergehende 19er Filament (180 g) war, vom Probanden als schmerzhaft empfunden wurde. Zur statistischen Analyse wurden für

jeden Patient die ermittelten Filamentstärken in die entsprechenden Gramm-Äquivalente konvertiert.

In der gleichen Sitzung wurde in einer zweiten Testung die Ausbreitung der Hyperalgesiezonen vermessen. Die Stimulation wurde diesmal standardisiert mit einem 19er Filament (180 g) durchgeführt, wobei sich der Untersucher außerhalb des Bereichs, der vom Patienten als hyperalgetisch empfunden wurde, in Zentimeterschritten auf die Operationsnarbe hinbewegte. Sobald der Stimulus als scharf oder schmerzhaft wahrgenommen wurde, markierte der Anästhesist die Stelle und vermaß die Entfernung zur Wunde. Insgesamt wurden auf diese Weise vom Untersucher 12 Werte (5 oberhalb und 5 unterhalb der Wunde sowie je einer beim linken und rechten Wundwinkel) ermittelt, die gleich wie bei der Schmerz-Sensitivitätsfindung im Abstand von 5 cm voneinander entfernt waren. Alle so ermittelten Werte wurden ebenfalls in eine Graphik des CRFs übertragen, um daraus für jeden Patienten den mittleren hyperalgetischen Abstand zur Wunde berechnen zu können.

### **3.5 Sample-size**

Die Studie wurde von vornherein als Pilotstudie mit 20 Patienten konzipiert, da es bisher noch keine vergleichbaren Daten zum Auftreten von Allodynie- bzw. Hyperalgesiezonen nach präemptiver Applikation von Pregabalin gibt. Durch die Ergebnisse dieser Pilotstudie ist es möglich, die benötigte Fallzahl für eine nachfolgende, größere Studie zu berechnen.

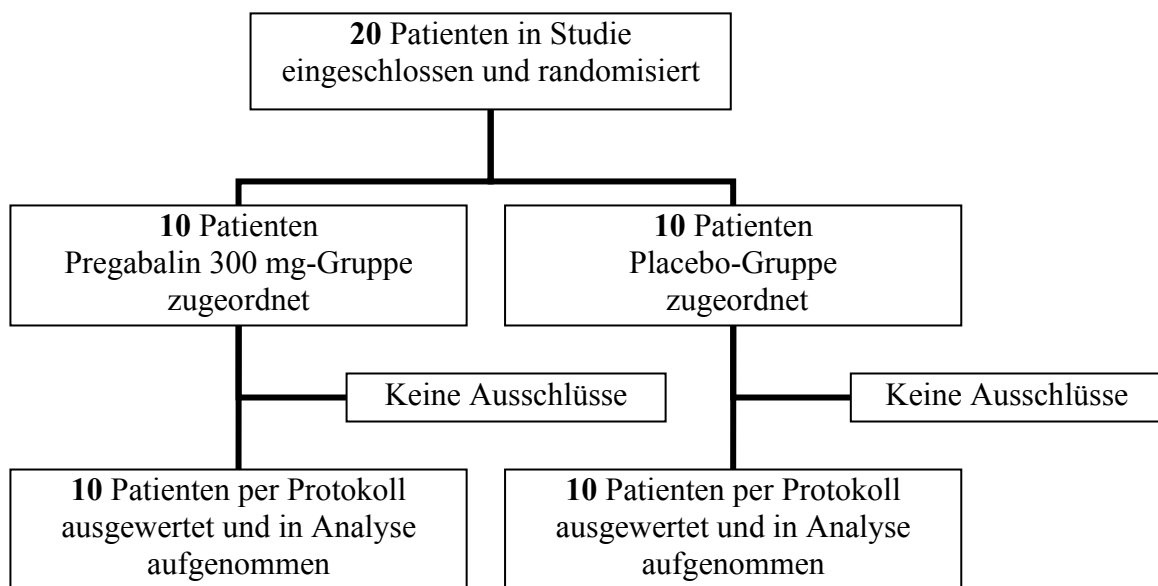
### **3.6 Statistische Methoden**

So wie jeweils erforderlich wurden alle Daten entweder als Median mit oberem und unterem Interquartilsabstand (IQR) oder als Mittelwert mit Standardabweichung (SD) angegeben. Zur Bewertung der Normalverteilung wurde bei allen erhobenen Werten der D'Agostino-Pearson-Test durchgeführt. Bei allen Daten, wo eine Normalverteilung angenommen werden durfte, kam der Student's T-Test zum Einsatz und dort, wo dies nicht der Fall war, wurde der Mann-Whitney U-Test verwendet. Das Signifikanzniveau wurde mit  $\alpha=0,05$  festgelegt. Die statistischen Berechnungen wurden mit NCSS (Version 07.19, NCSS LLC, Kaysville, Utah) durchgeführt.

## 4 Ergebnisse

Im Zeitraum von März 2009 bis Dezember 2009 wurden 20 Patienten in die Studie eingeschlossen. Keiner musste aufgrund eines groben Verstoßes gegen das Protokoll ausgeschlossen werden, so dass alle die Studie erfolgreich beendeten (Abbildung 6). Die statistische Analyse konnte aus diesem Grund per Protokoll ausgewertet werden.

**Abbildung 6** Patientenflussdiagramm



Es gab keine Unterschiede zwischen den demographischen Charakteristika der beiden Studiengruppen. Die Tabelle 3 zeigt die demographischen Daten der Teilnehmer aus der Placebo- und Pregabalin-Gruppe.

**Tabelle 3** Die demographischen Patientendaten.

	Placebo-Gruppe	Pregabalin-Gruppe	
Anzahl der Patienten	10	10	
Geschlecht (m / w)	6 / 4	5 / 5	
ASA I / II / III	1 / 5 / 4	1 / 6 / 3	
	Median (IQR)	Median (IQR)	P-Wert
Alter (Jahre)	60 (52,75 – 64)	56,5 (48,5 – 65,75)	0,820
Größe (cm)	171 (162,25 – 177)	167 (163,25 – 173,5)	0,545
Gewicht (kg)	77 (69,75 – 99,5)	76 (66,0 – 80,25)	0,306

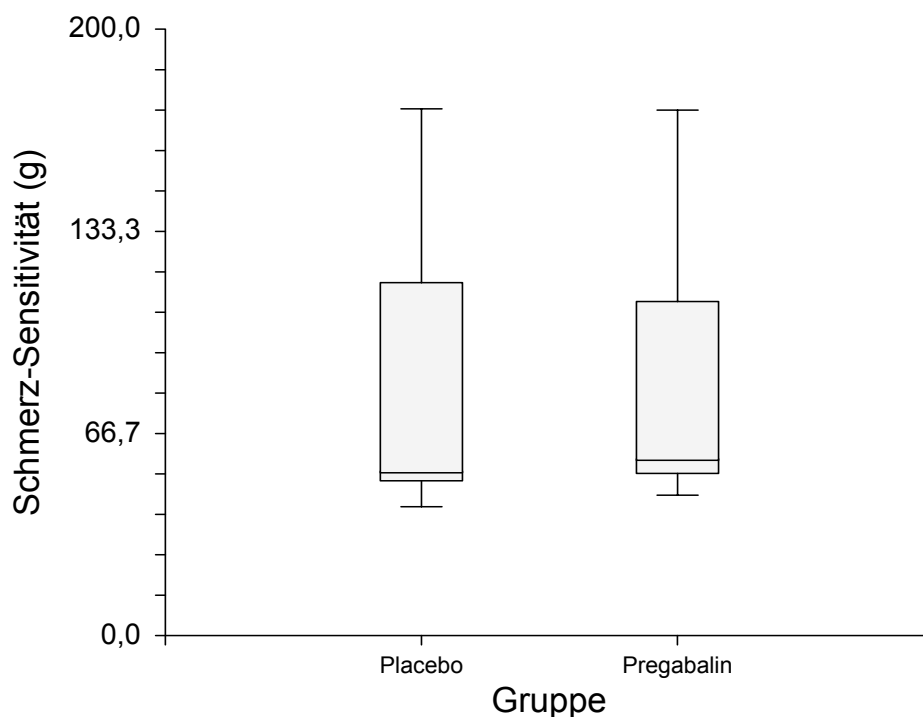
## 4.1 Schmerz-Sensitivität

Zur Beurteilung der Schmerz-Sensitivität wurde in beiden Gruppen ein Differenzwert aus den gemittelten Daten für Schmerz-Sensitivität vor Operation und denen nach 48 Stunden gebildet. Die statistische Analyse dieser Werte ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (p-Wert = 0,489). Patienten der Placebo-Gruppe wiesen mittlere Differenzwerte von 64,52 g ( $\pm$  65,86 SD) und Patienten der Pregabalin-Gruppe 82,11 g ( $\pm$  43,14 SD) auf. In der Abbildung 7 sind die erzielten Ergebnisse graphisch dargestellt.

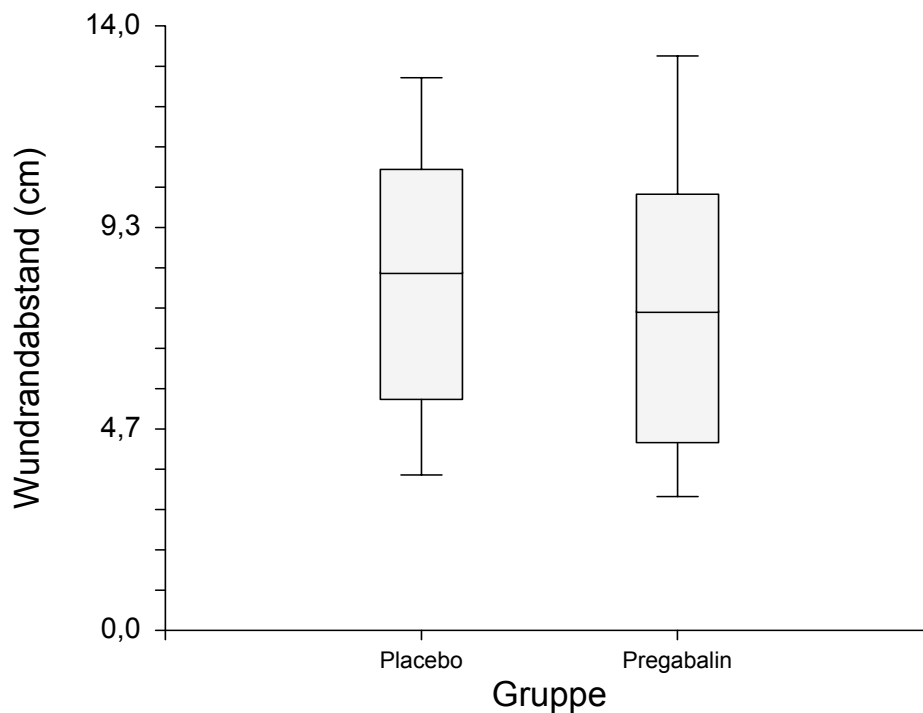
## 4.2 Hyperalgesie- und Allodyniezonen

Der mittlere Abstand zum Wundrand, der vom Probanden als schmerzhaft empfunden wurde, unterschied sich ebenfalls nicht signifikant zwischen den beiden Studiengruppen (p-Wert = 0,645). Nach 48 Stunden wiesen Patienten der Placebo-Gruppe sekundäre hyperalgetische bzw. allodyne Zonen mit gemitteltem Wundrandabstand von 8,18 cm ( $\pm$  3,20 SD) und Probanden der Pregabalin-Gruppe von 7,49 cm ( $\pm$  3,39 SD) auf. In der Abbildung 8 sind die Ergebnisse beider Gruppen ebenfalls graphisch veranschaulicht.

Abbildung 7 Boxplot zur Schmerz-Sensitivität.



**Abbildung 8** Boxplot zur Hyperalgesie.



**Bilderklärung zur Abbildung 7 und 8:** Ein Boxplot besteht immer aus einem Rechteck, genannt Box, und zwei Linien, die dieses Rechteck verlängern. Diese Linien werden als „Whisker“ bezeichnet und werden durch einen Strich abgeschlossen. Die Box entspricht dem Bereich, in dem die mittleren 50 % der Daten liegen. Sie wird also durch das obere und das untere Quartil begrenzt und die Länge der Box entspricht dem Interquartilsabstand (IQR). Des Weiteren wird der Median als durchgehender Strich in der Box eingezeichnet. Dieser Strich teilt das gesamte Diagramm in zwei Hälften, in denen jeweils 50 % der Daten liegen. Die Länge der Whiskers werden auf maximal das 1,5-fache des Interquartilsabstands ( $1,5 \times \text{IQR}$ ) beschränkt. Dabei endet der Whisker jedoch nicht genau nach dieser Länge, sondern bei dem Wert aus den Daten, der noch innerhalb dieser Grenze liegt.

### **4.3 Unerwünschte Wirkungen**

Die Auswertung der Nebenwirkungen als sekundäre postoperative Zielgröße ergab keine Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen. Außer leichter Übelkeit (1 Fall Placebo-Gruppe vs. 2 Fälle Pregabalin-Gruppe) traten keine unerwünschten Wirkungen auf. Die in einigen Studien beschriebene erhöhte postoperative Sedierung durch Pregabalin konnte in dieser Arbeit nicht beobachtet werden [35, 38, 43, 92-93]. Die postoperativen Sedierungsscores zeigten keinen signifikanten Unterschied (Ramsay Sedation Scale: 0 bis höchstens 1).

