

Aus der
Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin

Beobachtungsstudie zu Analgesie und Kosteneffizienz von
Schmerzpumpen (Zalviso® und PCA-Spritzenpumpe) nach
urogenitalen Eingriffen unter klinischen Alltagsbedingungen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Fabian Kreß

2024

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. C. Grasshoff

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. B. Amend

Tag der Disputation: 05.06.2024

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
<u>1. EINLEITUNG</u>	<u>7</u>
1.1. KONSEQUENZEN UNBEHANDELTEN POSTOPERATIVER SCHMERZZUSTÄNDE	7
1.2. SCHMERZERFASSUNG MITTELS NRS	8
1.3. SCHWIERIGKEIT DER POSTOPERATIVEN SCHMERZTHERAPIE.....	9
1.4. HINTERGRUND.....	10
1.5. STUDIENZIELE	12
1.5.1. PRIMÄRE STUDIENZIELE	13
1.5.2. SEKUNDÄRE STUDIENZIELE	13
<u>2. MATERIAL UND METHODEN.....</u>	<u>14</u>
2.1. PATIENTEN KONTROLLIERTE ANALGESIE	14
2.2. INTRAVENÖSE PCA-PUMPE	14
2.3. PHARMAKOKINETIK PIRITRAMID	15
2.4. ZALVISO®	16
2.5. PHARMAKOKINETIK SUFENTANIL SUBLINGUAL	18
2.6. BERECHNUNGSFORMEL ÄQUIVALENZDOSIS	19
2.7. STUDIENPOPULATION UND STUDIENABLAUF.....	20
2.8. MEDIZINPRODUKTE.....	22
2.9. SCHRITZÄHLER.....	22
2.10. SCHMERZDOKUMENTATIONSSYSTEM MEDLINQ®	23
2.11. ÖKONOMISCHE BETRACHTUNG	23
2.12. DATENSCHUTZ UND ETHIKANTRAG (DATENERFASSUNG, -AUSWERTUNG, -WEITERGABE)	24
2.13. AUSWAHL DES BEOBACHTUNGSZEITRAUMES FÜR DIE PARAMETER MOBILITÄT UND QUALITÄT DER ANALGESIE.....	25
2.14. STATISTIK	26
<u>3. ERGEBNISSE.....</u>	<u>27</u>
3.1. FLUSSDIAGRAMM STUDIENPOPULATION	27
3.2. DESKRIPTIVE STATISTIK	28
3.2.1. DEMOGRAPHISCH DESKRIPTIVE STATISTIK DER UNTERSUCHUNGSGRUPPEN	28
3.2.1.1. Alter.....	28
3.2.1.2. Geschlechterverteilung.....	29
3.2.1.2. Body-Mass-Index.....	30
3.2.1.3. Operationstechnik.....	31
3.2.1.4. Verteilung minimalinvasiv vs. offen chirurgische Operationsverfahren	31
3.3. DESKRIPTIVE STATISTIK DES PRIMÄREN STUDIENZIELES „ERFASSUNG DER ANALGETISCHEN QUALITÄT“	33
3.3.1. VERGLEICH DER SCHMERZSCORES	33

3.3.1.1 Vergleich der Schmerzscores der Zalviso® Gruppe in Ruhe und Bewegung	33
3.3.1.2 Vergleich der Schmerzscores in der Zalviso® Gruppe nach offen chirurgischen vs. laparoskopischen Operationsverfahren	34
3.3.1.3. Vergleich der Schmerzscores der i.v. PCA Gruppe in Ruhe und Bewegung	35
3.3.1.4. Vergleich der Schmerzscores der i.v. PCA-Gruppe nach offen chirurgischen vs. laparoskopischen Operationsverfahren	35
3.3.2.Wunsch nach mehr Schmerzmedikation	36
3.3.3. DESKRIPTIVE STATISTIK DER MOBILITÄT	38
3.3.3.1. MOBILITÄTSANALYSE DER PATIENTEN MIT ZALVISO®-ANALGESIE SYSTEM UND I.V. PCA	38
3.3.3.2. Subgruppenvergleich offen vs. laparoskopisch operierter Patienten mit dem Zalviso® System	39
3.3.3.3. Subgruppenvergleich offen vs. laparoskopisch operierter i.v. PCA-Patienten.....	40
3.4. SEKUNDÄRE STUDIENZIELE	41
3.4.1. VERGLEICH DES ANALGETIKA VERBRAUCHS	41
3.4.1.1. Subgruppenvergleich der Analgetika Boli der Zalviso® Gruppe nach Operationsverfahren offen chirurgisch vs. laparoskopisch	42
3.4.1.2. Subgruppenvergleich der Analgetika Boli der i.v. PCA-Gruppe nach Operationsverfahren offen chirurgisch vs. laparoskopisch	43
3.4.1.3. Vergleich der applizierten Analgetika unter Berücksichtigung der analgetischen Potenz	44
3.4.1.4. Korrelationsvergleich der Morphinäquivalenzdosis und des BMI	45
3.4.1.5 Unerwünschte Arzneimittel Wirkung beider Studiengruppen	47
3.4.2. DESKRIPTIVE STATISTIK DER ZUFRIEDENHEIT IN SCHULNOTEN	47
3.4.3. DESKRIPTIVE STATISTIK DER UNZUFRIEDENHEIT IN SCHULNOTEN.....	49
3.4.4. ÖKONOMISCHE BETRACHTUNG	49
3.5. STATISTISCHER VERGLEICH	50
3.6. PRIMÄRZIELE	50
3.6.1. STATISCHER VERGLEICH DER SCHMERZSCORES	50
3.6.1.1. Vergleich der Schmerzzustände beider Studiengruppen	50
3.6.1.2. Vergleich der Schmerzzustände nach NRS unter Betrachtung der Operationstechnik minimalinvasiv und offen chirurgisch	52
3.6.2. STATISTISCHER VERGLEICH DES WUNSCHES NACH MEHR SCHMERZMEDIKATION.....	56
3.6.3 STATISTISCHER VERGLEICH DER MOBILITÄT	57
3.6.3.2 VERGLEICH DER MOBILITÄT DER PATIENTEN POSTOPERATIV BEI PATIENTEN MIT ZALVISO®-ANALGESIESYSTEM UND I.V. PCA	57
3.6.3.2. Statistischer Subgruppenvergleich der Mobilität der Zalviso® Gruppe untergliedert nach Operationsverfahren offen chirurgisch vs. laparoskopisch	57
3.6.3.3. Statistischer Subgruppenvergleich der Mobilität der i.v. PCA-Gruppe untergliedert nach Operationsverfahren offen chirurgisch vs. laparoskopisch	58
3.7. SEKUNDÄRE STUDIENZIELE	58
3.7.1. STATISTISCHER VERGLEICH DES OPIAT VERBRAUCHES	58
3.7.1.1. Anzahl selbst applizierter Analgetika Dosen.....	58
3.7.1.2. Statistischer Subgruppenvergleich der Analgetika Boli der Zalviso® Gruppe nach Operationsverfahren offen chirurgisch vs. laparoskopisch	59
3.7.1.3. Statistischer Subgruppenvergleich der Analgetika Boli der i.v. PCA-Gruppe nach Operationsverfahren offen chirurgisch vs. laparoskopisch	60

3.7.1.4. Statistischer Vergleich der Morphinäquivalenzdosis beider Studiengruppen	60
3.7.1.5. Statistischer Vergleich der Korrelation des BMI und des Morphinverbrauchs	61
3.7.2. STATISTISCHER VERGLEICH DER BEWERTUNG DER ANALGESIE IN SCHULNOTEN	62
<u>4. DISKUSSION.....</u>	<u>63</u>
4.1. PARAMETER UND PROZESS DER DATENERHEBUNG.....	63
4.2. DISKUSSION DER HAUPTERGEBNISSE	67
4.2.1. QUALITÄT DER ANALGESIE.....	67
4.2.2. UNTERSCHIED DES WUNSCHES NACH MEHR SCHMERZMEDIKATION.....	69
4.2.3. Unterschied der postoperativen Mobilität	70
VERMUTLICH IST HIER DIE DIE STUDIENPOWER NICHT GROSS GENUG, UM EINEN VORTEIL FÜR DIE LAPAROSKOPISCHE TECHNIK HERAUSZUARBEITEN. EINE WESENTLICHE UND WAHRSCHEINLICHE EINFLUSSVARIABLE IN DIESEM KONTEXT IST, DASS PATIENTEN MOBILITÄT POSTOPERATIV NICHT AUS EIGENEM ANTRIEB UND SELBSTÄNDIG VORANTREIBEN, WEIL ES SICH MÜHSAM GESTALTET ODER DIE UNTERSTÜTZUNG DER PHYSIOTHERAPIE ODER PFLEGE ERWARTET WIRD UND DAS TROTZ SCHMERZÄRMERER OPERATIONSVERFAHREN.	71
4.3. DISKUSSION DER SEKUNDÄREN STUDIENZIELE.....	72
4.3.1. UNTERSCHIEDE DES OPIOID VERBRAUCHS.....	72
4.3.2. UNTERSCHIEDE DER ZUFRIEDENHEIT	73
4.4. UNTERSCHIEDE BEZÜGLICH DER NEBENWIRKUNG ÜBELKEIT.....	74
4.4. AUSBLICK	75
<u>5. ZUSAMMENFASSUNG</u>	<u>76</u>
<u>6. LITERATURVERZEICHNIS</u>	<u>78</u>
<u>7. ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....</u>	<u>82</u>
<u>7. TABELLENVERZEICHNIS</u>	<u>84</u>
<u>8. ERKLÄRUNGEN ZUM EIGENANTEIL</u>	<u>96</u>
<u>9. VERÖFFENTLICHUNG/POSTERPRÄSENTATION</u>	<u>97</u>
<u>10. DANKSAGUNG</u>	<u>97</u>

Abkürzungsverzeichnis

ARAS	aufsteigenden retikulären aktivierenden System
VAS	Visuelle Analog Skala
NRS	Numerische Rating Skala
SOP	Standard Operating Procedure
PCA	Patient controlled analgesia
UKT	Universitätsklinikum Tübingen
i.v.	intravenös
MEAC	minimale effektive analgetische Konzentration
EU	Europäische Union
SSTS	Sufentanil sublingual tablet system
MPG	Medizin Produkte Gesetz
MTS	Medizin Technisches Servicezentrum
GPS	Global Positioning System
WLAN	Wireless local area network
IT	Informationstechnik
POD	Postoperative day
n	Anzahl
M	Median
UAW	unerwünschte Arzneimittel Wirkung
BMI	Body Mass Index
IQR	Interquartilen Ratio
s.l.	sublingual

1. Einleitung

1.1. Konsequenzen unbehandelter postoperativer Schmerzzustände

In dieser Arbeit wird die postoperative Schmerzbehandlung bei urologisch operierten Patienten mittels intravenöser und sublingualer Analgetikaapplikation untersucht und verglichen.

