

Aus der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin

(Direktor: Prof. Dr. med. Jens Scholz)

im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**VERGLEICH EINES NEUEN TRANSDERMALEN PATIENTEN-
KONTROLLIERTEN ANALGESIESYSTEMS (IONSYS®) MIT DER
INTRAVENÖSEN MORPHIN-PCA BEZÜGLICH DER BEHANDLUNG
STARKER POSTOPERATIVER SCHMERZEN IM RAHMEN DER
STUDIE FEN-PPA-401**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Vorgelegt von

AGNES CAROLINE WERNEROWSKI

aus Gdingen

Kiel 2009

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Scholz

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Dohrmann

Tag der mündlichen Prüfung: 8. September 2009

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 8. September 2009

gez. Prof. Dr. Gerber

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen

1. Einleitung	1
1.1. Schmerz	1
1.1.1. Allgemeine Therapie bei akuten und chronischen Schmerzen	2
1.1.2. Nationale und internationale Therapie postoperativer Schmerzen	3
1.2. Opioide	4
1.2.1. Allgemeine Informationen über Opioide	4
1.2.2. Opioid-Rezeptoren	5
1.2.3. Wirkungen der Opioide	6
1.2.4. Morphin	8
1.2.5. Fentanyl	9
1.3. Was bedeutet PCA?	10
1.4. Studie FEN-PPA-401	11
1.5. Vergleichsgruppen	12
1.5.1. Morphin-IV-PCA	12
1.5.2. IONSYS®-Patienten-kontrollierte transdermale Analgesie	13
1.6. Fragestellung und Zielsetzung	14
2. Material und Methoden	16
2.1. Studienaufbau FEN-PPA-401	16
2.1.1. Studienphasen	16
2.1.2. Studienmedikation	18
2.1.3. Studienabschluss und Studienabbruch	19
2.1.4. Ein- und Ausschlusskriterien	19
2.1.5. Bewertung anhand von Fragebögen	21
2.2. Handhabung der transdermalen PCA	22
2.2.1. Zusammensetzung und Bestandteile der transdermalen PCA	22
2.2.2. Funktionsweise der transdermalen PCA	23
2.2.3. Applikation und Entfernen der transdermalen PCA	24
2.2.4. Funktionsüberprüfung und Fehlermeldungen	24
2.3. Beschreibung der IV-PCA-Pumpe	25
2.4. Fallbesprechung (‘Case Report Form’)	27
2.4.1. Falldokumentation (‘Case Report Form’)	27
2.4.2. Dokumentation am Beispiel: 24 Stunden nach der Randomisierung	34
2.5. Dokumentation in der Krankenakte	35
2.6. ‘Unerwünschte Ereignisse’ (‘Adverse Event’), ‘ernste unerwünschte Ereignisse’ (‘Serious Adverse Event’) und Kausalität	35
2.7. Interactive Voice Response System	37
2.8. Ethikkommission und Kontrolle der Studiendurchführung	38
2.9. Statistik	38
3. Ergebnisse	39
3.1. Allgemeine Informationen und Studienabschluss	39
3.2. Demographische Daten	39
3.3. ‘Allgemeine Einschätzung der Patienten und des Arztes’ (‘Subject’s and Physician’s Global Assessment’)	40
3.4. Sekundäre Parameter	45

3.4.1. Schmerzintensität	45
3.4.2. Opioidverbrauch bei der jeweiligen Methode.....	48
3.4.3. `Notfallmedikation´ (`Rescue Medication´)	49
3.4.4. Adhäsionsfähigkeit des Pflasters.....	49
3.4.5. Befragung zur Handhabung des Systems (`Ease-Of-Care- Questionnaires´).....	50
3.4.6. `Technischer Report´ (`Technical Report´).....	55
3.5. `Unerwünschte Ereignisse´ (`Adverse Events´)	56
3.6. `Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse´ (`Serious Adverse Events´).....	58
3.7. Vitalparameter.....	58
3.8. Medikamenteninteraktion.....	62
4. Diskussion	63
4.1. Geschichte der Patienten-kontrollierten Analgesie	63
4.2. Vergleichsstudien zwischen der konventionellen IM-Methode und der IV-PCA: Pro und Contra.....	63
4.2.1. Analgetische Effizienz und Analgetikaverbrauch	64
4.2.2. Zufriedenheit der Patienten	65
4.2.3. Nebenwirkungen.....	66
4.2.4. Kostenvergleich	68
4.2.5. Patientenabhängige Faktoren	69
4.3. Klinisches Management der IV-PCA.....	71
4.3.1. Initialdosis.....	71
4.3.2. Bolusdosis/Anforderungsdosis	72
4.3.3. Lockout Intervall/Sperrzeit	73
4.3.4. Anforderungsgrenze	73
4.3.5. Hintergrundinfusion/Basalrate	74
4.3.6. Wahl des Analgetikums	75
4.3.7. Systematisches Vorgehen bei der Behandlung mit der IV-PCA	77
4.3.8. Vorgehen in Kiel	78
4.4. Grenzen der IV-PCA	79
4.5. Alternative Möglichkeiten zur Verabreichung via PCA	79
4.6. Transdermale PCA.....	80
4.6.1. Auswahl der richtigen Studieneinstellungen für die transdermale PCA... 80	
4.6.2. Diskussion der Kieler Ergebnisse im Vergleich zu den internationalen Ergebnissen aus der europäischen Gesamtstudie und den vorangegangenen vier klinischen Studien der ALZA Corporation	83
4.6.3. Limitationen der Studie	88
5. Zusammenfassung.....	89
6. Literaturverzeichnis.....	91
Danksagung	98
Lebenslauf.....	99

Abkürzungen

AE	Adverse Event
AF	Atemfrequenz
ALZA Corp	ALZA Corporation; Mountain View, CA, USA
ANOVA	Analyse von Varianzen
ASA	American Society of Anesthesiology
CAD	Canadian Dollar
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
CO ₂	Kohlendioxid
CRRD	Clinically Relevant Respiratory Depression
CYP 3A4	Cytochrom P450 3A4
Gi-Protein	inhibitorisches G-Protein
HF	Herzfrequenz
IB	Investigator`s Broschure
IM	intramuskulär
IV	intravenös
IVRS	Interactive Voice Response System
KI	Konfidenzintervall
LED	Light Emitting Diode
MRT	Magnetresonanztomographie
NRS	Numerische Rating Skala
NSAID	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug
PCA	Patient-controlled Analgesia
PCEA	Patient-controlled Epidural Analgesia
RR	Riva Rocci (Blutdruck)
SA	Standardabweichung
SAE	Serious Adverse Event
SUE	Serious Unexpected Associated
VAS	Visuelle Analog Skala
ZNS	Zentralnervensystem
Z-Test	Analyse von Mittelwerten
ZVK	Zentraler Venenkatheter

1. Einleitung

1.1. Schmerz

Schmerz stellt ein häufiges Symptom bei Gewebeschädigung oder Krankheiten dar. Es dient als Schutz- und Warnfunktion. Zu den Schmerztypen zählen der physiologische Nozizeptorschmerz, der bei der Einwirkung chemischer, elektrischer oder thermischer Reize als Warnsignal fungiert und dadurch z.B. zum Wegziehen der Hand von der heißen Herdplatte führt, der pathophysiologische Nozizeptorschmerz bei Entzündungen oder Gewebeschädigung mit Hyperalgesie, Ruheschmerz und Allodynie und der neuropathische Schmerz, wenn z.B. periphere Nerven durch Kompression, Amputation oder durch eine metabolische Störung geschädigt werden.

Nach dem Entstehungsort wird unterteilt in somatischen und viszeralem Schmerz, wobei der somatische Schmerz den Oberflächen- (z.B. Haut) und den Tiefenschmerz (z.B. Muskeln, Gelenke) umfasst. Der Oberflächenschmerz hat zunächst einen hellen Charakter, ist gut lokalisierbar und klingt schnell ab (erster Schmerz, dient der reflektorischen Fluchtreaktion), gefolgt von dem dumpfen Schmerzanteil mit schlechter Lokalisierbarkeit und einem langsamen Abklingen (zweiter Schmerz). Der Tiefenschmerz stellt sich wie der zweite Schmerz mit Ausstrahlung in die Umgebung (z.B. Kopfschmerzen) und vegetativer Reaktion wie Übelkeit, Schweißausbruch oder Hypotonie dar. Der viszerale Schmerz besitzt ebenfalls einen dumpfen Charakter mit einer vegetativen Reaktion (z.B. bei Hypoxie oder einer entzündlichen Erkrankung) (Muschler et al., 2001).

Nach der Dauer wird unterteilt in einen akuten Schmerz, der nach Beseitigung der Ursache schnell abklingt (dient als Schutzfunktion), und einen chronischen Schmerz (>6 Monate anhaltend, entweder kontinuierlich oder intermittierend).

Abschließend muss erwähnt werden, dass der Schmerz individuell emotional bewertet wird, wodurch die Verarbeitung und der Umgang mit Schmerz unterschiedlich ausfallen.

Aus pathophysiologischer Perspektive werden durch eine Gewebeschädigung Schmerzmediatoren freigesetzt, die die Nozizeptoren stimulieren. Dazu zählen Wasserstoffionen, Kalium, Bradykinin, Prostaglandine, Substanz P oder Histamin. Von den Nozizeptoren ausgehende Impulse werden über die markhaltigen A δ - und

marklosen C-Fasern zum Rückenmark geleitet. Diese werden im Tractus spinothalamicus (lateralis) über den Thalamus zum Gyrus postcentralis weitergeleitet, um eine bewusste Schmerzempfindung zu ermöglichen. Emotionale Reaktionen werden im limbischen System und vegetative Reaktionen im Hypothalamus gesteuert. Als Transmitter dienen Glutamat und Substanz P (Muschler et al., 2001).

Daneben existiert ein absteigendes antinozizeptives System. Das Zentrum liegt im periäquadrakalem Grau und stimuliert den Nucleus raphe magnus und lateralis sowie den Locus coeruleus. Endorphine stimulieren über Opioidrezeptoren die schmerzhemmende Bahn, ebenso wie die extern zugeführten Opioide (Illes et al., 1996).

Als Folge lang anhaltender Schmerzen kann eine Chronifizierung durch eine periphere und zentrale Sensibilisierung stattfinden, wodurch der Schmerz seine Warnfunktion verliert. Peripher sinkt die Schmerzschwelle durch eine verstärkte Bildung von Schmerzmediatoren und zentral durch eine Induktion von 'immediate early genes' wie c-fos und c-jun, wodurch z.B. vermehrt Rezeptoren synthetisiert werden (Illes et al., 1996). Der Einsatz von Opioiden wirkt diesem Mechanismus entgegen.

1.1.1. Allgemeine Therapie bei akuten und chronischen Schmerzen

Akut einsetzende Schmerzen können durch eine gewebeschädigende Operation verursacht werden. Bei postoperativen Schmerzen ist ein schneller Wirkungseintritt der Analgetika wichtig, um eine baldige Schmerzlinderung zu ermöglichen. Deshalb werden Analgetika bei Bedarf vorwiegend parenteral oder epidural verabreicht. Es können Nicht-Opioide und Opioide zur Einzel- oder Kombinationstherapie verabreicht werden.

Während die Schmerztherapie bei postoperativen Schmerzen sich nach dem Bedarf des Patienten richtet, ist bei chronischen Schmerzen eine regelmäßige Zufuhr von Schmerzmitteln nötig, damit ein konstanter Medikamentenspiegel im Blut eine fortwährende Schmerzfreiheit ermöglicht.

Das WHO-Stufenschema dient zur Schmerztherapie von Patienten mit chronischen Schmerzen, z.B. bei Tumorpatienten. Nach dem Schema sollen zunächst Nicht-Opioid Analgetika mit/ohne Adjuvantien wie Antidepressiva oder Neuroleptika verwendet werden (1. Stufe). Reicht diese erste Stufe zur Schmerzlinderung nicht aus, werden schwache Opioide wie Tramadol oder Tilidin mit/ohne Nicht-Opioid

Analgetika und Adjuvantien (z.B. Antidepressive wie Amitriptylin) kombiniert (2. Stufe) und in der 3. Stufe starke Opioide mit/ohne Nicht-Opioide Analgetika sowie Adjuvantien (Muschler et al., 2001).

Zur Dokumentation der Schmerzstärke können die NRS-Skala (Numerische Rating Skala) oder die VAS-Skala (Visuelle Analog Skala) verwendet werden. Bei der NRS-Skala sollen die Patienten in einem Bereich zwischen 0-10 ihre derzeitige Schmerzstärke beschreiben, wobei 0 Schmerzfreiheit bedeutet und 10 den stärksten Schmerz darstellt, den sich der Patient vorstellen kann. Bei der VAS-Skala kann die Stärke anhand einer mit Zahlen zwischen 0-100 bestückten Farbskala beschrieben werden.

1.1.2. Nationale und internationale Therapie postoperativer Schmerzen

Das am häufigsten zur postoperativen Schmerztherapie verwendete Opioid in Deutschland ist Piritramid (Dipidolor®). Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen traten im Vergleich zu der Therapie mit Morphin nicht so häufig auf (Illes et al., 1996). In den meisten deutschen Studien wird deshalb ein Vergleich zwischen einer konventionellen Schmerztherapie und einer Verabreichung von Piritramid via intravenösen (IV) PCA-Pumpe durchgeführt. Die randomisierte Studie von Forst et al. (1999) verglich die Effizienz der PCA-Pumpe mit Piritramid mit der konventionellen postoperativen Schmerztherapie mit Tramadol, oral oder intramuskulär (IM) verabreicht, oder Piritramid IV. Die Patienten mit der PCA-Pumpe erhielten im Durchschnitt das Zweifache der Piritramiddosis im Vergleich zu der konventionellen Gruppe. Es gab keinen signifikanten Unterschied im Nebenwirkungsprofil. Die Patientenzufriedenheit war zwar in beiden Gruppen gut, doch zeigte sich eine signifikant bessere Bewertung in der PCA-Gruppe. Rundshagen et al. (1998) stellten einen Vergleich zwischen der konventionellen Methode (Bolusverabreichung von Bupivacain durch die Schwester) und der IV-PCA mit Piritramid oder der subarachnoidalen Gabe von Bupivacain dar. Die subarachnoidale Gabe erwies sich als effektiver im Vergleich zur konventionellen Methode. Es konnte keine Überlegenheit der IV-PCA gegenüber der IV-Bolusgabe von Piritramid durch die Schwester demonstriert werden.

International hat sich die Verabreichung von Morphin durchgesetzt. Um Vergleiche mit den vorangegangenen Studien der ALZA Corporation (C-95-016, C-2000-008,

C-2001-011, C-2000-007) besser durchführen zu können, wird bei der vorliegenden Studie FEN-PPA-401 ebenfalls Morphinsulfat verwendet.

1.2. Opioide

1.2.1. Allgemeine Informationen über Opioide

Opioide können in reine Agonisten, partielle Agonisten, reine Antagonisten oder in gemischte Agonisten-Antagonisten eingeteilt werden (Illes et al., 1996).

Reine Agonisten wie Morphin, Methadon oder Fentanyl (mit hoher intrinsischer Aktivität) wirken vor allem am μ -Rezeptor. Dagegen ist Buprenorphin ein partieller Agonist. Diese Substanz verhält sich am κ -Rezeptor agonistisch und am μ -Rezeptor antagonistisch. Reine Antagonisten haben keine intrinsische Aktivität. Naloxon und Naltrexon heben die Wirkung von Opioiden auf und sind somit bei der Behandlung von Überdosierungen durch Agonisten indiziert. Mischverbindungen wie Pentazocin (gemischter Agonist-Antagonist: partieller Agonist am κ -Rezeptor und Antagonist am μ -Rezeptor) werden zur Behandlung als reine Agonisten eingesetzt. Allerdings wird die Wirksamkeit eines reinen Agonisten trotz Dosissteigerung nicht erreicht (Ceiling Effekt) (Muschler et al., 2001).

Opioide können oral, parenteral, transdermal und epidural verabreicht werden.

Die Indikationen sind z.B. unfallbedingte Schmerzen, intra- und postoperative Schmerzen, Tumorschmerzen, Herzinfarkt und Lungenödem (hierbei können Opioide durch ihre psychosedierende Wirkung die Behandlung verbessern, indem sie die Angst mildern und die Sympathikusstimulation am Herzen senken), Schmerzen des Bewegungsapparates (Arthrose, rheumatoide Arthritis) oder zur Behandlung von Husten (Codein) und Diarrhö (Loperamid) (Muschler et al., 2001).

Vorsicht ist geboten bei Krankheiten, bei denen das Atemzentrum nicht gedämpft werden darf (z.B. bestehende Atemdepression) sowie bei Lungenerkrankungen (chronisch obstruktive Bronchitis, Bronchialasthma), Lebererkrankungen (hepatische Porphyrien, Gefahr der Überdosierung durch eine eingeschränkte Elimination) und Nierenerkrankungen (Kumulation von aktiven Metaboliten) (Muschler et al., 2001; Illes et al., 1996). Sorgfältige Überwachung sollte erfolgen bei Patienten mit

Anzeichen für CO₂ (Kohlendioxid)-Retention (Hirntumore, Verdacht auf erhöhten intrakraniellen Druck etc.), Arzneimittel- und Alkoholsucht, bei Kindern unter 12 Jahren, Schwangerschaft und Stillzeit (passiert die Plazenta und geht in die Muttermilch über; Illes et al., 1996), Hypothyreose (narkotische Wirkung wird verstärkt), Colitis ulcerosa (führt zur spastischen Hemmung der Darmperistaltik) und Pankreatitis (Gefahr der spastischen Kontraktur der Abflusswege durch Opioide und dadurch noch zusätzlich verstärktes Anhäufen von Pankreasenzymen im Pankreas, wodurch die Autodigestion vom Pankreas verstärkt wird) (Muschler et al., 1996). Alkohol und zentral dämpfende Medikamente wie Benzodiazepine können die Wirkung verstärken (Muschler et al., 2001).

1.2.2. Opioid-Rezeptoren

Die Opioid-Rezeptoren kommen in unterschiedlicher Menge prä- und postsynaptisch im Zentralnervensystem (ZNS) und in der Peripherie vor. Im ZNS sind sie vorwiegend im limbischen System, Thalamus, Hypothalamus, Striatum, Formatio reticularis, Substantia gelatinosa sowie im Rückenmark vorhanden (Muschler et al., 2001).

Man unterteilt die Rezeptoren in die drei Typen δ , μ , κ und in die Subtypen δ 1 und 2, μ 1 und 2, κ 1,2 und 3. Durch Untersuchungen an unterschiedlichen μ -Rezeptoren-knock-out-Mäusen wurde festgestellt, dass bestimmte Splice-Varianten von MOR-1 (μ -Rezeptor) die Analgesie durch Morphin vermitteln, während andere für die Atemdepression und Abhängigkeit verantwortlich sind (Matthes et al., 1996). Filliol et al. (2000) fanden heraus, dass δ -bzw. μ -Rezeptor-knock-out-Mäuse ein verändertes emotionales Verhalten aufwiesen, während der κ -Rezeptor nicht daran beteiligt zu sein schien. Besonders Anxiolyse und depressives Verhalten sollen über diese Rezeptoren reguliert werden.

Durch die Aktivierung von μ -Rezeptoren entsteht Analgesie (überwiegend auf supraspinaler Ebene), Euphorie, Abhängigkeit, Miosis, Atemdepression, antitussive Wirkung und Obstipation. Die δ - und κ -Rezeptoren wirken zum größten Teil auf der Rückenmarksebene (Illes et al., 1996).

Opioid-Rezeptoren sind an Gi-Proteine gekoppelt. Bei einer Stimulation wird die Adenylatcyclase und sekundär die cAMP-aktivierte Proteinkinase A gehemmt (Illes et al., 1996). Postsynaptisch wird eine Hyperpolarisation der Nervenzellen durch die

Kaliumkanalöffnung hervorgerufen. Gleichzeitig wird präsynaptisch die Calciumkanalöffnungszeit erniedrigt, wodurch die Transmitterfreisetzung herabgesetzt wird.

1.2.3. Wirkungen der Opioide

Die Wirkungen können anhand der Erfolgsorgane in zentrale und periphere aufgeteilt werden (Illes et al., 1996).

Opioide wirken auf spinaler und supraspinaler Ebene analgetisch. Im Rückenmark wird die synaptische Übertragung von Glutamat auf die nozizeptiven Fasern des Tractus spinothalamicus inhibiert. Gleichzeitig werden im Gehirn deszendierende inhibitorische Neurone aktiviert.

Die gesteigerte Freisetzung von Dopamin vermittelt das Gefühl der Euphorie. In der Formatio reticularis wird die sedativ-hypnotische Wirkung erzeugt und die Anxiolyse durch die Hemmung des Locus coeruleus (Illes et al., 1996).

Im Hirnstamm erfolgt durch die Hemmung des hypothalamischen Temperaturzentrums ein Temperaturabfall und durch die des Hustenzentrums ein antitussiver Effekt. Die Atemdepression entsteht einerseits durch die Herabsetzung der Empfindlichkeit des medullären Atemzentrums gegenüber dem partiellen CO₂-Druck im Blut und andererseits durch die Hemmung des pontinen Atemzentrums.

Die Inhibition der Barorezeptoren im Vasomotorenzentrum der Medulla oblongata führt zu einer Hypotonie. Die Aktivierung des Nucleus dorsalis nervi vagi im ZNS verursacht eine Bradycardie (Illes et al., 1996).

Die typische Miosis (stechadelkopfgroße Pupillen) ist die Folge der Aktivierung des parasympatischen Nucleus Edinger-Westphal im Hirnstamm.

Krämpfe werden durch eine Aktivierung von hippocampalen Pyramidenzellen vermittelt. Opioide hemmen die Hormonfreisetzung, besonders die Ausschüttung von Hormonen wie GnRH im Hypothalamus (Illes et al., 1996).

Sehr häufig treten Übelkeit und Erbrechen auf. Die emetische Wirkung wird durch die Stimulation der Chemorezeptor-Triggerzone in der Medulla oblongata hervorgerufen, die außerhalb der Blut-Hirn-Schranke liegt und deshalb einen Früheffekt darstellt. Der Effekt verschwindet bei wiederholter Einnahme. Die Dämpfung des medullären

Brechzentrums hinter der Blut-Hirn-Schranke bewirkt einen antiemetischen Späteeffekt (Illes et al., 1996).

Peripher steigern Opioide vor allem den Tonus im Magen-Darm-Trakt (vagale Stimulation), wodurch die Magenmotilität abnimmt. Eine spastische Obstipation sowie eine Hemmung der propulsiven Motorik der peristaltischen Wellen sind ebenfalls Folgen der Opioidtherapie. Zusätzlich verlässt der Speisebrei durch die Pyloruskontraktur nur verlangsamt den Magen. Der Dehnungsreflex im Darm und der Defäkationsreflex werden unterdrückt. Bei Diarrhö wird der Wasser- und Elektrolytaustritt in den Darm gehemmt. Eine Galleabflussstörung kann durch eine Kontraktion des Sphincter Oddi und der Gallenblasenmuskulatur entstehen, während eine Kontraktion des Harnblaseschließmuskels die Miktion erschwert (Illes et al., 1996).

Während der Geburt führen Opioide zu einer Hemmung der Wehentätigkeit. Die Empfindlichkeit des Uterus gegenüber Oxytocin nimmt ab.

Eine opioidvermittelte Histaminfreisetzung aus Mastzellen können Hautreaktionen (Hautjucken, Rötung und Urticaria an Injektionsstellen), eine Bronchokonstriktion und einen Blutdruckabfall induzieren. Diese Bronchokonstriktion kann bei Asthmatikern einen Anfall auslösen (Illes et al., 1996).

Die Nebenwirkungen leiten sich von den peripheren und zentralen Wirkungen ab. Im Beipackzettel vom Durogesic® Pflaster stellt Janssen Cilag (1995) eine Aufzählung der Nebenwirkungen unterteilt nach der Häufigkeit dar:

- häufig unerwünschte Wirkungen (>10 %): Übelkeit, Erbrechen, Somnolenz, Schwitzen, Obstipation, Verwirrtheit, Sedierung, Mundtrockenheit und Asthenie.
- Gelegentlich unerwünschte Wirkungen (1-10 %): Dyspnoe, Atemdepression bis Apnoe, Pruritus, Hautreaktionen an der Applikationsstelle (z.B. Hautrötung), Harnverhalt, Halluzinationen, Angstzustände, Depressionen, Euphorie, schmerzhafte Blähungen, Kopfschmerzen, Arrhythmie, Koordinationsstörungen, Sprachstörungen, Tremor, Hypertonie.
- Selten unerwünschte Wirkungen (<1 %): Appetitlosigkeit, Schwindel, Nervosität, Diarrhö, Dyspepsie.
- Einzelfälle: Tachycardie, Bradycardie, Hypotonie, Exantheme, Schluckauf, Taubheitsgefühle bzw. Parästhesie, ataktischer Gang, Erregungszustände,

Amnesie, paranoide Reaktionen, Ödembildung, Kältegefühl, Vasodilatation, Amblyopie, Oligurie, Harnblasenschmerzen.

Psychische und physische Abhängigkeit sowie Toleranzentwicklung sind bei falscher Anwendung unerwünschte Wirkungen. Bei korrekter und kontrollierter Anwendung ist die Gefahr der Abhängigkeit gering (Muschler et al., 2001). Bei den Substitutionsprogrammen wird Levomethadon verwendet, das mildere Nebenwirkungen und Entzugserscheinungen zu haben scheint als andere Morphinderivate (Muschler et al., 2001).

1.2.4. Morphin

Morphium bzw. Morphin ist das wichtigste Alkaloid des Rohopiums. Es ist weltweit das meist eingesetzte Opioid bei der Behandlung akuter und chronischer Schmerzen. Es wird häufig parenteral, oral oder rektal verabreicht.

Die orale Bioverfügbarkeit variiert zwischen 35-75 % (Inturrisi, 2002). Wegen des first-pass-Effektes muss es bei oraler Gabe höher dosiert werden als bei parenteraler. Das Wirkmaximum wird nach oraler Gabe nach 30 min, nach parenteraler nach 20 min erreicht (Illes et al., 1996). Die Plasmahalbwertszeit von Morphin beträgt 2-3 h und die Dauer der Analgesie 4-6 h (Inturrisi, 2002).

Morphin wird in der Leber an der phenolischen OH-Gruppe (Position 3) und an der alkoholischen OH-Gruppe (Position 6) mit Glucuron- oder Schwefelsäure konjugiert und zu 5 % am Stickstoff demethyliert (Illes et al., 1996). Morphin-6-glucuronid ist ein aktiver Metabolit. Dieser ist stärker und länger wirksam als Morphin, durchdringt die Blut-Hirn-Schranke und weist eine hohe Affinität zum μ -Rezeptor auf (Illes et al., 1996). Morphin-3-glucuronid ist analgetisch unwirksam und wird in größeren Mengen gebildet als Morphin-6-glucuronid.

Die Wirksamkeit beträgt bei nicht-retardierten Präparaten ca. 4-6 h und bei retardierten 8-12 h (Inturrisi, 2002). Die Ausscheidung der Metaboliten erfolgt größtenteils über die Niere und teilweise über die Leber (Illes et al., 1996). Bei Niereninsuffizienz besteht die Gefahr der Akkumulation vom aktiven Metabolit (Osbourne et al., 1986).

1.2.5. Fentanyl

Fentanyl wird synthetisch hergestellt und ist dadurch 50-100 mal stärker wirksam als Morphin (Mathes, 1983). Als reines Opioid interagiert es mit dem μ -Rezeptor (es ist lipophil und durchdringt die Blut-Hirn-Schranke). Zu der Fentanylgruppe gehören Fentanyl, Alfentanyl, Sufentanyl und Remifentanyl.

Die bekannteste Applikationsform von Fentanyl ist das passive transdermale Fentanylssystem (Durogesic®, Janssen Pharmaceutica Products, LP, Titusville, New Jersey, USA), das 1990 entwickelt worden ist und weltweit verwendet wird. Die analgetische Wirksamkeit wurde in der Studie von Caplan et al. (1989) nachgewiesen. Das Pflaster ist indiziert bei chronischen Schmerzzuständen, insbesondere bei Tumorpatienten im Finalstadium, die ohne Opioidgabe nicht mehr beherrschbar sind (WHO-Stufenschema 3). Nach dem Aufkleben des ersten Pflasters dauert es ca. 12-24 h bis ein ausreichend hoher Plasmaspiegel zur Analgesie erreicht wird. Danach bleibt der Spiegel konstant und das Pflaster muss nach 72 h gewechselt werden (Muschler et al., 2001). Die Pflaster sind in vier verschiedenen Dosierungen mit einer Gesamtdosis von 2,5 bis 10 mg erhältlich (Freisetzungsrate 25, 50, 75, 100 $\mu\text{g/h}$).

1994 ist eine orale transmucosale Applikationsform für Patienten mit Opioidtoleranz (Actiq® oral transmucosales Fentanylcitrat, Cephalon, Inc., West Chester, Pennsylvania, USA) entwickelt worden.

Die Bioverfügbarkeit bei oraler Gabe, gemessen in Studien mit Actiq®, beträgt zwischen 32 % und 52 % (Streisand et al., 1991). Im Vergleich dazu umfasst die passiv transdermal absorbierte Menge von Fentanyl (Durogesic®) 92 %, die unverändert in das Blut gelangt (Varvel et al., 1989).

Fentanyl verteilt sich schnell über das Blut in stark durchblutete Organe (z.B. Lunge und Gehirn). Ein Großteil verlässt das Blut innerhalb einer Stunde (Hug und Murphy, 1981). Anschließend gelangt es in das Muskel- und Fettgewebe (3-Kompartiment Model). Der überwiegende Fentanylanteil im Plasma ist an Proteine gebunden (α 1-Glycoprotein und Plasmaalbumin).

Fentanyl wird primär in der Leber metabolisiert. Es wird hauptsächlich durch N-Dealkylation zu Norfentanyl und weiter durch Hydroxylierung von Fentanyl und Norfentanyl zu Hydroxypropionyl-Fentanyl und Hydroxypropionyl-Norfentanyl metabolisiert. Die pharmakologische Aktivität der Derivate von Fentanyl wird als

minimal eingeschätzt (Mathes, 1983). Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) ist bei der Metabolisierung wichtig. Die nicht aktiven Metaboliten werden in der Niere eliminiert. Die Wirkdauer von Fentanyl beträgt 1-2 h und die Halbwertszeit nach IV-Gabe 2-4 h (Illes et al., 1996). Bei transdermalen Fentanylssystemen soll die Halbwertszeit im Vergleich zur IV-Gabe, bedingt durch die langsame kontinuierliche Absorption aus einem Opioiddepot, das in der Haut unterhalb des aufgeklebten Systems entsteht (Varvel et al., 1989), länger sein (12-25 h).

Der Plasmakonzentrationsvergleich zwischen Patienten mit Leberzirrhose und einer Kontrollgruppe unterscheidet sich nicht signifikant (Haberer et al., 1982).

Interaktionen können bei dem Gebrauch verschiedener Medikamente auftreten. Durch eine Inhibition von Cytochrom P450 3A4 kann der Metabolismus von Fentanyl verlangsamt werden. Solche Inhibitoren wie Ritonavir (Proteaseinhibitor, in der Behandlung von HIV verwendet) verlangsamen den Abbau des Opioids aus dem Körper, wodurch ein verlängerter oder gesteigerter Wirkungseffekt entsteht (Olkola et al., 1999). Andere Inhibitoren sind Makrolide (z.B. Erythromycin), Azolantimykotika (z.B. Ketoconazol) und H₂-Antihistaminika (z.B. Ranitidin). Bei gleichzeitiger Anwendung sollte eine regelmäßige Kontrolle der wichtigsten Parameter (Plasmakonzentration, Herzfrequenz (HF), Atemfrequenz (AF), Blutdruck (RR), Sauerstoffsättigung (SaO₂)) erfolgen. Ebenso verzögern Halothan und Enfluran den Metabolismus von Fentanyl (Lehmann et al., 1982). Andererseits induzieren Cytochrom P450-Induktoren wie Carbamazepin, Phenytoin und Rifampicin den Metabolismus von Fentanyl, woraus eine erhöhte Clearance resultiert.

1.3. Was bedeutet PCA?

Die Buchstaben PCA stehen für Patient-controlled Analgesia (engl.: Patient-kontrollierte Analgesie). Dies bedeutet, dass Patienten selber entscheiden können, wann und wie viel Schmerzmedikation sie erhalten, unabhängig von der Verabreichungstechnik. Die Verabreichung kann z.B. oral, subcutan, epidural, peripher-nerval via Katheter, transdermal oder auch intravenös verordnet und auf Abruf durch die Schwester/den Arzt oder mit speziellen Pumpsystemen erfolgen. So kann sich der Patient seiner individuellen Nachfrage entsprechend die Analgetika selbst

verabreichen, welche in der Praxis am gebräuchlichsten in Form einer IV-PCA über einen peripher liegenden Zugang oder einen zentralen Venenkatheter geschieht. Neben der postoperativen Schmerztherapie wird die PCA auch bei anderen akuten Schmerzzuständen, z.B. während eines Schubes der Sichelzellanämie (Christensen et al., 1996) oder zur Linderung von Verbrennungsverletzungen (Choiniere et al., 1992), sowie zur Behandlung von chronischen Tumorschmerzen (Vanier et al., 1993) eingesetzt.