## 5 Diskussion

Hier liegt die erste Studie vor, in der postoperativ nach präemptiver Gabe von Pregabalin die Schmerz-Intensität und die Ausbreitung sekundärer Hyperalgesie- und Allodyniezonen vermessen wurde.

### **5.1 Pregabalin und Reduktion von sekundärer Hyperalgesie und Allodynie**

Da es bisher keine klinischen Studien zu diesem Thema gibt, ist es nicht möglich, die Resultate direkt mit anderen Arbeiten zu vergleichen. Betrachtet man allerdings die erzielten Ergebnisse mit Resultaten aus präklinischen Studien, so sind sie in vielerlei Hinsicht primär enttäuschend.

Bisher konnte sowohl in zahlreichen tierexperimentellen Versuchen [31, 57-58, 74, 94] als auch in etlichen Studien mit gesunden Freiwilligen [95-97] ein vermindertes Auftreten von primärer und sekundärer Hyperalgesie und/oder Allodynie nach Einnahme von Pregabalin nachgewiesen werden. Untersucht man die aufgelisteten Studien genauer und differenziert man, ob zwischen primärer und sekundärer Hyperalgesie unterschieden wurde, so findet man zwei Studien in welchen speziell auf die Wirkung von Pregabalin durch Vermessung sekundärer Hyperalgesie- bzw. Allodyniezonen eingegangen wurde [74, 96].

Die erste hierzu erschiene Studie von Jones et al. untersuchte die antihyperalgetische und antiallodyne Wirkung von Gabapentin und Pregabalin in einem Rattenmodell [74]. In diesem Versuch wurden die Tiere unter kurzer Halothannarkose einem thermischen Reiz (eine auf 52,5 °C erhitzte Platte für 45 Sekunden) an der Ferse ihrer Hinterpfote ausgesetzt und anschließend mit Hilfe von von-Frey-Filamenten auf das Bestehen sekundärer Hyperalgesie- und Allodyniezonen vermessen. Insgesamt gab es für den Versuch 8 Studien-Gruppen mit je 5-8 Tieren pro Gruppe (GBP: 10 mg/kg, 30 mg/kg, 100 mg/kg, 300 mg/kg; PGB: 10 mg/kg, 30 mg/kg, 100 mg/kg; Placebo). Die Versuchstiere, die Gabapentin oder Pregabalin vor dem Hitzestimulus systemisch (i.p.) erhielten, zeigten signifikant geringere Levels von sekundärer Hyperalgesie und Allodynie in dosisabhängiger Weise. Dabei zeigte sich Gabapentin um eine halbe Zehnerpotenz weniger wirksam als Pregabalin. Zudem konnte im Unterschied zu Gabapentin mit der höchsten vorgesehenen Dosis von Pregabalin die Allodynie vollständig ohne Auftreten von Nebenerscheinungen gehemmt werden. Als Erklärung für die widersprüchlichen Ergebnisse der Studien von Jones et al. und der hier Vorliegenden lassen sich einige

Unterschiede im Studiendesign anführen. Zum Einen wurden die Versuchstiere in der Studie von Jones et al. einem milden thermischen Reiz und keiner chirurgischer Inzision ausgesetzt. Des weiteren erfolgte die Applikation von Pregabalin systemisch (i.p.) und nicht per os. Dazu sollte auch erwähnt werden, dass die Tiere verhältnismäßig hohe Dosen von Pregabalin (von bis zu 100 mg/kg) verglichen mit den verabreichten Dosen in dieser Studie erhielten. Darüber hinaus unterschied sich auch der Zeitpunkt der durchgeführten von-Frey-Filament-Messungen sehr in den beiden Arbeiten. Während in der Arbeit von Jones et al. postoperativ bereits nach einer halben Stunde Werte zur sekundären Hyperalgesie ermittelt wurden (alle 30 min Messungen für die ersten 3 postoperativen Stunden), wurde in dieser Arbeit lediglich eine Messung und zwar 48 Stunden nach der Operation durchgeführt. Darauf basierend kann die Vermutung aufgestellt werden, dass auch in dieser Arbeit eine frühere Erhebung der sekundären Hyperalgesiewerte möglicherweise zu einem größeren antihyperalgetischen Unterschied zwischen den beiden Studien-Gruppen geführt hätte, zumal in der Studie von Jones et al. kurz nach Setzen des thermischen Reizes die größten antihyperalgetischen Unterschiede unter den Studien-Gruppen bestanden und bereits nach 3 Stunden eine weitgehende Annäherung der Werte für Pregabalin und Gabapentin an den Ausgangswert vor Operation erfolgt war [74]. Die zweite Studie von Wang et al. aus dem Jahr 2008 wurde bei 20 gesunden Männern durchgeführt [96]. Auch in dieser Arbeit wurde speziell das Bestehen sekundärer Hyperalgesie- und Allodyniezonen untersucht. Die Teilnehmer dieser randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden, über 4-Zeitperioden laufenden, mit Cross-over-Design geführten Studie erhielten unmittelbar nach intradermaler Capsaicin Injektion einmal (1) Pregabalin 300 mg oral, ein anderes Mal (2) Morphin 10 mg i.v., ein weiteres Mal (3) Diphenhydramin 50 mg oral als aktives Placebo und schließlich (4) Placebo. Zur Evaluierung der sekundären Hyperalgesie und Allodynie wurde zuerst der spontane Schmerz mit Hilfe von VAS-Scores abgefragt, anschließend der Bereich der Hyperalgesie mit standardisierten von-Frey-Filamenten mechanisch getestet und zuletzt die Allodynie unter Verwendung einer Schaumstoffbürste untersucht. Sowohl Pregabalin als auch Morphin reduzierten den Bereich der sekundären Hyperalgesie im Vergleich zum aktiven Placebo und in geringerem Ausmaß zum wahren Placebo (keine Signifikanz bei Pregabalin zu Placebo) über den Beobachtungszeitraum von 15 bis 240 Minuten nach Capsaicin Injektion. Auch für die Studie von Wang et al. lassen sich einige Unterschiede im Studiendesign als Erklärung für die unterschiedlichen Resultate zu der hier vorliegenden Arbeit anführen. Im Gegensatz zu einer operativen Inzision erfolgte in der Arbeit von

Wang et al. eine intradermale Capsaicin Injektion, wodurch die Patienten einem vergleichsweise geringen und nur in eingeschränktem Maße dosisabhängigen Schmerzstimulus ausgesetzt waren, der kaum mit der Schmerz-Intensität und -Dauer einer operativen Inzision vergleichbar ist [98]. Des Weiteren erfolgte die Hyperalgesie-Prüfung gleich wie in der Studie von Jones et al. ebenfalls kurz nach Setzen des Schmerzreizes (15, 30, 60, 90, 120, 180 und 240 Minuten nach Capsaicin Injektion). Wie bereits in der Studie von Jones et al. beschrieben, konnten durch diese frühen Messungen möglicherweise deutlichere Werte zur sekundären Hyperalgesie und Allodynie erzielt werden [74, 96]. Zuletzt sollte angemerkt werden, dass beide Studien-Gruppen (Pregabalin und Morphin) nur eine signifikante Reduktion der sekundären Hyperalgesie gegenüber Diphenhydramin als aktives Placebo zeigten und der direkte Vergleich zu Placebo in der Pregabalin-Gruppe lediglich zu einer geringeren, nicht signifikanten Reduktion führte.

Dennoch hätte man auch in dieser Arbeit aufgrund der Evidenz aus den angeführten präklinischen Studien nach Pregabalin-Einnahme eine deutlichere Verminderung von sekundären Hyperalgesie- und Allodyniezonen erwarten können. Dies bestätigte sich allerdings nicht in dieser Studie.

### **5.1.1 Diskrepanz zwischen postoperativer Hyperalgesie und Schmerz**

Obwohl die Ergebnisse dieser Studie in vieler Hinsicht enttäuschend sind, so spiegeln sie andererseits die von mehreren Autoren beschriebene Unstimmigkeit zwischen Hyperalgesie und wahrgenommenen Schmerz wieder [22, 99]. Diese Diskrepanz kann man in etlichen klinischen Studien finden, in denen zum Einen unterschiedlichste Analgetika verwendet und zum Anderen neben der subjektiven Schmerzwahrnehmung auch die Hyperalgesie- und Allodyniezonen als postoperative Outcomegröße vermessen wurden [91, 100].

Dies zeigte beispielsweise eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studie von Wilder-Smith et al., in der 45 Patienten mit bevorstehenden Rückenoperationen einer von 3 Studiengruppen (Fentanyl-, Ketorolac- und Placebo-Gruppe) zugeordnet und postoperativ sowohl auf wahrgenommenen Schmerz als auch auf Hyperalgesie mit quantitativ sensorischen Messmethoden (QST) getestet wurden [100]. Dabei korrelierten die erhobenen Schmerz-Scores nicht mit den ermittelten Werten für Hyperalgesie unter den Gruppen. Der Autor schloss daraus, dass „die durch quantitativ sensorische Messmethoden ermittelten Werte separat und zusätzlich von klinischen Schmerz-Messungen“ zu betrachten sind.

In einer zweiten aktuelleren Studie (ebenfalls randomisiert, placebokontrolliert und doppelblind) untersuchten Lavand'homme et al. den analgetischen Effekt einer kontinuierlicher Infusion von entweder 300 mg Diclofenac oder 0,2% Ropivacain oder Placebo direkt in die Operationswunde bei 92 Kaiserschnittentbindungen [91]. Die Prüfung der Hyperalgesie und Allodynie erfolgte nach einem sehr ähnlichen Schema wie in dieser Studie, wobei ebenfalls von-Frey-Filamente verwendet wurden. Die Auswertung der Ergebnisse zeigte in der Diclofenac-Gruppe eine signifikante Reduktion der benötigten Menge an Morphin und der Schmerz-Scores in den ersten 48 postoperativen Stunden. Allerdings konnte weder nach 24 noch nach 48 Stunden ein Unterschied bei der punktuellen Hyperalgesie unter den verschiedenen Gruppen beobachtet werden. Speziell die Arbeit von Lavand'homme et al. verdeutlicht, dass eine postoperativ nicht nachweisbare Reduktion der Hyperalgesie- bzw. Allodyniezonen trotz gleicher zugrundeliegender Pathophysiologie dennoch mit verminderten Schmerz-Scores oder Opioid-Einsparungen einhergehen kann [91]. Obwohl dieser Widerspruch bisher noch nicht wissenschaftlich erklärbar ist und damit auch die Frage der Beziehung von Hyperalgesie zu postoperativen Schmerzen aufwirft [22, 99], so lässt er zumindest die Hypothese für diese Studie zu, dass die verwendete Pregabalin-Dosis von 300 mg sehr wohl einen potentiellen analgetischen Effekt im Sinne reduzierter Schmerz-Scores und/oder geringerem postoperativen Priritramid-Verbrauch haben hätte können. Weitere Studien, die neben der Messung der punktuellen Hyperalgesie und Allodynie als sekundäre Ausgangsgrößen den postoperativen Schmerz sowie Opioid-Verbrauch beinhalten, könnten diese Beziehung belegen.

## **5.2 Limitationen bei der Erfassung der sekundären Hyperalgesie**

Trotz genauer Beachtung und Ausführung des vorgegebenen Studienprotokolls von Seiten der Ärzte wie auch Patienten und ebenso möglichst genauer Evaluierung der Schmerz-Sensitivität und der sekundären Allodynie- und Hyperalgesiezonen finden sich einige Limitationen in der Studie.

Als primäre Einschränkung für die Studie ist einmal die alleinige Verwendung von von-Frey-Filamenten zur Erfassung der hyperalgetischen und allodynen Zonen zu sehen, weil dadurch nur ein Modus der Hyperalgesieprüfung nämlich auf mechanischen Druck möglich war. Andere Schmerzwahrnehmungen, wie z.B. Wärme-Kälte oder Vibrationsempfinden, konnten mit den verwendeten Filamenten nicht untersucht werden.

Möglicherweise hätte eine Testung der unterschiedlichen Schmerzmodalitäten (z.B. im Rahmen einer QST) zu einem genaueren Ergebnis geführt. Als Argument dagegen lässt sich jedoch anführen, dass sekundäre Hyperalgesie einzig allein durch mechanische Stimulation im angrenzenden Gewebe um die Wunde messbar ist (*siehe auch Kapitel: 1.1.3 Primäre und sekundäre Hyperalgesie*) [21-22]. Im Unterschied dazu kann man primäre Hyperalgesie, die nur im Wundbereich lokalisiert ist, sowohl mit thermischen als auch mechanischen Reizen nachweisen [22]. In dieser Studie wurden die Patienten jedoch nur auf das Bestehen von sekundärer Hyperalgesie und Allodynie mit Hilfe mechanischer Stimuli (von-Frey-Filamente) untersucht, da gemäß zahlreicher Forschungsarbeiten die präemptive Gabe von Pregabalin hauptsächlich zentrale Sensibilisierungsprozesse hemmt und damit in erster Linie zu vermindertem Auftreten von sekundärer Hyperalgesie und Allodynie führt (*siehe auch Kapitel: 1.2.3 Pharmakodynamik*) [68, 74]. Zudem wäre eine genauere Testung der unterschiedlichen Schmerzmodalitäten mit verschiedenen Untersuchungsgeräten, wie dies z.B. bei einer QST der Fall ist, aus logistischen Gründen nicht machbar gewesen und hätte eine erheblich größere postoperative Belastung für den Patienten dargestellt [101]. Abgesehen davon sind die bisherigen Ergebnisse zum Wert der QST zur Detektion von postoperativen sekundären Hyperalgesien sehr widersprüchlich. Als weitere Limitation für die Studie ist die Ungenauigkeit bei der Testung durch von-Frey-Filamenten anzuführen. Umgebungsbedingungen, wie relative Luftfeuchtigkeit oder Temperatur, haben einen bedeutenden Einfluss auf das Leistungsvermögen der einzelnen Monofilamente [102-103]. In einer Vergleichsstudie, in der jeweils genormte Filamente (10 g) unterschiedlicher Hersteller untersucht wurden, schnitt das in dieser Studie verwendete sogenannte Semmes-Weinstein Monofilament im Vergleich zu anderen Herstellern nur durchschnittlich ab, was die Genauigkeit der angegebenen Druckbelastung anbelangte [103]. Zudem zeigte die Arbeit verbunden mit ähnlichen Resultaten einer anderen Studie, dass nach häufigerem Benutzen (> 200 Mal Knicken) bis zu 50% der Filamente von ihrem genormten Wert über 10% abwichen und teilweise eine Erholungsphase von bis zu 24 Stunden benötigten, ehe sie ihren Ausgangswert wieder einnahmen [103-104]. Da in dieser Studie alle Patienten mit dem gleichen von-Frey-Filament-Set getestet und die Filamente weder zu Beginn noch zu irgendeinem anderen Zeitpunkt kalibriert wurden, ist eine gewisse Ungenauigkeit aufgrund unterschiedlicher Umgebungs- und Testbedingungen nicht auszuschließen.