Die Schmerzerkennung sowie die adäquate Therapie von Schmerzzuständen waren Haupthindernisse bei der Entwicklung und Verbreitung operativer Heilmethoden. Erst mit den Fortschritten im Bereich der Anästhesie und Schmerztherapie wurden große und kurative operative Eingriffe risikoarm möglich.

Postoperative Schmerzzustände bedeuten für den Organismus Stress.

Nach Operationen stellt sich im Körper der sogenannte Postaggressionsstoffwechsel ein. Dieser beschreibt einen intensivierten Metabolismus beispielsweise nach großem Traumen, Verbrennungen, Infektionen oder Operationen.

Neben einem erhöhtem Sympathikotonus werden durch eine Dysregulation des Hypothalamus-Hypophysen Systems verstärkt neuroendokrine Hormone und Zytokine ausgeschüttet (u.a. Cortisol, Katecholamine, Glukagon, ADH, Aldosteron). Diese katabole Stoffwechsellage durch gesteigerte Lipolyse, Gluconeogenese und Betaoxidation führt zu einem gesteigertem O₂ Verbrauch sowie einer azidotischen Stoffwechsellage. Durch diese endokrin bedingten Veränderungen wird die Sympathikusaktivität gesteigert, welche das kardiovaskuläre System in Anspruch nimmt und zu einer Minderung der Perfusion im Organismus führt.

Diese Minderperfusion erhöht das Risiko von Magen-Darm-Atonie, paralytischem Ileus, gesteigerter Thrombozytenaggregation sowie Schwächung des Immunsystems.

Die erhöhte Sympathikusaktivität erhöht die Herzfrequenz, Inotropie, das Schlagvolumen sowie den peripheren Gefäßwiderstand mit Blutdruckanstieg. Dies stellt speziell für Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen ein erhebliches Risiko dar.

Hat ein Patient postoperativ Schmerzen, so verschlechtert sich die Lungenfunktion, denn durch oberflächliche Atmung sowie das schmerzbedingte Unterlassen des Abhustens von pulmonalem Sekret, wird die Ausbildung von Atelektasen und Pneumonien befördert.(R. Rossaint, 2012)

Hier setzt die suffiziente individuell gestaltete Schmerztherapie an. Sie reduziert die schmerzbedingte Atelemeinschränkung und dadurch das Risiko pulmonaler Infektionen, erleichtert die Mobilisation und im Zuge dessen die Magen-Darmpassage und damit insgesamt die Auswirkungen des Postaggressionsstoffwechsel auf die Organfunktionen. Dies führt zur Senkung der perioperativen Morbidität und Mortalität.

(Schulte am Esch J, 2011)

Neben den medizinischen Gründen für eine adäquate Schmerzbehandlung, gibt es das ethische Argument. Starke Schmerzen sind emotional belastend und können dadurch die Salutogenese behindern.

1.2. Schmerzerfassung mittels NRS

Schmerzen werden individuell empfunden und zum Ausdruck gebracht. Deshalb ist es für Therapeuten schwer, sie messbar und vergleichbar zu machen. Vegetative Anzeichen wie Tachykardie, Hypertonie, Schweißausbrüche und Unruhe sind nicht spezifisch für das Schmerzgeschehen, sondern können auch andere Ursachen haben. Umgekehrt sind physiologische Kreislauf- und Respirationparameter keine Indikatoren für Schmerzlosigkeit. Als Methode zur Erfassung der Schmerzintensität hat sich deshalb die Selbsteinschätzung des Patienten – und die Fremdeinschätzung durch Pflege und Behandler durchgesetzt. Um dies einheitlich zu dokumentieren, wurden Schmerzskaletwickelt. Am bekanntesten sind die VAS (Visuelle Analogskala) und die NRS (Numerische Ratingskala). Beide Skalen enthalten Zahlenwerte von 0 bis 10 oder eine stufenlos kodierte Farbskala. Sie sind validiert, aber dennoch beeinflussbar

durch individuelle Faktoren wie Alter, Geschlecht und psychische Belastung. (Gagliese and Melzack, 1997)

Der Zahlenwert 0 bedeutet am Zeitpunkt der Befragung Schmerzfreiheit, 10 bedeutet „maximal vorstellbare Schmerzen“. (Thong et al., 2018)

Ziel der postoperativen Schmerzbehandlung ist nicht Schmerzfreiheit, sondern eine Analgesie, welche sympathikotone Kreislaufreaktionen vermeidet und schmerzarme Atmung, Mobilisationsübungen und annähernd störungsfreien Schlaf ermöglichen soll. Empfohlen werden Werte der NRS in Ruhe kleiner gleich 3, bzw. bei Belastung kleiner gleich 5. Höhere NRS-Werte stellen eine Indikation für eine analgetische Therapie dar. (Rossaint, 2019)

1.3. Schwierigkeit der postoperativen Schmerztherapie

Nach chirurgischen Eingriffen sind alle Patienten unweigerlich postoperativen Schmerzzuständen ausgesetzt.

Obwohl es für die Akutschmerzbehandlung inzwischen Algorithmen durch die Fachgesellschaften für Anästhesie gibt und SOP's als Handlungsanweisungen in den Kliniken vorliegen, gibt es Defizite in der Umsetzung. Auch die erst kürzlich durch den Gemeinsamen Bundesausschuss, als höchstes Gremium der Selbstverwaltung im Gesundheitswesen der Bundesrepublik, festgelegten und verpflichtenden Qualitätsparameter zur Durchführungsverantwortung adäquater postoperativer Schmerztherapie haben daran nur wenig geändert. (Marini, 2020)

Das hat verschiedene Gründe. So gibt es häufig Probleme bei der Umsetzung der Schmerzerfassung, Verfügbarkeit und Durchführung analgetischer Konzepte im Stationsalltag. Fehlende ärztliche Erfahrung in der Schmerzbehandlung und die Angst vor potenziellen Nebenwirkungen der Analgetika sind zusätzlich Barrieren. (Coluzzi et al., 2017, Marini, 2020)

Außerdem bestehen beim medizinischen Personal oft unzureichende Kenntnisse bezüglich der Applikationsformen sowie Wechselwirkungen mit anderen pharmakologischen Substanzen. (Angster, 2018)

Von Seiten des Patienten sind es individuelle Ängste, z.B. vor Nebenwirkungen und Suchtentwicklung und das fehlende Verständnis für die medizinische Bedeutung der postoperativen Schmerzbehandlung. Diese Verunsicherung führt dazu, dass die Analgetika vom Patienten nur sparsam eingefordert und eingenommen werden. Außerdem stellt der Schmerzscore (NRS) eine abstrakte Skala für die meisten Patienten dar. (Benhamou, 1998) Viele kommen nach einer Operation erstmalig mit diesem Score in Kontakt. Maximal- und Minimalwert können vom Patienten nur sehr schwer eingeschätzt werden.

Um diese Probleme lösbar zu machen und die Schmerzbehandlung zu individualisieren, wurde 1971 die erste Patient-controlled Analgesia (PCA) entwickelt. (Sechzer, 1971)

1.4. Hintergrund

Für die postoperative Schmerzbehandlung am Universitätsklinikum Tübingen gibt es Stufenschemata zur Basistherapie schwacher, geringer, mittelstarker und starker Schmerzen, welche auch eine zusätzliche Bedarfsmedikation festlegen.

Die postoperative Schmerztherapie nach urologischen Eingriffen ohne Regionalanästhesie basiert auf einer SOP, in der für drei Patientengruppen, abhängig von der jeweiligen Operation, Behandlungsstufen von 1 bis 4, entsprechend dem erwartetem Schmerzzustand festgelegt sind.

Die Stufe 3 der SOP, Patienten mit mäßig starken Schmerzen, sieht die Versorgung der Patienten mit einer programmierbaren PCA-Spritzenpumpe vor. Hier hat der Patient die Möglichkeit über einen „Bolusgeber“ eine fixierte Dosis sich selbst über eine liegende Verweilkanüle zu injizieren. Die Pumpenprogrammierung erfolgt vom Anästhesisten, die Überwachung der Therapie durch den Akutschmerzdienst der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin. Die Entscheidung, ob ein Patient eine solche

Spritzenpumpe erhält, trifft der betreuende Anästhesist. Niereneingriffe zählen zu den Eingriffen, die mit mittelgradig starken Schmerzen einhergehen. Die oben genannte SOP sieht für diese Patienten eine i.v. PCA-Pumpe vor.

Die operative Schmerztherapie mittels i.v. PCA-Pumpe kann auf eine jahrelange Anwendung mit hoher Patientenzufriedenheit zurückblicken.(Ballantyne et al., 1993)

PCA-Pumpen gelten inzwischen als Goldstandard der postoperativen Schmerztherapie. ((DIVS), 2007). Mc Nicol et al untermauerten in ihrer Arbeit, dass die postoperative Analgesie mittels PCA-Therapie effektiver ist als die Standardtherapie durch das Pflegepersonal. Neben einer reduzierten Schmerzintensität in der VAS wird eine höhere Patientenzufriedenheit deutlich. (McNicol et al., 2015)

Die Zufriedenheit eines Patienten mit seiner Schmerzbehandlung hängt in einem hohen Maße vom Informationsstand und der Beteiligung an therapie relevanten Entscheidungen mitwirken zu können ab. Da der Patient ohne Rücksprache mit medizinischem Personal seine Schmerzen durch Gabe eines Analgetikabolus reduzieren kann, erzeugen PCA-Pumpen bei Patienten Selbstwirksamkeit und eine hohe Zufriedenheit. (Lehmann et al., 1985) (Kaiser et al., 2016)

Neben diesen positiven Aspekten gibt es auch Probleme bei der Therapie mit intravenösen PCA-Pumpen.

Sie erfordern einen sicheren intravenösen Zugang, der ein zusätzliches Infektionsrisiko birgt. Bei der Programmierung der Pumpe können Fehler mit potenziell fatalen Überdosierungen entstehen. (Panchal et al., 2007, Webster et al., 2015) Dazu gehören zum Beispiel Verwechslungen von Opioiden, fehlerhafte Befüllung und Programmierung.

Mangelnde Erfahrung sowie Ablenkung des Personals erhöhen die Fehlerquote.(Hicks et al., 2008)

Ein intravenöser Zugang mit permanenter Infusionsleitung ist außerdem für den Patienten ein Mobilisationshindernis. Durch körperliche Bewegung kommt es unvermeidlich zu Bewegungen am i.v. Zugang, was dem Patienten Schmerzen bereiten

kann und die gewünschte Mobilisation vermeidet. Außerdem muss der Patient, seine i.v. Pumpe bei der Mobilisation mit dem Infusionsständer transportieren. Dies erhöht die Sturzgefahr.