1.4. Studie FEN-PPA-401

In der vorliegenden Studie (FEN-PPA-401), Phase IIIB, wird das transdermale Patienten-kontrollierte Fentanylssystem (IONSYS®, Janssen Cilag GmbH, Neuss), Studiengruppe, mit der herkömmlichen intravenösen Morphin-PCA, aktive Kontrollgruppe, bezüglich der Behandlung starker postoperativer Schmerzen verglichen.

Der Sponsor ist Janssen-Cilag EMEA aus Beerse/Belgien. Die Koordination und die Meldungen schwerwiegender unerwünschter Ereignisse finden bei der Janssen-Cilag GmbH in Neuss statt.

Der Studienzeitraum beträgt vier Monate (08.2004-12.2004). Es handelt sich um eine internationale, randomisierte multizentrische und nicht verblindete Studie. Die Studienpatienten werden mit einer aktiven Kontrollgruppe verglichen. Eine Doppelverblindung ist bei zwei unterschiedlichen PCA-Systemen schwer durchführbar. Sowohl für den Arzt als auch für den Patienten ist es offensichtlich, in welcher Gruppe sich der Patient befindet. Dies könnte umgangen werden, indem beide Systeme zeitgleich angewendet werden, wobei eines die Kontrollgruppe darstellen würde. Der Patient müsste immer beide Systeme bedienen, wobei je nach Gruppe, jeweils eines als Kontrollgruppe dienen müsste und trotz des Betätigens des entsprechenden Knopfes nicht aktivierbar wäre.

In Deutschland beteiligen sich zwölf Zentren mit insgesamt 160 Patienten (Kiel: 20 Patienten). Europaweit werden in allen Studienzentren zusammengefasst 650 Patienten randomisiert. Die Phasen I-IIIa wurden bereits von der ALZA Corporation (Mountain View, CA) durchgeführt. Dabei wurde das E-TRANS®-Pflaster (Prototyp des PCA-IONSYS®-Systems) verwendet.

Ziel der Studie ist es, zu untersuchen, ob das transdermale Fentanyl-PCA-System der herkömmlichen IV-Morphin-PCA bei der Behandlung von Patienten mit

postoperativen Schmerzen nicht unterlegen ist. Als primärer Zielparameter dient die Bewertung durch den Patienten (‘Subject Global Assessment’) 24 h nach der Randomisierung. Sekundäre Zielparameter sind die Schmerzbewertungen durch den Arzt und Patienten (‘Subject’s and Physician’s Global Treatment Assessment’), die Sicherheit und Verträglichkeit des Systems, der Einfluss auf die Pflegeabläufe (‘Ease-Of-Care-Fragebögen’ für Patienten, Schwestern und Physiotherapeuten) und die technische Bewertung (‘Non-Routine Event Checklist’) des jeweiligen Systems.

1.5. Vergleichsgruppen

1.5.1. Morphin-IV-PCA

Die intravenöse PCA (Deutschland: Piritramid, international: Morphin) stellt neben den Regionalanästhesieverfahren wie der Periduralanästhesie oder verschiedener peripher Nervenblockaden eine wichtige Methode zur Behandlung starker postoperativer Schmerzen dar. Durch das Betätigen des Dosisanforderungsknopfes kann der Patient selbständig das Analgetikum so oft anfordern, wie er es benötigt. Zielparameter ist dabei in der Regel ein NRS-Score ≤ 4 , oder dass beispielsweise ein tiefes Durchatmen und kräftiges Abhusten schmerzfrei möglich sind.

Die PCA-Pumpe wird durch den behandelnden Arzt vorprogrammiert (Bolusgröße und -dauer, Sperrzeit, Maximaldosis/4 h). Die Einstellung kann nicht vom Patienten verändert werden, aber bei Bedarf oder bei der täglichen Visite angepasst werden. In dieser Studie werden 2 mg Morphin als Bolus bei einer Bolusdauer von 2 min und einer Sperrzeit von 10 min (maximal 20 mg/2 h) verabreicht.

Ballantyne et al. haben bereits 1993 in ihrer Metaanalyse über eine effizientere Behandlung und größere Patientenzufriedenheit in der Behandlung postoperativer Schmerzen mit der IV-PCA im Vergleich zu den traditionellen IM-Injektionen berichtet.

1.5.2. IONSYS®-Patienten-kontrollierte transdermale Analgesie

Bei dem vorliegenden Fentanyl-PCA-System (IONSYS®, Abbildung 1) handelt es sich um ein vorprogrammiertes PCA-System, das wie ein Pflaster auf der Haut getragen werden kann. Die Programmierung kann (im Gegensatz zur IV-PCA) nicht verändert werden. Das Pflaster ist nicht invasiv und mit einer Sicherheitsperre (lockout-Zeit/Sperrzeit) von 10 min versehen.

Der Unterschied zum herkömmlichen Fentanylpflaster (Durogesic®), bei welchem der Wirkstoff passiv durch die Haut diffundiert, besteht darin, dass bei IONSYS® nach dem Betätigen des Dosisanforderungsknopfes Fentanyl durch Erzeugung eines Stroms (170 µA) aktiv appliziert wird (Iontophorese).

Die Indikation besteht in der Behandlung von starken postoperativen Schmerzen, z.B. nach abdominalen und pelvinen Operationen, während das Durogesic® Pflaster vor allem bei der Behandlung von chronischen Schmerzzuständen indiziert ist, z.B. bei Tumorschmerzen.

Es ist etwa so groß wie eine Kreditkarte und wird auf die Außenseite des Oberarmes oder auf die Brust aufgeklebt. Der Patient kontrolliert die Fentanylabgabe eigenständig durch zweimaliges Drücken des Dosisanforderungsknopfes. So werden jedes Mal 40 µg Fentanyl über eine Zeit von 10 min verabreicht. Der Patient kann durch das selbständige Betätigen des Knopfes die Häufigkeit der Verabreichung der Dosen bestimmen, je nach Stärke der Schmerzen. Ein System wird entweder 24 h getragen oder bis 80 Dosen angefordert worden sind. Das System schaltet sich als Schutzmaßnahme nach 80 verabreichten Dosen oder nach 24 h von selbst ab.

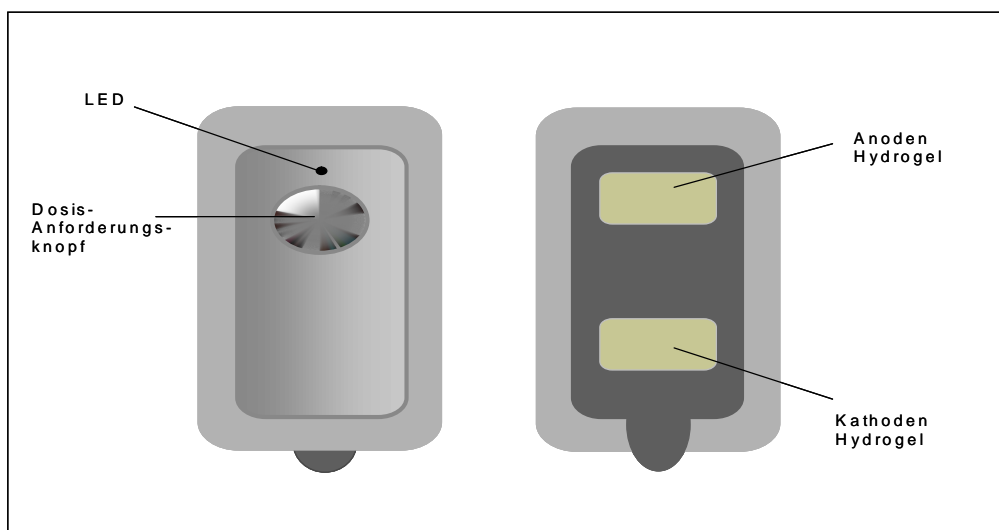


Abbildung 1: Darstellung des transdermalen Fentanyl-PCA, Euro-Trans, Janssen-Cilag.
Prüfertreffen FEN-PPA-401, Roschinsky, 6/2004, Düsseldorf-Mettmann, Copyright bei Janssen-Cilag.

Nach der Übertragung von 80 Dosen über 13 h beträgt die maximale Fentanylkonzentration im Serum $1,94 \pm 0,43$ ng/ml. Die Fentanylkonzentration steigt zwischen der 5-10 min nach Dosisapplikation an. Die Halbwertszeit der Absorption beträgt nach einer einzelnen Applikation 15 min. Am Anfang der Behandlung werden 40 % der Fentanylmenge im Vergleich zu der Menge am Ende einer 24-stündigen Behandlung appliziert. Klebt die transdermale PCA ohne Aktivierung 24 h auf der Haut, wird eine Fentanylkonzentration von $2,3 \mu\text{g/h}$ passiv absorbiert (Werte aus dem 'Clinical Trail Protocol' zur Studie FEN-PPA-401, Janssen-Cilag, 2003).

1.6. Fragestellung und Zielsetzung

Die Wirksamkeit der PCA zur Behandlung stärkerer postoperativer Schmerzen wird in zahlreichen Studien (z.B. Walder et al., 2001) beschrieben. Dieses Verfahren ermöglicht dem Patienten selber zu entscheiden, wann und wie viel Schmerzmedikation dieser zur Schmerzreduktion benötigt. Die Verabreichung kann z.B. oral, subkutan oder epidural erfolgen. Die gebräuchlichste Form in der Praxis stellt die IV-PCA dar.

Eine neue Verabreichungstechnik ermöglicht eine nicht-invasive Analgetikaapplikation. Dieses wird erreicht durch ein PCA-System, das wie ein Pflaster auf der Haut getragen wird und durch die Erzeugung eines Stroms von $170 \mu\text{A}$ Fentanyl aktiv appliziert (Iontophorese). Dieses transdermale PCA-System ist mit einer Sperrzeit von 10 min versehen und verabreicht nach zweimaligem Betätigen des Dosisanforderungsknopfes durch den Patienten $40 \mu\text{g}$ Fentanyl. Es muss alle 24 h ausgetauscht werden oder gegebenenfalls schon früher nach Verabreichung von 80 Dosen.

In der vorliegenden Studie (FEN-PPA-401), Phase IIIB, wird das transdermale Patienten-kontrollierte Fentanylssystem (IONSYS®, Janssen Cilag GmbH, Neuss), Studiengruppe, mit der herkömmlichen intravenösen Morphin-PCA, aktive Kontrollgruppe, bezüglich der Behandlung starker postoperativer Schmerzen verglichen. Es handelt sich um eine randomisierte, multizentrische und offene Studie. In Kiel werden 20 Patienten randomisiert. Bei der IV-Morphin-PCA werden 2 mg Morphin/Bolus appliziert, die Sperrzeit beträgt 10 min und die maximal verabreichte Dosis $20 \text{ mg}/2 \text{ h}$.

Die Fragestellung lautet, ob das transdermale Fentanyl-PCA-System der herkömmlichen IV-Morphin-PCA bei der Behandlung von Patienten mit postoperativen

Schmerzen gleichwertig ist. Als primärer Zielparameter dient die Bewertung durch den Patienten (‘Subject Global Assessment’) 24 h nach der Randomisierung. Sekundäre Zielparameter sind die Schmerzbewertungen durch den Arzt und Patienten (‘Subject’s and Physician’s Global Treatment Assessment’), die Sicherheit und Verträglichkeit des Systems, der Einfluss auf die Pflegeabläufe (‘Ease-Of-Care’-Fragebögen für Patienten, Schwestern und Physiotherapeuten) und die technische Bewertung (‘Non-Routine Event Checklist’) des jeweiligen Systems.

Anschließend werden im zweiten Teil der Arbeit die Ergebnisse in Kiel mit den Ergebnissen der Gesamtstudie verglichen.

Dieses nicht-invasive PCA-System soll bezüglich postoperativer Schmerzen eine neue Alternative zur intravenösen und epiduralen PCA darstellen.

2. Material und Methoden

2.1. Studienaufbau FEN-PPA-401

2.1.1. Studienphasen

Die Studie besteht aus zwei Phasen:

Die erste Phase ist die Screeningphase, die wiederum aus zwei separaten Anteilen besteht. Der erste Anteil startet bis zu zwei Wochen vor der Operation und endet mit dieser. Der zweite Anteil umfasst den Zeitraum nach der Operation bis zur Randomisierung. Anschließend folgt die Behandlungsphase, die mit der Randomisierung (=0 Hour) startet und maximal 72 h anhält (Abbildung 2).

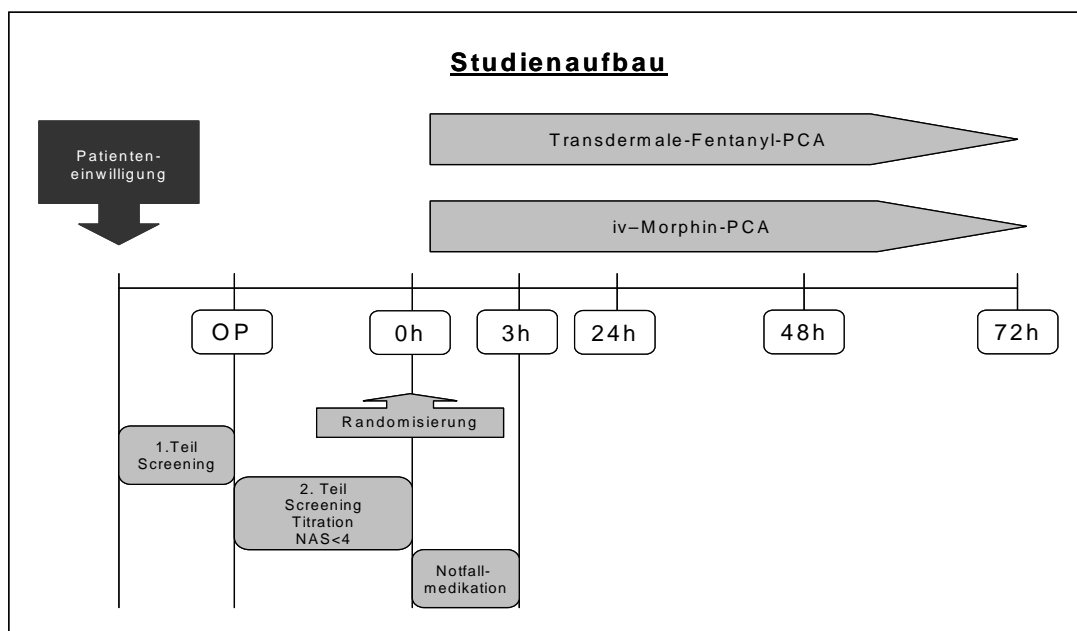


Abbildung 2: Aufbau der Studie FEN-PPA-401, Euro-Trans, Janssen-Cilag.

Prüfertreffen FEN-PPA-401, Van Harten, 6/2004, Düsseldorf-Mettmann, Copyright bei Janssen-Cilag.

Vor dem Screening findet ein ausführliches Aufklärungsgespräch statt, bei dem der Patient der Teilnahme zustimmt und die Einwilligungserklärung unterschreibt. Dem Patienten werden beide Systeme sowie die typischen Nebenwirkungen der Opioidtherapie erklärt. Das Zurückziehen der Einverständniserklärung ist jederzeit möglich.

Screeningphase:

Im ersten Anteil werden folgende Daten erhoben:

- demographische Daten;
- Anamnese und körperliche Untersuchung;
- evtl. Schwangerschaftstest;
- Patientenaufklärung und Einverständniserklärung;
- Erläuterung der NRS-Skala und Anwenden dieser durch den Patienten durch das Beantworten einiger Fragen, bei denen der Patient einschätzen soll, ab welchem Schmerzniveau er nicht mehr in der Lage wäre, verschiedene Tätigkeiten auszuführen ('Pain Assessment Discussion');
- Kontrollieren, ob Ein- und Ausschlusskriterien eine Teilnahme an der Studie erlauben;
- ASA-Status (American Society of Anesthesiology), Anästhesieart und Operationsart (z.B. Unterbauch);

Im zweiten Teil werden besprochen und überprüft:

- Nochmalige Kontrolle der Ein- und Ausschlusskriterien;
- Messung der Vitalparameter (z.B. AF zw. 10-24 Atemzüge/min) und Sauerstoffsättigung (>90 %);
- NRS-Wert vor Titration und Senkung des NRS-Wertes auf ≤ 4 ;
- Titration mit maximal 40 mg Morphin IV und maximal 6 h Dauer bis zur Randomisierung.

Wenn alle Punkte erfüllt sind, kann die Randomisierung stattfinden. Die Randomisierung erfolgt telefonisch über das Interactive Voice Response System (IVRS). Jeder Studienteilnehmer erhält eine Randomisierungsnummer und einen Behandlungscode (Treatment Code, entweder MOR oder FEN). Mit der Randomisierung startet auch die Behandlungsphase, die bis zu 72 h andauern kann.

2.1.2. Studienmedikation

Nach der Randomisierung erhält der Patient entweder eine transdermale Fentanyl-PCA (Fentanyl HCl Patient-Controlled Transdermal System E-TRANS Fentanyl von Janssen-Cilag EMEA) oder eine Morphin-IV-PCA (50 mg/5 ml Ampullen, von Janssen-Cilag EMEA). Bei der transdermalen PCA werden pro Aktivierung 40 µg Fentanyl über 10 min (Bolusdauer) transdermal appliziert, d.h. es sind bis zu sechs Aktivierungen pro Stunde möglich (= 240 µg/h). Während der Boluszeit von 10 min kann keine zweite gleichzeitig laufende Dosis angefordert werden (Sicherheitseinstellung, Sperrzeit). Es können pro Pflaster maximal 80 Dosen/24 h (= 3200 µg Fentanyl) appliziert werden. Werden diese 80 Dosen in 24 h nicht abgerufen, verliert das Pflaster nach abgelaufener Zeit aus Sicherheitsgründen automatisch seine Funktion und muss ausgetauscht werden.

Bei der Morphin-IV-PCA dürfen maximal 20 mg/2 h verabreicht werden (= maximal 240 mg/24 h). Pro Bolus werden 2 mg appliziert, die Bolusdauer beträgt 2 min und die Sperrzeit 10 min, entsprechend sind maximal 6 Dosen/h möglich. Nicht verbrauchtes Morphin wird vernichtet (Dokumentation im Vernichtungsprotokoll).

Vor der Randomisierung findet die Titration statt, die beginnt, wenn der Patient aus dem OP in den Aufwachraum gebracht wird. Titriert werden darf mit maximal 40 mg Morphin IV (20 mg/2 ml Ampullen) und nicht über eine Maximaldauer von 6 h. Das Ziel dabei ist, dass der Patient die Randomisierungskriterien erfüllt und dafür einen NRS-Wert von maximal 4 oder weniger erreicht.

Es darf maximal 3 h nach der Randomisierung zusätzlich in beiden Studiengruppen Morphin verabreicht werden, falls beim Patienten Bedarf besteht ('Rescue Medication', 20 mg Ampullen, keine maximale Mengenangabe vorgegeben).

Während der Studie dürfen die Patienten keine oralen Analgetika (Tropfen oder Tabletten) und andere Opiate IV oder SC (Dipidolor® oder Tramal®) erhalten. Als Bedarfsmedikation sind Novalgin®, Perfalgan® und Dynastat® als IV-Medikation erlaubt. Werden Analgetika oral oder andere Opiode IV verabreicht, muss die Studie bei dem Patienten vorzeitig abgebrochen werden.

2.1.3. Studienabschluss und Studienabbruch

Die Studienteilnahme eines Patienten beträgt maximal 72 h. Eine Indikation zum vorzeitigen Studienabschluss ('Early Termination') ist gegeben, wenn der Patient vor Abschluss der 72 h aus dem Krankenhaus entlassen wird, die parenterale Gabe von Opioiden nicht mehr notwendig ist oder deren Wirksamkeit nicht ausreicht. Ein Untersuchungsmisserfolg ('Screeningfailure') kann eintreten, wenn der Patient postoperativ den Ein- und Ausschlusskriterien nicht mehr entspricht, bei der Titration mehr als 40 mg Morphin IV verwendet werden oder mehr als 6 h bis zur Randomisierung vergehen.

Ein Studienabbruch ('Withdrawal') kann nach Ermessen des Arztes durchgeführt werden, wenn dies im Interesse des Patienten ist. Weitere Gründe sind, wenn die Einverständniserklärung zurückgezogen wird, eine Notfallmedikation über die 3 h hinaus erforderlich ist, der Patient ein MRT, eine Kardioversion oder eine Defibrillation benötigt oder zwei technische Fehler beim verwendeten System innerhalb von 24 h auftreten.

2.1.4. Ein- und Ausschlusskriterien

Folgende Einschlusskriterien müssen erfüllt werden wie Volljährigkeit (Geschlecht nicht relevant); ASA-Status zwischen I-III; gebärfähige Patientinnen müssen einen negativen Schwangerschaftstest vorweisen, außer wenn eine Hysterektomie bevorsteht oder stattgefunden hat; postoperativ müssen mindestens für 24 h mäßige bis starke Schmerzen zu erwarten sein, die einer Opioidtherapie bedürfen; der Patient muss die PCA bedienen können und die Anforderungen des Arztes verstehen, sowie die Einverständniserklärung unterschreiben.

Am Operationstag darf der Patient eine Vollnarkose, eine spinale Anästhesie mit bis zu 4 h Wirkzeit oder eine epidurale Anästhesie erhalten. Bei einer epiduralen oder lokalen Anästhesie muss ein kurzwirksames Analgetikum für die Dauer der Operation verwendet werden. Ein größerer abdominaler oder orthopädischer Eingriff mit darauf folgenden mäßigen bis starken Schmerzen ist zu erwarten.

Der Patient sollte im Aufwachraum spontan atmen und über einen Zeitraum von mindestens 30 min ansprechbar sein. Eine Atemfrequenz zwischen 10-24 Atemzüge/min

und eine Sauerstoffsättigung von mindestens 90 % mit oder ohne zusätzliche Sauerstoffgabe sind Voraussetzung.

Nach der Operation soll der Patient Fragen beantworten und Anweisungen folgen können. Für die Randomisierung darf der Patient einen NRS-Wert von höchstens 4 haben (bei abdominalen Eingriffen erfolgt die Schmerzbewertung 5 min nach tiefen Atemzügen und Husten). Es muss von einem stationären Aufenthalt von mindestens 24 h ausgegangen werden.

Von den Ausschlusskriterien darf kein Punkt zutreffen, sonst wird der Patient aus der Studie ausgeschlossen. Zu den Ausschlusskriterien zählen eine bekannte Allergie oder Überempfindlichkeit auf Fentanyl, Morphin, Cetylpyridinium HCL oder Hautklebstoffe; Verdacht auf, Zustand nach oder eine aktuelle Abhängigkeit von starken Opioiden; Verdacht auf oder Abhängigkeit von Arzneimitteln oder Alkohol; bekanntes chronisches Schmerzsyndrom oder eine Hauterkrankung, die eine Anwendung der transdermalen PCA ausschließt.

Patienten mit folgenden Erkrankungen müssen ausgeschlossen werden wie schwere chronische obstruktive Lungenerkrankung; bestehende Atemdepression oder die Anfälligkeit eine Atemdepression zu erleiden; Niereninsuffizienz sowie medizinische Befunde, die sich ggf. störend auf die Studie auswirken können wie ein chronischer Organschmerz. Schwangere oder stillende Frauen oder solche, die innerhalb der nächsten 30 Tage nach der letzten Dosis stillen wollen, dürfen ebenfalls nicht teilnehmen. Die gleichzeitige Teilnahme an einer anderen Studie bis 30 Tage vor Beginn dieser Studie oder die Teilnahme an einer vorangegangenen klinischen Prüfung mit der transdermalen PCA ist nicht erlaubt.

Ein sofortiger Ausschluss erfolgt bei einer perioperativen Anwendung von Opioiden außer Morphin, Fentanyl, Sufentanil, Alfentanil oder Remifentanil, bei einer Verwendung von mehr als 40 mg Morphin IV in der Titrationsphase, bei einem Aufenthalt von mehr als 6 h im Aufwachraum ohne stattgefundene Randomisierung sowie bei postoperativen Schmerzen, die normalerweise in den ersten 24 h mit oralen oder Nicht-Opioid-Analgetika behandelt werden können. Patienten, die eine intensivmedizinische Behandlung brauchen, weitere chirurgische Eingriffe innerhalb der nächsten 72 h zu erwarten haben, eine Intubation oder die Anwendung einer Larynxmaske während der Zeit der abschließenden Screeninguntersuchung benötigen, sind nicht

einzuschließen. Angestellte des Prüfarztes oder der Einrichtung, die an der Durchführung beteiligt sind, dürfen nicht randomisiert werden.

Die Anwendung von Muskelrelaxantien und Antidepressiva/Anxiolytika ist erlaubt.

Werden alle Einschlusskriterien erfüllt und trifft kein Ausschlusskriterium zu, darf die Randomisierung stattfinden.

2.1.5. Bewertung anhand von Fragebögen

Folgende Fragebögen müssen ausgefüllt werden:

- 1). `Allumfassende Einschätzung des Patienten´ (`Subject Global Assessment`): der Patient gibt nach 24, 48 und 72 h eine Bewertung über die Schmerzkontrolle der letzten 24 h mit den Bewertungsmöglichkeiten: schlecht/mangelhaft/gut/exzellente (poor/fair/good/excellent) ab.
- 2). `Allumfassende Einschätzung des Arztes´ (`Physician Global Assessment`): Beurteilung des Arztes nach 24, 48 und 72 h.
- 3). Patientenbefragung zur Handhabung des Gerätes (`Subject-Ease-Of-Care-Questionnaires`): diese Bewertung findet am Ende der Studie statt, um die Erfahrungen des Patienten mit dem Gerät zu dokumentieren. Die Handhabung des Systems sowie die evtl. entstandenen Einschränkungen des alltäglichen Handelns (Zähne putzen, Essen, Aufstehen etc.) sollen beurteilt werden. Dazu gibt es eine Bewertung zwischen 0-5. Abschließend wird der Patient gefragt, wie zufrieden er mit dem Ausmaß der Schmerzkontrolle und der Art und Weise, wie das Schmerzmittel verabreicht wurde, gewesen ist.
- 4). Beurteilung der Handhabung durch den Physiotherapeuten (`Physiotherapist-Ease-Of-Care`): wird nach 24, 48 und 72 h vom Physiotherapeuten ausgefüllt, falls Krankengymnastik stattgefunden hat. Es werden die Zeitaufwendigkeit und Störanfälligkeit, die durch die jeweilige PCA-Pumpe bei der physiotherapeutischen Behandlung entstanden sind, bewertet.
- 6). NRS-Wert-Abfrage: der NRS-Wert wird mit der gleichzeitigen Kontrolle der Vitalparameter und der Sauerstoffsättigung fortlaufend abgefragt.
- 7.) Befragung der Krankenschwestern zur Handhabung des System (`Nurse-Ease-Of-Care-Questionnaires`): am Ende der ganzen Studie wird die Zeitaufwändigkeit und Störanfälligkeit des Systems durch die zuständigen Schwestern beurteilt.

2.2. Handhabung der transdermalen PCA

2.2.1. Zusammensetzung und Bestandteile der transdermalen PCA

Die transdermale PCA besteht aus zwei zusammengeführten Komponenten: einem elektronischen Anteil und einem Opioiddepot.

Im oberen Gehäuse befindet sich der elektronische Anteil mit der Leiterplatte. Ebenso beinhaltet es eine Lithiumbatterie, einen Dosisanforderungsknopf und die LED (Light-Emitting-Diode), die durch das Leuchten die Fentanylübertragung signalisiert.

Das untere Gehäuse enthält zwei kleine Hohlräume für die Hydrogele mit jeweils separaten Elektroden. Ein Hohlraum beinhaltet das mit Fentanyl gefüllte Hydrogel (Anode); der zweite ein pharmakologisch inaktives Hydrogel (Kathode). Auf der Unterseite des Pflasters befindet sich eine Klebefläche mit einer Abziehfolie für das Aufkleben des Pflasters auf die Haut des Patienten (Abbildung 3).

Bestandteile:

-Anode: sterilisiertes Wasser, Polyvinylalkohol, Fentanylhydrochlorid, Polacrilin. Jede 40 µg/Dosis transdermale PCA enthält insgesamt 9,6 mg Fentanyl.

-Kathode: sterilisiertes Wasser, Polyvinylalkohol, Natriumcitrat, NaCl etc.

-Klebefläche: ein Polyisobutylene material

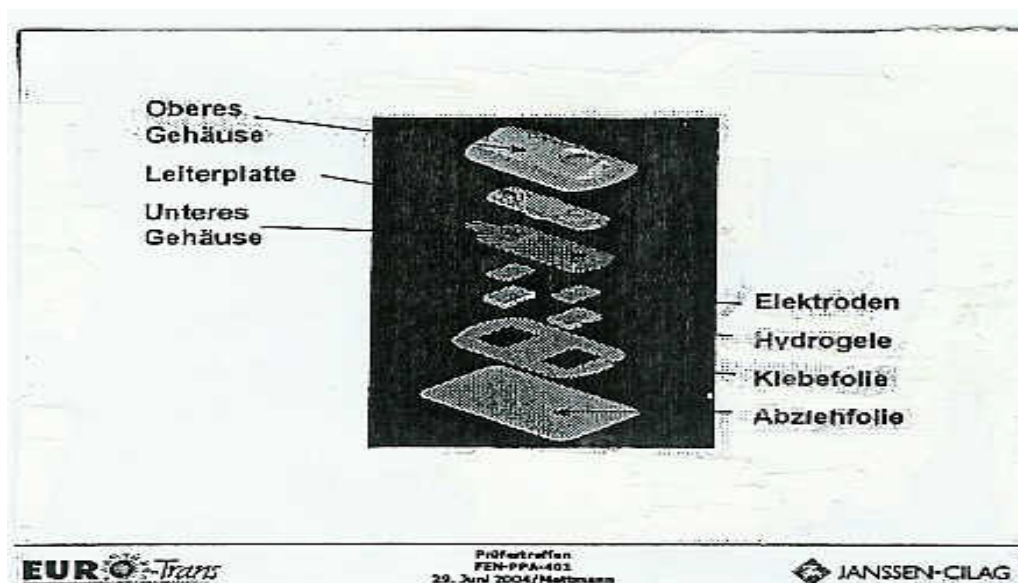


Abbildung 3: Zusammensetzung der transdermalen PCA, Euro-Trans, Janssen-Cilag. Prüfertreffen FEN-PPA-401, Roschinsky, 6/2004, Düsseldorf-Mettmann, Copyright bei Janssen-Cilag.

2.2.2. Funktionsweise der transdermalen PCA

Klebt eine aktivierte transdermale PCA auf der Haut des Patienten, ist dieser befähigt die Opioidapplikation zu steuern. Dazu muss der Patient zweimal innerhalb von 3 sec auf den Dosisanforderungsknopf drücken, um die vorprogrammierte Fentanyl-Dosis (40 µg Fentanyl/Dosis) anzufordern. Hierdurch fließt elektrischer Strom (170 µA) von der Anode zu dem Hydrogel der Kathode, wodurch Fentanyl durch die Haut in das Blut transfundiert (Iontophorese). Der Start der Übertragung wird durch einen einmaligen Ton und das Leuchten der LED signalisiert. Während der Übertragungszeit von 10 min (Boluszeit) leuchtet die LED durchgehend. In dieser Zeit ist es durch erneutes Drücken nicht möglich, eine weitere gleichzeitig laufende Dosis oder eine Verlängerung der ersten Dosis anzufordern (Sperrzeit). Sechs Dosen können maximal während einer Stunde aktiviert werden (= 240 µg/h).

Die transdermale PCA kann entweder 24 h getragen werden oder bis 80 Dosen (3,3 Dosen/h) appliziert sind. Je nachdem, welches als erstes eintritt, inaktiviert sich das System automatisch.

Während der Zeitspanne zwischen zwei Dosisanforderungen leuchtet das rote LED-Lämpchen im Einsekundentakt (0,5 sec an; 0,5 sec aus), um die Anzahl der Anforderungen zu signalisieren. Hierbei bedeutet ein Leuchtsignal, dass der Patient zwischen einer und fünf Dosen angefordert hat (Mittelwert: drei Dosen); zwei Leuchtsignale bedeuten, dass der Patient zwischen sechs und zehn Dosen angefordert hat (Mittelwert: acht Dosen) etc., wodurch zwischen den Dosisanforderungen die Anzahl der bisher angeforderten Dosen abgeschätzt werden kann.

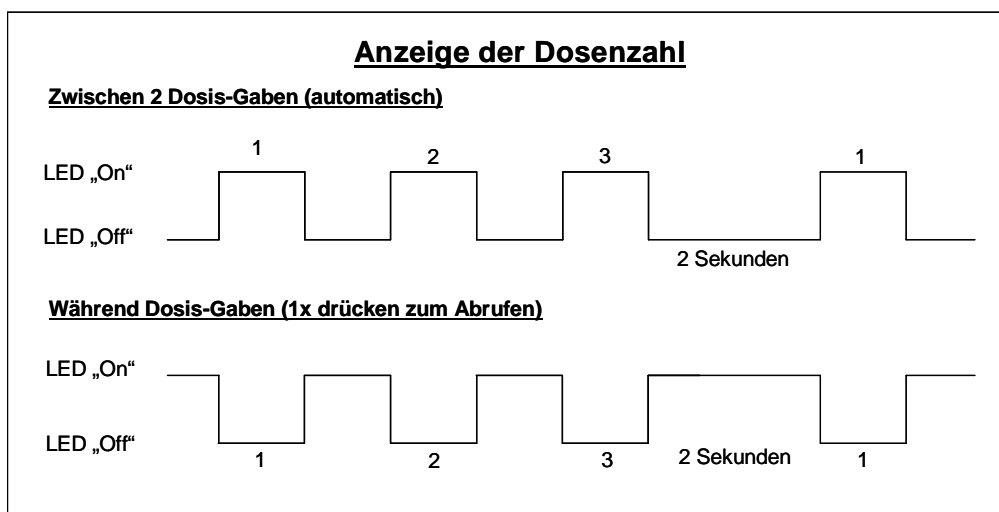


Abbildung 4: Anzeige der Dosiszahl, Euro-Trans, Janssen-Cilag.