Als größte Einschränkung für diese Pilotstudie ist jedoch die geringe Patientenfallzahl von nur 10 pro Studien-Gruppe zu sehen. Eine nachträgliche Berechnung des benötigten

Stichprobenumfangs aus den Ergebnissen dieses Piloten, und zwar auf den Daten zur sekundären Schmerz-Sensitivität basierend, ergab für ein angenommenes  $\alpha=0.05$  und  $\beta=0.2$  eine Fallzahl von  $n=158$  für eine Folgestudie. Ab dieser Patienten-Größe können valide Aussagen zur antihyperalgetischen Wirksamkeit von Pregabalin getroffen werden.

### **5.3 Bisherige Studienlage**

Die erste Pregabalin-Studie erschien im Jahr 2001 und brachte auch gleich ermutigende Ergebnisse für die Behandlung des postoperativen Schmerzes ans Tageslicht [35].

Ähnliche vielversprechende Resultate erzielten ebenso die ersten Studien mit Gabapentin, der Struktur-verwandten Vorläufersubstanz von Pregabalin, im Jahr danach [46-47].

Motiviert durch diese Erfolge wurden in den Folgejahren zahlreiche Studien mit Pregabalin und Gabapentin durchgeführt, um den analgetischen Effekt der Substanzen nach Operationen zu zeigen.

Bis dato findet man bei einer Literatursuche in PUBMED 15 klinische Studien, die den postoperativen Schmerz nach Pregabalin-Gabe untersucht haben [35-45, 92-93, 105-106].

Eine weitere Studie ist aufgrund des Verdachts auf Datenfälschung durch das veröffentlichende Journal zurückgezogen worden [107].

Gleich vorweg kann an dieser Stelle gesagt werden, dass sowohl die Ergebnisse als auch die Studiendesigns inklusive durchgeführter Operationen sehr heterogen sind, so dass es nicht möglich ist, einen definitiven Schluss aus den Resultaten der Studien zu ziehen. Ein direkter Vergleich mit dieser Studie ist ebenfalls nicht möglich, weil in keiner Arbeit die Hyperalgesie- oder Allodyniezonen vermessen worden sind. Aus diesem Grund ist es nur möglich die primären Outcomegrößen wie postoperative Schmerzminderung durch VAS- (visual analogue scale) oder VNRS- (verbal numerical rating scale) Scores und Reduktion von Opioid-Verbrauch und soweit angeführt die Inzidenz von Nebenwirkungen untereinander darzustellen und zu vergleichen.

#### **5.3.1 Studien mit negativen Ergebnissen**

Paech et al. untersuchten in einer randomisierten, placebokontrollierten und doppelblinden Studie aus dem Jahr 2007 die präemptive Wirkung von 100 mg Pregabalin, 1 Stunde vor Operation verabreicht, auf das postoperative Schmerzverhalten bei 90 Frauen, die sich kleineren gynäkologischen Eingriffen unterzogen [105]. Dabei konnte er keinen analgetischen Effekt zwischen der Pregabalin- und Placebogruppe in den ersten 24

Stunden postoperativ feststellen. Allerdings konnte eine Zunahme an leichten Pregabalin-typischen Nebenwirkungen wie milde Kopfschmerzen, Sehstörungen und minimale Gangunsicherheiten beobachtet werden. Insgesamt ist die Studie jedoch von eher begrenzter Aussagekraft, da folgende drei Punkte laut Autor als Einschränkung für die Studie zu sehen sind: 1. Die VAS-Scores waren in der Placebo-Gruppe beträchtlich niedriger als vermutet und von breiter Variabilität. Daher ist die Studie aufgrund zu kleiner Fallzahl als „under-powered“ zu betrachten. 2. Die Dosierung mit 100 mg Pregabalin fällt gemäß Studien mit analgetischen Effekt eher in den subtherapeutischen Bereich. 3. Bei den durchgeführten Operationen kam es hauptsächlich zu einer viszeralen Schmerzkomponente, die durch Dilatation der Zervix und Gebärmutterkontraktion verursacht wurde [108-109]. Gemäß dem Autor sei nicht auszuschließen, dass Pregabalin bei vorwiegend viszeralen Schmerzen schlechter wirke als bei somatischen Schmerzen. In einer ebenfalls hochwertig konzipierten Studie (randomisiert, placebokontrolliert und doppelblind) von Mathiesen et al. wurde die Wirkweise von 300 mg Pregabalin in Kombination mit Paracetamol und als Dreifachkombination mit Paracetamol und Dexamethason (8 mg) gegenüber einer Placebokombination mit Paracetamol bei 116 Frauen untersucht [106]. Alle Patientinnen unterzogen sich einer abdominalen Hysterektomie, wobei auch hier ein präemptives Modell mit Einnahme der Studienmedikation 1 Stunde vor Operation verwendet wurde. Weder der Morphin-Verbrauch in den ersten 24 Stunden nach der Operation noch die VAS-Scores zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Kombination mit Dexamethason führte erwartungsgemäß zu einer Reduktion von Übelkeit und Erbrechen. Ansonsten konnte kein Unterschied im Auftreten anderer Begleitscheinungen festgestellt werden. Als möglichen Erklärungsversuch für die enttäuschenden Resultate führte der Autor ebenfalls das bereits in der Studie von Paech et al. verwendete viszerale Schmerzmodell an [105, 109].

Eine dritte erfolglose Studie wurde im Jahr 2009 von Chang et al. durchgeführt [92]. Auch hier wurde ein präemptives Modell mit insgesamt 300 mg Pregabalin verwendet, wobei 150 mg 1 Stunde vor Operation und der Rest nach 12 Stunden verabreicht wurde, um den Einfluss des Medikaments auf postoperative Schulterschmerzen, die gehäuft nach laparoskopischer Cholezystektomie auftreten, zu untersuchen [110]. Die Studie wurde ebenfalls randomisiert, placebokontrolliert und doppelblind bei 80 Patienten beiderlei Geschlechts durchgeführt. In beiden Gruppen konnte kein Unterschied im Auftreten von postlaparoskopischen Schulterschmerzen sowie im kumulativen Analgetika-Bedarf

festgestellt werden. Als mögliche Erklärung wurde unter anderen die Hypothese von Huot et al. angeführt, die im Jahr zuvor ebenfalls keinen Effekt bei Gabapentin und Schulterschmerzen nach einer Thorakotomie nachweisen konnten [111]. Demnach fehlt der zentrale Sensibilisierungsprozess, welcher Pregabalin sensibel ist, als hauptsächlichlicher Mechanismus bei der Entstehung des postlaparoskopischen Schulterschmerzes.

**Tabelle 4** Studien mit negativen Ergebnissen

Autor / Operation	Studiengruppe / Dosis / (Gruppen-Größe)	Postoperative Analgesie	Unerwünschte Wirkungen	Empfehlung / Bewertung
<b>Paech et al. 2007</b> [105]  Kleinere gynäkologische Eingriffe am Uterus	PGB 100 mg (45)  Placebo (45)	Analgetischer Effekt: 0  Opioid-Einsparung: n. u.	Leichter Kopfschmerz, visuelle Beeinträchtigung, Ataxie	nein  <i>„Eine präoperative Einzeldosis von 100 mg Pregabalin reduziert nicht akute Schmerzen ... nach kleineren gynäkologischen Eingriffen.“</i>
<b>Mathiesen et al. 2009</b> [106]  Abdominelle Hysterektomie	PGB 300 mg & Paracetamol (43)  PGB 300 mg & Paracetamol & Dexamethason (42)  Placebo & Paracetamol (43)	Analgetischer Effekt: 0  Opioid-Einsparung: 0	Weniger Erbrechen in der Komb. mit Dexamethason	nein  <i>„Kombinationen von Paracetamol und Pregabalin ... und Dexamethason reduzierten nicht den Morphin-Verbrauch und die Schmerz-Scores bei Patienten nach abdomieller Hysterektomie ...“</i>
<b>Chang et al. 2009</b> [92]  Laparoskopische Gallenblasenentfernung	PGB 300 mg (150 mg präoperativ und 150 mg nach 12 h) (40)  Placebo (40)	Analgetischer Effekt: 0  Ketolorac-Einsparung: 0	Höhere Sedierung postoperativ für 2 h	nein  <i>„Die perioperative Gabe von 2 Pregabalin-Dosen mit insgesamt 300 mg ... verringerte nicht die Häufigkeit und Schwere von postlaparoskopischen Schulterschmerzen ...“</i>

PGB = Pregabalin; n. u. = nicht untersucht; + gibt signifikante Effekte durch PGB verglichen mit Placebo an; 0 steht für nicht signifikante Effekte.

### 5.3.2 Studien mit positiven Ergebnissen

Die älteste Pregabalin-Studie zu postoperativen Schmerzen stammt von Hill et al. aus dem Jahr 2001 [35]. Er untersuchte anhand eines Zahnschmerzmodells (Extraktion des 3. Molars) die Wirkung von 50 mg und 300 mg Pregabalin im Vergleich zu Placebo und 400 mg Ibuprofen. Den insgesamt 198 PatientInnen wurde dabei unmittelbar nach dem zahnärztlichen Eingriff die Studienmedikation gegeben. Die Ergebnisse dieser randomisierten, placebokontrollierten und doppelblinden Studie zeigten statistisch signifikante Unterschiede in Schmerzreduktion, Schmerzstärke und Ausmaß der Schmerzreduktion zwischen der 300 mg Pregabalin- und der Placebo-Gruppe. Zusätzlich konnte eine länger andauernde Analgesie bei den Patienten, die 300 mg Pregabalin einnahmen, verglichen mit denen, die 400 mg Ibuprofen bekamen, festgestellt werden. Etwa die Hälfte der Patienten (48%), die sich in der 300 mg Pregabalin-Gruppe befanden, berichteten über leichte Pregabalin-typische Nebenwirkungen, wie z. B. Schwindel, Somnolenz oder Erbrechen.

Jokela et al. analysierten in zwei klinisch hochwertigen Studien (randomisiert, placebokontrolliert und doppelblind) den Effekt von präemptiv verabreichtem Pregabalin auf postoperative Schmerzen [36-37]. In der ersten Studie wurde der Effekt von insgesamt 300 mg sowie 600 mg Pregabalin gegenüber Diazepam 10 mg als aktives Placebo bei insgesamt 91 Frauen untersucht [36]. Alle Patientinnen unterzogen sich einer geplanten laparoskopischen Hysterektomie und erhielten die Studiengesamtdosen in zwei gleichgroßen Hälften, wobei die erste präemptiv 1 Stunde vor Operation gegeben und die zweite schließlich nach 12 Stunden wiederholt wurde. Die VAS-Scores und auch die Menge des Oxycodon-Verbrauchs waren in den ersten 12 postoperativen Stunden in allen 3 Gruppen ähnlich. Allerdings zeigte sich ein Oxycodon-sparender Effekt in den nächsten 12 postoperativen Stunden. Dabei war in der 600 mg Pregabalin-Gruppe sowohl der analgetische Bedarf gegenüber der 300 mg Pregabalin-Gruppe als auch der Gesamtbedarf an Oxycodon gegenüber der Placebo-Gruppe signifikant reduziert. Dafür traten in der höher dosierten Pregabalin-Gruppe vermehrt Nebenwirkungen wie Schläfrigkeit, verschwommener Blick oder Kopfschmerz auf.

In der zweiten Studie von Jokela et al. zeigte sich ebenfalls ein analgetischer Effekt nach präemptiver Pregabalin-Gabe [37]. Die Studie befasste sich mit 90 Frauen, die sich kleineren gynäkologisch laparoskopischen Eingriffen unterzogen. Randomisiert wurden die Probandinnen einer der 3 Gruppen zugeordnet: 75 mg Pregabalin, 150 mg Pregabalin sowie 5 mg Diazepam als aktive Placebo-Gruppe und bekamen die Medikation jeweils 1

Stunde vor Operation verabreicht. Die Ergebnisse zeigten in den ersten 8 Stunden postoperativ eine signifikante Reduktion der mittleren AUC (area under curve)-Werte der VAS-Scores sowohl für Ruhe- und als auch Bewegungsschmerz in der 150 mg Pregabalin-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe.