Sollte der einliegende intravenöse Zugang im Laufe der Therapie dislozieren, bedarf es ärztliches Personal zur Korrektur. Dies kann im Klinikalltag nicht immer gleich gewährleistet werden. Somit kann ein nicht unerheblicher Zeitverzug ohne analgetische Versorgung entstehen.

Die Etablierung neuer PCA-Pumpen in der postoperativen Phase ist oftmals wegen der Anschaffungskosten von neuen PCA-Pumpen-Systemen sowie der notwendigen Schulung des Personals erschwert. (Palmer et al., 2014) (Secoli et al., 2008)

Um die Nachteile der i.v. PCA-Pumpen zu verbessern, entwickelte die Firma Grünenthal im Jahre 2015 ein nicht-invasives Analgesiedevice mit dem sich der Patient Sufentanil Tabletten sublingual selbst applizieren kann. Zalviso® ist ein neues PCA-System, welches erstmals ohne intravenösen Zugang auskommt.

1.5. Studienziele

Diese Beobachtungsstudie vergleicht Parameter zur Effektivität der Schmerztherapie zwischen konventionellen intravenösen Schmerzpumpen mit dem neuen sublingualen PCA Devices (Zalviso®). Hierzu wurden zwei Gruppen aus einem postoperativen urologischen Patientenkollektivs gebildet.

Anhand konkreter Fragestellungen während der Schmerzvisite werden die analgetische Qualität und die Patientenzufriedenheit beider Gruppen verglichen. Zusätzlich sollte der augenscheinliche Vorteil des Zalviso® Systems, nämlich erleichterte Mobilität, durch eine Mobilitätsanalyse messbar gemacht werden. Zu diesem Zweck erhielten alle Studienteilnehmer einen Fitnesstracker (Garmin® Vivosmart HR) der im folgenden Text als Schrittzähler bezeichnet wird.

Diese Studie dient der Verbesserung der Datenlage bezüglich der Effektivität des Zalviso® Systems im Vergleich zur etablierten patientenkontrollierten i.v. Analgesie.

1.5.1. Primäre Studienziele

1. Erfassung der analgetischen Qualität anhand der Zielparameter Schmerzscore in Ruhe und bei Belastung (z.B. Schmerzen beim Husten).

Qualitative Beurteilung der Effektivität der Analgesie durch die Fragestellung „Wunsch nach mehr Schmerzmedikation“ im Vergleich von Zalviso®-Analgesie System und i.v. PCA. Für die Auswertung der patientenbezogenen Daten werden die klinischen Daten aus der Schmerzvisite erhoben und analysiert. (Anlage Fragebogen B).

2. Die Mobilitätsanalyse beider Gruppen erfolgte mittels Schrittzähler. Hierzu bekam jeder Patient einen Schrittzähler angelegt, der täglich während der morgendlichen Schmerzvisite abgelesen wurde.

1.5.2. Sekundäre Studienziele

Die Anzahl der applizierten Analgetikaboli, der äquianalgetische Opioidverbrauch beider Studiengruppen sowie die Zufriedenheit der Patienten mit der Schmerztherapie gemessen in Schulnoten wurden analysiert und gegenübergestellt.

Außerdem war ein Kostenvergleich zwischen beiden Systemen geplant. Die Erfassung dieser Parameter wurde in Sachkosten (Kosten der Systeme und der Medikation) und Personalkosten unterteilt. Die Personalkosten wurden anhand der Arbeitsminuten der Pflege gemessen, die für die Einweisung in die Systeme und die Vorbereitung des Systems benötigt wurden. Die Einschätzung des Zeitaufwandes, wurde mit einem Fragebogen (Anlage Fragebogen A) einmal pro Schicht erfragt.

2. Material und Methoden

2.1. Patienten kontrollierte Analgesie

Bei der „Patientenkontrollierten Analgesie“ kann sich der Patient selbst über ein halbautomatisches Device ein Analgetikum applizieren.

Dies geschieht über verschiedenste Applikationsmöglichkeiten. Intravenös, sublingual, oder subkutan, um nur einige Applikationsmöglichkeiten zu nennen.

Da in der vorliegenden Arbeit intravenöse und der sublinguale Devices verglichen werden beschränken wir uns bei der Vorstellung auf diese beiden Applikationsmöglichkeiten und PCA Pumpendevices.

2.2. Intravenöse PCA-Pumpe

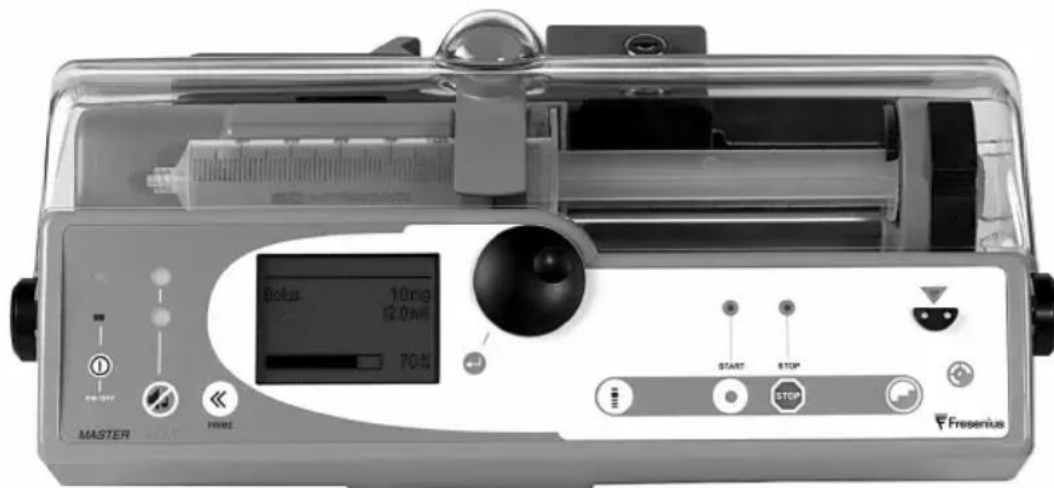


Bild 1 Fresenius MASTER i.v. PCA-Pumpe ((Fresenius, 2004)) (Veröffentlichung mit freundlicher Genehmigung der Firma Fresenius®)

Eine i.v. PCA-Pumpe ist eine mikroprozessorgesteuerte Spritzenpumpe, die es dem Patienten ermöglicht via intravenösen Zugang eine vorher programmierte Dosis an

Opioid eigenständig bedarfsweise durch einen Bolusgeber zu injizieren. Da das Schmerzempfinden einer ausgeprägten interindividuellen Variabilität unterliegt, war die Einführung dieses Systems ein Meilenstein in der postoperativen Schmerztherapie und die Anerkennung individueller Behandlung.

Ausreichende Analgesie erfordert eine minimal effektive analgetische Konzentration der Medikation (MEAC). Dies wird zu Beginn der Schmerztherapie im Aufwachraum bei Initialisierung der Pumpe durch den Anästhesisten mittels intravenöser Titration eines Opioids erreicht. Der Patient kann nun, bei Absinken unter das MEAC, sich selbst einen Bolus injizieren um „seine individuelle minimal analgetisch effektive Plasmakonzentration“ zu halten. Nach Erreichen des MEAC entsteht eine lineare Dosis-Wirkung Beziehung zwischen Analgesie und Opioiddosis.

Eine Überdosierung ist durch ein zeitliches Sperrintervall und Programmierung einer 4 h Maximaldosis sehr selten.

Gute Aufklärung sowie kognitive Fähigkeit und Kooperationsfähigkeit seitens des Patienten sind für den Erfolg der Therapie wichtig. Vorteile der PCA sind die optimale Anpassung der Dosis an den individuellen Bedarf des Patienten und Selbstwirksamkeit bei der Schmerzbehandlung. Zur Sicherheit tragen die sachgerechte Programmierung und die Beurteilung der Vigilanz des Patienten von geschultem Personal bei.

2.3. Pharmakokinetik Piritramid

Piritramid (Dipidolor®) ist ein dem Methadon strukturverwandtes Opioid, welches ausschließlich parenteral und meistens im Rahmen der postoperativen Schmerztherapie eingesetzt wird. Es ist das in Deutschland am häufigsten verwendete Opioidanalgetikum in den PCA-Pumpen. Die analgetische Potenz beträgt 75% im Vergleich zu der von Morphin. Die mittlere Wirkdauer liegt bei 6h. (Klaus Aktories, 2013). Die kontextsensitive HWZ von Piritramid mit Steady state wird nach ca. 10 Stunden erreicht. (Bouillon et al., 1999) Piritramid wird hauptsächlich hepatisch metabolisiert. Die Metabolite werden renal bzw. gastrointestinal über den Fäzes ausgeschieden. Somit ist Piritramid auch bei Patienten mit Niereninsuffizienz

anwendbar. (Hinrichs et al., 2017) Bei der i.v. Applikation von Piritramid beträgt die Bioverfügbarkeit 100%.

2.4. Zalviso®



Bild 2 Zalviso® Applikator mit Radiofrequenzchip Patienten Pflaster (Melson et al., 2014)

Zalviso® ist ein neues patientengesteuertes Schmerzmittel-Applikationsgerät. Es wird in der Literatur als Sufentanil sublingual tablet (SSTS) bezeichnet. Es wurde am 18.09.2015 für den EU-Bereich zugelassen und ist seit 2016 auf dem deutschen Markt erhältlich.

Die Zulassung von Zalviso® basierte auf den Daten einer klinischen Phase III Studie. (Jove et al., 2015, Ringold et al., 2015) (Sacerdote et al., 2016)

Das Gerät besteht aus einer Steuerungseinheit, welche mit einem Sicherungskabel am Bett des Patienten befestigt wird. Auf dieser Steuerungseinheit befindet sich eine Dispensiereinheit (Mundstück) die eine Patrone Sufentaniltableten aufnimmt. Eine Patrone beinhaltet 40 Nanotableten zu je 15µg Sufentanil. Dadurch wird eine Therapiedauer von ca. 2-3 Tagen erreicht. Der Patient bekommt ein Pflaster mit einem Radiofrequenzmikrochip auf den Daumen geklebt, welches die Identifikation des Patienten sicherstellt, und somit keine Applikation durch andere Personen erlaubt. Jede Sufentanilpatrone interagiert mit nur jenem Mikrochip Pflaster, welches vor Anwendung mit der Sufentanilpatrone gekoppelt wurde.