Prüfertreffen FEN-PPA-401, Roschinsky, 6/2004, Düsseldorf-Mettmann, Copyright bei Janssen-Cilag.

Ebenso ist während der Applikationszeit eine Kontrolle möglich, indem der Dosisanforderungsknopf einmal betätigt wird. Da allerdings die LED leuchtet, bedeutet hierbei z.B. eine kurze Leuchtunterbrechung eine Anzahl an Dosisanforderungen zwischen einer und fünf und zwei kurze Leuchtunterbrechungen eine Anforderungsmenge zwischen sechs und zehn Dosen etc. (Abbildung 4).

2.2.3. Applikation und Entfernen der transdermalen PCA

Jede transdermale PCA befindet sich in einem Beutel. Die Klebeseite ist mit einer Schutzfolie bedeckt, die vor dem Aufkleben abgezogen werden muss. Das System soll auf gesunde intakte Haut aufgeklebt werden (keine Hauterscheinungen, Ausschläge oder andere Reizerscheinungen). Zur Applikation können die rechte und linke Außenseite des Oberarmes oder die Brust verwendet werden. Körperhaare müssen vor dem Ankleben abgeschnitten werden. Rasieren ist nicht erlaubt, weil Reizerscheinungen entstehen können. Vor dem Aufkleben muss die Haut mit Alkohol gesäubert werden. Es muss beachtet werden, dass beim Pflasterwechsel die neue transdermale PCA nicht auf das zuletzt verwendete Hautareal geklebt wird, sondern ein zweites Hautareal verwendet wird.

Um die transdermale PCA von der Haut zu entfernen, muss an der Lasche des Pflasters gezogen werden. Die Anzahl der verabreichten Dosen ist weiterhin ablesbar. Jede transdermale PCA wird nur einmal verwendet. Alle benutzten und unbenutzten Pflaster werden im abgeschlossenen Giftschränk des Aufwachraumes gelagert. Am Ende der Studie werden alle Systeme per Transportdienst zu Janssen-Cilag zurückgeschickt.

2.2.4. Funktionsüberprüfung und Fehlermeldungen

Vor jeder Anwendung muss die transdermale PCA auf ihre Funktionstüchtigkeit überprüft werden. Dies geschieht, indem zweimal innerhalb von 3 sec auf den Dosisanforderungsknopf gedrückt wird, während sich das System noch im Beutel befindet. Ein einzelner Signalton bestätigt, dass das System funktionstüchtig ist und appliziert werden kann. Nach 4 min ertönt ein zweiter Signalton, der 15 sec andauert und der zusätzlichen Absicherung der Funktionstüchtigkeit dient. Ertönt einer dieser Signaltöne nicht, sollte das System nicht verwendet werden.

Wird die Dosisabgabe in irgendeiner Weise behindert, wird dies durch verschiedene Signaltöne bemerkbar gemacht. Acht Doppelpieptöne in 15 sec signalisieren eine zu geringe Wirkstoffabgabe. Dies kann durch einen zu hohen Hautwiderstand oder systembedingte technische Probleme auftreten. Als Maßnahme soll erneut auf den Dosisanforderungsknopf gedrückt (maximal zweimal) oder eine neue transdermale PCA aufgeklebt werden.

Ein Dauersignalton signalisiert eine fehlerhafte Systemfunktion. Eine solche transdermale PCA deaktiviert sich automatisch und muss gegen eine neue ausgetauscht werden, welche auf einem anderen Hautareal aufgeklebt wird. Bei einer fehlenden LED-Anzeige ist das Vorgehen gleich.

2.3. Beschreibung der IV-PCA-Pumpe

Für die Studie wird die Spritzenpumpe PCA 3300 von der Firma SIMS GRASEBY verwendet. Dieser Infusionsapparat ermöglicht dem Patienten, die Analgesie im vorprogrammierten Rahmen durch einen Handauslöser selbst zu übernehmen. Die Bolusmenge und die Sperrzeit werden vom Arzt bestimmt.

Es werden 50 ml Spritzen für den Einmalgebrauch verwendet, die mit 50 mg Morphin und 50 ml Kochsalz aufgezogen werden. Um die Spritze einzulegen, wird der Spritzenhaltebügel angehoben und die Spritze in die Spritzenaufnahme eingelegt. Dabei muss ein Steg des Spritzenkolbens in der Aussparung der Spitzenkolbenführung liegen, wodurch sich die Kolbenführung herunterdrücken lässt. Zur Befestigung dient zusätzlich ein Spritzenhaltebügel.

Bei geöffneter Abdeckung wird die Pumpe programmiert. Die eingestellten Werte bleiben beim Ausschalten der Pumpe gespeichert. In der folgenden Reihenfolge werden alle relevanten Werte eingegeben wie Konzentration, evtl. Vorabdosis, PCA-Bolusdosis, Dosisdauer, Sperrzeit, kontinuierliche Infusion und Menge seit Reset. Zusätzlich ist es möglich, eine Patientenaktivierte vorg. Infusionszeit und ein Totaldosislimit (in Masseneinheit/Zeit oder Zeit) einzuspeichern.

Die Konzentration wird in Masse/Volumen angegeben; entsprechend hier 1 mg/ml mit einer Bolusdosis von 2 mg. Die Dosisdauer entspricht der Zeit, in der die Verabreichung der Dosis stattfinden; in dieser Studie 2 min. Die Sperrzeit beträgt 10 min. In dieser Zeit kann der Patient zwar eine Dosis anfordern, sie wird aber nicht appliziert. Weder eine Basalrate noch eine Vorabdosis sind vorgegeben.

Mit der Option `Menge seit Reset` kann jederzeit die angeforderte Menge von Morphin seit der letzten „Nullung“ abgelesen werden. Es wird ein totales Dosislimit von 20 mg/2 h einprogrammiert.

Nach dem Zuklappen und Schließen des Deckels wird die Pumpe gestartet. Wird gerade kein Morphin vom Patienten gefordert, steht die Pumpe auf Standby und zeigt auf dem Bildschirm die `Menge seit Reset` an. Drückt der Patient auf den Handauslöser, wird über den Schlauch per Luftdruck die Pumpe angetriggert. Es entsteht keine elektrische Verbindung zwischen Pumpe und Patient. Auf dem Display erscheinen die Bolusmenge und die Restmenge, die noch appliziert wird. Es ist keine zweite Anforderung während der Sperrzeit von 10 min möglich. Danach zeigt das Display wieder die Verfügbarkeit der Pumpe an.

Die Pumpe wird durch die Taste STOP jederzeit angehalten, was z.B. alle 24 h zum Spritzenwechsel nötig ist. Durch das Betätigen des Knopfes EINGABE ist es möglich, alle eingespeicherten Systemeinstellungen zu lesen und zu ändern. Im Modus PATIENTEN-HISTORY gibt die Pumpe detaillierte Auskunft über jedes Ereignis, das seit Aktivierung stattgefunden hat, wieder.

Es gibt drei akustische Alarmtypen: laut kontinuierlich, leise intermittierend und laut intermittierend. Der laute kontinuierliche Alarm entsteht bei einem internen Pumpenfehler (z.B. Fehlercode 5). Die Pumpe muss ausgeschaltet und die Graseby Medizintechnik informiert werden. Bei schwacher Batterie erfolgt derselbe Ton. Das Gerät muss an einen Netzanschluss angeschlossen werden. Bei einem lauten intermittierenden Alarm hat die Pumpe gestoppt oder konnte nicht starten. Eine Meldung auf dem Display erklärt den Grund. Beispiele hierfür sind „Totaldosislimit zu tief, bitte erhöhen“; „PCA Bolusdosisdauer zu kurz, bitte erhöhen“ oder „Achtung: Deckel öffnen/schließen und Start drücken“. Dieser Alarmtyp ertönt auch bei einer verstopften oder leeren Spritze. Der leise intermittierende Alarmtyp hat eine warnende Funktion, z.B. wenn die Pumpe nicht arbeitet (Start drücken) oder die Spritze fast leer ist.

Bei diesen Ausführungen wird nur auf die studienrelevanten Punkte eingegangen. Nähere Informationen, wie der Konfigurationsmodus, können der Gebrauchsanweisung entnommen werden (SIMS Graseby Limited, 1998).

2.4. Fallbesprechung (Case Report Form)

Zur Dokumentation des Studienablaufes gibt es für jeden Patienten einen Ordner zur Falldokumentation (Case Report Form) in englischer Sprache.

2.4.1. Falldokumentation (Case Report Form)

Bereits auf dem Deckblatt werden wichtige Daten ersichtlich wie die Initialen des Patienten, dessen Randomisierungsnummer und der Behandlungscode (entweder MOR oder FEN), außerdem der Name des Studienleiters der jeweiligen Stadt sowie die Lokalisation des teilnehmenden Krankenhauses.

Der Dokumentationsordner (Case Report Form = CRF) ist in sechs Bereiche gegliedert: `Screening`, `0-h postoperativ`, `24-h postoperativ`, `48-h postoperativ` und `72-h postoperativ` und der anschließende Dokumentationsplatz zur Verlaufsbeobachtung verschiedener Vitalparameter oder der Verordnung von Medikamenten vor und nach Randomisierung.

Die `Untersuchungsphase` (Screening-Phase) definiert die Zeitspanne vor und nach der Operation bis zur Randomisierung (= 0 Hour). In der voroperativen `Screening`-Phase findet das Aufklärungsgespräch über die Studie statt. Stimmt der Patient der Teilnahme an der Studie zu, werden demographische Daten erhoben wie Geburtsdatum, Rasse und Geschlecht. Gebärfähige Frauen müssen einen negativen Schwangerschaftstest aufweisen. Es wird eine ausführliche Anamnese erhoben, um erlittene und aktuell bestehende Krankheiten zu erfassen, z.B. endokrine, kardiovaskuläre oder respiratorische Erkrankungen. Anschließend findet eine körperliche Untersuchung statt.

In dieser Phase wird die NRS-Skala erläutert, anhand welcher die Patienten ihren Schmerz spezifizieren sollen. Durch diese Skala mit einer Spannweite von 0-10, wobei 0 Schmerzfreiheit bedeutet und 10 den stärksten Schmerz bezeichnet, den sie sich vorstellen können, sollen die Patienten ausdrücken, wie sie ihre Schmerzstärke gerade empfinden. Bei geplanten abdominalen Operationen soll der Patient fünf Minuten vor der Befragung tief durchatmen und husten. In einer darauf folgenden Diskussion wird besprochen, wie stark Schmerzen die täglichen Aktivitäten

(Anziehen, Waschen und Schlafen) des Patienten beeinflussen würden und ab welcher Schmerzstärke diese Aktivitäten schwer auszuführen wären.

Der ASA-Status muss angegeben werden. Der Patient darf einen ASA-Status zwischen I-III haben; Patienten mit einem ASA IV-VI dürfen nicht in die Studie eingeschlossen werden. Der ASA-Status ist wie folgt definiert:

- ASA I: Patient mit keinen organischen, biochemischen, physiologischen oder psychischen Störungen, z.B. ein gesunder Patient mit einer Leistenhernie.
- ASA II: milde bis mittelmäßige systemische Störungen verursacht durch einen pathophysiologischen Prozess, z.B. leichte Diabetes mellitus oder essentielle Hypertonie. Starke Übergewichtigkeit und chronische Bronchitis sind dieser Kategorie zuzuordnen. Hierzu zählen auch sehr alte oder sehr junge Patienten, auch wenn bei diesen keine Systemerkrankung bekannt ist.
- ASA III: Schwere Systemstörung oder -erkrankung, z.B. schwere Diabetes mellitus mit vaskulären Komplikationen, Angina pectoris oder Zustand nach Herzinfarkt.
- ASA IV: Schwere Systemerkrankungen, die lebensbedrohlich und durch eine Operation nicht unbedingt zu beseitigen sind, z.B. organische Herzerkrankung mit Verdacht auf kardiale Insuffizienz, aktive Myokarditis oder fortgeschrittene renale Insuffizienz.
- ASA V: Patient hat nur eine kleine Chance zu überleben, eine Operation wird aber durchgeführt, z.B. cerebrales Trauma mit schnell ansteigendem intrakranialen Druck oder eine massive Lungenembolie.
- ASA VI: Patient ist hirntot und wird evtl. für eine Organspende vorbereitet.

Die Art der Analgesie (Allgemeinanästhesie, Epidural- oder Spinalanästhesie) sowie die Art der Operation (orthopädisch, obere/untere abdominale Operation oder Beckenoperation) werden angegeben.

In der postoperativen `Screening´-Phase wird nochmals die Eignung des Patienten für die Studie anhand der Ein- und Ausschlusskriterien überprüft.

Vor der Titration befragt man den Patienten mithilfe der NRS-Skala nach seiner momentanen Schmerzstärke. Zeitgleich werden die Vitalparameter (Atemfrequenz, Herzfrequenz und Blutdruck) und die Sauerstoffsättigung gemessen. In der

maximalen Titrationszeit von 6 h, dürfen nicht mehr als 40 mg Morphin IV verabreicht werden (bis NRS ≤ 4).

Die telefonische Randomisierung findet spätestens 6 h postoperativ über das IVRS- (Interactive Voice Response System) System statt. Während des Telefonates werden die Randomisierungsnummer und der Behandlungscode erfragt, wodurch der Patient der Studien- oder Kontrollgruppe zugeordnet wird. Mit '0-h postoperativ' ('0-Hour post surgery') wird die Zeit angegeben, bei der die erste transdermale PCA oder die IV-Morphin-PCA-Pumpe angebracht wird. Gleichzeitig wird die Handhabung des jeweiligen Systems noch einmal erläutert. In den ersten 3 h nach Randomisierung darf der Patient noch zusätzlich Morphin IV erhalten (Dokumentation bei 'Notfallmedikation'/'Rescue Medication').

Postoperativ befinden sich die Patienten im Aufwachraum. Sie bleiben bis zu 4-6 h nach der Randomisierung dort und werden anschließend auf ihre Station gebracht.

'24- und 48-h nach der Operation' ('24/48-Hour post surgery') werden die Systeme ausgetauscht, d.h. der Patient erhält entweder eine neue transdermale PCA oder eine Morphinspritze für die IV-PCA. Eine transdermale PCA wird gegebenenfalls schon früher ausgetauscht, wenn die 80 Dosen verabreicht sind oder ein Funktionsfehler auftaucht. Dabei ist zu beachten, dass das neue Pflaster auf ein anderes Hautareal aufgeklebt wird als auf das zuletzt verwendete Areal. Eine neue PCA-Pumpenspritze darf vorzeitig aufgezogen werden, wenn das vorherige Morphin verbraucht ist. Nicht benötigtes Morphin wird verworfen.

Zu beiden Zeitpunkten findet schon eine erste Beurteilung der jeweils verwendeten Systeme statt. Der Arzt und der Patient sollen das System einzeln für die letzten 24 h beurteilen, indem sie eine der vier vorgegebenen Möglichkeiten auswählen (schlecht/mangelhaft/gut/exzellente). Sofern dem Patienten Krankengymnastik verordnet wird, beurteilt auch der Physiotherapeut das verwendete Gerät.

Orale Analgetika (einschließlich der oral verabreichten Opiate) sind während der Studie nicht erlaubt. Deshalb werden Patienten, die Tabletten oder Tropfen eingenommen haben, aus der Studie ausgeschlossen. Beim einem Medikationswechsel wird die Indikation bei '24/48-h postoperativ' mit Name und Dosierung des neuen Analgetikums dokumentiert. Da die Studie hiermit für den Patienten beendet

ist, wird abschließend der Hauptgrund für das vorzeitige Beenden der Studie angegeben (siehe unten: `Trial Termination`).

`72-h postoperativ´ wird grundsätzlich gleich vorgegangen (`Allumfassende Einschätzung´ durch den Arzt, den Patienten und evtl. den Physiotherapeuten). Zusätzlich wird vom Patienten ein Fragebogen zur Handhabung des Gerätes (`Subject-Ease-Of-Care-Questionnaire´) ausgefüllt, womit die Erfahrungen, die der Patient mit seinem System erlebt hat, anhand eines Bewertungssystems von 0-5 erfragt werden. Nach spätestens 72 h wird das Pflaster oder die PCA-Pumpe entfernt. Wenn der Patient weiterhin eine PCA-Pumpe benötigt, erhält er eine PCA-Pumpe mit Piritramid (Dipidolor®) oder orale Analgetika verordnet. Bei Zurücknahme der Pumpe müssen der Grund (z.B. 72 h beendet, kein Gebrauch von Opioiden mehr nötig, unerträgliche Nebenwirkungen oder eine inadäquate Analgesie) und der Aufbewahrungsort dokumentiert werden.

Der zweite Teil der Dokumentationsform ist zum Festhalten von Daten geeignet, die fortlaufend während der Studie erhoben oder gesammelt werden, wie z.B. die Medikation.

Vitalparameter (AF, HF, RR), Sauerstoffsättigung und Schmerzeinschätzung anhand der NRS-Skala von 0-10 werden in regelmäßigen Abständen überprüft (zuerst ein- und zweistündig, ab der achten Stunde nach der Randomisierung vierstündig bis zum Studienende). Bei schlafenden Patienten wird der Blutdruck nicht gemessen. Bei einer AF <8 Atemzüge/min und einer gleichzeitig starken Sedierung findet eine Beurteilung anhand der `Glasgow Koma Skala´ statt.

Die Anzahl der verwendeten Dosen bzw. der Menge wird für beide Systeme dokumentiert. Bei der Morphin-IV-PCA wird die kumulative Dosis in mg und bei der transdermalen PCA die Anzahl der Blinksignale angegeben.

Bei der transdermalen PCA sollen die Applikationsstelle und die Klebeeigenschaft (1: ≥ 90 % kleben noch an der Haut fest, 2: zw. 75-89 % kleben noch, 3: <75 % kleben fest, kein Klebeband nötig, 4: System mit Klebeband befestigt) beurteilt werden. Zusätzlich wird der Grund des Wechsels angegeben (24 h vergangen, 80 Dosen verbraucht etc.). Die mit gleichen Nummern versehenen Etiketten und Beutel

der benutzten transdermalen PCAs werden ausgefüllt aufbewahrt. So wird bei Verlust nachvollzogen, von welchem Patienten das Pflaster verwendet worden ist. Die Morphinfläschchen sind ebenfalls mit Etiketten versehen.

Die Begleitmedikation wird in vier Teilbereiche gegliedert (Abbildung 5):

- Als 'Medikation vor Randomisierung' ('Pre-Enrollment Medication') wird die Begleitmedikation bezeichnet, die der Patient vor der Randomisierung erhalten hat. Das beinhaltet die prä- (bis 48 h vorher), intra- und postoperative Medikation bis zur Randomisierung (einschließlich des verwendeten Morphins zur Titration) mit einer Angabe zur Indikation und Therapiedauer.
- Unter der 'Notfallmedikation' ('Rescue Medication') wird die Schmerzspitzenmedikation verstanden, die der Patient bis zu 3 h nach der Randomisierung erhält.
- Die postoperative 'Begleitmedikation nach der Randomisierung' ('Concomitant Therapy') schließt die Schmerzspitzenmedikation, physiologische Kochsalzlösungen, Glucoseinfusionen und Antiemetika aus. Anzugeben sind Indikation, Dosis, Applikationsart sowie Therapiedauer.
- Separat werden die Antiemetika abgehandelt. Diese sind bei Bedarf bei Übelkeit und Erbrechen oder zu deren Prophylaxe indiziert.

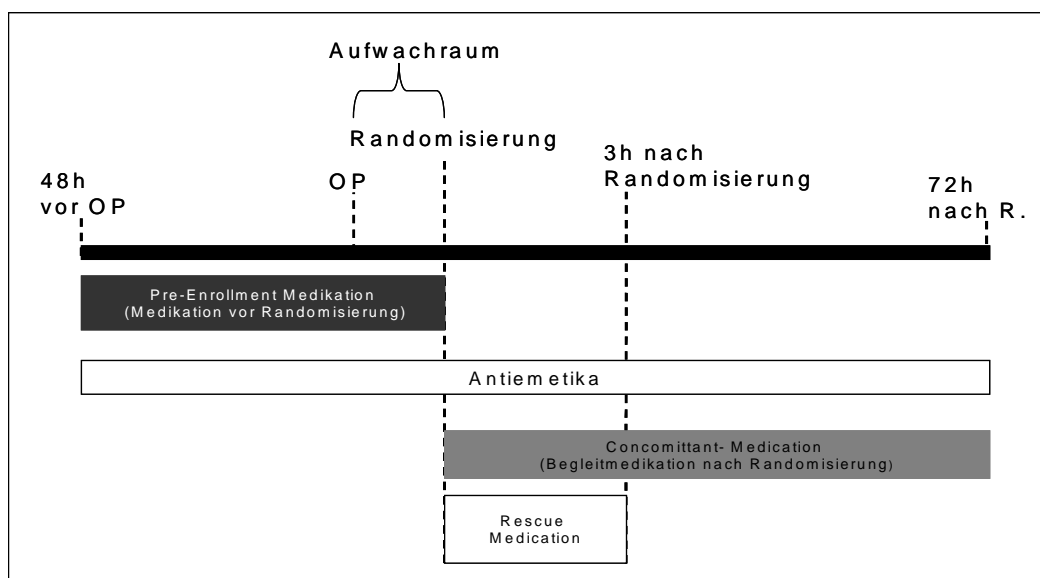


Abbildung 5: Übersicht über die vier Bereiche der Begleitmedikation, Euro-Trans, Janssen-Cilag.

Prüfertreffen FEN-PPA-401, Schwarz, 6/2004, Düsseldorf-Mettmann, Copyright bei Janssen-Cilag.

Jedes `unerwünschte Ereignis´ (`Adverse Event´= AE) wird festgehalten. Durch die Operation bedingte Folgen wie der postoperative Schmerz oder die Operationswunde sind keine Adverse Events. Es sind aber die sich durch eine Operation entwickelnden Komplikationen als unerwünschtes Ereignis zu bewerten, wie z.B. eine Entzündung der Wunde oder eine Wundheilungsstörung.

Für die Nebenwirkungen Übelkeit (`Nausea´) und Erbrechen (`Vomiting´) ist ein separater Dokumentationsbogen vorhanden. Dokumentiert werden die Dauer des Ereignisses, die Stärke (mild/mittelmäßig/stark), die Auswirkung, d.h. ob die Dosis der Studienmedikation umgestellt, zeitweise oder dauerhaft gestoppt wird oder unverändert bleibt, und ob eine Therapie indiziert ist, z.B. mit Antiemetika. Weiterhin wird beurteilt, ob die Studienmedikation dieses unerwünschte Ereignis verursacht (nein/zweifelhaft/möglich/wahrscheinlich/sehr wahrscheinlich) und wie sich der Patient davon erholt (erholt, nicht erholt oder daran gestorben). Eventuell findet eine Einstufung des unerwünschten Ereignisses als `ernst´ (= `serious´) mit oder ohne einer Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes statt.

Hautreaktionen werden auf der dafür vorgesehenen Seite (`Applikation Site Reaction´) beschrieben. Bei einer durch eine transdermale PCA verursachten Hautreaktion wird die Lokalisation festgehalten (Anode= Fentanyl, Kathode oder Klebefläche). Bei der IV-PCA ist eine Reaktion am IV-Zugang möglich. Die Bewertung erfolgt nach dem gleichen Schema wie für Übelkeit und Erbrechen.

Der Dokumentationsbogen `(andere) unerwünschte Ereignisse´ (`(Other) Adverse Events´) wird für alle restlichen Nebenwirkungen verwendet. Bei Ereignissen vor der Randomisierung wird die evtl. Therapie bei `Medikation vor Randomisierung´ (`Pre-Enrollment Medikation´) vermerkt. Tritt das Ereignis danach auf, wird die medikamentöse Therapie bei `Medikation nach Randomisierung´ (`Concomitant Therapy´) festgehalten.

Als letztes werden die „außerplanmäßigen“ Ereignisse (`Non-Routine Events Checklist´) beschrieben, die von Schwestern, Ärzten oder den Patienten berichtet werden, um mögliche Fehler und Probleme zu erkennen. Die Zeit, in der das Ereignis als erstes identifiziert oder berichtet wird, wird als Ereigniszeit angesehen. Anhand dieser Berichte wird die Zeit ermittelt, die eine Schwester oder ein Arzt brauchen, um den Fehler (z.B. Pumpe inkorrekt programmiert) zu erkennen und zu beseitigen. Zu kontrollieren ist, ob ggf. der Alarm ausgelöst worden ist, der Patient nicht mehr

gewusst hat, wie das System zu bedienen ist oder er den Knopf nicht gefunden hat sowie eine eventuelle Dauer der Unterbrechung der Schmerztherapie. Des Weiteren wird das Vorgehen zur Beseitigung des Vorfalls dokumentiert, wie z.B. neue Einweisung des Patienten, Pflaster-/Pumpen- oder Batteriewechsel, Begleitmedikation verordnet oder keine Intervention nötig. Auf dem Dokumentationsbogen für die transdermale PCA werden die Hautreaktionen näher als Erythem, Juckreiz oder Ödem beschrieben und bei der IV-PCA als Infektion, Phlebitis oder als Ödem.

Unter `Technischer Report-transdermal PCA` (`Technical Report-transdermale PCA`) werden technischen Fehler, die bei dem Gebrauch der transdermalen PCA eingetreten sind, beschrieben. Tritt ein Fehler auf, muss auf die Anzahl der Blinker und Signale geachtet werden. Es sind verschiedene technische Fehler als Möglichkeit vorgegeben (z.B. die rote Lampe leuchtet ohne Signal bei der Dosisanforderung, die rote Lampe leuchtet länger als 10,5 min oder die Signale wiederholen sich regelmäßig). Falls das rote Licht zu früh erlischt, wird das System nochmals getestet, nachdem es vom Patienten entfernt worden ist. Dabei wird es auf den Plastikbeutel geklebt und der Dosisanforderungsknopf getätigt, um zu testen, ob das Licht und das System funktionstüchtig ist. Aus Sicherheitsgründen wird kontrolliert, ob der Patient Zeichen einer respiratorischen Depression oder eines durch die Medikamente verursachten `ernsten unerwünschten Ereignisses` aufweist. Auf dieser Seite kann ergänzend noch das Erscheinungsbild der Hydrogele beschrieben werden (z.B. Hydrogele haften im Hohlraum oder haben sich gelöst).

Anhand der `Glasgow Koma Skala` wird die Bewusstseinslage des Patienten bei einer CRRP (Clinically Relevant Respiratory Depression= <8 Atemzüge/min und starke Sedierung) beurteilt. Bei dem Verdacht auf eine CRRP werden die Augenöffnung sowie die beste sprachliche und motorische Antwort überprüft. Bei der Beurteilung der Augenöffnung wird eine spontane Augenöffnung mit vier Punkten bewertet, während ein Patient, der nach Aufforderung oder Reizapplikation nicht die Augen öffnet, einen Punkt erhält. Eine orientierte sprachliche Antwort bei der sprachlichen Testung erhält fünf, keine Antwort (= silent) einen Punkt. Als letztes wird das motorische Befolgen des Patienten auf verschiedene Befehle des Arztes bewertet. Mit sechs Punkten wird eine gute motorische Reaktion beurteilt, während keine

Reaktion/Bewegung einen Punkt erhält. Danach bedeutet eine Gesamtpunktzahl von 3= Koma, während 15 Punkte einen normalen Wachheitszustand beschreiben.

Zuletzt wird im `Studienschluss` (`Trial Termination`) der Hauptgrund benannt, warum ein Patient nicht die vollen 72 h an der Studie teilnehmen konnte, beispielsweise aufgrund einer insuffizienten Analgesie, einer länger als 3 h andauernden Schmerzspitzenmedikation, dem Gebrauch von nicht erlaubter Begleitmedikation oder dem Auftreten von unerträglichen Nebenwirkungen.

Einen Überblick über die zeitliche Abfolge der Dokumentation schafft Tabelle 1.

Tabelle 1: Ablaufschema der Studie FEN-PPA-401, Janssen-Cilag*

ABLAUFDIAGRAMM	Screeing (prä-operativ)	Anzahl der Stunden nach Studienstart																							
		Aufenthalt des Patienten ≥ 30 min im Aufwachraum, wach, ansprechbar, ausreichende Schmerzlinderung																							
Anzahl der Stunden nach Studienstart		0	1	2	3	4	6	8	2	6	0	4	8	2	6	0	4	8	2	6	0	4	8	2	
Patientenaufklärung, Demografische Daten, Anamnese, Körperliche Untersuchung	X																								
Einschlusskriterien	X																								
Randomisierung		X																							
Ausgabe der Studienmedikation		X								X											X				
NAS-Messung vor der Titration mit iv-Morphin		X																							
Messung der Schmerzintensität (NAS)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Anzahl der verabreichten Dosisseinheiten			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Erste Patienten- und Arztbewertungen										X											X				X
Vitalparameter und Sauerstoffsättigung	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Hautreaktion der Klebefläche (Erythem)																					X				X
Schmerzspitzenmedikation verfügbar		X	X	X	X																				X
Abschließende Patientenbefragung- Fragebogen																									X
Abschließende Schwesternbefragung- Fragebogen																									X
Bewertung durch den Physiotherapeuten- Fragebogen										X											X				X
Begleitmedikation (inkl. Antiemetika)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Unerwünschte Ereignisse (inkl. Übelkeit und Erbrechen)		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Verwendung von Nicht-Opioide-Analgetika	X	X								X											X				X
Liste der außerplanmäßigen Ereignisse	X							X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Untersuchung Klebefestigkeit der transdermalen-PCA										X											X				X
Glasgow Coma Scala		im Falle einer übermäßigen Sedierung																							

FEN-PPA-401
Comparison of transdermal fentanyl PCA arms IV
PCA in the non-painful and post-operative pain

*Prüfertreffen FEN-PPA-401, Van Harten, 6/2004, Düsseldorf-Mettmann, Copyright bei Janssen-Cilag.

2.4.2. Dokumentation am Beispiel: 24 Stunden nach der Randomisierung

Abfragen:

- NRS-Skala;
- `Allumfassende Einschätzung des Arztes und des Patienten`;
- Ggf. Beurteilung der Handhabung des Systems durch den Physiotherapeuten.

Messen, Kontrollieren, Dokumentieren:

- Vitalparameter (AF, HF, RR) und Sauerstoffsättigung (%);

- Anzahl applizierter Dosen und Wechsel des Pflasters bzw. Auffüllen der Morphin-IV-Pumpe;
- Hautirritationen? Außerplanmäßige Ereignisse? Unerwünschte Ereignisse?;
- Umstellung auf andere Analgetika ? Einnahme anderer Analgetika? Begleitmedikation?.

2.5. Dokumentation in der Krankenakte

Folgende Dinge müssen in der Krankenakte dokumentiert werden:

- Patientenidentifikation: Initialen, Geburtsdatum;
- Falldokumentations-/CRF Nummer, Randomisierungsnummer;
- Prüfpräparat, Studienzeitraum;
- Datum der unterschriebenen Einwilligungserklärung;
- Bestätigung, dass Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt worden sind;
- NRS-Werte, Vitalparameter, Sauerstoffsättigung, unerwünschte Ereignisse, Uhrzeiten der Visiten (Extrablatt);
- Zeitpunkt der Stunde Null (Randomisierungszeitpunkt);
- Menge und Nummer der Studienmedikation sowie Start- und Enddatum der Applikation (Extrablatt);
- Datum des Studienabschlusses (‘Trial Termination’);
- Begleitmedikation (Extrablatt).

2.6. ‘Unerwünschte Ereignisse’ (‘Adverse Event’), ‘ernste unerwünschte Ereignisse’ (‘Serious Adverse Event’) und Kausalität

Definition des ‘unerwünschten Ereignisses’ (‘Adverse Event’ = AE):

Jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das bei einem Patienten oder Teilnehmer an einer klinische Prüfung nach Verabreichung eines Arzneimittels auftritt und das nicht unbedingt in kausalem Zusammenhang mit dieser Behandlung steht (Mettmann, 2004).

Nach dieser Definition ist ein ‘unerwünschtes Ereignis’ jedes Symptom, jede unbeabsichtigte Reaktion oder jede Erkrankung, die während der Anwendung einer Prüfmedikation auftritt und im Zusammenhang stehen kann oder nicht.

Einteilung des `unerwünschten Ereignisses´ nach dem Schweregrad:

- Mild: vorübergehende Symptome, keine Beeinträchtigung der täglichen Aktivität;
- Mittelmäßig (moderate): deutliche Symptome, mäßige Beeinträchtigung der täglichen Aktivität;
- Stark (severe/marked): wesentliche Beeinträchtigung der täglichen Aktivität (Mettmann, 2004).

Definition des `ernsten unerwünschten Ereignisses´ (`Serious Adverse Event´= SAE):

Jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das unabhängig von der Dosis:

- zum Tode führt,
- lebensbedrohlich ist,
- eine stationäre Aufnahme des Patienten oder eine Verlängerung des stationären Aufenthaltes erfordert,
- zu bleibenden oder signifikanten Schäden/Behinderung führt,
- oder eine angeborene Missbildung bzw. einen Geburtsfehler darstellt (Mettmann, 2004).