Mathiesen et al. konnten nach negativen Ergebnissen bei abdomineller Hysterektomie [106] in einer anderen Studie eine deutliche Opioid-sparende Wirkung durch Pregabalin bei Hüftgelenksersatz nachweisen [38]. Die randomisierte, placebokontrollierte und doppelblinde Studie umfasste insgesamt 120 PatientInnen, die alle präemptiv 1 Stunde vor Operation entweder 300 mg Pregabalin oder 300 mg Pregabalin mit 8 mg Dexamethason oder Placebo erhielten. Die Auswertung des postoperativen 24 Stunden-Morphin-Verbrauchs zeigte in beiden Pregabalin-Gruppen eine signifikante Morphin-Reduktion (bis zu 50%) gegenüber der Placebo-Gruppe. Zudem trat in der Gruppe, in welcher die Patienten die Kombination mit Dexamethason erhielten, deutlich seltener Erbrechen auf. Patienten, die nur Pregabalin erhielten, wiesen allerdings in den ersten 24 postoperativen Stunden höhere Sedierungs-Scores verglichen mit den anderen Teilnehmern auf.

Freedman et al. untersuchten in einer randomisierten Parallelgruppen-Studie die Wirkung von Pregabalin bei 80 Patientinnen, die sich einer Brustaufbau-Operation unterzogen [39]. Dabei wurde die erste Hälfte der Frauen instruiert, bei postoperativen Schmerzen 5 mg Hydrocodontabletten einzunehmen, während hingegen die zweite Hälfte, beginnend 2 Stunden vor der Operation, jeweils zwei Mal täglich 75 mg Pregabalin für insgesamt 7 Tage zusätzlich zu den 5 mg Hydrocodontabletten einnahmen. Die Auswertung aller Ergebnisse ergab eine signifikante Reduktion des Hydrocodonverbrauchs (bis zu 70 %) sowie der durchschnittlichen VAS-Scores über den postoperativen Zeitraum von 7 Tagen. Zudem klagten die Patientinnen in der Pregabalin-Gruppe deutlich seltener über Nausea. Trotz dieser ermutigenden Resultate ist die Studie jedoch nur von eingeschränkter Aussagekraft, da zum Einen wichtige Elemente wie Fallzahlberechnung oder Auftreten weiterer Pregabalin-typischer Nebenwirkungen in der Arbeit nicht erwähnt werden und zum Anderen einige Mängel im Studiendesign (kein aktives Placebo und keine Verblindung) zu finden sind.

**Tabelle 5** Studien mit positiven Ergebnissen (Teil I)

Autor / Operation	Studiengruppe / Dosis / (Gruppen-Größe)	Postoperative Analgesie	Unerwünschte Wirkungen	Empfehlung / Bewertung
<b>Hill 2001 et al.</b> [35]  Extraktion des 3. Molars	PGB 50 mg (49)	Schmerzreduktion:	PGB 300 mg:	ja
	PGB 300 mg (50)	PGB 50 mg: 0 PGB 300 mg: +	Schwindel, Somnolenz, Erbrechen	<i>„Pregabalin scheint bedeutende analgetische Eigenschaften bei Extraktions-Modellen des 3. Molars zu haben. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um diese Funde zu bestätigen.“</i>
	Ibuprofen (49)	Verminderte Schmerzstärke:		
	Placebo (50)	PGB 50 mg: 0 PGB 300 mg: +		
<b>Jokela et al. 2008</b> [36]  Laparoskopische Hysterektomie	PGB 600 mg (30)	Analgetischer Effekt:	PGB 600 mg:	nein
	PGB 300 mg (31)	PGB 300 mg: 0 PGB 600 mg: 0	Schwindel, Verschwommen Sehen, Kopfschmerz	<i>„Perioperative Gabe von 600 mg Pregabalin vermindert den Oxycodon-Verbrauch ..., jedoch ist sie mit einem gehäuften Auftreten von Nebenwirkungen assoziiert.“</i>
	Diazepam (30)	Opioid-Einsparung:		
	Jeweils in 2 Hälften, 1 h vor Op und nach 12 h, verabreicht.	PGB 300 mg: 0 PGB 600 mg: +		
<b>Jokela et al. 2008</b> [37]  Kleinere tagesambulante gynäkologische Eingriffe	PGB 75 mg (30)	Analgetischer Effekt:	k. U.	(ja)
	PGB 150 mg (30)	PGB 75 mg: 0 PGB 150 mg: +		<i>„Die Analgesie war besser nach Prämedikation mit Pregabalin 150 mg als mit Diazepam. ... Pregabalin 150 mg reduzierte nicht die Menge der benötigten postoperativen Analgetika.“</i>
	Diazepam (30)	Opioid-Einsparung:		
	PGB 75 mg: 0 PGB 150 mg: 0			
<b>Mathiesen et al. 2008</b> [38]  Hüftgelenkersatz	PGB 300 mg (42)	Analgetischer Effekt: 0	Höhere Sedierung in PGB Gruppe,	nein
	PGB 300 mg & Dexamethason (42)	Opioid-Einsparung: +	weniger Erbrechen mit Dexamethason	<i>„Pregabalin führte zu einer 50%igen Reduktion des postoperativ benötigten 24 h Morphium-Verbrauchs. ...Die Kombination mit Dexamethason brachte keinen zusätzlichen Benefit für Schmerz oder Opioid-Bedarf.“</i>
	Placebo (42)			

**Tabelle 5** Studien mit positiven Ergebnissen (Teil II)

Autor / Operation	Studiengruppe / Dosis / (Gruppen-Größe)	Postoperative Analgesie	Unerwünschte Wirkungen	Empfehlung / Bewertung
<b>Freedman et al. 2008</b> [39]  Brustaufbau	PGB 75 mg 2 x täglich für 7 Tage (40)  Placebo (40)	Analgetischer Effekt: +  Opioid-Einsparung: +	Weniger Nausea	ja  <i>„Perioperative Gabe von Pregabalin bei Patienten mit Brustaufbau-Op reduzierte den postoperativen Narkosebedarf um 70% ... (und) sollte als sicher in analgetischen Regimes betrachtet werden.“</i>
<b>Agarwal 2008 et al.</b> [40]  Laparoskopische Gallenblasenentfernung	PGB 150 mg (30)  Placebo (30)	Analgetischer Effekt: +  Opioid-Einsparung: +	k. U.	ja  <i>„Eine präoperative orale Einzeldosis von 150 mg Pregabalin ist eine effektive Methode, um postoperative Schmerzen und den Fentanyl-Bedarf ... (bei laparoskopischer Gallenblasen-Op) zu reduzieren.“</i>
<b>Cabrera Schulmeyer et al. 2009</b> [41]  Laparoskopische Sleeve Gastrektomie	PGB 150 mg (39)  Placebo (41)	Analgetischer Effekt: +  Opioid-Einsparung: +	Weniger Nausea und Erbrechen	ja  <i>„Eine orale Einzeldosis von 150 mg Pregabalin ist nützlich, um den Morphinverbrauch nach einer Sleeve Gastrektomie zu reduzieren und garantiert wirksame und sichere Analgesie. ...“</i>
<b>Ittichaikulthol et al. 2009</b> [42]  Abdominelle Hysterektomie	PGB 300 mg (40)  Lorazepam (40)	Analgetischer Effekt: +  Opioid-Einsparung: +	k. U.	ja  <i>„Pregabalin 300 mg, 1 h vor abdominaler Hysterektomie gegeben, reduzierte signifikant den Morphinverbrauch und die Schmerzskalen ... ohne Unterschied bei Nebenwirkungen.“</i>

**Tabelle 5** Studien mit positiven Ergebnissen (Teil III)

Autor / Operation	Studiengruppe / Dosis / (Gruppen-Größe)	Postoperative Analgesie	Unerwünschte Wirkungen	Empfehlung / Bewertung
<b>Buvanendran 2009 et al. [43]</b> Kniegelenks-ersatz	PGB 300 mg + 2 x täglich PGB 150 mg für 14 Tage (120)  Placebo (120)	Opioid- Einsparung: +  Reduzierte chronisch- neuropathische Schmerzlevels: Nach 3 Mo.: + Nach 6 Mo.: +	Höhere Sedierung, Verwirrtheit, trockener Mund am ersten post- operativen Tag	(ja)  <i>„Perioperative Gabe von Pregabalin reduziert das Auftreten chronisch neuropathischer Schmerzen nach totalem Kniege- lenksersatz, mit weniger Opioid- Bedarf und größerer Beweg- ungsfreiheit in den ersten 30 Tagen der Rehabilita- tion.“</i>

PGB = Pregabalin, k. U. = kein Unterschied; + gibt signifikante Effekte durch PGB verglichen mit Placebo an; 0 steht für nicht signifikante Effekte; (ja) signalisiert eine eingeschränkte Empfehlung durch den Verfasser.

Ferner untersuchten Agarwal et al. in einer randomisierten, placebokontrollierten und doppelblinden Studie die Wirkung von 150 mg Pregabalin, 1 Stunde vor Operation präemptiv verabreicht, auf das postoperative Schmerzverhalten bei 60 PatientInnen, denen laparoskopisch die Gallenblase entfernt wurde [40]. Dabei konnte er bei gleich häufigem Auftreten von Nebenwirkungen eine signifikante Senkung der VAS-Scores und des PCA-Fentanyl-Bedarfs in der Pregabalin-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe in den ersten 24 Stunden postoperativ feststellen.

In einer ebenfalls hochwertig konzipierten Studie (randomisiert, placebokontrolliert und doppelblind) untersuchten Cabrera Schulmeyer et al. die präemptive Wirkung von 150 mg Pregabalin bei 80 adipösen Probanden beiderlei Geschlechts [41]. Die PatientInnen unterzogen sich laparoskopisch einer Sleeve Gastrektomie und erhielten die Studien-Medikation 2 Stunden vor der Operation. Der Autor konnte nach Auswertung der Ergebnisse sowohl eine deutlich Verminderung der Schmerz-Scores (VAS) als auch eine Reduktion der benötigten Morphinmenge in den ersten 24 postoperativen Stunden feststellen. Zudem konnte eine Reduktion von postoperativer Übelkeit und Erbrechen sowie ein verminderter Verbrauch von Antiemetika in der Pregabalin-Gruppe beobachtet werden.

Weiters wurde in der randomisierten, placebokontrollierten und doppelblinden Studie von Ittichaikulthol et al. die postoperative Wirkung von 300 mg Pregabalin, 1 h vor Operation

präemptiv gegeben, verglichen mit 0,5 mg Lorazepam als aktives Placebo bei 80 Frauen, untersucht, die sich einer abdominalen Hysterektomie unterzogen [42]. Die Auswertung aller Ergebnisse ergab eine signifikante Schmerzreduktion und Senkung des Morphinverbrauchs zu den Zeitpunkten 1h, 4h, 12h und 24h nach der Operation. Nebenwirkungen traten in beiden Gruppen gleich häufig auf. Der ermittelte Zufriedenheits-Score über die erhaltene Therapie war unter den Patientinnen der Pregabalin-Gruppe deutlich höher als in der Placebo-Gruppe.

In der aktuellsten und bisher umfangreichsten randomisierten, placebokontrollierten und doppelblinden Studie von Buvanendran et al. wurde die Wirkung von 300 mg Pregabalin bei insgesamt 240 PatientInnen, die ein künstliches Kniegelenk bekamen, untersucht [43]. In dieser Studie wurde allerdings kein typisches präemptives Modell verwendet, da alle Patienten der Pregabalin-Gruppe nach der präemptiven Initialdosis von 300 mg Pregabalin, 1 h präoperativ verabreicht, zusätzlich noch über den postoperativen Zeitraum von 14 Tagen täglich zweimal 150 mg Pregabalin erhielten. Die Probanden dieser Studie wurden neben der Evaluierung des postoperativen Schmerzes auch auf das Bestehen neuropathischer Schmerzen nach 3 und 6 Monaten unter Verwendung des „Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs“ (LANSS) -Fragebogens untersucht. Wurde dabei eine gewisse Punktzahl überschritten und somit der Patient als neuropathischer Schmerzpatient identifiziert, erfolgte nach 6 Monaten eine genaue Untersuchung des operierten Knies. Die Auswertung der Ergebnisse ergab für Patienten in der Pregabalin-Gruppe eine signifikante Reduktion von postoperativ oral eingenommenen Opioiden, eine schnellere Mobilisation des betroffenen Gelenks mit höherem Bewegungsumfang in den ersten 30 Tagen nach der Operation und ein früheres Erreichen der Spitalsentlassungskriterien. Zudem konnte der Autor mit Hilfe der bereits beschriebenen Untersuchungsweise (LANSS) eine deutlich verminderte Inzidenz von chronisch neuropathischen Schmerzen nach 3 und 6 Monaten bei Patienten, die postoperativ über 14 Tage Pregabalin erhalten hatten, nachweisen. Allerdings zeigten sich die Patienten der Pregabalin-Gruppe am ersten postoperativen Tag deutlich öfter sediert und verwirrt, verglichen mit der Placebo-Gruppe.

### **5.3.3 Studien mit anderen primären Outcomegrößen**

In drei weiteren Pregabalin-Studien (Tabelle 6) [44-45, 93], die sich nicht primär mit der Verminderung des postoperativen Schmerzes und der Senkung des Opioid-Bedarfs beschäftigten, wurde in zwei Arbeiten [44, 93] der anxiolytische Effekt von Pregabalin –

wenn anstelle einer Prämedikation gegeben – und in der dritten Studie [45] die analgetische Potenz von Pregabalin gegenüber seiner Vorläufersubstanz Gabapentin anhand einer Vergleichsstudie untersucht.