Möchte sich der Patient eine Dosis Sufentanil applizieren so nimmt er hierzu die Dispensiereinheit in den Mund und unter die Zunge und drückt mit dem pflasterbeklebtem Daumen auf den zentral angebrachten Applikationsknopf. So erhält er eine 15µg Sufentanil Tablette (3mm Durchmesser, 0,75mm Dicke) sublingual. Das Sperrintervall beträgt 20 Minuten, die Betriebsdauer des Gerätes liegt bei 72 h. Sollte der Patient im Sperrintervall eine Dosis anfordern, ertönt ein akustisches Signal ohne Medikamentenabgabe.

Die Anforderung im Sperrintervall sowie die abgegebenen Dosen werden im Gerät gespeichert und können jederzeit vom medizinischen Personal ausgelesen werden. (Willsie et al., 2015, Minkowitz, 2015)

Die Effektivität und Sicherheit wurden in Phase II und Phase III doppel-blind, randomisierten Vergleichsstudien bei Patienten der Orthopädie und Viszeralchirurgie geprüft. (Jove et al., 2015, Melson et al., 2014)

Bei abdominalen und gynäkologischen Operationen wird in einer aktuellen Studie von Turi et al. 2019 eine signifikante Schmerzreduktion vom ersten postoperativen Tag bis zum dritten postoperativen Tag beschrieben. (Turi et al., 2019)

Außerdem demonstrierte diese Arbeit eine hohe Patientenzufriedenheit bei der Therapie mit SSTS. Vorbeschriebene Vorteile des Zalviso® Applikators im Vergleich zu herkömmlichen i.v. PCA Pumpen sind schnellere Analgesie, höhere Zufriedenheitsrate beim Patienten und medizinischem Personal. Eine einfachere Installation und die

pharmazeutisch produzierte Kasette mit den Sufentaniltabletten machen die sonst bei einer i.v. PCA notwendige Selbstherstellung der Opioidmischung überflüssig. Dadurch besteht ein geringeres Risiko für Fehldosierung und -programmierung. (Frampton, 2016)

Die größte unerwünschte Arzneimittelwirkung bei STSS Therapie stellt die Übelkeit dar. (Turi et al., 2019) (Fisher et al., 2018) (Scardino et al., 2018)

Das Monitoring der Behandlung erfolgt durch zweimalige Visiten am Tag, um auftretende Nebenwirkungen der Sufentanil Therapie zu entdecken und zu therapieren. (Grünenthal, 2016)

2.5. Pharmakokinetik Sufentanil sublingual

Sufentanil (Sufenta®) ist ein Fentanylderivat mit einer 700 bis 1000-fach höheren Wirkstärke als Morphin bei intravenöser Gabe. Es ist ein reiner μ Rezeptor Agonist. (Rosow, 1984)

In der Arbeit von van de Donk und Mitarbeitern wird explizit eine 400 -fach höhere Potenz von sublingualen Sufentanil verglichen mit intravenös verabreichtem Morphin. (van de Donk et al., 2018)

Seine hohe Lipophilität bewirkt einen schnellen Wirkeintritt (10 Sekunden bis 5 Minuten). Die Wirkdauer beträgt bei intravenöser Sufentanil Applikation 30 min. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 2,5h. (Klaus Aktories, 2013)

Wegen seiner relativ kurzen Wirkdauer bei intravenöser Applikation ist es in der postoperativen iv. Schmerztherapie nur selten benutzt worden. (Minkowitz and Candiotti, 2015)

Die sublinguale Gabe von Sufentanil zeigt eine Bioverfügbarkeit von 60 %. (van de Donk et al., 2018) Bei der sublingualen Gabe zeigt sich verglichen mit der intravenösen Gabe eine deutlich längere Plasmahalbwertszeit mit längerer Wirkdauer. Sufentanil wird über CYP3A4 im Dünndarm und in der Leber metabolisiert. Bei sublingualer Gabe ist die Bioverfügbarkeit ca. 6 – 7-mal höhere als nach oraler

Applikation. (Willsie et al., 2015)

Verglichen mit Morphin, welches im angloamerikanischen Raum häufig für die PCA-Therapie benutzt wird und welches die aktiven Metaboliten Morphin-3-glucuronid und Morphin-6-glucuronid bildet, verläuft der Abbau von Sufentanil ohne aktive Metabolite. (Lundeberg and Roelofse, 2011, European Medicines Agency, 2015). Deshalb gibt es auch keine Einschränkung bei der Nutzung von Sufentanil sublingual für Patienten mit Nieren- und Leberinsuffizienz bzw. hohem Alter. (Chauvin et al., 1989, Fyman et al., 1988, Matteo et al., 1990)

Die Hauptnebenwirkungen sind Übelkeit, Somnolenz und dosisabhängige Atemdepression.

2.6. Berechnungsformel Äquivalenzdosis

Um beide Substanzen miteinander vergleichbar zu machen, wurden mithilfe einer Berechnungsformel die Äquivalenzdosis am jeweiligen Beobachtungstag kalkuliert und verglichen.

*Äquivalenzdosis = Anzahl Bolus * Analgetische Potenz * Einzeldosis in mg * Bioverfügbarkeit.*

Zalviso® Gruppe:

Wie in Kapitel „

2.5. Pharmakokinetik Sufentanil sublingual“ beschrieben, ist bei der Umrechnung in die parenterale Äquivalenzdosis die Bioverfügbarkeit von 60% des sublingualen Sufentanil zu berücksichtigen. (Willsie et al., 2015) Somit muss die ermittelte Äquivalenzdosis von Sufentanil mit den Faktor 0,6 multipliziert werden. Da Sufentanil eine 400-fach höhere Potenz als Morphin hat wird zur Errechnung der Morphinäquivalenzdosis mit dem Faktor 400 multipliziert (van de Donk et al., 2018)

Für die Gruppe der Zalviso® Patienten wurde somit durch die Formel, Anzahl der Boli pro Tag * 400 * 0,015mg * 0,6 (Bolus * Analgetische Potenz * Einzeldosis in mg * Bioverfügbarkeit) die äquianalgetische Morphindosis errechnet.

i.v. PCA-Gruppe:

Bei intravenöser Applikation ist die Bioverfügbarkeit per definitionem 100%. Piritramid hat die 0,75 fache analgetische Potenz (Klaus Aktories, 2013) von Morphin. Somit wurde für die i.v. PCA-Gruppe entsprechend der oben genannten Formel Anzahl der Boli pro Tag * 0,75* 2mg * 1 (Bolus * Analgetische Potenz * Einzeldosis in mg * Bioverfügbarkeit) die Morphinäquivalenzdosis errechnet.

2.7. Studienpopulation und Studienablauf

Die Untersuchung erfolgte an einer definierten Patientenauswahl urologisch operierter Patienten mit standardisiertem operativem Verfahren.

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die eingeschlossenen Operationen.

Tabelle 1 Legende Studienkürzel - Operationsverfahren

1	= laparoskopische Nephrektomie
2	= offene Nephrektomie
3	= Lymphadenektomie
4	= offene Nierenteilresektion
6	= laparoskopische Adrenalektomie
7	= offene Nebenniere
8	= Nierentransplantation Spender
9	= Nierentransplantation Empfänger
10	= DaVinci Nephrektomie
11	= DaVinci Teilnephrektomie

Folgende Einschlusskriterien mussten für diese Untersuchung erfüllt werden:

Die eingeschlossenen Patienten sind zwischen 18 und 85 Jahre alt und kognitiv in der Lage eine PCA-Spritzenpumpe, oder das Zalviso® System zu bedienen. Diese Fähigkeit wurde sowohl im Aufklärungsgespräch präoperativ und später im Aufwachraum postoperativ eingeschätzt. Sie war Voraussetzung, die Analgesiesysteme postoperativ zu installieren. Absolute Ausschlusskriterien waren neben Demenz, Verhaltensstörungen, Abhängigkeit durch Alkohol, Opioiden, Cannabinoide, Sedativa oder Hypnotika, Kokain und Stimulanzien sowie Halluzinogenen. Psychische Erkrankungen wie Schizophrenie, wahnhaft Psychosen und die generalisierte Angststörung sowie andere Erkrankungen welche die Bedienung einer i.v. PCA-Pumpe oder des Zalviso® Systems unkalkulierbar machten, waren weitere Ausschlusskriterien.

Die Patienten wurden in der Prämedikationsvisite durch einen geschulten Anästhesisten über die Studie informiert. In diesem Rahmen erfolgte auch die Erläuterung der Funktionsweise des vorgesehenen Analgesiesystems. Jeder Patient erhielt ein schriftliches Handout mit Abbildungen, um die Funktionsweise des PCA Devices noch besser zu verdeutlichen. Der Patient hatte keine eigene Wahl bezüglich der Auswahl des Analgesiesystems. Die Zuteilung erfolgte stattdessen in zeitlichen Intervallen. Ab Oktober 2017 während der klinischen Einführung des Zalviso® PCA Devices an der Klinik für Urologie erhielt jeder Studienpatient ein sublinguales PCA Device. Ab Oktober 2018 wurde der zweite Arm der Studienpatienten mittels etablierter i.v. PCA-Pumpe therapiert und beobachtet. Die Behandlungsdaten wurden durch den Akutschmerzdienst erhoben und im Schmerzvisitenprogramm Medlinq gespeichert. Die postoperative Schmerzvisite erfolgte am Operationstag gegen Abend. An den folgenden drei post-operativen Tagen jeweils vormittags und nachmittags, analysiert wurden die Daten der Tage 1-3 der ersten Schmerzvisite. Die Daten sind in das Programm SPSS Statistics (Version 28.0.1.1. (14) übertragen worden. Die exakten Fragestellungen der Schmerzvisite können dem Schmerzfragebogen im Anhang entnommen werden.

(Siehe Fragenbogen im Anhang,

Abbildung 2 Fragenbogen B)

Der Opioidverbrauch sowie die Anzahl der angeforderten und gegebenen Boli wurden täglich an der jeweiligen Schmerzpumpe abgelesen und im Schmerzprogramm Medlinq® dokumentiert.

Zusätzlich erhielten alle Studienpatienten einen Schrittzähler (Vivosmart HR), welcher zeitgleich mit der Initialisierung des Zalviso® System oder der i.v. PCA am Handgelenk der Patienten befestigt wurde.

Die Pseudonymisierung während der Behandlungsphase erfolgte durch einen Zahlencode, bestehend aus Nummer des Operationsverfahren, Lebensjahrzehnt, Geschlecht, Nummer des Vivosmart HR Schrittzählers und der fortlaufenden Nummer des Studienteilnehmers.