Als lebensbedrohlich gilt ein Ereignis, bei welchem das Leben des Patienten gefährdet ist. Dazu werden nicht diejenigen Ereignisse gezählt, die theoretisch zum Tode führen können, wenn diese stärker ausgeprägt wären.

`Medizinisch bedeutsame Ereignisse´ sind gefährlich für den Patienten. Sie erfordern ein Handeln, um eine der oben genannten Folgen abzuwenden. Bei solchen Ereignissen sollte überlegt werden, ob diese nicht doch als `ernste unerwünschte Ereignisse´ behandelt werden sollen.

`Unerwartet assoziierte ernste unerwünschte Ereignisse´ (`Serious Unexpected Associated AE´= SUE)-Def: `schwerwiegende unerwünschte Ereignisse´, die nicht in der Investigatorbroschüre (IB) gelistet sind und deren Zusammenhang mit der Prüfmedikation mit mindestens `möglich´ eingestuft wird. Die Ethikkommission muss informiert werden.

Der Zusammenhang (Kausalität) zwischen Ereignis und Prüfmedikation muss überprüft werden:

- kein Zusammenhang (not related): es besteht kein kausaler Zusammenhang.

- unwahrscheinlich (doubtful): für das Ereignis ist eine andere Ursache (wie eine Begleitmedikation, eine Begleiterkrankung oder der Zeitpunkt des Auftretens) wahrscheinlicher als die Prüfmedikation.
- Möglich (possible): das Ereignis könnte durch die Prüfmedikation verursacht worden sein. Eine andere Erkrankung ist nicht zutreffender, der zeitliche und kausale Zusammenhang könnte bestehen.
- Wahrscheinlich (probable): das Ereignis kann durch die Prüfmedikation verursacht sein. Ein zeitlicher und kausaler Zusammenhang kann bestehen. Eine andere Erklärung ist unwahrscheinlich.
- Sehr wahrscheinlich (very likely): das Ereignis stellt eine mögliche unerwünschte Nebenwirkung dar und kann nicht anders begründet werden. Der zeitliche Zusammenhang ist nahe liegend.

Alle unerwünschten Ereignisse müssen ab der ersten prüfungsspezifischen Handlung bis zum Ende der Berichtsperiode in der Dokumentationsform (‘unerwünschte Ereignisse’) beurteilt werden. Todesfälle werden unabhängig von der Ursache grundsätzlich als ‘ernste unerwünschte Ereignisse’ behandelt. Bei einem solchen Ereignis muss innerhalb von 24 h eine ausgefüllte SAE-Form an den Studienkoordinator gefaxt werden. Während bei unerwünschten Ereignissen die Berichterstattung mit dem Studienende ebenfalls beendet ist, ist bei ‘ernsten unerwünschten Ereignissen’ das Ende des Berichtszeitraums 30 Tage nach Studienende. Dem SAE-Meldeformular müssen die Anamnese, die Begleitmedikation und die Laborwerte beigefügt werden.

Schwangerschaften, die während der Studie auftreten, müssen ebenfalls innerhalb von 24 h berichtet werden.

2.7. Interactive Voice Response System

Dieses telefonische System wurde geschaffen, um eine schnelle Randomisierung durchführen zu können. Um sich in das System einzuloggen, werden eine Benutzeridentifikationsnummer und ein initialer Zugangscode (dieser wird vom Benutzer beim ersten Telefonat gegen eine von ihm ausgedachte Nummer getauscht) vergeben. Das Hauptmenü wird nach Eingabe der Nummern erreicht. Die Patientenrandomisierung findet nach Wählen der Taste 1 statt. Dort gibt der Benutzer folgende Daten

über den Patienten an: CRF-Nummer, Geburtsdatum, Patienteninitialen und OP-Art. Das System erteilt jedem Patienten eine Randomisierungsnummer und einen Behandlungscode (FEN oder MOR). Unter Hauptmenüoption Nummer 2 sind Patienteninformationen und unter Taste 3 Berichte über Patienteneinschlüsse abrufbar. Beendet ist die Verbindung durch Wählen der 9.

2.8. Ethikkommission und Kontrolle der Studiendurchführung

Das Forschungsvorhaben entspricht den 'Ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen' von Helsinki/Tokio des Weltärztebundes (1964/1975). Die Ethikkommission erteilte im Vorfeld der ALZA Corporation die Erlaubnis zur Durchführung der Studie. Janssen-Cilag ist verpflichtet die Kommission regelmäßig über alle relevanten Vorfälle bis zum Studienabschluss zu informieren.

In regelmäßigen Abständen wird die Studiendurchführung und –dokumentation durch einen Mitarbeiter der klinischen Forschung von Janssen-Cilag kontrolliert, der Fehler aufdecken und Verbesserungen vorschlagen soll. Zusätzlich findet am Ende der Studie ein Audit in ausgewählten Städten (unter anderem in Kiel) statt, um zu überprüfen, ob die gewonnen Erkenntnisse den Prinzipien des 'Good Clinical Practice' (ICH Topic E6 (R1), Step 5, CPMP/ICH/135/95, Juli 2002, EMEA, London, UK) entsprechen und die Sicherheit der Patienten sowie eine entsprechende Datenqualität gewährleistet werden.

2.9. Statistik

Zur Beschreibung der gemessenen Werte dienen das arithmetische Mittel und der Median mit der Spannweite. Als Streumaß wird die Standardabweichung errechnet. Um die Signifikanz der Hypothesen zu bestätigen, werden entweder der Z-Test für Mittelwerte, der ANOVA-Test für nominale Daten oder der Chi-Quadrat-Test nach Pearson sowie das 95 % Konfidenzintervall verwendet. Es ist nicht möglich, signifikante Werte zu präsentieren, bedingt durch die geringe Anzahl von Patienten in beiden Gruppen.

3. Ergebnisse

3.1. Allgemeine Informationen und Studienabschluss

In Kiel werden insgesamt in beiden Patientengruppen 20 Patienten in einem Zeitraum von 2,5 Monaten in die Studie eingeschlossen. Das Ziel ist es, zu demonstrieren, dass die transdermale Fentanyl-PCA der Morphin-IV-PCA bei der Behandlung postoperativer Schmerzen nicht unterlegen ist.

Es erhalten neun Patienten nach der Randomisierung eine Morphin-IV-PCA und elf Personen eine transdermale PCA. In beiden Studiengruppen endet die Studie bei ca. 55 % der Patienten nach 72 h. Bei den restlichen 45 % wird sie früher beendet, weil keine Opioide mehr zur Schmerzkontrolle nötig sind (sechs von neun Patienten) und orale Analgesie verordnet wird oder die Nebenwirkungen wie Unwohlsein und Verwirrtheit unerträglich erscheinen (bei zwei von neun Patienten, je ein Patient in beiden Studiengruppen). Bei einem Patienten in der transdermalen PCA-Gruppe wird die Studie frühzeitig nach 29 h wegen unzureichender Analgesie abgebrochen (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Zusammenfassung der Gründe für einen vorzeitigen Studienabschluss bei Patienten in der Studie FEN-PPA-401 für Kiel

n; %	Morphin-IV-PCA	transdermale PCA
<i>Anzahl</i>	9 (100 %)	11 (100 %)
<i>Ende nach 72 h</i>	5 (55 %)	6 (54 %)
<i>Abbruch insgesamt</i>	4 (44 %)	5 (45 %)
<i>Abbruch wg. unzureichender Analgesie</i>	0	1 (9 %)
<i>Abbruch, weil Patient keine Opioide mehr zur Schmerzkontrolle benötigt hat</i>	3 (33 %)	3 (27 %)
<i>Nebenwirkungen unerträglich</i>	1 (11 %)	1 (9 %)

3.2. Demographische Daten

Die 20 Patienten sind kaukasischen Ursprungs (30 % weiblich und 70 % männlich). Das mittlere Alter beträgt 61,5 Jahre, wobei zwölf Patienten jünger als 65 und acht mindestens oder älter als 65 Jahre alt sind (Tabelle 3).

Insgesamt erhalten elf Patienten eine Bauchoperation (davon acht Patienten behandelt mit der transdermalen PCA und drei mit der Morphin-IV-PCA) und neun

Patienten eine Operation im Beckenbereich (sechs therapiert mit einer Morphin-IV-PCA und drei mit einer transdermalen PCA). Es wird kein Patient mit einer orthopädischen Operation randomisiert. Alle Patienten haben einen ASA-Status zwischen I-III und erhalten eine Vollnarkose.

Tabelle 3: Alters- und Geschlechtsverteilung

	Morphin-IV-PCA n= 9	Transdermale PCA n= 11	Total n= 20
Geschlecht n (%)			
<i>weiblich</i>	2 (22 %)	4 (36 %)	6 (30 %)
<i>männlich</i>	7 (77 %)	7 (63 %)	14 (70 %)
Alter			
<i>Mittelwert (SA*)</i>	63,66 (8,42)	59,72 (14,96)	61,5 (11,68)
<i>Median (Spannweite)</i>	64 (47-78)	61 (37-80)	62,5 (37-80)
<i>n (%) <65 Jahre</i>	5 (55 %)	7 (63 %)	12 (60 %)
<i>n (%) >65 Jahre</i>	4 (44 %)	4 (36 %)	8 (40 %)

*SA= Standardabweichung

3.3. `Allgemeine Einschätzung der Patienten und des Arztes` (`Subject`s and Physician`s Global Assessment`)

Der primäre Parameter ist die Bewertung des Patienten nach 24 h (`Subject Global Assessment`). Abbildung 6 und Tabelle 4 zeigen die Bewertung des Patienten nach 24, 48 und 72 h und Abbildung 7 sowie Tabelle 5 des Arztes. Bei der Beurteilung nach 24 h bewerten acht der neun Morphin-IV-PCA-Patienten die Schmerzkontrolle in den letzten 24 h als `gut` bis `sehr gut` sowie neun der elf transdermalen PCA Patienten. Der Arzt urteilt ähnlich. Die Patientenbewertung nach 48 h ist vergleichbar mit der nach 24 h. Nach 72 h beurteilen in beiden Gruppen auch die restlichen Patienten ihre Schmerzkontrolle als `gut` bis `sehr gut`

Von den drei Patienten, die eine unzureichende Schmerzreduktion in den ersten 24 h erfahren, haben die zwei Patienten mit einer transdermalen PCA eine Bauchoperation und der Morphin-IV-Patient eine Operation im Beckenbereich erhalten (Tab.4).

Tabelle 4: Patientenbeurteilung nach 24 h, 48 h und 72 h

Bewertung nach 24 h	Morphin-IV-PCA	Transdermale PCA
Anzahl n (%) der Patienten	9 (100 %)	11 (100 %)
Patient: Erfolg n (%)*	8 (88,9 %)	9 (81,8 %)
Patient: kein Erfolg n (%)**	1 (11,1 %)	2 (18,2 %)
Unterschied in der Erfolgsrate zwischen den Gruppen (%)	-7,1 %	
95 % KI*** für die Differenz in der Erfolgsrate	(-23,6 %; 37,7 %)	
Bewertung nach 48 h		
Anzahl n (%) der Patienten	9 (100 %)	11 (100 %)
Patient: Erfolg n (%)*	8 (88,9 %)	10 (90,9 %)
Patient: kein Erfolg n (%)**	1 (11,1 %)	1 (9,1 %)
Unterschied in der Erfolgsrate zwischen den Gruppen (%)	2,0 %	
95 % KI*** für die Differenz in der Erfolgsrate	(-24,6 %; 28,7 %)	
Bewertung nach 72 h		
Anzahl n (%) der Patienten	5 (100 %)	6 (100 %)
Patient: Erfolg n (%)*	5 (100 %)	6 (100 %)
Patient: kein Erfolg n (%)**	0	0
Unterschied in der Erfolgsrate zwischen den Gruppen (%)	0	
95 % KI*** für die Differenz in der Erfolgsrate	(-35,0 %; 35,0 %)	

*Erfolg: Antworten `gut` oder `exzellent`

**Kein Erfolg: Antworten `mangelhaft` oder `schlecht`

*** 95 % Konfidenzintervall

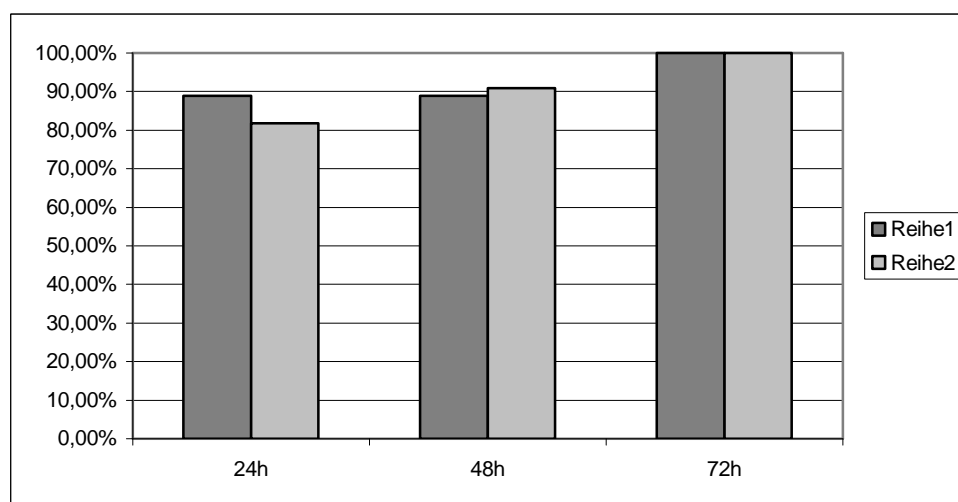


Abbildung 6: Darstellung der Erfolgsbeurteilung des Patienten in Prozent nach 24 h, 48 h und 72 h.

Reihe1: Morphin-IV-PCA, Reihe 2: transdermale PCA. Darstellung des Anteils an Patienten in Prozent, die ihr System mit `gut` bis `sehr gut` beurteilt haben.

Der Erfolg nach 24 h ergibt, berechnet mit dem Chi-Quadrat Signifikanztest nach Pearson, einen Signifikanzwert von $p= 0,660$. Dieser Wert zeigt, dass keine Signifikanz, bedingt durch die kleine Personenanzahl in beiden Gruppen, dargestellt werden kann oder keine signifikante Differenz zwischen beiden Methoden nachzuweisen ist. Die Werte für die darauf folgenden Uhrzeiten demonstrieren ein entsprechend gleiches Ergebnis. Die errechneten Konfidenzintervalle, die einen Intervallbereich von über 10 % ergeben, stellen dar, dass mit $n= 20$ keine allgemeingültige Aussage gemacht werden kann. Diese Aussagen gelten auch für die folgenden Tabellen und errechneten Werte.

Tabelle 5: Arztbeurteilung nach 24 h, 48 h und 72 h

Bewertung nach 24 h	Morphin-IV-PCA	Transdermale PCA
<i>Anzahl n (%) der Bewertungen durch den Arzt</i>	9 (100 %)	11 (100 %)
<i>Arzt: Erfolg n (%)*</i>	8 (88,9 %)	10 (90,9 %)
<i>Arzt: kein Erfolg n (%)**</i>	1 (11,1 %)	1 (9,1 %)
<i>Unterschied in der Erfolgsrate zwischen den Gruppen (%)</i>	2,0 %	
<i>95 % KI*** für die Differenz in der Erfolgsrate</i>	(-24,6 %; 28,7 %)	
Bewertung nach 48 h		
<i>Anzahl n (%) der Bewertungen durch den Arzt</i>	9 (100 %)	11 (100 %)
<i>Arzt: Erfolg n (%)*</i>	8 (88,9 %)	10 (90,9 %)
<i>Arzt: kein Erfolg n (%)**</i>	1 (11,1 %)	1 (9,1 %)
<i>Unterschied in der Erfolgsrate zwischen den Gruppen (%)</i>	2,0 %	
<i>95 % KI*** für die Differenz in der Erfolgsrate</i>	(-24,6 %; 28,7 %)	
Bewertung nach 72 h		
<i>Anzahl n (%) der Bewertungen durch den Arzt</i>	5 (100 %)	6 (100 %)
<i>Arzt: Erfolg n (%)*</i>	5 (100 %)	6 (100 %)
<i>Arzt: kein Erfolg n (%)**</i>	0	0
<i>Unterschied in der Erfolgsrate zwischen den Gruppen (%)</i>	0	
<i>95 % KI*** für die Differenz in der Erfolgsrate</i>	(-35,0 %; 35,0 %)	

*Erfolg: Antworten `gut` oder `exzellent`

**Kein Erfolg: Antworten `mangelhaft` oder `schlecht`

*** 95 % Konfidenzintervall

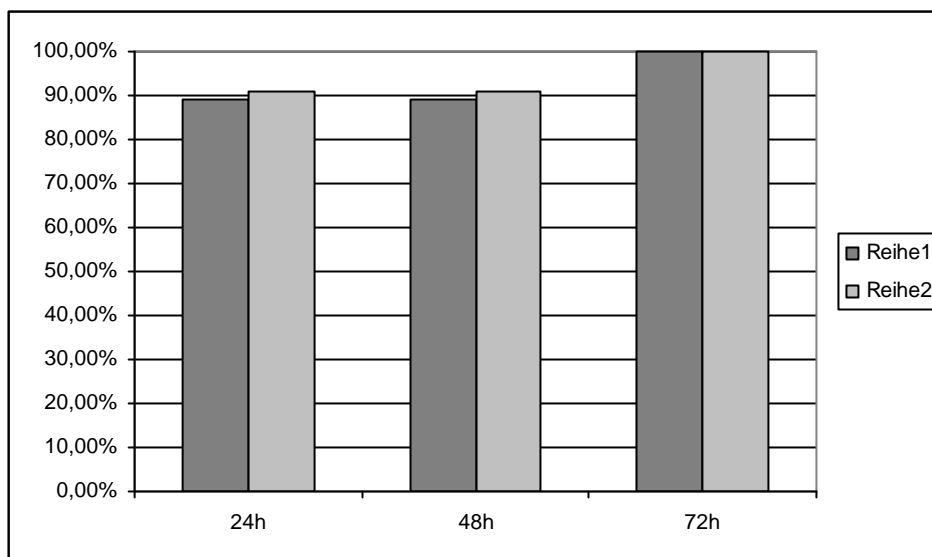


Abbildung 7: Darstellung der Erfolgsbeurteilung des Arztes in Prozent nach 24 h, 48 h und 72 h.

Reihe 1: Morphin-IV-PCA, Reihe 2: transdermale PCA. Darstellung der Prozentzahl der Arztbeurteilungen mit 'gut' bis 'sehr gut'.

Zwei der neun Morphin-IV-Patienten (22,2 %) sowie fünf (45,4 %) der elf transdermale PCA-Patienten (Differenz von 23,2 %) bewerten ihre Methode nach den ersten 24 h als 'exzellent'. Die Werte nach 48 h sind dementsprechend (44,4 % IV-PCA vs. 45,4 % IONSYS®). Nach 72 h beurteilen zwei der fünf Patienten mit der Morphin-IV-PCA und zwei der sechs Patienten mit der transdermalen PCA ihr Schmerzmittel als 'exzellent'. Diese elf Patienten benötigen ihr Analgesiesystem die vollen 72 h. Die Bewertungen des Arztes fallen ähnlich aus (IV-PCA vs. IONSYS®: 11,1 % vs. 54,5 % nach 24 h, 44,4 % vs. 54,5 % nach 48 h und 40 % vs. 16,7 % nach 72 h).

Werden die Wörter 'exzellent', 'gut', 'mangelhaft' und 'schlecht' gegen die Punktebewertung 4, 3, 2 und 1 ersetzt, können die Mittelwerte der Bewertungen errechnet werden, um diese miteinander im Z-Test vergleichen zu können (Tabelle 6 für den Patienten und Tabelle 7 für den Arzt).

Tabelle 6: Bewertungen der Systeme durch die Patienten dargestellt als Mittelwerte

Patient	Morphin-IV-PCA	transdermale PCA	p-Wert**
Bewertung 1-4* nach 24 h			
<i>Anzahl n der Patienten</i>	9	11	0,355
<i>Mittelwert (SA***)</i>	3,11 (0,57)	3,27 (0,75)	
<i>Median (Spannweite)</i>	3 (2-4)	3 (2-4)	
Bewertung 1-4* nach 48 h			
<i>Anzahl n der Patienten</i>	9	11	0,101
<i>Mittelwert (SA***)</i>	3,33 (1,49)	3,27 (0,86)	
<i>Median (Spannweite)</i>	3 (2-4)	3 (1-4)	
Bewertung 1-4* nach 72 h			
<i>Anzahl n der Patienten</i>	5	6	0,217
<i>Mittelwert (SA***)</i>	3,4 (0,49)	3,33 (0,47)	
<i>Median (Spannweite)</i>	3 (3-4)	3 (3-4)	

* Erläuterung der Punktevergabe: `exzellent`= 4, `gut`= 3, `mangelhaft`= 2, `schlecht`= 1.

** p-Wert errechnet mit der Teststatistik Z für Differenzen von Mittelwerten bei unabhängigen Stichproben, der kritische Wert beträgt 1.645, bei Werten unter dem kritischen Wert besteht eine 5 % Irrtumswahrscheinlichkeit.

*** SA= Standardabweichung

Tabelle 7: Bewertungen der Systeme durch den Arzt dargestellt als Mittelwerte

Arzt	Morphin-IV-PCA	transdermale PCA	p- Wert**
Bewertung 1-4* nach 24 h			
<i>Anzahl n der Bewertungen</i>	9	11	1,692
<i>Mittelwert (SA***)</i>	3 (0,47)	3,45 (0,65)	
<i>Median (Spannweite)</i>	3 (2-4)	4 (2-4)	
Bewertung 1-4* nach 48 h			
<i>Anzahl n der Bewertungen</i>	9	11	0,101
<i>Mittelwert (SA***)</i>	3,33 (1,49)	3,36 (0,88)	
<i>Median (Spannweite)</i>	3 (2-4)	4 (1-4)	
Bewertung 1-4* nach 72 h			
<i>Anzahl n der Bewertungen</i>	5	6	0,217
<i>Mittelwert (SA***)</i>	3,4 (0,49)	3,16 (0,37)	
<i>Median (Spannweite)</i>	3 (3-4)	3 (3-4)	

* Erläuterung der Punktevergabe: `exzellent`= 4, `gut`= 3, `mangelhaft`= 2, `schlecht`= 1.

** p-Wert errechnet mit der Teststatistik Z für Differenzen von Mittelwerten bei unabhängigen Stichproben, der kritische Wert beträgt 1.645, bei Werten unter dem kritischen Wert besteht eine 5 % Irrtumswahrscheinlichkeit.

*** SA= Standardabweichung

Die Höhe des Mittelwertes der jeweiligen Methoden korreliert mit der Höhe der Bewertungen durch den Patienten oder Arzt: je besser die Bewertungen, desto höher der errechnete Mittelwert. Bei den Patienten liegt der Mittelwert nach 24 h bei 3,11 in der Morphin-IV-Gruppe und bei 3,27 in der transdermalen PCA-Gruppe (p= 0,355),

was auf den hohen Anteil an Patienten zurückzuführen ist, die das Pflaster als 'exzellent' bewerten. Nach 48 h betragen die Mittelwerte 3,33 für die Morphin-PCA vs. 3,27 für die transdermale PCA ($p=0,101$) und nach 72 h 3,4 vs. 3,33 ($p=0,217$). Bei der Beurteilung durch den Arzt ist dieser Unterschied ebenfalls bei der Bewertung nach 24 h erkennbar, doch wird der kritische Wert überschritten und die Nullhypothese kann nicht mit einer 5 % Irrtumswahrscheinlichkeit bewiesen werden. Hierbei lautet die Nullhypothese, dass die errechneten Mittelwerte der Systembewertungen keinen signifikanten Unterschied ergeben. Die Bewertungen durch den Arzt nach 48 h und 72 h unterscheiden sich statistisch nicht von den Bewertungen durch den Patienten.

3.4. Sekundäre Parameter

Zu den sekundären Parametern zählen neben denen, auf die im Folgenden eingegangen wird, auch die 'Patientenbewertung nach 48 h und 72 h', die 'Arztbewertung nach 24 h, 48 h und 72 h' und die Ursachen, die zum Studienabschluss/-abbruch geführt haben. Die Ergebnisse werden im vorherigen Abschnitt besprochen (siehe 3.1 und 3.3.).

3.4.1. Schmerzintensität

Abbildung 8 und Tabelle 8 stellen den Unterschied der NRS-Werte vor und nach Titration dar. Vor der Titration liegen die Mittelwerte wesentlich höher als danach. Diese sinken auf Werte von 3,33 bei der Morphin-IV-PCA und 3,54 bei der transdermalen PCA 24 h nach der Randomisierung ($p=0,232$). Die Mittelwerte, der zuletzt gemessenen NRS-Werte, sind die niedrigsten (1,77 Morphin-IV-PCA vs. 2,45 transdermale PCA; $p=0,935$).

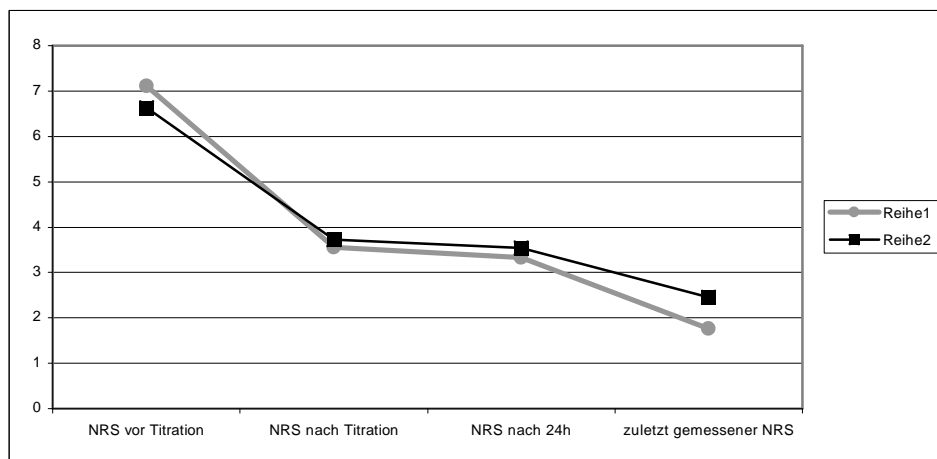


Abbildung 8: Darstellung der Mittelwerte der Schmerzstärke (NRS-Werte) der Patienten an bestimmten Zeitpunkten.

Reihe 1: Morphin-IV-PCA, Reihe 2: transdermale PCA.

Tabelle 8: Schmerzintensität dargestellt als Mittelwert und Median vor und nach der Titration, nach 24 h und der zuletzt gemessene NRS-Wert

	Morphin-IV-PCA	Transdermale PCA	p-Wert*
NRS vor Titration			
Anzahl n	9	11	
Mittelwert (SA**)	7,11 (1,52)	6,63 (1,43)	0,687
Median (Spannweite)	6 (5-10)	6 (5-10)	
NRS nach Titration (0 h)			
Anzahl n	9	11	
Mittelwert (SA**)	3,55 (0,68)	3,72 (0,62)	0,539
Median (Spannweite)	4 (2-4)	4 (2-4)	
NRS nach 24 h			
Anzahl n	9	11	
Mittelwert (SA**)	3,33 (2,02)	3,54 (1,77)	0,232
Median (Spannweite)	3 (0-8)	3 (1-7)	
95 % CI für den Mittelwert	(1,9; 4,7)	(2,4; 4,6)	
zuletzt gemessener NRS			
Anzahl n	9	11	
Mittelwert (SA**)	1,77 (1,31)	2,45 (1,78)	0,932
Median (Spannweite)	1 (0-4)	2 (0-6)	
95 % CI für den Mittelwert	(0,9; 2,7)	(1,3; 3,5)	

*p-Wert errechnet mit der Teststatistik Z für Differenzen von Mittelwerten bei unabhängigen Stichproben, der kritische Wert beträgt 1.645, bei Werten unter dem kritischen Wert besteht eine 5 % Irrtumswahrscheinlichkeit.

** SA= Standardabweichung

Die Schmerzintensität (NRS-Werte als Mittelwerte) des Patienten wird in Tabelle 9 in Abhängigkeit vom Alter und in Tabelle 10 von der Operation dargestellt. Mit dem

ANOVA-Test werden die p-Werte errechnet. Es zeigt sich, dass die beiden Hypothesen (1. Altersabhängiges besseres Ansprechen der jeweiligen Patienten auf eine Methode und 2. Operationsabhängiges besseres Ansprechen der jeweiligen Patienten auf eine Methode) keine signifikanten p-Werte aufweisen, weil entweder die Stichprobe zu klein ist oder es keinen Zusammenhang zwischen den Variablen gibt.

Tabelle 9: Schmerzintensität dargestellt in Abhängigkeit vom Alter

	Morphin-IV-PCA	transdermale PCA	p-Wert*
NRS vor Titration			
<i>Alter <65J Mittelwert (SA**)</i>	7,4 (1,74)	6,85 (1,55)	0,554
<i>Alter >65J Mittelwert (SA**)</i>	6,75 (1,09)	6,25 (1,09)	
NRS nach Titration			
<i>Alter <65J Mittelwert (SA**)</i>	3,2 (1,33)	3,8 (0,35)	0,735
<i>Alter >65J Mittelwert (SA**)</i>	4 (0)	3,5 (0,86)	
NRS nach 24 h			
<i>Alter <65J Mittelwert (SA**)</i>	2,6 (1,49)	4,28 (1,52)	0,542
<i>Alter >65J Mittelwert (SA**)</i>	4,25 (2,27)	4 (2,12)	
zuletzt gemessener NRS			
<i>Alter <65J Mittelwert (SA**)</i>	1,4 (1,36)	2,4 (1,49)	0,59
<i>Alter >65J Mittelwert (SA**)</i>	2,25 (1,09)	2,5 (2,18)	

* p- Wert wurde kalkuliert durch Verwendung von ANOVA für nominale Daten

** SA= Standardabweichung

Tabelle 10: Schmerzintensität dargestellt in Abhängigkeit von der Operationsart

Mittelwerte (SA**)	Morphin-IV-PCA	Transdermale PCA	p-Wert*
NRS vor Titration			
<i>abdominelle OP`s</i>	8 (1,41)	6,875 (1,62)	0,285
<i>pelvine OP`s</i>	5,8 (1,62)	6 (0)	
NRS nach Titration			
<i>abdominelle OP`s</i>	4 (0)	4 (0)	0,022
<i>pelvine OP`s</i>	4 (1)	3 (1,29)	
NRS nach 24 h			
<i>abdominelle OP`s</i>	3 (0,82)	4,635 (1,41)	0,423
<i>pelvine OP`s</i>	3 (2,48)	2 (0,82)	
zuletzt gemessener NRS			
<i>abdominelle OP`s</i>	2,33 (1,25)	3 (1,73)	0,137
<i>pelvine OP`s</i>	2,33 (1,51)	1 (0,82)	

* p-Wert wurde kalkuliert durch Verwendung von ANOVA für nominale Daten

** SA= Standardabweichung

3.4.2. Opioidverbrauch bei der jeweiligen Methode

Die Menge Morphin, die ein Patient benötigt, wird in mg angegeben. In einer PCA-Pumpe befinden sich 50 mg/24 h. Wird diese Menge frühzeitig verbraucht oder sind 24 h abgelaufen, wird eine neue Spritze aufgezogen. Nach 24 h werden durchschnittlich 42 mg von den Patienten benötigt. Der maximale Verbrauch bei einem Patienten beträgt 106 mg/24 h. Wird dieser Wert ausgeschlossen, liegt der Mittelwert bei 34 mg/24 h. In den darauf folgenden 24 h werden durchschnittlich 14,77 mg benötigt.

Bei der transdermalen PCA wird die Fentanylmenge anhand der Anzahl der Blinker der LED-Lampe ermittelt. Ein Blinker steht für 1-5 Anforderungen, zwei Blinker stehen für 6-10 Anforderungen etc. und 16 Blinker für 76-80 Anforderungen. Es können durch eine transdermale PCA maximal 80 Dosen angefordert werden. Pro Anforderung werden 40 µg Fentanyl transdermal übertragen (= 3200 µg bei 80 Dosen). Durchschnittlich blinkt das Pflaster nach den ersten 24 h 3,63 mal (3 Blinker= 11-15 Dosen= 440-600 µg Fentanyl, 4 Blinker= 16-20 Dosen= 640-800 µg Fentanyl). Die maximal angeforderte Menge an Fentanyl von einem Patienten liegt zwischen 41 und 45 Dosen (9 Blinker= 1640-1800 µg Fentanyl). In den darauf folgenden 24 h blinkt die LED-Lampe durchschnittlich 2,9 mal (Tabelle 11). Die maximal anzufordernde Menge von 80 Dosen wird nicht benötigt. Die Pflaster werden nach Ablauf der 24 h ausgetauscht und einmal, weil ein Pflaster falsch aufgeklebt wird.

Tabelle 11: Opioidverbrauch bei dem jeweiligen System nach 24 h, 48 h und 72 h.