White et al. versuchten in einer randomisierten, placebokontrollierten und doppelblinden Studie den anxiolytischen Effekt von Pregabalin mit Hilfe eines präemptiven Modells nachzuweisen [93]. Dabei wurde den insgesamt 108 PatientInnen entweder eine von 3 unterschiedlichen Pregabalin-Dosen (75 mg, 150 mg, 300 mg) oder ein Placebo 1 Stunde vor der Operation gegeben. Die anxiolytische Wirkung wurde anhand von VRS (verbal rating scale) Punktzahlen vor Applikation der Studienmedikation, dann 60 und 30 min vor Operation sowie unmittelbar vor Narkoseeinleitung und schließlich in 30 min-Intervallen nach Operation im Aufwachraum abgefragt. Die Auswertung aller VRS-Scores ergab keine Unterschiede zwischen den 4 Studiengruppen und blieb in allen Gruppen die ganze perioperative Beobachtungszeit unverändert. In der 300 mg Pregabalin-Gruppe zeigten sich 90 und 120 min nach Operation erhöhte Sedierungslevels, verglichen mit der Kontrollgruppe. Auch die Auswertung sekundärer Outcomegrößen, wie postoperativer Fentanyl-Verbrauch oder VAS-Scores, ergab in allen 4 Gruppen keinen Unterschied. Die Studie ist allerdings gemäß dem Autor durch eine Reihe von Störfaktoren und Mängel im Studiendesign limitiert (z.B. unterschiedliche durchgeführte Operationen mit verschiedenen eingesetzten Narkoseverfahren, präoperativ kaum Zeit für Messung des anxiolytischen Effekts, allgemein niedrige VRS-Punktzahlen und auch Schmerz-Scores aufgrund vorwiegend kleinerer Eingriffe usw.).

In der zweiten Arbeit, die sich ebenfalls mit dem anxiolytischen Effekt von Pregabalin beschäftigte, untersuchten Gonano et al. in einer randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Studie die angstlösende Wirkung von 300 mg Pregabalin, 1 h präoperativ eingenommen, bei 40 ambulanten PatientInnen, die sich kleineren orthopädischen Operationen unterzogen [44]. Als primäre Ausgangsgröße wurde die Ängstlichkeit vor Einführung der Narkose mit Hilfe von VAS-Skalen ermittelt. Sekundäre Größen waren der postoperative Schmerz (ebenfalls mit VAS-Scores gemessen) und der Piritramid-Verbrauch im Aufwachraum. Die Auswertung des anxiolytischen Effekts von Pregabalin ergab eine deutliche Verminderung der präoperativen Ängstlichkeit. Auch die Analyse der sekundären Outcomegrößen zeigte eine deutliche Reduktion des Piritramid-Bedarfs (um ca. die Hälfte) in der Pregabalin-Gruppe. Allerdings konnte der Schmerzmittel einsparende-Effekt nicht mit niedrigeren postoperativen Schmerzlevels belegt werden.

**Tabelle 6** Studien mit anderen primären Outcomegrößen

Autor / Operation	Studiengruppe / Dosis / (Gruppen-Größe)	Primäre Zielgröße / Analgesie	Unerwünschte Wirkungen	Empfehlung / Bewertung
<b>White et al. 2009</b> [93]  Kleinere tagesambulante Eingriffe (z.B. HNO-Eingriffe, urologische oder plastische OPs, ...)	PGB 75 mg (27)	Anxiolytischer Effekt:	Höhere Sedierungs-	nein
	PGB 150 mg (27)	PGB 75 mg: 0	levels in der	<i>„Die präoperative Gabe von Pregabalin (75 – 300 mg p.o.) erhöhte die perioperative Sedierung in dosisabhängiger Weise, und schlug fehl den prä-operativen Angstzustand, den post-operativen Schmerz oder den Aufwachprozess ... zu reduzieren..“</i>
	PGB 300 mg (27)	PGB 150 mg: 0	PGB 300 mg-	
	Placebo (27)	PGB 300 mg: 0	Gruppe bis 120 min nach der Op	
	Analgetischer Effekt: 0			
		Opioid-Einsparung: 0		
<b>Gonano et al. 2009</b> [44]  Kleinere orthopädische Eingriffe	PGB 300 mg (20)	Anxiolytischer Effekt: +	k. U.	(ja)
	Placebo (20)	Analgetischer Effekt: 0		<i>“Eine präoperative Einzeldosis von 300 mg Pregabalin reduziert die Ängstlichkeit bei Patienten, die sich kleineren orthopädischen Ops unterziehen ...“</i>
<b>Saraswat et al. 2008</b> [45]  Infraumbilicale Operationen (unter spinaler Anästhesie)	PGB 300 mg (30)	Totale postoperative Analgesiedauer:	k. U.	ja
	Gabapentin 1200 mg (30)	PGB: + GBP: 0		<i>„Gabapentin und Pregabalin sind beide wirksam (PGB &gt; GBP), um das Zeitintervall nach post-spinaler Analgesie zu verlängern. ...“</i>

PGB = Pregabalin, GBP = Gabapentin, k. U. = kein Unterschied; + gibt signifikante Effekte durch PGB verglichen mit Placebo (bzw. GBP) an; 0 steht für nicht signifikante Effekte; (ja) signalisiert eine eingeschränkte Empfehlung durch den Autor.

In der dritten Arbeit verglichen Saraswat et al. in einer randomisierten Parallelgruppen-Studie die analgetische Potenz von Pregabalin mit Gabapentin [45]. Dazu wurden 60 Patienten beiderlei Geschlechts, die sich einer infraumbilicalen Operation unterzogen, randomisiert in eine der beiden Studiengruppen (1200 mg Gabapentin und 300 mg Pregabalin) eingeteilt und erhielten präemptiv 1 Stunde vor Operation die jeweilige Substanz. Alle Operationen wurden unter Spinalanästhesie durchgeführt. Pregabalin schnitt bei der totalen postoperativen Analgesiedauer signifikant besser als Gabapentin ab. In

beiden Gruppen wurde vereinzelt Schwindel und Somnolenz als unerwünschte Begleiterscheinungen beschrieben. Obwohl der direkte Vergleich von Pregabalin und Gabapentin prinzipiell sehr interessant ist und von einigen Autoren schon seit längerem gefordert wird [13, 36], ist die Studie von Saraswat nur von sehr geringer Aussagekraft, da sie große Mängel im Studiendesign (z.B. keine Placebogruppe und keine Verblindung) aufweist und mögliche Störfaktoren (z.B. unterschiedlich durchgeführte Operationen) völlig unberücksichtigt lässt.

### **5.3.4 Bedeutung der Studienergebnisse**

Wie bereits eingangs erwähnt, ist es aufgrund der großen Heterogenität bei den verwendeten Studiendesigns und den durchgeführten Operationen nicht möglich, einen definitiven Schluss aus den Resultaten der bisher veröffentlichten Arbeiten zu ziehen. Dennoch sind einige interessante Tendenzen in den Studien mit sowohl positiven als auch negativen Ergebnissen erkennbar.

#### **5.3.4.1 Frage der Dosierung**

Alle Studien, die eine einmalige präemptive Pregabalin-Gabe mit 50 mg, 75 mg oder 100 mg vorsahen, zeigten keine analgetische Wirkung [35, 37, 93, 105]. Die nächst höheren Dosierungen mit 150 mg bzw. 300 mg führten zu unterschiedlichen Ergebnissen. So konnte in drei Studien ein analgetischer Effekt bei Dosen mit 150 mg nachgewiesen werden [37, 40-41], während in einer anderen Studie dieser fehlte [93]. Ähnlich kontrovers verhielt es sich bei Dosierungen mit 300 mg Pregabalin. Auch hier gab es fünf Studien, in denen ein deutlicher analgetischer bzw. Opioid-sparender Effekt nachgewiesen werden konnte [35, 38, 42, 44-45], und zwei, wo sich kein analgetischer Benefit zeigte [93, 106]. Die einzige Studie, die eine höhere Gabe mit 600 mg vorsah, führte zu einer signifikanten Opioid-Einsparung, wobei in der Arbeit kein typisches präemptives Modell verwendet wurde, indem nur die erste Hälfte der Medikation vor Operation gegeben wurde und die Einnahme der zweiten nach 12 Stunden erfolgte [36]. Ähnliche Erfolge zeigten auch die Studien von Freedman et al. und Buvanendran et al., die jeweils zweimal tägliche repetitive Einnahme von 75 mg bzw. 150 mg Pregabalin über die ersten 7 bzw. 14 postoperativen Tage vorsahen [39, 43].

Trotz dieser sehr heterogenen Ergebnisse kann allgemein festgestellt werden, dass in Studien, die ein präemptives Modell mit einmaliger präoperativer Pregabalin-Gabe

verwendeten, im Bereich von 150 mg bis 600 mg ein potentieller analgetischer Effekt nachgewiesen werden konnte. Niedrigere Dosen führten generell zu negativen Resultaten.

#### **5.3.4.2 Ist Pregabalin weniger effektiv bei viszeralen Schmerzen?**

Wie bereits erwähnt, wurde von zwei Autoren als Begründung für die negativen Resultate das viszerale Schmerzmodell angeführt [105-106]. Demnach wirke Pregabalin bei einer vorwiegend viszeralen Schmerzkomponente schlechter als bei somatischen Schmerzen. Diese These steht jedoch im klaren Widerspruch zu den Ergebnissen aus fünf anderen Pregabalin-Studien, in welchen sich ebenfalls hauptsächlich viszerale Schmerzen vorfanden [36-37, 40-42]. In drei dieser Arbeiten wurden zudem ähnliche Eingriffe (gynäkologische Operationen) wie in den beiden Studien der Verfasser dieser These durchgeführt [36-37, 42]. Darüber hinaus konnte in den letzten Jahren in mehreren tierexperimentellen Studien [112-113] und in einer klinischen Studie mit 41 Reizdarm-PatientInnen [114] eine antihyperalgetische Wirkung von Pregabalin bei viszeralen Schmerzen, die durch Distension des Darms hervorgerufen wurden, nachgewiesen werden. Von mehreren Autoren wurde daraus geschlossen, dass Pregabalin bei viszeralen Schmerzen – hervorgerufen durch Symptome eines Reizdarms – wirksam sei [114-115]. Hierzu muss allerdings erwähnt werden, dass sich in den tierexperimentellen Studien [112-113] die analgetische Wirkung von Pregabalin erst mit höheren Dosen zeigte und auch in der klinischen Reizdarm-Studie [114] die Patienten für insgesamt 21 Tage mit sehr hohen therapeutische Dosen von bis zu 600 mg Pregabalin pro Tag behandelt wurden. Zudem scheint ein direkter Vergleich zwischen viszeralen Schmerzen bei operativen Eingriffen, wobei stets eine Inzision und damit Verletzung von Gewebe erfolgt, mit viszeralen Schmerzen aufgrund eines Reizdarmsyndrom, bei welchen die Distension des Darms und nicht die Gewebeverletzung im Vordergrund stehen, schwer miteinander zu vereinbaren. Seit einiger Zeit ist darüber hinaus erforscht, dass viszerale nozizeptive Neuronen nicht in der gleichen Weise auf schädliche Stimuli empfindlich gemacht werden können und damit zum zentralen Sensibilisierungsprozess beitragen, wie dies rein somatische nozizeptive Neuronen tun [109, 116]. So vermutet man, dass bei erhöhter Erregtheit von viszeralen nozizeptiven Neuronen diverse Feedbackschleifen zwischen spinalen und supraspinalen Strukturen wichtige Rollen spielen könnten [109].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Pregabalin seine analgetische Einsatzmöglichkeit bei viszeralen Schmerzen sowohl in mehreren postoperativen Studien als auch in einer Studie mit Reizdarm-Patienten bestätigt hat [36-37, 40-42, 114]. Dennoch ist es möglich,

dass die Hypothese von Paech et al. und Mathiesen et al. „Pregabalin wirke postoperativ bei vorwiegend viszeralen Schmerzen schlechter als bei rein somatischen Schmerzen“ – untersucht bei Eingriffen am Uterus – zu einem gewissen Maß zutrifft [105-106], zumal außer den beiden genannten Studien bisher keine weiteren Arbeiten mit negativen Ergebnissen veröffentlicht worden sind, wo nicht in erster Linie eine andere Pathophysiologie für den Schmerz verantwortlich gemacht wurde [92] oder gröbere Störfaktoren sowie Mängel im Studiendesign vorlagen [93]. Unterstützt wird diese These auch durch die Studie von Jokela et al. aus dem Jahr 2008, in welcher ebenfalls Hysterektomie-Operationen durchgeführt wurden und die niedrigere Dosierung mit 300 mg keinen analgetischen Benefit zeigte [36]. Erst die höhere Pregabalingabe mit 600 mg führte zu einer Oxycodon-Einsparung. Trotzdem reichen die bisherigen Ergebnisse bei weitem nicht aus, um daraus eine allgemein gültige These zu formulieren.