2.8. Medizinprodukte

Zalviso® wurde über das Medizin Technische Servicezentrum (MTS) des Universitätsklinikum Tübingen angemeldet und für die Testphase inventarisiert. Die Medizinproduktbeauftragten wurden wie das anwendende Personal geschult und eingewiesen. Die PCA-Spritzenpumpen der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin der Firma Fresenius sind seit vielen Jahren inventarisiert. Die Anwender hatten eine entsprechende Einweisung nach dem MPG.

2.9. Schrittzähler

Der Patient erhielt den Schrittzähler als Armbanduhr Vivoactive HR am OP-Tag bei Installation eines der PCA- Systeme. Ab diesem Zeitpunkt dokumentierte und speicherte die Uhr die täglich zurückgelegten Schritte des Patienten. Der Akutschmerzdienst konnte den aktuellen Stand der zurückgelegten Schritte auf der Patientenuhr einsehen und dokumentierte diese in der vorgesehenen Tabelle. Die

Auslesung erfolgte täglich mit der Schmerzvisite am Morgen des Tages zwischen 08:00 und 09:00 Uhr. Alle Daten der Fitnessuhren gingen automatisch in die Cloud des Herstellers Garmin® im Internet ein. Um Anonymität nach außen herzustellen, wurde für jede Uhr ein eigenes Userprofil mit klinikinterner Mailadresse erstellt, sodass keine den Träger identifizierbare Daten über Personen/Patienten in die Cloud gelangen. Die Bewegungsdaten wurden später aus der Cloud in SPSS übertragen. Der GPS-Tracker Vivoactive HR wurde vor der Anwendung deaktiviert, sodass Ort und Wege nicht aufgezeichnet werden konnten. Nach Beendigung der Therapie wurde die Uhr vom Patienten entfernt und mittels Software ausgelesen. Nach dem Ablesen der Schritte wurde der Schrittzähler gelöscht.

2.10. Schmerzdokumentationssystem Medlinq®

Die Schmerzdokumentation wurde mit Sorgfalt durch ärztliche bzw. pflegerische Mitarbeiter der Schmerzambulanz durchgeführt.

Die Ergebnisse der Patientenbefragung wurden direkt am Patientenbett per Tablet-WLAN-System in das Medlinq® Dokumentationsystem eingetragen, sodass Übertragungsfehler weitestgehend minimiert wurden.

2.11. Ökonomische Betrachtung

Zur Erfassung der medizinökonomischen Parameter wurden Sachkosten (Kosten des Systems und der Medikation) und Personalkosten in der für die Arbeit mit der Schmerztherapie berücksichtigt. Die Personalkosten wurden anhand der Arbeitsminuten des Pflegepersonals für die Zeit der Geräteeinweisung der Pflegekraft in das PCA-System und die Vorbereitung der Zalviso® Pumpe am Patientenbett erhoben. Die Einschätzung des Zeitaufwandes, die das Pflegepersonal zu Information und Handhabung brauchte, war mit einem Fragebogen einmal pro Schicht erfragt

worden. Da für beide Systeme die Zeitschätzung erfolgte, wurde von der Annahme ausgegangen, dass sich der Schätzfehler gleichverteilt.

2.12. Datenschutz und Ethikantrag (Datenerfassung, -auswertung, -weitergabe)

Die medizinische Dokumentation erfolgte über das Medlinq® Programm „Postoperative Schmerztherapie“, welches seit 2010 am Klinikum für alle Patienten, die vom Akutschmerzdienst visitiert werden, verwendet wird. Die personenbezogenen Patientendaten, Pumpennummern und medizinische Behandlungsdaten wie der Schmerzscore und Zufriedenheitsscore, sowie Nebenwirkungen werden hier erfasst. Die Erhebung der Behandlungsdaten fand durch ein strukturiertes Patienteninterview anhand des Fragebogens (Siehe Anhang Abbildung 2 Fragebogen B) statt.

Datenerhebung

Die Rechtsgrundlage bildet §4 Absatz 2 des Landesdatenschutzgesetzes des Landes Baden-Württemberg. Die Einwilligung der Patienten zur Datenanalyse wurde eingeholt. Jeder Patient wurde über die beabsichtigte Datenverarbeitung und den Zweck der Verarbeitung informiert. Es wurde darauf hingewiesen, dass die Einwilligung verweigert werden kann und dass die Möglichkeit besteht, die Einwilligung schriftlich und mündlich jederzeit ohne Nachteile zu widerrufen.

Datenlöschung

Die medizinische Datendokumentation über das Visitenprogramm Medlinq® wird nach den Vorschriften des Landesdatenschutzes archiviert und danach gelöscht. Die Pflege und Wartung von Medlinq® erfolgte über Herrn Kotvas (Systemadministrator Geschäftsbereich IT). Zugriff auf diese Daten hatte nur die Projektgruppe der Schmerzambulanz.

Im Falle eines Widerrufs können die Teilnehmer die Löschung ihres Datensatzes beantragen. Widerspruchsstelle war die Schmerzambulanz der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin.

Die Mitglieder der Projektgruppe unterlagen der Schweigepflicht.

Die Finanzierung erfolgte aus Eigenmitteln der Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie.

Die Studie, mit der Projektnummer 277/2017BO1, wurde mit Antrag vom 18.04.2017 von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Tübingen beraten und das Votum am 03.07.2017 freigegeben. Aufgrund der Befragung des Pflegepersonals, zur Frage der Praxistauglichkeit des neuen Systems Zalviso® war ein Votum des Personalrates notwendig. Dieses befürwortete die Durchführung der Studie am 09.08.2017.

Am 01.11.2017 wurde die Studie auf ClinicalTrail.gov, mit der Projektnummer NCT03355352 registriert und angemeldet.

Dem Datenschutz wurde Rechnung getragen. Alle personenbezogenen und Behandlungsdaten werden auf dem Server des UKT gespeichert. Der Datenschutz aus der Verwendung des Vivosmart HR Schrittzählers wurde über eine eigene Garmin® Identität gelöst. Dadurch sollte vermieden werden, dass der Name des Patienten mit dem Vivosmart HR Schrittzählers in Verbindung gebracht werden kann.

2.13. Auswahl des Beobachtungszeitraumes für die Parameter Mobilität und Qualität der Analgesie

Da die Schmerzscores und die weiteren Messpunkte am Operationstag sowohl von der Tageszeit der Operation als auch von Art und Dosis der intraoperativ verabreichten Analgetika beeinflusst werden, entschlossen wir uns, die Behandlungsdaten ab dem ersten postoperativen Tag (post operative day = POD) auszuwerten. Somit konnten Fehler bei der Schrittanalyse am OP Tag durch Immobilisation im Aufwachraum oder die Beeinflussung des Schmerzscores durch einen narkosebedingten Opiatüberhang minimiert werden. Es wurden nur Patienten eingeschlossen, welche über einen vollständigen Datensatz verfügten bestehend aus vollständigen Daten der Schmerzvisite und der Mobilitätsanalyse.

2.14. Statistik

Im nun folgenden Ergebnissteil wurden alle Daten vor statistischer Auswertung auf Normalverteilung getestet. Soweit nicht explizit erwähnt liegt keine Normalverteilung der Daten vor. Aus diesem Grund wird in den deskriptiven Statistiken auf den Median (=M) verwiesen und nicht-parametrische Testverfahren verwendet.

Die Statistische Auswertung erfolgte in Kooperation mit dem Institut für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen.

Die Statistische Auswertung erfolgte mittels Mann Whitney U Test. Die Korrelationsanalyse zwischen BMI und der äquianalgetischen Opioiddosis mittels Spearman Rho Test.

Die Fragestellung „Wunsch nach mehr Schmerzmedikation“ und „Übelkeit als UAW der Analgesie“ wurde mittels Person Chi Quadrat Test ausgewertet.

Das Signifikanzniveau wurde auf 0,05 festgelegt. Ein p-Wert von $<0,10$ wurde als Kriterium zur Annahme einer Tendenz angesehen. Signifikante Ergebnisse wurden in den Abbildungen/Grafiken mit Angabe des Signifikanzniveaus ($p = X$) gekennzeichnet.

3. Ergebnisse

3.1. Flussdiagramm Studienpopulation

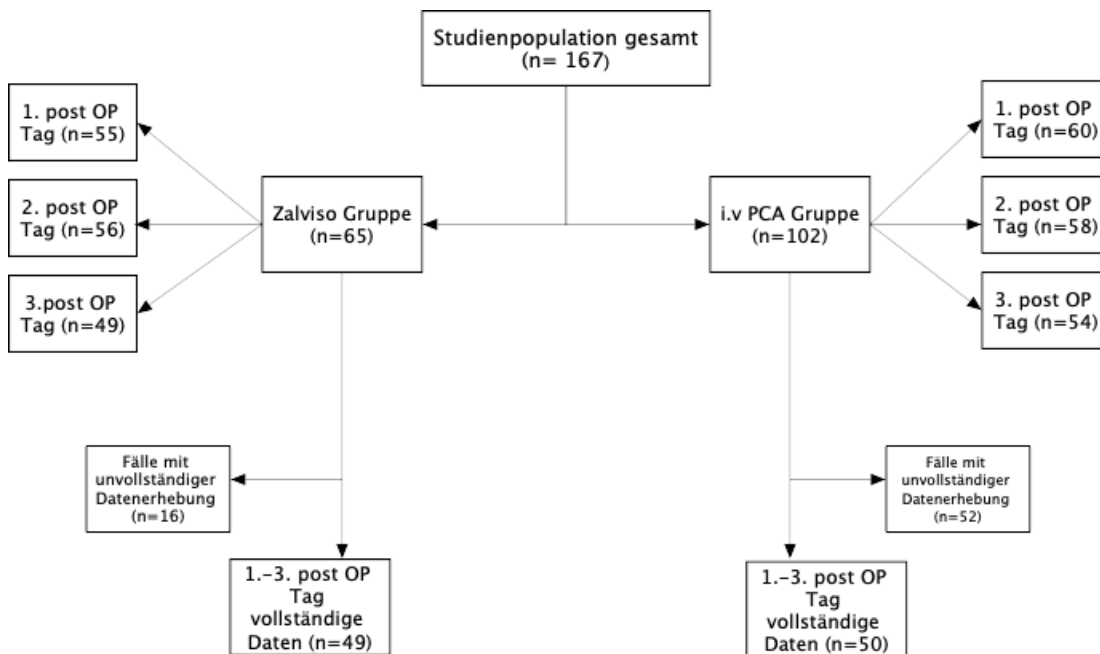


Abbildung 1 Flussdiagramm Studienpopulation

Im Zeitraum von Anfang Oktober 2017 bis Mitte Dezember 2020 erfüllten 167 Patienten die Inklusionskriterien und wurden in unsere Studie aufgenommen.