	24 h	48 h	72 h
Morphin-IV-PCA: Anzahl	9	9	5
<i>Mittelwert in mg (SA*)</i>	42 (29,3)	14,77 (10,75)	12,42 (7,91)
<i>Median (Spannweite) in mg</i>	42 (14-106)	12 (0-34)	12 (2,1-24)
<i>Mittelwert in mg ohne 106 mg/24 h</i>	34 (30,37)		
<i>Personenanzahl mit Morphinverbrauch <30 mg</i>	6	7	5
Transdermale PCA: Anzahl	11	11	6
<i>Mittelwert der Blinker (SA*)</i>	3,63 (2,1)	2,9 (1,32)	1,83 (0,69)
<i>Median (Spannweite) der Blinker</i>	3 (1-9)	2 (1-6)	2 (1-3)

* SA= Standardabweichung

Durchschnittlich benötigen die Morphin-IV-Patienten 63,6 mg (SA 41,79 mg) Morphin bis zum Studienabschluss (Median 45,4 mg; Spannweite von 18-138 mg). Die

mittlere Therapiedauer beträgt 60,33 h (SA 13,29 h) und der Median 72 h (Spannweite 39-72 h). Bei den Patienten mit der transdermalen PCA blinkt die LED-Lampe durchschnittlich 7,64 mal (SA 3,5) am jeweiligen Studienabschluss (Median 8; Spannweite von 2-15) mit einer mittleren Therapiedauer von 58,9 h (SA 15,26 h) und einem Median von ebenfalls 72 h (Spannweite 29-72 h).

3.4.3. `Notfallmedikation` (`Rescue Medication`)

Jeweils sechs Patienten in beiden Gruppen erhalten in den ersten drei Stunden nach der Randomisierung zusätzlich Morphin, wobei die Morphin-IV-PCA-Patienten durchschnittlich 6,16 mg und die transdermale PCA-Patienten 11,8 mg benötigen (Tabelle 12).

Tabelle 12: Notfallmedikation

	Morphin-IV-PCA	Transdermale PCA
Personenanzahl n (%) mit Schmerzspitzenmedikation (Morphin in mg)	6 (66,7 %)	6 (54,5 %)
<i>Mittelwert (SA*)</i>	6,16 (2,91)	11,8 (6,74)
<i>Median (Spannweite)</i>	5 (2-10)	10,5 (4-20)

* SA= Standardabweichung

3.4.4. Adhäsionsfähigkeit des Pflasters

Die Adhäsionsfähigkeit der transdermalen PCA wird bei jedem Wechsel, spätestens nach 24 h, beurteilt. Insgesamt werden 30 Pflaster verwendet, wobei 28 davon 24 h kleben und zwei vorzeitig entfernt werden. Eine transdermale PCA wird falsch herum aufgeklebt und deshalb frühzeitig entfernt und eine zweite wird, bedingt durch einen frühzeitigen Studienabbruch aufgrund unzureichender Analgesie, nach 29 h entfernt. Von den 28 Pflastern, die 24 h kleben, haben zwölf (42 %) nach 24 h noch zu über 90 % und neun (32 %) zwischen 89 % und 75 % geklebt. Sieben Stück (25 %) werden zusätzlich mit Klebeband befestigt, weil diese sonst evtl. abgefallen wären. Von diesen sieben Pflastern haben vier auf dem linken Oberarm, zwei auf dem rechten Oberarm und eines auf der Brust geklebt.

Die Adhäsionsfähigkeit an verschiedenen Körperarealen stellen Tabelle 13 und Abbildung 9 dar. Insgesamt kleben 14 Pflaster auf dem linken Oberarm, elf auf dem rechten Oberarm und drei auf der Brust.

Tabelle 13: Adhäsionsfähigkeit an den jeweiligen Körperstellen

	kleben >90 %	zw. 89 und 75 %	kleben <75 %	mit Klebeband
<i>linker Oberarm</i>	7	3	0	4
<i>rechter Oberarm</i>	4	5	0	2
<i>linke Brust</i>	1	0	0	0
<i>rechte Brust</i>	0	1	0	1

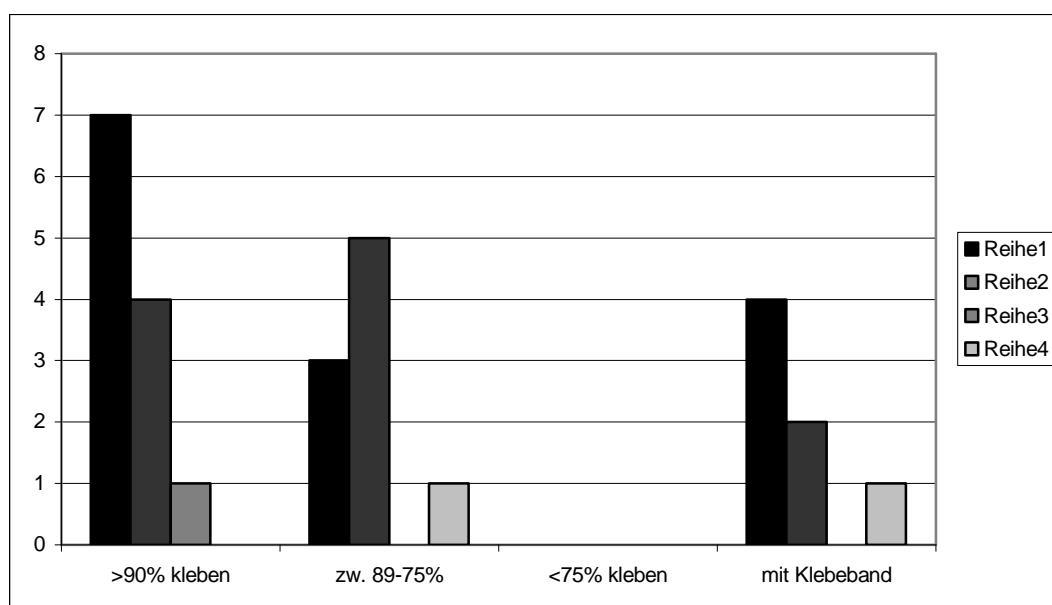


Abbildung 9: Darstellung der Adhäsionsfähigkeit an den jeweiligen Körperstellen.
Reihe 1: linker Oberarm, Reihe 2: rechter Oberarm, Reihe 3: linke Brust, Reihe 4: rechte Brust.

3.4.5. Befragung zur Handhabung des Systems (‘Ease-Of-Care-Questionnaires’)

Am Ende der Studie werden dem Patienten in einer Befragung zur Handhabung ihres Systems Fragen zu den sieben Themen „Zufriedenheit mit dem System“, „Bequemlichkeit des Systems“, „Mobilität“, „Zufriedenheit mit der Dosis“, „Schmerzkontrolle“, „Verständnis“ sowie zwei abschließende Fragen zur „Zufriedenheit insgesamt“ gestellt. Im Folgenden wird auf die wichtigsten Punkte eingegangen.

In Frage 27 und 28 wird nach der allgemeinen Zufriedenheit der Patienten mit ihrem System gefragt. Abbildung 10 und Tabelle 14 zeigen eine Übersicht der Antworten auf die Frage wie zufrieden die Patienten mit dem Ausmaß der Schmerzkontrolle durch ihr System sind (Frage 27), wobei drei Patienten mit der transdermalen PCA `unzufrieden` oder `sehr unzufrieden` sind.

Tabelle 14: Patientenbefragung zur Handhabung des jeweiligen Systems, Frage 27 (Wie zufrieden waren sie mit dem Ausmaß ihrer Schmerzkontrolle?)

	Morphin-IV-PCA	transdermale PCA
<i>äußerst zufrieden</i>	4 (44,4 %)	2 (18,2 %)
<i>sehr zufrieden</i>	2 (22,2 %)	5 (45,4 %)
<i>zufrieden</i>	3 (33,3 %)	1 (9,1 %)
<i>unzufrieden</i>		2 (18,2 %)
<i>sehr unzufrieden</i>		1 (9,1 %)
<i>äußerst unzufrieden</i>		
Anzahl n (%)	9 (100 %)	11 (100 %)

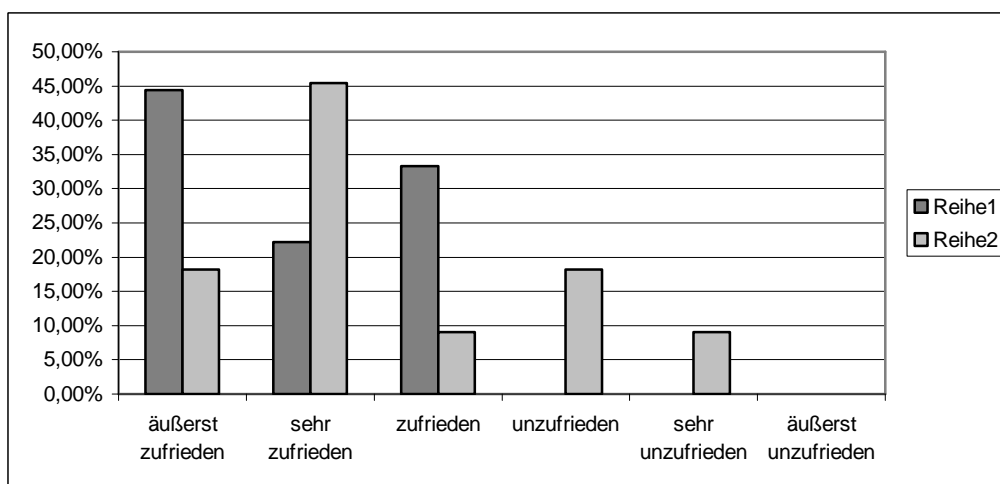


Abbildung 10: Darstellung der Antworten der Patienten auf Frage 27 (Wie zufrieden waren sie mit dem Ausmaß ihrer Schmerzkontrolle?).

Reihe 1: Morphin-IV-PCA, Reihe 2: transdermale PCA.

Insgesamt sind 14 randomisierte Patienten männlich und sechs weiblich. Jeweils sieben männliche Patienten erhalten eine transdermale PCA sowie eine Morphin-IV-PCA, wobei ein Patient mit einer transdermalen PCA am Studienende mit der Schmerzkontrolle `unzufrieden` ist. Bei diesem Patienten wird die Studie wegen unzureichender Analgesie nach 29 h abgebrochen.

Von den sechs weiblichen Patienten erhalten zwei eine Morphin-IV-PCA und vier eine transdermale PCA, wobei zwei Patientinnen mit einer transdermalen PCA `unzufrieden` mit der Schmerzkontrolle sind (Tabelle 15).

Tabelle 15: Patientenbefragung zur Handhabung des jeweiligen Systems, Frage 27, in Abhängigkeit vom Geschlecht (Wie zufrieden waren sie mit dem Ausmaß ihrer Schmerzkontrolle?)

	Bewertung	Morphin-IV-PCA	transdermale PCA	p-Wert*
MÄNNLICH n= 14	<i>>zufrieden</i>	7	6	0,117
	<i><unzufrieden</i>	0	1	
WEIBLICH n= 6	<i>>zufrieden</i>	2	2	
	<i><unzufrieden</i>	0	2	

*p-Wert wurde kalkuliert durch Verwendung von ANOVA für nominale Daten

Frage 28 erfasst, ob der Patient mit der Art und Weise, wie das Schmerzmittel verabreicht wird, zufrieden ist. In der transdermalen PCA-Gruppe sind zwei der elf Patienten mit der Art der Verabreichung `unzufrieden`, ein Patient sogar `sehr unzufrieden`. In der Morphin-IV-PCA-Gruppe ist einer der neun Patienten `sehr unzufrieden` (Tabelle 16).

Tabelle 16: Patientenbefragung zur Handhabung des jeweiligen Systems, Frage 28 (Wie zufrieden waren sie mit der Art und Weise, wie ihnen ihr Schmerzmittel verabreicht wurde?)

	transdermale PCA (n= 11)	Morphin-IV-PCA (n= 9)
<i>>zufrieden</i>	9 (81,8 %)	8 (88,9 %)
<i><unzufrieden</i>	2 (18,2 %)	1 (11,1 %)

In diesem Fragebogen werden die Erfahrungen, die ein Patient mit dem jeweiligen Studienobjekt erlebt, bewertet, wobei wenige (0= überhaupt nicht) oder viele Punkte (5= außerordentlich) vergeben werden. Gefragt wird, ob es dem Patienten gefällt, die Kontrolle über die Verabreichung des Schmerzmittels zu haben (Frage 1, Thema: Bequemlichkeit). Alle Morphin-IV-PCA-Patienten finden es `ziemlich` (3 Punkte) bis `außerordentlich` gut die Kontrolle über die Verabreichung zu haben. Dagegen bewerten zwei transdermale PCA-Patienten die Tatsache als `überhaupt nicht` gut (0 Punkte) oder nur `ein klein wenig` (1 Punkt).

Die Patienten sollen beurteilen, ob sie weniger Schmerzmittel verwendet haben, als wenn es ihnen eine Krankenschwester oder ein Arzt regelmäßig verabreicht hätte

(Frage 2, Thema: Dosisfindung). Auffallend ist, dass mehr Patienten in der Morphin-IV-Gruppe der Überzeugung sind, sich weniger verabreicht zu haben (vergeben 3-5 Punkte), während in der Studiengruppe weniger Patienten dieser Ansicht sind (Tabelle 17). Allerdings antworten 14 der 20 Patienten auf die Gegenfrage „Ich habe mehr Schmerzmittel verwendet, als wenn eine Krankenschwester oder ein Arzt es mir regelmäßig gegeben hätte“ (Frage 21), dass sie `überhaupt nicht` mehr verwendet haben. Jeweils drei Patienten in beiden Gruppen fordern ihrer Ansicht nach `ein klein wenig` bis `ziemlich` mehr Schmerzmittel an.

Tabelle 17: Patientenbefragung zur Handhabung des jeweiligen Systems, Frage 2 (Ich habe weniger Schmerzmittel verwendet, als wenn eine Krankenschwester/ein Krankenpfleger oder ein Arzt es mir regelmäßig gegeben hätte.)

	transdermale PCA*	Morphin-IV-PCA*
<i>überhaupt nicht (0 Punkte)</i>	2	
<i>ein klein wenig (1 Punkt)</i>	1	1
<i>etwas (2 Punkte)</i>	4	2
<i>ziemlich (3 Punkte)</i>		1
<i>sehr (4 Punkte)</i>		2
<i>außerordentlich (5 Punkte)</i>	2	1

*Zwei Patienten haben diese Frage nicht beantwortet.

Einige Fragen beziehen sich auf die Einfachheit der Handhabung des Systems (Gegenfrage: „Das Gerät war schwierig in der Handhabung“; Fragen 5 und 9, Thema: Bequemlichkeit). Abgesehen von zwei Morphin-IV-Patienten finden die restlichen Patienten die Handhabung einfach. Auf die Gegenfrage antwortet einer dieser beiden Patienten, dass die Handhabung mit dem System `überhaupt nicht` und der andere Patient, dass sie `ein klein wenig` schwierig ist.

Um das Verständnis zu prüfen, wird gefragt, ob der Patient verstanden hat, wie oft er auf den Knopf drücken muss, um Schmerzmittel verabreicht zu erhalten und wie viel Schmerzmittel dadurch das System verabreicht (Fragen 24 und 26, Thema: Verständnis). Der Großteil der Patienten scheint beides zu verstehen und vergibt zwischen 3-5 Punkten. Drei Morphin-IV-Patienten geben an, es maximal `etwas` zu verstehen, wie oft sie auf den Knopf drücken müssen (1-3 Punkte). Zwei Patienten mit einer transdermalen PCA und ein Morphin-IV-Patient haben es höchstens `ein klein wenig` verstanden, wie viel Schmerzmittel verabreicht wird.

Ein großer Anteil der Fragen wird gestellt, um zu überprüfen, wie stark das jeweilige System die Patienten bei der Durchführung verschiedener Tätigkeiten hindert wie

beim Zähne putzen, Essen, auf die Toilette gehen, Position im Bett verändern etc. (Fragen 7, 8 und 10, Thema: Mobilität). Die meisten Patienten werden durch das System `überhaupt nicht` oder nur `ein klein wenig` am Durchführen von Tätigkeiten gestört. Drei Morphin-IV-Patienten fühlen sich beim Aufstehen und Umherlaufen (auf dem Flur spazieren gehen, auf die Toilette gehen etc.) von der IV-PCA gestört, die an einem Infusionsständer befestigt ist. Ein Patient mit einer transdermalen PCA findet es schwierig, mit dem aufgeklebten Pflaster die Position im Bett zu wechseln.

Bei den restlichen Fragen zeigen sich keine relevanten Unterschiede in den Antworten, weshalb darauf nicht eingegangen wird.

Die Physiotherapeuten füllen nach jeder Behandlung einen Fragebogen zur Bequemlichkeit der Durchführung der Physiotherapie aus (`Physiotherapist-Ease-Of-Care-Questionnaire`, insgesamt sieben Bewertungen).

Bei den Patienten mit den Morphin-IV-Pumpen sind die Physiotherapeuten `zufrieden` bis `äußerst zufrieden` mit der Schmerzkontrolle sowie mit dem System an sich (Fragen 21 und 22). Der Zeitaufwand zur Durchführung der Behandlung am Bett wird unterschiedlich bewertet (Frage1); die Spanne der Antworten reicht von `überhaupt nicht` zeitaufwändig bis `ziemlich`. `Ziemlich` bis `sehr` zeitaufwändig ist es, die Ziele der aktuellen Behandlung zu erreichen (Frage 10). Das Umstellen der Systeme, um die Behandlung durchführen zu können, ist `ein klein wenig` bis `ziemlich` zeitaufwändig (Frage 5).

Bei den Patienten mit der transdermalen PCA sind die Physiotherapeuten mit der Schmerzkontrolle `zufrieden` und mit dem System `sehr unzufrieden` bis `zufrieden`. Die Ziele der Behandlung zu erreichen ist `sehr` und die Durchführung `ein klein wenig` bis `etwas` zeitaufwändig. Es ist `ein klein wenig` aufwendig für den Physiotherapeuten, auf die Bedenken des Patienten bezüglich der Durchführung der Physiotherapie mit dem System einzugehen.

Am Studienende beschreiben die Krankenschwestern ihre Erfahrungen mit der transdermalen PCA anhand eines Fragebogens (`Nurse-Ease-Of-Care-Questionnaire`, Bewertungen durch acht Schwestern). Fünf der acht Schwestern sind mit der Schmerzkontrolle `zufrieden` bis `äußerst zufrieden` (Frage 21), zwei sind `unzufrieden` und eine Schwester kann es nicht beurteilen. Die Zufriedenheit mit dem System an sich wird ähnlich beurteilt (Frage 22). Aufgaben der Schwestern wie

Umlagerung des Patienten (Frage 6), Einweisung des Patienten in der Verwendung des System (Frage 5), Handhabung der Schmerzspitzen (Frage 7), Behandlung der Probleme in Verbindung mit dem System wie Hautirritationen (Frage 8) etc. sind `überhaupt nicht` bis `ein klein wenig` zeitaufwändig.

3.4.6. `Technischer Report` (`Technical Report`)

Auf den `Technischer Report`- und `Checkliste für außerplanmäßige Ereignisse`-Seiten werden alle technischen Systemfehler gesammelt, die während der Studie auftreten. Es wird über vier Vorfälle bei der transdermalen PCA berichtet. In drei Berichten wird beschrieben, dass die Hydrogelkissen sich aus ihrem Lager gelockert haben. Dies fällt beim Entfernen der transdermalen PCA auf. Betroffen sind jedes Mal das Hydrogel der Anode und einmal zusätzlich das Hydrogelkissen der Kathode, welches sich beim Entfernen der transdermalen PCA komplett aus dem Lager löst. Diese transdermale PCA hat auf dem rechten Oberarm des Patienten geklebt und ist zusätzlich mit Klebeband befestigt worden. Der Patient ist einer der beiden Patienten, bei dem jede Anwendung mit der transdermalen PCA zu einem Hautausschlag führt (siehe Tabelle 18). Bei den zwei anderen Patienten werden keine Hautausschläge festgestellt. Diese Pflaster haben ebenfalls auf dem Oberarm geklebt und eines davon wird ebenso zusätzlich mit Klebeband befestigt. Im vierten Bericht ist dokumentiert, dass ein Pflaster falsch herum aufgeklebt worden ist und deshalb entfernt wird, um ein neues korrekt aufzukleben.

Fehlermeldungen mit verschiedenen Signalfolgen treten bei beiden Systemen nicht auf. Die bei zwei Patienten aufgetretenen Hautirritationen werden zusätzlich auf diesen Seiten näher erläutert (siehe `3.5. Unerwünschte Ereignisse`).

Zwei kleine technische Fehler, die schnell behoben werden, treten bei der Morphin-IV-Pumpe auf. Der gelöste Anforderungsknopf des Handauslösers der Pumpe wird unverzüglich wieder angebaut. Ebenso wird das verstopfte Überleitsystem, welches durch das Abknicken des Schlauches entsteht und einen Alarm verursacht, schnell beseitigt.

3.5. `Unerwünschte Ereignisse´ (`Adverse Events´)

Alle aufgetretenen Nebenwirkungen und Komplikationen, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang vermutet wird oder nicht, werden auf den entsprechenden Seiten dokumentiert (`unerwünschte Ereignisse´, `Übelkeit und Erbrechen´, `Hauterscheinungen´). Es treten bei zehn Patienten mit einer transdermalen PCA und bei sieben Patienten mit einer Morphin-IV-PCA `unerwünschte Ereignisse´ auf. Von den zehn betroffenen Patienten mit einer transdermalen PCA haben neun `unerwünschte Ereignisse´, die durch die Studienmedikation bedingt sein könnten (beim zehnten Patienten handelt es sich um das operationsbedingte unwillkürliche Muskelzittern (Shivering)). Sechs der neun Patienten erhalten zusätzlich Schmerzspitzenmedikation. Doch treten bei den restlichen drei Patienten ebenfalls Nebenwirkungen wie Übelkeit, Doppelbildersehen und Müdigkeit auf, die einen starken Zusammenhang zur Studienmedikation haben. Sechs der sieben Morphin-IV-Patienten zeigen Nebenwirkungen, die im direkten Zusammenhang zur Studienmedikation stehen (siebter Patient: Muskelzittern). Diese Patienten erhalten zusätzlich eine Schmerzspitzenmedikation.

Die am häufigsten aufgetretene Nebenwirkung ist Übelkeit. Elf Patienten klagen über Übelkeit (vier Morphin-IV- und sieben transdermale PCA-Patienten), wobei zehn mit Antiemetika therapiert werden (drei Morphin-IV- und sieben transdermale PCA-Patienten). Vier Patienten leiden an milder, drei an mittelmäßig und vier an starker Übelkeit. Zusätzlich tritt in beiden Gruppen bei jeweils zwei Patienten Erbrechen auf. Bei den meisten Patienten besteht ein Zusammenhang zur Studienmedikation. Es wird niemals die Studienmedikation verändert oder abgesetzt. Bis zum Studienende erholen sich alle Patienten.

Hautausschläge zeigen sich bei zwei Patienten mit einer transdermalen PCA. Einer dieser Patienten erleidet bei jeder Anwendung einen Hautausschlag auf der ganzen Fläche des Pflasters (Kathode, Anode und Klebefläche), wobei die Kathodenfläche besonders gerötet ist (mittelstarkes Erythem). Beim zweiten Patienten äußert sich der Hautausschlag bei jeder Anwendung als milde Rötung auf der Klebefläche. In beiden Fällen besteht ein Zusammenhang zur Studienmedikation. Die Studienmedikation bleibt unverändert und es wird keine Therapie eingeleitet, da sich die Haut nach kurzer Zeit erholt.

Nebenwirkungen wie Obstipation, Schläfrigkeit (Sedierung) und Verwirrtheit zeigen einen starken Zusammenhang zur Studienmedikation. Bei zwei Patienten (jeweils einer in jeder Studiengruppe, beide erhalten Schmerzspitzenmedikation) wird die Studie wegen starker Verwirrtheit und Unwohlsein am zweiten Studientag abgebrochen. Beim Morphin-IV-Patienten tritt zusätzlich Zentralisierung, kaltes Schwitzen und Hypertonie auf. Der Patient mit der transdermalen PCA ist zusätzlich hypovolämisch, hypoton und tachycard.

Schläfrigkeit (Sedierung) tritt bei vier Patienten auf (ein Morphin-IV- und drei transdermale PCA-Patienten). Zeitweise sieht ein Patient mit einer transdermalen PCA Doppelbilder und ein zweiter Patient verschwommen.

Vereinzelt leiden die Patienten an Nebenwirkungen wie Schwitzen, Fieber (Patient mit einer transdermalen PCA), Kopfschmerzen, Schluckauf (zwei Patienten mit Morphin-IV-PCA) und Durchfall (Patient mit einer transdermalen PCA), die keinen starken Zusammenhang zur Studienmedikation darstellen. Ein Patient mit einer transdermalen PCA ist zeitweise hypoton und zwei Morphin-IV-PCA-Patienten sind hyperten. Einige Patienten zeigen unwillkürliches Muskelzittern (Shivering) bei Ankunft im Aufwachraum (jeweils drei in beiden Gruppen). Dieses stellt keinen Zusammenhang zur Studienmedikation dar und wird mit Clonidin therapiert (Zusammenfassung siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse n (%)	Morphin-IV-PCA	transdermale PCA
<i>Übelkeit</i>	4 (44 %)	7 (63 %)
<i>Hautausschlag</i>	0	2 (18 %)
<i>Kopfschmerzen</i>	0	2 (18 %)
<i>Erbrechen</i>	2 (22 %)	2 (18 %)
<i>Obstipation</i>	0	1 (9 %)
<i>O2-Sättigung <90 %</i>	1 (11 %)	0
<i>Schläfrigkeit (Sedierung)</i>	1 (11 %)	3 (27 %)
<i>Verwirrtheit (Confusion, Dizziness)</i>	4 (44 %)	3 (27 %)
<i>Schwitzen</i>	2 (22 %)	3 (27 %)
<i>AF zeitweise zw. 8-11 Züge/min</i>	5 (55 %)	6 (54 %)

In der Morphin-IV-Gruppe tritt Verwirrtheit nur bei Patienten >60 Jahre auf, während in der transdermalen PCA-Gruppe kein Zusammenhang zwischen Opioid und Alter zu erkennen ist. Müdigkeit tritt altersunabhängig in beiden Gruppen auf.

Ein Patient in der transdermalen PCA-Gruppe hat einen Vitaminmangel, der mit einer Vitaminsubstitution behandelt wird. Als operationsbedingte ernste Nebenwirkungen treten ein abdominales Hämatom und eine Anastomoseninsuffizienz auf.

Die `Glasgow Koma Skala´ wird nicht verwendet, um eine CRRD zu beurteilen, da keine zu beobachten ist.

3.6. `Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse´ (`Serious Adverse Events´)

Zwei `schwerwiegende Nebenwirkungen´, jeweils eine in beiden Studiengruppen, werden beobachtet. Diese werden innerhalb der ersten 24 h dem Studienkoordinator berichtet. Bei beiden Ereignissen handelt es um eine Anastomoseninsuffizienz im Darmbereich nach abdominalen Operationen. Diese Ereignisse stellen eine lebensbedrohliche Situation dar. Eine Beziehung zur Studienmedikation ist unwahrscheinlich und führt deshalb auch zu keiner Änderung an der Studienmedikation. Eine zweite Operation ist bei beiden Patienten nötig, wodurch sich der Aufenthalt im Krankenhaus verlängert. Ein Patient braucht insgesamt drei weitere Operationen. Er erhält einen Anus praeternaturalis. Dieser Patient hat am Ende eine Genesung mit Folgeerscheinungen bedingt durch den Anus praeter und einer großen Laparotomie-narbe. Der Krankenhausaufenthalt verlängert sich bei diesem Patienten um insgesamt ca. 6 Wochen. Der zweite Patient ist wesentlich kürzer im Krankenhaus, da bei diesem Patienten nur eine zusätzliche Operation indiziert ist.

3.7. Vitalparameter

Die vier Parameter Sauerstoffsättigung, Herzfrequenz, Atemfrequenz und Blutdruck werden während der Studienteilnahme in regelmäßigen Abständen gemessen, um Veränderungen zu erkennen.

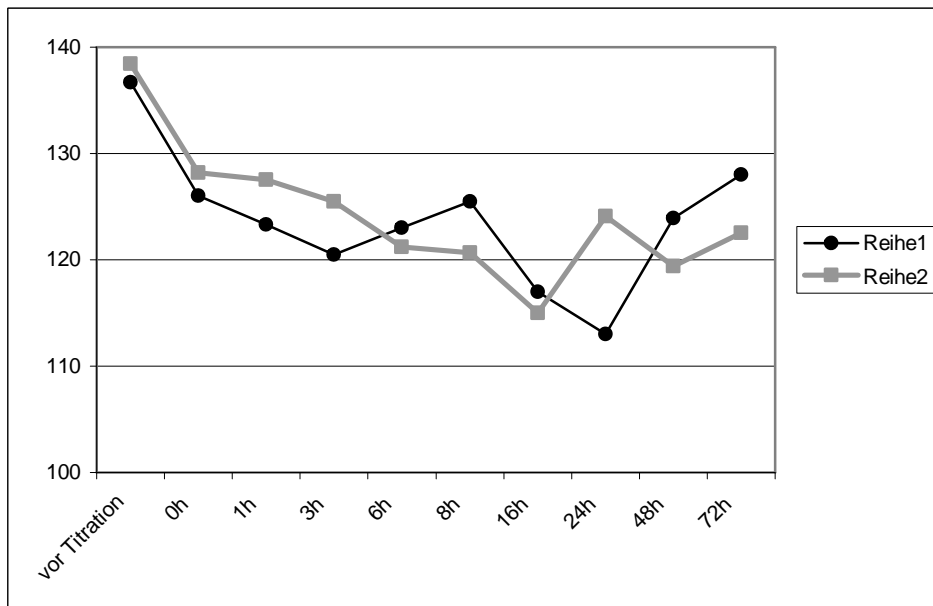


Abbildung 11: Darstellung der durchschnittlichen systolischen Blutdruckwerte (mmHg) vor und nach Randomisierung.

Reihe 1: Morphin-IV-PCA, Reihe 2: transdermale PCA.

Anhand Abbildung 11 ist ein systolischer Blutdruckabfall erkennbar, mit den tiefsten Werten 16 h nach Randomisierung bei den transdermale PCA-Patienten und 24 h bei den Morphin-IV-Patienten. Der zuerst gemessene Wert stellt den Ausgangsblutdruck postoperativ vor der Randomisierung und Titration dar. Der stärkste Abfall wird bei einem Patienten mit einer transdermalen PCA gemessen, mit einem systolischen Blutdruck von 187 mmHg vor Titration und einem Tiefpunkt 1 h bis 3 h nach Randomisierung (systolischer Blutdruck von 95 mmHg). Die folgenden Werte liegen im Normbereich.

Ein Morphin-IV-Patient ist in den ersten 4 h nach Randomisierung hyperten mit systolischen Blutdruckwerten über 170 mmHg. Durchschnittlich sinkt der systolische Blutdruck in den ersten zwei Tagen um 20-25 mmHg verglichen mit dem Ausgangsblutdruck.

Die Sauerstoffsättigung wird gleichfalls in regelmäßigen Abständen gemessen. Als Einschlusskriterium wird eine Sättigung von mindestens 90 % gefordert, welche alle Patienten erfüllen. Ein Abfall der Sättigung kann in beiden Gruppen mit einem Tiefpunkt 24 h nach Randomisierung festgestellt werden, wobei die zuerst gemessene Sättigung in der transdermalen PCA-Gruppe tiefer liegt. In beiden Gruppen fällt die Sättigung um ca. 4 % (Abbildung 12). Hinzuzufügen ist, dass die Patienten während der ersten Stunden nach der Operation zusätzlich Sauerstoff über eine Nasensonde erhalten und dadurch die Sättigung steigt. Ein Patient in der Morphin-IV-PCA-Gruppe

hat 28 h nach Randomisierung zeitweise Sättigungswerte unter 90 % (Tabelle 18) entwickelt.

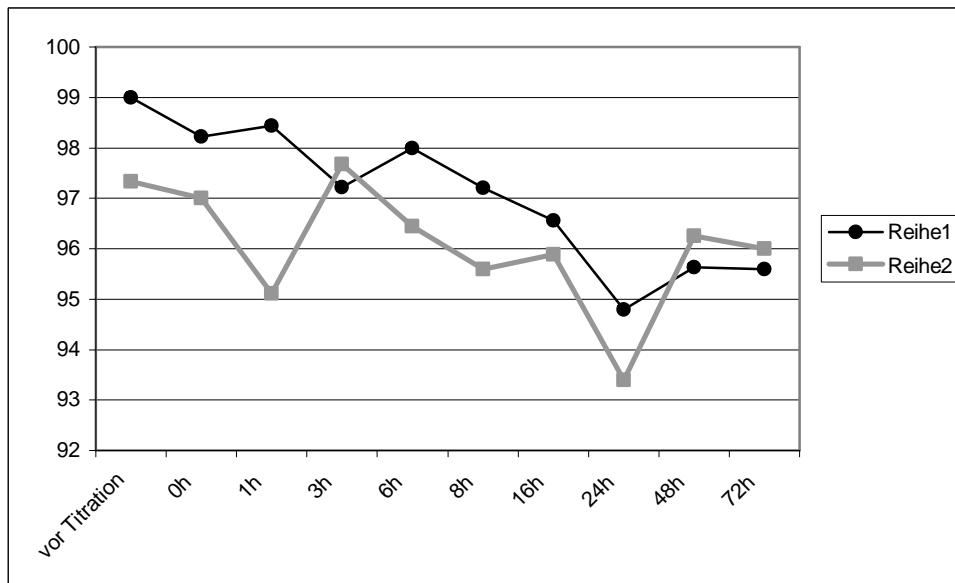


Abbildung 12: Darstellung der durchschnittlichen Sauerstoffsättigung (Prozent) vor und nach Randomisierung.

Reihe 1: Morphin-IV-PCA, Reihe 2: transdermale PCA.