#### **5.3.4.3 Diskussion der Nebenwirkungen**

Auch das Auftreten von unerwünschten Wirkungen ist in den bisherigen publizierten Studien nicht homogen. In etwa der Hälfte der Studien wird generell über die vermehrte Inzidenz von leichten Pregabalin-typischen Nebenwirkungen wie Somnolenz, Schwindel, leichter Kopfschmerz und Erbrechen berichtet [35-36, 38, 43, 92-93, 105]. In der Studie von Paech et al. wurde zusätzlich zu den bereits erwähnten Begleiterscheinungen signifikant häufiger das Auftreten von verschwommenem Sehen und leichter Ataxie in den ersten 24 postoperativen Stunden beobachtet [105]. Interessanterweise wies der Autor diese selteneren unerwünschten Wirkungen trotz subtherapeutischer Dosis (100 mg Pregabalin) nach. Gemäß Buvanendran et al. kann das insgesamt relativ häufige Auftreten von Pregabalin-Nebenwirkungen auf die Verwendung der meist sehr hohen Initialdosen von 150 mg und mehr zurückgeführt werden, weil damit anders als bei Patienten mit chronisch-neuropathischen Schmerzen nicht der ansonsten übliche Weg der allmählichen Dosisaufsättigung beschritten wurde [43].

In zwei Studien, in welchen unterschiedliche Dosierungen von Pregabalin verwendet wurden, ist zudem gut die Dosisabhängigkeit der Nebenwirkungen erkennbar [36, 93]. Jokela et al. können in ihrer Arbeit aufzeigen, dass Patienten der höher dosierten Gruppe (600 mg) öfter unter Schwindel, verschwommenem Sehen und Kopfschmerzen gegenüber Probanden der niedriger dosierten Gruppe (300 mg) und der Placebo-Gruppe litten [36]. Auch White et al., die für ihre Studie ebenfalls unterschiedliche Dosierungen verwendeten, können diesen Zusammenhang belegen, indem sie die höchste Studien-Gruppe mit 600 mg

aufgrund von profundem Auftreten von Somnolenz, das wiederum zu verlängerten Aufhalten in der Aufwachstation und zu verspäteten Spitalsentlassungen führte, aus der Studie ausschließen mussten [93]. Trotz dieses linearen Zusammenhangs wurde jedoch in keiner Studie über schwere oder länger anhaltende Pregabalin-typische Nebenwirkungen berichtet.

Alles in allem kann derzeit jedoch noch keine umfassende Schlussfolgerung über die Inzidenz von unerwünschten Wirkungen bei Pregabalin-Einnahme im postoperativen Setting getätigt werden, da die bisherigen Studien aufgrund zu kleiner Fallzahlen und zu ungenauer Erfassungsmethoden in den meisten Fällen als „under-powered“ zu sehen sind, um unerwünschte Erscheinungen genau ermitteln und medizinisch relevant beschreiben zu können [13, 86]. Es kann allerdings allgemein gesagt werden, dass Nebenwirkungen, welche gehäuft bei höheren Dosierungen auftreten, den unbedenklichen präemptiven Einsatz von Pregabalin limitieren [36].

#### **5.3.4.4 Reduktion von postoperativer Übelkeit und Erbrechen durch Pregabalin**

Die Erreichung eines weiteren vorrangigen Ziels der multimodalen Analgesie, nämlich die Reduktion von Opioid-assoziierten Nebenwirkungen wie z.B. Opioid-induzierte Übelkeit oder Erbrechen [12, 37, 117], konnte insgesamt in zwei Studien belegt werden [39, 41]. In beiden Studien kam es neben der reduzierten postoperativen Übelkeit und Erbrechen (PONV) auch zu einer signifikanten Einsparung des benötigten postoperativen Opioid-Bedarfs, womit die Reduktion von Nausea und Emesis gut erklärbar ist. In zwei weiteren Arbeiten kam es ebenfalls zu einer verminderten Inzidenz von PONV, wobei dies hier hauptsächlich auf den wohlbekannten antiemetischen Effekt von Dexamethason (8 mg), welches gemeinsam mit Pregabalin verabreicht wurde, zurückzuführen war [38, 106]. In einer Studie, in welcher ein Zahnschmerzmodell verwendet wurde, konnte allerdings auch der umgekehrte Effekt, und zwar vermehrtes Auftreten von Erbrechen, beobachtet werden [35]. Allerdings wurde während des Eingriffs und unmittelbar danach kein Opioid zur Schmerzlinderung verabreicht und die Art der postoperativen Rescue-Medikation wurde auch nicht weiter beschrieben.

Insgesamt scheint es also, dass der erhoffte antiemetische Effekt durch präemptive Verabreichung von Pregabalin nach Operationen in abgeschwächter Form vorhanden ist.

Allerdings wurde er bisher nur in Studien beschrieben, in welchen auch eine signifikante Einsparung der Gesamtopioid-Dosis erwirkt wurde.

#### **5.3.4.5 Gesamtbewertung und Empfehlung**

Betrachtet man alle 15 veröffentlichten Pregabalin-Studien, so findet man 11 Studien [35-45], die einen analgetischen Effekt durch Reduktion von VAS-Scores und/oder Opioid-Einsparung belegen, und vier Studien [92-93, 105-106], die keine Wirkung auf die postoperativen Schmerzen zeigen. Aufgrund dieses positiven Verhältnisses könnte man schnell dazu geneigt sein, Pregabalin als nützlich in der Verminderung von postoperativen Schmerzen und/oder im postoperativen Opioid-Verbrauch darzustellen. Dass man bei einer Empfehlung dennoch sehr vorsichtig sein muss, zeigen einige Unstimmigkeiten unter den Studien. Beispielsweise konnte in vier positiven Studien einerseits ein deutlicher Schmerzmittel-einsparender Effekt erzielt werden, andererseits jedoch kein analgetischer Effekt, wenn VAS-Scores zur Schmerzlinderung verwendet wurden [36, 38, 43-44]. Vom Autor einer der Studien wurde dies damit erklärt, dass unter allen Gruppen einheitlich niedrige VAS-Punktzahlen (<30 mm) vorlagen und gemäß Evidenz aus anderen Studien zumindest moderate Schmerzlevels notwendig wären, um gesichert schmerzlindernde Effekte nachweisen zu können [118-119]. Aber auch wenn man diese Erklärung beiseite lässt und einfach damit argumentiert, dass man bei gleichbleibenden Schmerz-Scores unter allen Gruppen eine deutliche Opioid-Einsparung durch Einnahme von Pregabalin erwirken konnte, so verwundert es doch ein wenig, dass in einer anderen positiven Studie genau der umgekehrte Effekt beschrieben wurde [37]. In der genannten Arbeit konnte ein analgetischer Effekt durch Verminderung der mittleren AUC-Werte der VAS-Scores gezeigt werden, dabei jedoch kein Schmerzmittel-einsparender Effekt. Der Autor führte dies zwar auf das angewendete postoperative multimodale analgetische Regime (zweimal täglich 800 mg Ibuprofen und auf Verlangen i.v. Fenatanyl) zurück, womit nicht mit der gleichen Exaktheit eine Reduktion von Analgetika als mit den vielerorts eingesetzten PCA-Systemen nachgewiesen werden konnte. Dennoch zeigen diese inkonstanten Ergebnisse in Studien mit positiven Resultaten, dass nicht immer automatisch eine Reduktion der Schmerzstärke mit einer Schmerzmitteleinsparung oder umgekehrt assoziiert ist.

Betrachtet man nun die vier Studien mit negativen Ergebnissen, so fällt auf, dass in allen Studien vonseiten der Autoren größere Mängel im Studiendesign (z.B. subtherapeutische Dosis, ungeeignete oder zu kurze Erfassung der Schmerzintensität ...) sowie zahlreiche Erklärungsversuche (z. B. viszerales Schmerzmodell, anderer Wirkmechanismus ...) für

die negativen Resultate angegeben wurden [92-93, 105-106]. Diese Unsicherheit bei der Interpretation der Ergebnisse spiegelt sich aber auch zu einem gewissen Teil bei den Studien mit positiven Ergebnissen wider. So geben in den insgesamt 11 erfolgreichen Arbeiten nur sechs Autoren eine Empfehlung von präemptiv verabreichtem Pregabalin vor Operationen aus [35, 39-42, 45]. Einer der Untersucher spricht sich eingeschränkt für Pregabalin im Sinne eines ausgeglichen Kosten-Nutzen-Verhältnisses aus [37]. Ähnlich zurückhaltend äußert sich der Autor der bisher umfangreichsten erfolgreichen Arbeit [43]. Ihm gemäß müssten weitere Studien mit niedrigeren Dosierungen die Effektivität von Pregabalin belegen. Ein weiterer Untersucher befürwortet Pregabalin als anxiolytische Prämedikation [44] und zwei Autoren sind überhaupt der Meinung, dass trotz nachgewiesenem analgetischen Nutzen, prinzipiell noch weitere Studien von Nöten sind, um eine Empfehlung abgeben zu können [36, 38].

Die Ungewissheit bei der Interpretation der vorliegenden Studienergebnisse – verbunden mit den erzielten Resultaten in dieser Studie – verdeutlicht, dass noch weitere klinische Studien und Forschungsarbeiten zum Verständnis der Effektivität von Pregabalin bei der Verhinderung zentraler Sensibilisierungsprozesse von Nöten sind, ehe man eine evidenzbasierte Empfehlung für Pregabalin bei der Verminderung des postoperativen Schmerzes tätigen kann.

#### **5.4 Die analgetische Wirksamkeit Pregabalins: Fazit**

Die präemptive Gabe von 300 mg Pregabalin führte in dieser Pilotstudie bei transperitonealer Nephrektomie zu keiner postoperativen Reduktion der Schmerz-Intensität und der sekundären Hyperalgesie- und Allodyniezonen. Ebenso konnte keine verminderte Inzidenz an Nebenwirkungen aufgrund einer erwarteten Einsparung von postoperativ benötigten Opioiden beobachtet werden.

Dennoch belegt die große Mehrheit aller bisher publizierten klinischen Studien, dass präemptiv verabreichtes Pregabalin hinsichtlich postoperativer Schmerzen und Opioid-Bedarf analgetisch wirksam ist [35-45]. Zu einem ähnlichen Schluss kommen – bis auf einen Autor [86] – auch alle Verfasser von Übersichtsartikeln bzw. Metaanalysen zu diesem Thema [9-14]. Aus diesem Grund scheint es gerechtfertigt – trotz nicht nachweisbarem antihyperalgetischen und antiallodynen Effekt in der hier vorliegenden Arbeit – in weiteren Studien die Effizienz Pregabalins bei der Verminderung sekundärer

Hyperalgesie- und Allodyniezonen zu erforschen. Allerdings sollten dabei in Zukunft einige Punkte beachtet werden.

- Zum Einen sollten künftige Studien neben der Evaluierung von sekundären Hyperalgesie- und Allodyniebereichen auch die Schmerzscores und den postoperativ benötigten Opioid-Bedarf mit Hilfe von PCA-Pumpen mit erfassen, um analgetische Effekte nachweisen und dadurch bessere Aussagen über die analgetisch-antihyperalgetische Potenz von Pregabalin treffen zu können (*siehe auch Kapitel: 5.1.1 Diskrepanz zwischen postoperativer Hyperalgesie und Schmerz*).
- Des Weiteren sollte das Konzept der einmaligen präemptiven Dosis überdacht werden. Zwei Autoren, die nach präemptiver Initialdosis fortlaufende zweimal tägliche Gaben von Pregabalin für 7 bzw. 14 Tage vorsahen, konnten analgetische Effekte nachweisen [39, 43]. Zudem konnte einer der beiden Untersucher mit dieser Vorgehensweise belegen, dass dieses Konzept zu signifikant seltenerem Auftreten von chronisch-neuropathischen Schmerzen nach 3 Monaten und 6 Monaten führte [43]. Per Definition bezeichnet man ein derartiges Vorgehen nicht mehr als präemptiv, sondern als präventiv, weil dabei die therapeutische Interaktion bis in die postoperative Periode hineinreicht [83, 99]. Vor dem Hintergrund, dass eine operative Wunde noch Tage bis Wochen nach dem Eingriff zur Sensibilisierung von Neuronen des dorsalen Horns beiträgt [9, 16] und Pregabalin eine durchschnittliche HWZ von 6 Stunden hat und schon bei zweimaliger täglicher Gabe ein konstanter Wirkspiegel im Blut erreicht wird [11], scheint ein Konzept, das eine mehrmalige Applikationen des Medikaments vorsieht, gut begründbar zu sein [43]. Dadurch könnte nach einer Inzision der gesamte Zeitraum der toxischen Stimulation, der zur Entwicklung einer zentralen und peripheren Sensibilisierung der Schmerzbahnen führt, abgedeckt werden [83].
- Zudem sollte in einer künftigen Studie die Methodik zur Messung der Schmerzintensität und der sekundären Hyperalgesie und Allodynie überdacht werden. In der vorliegenden Arbeit wurden die Patienten postoperativ nach 48 Stunden mit Hilfe von von-Frey-Filamenten auf das Bestehen sekundärer Hyperalgesie- und Allodyniezonen untersucht. Im Gegensatz dazu erfolgte in einer erfolgreichen Tierstudie die Messung mit von-Frey-Filamenten in 30 min Intervallen nach Setzen des Schmerzstimulus für die ersten drei postoperativen Stunden [74]. Mit dieser Vorgehensweise konnte der Autor sehr gut einen antihyperalgetischen und antiallodynischen Effekt durch Pregabalin zeigen (*siehe auch Kapitel: 5.1 Pregabalin und Reduktion von sekundärer Hyperalgesie und Allodynie*). Sicherlich lässt sich ein derartiges Prozedere nicht in der

gleichen Weise auf klinische Studien umlegen, da das beschriebene Vorgehen eine enorme Belastung für den postoperativen Patienten darstellen würde. Allerdings könnte man sehr wohl in einer künftigen Studie eine Zwischenmessung nach 24 Stunden machen, um dadurch aussagekräftigere Ergebnisse zur antihyperalgetischen und antiallodynen Wirkung durch Pregabalin erlangen zu können. Ebenso sollte in einer Folgestudie die Durchführung einer zusätzlichen QST im Zuge einer der beiden Messungen in Betracht gezogen werden. Dadurch würde sowohl eine größere Objektivität als auch Reproduzierbarkeit der mit von-Frey-Filamenten gemessenen Ergebnisse erreicht werden.