Bis 20.09.2018 wurden 65 Patienten in der Zalviso® Gruppe eingeschlossen und ausgewertet. Ab Oktober 2018 konnte mit der Datenerhebung der i.v. PCA-Gruppe begonnen werden. Hier wurden 102 Patienten eingeschlossen.

Die Anzahl der Patienten mit einer vollständigen Datenerhebung (vollständige Schmerzvisite und vollständige Mobilitätsanalyse) im Beobachtungszeitraum betrug in der Zalviso Gruppe n= 49, in der i.v. PCA-Gruppe n= 50 (Siehe Abbildung 1)

Zur einfacheren Differenzierung beider Studiengruppen, werden im Folgenden die Corporate Design Farben der Universität Tübingen (Stand 2022) verwendet. Die Studienpopulation der Zalviso® Gruppe erhält die Farbe Karminrot, die i.v. PCA-Gruppe die Farbe Anthrazit.

3.2. Deskriptive Statistik

3.2.1. Demographisch Deskriptive Statistik der Untersuchungsgruppen

3.2.1.1. Alter

Die Altersverteilung beider Gruppen erscheint in der Verteilung ohne große Unterschiede.

Im Median sind die Patienten der i.v. PCA-Gruppe (n = 50) ein Lebensjahrzehnt älter als die Kohorte der Zalviso® Gruppe (n = 49). (Zalviso® M = 6,0; i.v. PCA M = 5,0) (Tabelle 20 Anhang) Es zeigte sich dennoch kein signifikanter Unterschied des Alters beider Studiengruppen. (p= 0,232) (Siehe Anhang Tabelle 21)

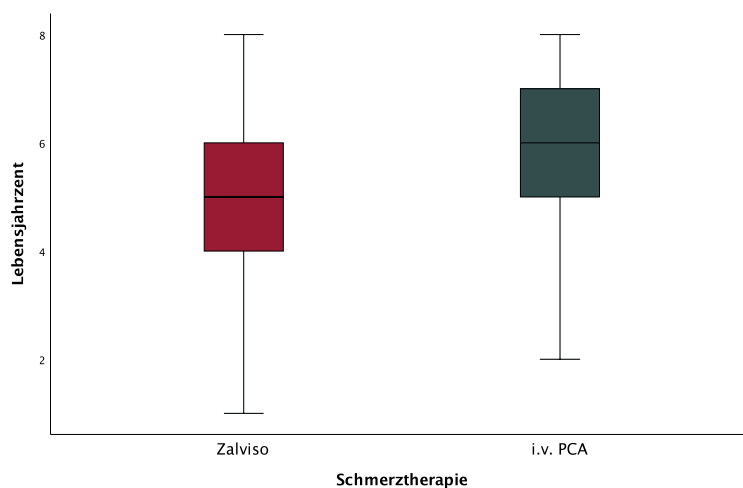


Diagramm 1 Altersverteilung

3.2.1.2. Geschlechterverteilung

Es zeigt sich bereits visuell in Diagramm 2 eine ausgeglichene Geschlechterverteilung beider Studiengruppen. (Zalviso®: 63% männlich, n =31, 37% weiblich, n= 18; i.v. PCA: 60% männlich, n= 30, und 40% weiblich, n= 20)

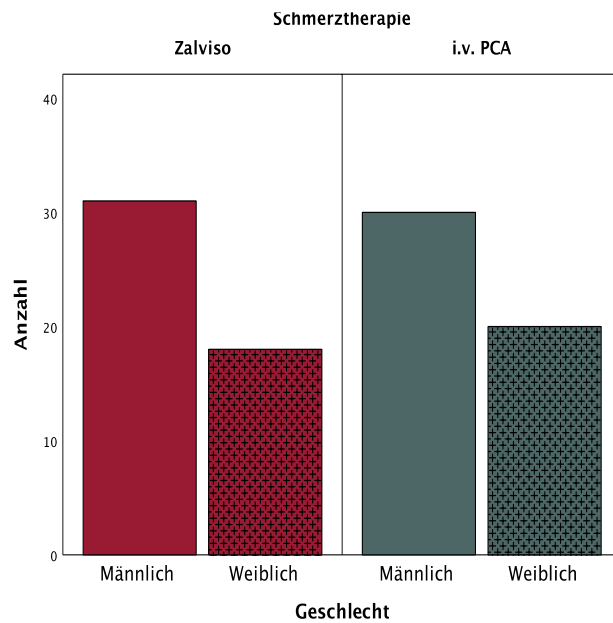


Diagramm 2 Geschlechterverteilung

3.2.1.2. Body-Mass-Index

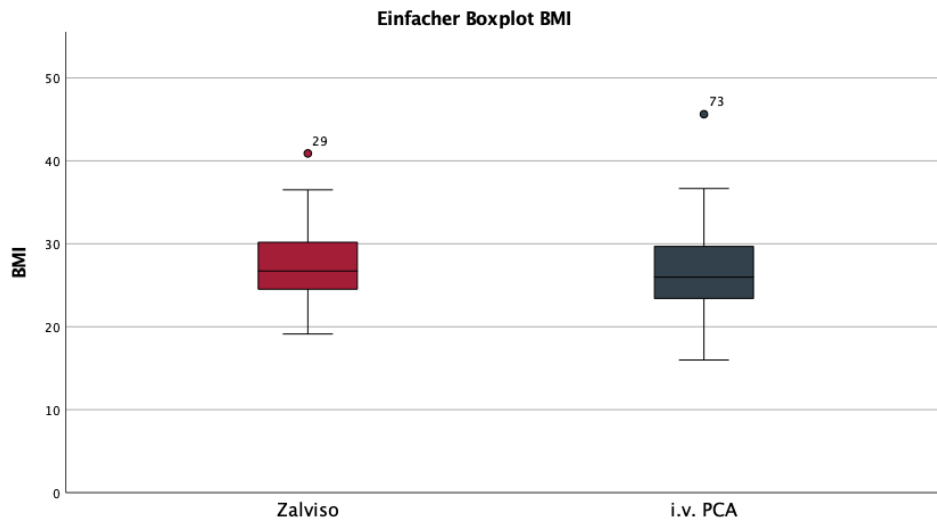


Diagramm 3 BMI

Im hier gezeigten Box-Plott Diagramm (Diagramm 3) zeigt sich visuell ein ausgeglichenes Verhältnis des Body-Mass-Index (=BMI) in beiden Studiengruppen.

Der BMI-Mittelwert in der Zalviso® Gruppe ist $M = 27,5$ und der, der i.v. PCA-Gruppe ist $M = 26,6$ (Diagramm 3) Die Daten sind normalverteilt ohne signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,292$) (Siehe Tabelle 22)

3.2.1.3. Operationstechnik

Tabelle 2 zeigt die Verteilung der eingeschlossenen Operationsverfahren beider Studiengruppen.

Tabelle 2 Verteilung Operationsverfahren

Deskriptive Statistik Operationsverfahren				
		Schmerztherapie		Gesamt (n)
		Zalviso(n)	i.v. PCA (n)	
OP	laparoskopische Nephrektomie	26	24	50
	offene Nephrektomie	8	14	22
	offene Nierenteilresektion	10	5	15
	laparoskopische Adrenalektomie	2	1	3
	Nierentransplantation Empfänger	0	1	1
	DaVinci Nephrektomie	3	3	6
	DaVinci Teilnephrektomie	0	2	2
Gesamt		49	50	99

3.2.1.4. Verteilung minimalinvasiv vs. offen chirurgische Operationsverfahren

Da die Invasivität eines Operationsverfahren Einfluss auf die Schmerzzustände postoperativ hat, wurden die oben genannten Operationen je nach operativem Zugangsweg in offen chirurgisch und laparoskopisch operierte Patienten unterverteilt (Tabelle 2).

Die OPs mit dem Da Vinci-Roboter wurden dem laparoskopischen Zugangsweg zugeordnet und die Nierentransplantation dem offenen Zugangsweg.

In der Zalviso® Gruppe wurden damit 31 Patienten (63%) laparoskopisch und 18 offen chirurgisch versorgt. (37%)

In der PCA-Gruppe wurden 30 Patienten (60%) laparoskopisch operiert und 20 offen chirurgisch. (40%)

Tabelle 3 Verteilung offen chirurgisch vs. laparoskopischer Operationstechnik

Verteilung offen chirurgisch vs. laparoskopisch				
Anzahl				
		Schmerztherapie		Gesamt (n)
		Zalviso (n)	i.v. PCA (n)	
	offen chirurgisch	18	20	38
	laparoskopisch	31	30	61
Gesamt		49	50	99

3.3. Deskriptive Statistik des Primären Studienzieles „Erfassung der Analgetischen Qualität“

3.3.1. Vergleich der Schmerzscores

3.3.1.1 Vergleich der Schmerzscores der Zalviso® Gruppe in Ruhe und Bewegung

In der Zalviso® Gruppe zeigte sich während des Beobachtungszeitraumes eine kontinuierliche Reduktion der Schmerzangaben. Die Schmerzscores bei Bewegung (schraffierte Boxplot) waren stets höher als die Scores in Ruhe. (Diagramm 4)

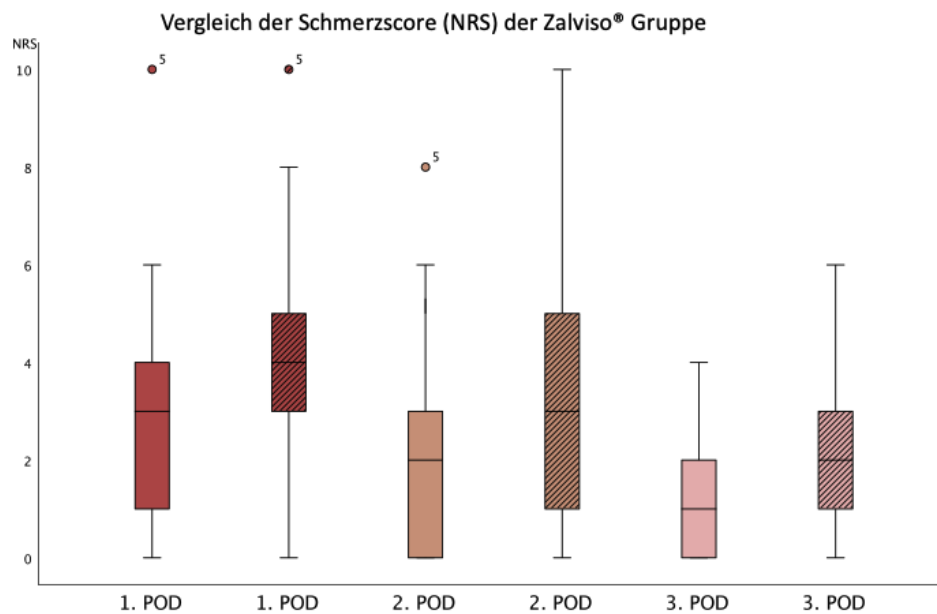


Diagramm 4 Median NRS Ruhe und Bewegung Beobachtungszeitraum (blank = Schmerz in Ruhe, schraffiert = Schmerz bei Bewegung) (1. POD Ruhe M = 3,0; 1. POD Bewegung M = 4,0; 2. POD Ruhe M = 2,0; 2. POD Bewegung M = 3,0; 3. POD Ruhe M = 1,0; 3. POD Bewegung M = 2,0)

3.3.1.2 Vergleich der Schmerzscores in der Zalviso® Gruppe nach offen chirurgischen vs. laparoskopischen Operationsverfahren

Unabhängig ob offen chirurgisch oder laparoskopische Therapie zeigten alle Patienten der Zalviso® Gruppe eine Abnahme der Schmerzen im Studienverlauf.