Die Atemfrequenz (AF) wird in Atemzügen/min gemessen. Das Einschlusskriterium, das vom Patienten eine Atemfrequenz zwischen 10 und 24 Atemzügen/min fordert, um diesen einzuschließen, wird von allen Studienpatienten erfüllt. Die Atemfrequenz sinkt in beiden Gruppen gleich stark um ca. 2 Atemzügen/min (Tiefpunkt bei 6 h nach Randomisierung, Abbildung 13), mit einer höheren AF bei Randomisierung in der transdermalen PCA-Gruppe. Die Unterschiede bei der AF sind im Einzelnen variabel, da diese bei einigen Patienten um 8-10 Atemzügen/min innerhalb der ersten 12 h nach Randomisierung sinkt und bei anderen etwas ansteigt (um ca. 2 Atemzügen/min).

Innerhalb der ersten 12 h nach Randomisierung werden bei fünf der neun Morphin-IV- und sechs der elf transdermalen PCA-Patienten zeitweise Atemfrequenzen zwischen 8-11 Atemzügen/min registriert (Tabelle 18). Die Patienten erhalten in diesem Zeitraum nicht nur die Studienmedikation, sondern evtl. auch zusätzliches Morphin IV zur Schmerzspitzenmedikation. Jeder Patient erhält zur Titration gleichfalls Morphin IV verabreicht. Deshalb ist zu berücksichtigen, dass die Atemfrequenz bedingt durch die gesamte Schmerzmedikation sinkt. Nachts ist ein stärkerer Abfall der Atemfrequenz zu registrieren.

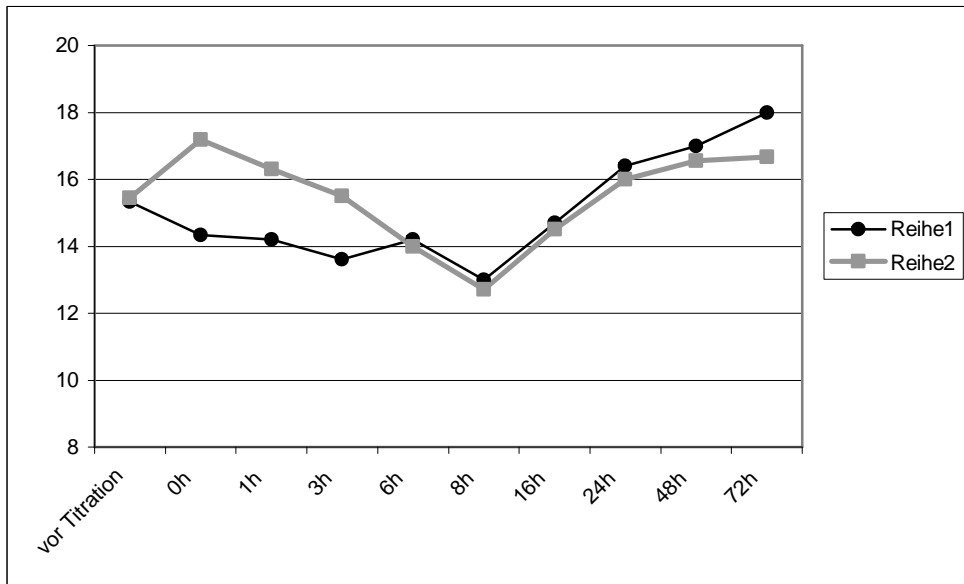


Abbildung 13: Darstellung der durchschnittlichen Atemfrequenz (Atemzüge/min) vor und nach Randomisierung.

Reihe 1: Morphin-IV-PCA, Reihe 2: transdermale PCA.

Als letztes wird die Herzfrequenz (HF) regelmäßig registriert. Abbildung 14 zeigt, dass die HF anfänglich leicht sinkt und nach 24 h ansteigt. Im Einzelnen sinkt die HF bei einigen Patienten in den ersten 12 h (um 10 Schläge/min und mehr), während sie bei anderen deutlich ansteigt. Tachycardie und Bradycardie werden nicht beobachtet.

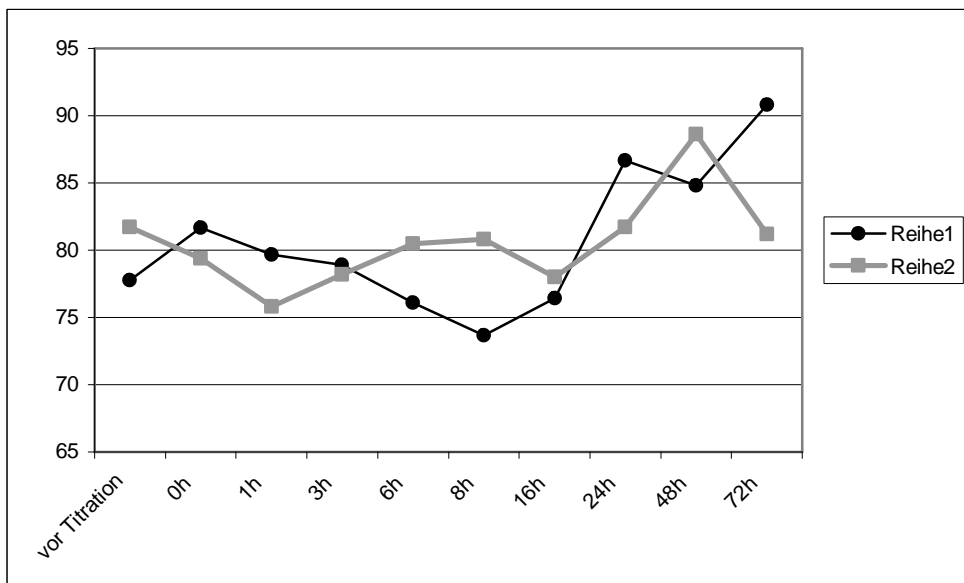


Abbildung 14: Darstellung der durchschnittlichen Herzfrequenz (Schläge/min) vor und nach Randomisierung.

Reihe 1: Morphin-IV-PCA, Reihe 2: transdermale PCA.

3.8. Medikamenteninteraktion

Viele Patienten erhalten während der Studie zusätzliche Medikamente verordnet. Dadurch können Medikamenteninteraktionen entstehen, die evtl. die Wirkung von Fentanyl verstärken oder schwächen. Fentanyl wird durch Cytochrom P450 3A4 metabolisiert. Inhibitoren sind z.B. Makrolide oder H2-Antihistaminika. Viele Patienten haben H2-Antihistaminika wie Ranitidin zur Ulcusprophylaxe erhalten oder Calcium-Antagonisten wie Nifedipin zur Behandlung einer essentiellen Hypertonie. Diese Inhibitoren hemmen den CYP 3A4 Metabolismus. So wird weniger Fentanyl eliminiert, was zu einer höheren Plasmakonzentration führt, wodurch sich die Wirkung verstärken kann. Dadurch können Nebenwirkungen evtl. ausgeprägter auftreten und z.B. zu einem stärkeren Abfall der Atemfrequenz führen. Induktoren wie Rifampicin werden nicht verabreicht, jedoch CYP 3A4 Substrate wie Benzodiazepine zur Prämedikation oder bei Schlafstörungen. Diese konkurrieren mit Fentanyl um CYP 3A4, wodurch die Wirkung von beiden Substanzen durch eine verlängerte Eliminationszeit verstärkt wird. Andere Substrate sind CSE-Hemmer wie Atorvastatin oder Sexualhormone. Die Verabreichung dieser Comedikation ist zu unüberschaubar, um sie im Einzelnen näher beurteilen zu können.

Patienten mit Niereninsuffizienz werden aus der Studie ausgeschlossen.

4. Diskussion

4.1. Geschichte der Patienten-kontrollierten Analgesie

Die Therapie postoperativer Schmerzen stellt schon seit langer Zeit eine interdisziplinäre Aufgabe zwischen Chirurgen, Anästhesisten, Schwestern etc. dar. Um diese Beschwerden anzugehen, sind viele Möglichkeiten entwickelt worden.

Vor der Etablierung der PCA haben intermittierende Injektionen (entweder IV, SC und vor allem IM) oder kontinuierliche Infusionen den Standard dargestellt. Bei den intermittierenden Injektionen erhalten die Patienten bei Bedarf eine vorgegebene Menge eines Analgetikums durch eine Krankenschwester verabreicht. Die Vor- und Nachteile dieser Methoden im Vergleich zur IV-PCA zu erforschen ist Bestandteil vielen Studien (s.u.).

Sechzer demonstrierte 1968, wie kleine Dosen eines Opioids intravenös, auf Nachfrage des Patienten entsprechend, durch eine Schwester verabreicht werden können, und 1971 durch ein Analgesiesystem (von Automatic Timing and Controls, Inc., Serie 305B; Harvard Apparatus Co., Inc., Model 451), die einen Prototyp der heutigen IV-PCA-Pumpe darstellt und bei der schon die Möglichkeit bestand, Einstellungen wie Dosisgröße und Sperrzeit vorzunehmen. Forrest et al. (1970) untersuchten ebenso einen solchen Prototypen (Demand Dropmaster, von C. Farnsworth mit der Unterstützung von W.G. Forrest erbaut) erfolgreich im klinischen Alltag. Die erste IV-PCA-Pumpe (McLennan DS201) demonstrierte in einer Studie von Evans et al. 1976 die Effizienz und die Sicherheit beim Bedienen des Systems durch den Patienten.

4.2. Vergleichsstudien zwischen der konventionellen IM-Methode und der IV-PCA: Pro und Contra.

In früheren Studien wird die IV-PCA besonders mit den IM-Injektionen verglichen. In der vorliegenden Diskussion werden deshalb die Unterschiede dieser zwei Methoden untersucht. Dabei wird auf die Themen `analgetische Effizienz`, `Analgetikaverbrauch`, `Patientenzufriedenheit`, `Nebenwirkungen`, `Kostenvergleich` und `patientenabhängige Faktoren` eingegangen, um Vor- und Nachteile beider Methoden aufzulisten.

4.2.1. Analgetische Effizienz und Analgetikaverbrauch

Ballantyne et al. veröffentlichten 1993 eine Metaanalyse über 15 randomisierte kontrollierte Studien, in der sie das Potenzial der IV-PCA mit der konventionellen Analgesie bei chirurgischen Patienten verglichen. Sie konnten keinen Unterschied im Nebenwirkungsprofil, in der Menge des verabreichten oder geforderten Analgetikums und in der Dauer des Krankenhausaufenthaltes feststellen. Gleichzeitig erwies sich eine höhere analgetische Effizienz sowie Patientenzufriedenheit in der IV-PCA-Gruppe.

Eine ebensolche Metaanalyse führten 2001 Walder et al. durch. Dabei wurden 22 randomisierte kontrollierte Studien miteinander verglichen. Die verabreichte Opioidmenge, das Nebenwirkungsprofil und die Effizienz der Methoden zeigten keine Unterschiede. Trotz der Feststellung, dass die Zufriedenheit gleich hoch in beiden Gruppen war, bevorzugten die Patienten wahlweise die IV-PCA. Die Studie von Choiniere et al. (1998), die in die Metaanalyse von Walder et al. einbezogen wurde, stellte dagegen den generellen Gebrauch der IV-PCA nach Hysterektomien in Frage, da diese Methode im Vergleich zu IM-Injektionen kostenintensiver war und keinen Vorteil in Bezug auf analgetische Effizienz oder Patientenzufriedenheit zeigte.

Eine differenzierte Studie von Myles et al. (1994) untersuchte die analgetische Effizienz der IV-PCA sowie die Opioidgabe durch eine Schwester nach kardialen Operationen auf Intensivstationen. Das Resultat ergab, dass beide Methoden in der Effizienz vergleichbar waren, wenn sie auf einer Intensivstation verabreicht wurden. Dies konnte durch eine niedrige Anzahl von Patienten pro Schwester (Relation von 1:1) ermöglicht werden und gewährleistete somit eine schnellere Verabreichung von Medikamenten. Auf Stationen konnte im Vergleich dazu eine signifikant bessere analgetische Effizienz der IV-PCA, bedingt durch eine höhere Patientenanzahl pro Schwester, festgestellt werden (Pettersson et al., 2000).

Der Analgetikaverbrauch wurde unterschiedlich bewertet, da einige Studien über einen signifikant höheren Verbrauch an Opioiden in der IV-PCA-Gruppe (Pettersson et al., 2000; Forst et al., 1999) berichteten, während andere keinen Unterschied (Myles et al., 1994) oder einen geringeren Verbrauch beschrieben (Choiniere et al., 1998).

4.2.2. Zufriedenheit der Patienten

Die Zufriedenheit der Patienten ist ein wichtiger Faktor bei der Auswertung verschiedener Methoden. Die oben erwähnte Metaanalyse von Ballantyne et al. (1993) demonstrierte eine größere Patientenzufriedenheit mit der IV-PCA (Unterschied von 42 % zwischen den Methoden). Ebenso bevorzugten die Patienten die IV-PCA, auch wenn sie nicht signifikant zufriedener damit waren und keine niedrigeren VAS-Werte aufwiesen (Walder et al., 2001).

Bei der Betrachtung der prä- und postoperativ erfragten Schmerzwerte anhand einer Schmerzskala, stellten Forst et al. (1999) fest, dass obwohl die Schmerzen oberhalb der individuell tolerablen Schmerzschwelle lagen, die präoperativ erfragt wurden, die meisten Patienten am ersten postoperativen Tag mit ihrer Schmerztherapie zufrieden waren. Sie folgerten, dass sich ihrer Ansicht nach die tolerable Schmerzschwelle der Patienten nach einer Operation erhöhen musste und somit die neue postoperative Schwelle nicht überschritten wurde und die Patienten hierdurch mit ihrer Schmerztherapie zufrieden waren.

Zwei durchgeführte Umfragen (Chumbley et al., 1998; Kluger und Owen, 1990) widmeten sich den Erfahrungen der Patienten mit der IV-PCA. Dabei erwies sich, dass die Patienten es als positiv empfanden, die Kontrolle über ihre Schmerztherapie zu haben. Das beinhaltete, dass sie nicht auf die Medikamentengabe warten mussten, sie keine Injektionen erhielten und der Schwester keine zusätzliche Arbeit zumuten. Zu den negativen Aspekten zählten die opioidbedingten Nebenwirkungen, der reduzierte Kontakt zu den Schwestern, die Befürchtung einer Dysfunktion der IV-PCA und die Angst vor einer Überdosis oder Sucht. Einige Patienten versäumten es, die IV-PCA zu betätigen, weil sie befürchteten, die Kontrolle über sich zu verlieren oder unerträgliche Nebenwirkungen ertragen zu müssen und haben dadurch eine inadäquate Schmerztherapie erfahren. In der Umfrage von Chumbley et al. (1998) berichteten die Patienten, dass sie der IV-PCA nicht trauten. Die Einweisung der Patienten in das Therapieprinzip war nicht ausreichend, um die Befürchtungen zu widerlegen.

Als negativ wurden bei den IM-Injektionen die schmerzhafte Verabreichung, die unregelmäßige Absorption und die oft rigiden Dosisschemata bewertet (Forst et al., 1999). Die rigiden Verabreichungen waren Folge einer subjektiven Vorliebe des verordnenden Arztes für bestimmte Medikamente sowie eines traditionellen

Verordnungsschemas des Krankenhauses. Dadurch wurde eine objektive Prüfung der Schmerzmedikation für den jeweiligen Patienten versäumt.

4.2.3. Nebenwirkungen

Bei dem Vergleich von Nebenwirkungen wie Bradypnoe, Hypoxie, Übelkeit, Erbrechen, Sedierung, Pruritus und Urinretention stellten Walder et al. in ihrer Metaanalyse von 2001 keinen Unterschied in den Untersuchungsgruppen fest. Insgesamt litten 9 von 689 Patienten aus allen Studien an Bradypnoe (bei einer Therapie mit IV-PCA oder Kontrolle). Diese neun Patienten erhielten Morphin zur Schmerzbehandlung.

Postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV= postoperative nausea and vomiting) sind die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen der Opioidbehandlung. Gan et al. veröffentlichten 2003 Richtlinien zur Therapie der PONV mit einer Reihe von Risikofaktoren, die bei Patienten mit einem erhöhten Risiko eine PONV zu erleiden einhergehen. Die Risikofaktoren beinhalteten das weibliche Geschlecht, Zustand nach postoperativer Übelkeit, PONV oder Reisekrankheit, Nichtraucher oder den Gebrauch von volatilen Anästhetika sowie postoperativen Opioiden. Bestimmte Operationen (z.B. Laparotomien) sowie die Dauer der Operation erhöhten auch das Risiko, eine PONV zu erleiden. Schon die Verabreichung eines Antiemetikums, welches an einem Rezeptor (z.B. Dopamin 2-Rezeptor) wirkte, reduzierte das Auftreten der PONV um 30 % (Gan, 2002). Eine Kombination von Droperidol und Ondansetron, die an zwei verschiedenen Rezeptoren (D2- und Serotonin 5HT₃-Rezeptor) wirkten, waren einer Einzeltherapie mit Droperidol überlegen (McKenzie et al., 1996). Die Richtlinien von 2003 schlugen eine Einzeltherapie zur Prophylaxe für Patienten mit einem milden bis mittleren Risiko (1-2 Risikofaktoren) und eine Kombinationsprophylaxe von Droperidol plus Serotoninantagonist oder Dexamethason plus Serotoninantagonist für Patienten mit mittleren bis hohem Risiko (3-4 Risikofaktoren) vor. In Deutschland war Droperidol bis 2008 nicht mehr auf dem Markt erhältlich, bedingt durch das Auftreten von kardialen Nebenwirkungen. Verabreicht werden können außerdem das Antihistaminikum Dimenhydrinat (Vomex®), der Dopaminantagonist Metoclopramid (MCP®) oder ein Serotoninantagonist, z.B. Ondansetron, etc.

Der Kostenvergleich ist bei der Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen ein wichtiger Faktor. Die generelle Prophylaxe ist kostenintensiver als die Behandlung beim Auftreten der PONV. Allerdings war die Behandlung der Risikopatienten mit Antiemetika (im Vergleich zu Placebo) kostengünstiger und mit einer größeren Patientenzufriedenheit assoziiert (Hill et al., 2000).

Woodhouse et al. (1999) verglichen die Patientenzufriedenheit und das Auftreten von Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen und Pruritus) bei der Behandlung mit Morphin, Pethidin und Fentanyl. Ein Zusammenhang zwischen dem Nebenwirkungsprofil und der Patientenunzufriedenheit konnte nicht hergestellt werden. Allerdings zeigte sich ein Zusammenhang zwischen dem Schmerzniveau und der Patientenunzufriedenheit.

Die Opioide selbst zeigten keine Unterschiede im Nebenwirkungsprofil. Doch beschrieben die Autoren einen individuellen Unterschied in der Toleranz von Opioiden und deren Nebenwirkungen. Einige Patienten tolerierten alle drei Opioide und erlitten keine Nebenwirkungen, andere Patienten tolerierten keines dieser Opioide und erlitten bei jedem Opioid Nebenwirkungen oder es traten bei der Verwendung von ein oder zwei Opioiden Nebenwirkungen auf und die restlichen Opioide wurden vertragen. Diese Ergebnisse befürworteten das klinische Vorgehen, das Opioid beim Auftreten intolerabler Nebenwirkungen zu wechseln. Zusätzlich erläuterten die Autoren, dass die Opioide zu unterschiedlich starker Sedierung führten. Die Behandlung mit Morphin und Pethidin war mit einer stärkeren Sedierung assoziiert als die Behandlung mit Fentanyl.

Den Zusammenhang zwischen postoperativer Schmerztherapie und dem Auftreten von postoperativem Delirium untersuchten Lynch et al. 1998 in ihrer prospektiven Studie. Nach dem präoperativen Evaluieren der bekannten Risikofaktoren für Delirium (Alter: >70 Jahre, Alkoholabhängigkeit, beeinträchtigende kognitive und körperliche Dysfunktion, Operationstyp und pathologische Natrium-, Kalium- oder Glucosewerte) stellten höhere Schmerzwerte in Ruhe ein höheres Risiko dar, ein Delirium während der ersten drei postoperativen Tage zu erleiden. Schmerzen nach Bewegung und maximaler Schmerz waren nicht mit einem höheren Risiko assoziiert, ebenso nicht die Methode der postoperativen Analgesie, das Opioid und die

kumulative Dosis. Die Autoren folgerten, dass eine effektivere Kontrolle das Auftreten eines Deliriums reduziert.

Das Risiko einer respiratorischen Depression wird auf Seite 75 näher erläutert.

4.2.4. Kostenvergleich

Einen Kostenvergleich zwischen der IV-PCA und den traditionellen IM-Injektionen erstellten Choiniere et al. (1998). Der Vergleich des Nebenwirkungsprofils, der Patientenzufriedenheit und der Dauer des Krankenhausaufenthaltes führte zu keinen signifikanten Unterschieden. Allerdings waren die entstandenen Kosten bei der IV-PCA im Vergleich zur traditionellen Methode wesentlich höher, trotz der Tatsache, dass die Anschaffungskosten für die IV-PCA nicht einberechnet wurden. Ermittelt wurden die Kosten für die Verabreichung der Medikamente durch die Krankenschwester (Stundenlohn durchschnittlich 25 kanadische Dollar= CAD) und die Medikamenten- und Materialkosten für die jeweilige Methode (IM-Injektionen: Medikamenten- und Materialkosten insgesamt 0.27 CAD pro Injektion; IV-PCA: Schlauch 9.70 CAD, Morphinspritze 8.75 CAD etc.). Obwohl die IM-Verabreichung des Opioids durch die Schwester mehr Zeit und somit Geld kostete, war der Gebrauch der IV-PCA bedingt durch die hohen Materialkosten kostenintensiver. Sie kamen zu dem Schluss, dass die IV-PCA bei der Schmerztherapie nach Hysterektomien keinen klinischen Vorteil gegenüber der konventionellen Methode darstellt.

Bei der Betrachtung der durchschnittlichen Dauer des Krankenhausaufenthaltes als Kostenfaktor bei den Methoden, kann kein wesentlicher Unterschied demonstriert werden (Ballantyne et al., 1993).

Hierzu führte Macintyre (2001) aus, dass auf Stationen, auf denen die Anzahl der Schwestern niedrig ist, der Gebrauch der IV-PCA durch den Patienten der Schwester erlaube, sich anderen Aufgaben zu widmen, unter anderem der Versorgung der Patienten mit Schmerzmedikation, die keine IV-PCA erhielten.

4.2.5. Patientenabhängige Faktoren

Zu den patientenabhängigen Faktoren zählen das Alter, das Geschlecht, die psychologische und körperliche Verfassung und eine evtl. Opioidabhängigkeit in der Vorgeschichte.

Studien bei Patienten über 60 Jahren (Egbert et al., 1990) sowie bei Kindern zwischen 4 und 12 Jahren (Dunbar et al., 1995) demonstrierten, dass auch diese Patienten mit der IV-PCA umgehen können und diese Methode bei ihnen ebenso zur Schmerzlinderung führt. Weder eine stärkere Sedierung (Egbert et al., 1990) noch eine Überdosis (Dunbar et al., 1995) wurden beobachtet. Egbert et al. beschrieben, dass postoperative Verwirrung (18 % IM-Gruppe vs. 2,3 % IV-PCA) und schwere pulmonale Komplikationen (10 % IM-Gruppe vs. 0 % IV-PCA) signifikant höher in der IM-Kontrollgruppe auftraten. Präoperativ demente Patienten und postoperativ verwirrte Patienten sind nicht für den Gebrauch einer IV-PCA geeignet (Egbert et al., 1990).

Macintyre und Jarvis (1996) entwickelten eine Formel, mit der das zu erwartende durchschnittliche Morphinbedürfnis während der ersten 24 h bei Patienten über 20 Jahren errechnet werden kann: $\text{Morphinbedürfnis} = 100 - \text{Alter}$. Anhand dieser Formel sinkt die Morphinmenge mit steigendem Alter. In ihrer Studie stellten die Autoren fest, dass das Alter den größeren Einfluss auf den Morphinbedarf in den ersten 24 h hat, mit einem Unterschied von 45 mg beim Vergleich von 20- und 70-jährigen Patienten. Bei der Betrachtung des Körpergewichtes als Grundlage für den Opioidbedarf, zeigte sich lediglich ein Unterschied von 12 mg Morphin zwischen schlanken und adipösen Patienten. Das Morphinbedürfnis sinkt im Alter, bedingt durch die sich reduzierende Volumenverteilung, Morphinclearance und Albuminkonzentration. Daraus resultiert ein höherer Plasmaspiegel und eine verlängerte Morphinwirkung bei älteren Patienten im Vergleich zu jüngeren, die die gleiche Menge Morphin erhalten (Owen et al., 1983).

Wie in der Studie von Macintyre und Jarvis (1996) konnte auch in anderen Studien keine Abhängigkeit zwischen dem Morphinverbrauch und dem Geschlecht (Myles et al., 1994) oder dem Gewicht des Patienten (Burns et al., 1989) dargestellt werden.

Psychologische Faktoren wie die Sorgen, Ängste und Depressionen des Patienten, die individuelle Bewältigungsstrategie und die vorhandene soziale Unterstützung

waren wichtige Variablen, die die Schmerzintensität und den Opioidverbrauch des Patienten beeinflussten (Gil et al., 1990). Patienten, die sich mehr sorgten und weniger soziale Unterstützung erhielten, erlitten nach Gil et al. höhere postoperative Schmerzen mit einem höheren Opioidbedarf.

Einige Erkrankungen müssen vor der Anwendung mit der IV-PCA berücksichtigt werden. Osbourne et al. (1986) beschrieben, dass Patienten mit reduzierter Nierenfunktion im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion schwere und verlängerte respiratorische Depressionen nach der Behandlung mit Morphin entwickelten. Es wurde von drei Patienten berichtet, die klassische Zeichen einer Intoxikation aufwiesen, obwohl keine messbaren Mengen von Morphin im Blut nachgewiesen wurden. Ursächlich war eine Kumulation des aktiven Metaboliten Morphin-6-Glucuronid, welcher normalerweise renal ausgeschieden wird.

Wird die zu benötigende Opioidmenge zur postoperativen Schmerztherapie bei opioidtoleranten oder -abhängigen Patienten mit einer Kontrollgruppe von Patienten ohne vorherigen chronischen Opioidgebrauch in einer Studie verglichen, benötigen opioidabhängige Patienten viel höhere Opioidmengen, haben höhere NRS-Werte und seltener Nebenwirkungen wie Übelkeit und Pruritus (Rapp et al., 1995). Mäßige Sedierung tritt bei 50 % dieser Patienten auf. Rapp et al. folgern, dass an Opiode gewöhnte Patienten aufgrund einer niedrigen Schmerzschwelle und dadurch stärkeren Schmerzen einen höheren Opioidbedarf zur Schmerzlinderung haben. Die weniger häufig aufgetretenen Nebenwirkungen und die geringere analgetische Wirkung werden verursacht durch eine Toleranzentwicklung, die mit dem chronischen Gebrauch von Opioiden einhergeht (Benedetti und Butler, 1990). Nach Rapp et al. könnte die Sedierung Folge des höheren Opioid- und Anxiolytikabedarfs bei diesen Patienten sein.

Grass (2005) führte zu diesem Thema aus, dass Patienten mit chronischen Schmerzen zusätzlich zur IV-PCA Behandlung eine kontinuierliche Infusion mit dem Opioid, in der Menge des normalerweise täglich benötigten Opioids, erhalten sollten, verabreicht über 24 h. Eine höhere Anforderungsdosis mit einer längeren Sperrzeit sei nötig, damit die Wirkung des Opioids sich entfaltet, bevor die nächste Dosis angefordert wird.

4.3. Klinisches Management der IV-PCA

Es gibt mehrere Einstellungsmöglichkeiten bei der IV-PCA. Die zwei am häufigsten verwendeten sind: 1. eine feste Bolusdosis wird eingestellt, die durch das Drücken des Anforderungsknopfes appliziert wird, oder 2. eine kontinuierliche Hintergrundinfusion mit einer festen Rate steht zusätzlich zur Dosisanforderung zur Verfügung. Die fünf Variablen Initialdosis, Bolusdosis, Sperrzeit, Hintergrundinfusionsrate und 1 h- oder 4 h-Opioidlimit stellen die Basis der IV-PCA dar.

Um eine Beziehung zwischen der Konzentration von Meperidin im Plasma und der analgetischen Effizienz während den ersten zwei postoperativen Tage aufzuzeigen, wurde bei den neun Patienten der Studie von Austin et al. (1980) eine Blutkonzentrationskurve für Meperidin angefertigt, in der zwei wichtige Punkte bestimmt werden konnten: die maximale Konzentration, die immer noch mit schweren Schmerzen assoziiert ist (maximum concentration still associated with severe pain= MCP) und die minimale effektive analgetische Konzentration (minimum effective analgesic concentration= MEAC), d.h. die geringste Konzentration, die die noch anhaltenden Schmerzen effektiv analgetisch behandeln kann. Die Betrachtung der Konzentrationskurven der Patienten untereinander zeigte einen gleichen Verlauf, nur die Position der Kurve nach rechts oder links auf der x-Achse war individuell unterschiedlich, wodurch unterschiedliche Werte entstanden. Der MCP-Wert war bei wiederholten Messungen für jeden Patienten relativ konstant, doch unterschied sich die jeweilige Höhe dieser Konzentrationen in der Konzentrationskurve bei dem direkten Vergleich der Patienten deutlich. Begründet werden konnte es durch eine individuell unterschiedliche Schmerzbewertung oder die zusätzliche Verabreichung nicht-analgetischer Medikation.

4.3.1. Initialdosis

Die Initialdosen werden benötigt, um den MEAC (minimum effective analgesic concentration)-Wert zu erreichen und/oder bis der Patient einen NRS-Wert von 4 oder weniger angibt. Auf der Station kann eine Initialdosis zur Behandlung von Schmerzspitzen genutzt werden.

4.3.2. Bolusdosis/Anforderungsdosis

Eine optimale Bolusdosis zeichnet sich dadurch aus, dass sie zu einer ausreichenden Schmerzerleichterung bei minimalen Nebenwirkungen führt (Owen et al., 1989). Sie kann der individuellen Nachfrage des Patienten entsprechend höher oder niedriger eingestellt werden. Owen et al. (1989) erforschten die Wirkungen einer Reihe von verschiedenen Bolusgrößen (0,5, 1 und 2 mg Morphin) und gelangten zu dem Schluss, dass die meisten Patienten mit einer Bolusgröße von 0,5 mg keine gute Schmerzlinderung erfuhren, während die Gabe der höchsten Bolusgröße von 2 mg mit einem hohen Auftreten von einer respiratorischen Depression verbunden war. Sie folgerten, dass 1 mg Morphin die optimale Dosis darstellen würde. Eine optimale Dosis sei nach den Autoren wichtig, denn die meisten Patienten neigten dazu, eine maximale Anzahl von regelmäßigen Anforderungen zu tätigen. Eine zu kleine Dosis führte zu einer schlechten Schmerzlinderung, da die Patienten die Anzahl ihrer Anforderungen nicht erhöhten. Sie befürchteten, sich zu viel zu verabreichen und waren deshalb mit der IV-PCA unzufrieden. Damit die IV-PCA erfolgreich angewendet werden konnte, musste eine einzelne Dosis Erleichterung bringen.

Eine weitere Studie verglich die Sicherheit und Effizienz von drei Bolusgrößen mit Fentanyl (20, 40 und 60 µg) in der postoperativen Schmerzbehandlung (Camu et al., 1998). Insgesamt bewerteten 42 % in der 20 µg-Gruppe, 52 % in der 40 µg-Gruppe und 68 % in der 60 µg-Gruppe ihre Schmerzkontrolle als zufrieden stellend. Die NRS-Werte der Patienten in Ruhe und bei Bewegung/Belastung waren in der 20 µg-Gruppe am höchsten. Die Anzahl der misslungenen Anforderungsversuche, die während der Sperrzeit auftraten, war in der 20 µg-Gruppe höher als in den beiden anderen Untersuchungsgruppen. Somit erschien ein Bolus von 20 µg Fentanyl zu einer inadäquaten Analgesie zu führen. Ungünstige respiratorische Ereignisse und niedrigere Atemfrequenzen traten häufiger in der Gruppe mit 60 µg Fentanyl auf. Diese waren assoziiert mit Fentanylkonzentrationen >2 ng/ml im Plasma. Somit wurde ersichtlich, dass die Dosis von 40 µg Fentanyl zur postoperativen Schmerztherapie mit der IV-PCA geeignet wäre.

4.3.3. Lockout Intervall/Sperrzeit

Die Sperrzeit beschreibt die Zeit zwischen dem Ende einer Bolusinfusion bis zur neuen Anforderungsmöglichkeit. Sie gehört zu den Sicherheitsvorkehrungen und soll gewährleisten, dass sich der volle Effekt des Opioids entfaltet, bevor der Patient erneut eine Dosis anfordert, um dadurch die Nebenwirkungen zu minimieren (Ginsberg et al., 1995).

Den Effekt von unterschiedlichen Sperrzeiten bei Fentanyl und Morphin (5 und 8 min für Fentanyl; 7 und 11 min für Morphin) verglichen Ginsberg et al. Sie stellten keinen Unterschied in der analgetischen Effizienz, in den Befürchtungen des Patienten bezüglich der Therapie und im Auftreten von Nebenwirkungen fest. Die Schmerzlin- derung war äquivalent mit minimalen Nebenwirkungen in beiden Gruppen.