- Zu guter Letzt sollte eine künftige Studie eine bedeutend höhere Fallzahl (basierend auf unseren Daten zumindest  $n=158$ ) aufweisen (*siehe auch Kapitel: 5.2 Limitationen bei der Erfassung der sekundären Hyperalgesie*). Aus diesem Grund zeigten sich weder bei der Evaluierung der sekundären Schmerzempfindlichkeit noch bei der Vermessung der sekundären Hyperalgesie- bzw. Allodyniezonen signifikante Unterschiede. Darüber hinaus war es aus dem gleichen Grund nicht möglich, konkrete Aussagen über das Auftreten von Pregabalin-typischen Nebenwirkungen zu treffen, da auch hier eine bedeutend größere Fallzahl nötig gewesen wäre, um statistisch relevante Unterschiede beschreiben zu können [13].

## **5.5 Konklusion**

Zusammenfassend stellt Pregabalin gemeinsam mit seiner Vorläufersubstanz Gabapentin eine neue vielversprechende Klasse von analgetisch wirksamen Medikamenten dar [35-45]. Pregabalin weist darüber hinaus in seiner relativ sicheren Anwendbarkeit, guten Verträglichkeit und Benutzerfreundlichkeit sowie im Fehlen von Arzneimittelwechselwirkungen große pharmakologische Vorteile auf [13]. Jedoch konnte die in zahlreichen präklinischen Versuchen beschriebene Reduktion von Hyperalgesie und Allodynie durch Pregabalin nicht in der vorliegenden ersten klinischen Studie gezeigt werden [31, 57-58, 74, 94]. Das Fehlen des antihyperalgetischen und antiallodynen Effekts kann primär mit der geringen Power dieser Pilotstudie erklärt werden (*siehe auch Kapitel: 5.2 Limitationen bei der Erfassung der sekundären Hyperalgesie*). Aus diesem Grund dienen die erzielten Ergebnisse vor allem der Berechnung einer Fallzahl ( $n=158$ ) für eine Folgestudie. Weitere klinische Studien mit größerer Fallzahl sind notwendig, um künftig die antihyperalgetische und antiallodyne Wirkung durch Pregabalin zeigen zu können.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Pavlin, D.J., et al., *Pain as a factor complicating recovery and discharge after ambulatory surgery*. *Anesth Analg*, 2002. **95**(3): p. 627-34, table of contents.
2. Apfelbaum, J.L., et al., *Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged*. *Anesth Analg*, 2003. **97**(2): p. 534-40, table of contents.
3. Kehlet, H., T.S. Jensen, and C.J. Woolf, *Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention*. *Lancet*, 2006. **367**(9522): p. 1618-25.
4. Simanski, C., et al., [*Postoperative pain relief is an important factor for the patients' selection of a clinic. Results of an anonymous survey*]. *Schmerz*, 2006. **20**(4): p. 327-33.
5. Kehlet, H. and K. Holte, *Effect of postoperative analgesia on surgical outcome*. *Br J Anaesth*, 2001. **87**(1): p. 62-72.
6. Kehlet, H., *Effect of postoperative pain treatment on outcome-current status and future strategies*. *Langenbecks Arch Surg*, 2004. **389**(4): p. 244-9.
7. Kehlet, H. and D.W. Wilmore, *Multimodal strategies to improve surgical outcome*. *Am J Surg*, 2002. **183**(6): p. 630-41.
8. Pogatzki-Zahn, E.M. and P.K. Zahn, [*New substances and applications for postoperative pain therapy*]. *Schmerz*, 2008. **22**(3): p. 353-67; quiz 368-9.
9. Dahl, J.B., O. Mathiesen, and S. Moiniche, '*Protective premedication*': *an option with gabapentin and related drugs? A review of gabapentin and pregabalin in the treatment of post-operative pain*. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2004. **48**(9): p. 1130-6.
10. Gilron, I., *Review article: the role of anticonvulsant drugs in postoperative pain management: a bench-to-bedside perspective*. *Can J Anaesth*, 2006. **53**(6): p. 562-71.
11. Gajraj, N.M., *Pregabalin: its pharmacology and use in pain management*. *Anesth Analg*, 2007. **105**(6): p. 1805-15.
12. Tiippana, E.M., et al., *Do surgical patients benefit from perioperative gabapentin/pregabalin? A systematic review of efficacy and safety*. *Anesth Analg*, 2007. **104**(6): p. 1545-56, table of contents.
13. Gilron, I., *Gabapentin and pregabalin for chronic neuropathic and early postsurgical pain: current evidence and future directions*. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2007. **20**(5): p. 456-72.

14. Dauri, M., et al., *Gabapentin and pregabalin for the acute post-operative pain management. A systematic-narrative review of the recent clinical evidences.* Curr Drug Targets, 2009. **10**(8): p. 716-33.
15. Woolf, C.J. and M.S. Chong, *Preemptive analgesia--treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization.* Anesth Analg, 1993. **77**(2): p. 362-79.
16. Dahl, J.B. and S. Moiniche, *Pre-emptive analgesia.* Br Med Bull, 2004. **71**: p. 13-27.
17. Kelly, D.J., M. Ahmad, and S.J. Brull, *Preemptive analgesia I: physiological pathways and pharmacological modalities.* Can J Anaesth, 2001. **48**(10): p. 1000-10.
18. Scholz, J. and C.J. Woolf, *Can we conquer pain?* Nat Neurosci, 2002. **5 Suppl**: p. 1062-7.
19. Woolf, C.J. and M.W. Salter, *Neuronal plasticity: increasing the gain in pain.* Science, 2000. **288**(5472): p. 1765-9.
20. Lai, J., et al., *Voltage-gated sodium channels and hyperalgesia.* Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2004. **44**: p. 371-97.
21. Zahn, P.K. and T.J. Brennan, *Primary and secondary hyperalgesia in a rat model for human postoperative pain.* Anesthesiology, 1999. **90**(3): p. 863-72.
22. Pogatzki-Zahn, E.M., P.K. Zahn, and T.J. Brennan, *Postoperative pain--clinical implications of basic research.* Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2007. **21**(1): p. 3-13.
23. Hamalainen, M.M., G.F. Gebhart, and T.J. Brennan, *Acute effect of an incision on mechanosensitive afferents in the plantar rat hindpaw.* J Neurophysiol, 2002. **87**(2): p. 712-20.
24. Pogatzki, E.M., G.F. Gebhart, and T.J. Brennan, *Characterization of Adelta- and C-fibers innervating the plantar rat hindpaw one day after an incision.* J Neurophysiol, 2002. **87**(2): p. 721-31.
25. Woo, Y.C., et al., *Changes in tissue pH and temperature after incision indicate acidosis may contribute to postoperative pain.* Anesthesiology, 2004. **101**(2): p. 468-75.
26. Brennan, T.J., *Incisional sensitivity and pain measurements: dissecting mechanisms for postoperative pain.* Anesthesiology, 2005. **103**(1): p. 3-4.
27. Stubhaug, A., et al., *Mapping of punctuate hyperalgesia around a surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful suppressor of central sensitization to pain following surgery.* Acta Anaesthesiol Scand, 1997. **41**(9): p. 1124-32.

28. Kawamata, M., et al., *Experimental incision-induced pain in human skin: effects of systemic lidocaine on flare formation and hyperalgesia*. Pain, 2002. **100**(1-2): p. 77-89.
29. Kawamata, M., et al., *Different mechanisms of development and maintenance of experimental incision-induced hyperalgesia in human skin*. Anesthesiology, 2002. **97**(3): p. 550-9.
30. Dooley, D.J., et al., *Ca<sup>2+</sup> channel alpha2delta ligands: novel modulators of neurotransmission*. Trends Pharmacol Sci, 2007. **28**(2): p. 75-82.
31. Field, M.J., et al., *Evaluation of gabapentin and S-(+)-3-isobutylgaba in a rat model of postoperative pain*. J Pharmacol Exp Ther, 1997. **282**(3): p. 1242-6.
32. Whiteside, G.T., et al., *Pharmacological characterisation of a rat model of incisional pain*. Br J Pharmacol, 2004. **141**(1): p. 85-91.
33. Dirks, J., et al., *Gabapentin suppresses cutaneous hyperalgesia following heat-capsaicin sensitization*. Anesthesiology, 2002. **97**(1): p. 102-7.
34. Gottrup, H., et al., *Chronic oral gabapentin reduces elements of central sensitization in human experimental hyperalgesia*. Anesthesiology, 2004. **101**(6): p. 1400-8.
35. Hill, C.M., et al., *Pregabalin in patients with postoperative dental pain*. Eur J Pain, 2001. **5**(2): p. 119-24.
36. Jokela, R., et al., *A randomized controlled trial of perioperative administration of pregabalin for pain after laparoscopic hysterectomy*. Pain, 2008. **134**(1-2): p. 106-12.
37. Jokela, R., et al., *Premedication with pregabalin 75 or 150 mg with ibuprofen to control pain after day-case gynaecological laparoscopic surgery*. Br J Anaesth, 2008. **100**(6): p. 834-40.
38. Mathiesen, O., et al., *Pregabalin and dexamethasone for postoperative pain control: a randomized controlled study in hip arthroplasty*. Br J Anaesth, 2008. **101**(4): p. 535-41.
39. Freedman, B.M. and E. O'Hara, *Pregabalin has opioid-sparing effects following augmentation mammoplasty*. Aesthet Surg J, 2008. **28**(4): p. 421-4.
40. Agarwal, A., et al., *Evaluation of a single preoperative dose of pregabalin for attenuation of postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy*. Br J Anaesth, 2008. **101**(5): p. 700-4.
41. Cabrera Schulmeyer, M.C., et al., *Analgesic Effects of a Single Preoperative Dose of Pregabalin after Laparoscopic Sleeve Gastrectomy*. Obes Surg, 2009.

42. Ittichaikulthol, W., et al., *Effects of pregabalin on post operative morphine consumption and pain after abdominal hysterectomy with/without salphingo-oophorectomy: a randomized, double-blind trial.* J Med Assoc Thai, 2009. **92**(10): p. 1318-23.
43. Buvanendran, A., et al., *Perioperative Oral Pregabalin Reduces Chronic Pain After Total Knee Arthroplasty: A Prospective, Randomized, Controlled Trial.* Anesth Analg, 2009.
44. Gonano, C., et al., *The anxiolytic effect of pregabalin in outpatients undergoing minor orthopaedic surgery.* J Psychopharmacol, 2009.
45. Saraswat, V. and V. Arora, *Preemptive Gabapentin vs Pregabalin for Acute Postoperative Pain after Surgery under Spinal Anaesthesia* Indian Journal of Anaesthesia, 2008. **52**(6): p. 829.
46. Dirks, J., et al., *A randomized study of the effects of single-dose gabapentin versus placebo on postoperative pain and morphine consumption after mastectomy.* Anesthesiology, 2002. **97**(3): p. 560-4.
47. Fassoulaki, A., et al., *The analgesic effect of gabapentin and mexiletine after breast surgery for cancer.* Anesth Analg, 2002. **95**(4): p. 985-91, table of contents.
48. Turan, A., et al., *The analgesic effects of gabapentin after total abdominal hysterectomy.* Anesth Analg, 2004. **98**(5): p. 1370-3, table of contents.
49. Pandey, C.K., et al., *Preemptive gabapentin decreases postoperative pain after lumbar discectomy.* Can J Anaesth, 2004. **51**(10): p. 986-9.
50. Al-Mujadi, H., et al., *Preemptive gabapentin reduces postoperative pain and opioid demand following thyroid surgery.* Can J Anaesth, 2006. **53**(3): p. 268-73.
51. Bryans, J.S. and D.J. Wustrow, *3-substituted GABA analogs with central nervous system activity: a review.* Med Res Rev, 1999. **19**(2): p. 149-77.
52. Tremont-Lukats, I.W., C. Megeff, and M.M. Backonja, *Anticonvulsants for neuropathic pain syndromes: mechanisms of action and place in therapy.* Drugs, 2000. **60**(5): p. 1029-52.
53. Dickenson, A.H., E.A. Matthews, and R. Suzuki, *Neurobiology of neuropathic pain: mode of action of anticonvulsants.* Eur J Pain, 2002. **6 Suppl A**: p. 51-60.
54. Beydoun, A. and M.M. Backonja, *Mechanistic stratification of antineuralgic agents.* J Pain Symptom Manage, 2003. **25**(5 Suppl): p. S18-30.
55. Gilron, I., et al., *Neuropathic pain: a practical guide for the clinician.* CMAJ, 2006. **175**(3): p. 265-75.
56. Forde, G., *Adjuvant analgesics for the treatment of neuropathic pain: evaluating efficacy and safety profiles.* J Fam Pract, 2007. **56**(2 Suppl Pain): p. 3-12.