Die offen chirurgisch versorgten Patienten zeigten am ersten Tag eine Tendenz zu höheren Schmerzscores als die minimalinvasiv versorgten Patienten. Am zweiten postoperativen Tag zeigte sich ein heterogenes Ergebnis. Die Subgruppe der offen chirurgisch operierten Patienten gab in Ruhe weniger Schmerzen, bei Bewegung mehr Schmerzen als die Subgruppe der minimalinvasiv operierten Patienten an. Am letzten Beobachtungstag zeigte der NRS der laparoskopisch operierten Patienten in Ruhe einen geringeren Score an als die Gruppe der offenchirurgisch versorgten Patienten. In Bewegung zeigten sich die Schmerzwerte im Median gleich. Signifikante Unterschiede konnten hier jedoch nicht festgestellt werden.

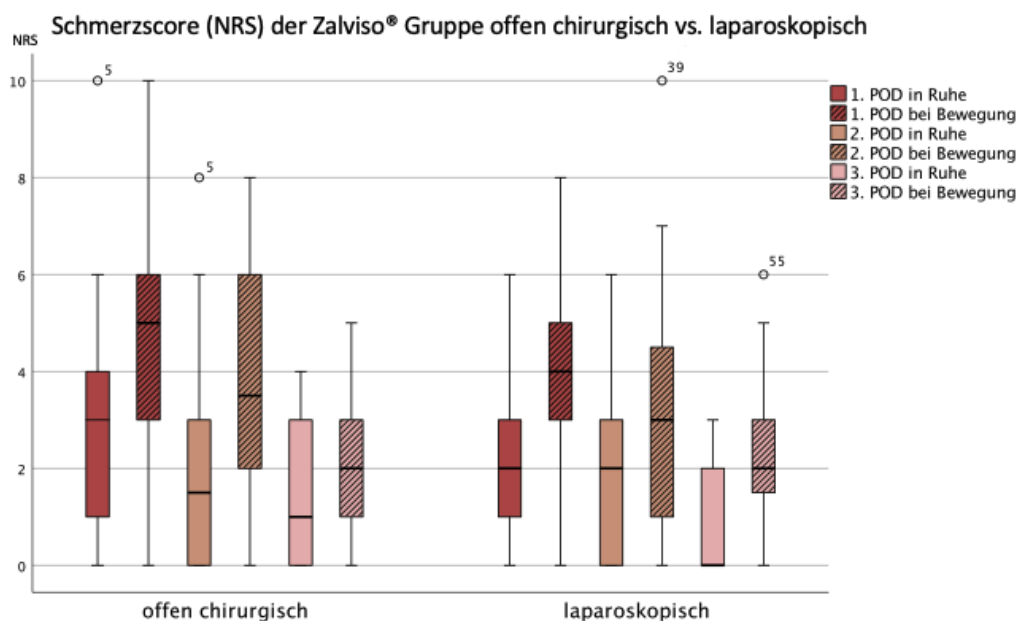


Diagramm 5 Vergleich der Schmerzscore der Zalviso® Gruppe unter Berücksichtigung der Operationstechnik (blank = Schmerz in Ruhe, schraffiert = Schmerz in Bewegung)(offen chirurgisch n = 18; 1. POD Ruhe M = 3,0, 1. POD Bewegung M = 5,0; 2. POD Ruhe = 1,5, 2. POD Bewegung 3,5; 3. POD Ruhe = 1,0, 3. POD Bewegung M = 2,0; laparoskopisch n = 31, 1. POD Ruhe M = 2, 1. POD Bewegung M = 4; 2. POD Ruhe M = 2,0, 2. POD Bewegung M = 3,0; 3. POD Ruhe = 0,0, 3. POD Bewegung M = 2,0;

3.3.1.3. Vergleich der Schmerzscores der i.v. PCA Gruppe in Ruhe und Bewegung

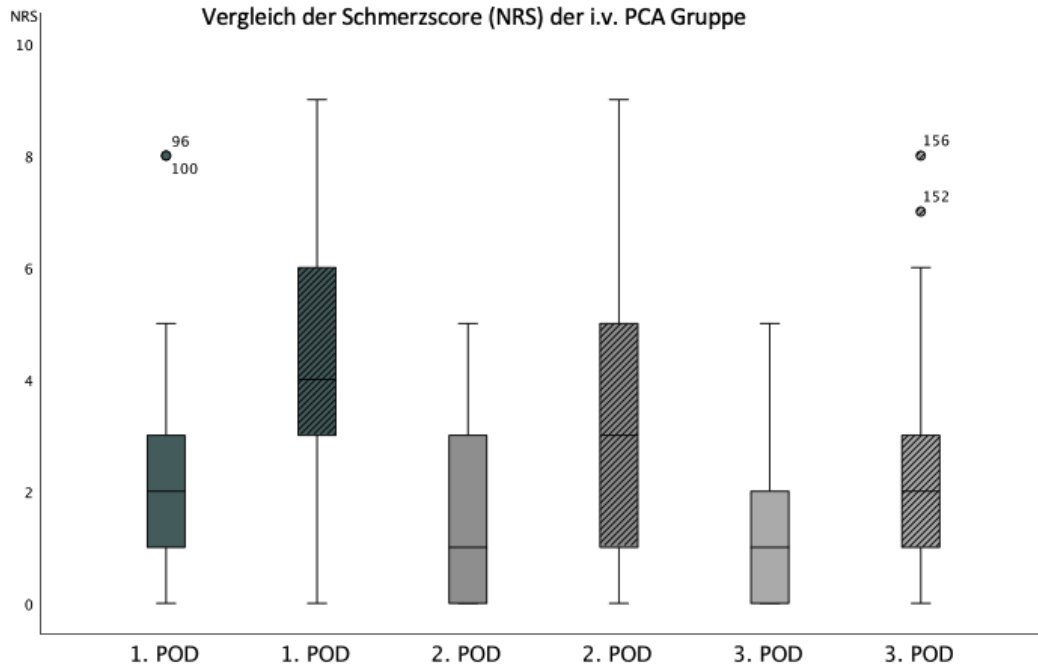


Diagramm 6 NRS in Ruhe i.v. PCA Gruppe alle Patienten Median NRS (blank = Schmerz in Ruhe, schraffiert = Schmerz in Bewegung, n = 50, 1. POD Ruhe M = 2,0; 1. POD Bewegung M = 4,0, 2. POD Ruhe M = 1,0, 2. POD Bewegung M = 3,0, 3. POD Ruhe M = 1,0, 3. POD Bewegung = 2,0))

Auch in dieser Studiengruppe zeigt sich mit Zunahme der Therapiedauer eine Reduktion der Schmerzintensität.

3.3.1.4. Vergleich der Schmerzscores der i.v. PCA-Gruppe nach offen chirurgischen vs. laparoskopischen Operationsverfahren

Vergleicht man die Schmerzzustände unter Berücksichtigung der Operationstechnik so fällt auf, dass der Bewegungsschmerz der offen chirurgisch versorgten Patienten am ersten Tag im Median höher ist als der minimalinvasiv therapierten Patienten. Eine Signifikanz ließ sich ermitteln. Am 2. Post OP Tag verhalten sich die Schmerzzustände ausgeglichen.

Am 3. Post operativen Tag zeigte sich visuell im Median ein erhöhter Bewegungsschmerzscore der Gruppe der offen chirurgisch versorgten Patienten im Vergleich zur minimal invasiv versorgten Patientengruppe. Signifikant ist der Unterschied nicht.

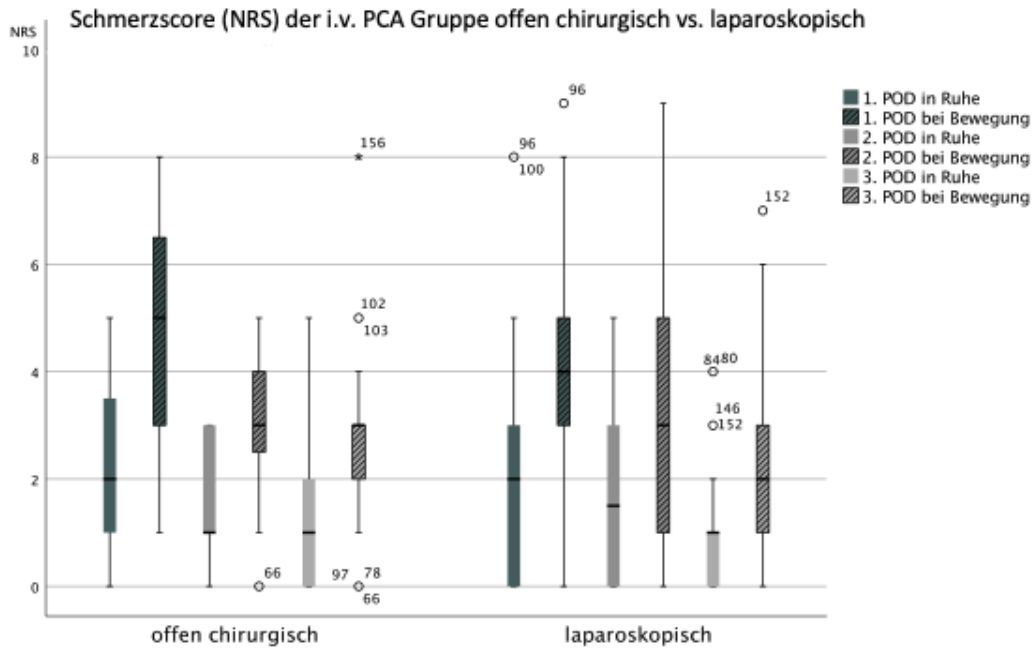


Diagramm 7 Vergleich der Schmerzscore der i.v. PCA Gruppe unter Berücksichtigung der Operationstechnik (blank = Schmerz in Ruhe, schraffiert = Schmerz in Bewegung, offen chirurgisch n = 20, 1. POD Ruhe M = 2,0, 1. POD Bewegung M = 5,0, 2. POD Ruhe M = 1,0, 2. POD Bewegung M = 3,0, 3. POD Ruhe M = 1,0, 3. POD Bewegung M = 3,0; laparoskopisch n = 30; 1. POD Ruhe M = 2,0, 1. POD Bewegung M = 4,0, 2. POD Ruhe M = 1,5; 2. POD Bewegung M = 3,0, 3. POD Ruhe M = 1,0, 3. POD Bewegung M = 2,0))

3.3.2. Wunsch nach mehr Schmerzmedikation

Die Frage des Wunsches nach mehr Schmerzmedikation konnte durch die Studienteilnehmer nur mit ja oder nein beantwortet werden.