In drei Gruppen mit jeweils unterschiedlichen Dosen (D) und Sperrzeiten (SZ) teilten Badner et al. (1996) in ihrer Studie die Patienten (1. Gruppe D= 1 mg und SZ= 6 min; 2. Gruppe D= 1,5 mg und SZ= 9 min; 3. Gruppe D= 2 mg und SZ= 12 min) ein. Die Ergebnisse zeigten keine Unterschiede in der totalen 24h-Morphinmenge, in der Analgesie oder im Nebenwirkungsprofil. Zwei Patienten, jeweils einer aus der zweiten und einer aus der dritten Gruppe, erhielten Naloxon zur Behandlung einer respiratorischen Depression. Die Anzahl von Anforderungen, misslungener Versuche und die Häufigkeit von Dosisanpassungen waren in der ersten Gruppe signifikant höher. Die Autoren folgerten, dass die Dosis von 1 mg und die Sperrzeit von 6 min eine angemessene Titrationsdosis repräsentiert, weil diese Patienten eine ausreichende Analgesie erhalten. Doch führte die hohe Anzahl von Aktivierungsversuchen (einschließlich misslungener Versuche) zu einer niedrigeren Zufriedenheit der Patienten in der ersten Gruppe.

4.3.4. Anforderungsgrenze

Die Anforderungsgrenze stellt die maximal für Patienten in einer bestimmten Zeit mögliche anzufordernde Opioidmenge dar. Diese liegt üblicherweise für Morphin zwischen 10 mg/1 h und 30 mg/4 h (Macintyre, 2001). Grass (2005) erläutert, dass diese Einstellungsmöglichkeit kontrovers beurteilt wird. Befürworter beschreiben, dass diese Anforderungsgrenze eine zusätzliche Sicherheitsmaßnahme darstellt, während Gegner damit argumentieren, dass die Daten keine Sicherheitssteigerung

demonstrieren. Patienten, die die eingestellte Anforderungsgrenze erreichen, so der Autor, benötigen mehr Analgesie zur adäquaten Schmerztherapie, und sollen deshalb weiterhin erfolgreich die IV-PCA-Pumpe bedienen können, anstatt es ihnen durch die Sicherheitsvorkehrung zu verwehren.

4.3.5. Hintergrundinfusion/Basalrate

Die Basalrate ist neben der Bolusdosis eine zusätzliche Möglichkeit, die Schmerztherapie zu unterstützen. Dem Patienten soll dadurch ermöglicht werden, nachts schmerzfrei durchzuschlafen. Der Nachteil dieser Einstellungsmöglichkeit ist, dass sie unabhängig vom Sedierungsgrad des Patienten verabreicht wird (Macintyre, 2001).

Die durchgeführten Studien zeigen kontroverse Ergebnisse. Parker et al. (1992) gelangten in ihrer Studie zu dem Schluss, dass bei ihren Patienten der Nachtschlaf durch die zusätzliche Infusion nicht signifikant verbessert wurde. Es führte im Vergleich zur Kontrollgruppe zu keiner Verbesserung der Schlafstörungen, die durch Schmerzen verursacht wurden. Ebenso wurden nicht weniger Bolusdosen angefordert. Das Nebenwirkungsprofil und die Qualität des Schlafes wurden nicht wesentlich verbessert. Zusätzlich traten sechs Programmierungsfehler bei der Gruppe mit den Infusionen auf. Bei drei Patienten wurde die Infusion wegen eines Sauerstoffsättigungsabfalls unter 85 % über eine Dauer >5 min abgestellt. In einer früheren Studie von Parker et al. (1991) erhielten die Patienten eine 0,5, 1,0 oder 2,0 mg/h laufende basale Infusion mit Morphin oder keine zusätzliche Infusion. Keine der basalen Infusionen verbesserte signifikant die Schmerztherapie (keine niedrigeren NRS-Werte). In allen Gruppen verbrauchten die Patienten zusätzlich die gleiche Menge Morphin durch die IV-PCA mit einer entsprechend höheren Gesamtmenge bei der 2,0 mg/h Gruppe. Darüber hinaus wurden die Patienten in dieser Gruppe aufgrund eines höheren Auftretens von Übelkeit, Erbrechen und Sedierung öfter vorzeitig aus der Studie ausgeschlossen.

Die Sicherheit verschiedener Techniken zur Schmerztherapie untersuchten Schug und Torrie (1993) im klinischen Alltag. Das Risiko, eine respiratorische Depression zu erleiden, stieg, so die Autoren, wenn die Patienten zusätzlich zur IV-PCA eine kontinuierliche Infusion oder ausschließlich diese erhielten. Der routinemäßige Einsatz einer kontinuierlichen Infusion mit einem Opioid sei nicht sinnvoll. Bei Patienten

mit chronischen Schmerzen (z.B. Tumorpatienten) sowie opioidabhängigen Patienten sei der Einsatz allerdings notwendig (Grass, 2005).

4.3.6. Wahl des Analgetikums

Die meisten Studien demonstrierten keinen Unterschied beim Nebenwirkungsprofil, z.B. im Vergleich von Morphin mit Pethidin (Woodhouse et al., 1996), Fentanyl (Woodhouse et al., 1996) oder Oxycodon (Silvasti et al., 1998); nur Pruritus wurde häufiger in der Morphingruppe im Vergleich zur Pethidin- und Fentanylgruppe (Woodhouse et al., 1996) beobachtet. Ein wesentlich stärkerer Pruritus wurde in den Morphin- und Fentanylgruppen registriert. Zusätzlich berichteten die Patienten in den beiden Gruppen über stärkeres Erbrechen im Vergleich zur Pethidingruppe (Woodhouse et al., 1996).

Das relative Konzentrationsprofil verschiedener Opiode im ZNS, wo die Opiode ihre analgetische Wirkung entfalten, maßen Upton et al. (1997). Dabei wurde die Opioidkonzentration im ZNS als Prozentwert des maximal erreichten Wertes ausgedrückt. Der relative Beginn wurde als die Zeit definiert, in der die relative Opioidkonzentration im ZNS das erste Mal 80 % des Maximums erreichte und die relative Dauer als die Zeitperiode, in der die Konzentration die ganze Zeit über 80 % lag. Der Beginn variierte zwischen 1 min bei Alfentanil und 6 min bei Morphin und die Dauer zwischen 2 min bei Alfentanil und 96 min bei Morphin. Somit wiesen alle Opiode (außer Alfentanil) ein geeignetes pharmakokinetisches und -dynamisches Verhalten für die IV-PCA auf. Außerdem folgerten die Autoren, dass die Titration durch eine frequente Verabreichung von kleinen Dosen verbessert wurde. Es sei jedoch wichtig, zusätzliche Dosen zu verabreichen, um eine ausreichend hohe Blutkonzentration zu schaffen.

Während einige retrospektive Studien das Risiko des Auftretens einer respiratorischen Depression mit der IV-PCA im Vergleich zur traditionellen Methode niedriger sahen (Sidebotham et al., 1997; Baxter, 1994), demonstrierten andere Studien keinen Unterschied (Etches, 1994). Mit einer zusätzlichen Basalrate stieg das Risiko des Auftretens signifikant an (Schug und Torrie, 1993; Fleming und Coombs, 1992; Etches, 1994). Der Gefahr an einer respiratorische Depression zu erleiden,

unterlagen besonders ältere Patienten, Patienten mit einem Schlaf-Apnoe-Syndrom sowie Patienten, die zusätzlich Hypnotika oder Sedativa erhielten (Etches, 1994). Ein erhöhtes Risiko bestand auch bei Patienten nach abdominalen Operationen und bei einer Bolusgröße >1 mg Morphin (Sidebotham et al., 1997). Nach Etches (1994) ist das Risiko, eine respiratorische Depression zu erleiden, verglichen mit der traditionellen oder spinalen Verabreichungsform gleich. Walder et al. (2001) folgerten aus ihrer Metaanalyse, dass die IV-PCA postoperative pulmonale Komplikationen reduziert, während Ballantyne et al. (1993) dies nicht feststellen konnten.

Technische Fehler oder Programmierungsfehler können eine respiratorische Depression verursachen. Vincente et al. (2003) beschrieben einen Fall von einer 19-jährigen Frau, die nach einem Kaiserschnitt eine Morphin-IV-PCA erhielt. Der Anästhesist ordnete einen Bolus von 2 mg, eine Sperrzeit von 6 min und ein 4 h-Anforderungsgrenze von 30 mg an. Die Patientin erhielt allerdings eine Morphin-kassette mit 5 mg/ml anstelle einer 1 mg/ml, da diese nicht vorhanden war. Ca. 7,5 h später wurde die Patientin tot aufgefunden. Sie erhielt bei jeder Anforderung eine Dosis von 10 mg anstelle der verordneten 2 mg, da die Pumpe für eine 1 mg/ml Kassette anstatt für eine 5 mg/ml programmiert wurde. Die Autoren schätzten, nachdem in der USA mehr als 22 Millionen eine PCA sicher benutzten, dass das Mortalitätsrisiko für Patienten durch Programmierfehler mit diesem System eine niedrige Wahrscheinlichkeit hat (zwischen 1:33.000-338.000), aber relativ zahlreich in absoluten Zahlen ist (zwischen 65-667 Tote). Eine sichere Zahl konnte nicht genannt werden, da sich diese Daten nur auf die USA und auf Programmierfehler beziehen.

Technische Fehler können auch entstehen, wenn Familienmitglieder, die sich mit der PCA-Pumpe nicht auskennen, versuchen, diese zu aktivieren (Ashburn et al., 1994). Andererseits registrierte Etches (1994) in seiner retrospektiven Studie mit 1600 Fällen, keinen Fall, bei dem ein Patient bedingt durch technische Fehler oder falsche Programmierung eine respiratorische Depression erlitt.

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz sollte bedacht werden, dass die Gefahr einer Akkumulation von aktiven Metaboliten des Morphins erhöht ist, wodurch das Risiko steigt, eine respiratorischen Depression zu erleiden (Osbourne et al., 1986). Fentanyl hat dagegen keine aktiven Metaboliten, die über die Niere ausgeschieden werden, weshalb es hier problemlos eingesetzt werden kann.

In zahlreichen Studien wurden Nicht-Opioid-Analgetika in Verbindung mit der IV-PCA untersucht. Adriaenssens et al. (1999) führten eine doppelt-verblindete Studie durch, in der die Patienten zur IV-Morphin-PCA entweder Ketamine oder Saline als Infusion erhielten. Das mittlere Schmerzniveau war nach einer Stunde signifikant niedriger in der Ketamingruppe. Insgesamt zeigte sich aber kein Unterschied in den VAS-Werten. In der Ketamingruppe wurde nach 48 h eine signifikant niedrigere kumulative Morphinmenge und ein niedrigeres Auftreten von Übelkeit festgestellt. In einer weiteren Studie wurde Lidocain der IV-Morphin-PCA zugefügt (Cepeda et al., 1996). Es konnte kein Unterschied in der Opioidmenge, den NRS-Werten, dem Nebenwirkungsprofil oder der allgemeinen Erholung nach der Operation demonstriert werden. Nicht-Opioid-Analgetika wie NSAID oder neuere Nicht-Opioid-Medikamente wie Alpha-2-adrenerge-Agonisten, Calciumkanal-Blocker oder eine Kombinationen dieser beiden sind zur postoperativen Schmerztherapie geeignet (Filos und Lehmann, 1999). Nicht die Wahl des Analgetikums und die Verabreichungstechnik seien wichtig, sondern eine effektive postoperative Strategie. Owen et al. (1988) sahen die Wahl des Analgetikums, die Bestimmung der Anforderungsdosis sowie die Sperrzeit als große Eckpfeiler in der Effektivität der Behandlung von Schmerzen. Es dürfe nicht nach dem Prinzip „eine Größe passt allen“ gehandelt werden (Macintyre 2001). Es muss eine individuelle Therapie dem jeweiligen Patienten angepasst werden.

4.3.7. Systematisches Vorgehen bei der Behandlung mit der IV-PCA

Nach Grass (2005) soll bei der Schmerztherapie mit der IV-PCA bei opioidnaiven Patienten mit einer Titration begonnen werden. Dabei dürfen 2-4 mg Morphin alle 5-10 min IV verabreicht werden, bis der NRS-Wert höchstens 4 beträgt oder die Atemfrequenz auf 12 Atemzüge/min gesunken ist. Der Autor schlägt vor, die IV-PCA auf 1 mg Morphin (bzw. 0,2 mg Hydromorphin und 25-30 µg Fentanyl) pro Bolus mit einer Sperrzeit von 6-8 min (ohne einer kontinuierlichen basalen Infusion und einer maximalen 1 h- oder 4 h-Anforderungsgrenze) einzustellen. Entsteht keine ausreichende Schmerzfreiheit, wird entweder eine zusätzliche einmalige Dosis verabreicht oder die Anforderungsdosis erhöht. Vorher muss überprüft werden, ob der Patient erfolgreich den Knopf gedrückt hat. Wenn nicht, muss er erneut in den Gebrauch der PCA eingewiesen werden. Technische Fehler sollen ausgeschlossen werden.

Erfährt der Patient trotzdem keine Schmerzfreiheit, darf die Dosis erhöht werden, solange der Patient nicht stark sediert ist. Eine zusätzliche einmalige Dosis von 3-4 mg darf verabreicht werden sowie eine Erhöhung der Anforderungsdosis auf 1,5-2 mg erfolgen. Dies sollte mit dem Patienten besprochen werden, da einige Patienten es bevorzugen, eine weniger effektive Schmerzbehandlung zu erhalten, wenn sie dadurch weniger Nebenwirkungen erfahren. Bei sedierten Patienten können zusätzlich NSAID verabreicht werden. Patienten, die trotz einer Anforderungsdosis von 2 mg Morphin und zusätzlicher NSAID-Gabe keine Schmerzerleichterung erfahren, sollen eine kontinuierliche Infusion mit 1 mg/h Morphin erhalten. Diese Infusion soll nicht mehr als 50 % des totalen Opioidbedürfnisses betragen. Ein multimodales Vorgehen ist zu bevorzugen. Eine 24 h Verabreichung von NSAID verbessert die Analgesie und reduziert das Opioidbedürfnis.

Zum Vorgehen bei opioiddoleranten oder- abhängigen siehe Seite 70.

4.3.8. Vorgehen in Kiel

Die Patienten dieser Studie erhalten eine multimodale Therapie. Neben der Studienmedikation (transdermale PCA oder IV-PCA) erhalten die Patienten eine 24-stündige Infusion mit Novalgin® (Metamizol) als Hintergrundinfusion. Schmerzspitzen, die nach den ersten 3 h nach der Randomisierung auftreten, werden mit einer Kurzinfusion Perfalgan® (Paracetamol) behandelt.

Die Anforderungsdosis der IV-PCA von 2 mg Morphin wird über eine Dosisdauer von 2 min verabreicht mit einer anschließenden Sperrzeit von 10 min und einem Dosislimit von 20 mg/2 h. Die transdermale PCA verabreicht bei Anforderung 40 µg Fentanyl über eine Dauer von 10 min und einem Maximum von 80 möglichen Dosen pro Pflaster. Beim vorzeitigen Verbrauch der Menge kann entweder eine neue Spritze aufgezogen oder ein neues Pflaster aufgeklebt werden.

Zur Titration und Schmerzspitzenbehandlung werden 2-10 mg Morphinboli verwendet.

4.4. Grenzen der IV-PCA

Die oben beschriebenen Darstellungen demonstrieren, dass die Effizienz der IV-PCA den traditionellen Methoden überlegen ist, obwohl die Patienten zahlreiche Nebenwirkungen durch die Opioidgabe (Übelkeit, Erbrechen etc.) erfahren. Trotz Sicherheitsvorkehrungen (Sperrzeit, Dosislimit) und einer dokumentierten Reduktion des Auftretens von respiratorischen Depressionen bei der Behandlung mit der IV-PCA im Vergleich zur traditionellen Methode (Walder et al., 2001) besteht die Gefahr, eine schwere respiratorische Depressionen zu erleiden. Nach Grass (2005) sollen IV-PCA-Pumpen die Fähigkeit haben, die üblichen Anforderungsdosen und Anforderungsgrenzen fest eingespeichert zu haben und eingegebene Dosierungen zu eliminieren, die nicht von dem Krankenhaus vorgegeben werden. Zusätzlich ist zu erwähnen, dass die Mobilität des Patienten durch den Infusionsständer mit der IV-PCA eingeschränkt ist.

4.5. Alternative Möglichkeiten zur Verabreichung via PCA

Alternative Verabreichungswege werden in der Literatur beschrieben, z.B. subcutan (Keita et al., 2003), transmukosal (Ashburn et al., 1993), nasal (Dale et al., 2002), intrathekal (Michaloudis et al., 2000), epidural, durch einen peripher-nervalen Katheter (Rawal et al., 2002) und transdermal.

Die Patienten-kontrollierte epidurale Analgesie (PCEA) ist neben der IV-PCA eine verbreitete Verabreichungstechnik. Im Gegensatz zur IV-PCA wird hier in den meisten Studien eine kontinuierliche Hintergrundinfusion empfohlen (Liu et al., 1998; De Leon-Casasola et al., 1994). Die verwendeten Kombinationslösungen bestehen meistens aus einem Lokalanästhetikum und einem lipidlöslichen Opioid (z.B. Fentanyl) (Liu et al., 1998).

Patienten, die mit einer epiduralen PCA behandelt werden, berichten über niedrigere Schmerzwerte im Vergleich zu Patienten mit einer IV-PCA (Sharma et al., 1997).

Das Risiko des Auftretens einer respiratorischen Depression liegt zwischen 0,07 % - 1,2 % (Liu et al., 1998; De Leon-Casasola et al., 1994; Scott et al., 1995; Weller et al., 1991). Mögliche Nebenwirkungen, die durch Bupivacaine verursacht werden, sind sensorische (2,6 %) und motorische (3 %) Blöcke sowie Hypotension (6,6 %) (Scott et al., 1995).

Weller et al. (1991) und Turner et al. (1996) vergleichen die epidurale PCA mit der IV-PCA. Sie gelangen zu der Schlussfolgerung, dass die epidurale Analgesie, trotz der Häufung von Nebenwirkungen, nach Operationen an den unteren Extremitäten effektiver ist (Weller et al., 1991). Turner et al. (1996) schlagen eine Kombinationstherapie zwischen epiduraler und IV-PCA vor, um den Morphinverbrauch und das Auftreten von motorischen Blockaden zu senken.

In der Studie von Ready et al. (1991) haben 1.051 der 1.106 Patienten (95 %) keine katheter- oder morphinverursachten Probleme wie Katheterobstruktion, verfrühtes Entfernen des Katheters, schmerzhaftes Injizieren, Katheterwanderung, Infektionen oder respiratorische Depressionen erfahren.

4.6. Transdermale PCA

Eine neue nicht-invasive Methode stellt das in der oben beschriebenen Studie verwendete transdermale PCA-System dar. Dieses ist ein vorprogrammiertes, geschlossenes und auf der Haut klebendes Verabreichungssystem via Iontophorese, welches zur postoperativen Schmerztherapie geeignet ist. Das Opioid wird der Nachfrage des Patienten entsprechend durch einen doppelten Knopfdruck innerhalb 3 sec über 10 min verabreicht.

Im Folgenden wird auf die vorher durchgeführten klinischen und nicht-klinischen Studien eingegangen, die zu der Wahl der Studiendosierung für die transdermale PCA geführt haben. Entsprechende Studien für die IV-PCA sind oben erläutert worden. Des Weiteren werden die Ergebnisse dieser Arbeit mit der gleichzeitigen Betrachtung der internationalen Studien diskutiert.

4.6.1. Auswahl der richtigen Studieneinstellungen für die transdermale PCA

Im Auftrag der ALZA Corporation wurden vorklinische und klinische Studien (Phase I-III) durchgeführt, um die besten Voraussetzungen für einen effektiven Einsatz der transdermalen PCA zu schaffen. Diese Ergebnisse können der 'Investigator's Brochure E-TRANS® (fentanyl HCl) systems der ALZA Corp (2003)' entnommen werden.

In der Studie FEN-INT-6 wurde die optimale Dosierung von Fentanyl anhand der IV-PCA ermittelt. Camu et al. (1998) randomisierten Patienten, die eine IV-PCA mit 20, 40 oder 60 µg Fentanyl pro Bolus über eine Dauer von 10 min erhielten. Die 20 µg Dosis führte signifikant öfter zu einer inadäquaten Schmerztherapie im Vergleich zu den beiden höheren Dosen. Die 60 µg Dosis dagegen war mit einer größeren Anzahl respiratorischer Ereignisse und einem größeren Nebenwirkungsprofil assoziiert als die 40 µg Dosis.

Eine selektive spätere Studie verglich zwei transdermale Systeme mit 25 µg und 40 µg Fentanyl. Bezüglich der Sicherheit zeigten sich keine Unterschiede, allerdings führte das 40 µg Fentanylssystem zu einer besseren Schmerzkontrolle (C-93-023).

Verschiedene Applikationszeiten waren im Mittelpunkt der Studie C-91-001, in dem bei gleich bleibender Dosis die Applikationsdauer und die Stromstärke verändert wurden (2,5 min bei 1200 µA, 5 min bei 600 µA oder 10 min bei 300 µA). Die Absorption von Fentanyl blieb unverändert, allerdings führte eine höhere Stromstärke zu entsprechend mehr Hautirritationen. Somit wurde das 10-minütige Intervall mit der niedrigsten Stromstärke ausgewählt, um die Hautirritationen zu minimieren.

Um die maximale Anzahl von Dosen innerhalb von 24 h zu ermittelt, durften die Patienten alle zehn Minuten 40 µg über 24 h anfordern, d.h. maximal 144 Dosen (C-93-023). Durchschnittlich wurden 38,7 Dosen benötigt (Verteilung zwischen 4-103 Dosen). 23 % der Patienten forderten 50 Dosen und 1,2 % 80 Dosen an. Kein Patient erlitt eine CRRD. Andere respiratorische AE's traten bei 5 % (z.B. Hypoxie, Hypoventilation) der Patienten auf, wobei sich kein Unterschied zwischen Patienten, die mehr oder weniger als 50 Dosen zur Schmerzkontrolle anforderten, darstellte. Daraus wurde ersichtlich, dass ein 80-Dosen-Limit zu keiner Überdosierung führt und dass die meisten Patienten nicht mehr benötigen (die wenigsten Patienten benötigen ganz wenige (<20) oder ganz viele Dosen (>50)).

Eine ideale Korrelation zwischen der Stromstärke sowie der Größe der Anodenoberfläche zu finden, war Ziel der Studie C-96-009. Eine Stromstärke von 170 µA und eine Anodenoberfläche von 2,75 cm² stellten sich als optimal zur Absorption von Fentanyl heraus (Absorption nach 23 h beträgt 39,5 µg/40 µg). Nachdem die Strom- und Anodenoberfläche bei gleich bleibender Stromstärke um die Hälfte reduziert wurde, führte dies zu einer Abnahme der Fentanylabsorption. In der Studie C-98-013

stieg die maximale Serumkonzentration linear mit der Stromstärke (zwischen 70 und 430 μA) und der Absorption (21 bis 150 $\mu\text{g}/\text{Dosis}$) von Fentanyl an.

Rasse, Alter, Gewicht oder Geschlecht haben keinen wesentlichen Effekt auf die Absorption von Fentanyl (Studie C-93-019).

Untersuchungen zum optimalen Applikationsort wurden in Abhängigkeit von der Absorption in der Studie C-93-019 ermittelt. Die Absorption stellte sich auf der Brust und auf der Außenseite des Oberarms gleich hoch dar sowie 20 % niedriger, wenn das Pflaster auf die Unterarminnenseite geklebt wurde. Dabei waren keine Geschlechtsunterschiede erkennbar.

In den Phase III Studien C-95-016 und C-2000-007 mit 40 μg Systemen wurde vor und nach Opioidgabe im Blut die Serumkonzentration gemessen. In der Studie C-95-016 lag die Serumkonzentration vor Applikation bei 0,70 ng/ml und danach bei 0,72 ng/ml; in der C-2000-007 zuvor bei 0,42 ng/ml und nach Applikation bei 0,45 ng/ml. Die höheren Werte nach Applikation bestätigten die stattgefundene Absorption.

Um die CYP3A4 Interaktion zu überprüfen, wurden retrospektiv Daten von 1142 Patienten erhoben, die mit einem 40 μg E-TRANS® Fentanyl-Pflaster behandelt wurden und gleichzeitig CYP3A4-Induktoren oder -Inhibitoren erhielten. 27 % der Patienten erhielten Inhibitoren und 3 % Induktoren. Patienten, die gleichzeitig mit einem Inhibitor behandelt wurden, zeigten keinen wesentlichen Unterschied in dem Nebenwirkungsprofil (Übelkeit, Erbrechen, Hypoxie etc.). Da zu wenige Patienten einen Induktor verabreicht erhielten, konnten keine Schlussfolgerungen gefällt werden.

In einer vorklinischen Studie wurden Hautirritationen mit fentanylhaltigen Systemen anhand von Schweinen (TR-92-1561-021) und Hasen (TR-92-1561-053) beurteilt. Diese erhielten für 16 h ein Pflaster mit einer kontinuierlichen Übertragung und einer Stromstärke von 70 μA . Es entwickelten sich milde Hautirritationen. Bei einer folgenden Studie an Schweinen traten ebenso milde Reaktionen auf. In dieser Studie klebte ein Fentanylssystem mit einer Stromstärke von 70 μA jeweils 8 h am Tag an 14 aufeinander folgenden Tagen auf der Haut (TR-92-1561-023).

Diese Studien führten unter anderem zu dem Entschluss, ein System mit einem Bolus von 40 μg Fentanyl, einer Übertragungszeit von 10 min, einer Gesamtmenge

von 80 Dosen und einer Stromstärke von 170 μ A zu schaffen. Zusätzlich wurde vermerkt, das Pflaster nicht auf die Unterarminnenseite zu kleben.

4.6.2. Diskussion der Kieler Ergebnisse im Vergleich zu den internationalen Ergebnissen aus der europäischen Gesamtstudie und den vorangegangenen vier klinischen Studien der ALZA Corporation

4.6.2.1. Allgemeine Informationen

Da in Kiel nur 20 Patienten eingeschlossen werden, ist die Interpretation der Ergebnisse schwierig, da aufgrund einer kleinen Personzahl schwer ein signifikantes allgemeingültiges Ergebnis zu erwarten ist. Verglichen werden im Folgenden die Ergebnisse dieser Patienten mit den Ergebnissen der europäischen Gesamtstudie und den vier kontrollierten Phase III Studien der ALZA Corporation.

In der Gesamtstudie werden europaweit 662 Patienten randomisiert, die allesamt auch behandelt werden. Es erhalten 325 Patienten eine transdermale PCA und 335 eine IV-PCA. Nach 3 h verbleiben noch 322 Patienten in der Gruppe mit der transdermalen PCA und 334 in der IV-Morphin-Gruppe.

Die ALZA Corporation führt in einem Zeitraum von 1995 bis 2001 drei Placebo-kontrollierte Doppelblindstudien (C-2001-011 multizentrisch, C-2000-008 multizentrisch, C-95-016 monozentrisch) sowie eine offene Studie mit einer aktiven Kontrollgruppe (IV-PCA, C-2000-007) durch, die ebenfalls Pflaster mit 40 μ g Fentanyl testen. In den drei Placebo-kontrollierten Studien werden die Patienten postoperativ 24 h mit Fentanylpflastern oder einem Pflaster mit Placebo behandelt. Der primäre Endpunkt ist ein Studienabbruch auf Grund unzureichender Analgesie zwischen der 3.-24. Stunde nach Randomisierung. Sekundäre Wirksamkeitsparameter sind die Gesamtbewertung des Patienten und des Arztes am Studienende und die zuletzt gemessene Schmerzintensität. In den drei Studien werden insgesamt 791 Patienten randomisiert. Davon erhalten 475 Patienten Fentanyl und 316 Placebo. Nach der dreistündigen Titrationsphase verbleiben 454 Fentanyl- und 273 Placebopatienten.

In der multizentrischen Studie C-2000-007 wird das E-TRANS® Fentanylpflaster mit einer aktiven Kontrollgruppe, der IV-Morphin-PCA, verglichen. Die Behandlung dauert max. 72 h. Die europäische Studie ist nach diesem Prinzip aufgebaut. Der primäre Endpunkt ist die Gesamtbewertung des Patienten nach 24 h. Sekundäre

Wirkungsparameter sind eine Gesamtbewertung des Arztes nach 24 h, die zuletzt gemessene Schmerzintensität nach 24 h und die Anzahl der Studienabbrüche wegen unzureichender Analgesie. Insgesamt werden 636 Patienten eingeschlossen, wobei 316 Patienten eine transdermale PCA und 320 eine IV-Morphin-PCA erhalten. Nach der dreistündigen Titrationsphase sind noch 310 transdermale PCA- und 316 IV-Morphin-PCA-Patienten eingeschlossen.

Die Ergebnisse der Studien der ALZA Corporation werden der 'Investigator's Brochure E-TRANS® (fentanyl HCl) systems der ALZA Corp (2003)' und die der Gesamtstudie aus dem 'Protocol FEN-PPA-401; Phase IIIB der Janssen-Cilag E-MEA (2005)' entnommen.

4.6.2.2. Vergleich der Kieler Ergebnisse mit den internationalen Studien

Der primäre Endpunkt ist in der europäischen und in der Studie C-2000-007 (kurz-007) die Bewertung des Pflasters nach 24 h. In der Studie -007 bewerten 74,8 % in der transdermalen PCA-Gruppe und 77,8 % in der IV-Morphin-Gruppe ihre Methode als 'hervorragend' oder 'gut' ($p=0,376$, 95 % CI (-9,7 %, 3,7 %)). In der europäischen Studie sind es 86,8 % in der transdermale PCA-Gruppe sowie 87,7 % in der IV-PCA-Gruppe ($p=0,569$, 95 % CI (-6,2 %, 4 %)) und in Kiel 81,8 % vs. 88,9 %. Damit wird demonstriert, dass die transdermale PCA der IV-PCA nicht unterlegen ist. Ebenso unterstützen die drei Placebostudien die signifikante Überlegenheit der transdermalen PCA gegenüber dem Placebo durch die Bewertung der Patienten (z.B. Studie -016: 89,6 % FEN vs. 59,1 % Placebo, $p=0,0008$). Auch bei der Betrachtung der Systeme in Abhängigkeit von der Operationsart (abdominal/pelvin vs. orthopädisch) zeigt sich eine Gleichwertigkeit dieser in der Gesamtstudie.

Nach 48 h und 72 h führen die Bewertungen der Gruppen in Kiel wie auch in der Gesamtstudie zu keinem Unterschied im Bezug auf die Zufriedenheit. Allerdings bewerten eine höhere Anzahl von Patienten in der transdermale PCA-Gruppe ihre Methode als 'exzellent', was in Kiel sowie in der Gesamtstudie erkennbar ist (Bewertung 'exzellent' nach 24 h in der Gesamtstudie: 39,4 % FEN vs. 29,9 % MOR).

Die Arztbewertungen in Kiel (Tab. 5), in der Gesamtstudie (91,3 % FEN vs. 90,1 % MOR nach 24 h, $p=0,677$) und in der Studie -007 (80,3 % FEN vs. 82,6 % MOR

nach 24 h, $p= 0,464$) zeigen keine Unterlegenheit der transdermale PCA gegenüber der IV-PCA. In den Placebostudien erweist sich eine klare Überlegenheit des Fentanylpflasters gegenüber dem Placebo (z. B. Studie -011 Arztbewertung: 74,9 % FEN vs. 52,5 % Placebo). Somit können diese Ergebnisse denen der Patienten nichts entgegensetzen.

In Kiel wird bei einem Patienten die Studie wegen unzureichender Analgesie vorzeitig abgebrochen. Dieser hat eine transdermale PCA erhalten. In der Gesamtstudie muss die Studie bei 19 Patienten (5,9 %) in der transdermale PCA- und bei 22 (6,6 %) in der IV-Morphin-Gruppe wegen insuffizienter Analgesie und/oder Tolerabilität abgebrochen werden. In der Studie -007 sind es 14,2 % transdermale PCA- vs. 9,5 % IV-Morphin-PCA-Patienten. Signifikante Ergebnisse repräsentieren auch die Placebostudien. In allen Placebogruppen gibt es einen höheren Prozentsatz an Studienabbrüchen wegen unzureichender Analgesie (z.B. Studie -016: 7,8 % FEN vs. 40,9 % Placebo, $p= 0,0001$).

Andere Gründe, die zum Studienabbruch führen, sind in Kiel, dass keine Opiode zur Schmerzlinderung benötigt werden und deshalb auf orale Analgetika gewechselt wird oder zu starke Nebenwirkungen auftreten. In der Gesamtstudie beenden 35,8 % der Studienpatienten die Studie nach 72 h, brauchen 35,7 % vorzeitig keine Opiode mehr, wechseln 15,7 % auf orale Analgetika und verlassen 2,1 % das Krankenhaus vor Ablauf der 72 h. In der Studie -007 werden neben der insuffizienten Analgesie als Abbruchgrund auch das Auftreten von 'unerwünschten Ereignissen' (ca. 11,8 %), die Zurücknahme der Einverständniserklärung (3,5 %) und ein Verstoß gegen Einschlusskriterien (1,2 %) vermerkt.

Die NRS-Werte sinken erkenntlich in Kiel (Tab. 8) wie auch in der Gesamtstudie (NRS-Werte 0 h: 3,1 FEN vs. 3,1 MOR; letzte Bewertung: 1,8 FEN vs. 1,8 MOR). In den Placebostudien sinken die VAS-Werte in der Fentanylgruppe im Vergleich zur Placebogruppe stärker (z. B. Studie -008: zuletzt gemessener VAS-Wert: 30,9 FEN vs. 40,8 Placebo, $p= 0,047$) und in der offenen Studie -007 im Vergleich zur Kontrollgruppe gleichstark (zuletzt gemessener VAS-Werte: 31,9 FEN vs. 30,6 MOR, $p= 0,518$).