57. Partridge, B.J., et al., *Characterization of the effects of gabapentin and 3-isobutyl-gamma-aminobutyric acid on substance P-induced thermal hyperalgesia*. *Anesthesiology*, 1998. **88**(1): p. 196-205.
58. Jun, J.H. and T.L. Yaksh, *The effect of intrathecal gabapentin and 3-isobutyl gamma-aminobutyric acid on the hyperalgesia observed after thermal injury in the rat*. *Anesth Analg*, 1998. **86**(2): p. 348-54.
59. Dworkin, R.H., et al., *Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial*. *Neurology*, 2003. **60**(8): p. 1274-83.
60. Lesser, H., et al., *Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial*. *Neurology*, 2004. **63**(11): p. 2104-10.
61. van Seventer, R., et al., *Efficacy and tolerability of twice-daily pregabalin for treating pain and related sleep interference in postherpetic neuralgia: a 13-week, randomized trial*. *Curr Med Res Opin*, 2006. **22**(2): p. 375-84.
62. EMEA. *European public assessment report (EPRA) - Lyrica*. EPARs for authorised medicinal products for human use 2004; Available from: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/lyrica/lyrica.htm>.
63. Pande, A.C., et al., *Pregabalin in generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial*. *Am J Psychiatry*, 2003. **160**(3): p. 533-40.
64. Feltner, D.E., et al., *A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter study of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder*. *J Clin Psychopharmacol*, 2003. **23**(3): p. 240-9.
65. Rickels, K., et al., *Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder: a 4-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam*. *Arch Gen Psychiatry*, 2005. **62**(9): p. 1022-30.
66. Pohl, R.B., et al., *Efficacy of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: double-blind, placebo-controlled comparison of BID versus TID dosing*. *J Clin Psychopharmacol*, 2005. **25**(2): p. 151-8.
67. Kavoussi, R., *Pregabalin: From molecule to medicine*. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2006. **16 Suppl 2**: p. S128-33.
68. Sills, G.J., *The mechanisms of action of gabapentin and pregabalin*. *Curr Opin Pharmacol*, 2006. **6**(1): p. 108-13.
69. Field, M.J., et al., *Identification of the alpha2-delta-1 subunit of voltage-dependent calcium channels as a molecular target for pain mediating the analgesic actions of pregabalin*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006. **103**(46): p. 17537-42.
70. Arikath, J. and K.P. Campbell, *Auxiliary subunits: essential components of the voltage-gated calcium channel complex*. *Curr Opin Neurobiol*, 2003. **13**(3): p. 298-307.

71. Bian, F., et al., *Calcium channel alpha2-delta type 1 subunit is the major binding protein for pregabalin in neocortex, hippocampus, amygdala, and spinal cord: an ex vivo autoradiographic study in alpha2-delta type 1 genetically modified mice.* Brain Res, 2006. **1075**(1): p. 68-80.
72. Fink, K., et al., *Inhibition of neuronal Ca(2+) influx by gabapentin and pregabalin in the human neocortex.* Neuropharmacology, 2002. **42**(2): p. 229-36.
73. Micheva, K.D., C.P. Taylor, and S.J. Smith, *Pregabalin reduces the release of synaptic vesicles from cultured hippocampal neurons.* Mol Pharmacol, 2006. **70**(2): p. 467-76.
74. Jones, D.L. and L.S. Sorkin, *Systemic gabapentin and S(+)-3-isobutyl-gamma-aminobutyric acid block secondary hyperalgesia.* Brain Res, 1998. **810**(1-2): p. 93-9.
75. Ben-Menachem, E., *Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice.* Epilepsia, 2004. **45 Suppl 6**: p. 13-8.
76. Randinitis, E.J., et al., *Pharmacokinetics of pregabalin in subjects with various degrees of renal function.* J Clin Pharmacol, 2003. **43**(3): p. 277-83.
77. Shneker, B.F. and J.W. McAuley, *Pregabalin: a new neuromodulator with broad therapeutic indications.* Ann Pharmacother, 2005. **39**(12): p. 2029-37.
78. Huppertz, H.J., T.J. Feuerstein, and A. Schulze-Bonhage, *Myoclonus in epilepsy patients with anticonvulsive add-on therapy with pregabalin.* Epilepsia, 2001. **42**(6): p. 790-2.
79. Heckmann, J.G., et al., *Pregabalin associated asterixis.* Am J Phys Med Rehabil, 2005. **84**(9): p. 724.
80. Oaklander, A.L. and B.R. Buchbinder, *Pregabalin-withdrawal encephalopathy and splenial edema: a link to high-altitude illness?* Ann Neurol, 2005. **58**(2): p. 309-12.
81. Grape, S. and M.R. Tramer, *Do we need preemptive analgesia for the treatment of postoperative pain?* Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2007. **21**(1): p. 51-63.
82. Simonnet, G., *Preemptive antihyperalgesia to improve preemptive analgesia.* Anesthesiology, 2008. **108**(3): p. 352-4.
83. Kissin, I., *Preemptive analgesia at the crossroad.* Anesth Analg, 2005. **100**(3): p. 754-6.
84. Katz, J. and C.J. McCartney, *Current status of preemptive analgesia.* Curr Opin Anaesthesiol, 2002. **15**(4): p. 435-41.
85. Moiniche, S., H. Kehlet, and J.B. Dahl, *A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief: the role of timing of analgesia.* Anesthesiology, 2002. **96**(3): p. 725-41.

86. Moore, R.A., et al., *Pregabalin for acute and chronic pain in adults*. Cochrane Database Syst Rev, 2009(3): p. CD007076.
87. Moher, D., K.F. Schulz, and D.G. Altman, [*CONSORT statement. Revised findings on quality improvement based on reports from randomized studies in parallel design*]. Schmerz, 2005. **19**(2): p. 156-62.
88. Kietzmann, D., et al., *Pharmacokinetics of piritramide after an intravenous bolus in surgical patients*. Acta Anaesthesiol Scand, 1996. **40**(8 Pt 1): p. 898-903.
89. Hohne, C., B. Donaubauer, and U. Kaisers, [*Opioids during anesthesia in liver and renal failure*]. Anaesthesist, 2004. **53**(3): p. 291-303.
90. Ilkjaer, S., et al., *Effect of preoperative oral dextromethorphan on immediate and late postoperative pain and hyperalgesia after total abdominal hysterectomy*. Pain, 2000. **86**(1-2): p. 19-24.
91. Lavand'homme, P.M., et al., *Postoperative analgesic effects of continuous wound infiltration with diclofenac after elective cesarean delivery*. Anesthesiology, 2007. **106**(6): p. 1220-5.
92. Chang, S.H., et al., *An Evaluation of Perioperative Pregabalin for Prevention and Attenuation of Postoperative Shoulder Pain After Laparoscopic Cholecystectomy*. Anesth Analg, 2009.
93. White, P.F., et al., *The effect of pregabalin on preoperative anxiety and sedation levels: a dose-ranging study*. Anesth Analg, 2009. **108**(4): p. 1140-5.
94. Yokoyama, T., et al., *Pregabalin reduces muscle and cutaneous hyperalgesia in two models of chronic muscle pain in rats*. J Pain, 2007. **8**(5): p. 422-9.
95. Chizh, B.A., et al., *Effects of oral pregabalin and aprepitant on pain and central sensitization in the electrical hyperalgesia model in human volunteers*. Br J Anaesth, 2007. **98**(2): p. 246-54.
96. Wang, H., et al., *Effect of morphine and pregabalin compared with diphenhydramine hydrochloride and placebo on hyperalgesia and allodynia induced by intradermal capsaicin in healthy male subjects*. J Pain, 2008. **9**(12): p. 1088-95.
97. Altis, K., et al., *Analgesic efficacy of tramadol, pregabalin and ibuprofen in menthol-evoked cold hyperalgesia*. Pain, 2009.
98. Scanlon, G.C., et al., *Intradermal capsaicin causes dose-dependent pain, allodynia, and hyperalgesia in humans*. J Investig Med, 2006. **54**(5): p. 238-44.
99. Brennan, T.J. and H. Kehlet, *Preventive analgesia to reduce wound hyperalgesia and persistent postsurgical pain: not an easy path*. Anesthesiology, 2005. **103**(4): p. 681-3.

100. Wilder-Smith, O.H., et al., *Quantitative sensory testing and human surgery: effects of analgesic management on postoperative neuroplasticity*. *Anesthesiology*, 2003. **98**(5): p. 1214-22.
101. Rolke, R., et al., *Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values*. *Pain*, 2006. **123**(3): p. 231-43.
102. Andrews, K., *The effect of changes in temperature and humidity on the accuracy of von Frey hairs*. *J Neurosci Methods*, 1993. **50**(1): p. 91-3.
103. Booth, J. and M.J. Young, *Differences in the performance of commercially available 10-g monofilaments*. *Diabetes Care*, 2000. **23**(7): p. 984-8.
104. Yong, R., et al., *The durability of the Semmes-Weinstein 5.07 monofilament*. *J Foot Ankle Surg*, 2000. **39**(1): p. 34-8.
105. Paech, M.J., et al., *A randomized, placebo-controlled trial of preoperative oral pregabalin for postoperative pain relief after minor gynecological surgery*. *Anesth Analg*, 2007. **105**(5): p. 1449-53, table of contents.
106. Mathiesen, O., et al., *Pregabalin and dexamethasone in combination with paracetamol for postoperative pain control after abdominal hysterectomy. A randomized clinical trial*. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2009. **53**(2): p. 227-35.
107. Shafer, S.L., *Notice of retraction*. *Anesth Analg*, 2009. **108**(4): p. 1350.
108. Olofsson, C., et al., *Increased cerebrospinal fluid concentration of aspartate but decreased concentration of nitric oxide breakdown products in women experiencing visceral pain during active labour*. *Neuroreport*, 1997. **8**(4): p. 995-8.
109. Cervero, F. and J.M. Laird, *Visceral pain*. *Lancet*, 1999. **353**(9170): p. 2145-8.
110. Wills, V.L. and D.R. Hunt, *Pain after laparoscopic cholecystectomy*. *Br J Surg*, 2000. **87**(3): p. 273-84.
111. Huot, M.P., et al., *Gabapentin does not reduce post-thoracotomy shoulder pain: a randomized, double-blind placebo-controlled study*. *Can J Anaesth*, 2008. **55**(6): p. 337-43.
112. Diop, L., et al., *Pregabalin (CI-1008) inhibits the trinitrobenzene sulfonic acid-induced chronic colonic allodynia in the rat*. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002. **302**(3): p. 1013-22.
113. Ravnefjord, A., et al., *Effects of pregabalin on visceral pain responses and colonic compliance in rats*. *Br J Pharmacol*, 2008. **155**(3): p. 407-16.
114. Houghton, L.A., et al., *Effect of a second-generation alpha2delta ligand (pregabalin) on visceral sensation in hypersensitive patients with irritable bowel syndrome*. *Gut*, 2007. **56**(9): p. 1218-25.

115. Camilleri, M., *alpha2delta ligand: a new, smart pill for visceral pain in patients with hypersensitive irritable bowel syndrome?* Gut, 2007. **56**(10): p. 1337-8.
116. Laird, J.M., P.G. de la Rubia, and F. Cervero, *Excitability changes of somatic and viscerosomatic nociceptive reflexes in the decerebrate-spinal rabbit: role of NMDA receptors.* J Physiol, 1995. **489** ( Pt 2): p. 545-55.
117. Kehlet, H. and J.B. Dahl, *The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in postoperative pain treatment.* Anesth Analg, 1993. **77**(5): p. 1048-56.
118. Bjune, K., et al., *Additive analgesic effect of codeine and paracetamol can be detected in strong, but not moderate, pain after Caesarean section. Baseline pain-intensity is a determinant of assay-sensitivity in a postoperative analgesic trial.* Acta Anaesthesiol Scand, 1996. **40**(4): p. 399-407.
119. Collins, S.L., R.A. Moore, and H.J. McQuay, *The visual analogue pain intensity scale: what is moderate pain in millimetres?* Pain, 1997. **72**(1-2): p. 95-7.

## 7 Lebenslauf

### Persönliche Daten

Artur Julian Lederer  
geboren am: 10.12.1981 in Graz  
Familienstand: verheiratet, ein Kind  
Staatsangehörigkeit: Österreich  
Religion: Kirche Jesu Christi HLT



### Kontakt

Adresse: Alte Poststraße 86b/9, 8020 Graz  
Telefon: 0043 / (0)650 / 41 777 40  
E-Mail: asartur@hotmail.com

### Schulbildung

2000 Matura, Bundesgymnasium St. Johann in Tirol  
1992 – 2000 Bundesgymnasium St. Johann in Tirol  
1989 – 1992 Volksschule St. Johann in Tirol  
1988 – 1989 Volksschule Bad Radkersburg

### Studium

2003 – 2010 Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Universität Graz

### Praktika

09/2008 Allgemein Chirurgie, LKH Graz West  
07/2008 Anästhesie und Intensivmedizin, Kantonales Spital Sursee (Schweiz)  
04/2008 Radiologie, Universitätsklinik für Radiologie Graz  
09/2007 Innere Medizin, LKH Graz West  
07/2006 Allgemeine Pädiatrie, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz

### Zusatzqualifikationen

EDV-Kenntnisse     Internet, Präsentationsprogramme (Power Point), Windows,  
Tabellenkalkulation (Excel), Textverarbeitung (Word)

Sprachen             gute Englischkenntnisse, Grundkenntnisse in Französisch

Führerschein        Klasse B

### Weitere Tätigkeiten

2001 – 2003        freiwilliger Dienst als Repräsentant der Kirche Jesu Christi HLT