In Kiel und in der Gesamtstudie erhalten ungefähr die gleich Anzahl von Patienten pro Gruppe Schmerzspitzenmedikation in den ersten 3 h nach der Randomisierung (Kiel: jeweils 6 Patienten, Gesamtstudie: 36 FEN- vs. 37 MOR-Patienten). Kein Patient in der Gesamtstudie und in der Studie -007 benötigt alle 80 Dosen eines Pflasters. In der Gesamtstudie werden in den ersten 24 h im Durchschnitt 24,5 Fentanyl Dosen oder 34,5 mg Morphin angefordert (für Kiel Tab. 11). Anhand der Ergebnisse in Kiel wird ersichtlich, dass ein Zusammenhang besteht zwischen Anforderungsanzahl/Morphinmenge und NRS-Werten: je weniger Schmerzmedikation angefordert wird, desto tiefer liegen die NRS-Werte und reziprok dazu: je höher die NRS-Werte, desto mehr Medikation wird benötigt (Tab. 8 und 11). Fünf (1,1 %) von 454 Fentanylpatienten in den drei Placebostudien benötigen mehr als 80 Dosen/24 h.

In der Gesamtstudie sowie in den drei Placebostudien kleben die Pflaster bei fast 90 % der Patienten am Ende der 24-stündigen Klebezeit mindestens noch zu 90 % an der Haut. Das Pflaster muss in der Gesamtstudie in 24 Fällen (3,2 %) zusätzlich mit Klebeband befestigt werden; sieben Fälle davon sind in Kiel.

In der abschließenden Patientenbefragung (‘Subject-Ease-Of-Care-Questionnaires’) der Gesamtstudie ergeben sich in einigen Fragen unterschiedliche Ergebnisse. In den Themenbereichen ‘Zufriedenheit mit dem Gerät’ und ‘Mobilität’ stellen sich signifikante Unterschiede heraus, in denen die transdermale PCA favorisiert wird. Die Mobilität ist aufgrund des Infusionsständers bei der IV-PCA erschwert.

Die Krankenschwestern (z.B.: Zufriedenheit insgesamt: 3,8 FEN vs. 3,5 MOR auf einer Skala von 0-5, wobei 5 die beste Bewertung darstellt, $p = <0,001$) und auch die Physiotherapeuten (z.B.: Zufriedenheit insgesamt: 3,7 FEN vs. 3,5 MOR, $p = 0,021$) in der Gesamtstudie favorisierten die transdermale PCA.

Technische Fehler treten in der Gesamtstudie bei 39 Patienten in der transdermalen PCA-Gruppe auf. Darunter sind Fälle, bei denen die LED-Lampe nicht oder zu lange geleuchtet hat, sowie diverse Probleme bei der Blinkanzahl und den Tönen (z.B. ein kontinuierlicher Ton). Bei der IV-PCA werden acht technische Fehler dokumentiert. In fünf Fällen wird die Pumpe ausgetauscht. In den Placebo-kontrollierten Studien fallen technische Fehler weitaus häufiger in den Kontrollgruppen (4,6 % FEN vs. 13,7 %

Placebo) auf und in der offenen Studie gleichhäufig in beiden Gruppen (3,7 % FEN vs. 5,2 % MOR).

In der Gesamtstudie sind die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen mit einer Häufigkeit von mindestens 5 %: Übelkeit (42,4 % FEN vs. 47,5 % MOR), Erbrechen (16,9 % FEN vs. 14,9 % MOR) und Schwindel (4 % FEN vs. 6 % MOR). Zu den Hautreaktionen zählen Erythem (38,2 %), Juckreiz (7,1 %) und Bläschen (6,5 %). Es werden 22 Fälle (6,6 %) von Hautreaktionen bei der Infusionspumpe dokumentiert. Insgesamt erleiden 74,8 % der Patienten aus der transdermale PCA-Gruppe und 63,0 % der Patienten aus der IV-Morphin-PCA-Gruppe eine oder mehrere Nebenwirkungen. Es wird bei 18 Patienten in der transdermalen PCA-Gruppe und 23 Patienten in der IV-Morphin-Gruppe die Studie vorzeitig wegen unerträglicher Nebenwirkungen abgebrochen. In Kiel sind die am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen Übelkeit und Erbrechen, Verwirrtheit und Erythem als Hautirritation. In der offenen Studie -007 treten Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Fieber und Juckreiz als die häufigsten Nebenwirkungen auf. Auch zeigt sich in den Placebostudien ein weitaus häufigeres Auftreten von diesen Nebenwirkungen bei den Patienten mit den Fentanylpflastern im Vergleich zu den Kontrollgruppen (z.B. Übelkeit: 37,9 % FEN vs. 21,2 % Placebo).

Ein Patient in der IV-Morphin-Gruppe der Gesamtstudie verstirbt an Hirnmetastasen und einer dadurch bedingten hypertensiven Enzephalopathie. In den klinischen Studien der ALZA Corporation versterben drei Patienten, die mit einer transdermalen PCA behandelt werden. Ein Zusammenhang zwischen Todesursachen und Medikation besteht nicht.

Ein Patient in der IV-Morphin-Gruppe der europäischen Gesamtstudie erleidet eine CRRD mit Bradyproe, einer AF unter 8 Atemzügen/min und einer extensiven Sedierung. Ein weiterer Fall wird in der Studie -007 bei einem IV-PCA-Patienten mit einer AF von 4 Atemzügen/min und mäßiger Sedierung registriert. Dieser Patient erhält Naloxon zur Antagonisierung. Kein Patient mit einer transdermalen PCA erfährt eine CRRD. Zehn transdermale PCA- und 19 IV-Morphin-PCA-Patienten aus der Gesamtstudie haben zeitweise eine Sauerstoffsättigung unter 88 %. In Kiel wie in der Gesamtstudie wird kein starker Abfall der HF und des RR registriert. Bei zwei transdermalen PCA- und neun IV-Morphin-PCA-Patienten aus der Gesamtstudie treten Somnolenz, Verwirrtheit und ZNS Depression auf, sieben Fälle von Hypoxie, Hypo-

ventilation und Apnoe werden in der transdermalen PCA sowie 20 in der IV-Morphin-Gruppe gemeldet, außerdem insgesamt 19 Fälle von Hypotension (7 FEN vs. 12 MOR) und sieben von Urinretention (2 FEN vs. 5 MOR).

In der Gesamtstudie treten pro Gruppe je zehn Fälle von schweren Nebenwirkungen auf. Die meisten davon sind operationsbedingte Komplikationen wie eine postoperative Blutung oder Wundinfektionen (davon zwei in Kiel). Drei schwere Nebenwirkungen in der transdermalen PCA- (je ein Patient mit Hypoxie, Ileus und Konfusion) und vier in der IV-Morphin-PCA-Gruppe (je ein Patient mit Somnolenz, Hypoxie, Hypoventilation und ein Patient mit Somnolenz und Hypoventilation) können durch die Studienmedikation verursacht worden sein. In den früheren internationalen Studien verursacht die Studienmedikation insgesamt 5 der 48 schwerwiegenden Nebenwirkungen.

Bei elf Patienten der Gesamtstudie wird die 'Glasgow Koma Skala' angewendet, da eine Atemfrequenz unter 8 Atemzügen/min und z.T. zusätzliche respiratorische oder cerebrale Nebenwirkungen (Schwindel, Hypoventilation, Somnolenz etc.) registriert werden.

4.6.3. Limitationen der Studie

Bei dieser Studie handelt es sich um eine offene Studie. Um eine doppelblindete Studie durchführen zu können, müsste der Patient aufgefordert werden, bei jeder Anforderung auf den Knopf der IV-PCA-Pumpe sowie zweimal auf die transdermale PCA zu drücken, wobei ein System als Kontrollgruppe dienen würde und nicht aktivierbar wäre. Dies wird vermieden, da schon die Effizienz der transdermalen PCA in den drei Placebo-kontrollierten Studien signifikant dargestellt wird.

Viscusi et al. (2004) kritisieren die fixe Bolusdosis der transdermalen PCA. In den beschriebenen Studien wird allerdings demonstriert, dass die Patienten keine 80 Dosen benötigen und dass die wenigen Patienten, die mehr benötigen, meist Patienten sind, die eine medikamentöse Dauermedikation mit Opioiden erhalten, weshalb bei diesen Patienten eine Behandlung der Schmerz mit einer Basalrate indiziert wäre. Außerdem steigt so das Risiko des Auftretens von Programmierungsfehlern an (Macintyre, 2001).

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird ein neues transdermales Patienten-kontrolliertes Fentanylssystem (IONSYS®) mit der herkömmlichen intravenösen Morphin-PCA bezüglich der Behandlung starker postoperativer Schmerzen verglichen.

In der offenen Studie (FEN-PPA-401) werden in Kiel 20 Patienten durch eine telefonische Randomisierung nach Kontrolle der Ein- und Ausschlusskriterien einer der beiden Behandlungsgruppen zugeordnet. Die Behandlung dauert maximal 72 h, primärer Zielparameter ist die Bewertung durch den Patienten 24 h nach Randomisierung (‘Subject Global Assessment’). Sekundäre Zielparameter sind die Schmerzbewertung durch den Arzt nach 24 h, 48 h und 72 h und den Patienten nach 48 h und 72 h (‘Subject’s and Physician’s Global Treatment Assessment’), die Sicherheit und Verträglichkeit des Systems, der Einfluss auf die Pflege- und Behandlungsabläufe für Schwestern und Physiotherapeuten und die technische Bewertung.

Bei der transdermalen PCA, welche auf den Oberarm oder auf die Brust des Patienten aufgeklebt wird, werden nach Aktivierung durch den Patienten 40 µg Fentanyl mittels Iontophorese übertragen. Die Sperrzeit beträgt 10 min, das System schaltet sich entweder nach 80 Dosen oder nach 24 Stunden von selbst aus. Bei der intravenösen Morphin-PCA werden 2 mg Morphin/Bolus appliziert, die Sperrzeit beträgt 10 min, die maximale Dosis 20 mg/2 h. Nach 24 h wird die Spritze gewechselt.

Im zweiten Teil der Arbeit werden die Ergebnisse in Kiel mit den Ergebnissen der Gesamtstudie verglichen. In Kiel und in der Gesamtstudie bewerten 74,8 %-86,8 % der Patienten mit der transdermalen PCA ihr System als ‘gut’ oder ‘exzellent’, sowie 77,8 %-88,88 % der Patienten mit einer intravenösen Morphin-PCA. Bei einem Patienten in Kiel mit einer transdermalen PCA wird die Studie frühzeitig am zweiten Tag wegen unzureichender Analgesie abgebrochen.

Es zeigen sich keine Unterschiede im Nebenwirkungsprofil bei den Systemen. Übelkeit und Verwirrtheit sind die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen. In zwei Fällen (je ein Patient aus den Studiengruppen) wird die Studie vorzeitig abgebrochen, weil Nebenwirkungen wie Unwohlsein und Verwirrtheit unerträglich erscheinen. Zwei Patienten mit einer transdermalen PCA erleiden Hautirritationen (Erythem). Schwerwiegenden Nebenwirkungen treten bei zwei Patienten auf, bei denen kein Zusammenhang zur Studienmedikation besteht. Eine respiratorische Depression

wird in Kiel nicht festgestellt, in der Gesamtstudie bei einem IV-Morphin-PCA-Patienten.

Sauerstoffsättigung, Herzfrequenz, Atemfrequenz und Blutdruck werden in regelmäßigen Abständen gemessen, ohne relevante Vitalparameterveränderungen zu registrieren. Die NRS-Werte sinken in beiden Gruppen gleichmäßig, ebenfalls die Anforderungsanzahl von Fentanyl- oder Morphinboli. Je sechs Patienten in beiden Studiengruppen benötigen zusätzliche Notfallmedikation (‘Rescue Medication’).

Kein Patient benötigt die maximalen 80 Dosen eines Pflasters. Am Ende einer 24-stündigen Klebezeit kleben von 28 Pflastern zwölf zu über 90 % und sieben werden zusätzlich mit einem Klebeband befestigt. Bei drei Pflastern haben sich die Hydrogelkissen gelockert oder sind heraus gefallen.

Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in der abschließenden Gesamtbewertung (‘Subject-Ease-Of-Care-Questoinnaires’). In der Gesamtstudie wird deutlich, dass die Patienten in den Themenbereichen ‘Mobilität’ und ‘Zufriedenheit mit dem System’ das Pflaster favorisieren.

Die Ergebnisse der Arbeit zur FEN-PPA-Studie in Kiel sowie der Gesamtstudie zeigen, dass das neue transdermale Fentanylsystem der herkömmlichen IV-PCA bezüglich der postoperativen Schmerztherapie nicht unterliegt.

Es wäre denkbar, dass sie bei der Behandlung postoperativer starker Schmerzen in Zukunft mit Erfolg angewendet werden könnte, da sie die Mobilität des Patienten erhöht.

6. Literaturverzeichnis

- (1) Adriaenssens G, Vermeyen KM, Hoffmann VLH, Mertens E, Adriaensen HF. Postoperative analgesia with iv patient-controlled morphine: effect of adding ketamine. *Br J Anaesth.* 1999; 83: 393-6.
- (2) ALZA Corporation. Investigator`s brochure E-TRANS® (fentanyl hcl) systems. 2003; 7. Mountain View CA.
- (3) Ashburn MA, Lind GH, Gillie MH, de Boer AJ, Pace NL, Standley TH. Oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) for the treatment of postoperative pain. *Anesth Analg.* 1993; 76: 377-81.
- (4) Ashburn MA, Love G, Pace NL. Respiratory-related critical events with intravenous patient-controlled analgesia. *Clin J Pain.* 1994; 10: 52-6.
- (5) Austin KL, Strapleton JV, Mather LE. Relationship between blood meperidine concentrations and analgesic response: a preliminary report. *Anesthesiology.* 1980; 53: 460-6.
- (6) Badner NH, Doyle JA, Smith MH, Herrick IA. Effect of varying intravenous patient-controlled analgesia dose and lockout interval while maintaining a constant hourly maximum dose. *J Clin Anesth.* 1996; 8: 382-5.
- (7) Ballantyne JC, Carr DB, Chalmers TC. Postoperative patient-controlled analgesia: meta-analyses of initial randomized control trails. *J Clin Anesth.* 1993; 5: 182-193.
- (8) Baxter AD. Respiratory depression with patient-controlled analgesia. *Can J Anaesth.* 1994; 41: 87-90.
- (9) Benedetti C, Butler S. Section A: Pharmacologic therapy. In: Bonica JJ. *The management of pain, Vol. II.* 1990: 1637-1675, Lea and Febiger, Philadelphia, PA.
- (10) Bornhoevd K, Grond S, van Harten A, Jantzen K, Schwarz S, Treptow-van Lishaut S, Roschinsky M. Safety is at the heart of our research. Folienpräsentation. *Prüfertreffen FEN-PPA-401.* 2004, Düsseldorf-Mettmann.
- (11) Burns JW, Hodsman NB, McLintock TT, Gillies GW, Kenny GN, McArdle CS. The influence of patient characteristics on the requirements for postoperative analgesia. A reassessment using patient-controlled analgesia. *Anaesthesia.* 1989; 44: 2-6.
- (12) Camu F, Van Aken H, Boville JG. Postoperative analgesic effects of three demand-dose sizes of fentanyl administered by patient-controlled analgesia. *Anesth Analg.* 1998; 87: 890-5.
- (13) Caplan RA, Ready B, Oden RV, Matsen FA, Nessly ML, Olsson GL. Transdermal fentanyl for postoperative pain management, a double-blind study. *J Amer Med Assoc.* 1989; 261: 1036-39.

- (14) Cepeda MS, Delgado M, Ponce M, Cruz CA, Carr DB. Equivalent outcomes during postoperative patient-controlled intravenous analgesia with lidocaine plus morphine versus morphine alone. *Anesth Analg*. 1996; 83: 102-6.
- (15) Choiniere M, Grenier R, Paquette C. Patient-controlled analgesia: a double-blind study in burn patients. *Anaesthesia*. 1992; 47: 467-72.
- (16) Choiniere M, Rittenhouse BE, Perreault S, Chartrand D, Rousseau P, Smith B, Pepler C. Efficacy and costs of patient-controlled analgesia versus regularly administered intramuscular opioid therapy. *Anesthesiology*. 1998; 89: 1377-88.
- (17) Christensen ML, Wang WC, Harris SRN, Eades SK, Williams JA. Transdermal fentanyl administration in children and adolescents with sickle cell pain crisis. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1996; 18: 372-6.
- (18) Chumbley GM, Hall GM, Salmon P. Patient-controlled analgesia: an assessment by 200 patients. *Anaesthesia*. 1998; 53: 216-21.
- (19) Dale O, Hjortkjaer R, Kharasch ED. Nasal administration of opioids for pain management in adults. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002; 46: 759-70.
- (20) De Leon-Casasola OA, Parker B, Lema MJ, Harrison P, Massey J. Postoperative epidural bupivacaine-morphine therapy. Experience with 4,227 surgical cancer patients. *Anesthesiology*. 1994; 81: 368-75.
- (21) Dunbar PJ, Buckley P, Garvin JR, Sanders JE, Chapman CR. Use of patient-controlled analgesia for pain control for children receiving bone marrow transplant. *J Pain Symptom Manage*. 1995; 10: 604-11.
- (22) Egbert AM, Parks LH, Short LM, Burnett ML. Randomized trial of postoperative patient-controlled analgesia vs intramuscular narcotics in frail elderly men. *Arch Intern Med*. 1990; 150: 1897-903.
- (23) Etches RC. Respiratory depression associated with patient-controlled analgesia: a review of eight cases. *Can J Anaesth*. 1994; 41: 87-90.
- (24) Evans JM, Rosen M, MacCarthy J, Hogg MI. Apparatus for patient-controlled administration of intravenous narcotics during labour. *Lancet*. 1976; 1: 17-8.
- (25) Filliol D, Ghosland S, Chluba J, Martin M, Matthes HW, Simonin F, Beford K, Gaverieux-Ruff C, Dierich A, LeMeur M, Valverde O, Maldonado R, Kieffer BL. Mice deficient for delta- and mu-opioid receptors exhibit opposing alterations of emotional responses. *Nature genetics*. 2000; 25: 195-200.
- (26) Filos KS, Lehmann KA. Current concepts and practice in postoperative pain management: need for a change? *Eur Surg Res*. 1999; 31: 97-107.
- (27) Fleming BM, Coombs DW. A survey of complications documented in a quality-control analysis of patient-controlled analgesia in the postoperative patient. *J Pain Symptom Manage*. 1992; 7: 463-9.

- (28) Forrest WH Jr., Smethurst PWR, Kienitz ME. Selfadministration of intravenous analgesics. *Anesthesiology*. 1970; 33: 363-5.
- (29) Forst J, Wolff S, Thamm P, Forst R. Pain therapy following joint replacement. A randomized study of patient-controlled analgesia versus conventional pain therapy. *Arch Orthop Trauma Surg*. 1999; 119: 267-270.
- (30) Gan TJ. Postoperative nausea and vomiting-can it be eliminated? *JAMA*. 2002; 287: 1233-6.
- (31) Gan TJ, Meyer T, Apfel CC, Chung F, Davis PJ, Eubanks S, Kovac A, Philip BK, Sessler DI, Temo J, Tramer MR, Watcha M. Consensus guidelines for managing postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*. 2003; 97: 62-71.
- (32) Gil KM, Ginsberg B, Muir M, Sykes D, Williams DA. Patient-controlled analgesia in postoperative pain: the relation of psychological factors to pain and analgesic use. *Clin J Pain*. 1990; 6: 137-42.
- (33) Ginsberg B, Gil KM, Muir M, Sullivan F, Williams DA, Glass PS. The influence of lockout intervals and drug selection on patient-controlled analgesia following gynaecological surgery. *Pain*. 1995; 62: 95-100.
- (34) Grass JA. Patient-controlled analgesia. *Anaesth Analg*. 2005; 101: 44-61.
- (35) Guideline for good clinical practice, ICH Topic E6 (R1), Step 5, CPMP/ICH/135/95. Juli 2002, EMEA, 7 Westferry Circus, Canary Wharf, E14 4HB, London, UK
- (36) Haberer JP, Schöffler P, Couderc E, Duvaldestin P. Fentanyl pharmacokinetics in anaesthetized patient with cirrhosis. *Br J Anaesth*. 1982; 54: 1267-70.
- (37) Hill RP, Lubarsky DA, Philips-Bute B, Fortney JT, Creed MR, Glass PS, Gan TJ. Cost-effectiveness of prophylactic antiemetic therapy with ondansetron, droperidol, or placebo. *Anesthesiology*. 2000; 92: 958-67.
- (38) Hug, CC, Murphy, MR. Tissue redistribution of fentanyl and termination of its effects in rats. *Anesthesiology*. 1981; 55: 369-375.
- (39) Illes P, Jurna I, Kaefer V, Resch K. Analgetika und Antiphlogistika. In: Forth W, Henschler D, Rummel W, Starke K. *Pharmakologie und Toxikologie*. 1996; 7: 201-25, Spektrum, Heidelberg/Berlin/Oxford.
- (40) Inturrisi CE. Clinical pharmacology of opioids for pain. *The clinical Journal of Pain*. 2002; 18: 3-13.
- (41) Janssen-Cilag GmbH. Beipackzettel des Durogesic® Membranpflasters. 1995, Neuss.
- (42) Janssen-Cilag GmbH. Clinical trial protocol. Comparison of transdermal fentanyl pca and iv morphine pca in the management of postoperative pain control, protocol FEN-PPA-401 phase 3b. 2003, Neuss.

- (43) Janssen-Cilag EMEA. Grond S. Signature of responsible medical officer. Abbreviated clinical study report. Comparison of transdermal fentanyl pca and iv morphine pca in the management of postoperative pain control, protocol FEN-PPA-401 phase 3b. 2005, 8-13, Halle.
- (44) Keita H, Geachan N, Dahmani S, Couderc E, Armand C, Quazza M, Mantz J, Desmots JM. Comparison between patient-controlled analgesia and subcutaneous morphine in elderly patients after total hip replacement. *Br J Anaesth.* 2003; 90: 53-7.
- (45) Kluger MT, Owen H. Patients`expectations of patient-controlled analgesia. *Anaesthesie.* 1990; 45: 1072-4.
- (46) Lehmann KA, Weski C, Hunger L, Heinrich L, Heinrich C, Daub D. Biotransformation von Fentanyl. 2. Akute Arzneimittelinteraktionen-Untersuchungen bei Ratte und Mensch. *Anaesthesist.* 1982; 31: 221-227.
- (47) Liu SS, Allen HW, Olssen GL. Patient-controlled epidural analgesia with bupivacaine and fentanyl on hospital, wards: prospective experience with 1.0303 surgical patients. *Anesthesiology.* 1998; 88: 688-95.
- (48) Lynch EP, Lazor MA, Gellis JE, Orav J, Goldman L, Marcantonio ER. The impact of postoperative pain on the development of postoperative delirium. *Anesth Analg.* 1998; 86: 781-5.
- (49) Macintyre PE. Safety and efficacy of patient-controlled analgesia. *Br J Anaesth.* 2001; 87: 36-46.
- (50) Macintyre PE, Jarvis DA. Age is the best predictor of postoperative morphine requirements. *Pain.* 1996; 64: 357-64.
- (51) Mathes LE. Clinical pharmacokinetics of fentanyl and its newer derivatives. *Clin Pharm.* 1983; 8: 422-446.
- (52) Matthes HW, Maldonado R, Simonin F, Valverde O, Slowe S, Kitchen I, Beford K, Dierich A, LeMeur M, Dolle P, Tzavara E, Hanoune J, Roques BP, Kieffer BL. Loss of morphin-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the micron-opioid-receptor gene. *Nature.* 1996; 383: 759-760.
- (53) McKenzie R, Uy NTL, Riley TJ, Hamilton DL. Droperidol/Ondansetron combination controls nausea and vomiting after tubal banding. *Anesth Analg.* 1996; 83: 1218-22.
- (54) Michaloudis D, Petru A, Bakos P, Chatzimichali A, Kafkalaki K, Papaioannou A, Zeaki M, Flossos A. Continuous spinal anaesthesia/analgesia for the perioperative management of high-risk patients. *Eur J Anaesthesiol.* 2000; 17: 239-47.
- (55) Muschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Schäfer-Korting M. Analgetika. In: Muschler Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. 2001; 8: 205-67, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.

(56) Myles PS, Buckland MR, Cannon GB, Bujor MA, Langley M, Breaden A, Salamonsen RF, Davis BB. Comparison of patient-controlled analgesia and nurse-controlled infusion analgesia after cardiac surgery. *Anaesth Intensiv Care*. 1994; 22: 672-8.

(57) Olkkola KT, Palkama VJ, Neuvonen PJ. Ritonavir's role in reducing fentanyl clearance and prolonging its half-life. *Anesthesiology*. 1999; 91: 691-685.

(58) Osbourne RJ, Joel SP, Slevin ML. Morphine intoxication in renal failure: the role of morphine-6-glucuronide. *BMJ*. 1986; 292: 1548-9.

(59) Owen H, Mather LE, Rowley K. The development and clinical use of patient-controlled analgesia. *Anaesth Intensive Care*. 1988; 16: 437-47.

(60) Owen H, Plummer JL, Armstrong I, Mather LE, Cousins MJ. Variables of patient-controlled analgesia. 1. Bolus size. *Anaesthesia*. 1989; 44: 7-10.

(61) Owen JA, Sitar DS, Berger L, Brownell L, Duke PC, Mitenko PA. Age-related morphine kinetics. *Clin Pharmacol Therap*. 1983; 34, 364-368.

(62) Parker RK, Holtmann B, White PF. Patient-controlled analgesia. Does a concurrent opioid infusion improve pain management after surgery? *JAMA*. 1991; 266: 1947-52.

(63) Parker RK, Holtmann B, White PF. Effects of a nighttime opioid infusion with PCA therapy on patient comfort and analgesic requirements after abdominal hysterectomy. *Anesthesiology*. 1992; 76: 362-7.

(64) Pettersson PH, Lindskog EA, Owall A. Patient-controlled versus nurse-controlled pain treatment after coronary artery bypass surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2000; 44: 43-7.

(65) Rapp SE, Ready LB, Nessly ML. Acute pain management in patients with prior opioid consumption: a case-controlled retrospective review. *Pain*. 1995; 61: 195-201.

(66) Rawal N, Allvin R, Axelsson K, Hallen J, Ekbach G, Ahlsson T, Amilon A. Patient-controlled regional analgesia (PCRA) at home: controlled comparison between bupivacaine and ropivacaine brachial plexus analgesia. *Anesthesiology*. 2002; 96: 1290-6.

(67) Ready LB, Looper KA, Nessly M, Wild L. Postoperative epidural morphine is safe on surgical wards. *Anesthesiology*. 1991; 75: 452-6.

(68) Rundshagen I, Kochs E, Standl Th, Schnabel K, Schulte am Esch J. Subarachnoid and intravenous PCA versus bolus administration for postoperative pain relief in orthopaedic patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1998; 42: 1215-1221.

(69) Schug SA, Torrie JJ. Safety assessment of postoperative pain management by an acute pain service. *Pain*. 1993; 55: 387-91.

(70) Scott DA, Beilby DS, Mc Clymont C. Postoperative analgesia using epidural infusions of fentanyl with bupivacaine. A prospective analysis of 1.014 patients. *Anesthesiology*. 1995; 83: 727-37.

(71) Sechzer PH. Objective measurement of pain. *Anesthesiology*. 1968; 29: 209-10.

(72) Sechzer PH. Studies in pain with the analgetic-demand system. *Anesth Analg*. 1971; 50: 1-10.

(73) Sharma SK, Sidawi JE, Ramin SM, Lucas MJ, Leveno KJ, Cunningham FG. Cesarean delivery: a randomized trial of epidural versus patient-controlled meperidine analgesia during labor. *Anesthesiology*. 1997; 87: 487-94.

(74) Sidebotham D, Dijkhuizen MR, Schug SA. The safety and utilization of patient-controlled analgesia. *J Pain Symptom Manage*. 1997; 14: 202-9.

(75) Silvasti M, Rosenberg P, Seppala T, Svartling N, Pitkanen M. Comparison of analgesic efficacy of oxycodone and morphine in postoperative intravenous patient-controlled analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1998; 42: 576- 580.

(76) SIMS Graseby Limited. Spritzenpumpe PCA 3300, Gebrauchsanweisung. 1998, Watford, England.

(77) Streisand JB, Varvel JR, Stanski DR, LeMaire L, Ashburn MA, Hague BI, Tarver SD, Stanley TH. Absorption and bioavailability of oral transmucosal fentanyl citrate. *Anesthesiology*. 1991; 75: 223-229.

(78) Turner G, Blake D, Buckland M, Chambley D, Dawson P, Goodchild C, Mezzatesta J, Scott D, Sultana A, Walker S, Hendrata M, Mooney P, Armstrong M. Continuous extradural infusion of ropivacaine for prevention of postoperative pain after major orthopaedic surgery. *Br J Anaesth*. 1996; 76: 606-10.

(79) Upton RN, Semple TJ, Macintyre PE. Pharmacokinetic optimisation of opioid treatment in acute therapy. *Clin Pharmacokinet*. 1997; 33: 225-44.

(80) Vanier MC, Labrecque G, Lepage-Savary D, Poulin E, Provencher L, Lamontagne C. Comparison of hydromorphone continuous subcutaneous infusion and basal rate subcutaneous infusion plus pca in cancer pain: a pilot study. *Pain*. 1993; 53: 27-32.

(81) Varvel JR, Shafer SL, Hwang SS, Coen PA, Stanski DR. Absorption characteristics of transdermally administered fentanyl. *Anesthesiology*. 1989; 70: 928-934.

(82) Vicente KJ, Kada-Bekhaled K, Hillel G, Cassano A, Orser BA. Programming errors contribute to death from patient-controlled analgesia: case report and estimate of probability. *Can J Anaesth*. 2003; 50: 328-32.

(83) Viscusi ER, Reynolds L, Chung F, Atkinson LE, Khanna S. Patient-controlled transdermal fentanyl hydrochloride vs intravenous morphine pump for postoperative pain. A randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 291: 1333-1341.

(84) Walder B, Schafer M, Henzi I, Tramer MR. Efficacy and safety of patient-controlled opioid analgesia for acute postoperative pain. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2001; 45: 795-804.

(85) Weller R, Rosenblum M, Conard P, Gross JB. Comparison of epidural and patient-controlled intravenous morphine following joint replacement surgery. *Can J Anaesth.* 1991; 38: 582-6.

(86) Weltärztebund, Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki. Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen. Verabschiedet von der 18. Generalversammlung des Weltärztebundes, 1964/1975, Helsinki, Finnland/Tokio, Japan.

(87) Woodhouse A, Hobbes AF, Mather LE, Gibson M. A comparison of morphine, pethidine and fentanyl in the postsurgical patient-controlled analgesia environment. *Pain.* 1996; 64: 115-21.

(88) Woodhouse A, Ward ME, Mather LE. Intra-subject variability in post-operative patient-controlled analgesia (PCA): is the patient equally satisfied with morphine, pethidine and fentanyl? *Pain.* 1999; 80: 545-53.

Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Peter Tonner für die Überlassung des interessanten Themas und Herrn Professor Dr. Jens Scholz für die Übernahme und Betreuung dieser Arbeit, dessen angenehme und kooperative Atmosphäre diese Arbeit jederzeit begleitet hat.

Frau Dr. Christina Ohlendorf sei herzlich für die tatkräftige Unterstützung und Hilfsbereitschaft bei der Betreuung der Studienpatienten und bei der Dokumentation der Studienergebnisse, sowie für die zahlreichen wissenschaftlichen Anregungen und Ideen gedankt.

Einen wichtigen Beitrag zum Gelingen der Arbeit haben darüber hinaus die Schwestern und Pfleger der Anästhesiologie, insbesondere bei der Betreuung der Studienpatienten im Aufwachraum, sowie die Schwestern und Pfleger der chirurgischen und urologischen Stationen und der Intensivstation, die sehr kooperativ an der Durchführung der Studie teilnahmen.

Der Dipl.-Chemikerin Kristina Jantzen von Janssen-Cilag und allen weiteren Mitarbeitern der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin möchte ich für ihre Unterstützung danken.

Frau Stefanie Michaelis danke ich für die statistischen Anregungen und für das aufmerksame Korrekturlesen und Frau Caroline Wernerowski für die Hilfe bei der Erstellung der Graphiken.

Lebenslauf

Name: Agnes Caroline Wernerowski
Geburtsdatum: 27.11.1981
Geburtsort: Gdingen/Polen

Schulbildung:

1987-1991: Grundschule an der Alfred-Faust Str., Bremen
1991-1993: Orientierungsstufe Obervieland, Bremen
1993-2001: Gymnasium Obervieland, Bremen
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Studium:

10/2001-6/2008: Medizinstudium, Christian-Albrecht-Universität zu Kiel
8/2003: Physikum (1. Staatsexamen)
6/2008: 2. Staatsexamen

Praktisches Jahr:

Gynäkologie: Kantonsspital Baden, Schweiz
 Kreis Krankenhaus Rendsburg
Chirurgie: Universitätsklinikum Kiel
Innere Medizin: Städtisches Krankenhaus, Kiel

Beruf:

Seit 11/08: Assistenzärztin der Gynäkologie, KH Links der Weser,
Bremen