Die Fragestellung wurde als Parameter für die individuelle Zufriedenheit bezüglich der

Qualität der postoperativen Analgesie gewertet und ist und damit auch ein Gradmesser zur Zufriedenheit bezüglich des angewendeten PCA Device.

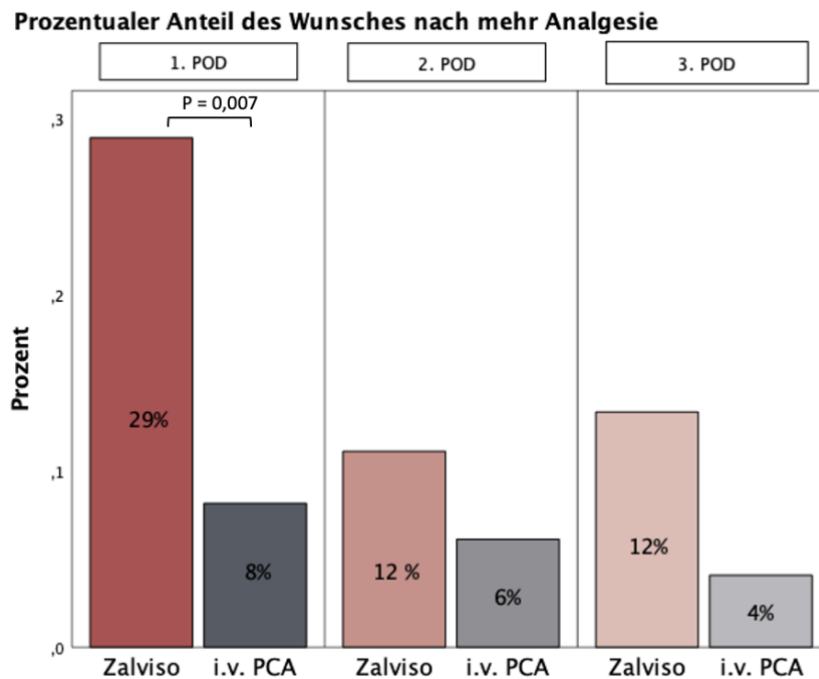


Diagramm 8 Prozentualer Anteil des Wunsches nach mehr Analgesie (Zalviso n = 49, i.v. PCA n = 50; 1.POD: Zalviso 28,57%, n = 14; i.v. PCA 8%, n = 4, 2. POD Zalviso 12 %, n = 6, i.v. PCA 6% n = 3, 3. POD Zalviso 12%. N = 6, i.v. PCA 4%, n = 2)

Diagramm 8 zeigt den prozentualen Anteil der „ja“ Antworten auf den Wunsch nach mehr Schmerzmedikation an den einzelnen Studientagen.

Am 1. POD wünschten sich signifikant mehr Patienten der Zalviso® Gruppe mehr Schmerzmedikation. ($p = 0,007$) Außerdem zeigte sich, dass die Gruppe der Zalviso® Patienten stets häufiger den Wunsch nach mehr Analgetika äußerten. Außerdem wird deutlich, dass der Wunsch nach mehr Schmerzmedikamenten im postoperativen Verlauf stetig abnahm.

3.3.3. Deskriptive Statistik der Mobilität

3.3.3.1. Mobilitätsanalyse der Patienten mit Zalviso®-Analgesie System und i.v. PCA

Wie im Diagramm 9 dargestellt legten die Patienten der Zalviso® Gruppe an allen Beobachtungstagen im Vergleich zur i.v. PCA-Gruppe mehr Schritte zurück. Am ersten postoperativen Tag zeigten sich in der Zalviso® Gruppe signifikant mehr zurückgelegte Schritte als in der i.v. PCA-Gruppe ($p = 0,008$). Die Anzahl der Schritte nahm im Studienverlauf stetig zu.

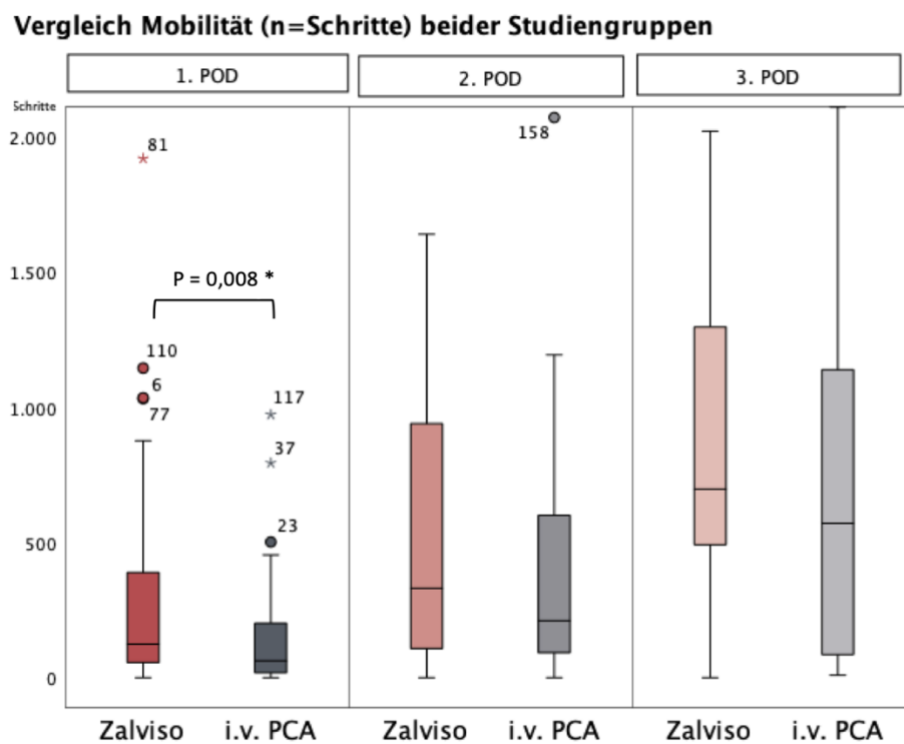


Diagramm 9 Vergleich der Mobilität beider Studiengruppen (Zalviso® $n = 49$, i.v. PCA $n = 50$; 1. POD Zalviso $M = 124$, i.v. PCA $M = 62,5$; 2- POD Zalviso® $M = 331$, i.v. PCA = 211; 3-POD, Zalviso® $M = 698$, i-v- PCA $M = 571$)

3.3.3.2. Subgruppenvergleich offen vs. laparoskopisch operierter Patienten mit dem Zalviso® System

Es zeigt sich in Diagramm 10, dass der Median der Anzahl der Schritte an den jeweiligen Beobachtungstagen unabhängig vom angewandten Operationsverfahren ist. Erwartungsgemäß nahm im postoperativen Zeitverlauf die Mobilität stetig zu. Es fällt auf, dass die Patienten nach offen chirurgischer Versorgung am 3. POD mehr Schritte zurücklegten. Signifikant ist dieser Unterschied nicht. Bei den Patienten der offen chirurgischen Therapie zeigt sich eine größere Streuung vor allem an POD 2 und POD 3.

Vergleich Schritte der Zalviso® Gruppe offen vs. laparoskopisch operierter Patienten

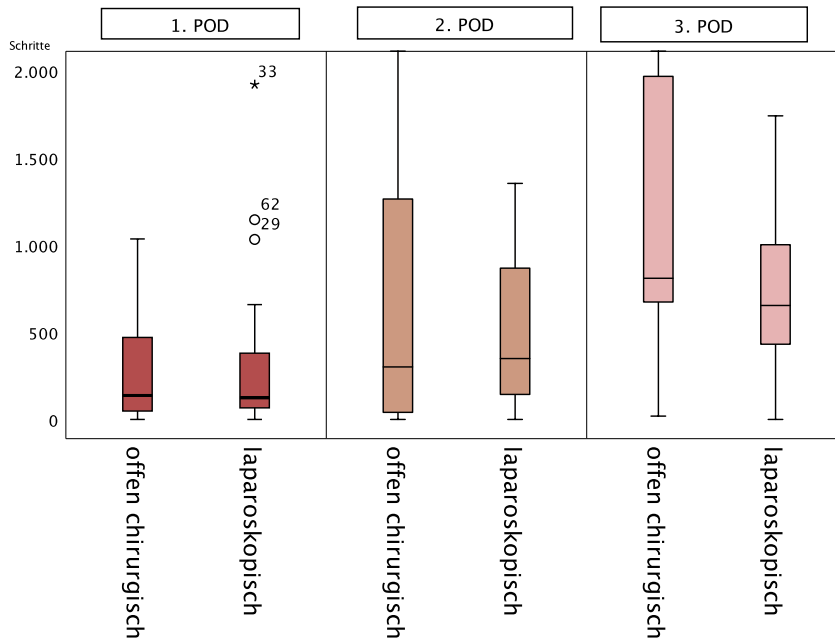


Diagramm 10 Mobilitätsanalyse Zalviso®; offen vs. laparoskopisch operierter Patienten (Zalviso® n = 49, offenchirurgisch n = 18, laparoskopisch n = 31; 1- POD offen chirurgisch M = 137,5; laparoskopisch M = 124,0; 2. POD offen chirurgisch M = 300,5, laparoskopisch M = 349; 3. POD offen chirurgisch M = 809, laparoskopisch M = 653)

3.3.3.3. Subgruppenvergleich offen vs. laparoskopisch operierter i.v. PCA-Patienten

Im Diagramm 11 Mobilitätsanalyse i.v. PCA-Gruppe; offen vs. laparoskopisch operierter Patienten zeigt sich der Median der Mobilitätsanalyse beider Operationsverfahren (offen chirurgisch und laparoskopisch) an den jeweiligen Beobachtungstagen ähnlich. Die Gruppe der laparoskopisch operierten Patienten zeigte im Median an allen Post-OP-Tagen mehr Mobilität als die Gruppe der offen chirurgisch therapierten Patienten.

Vergleich Schritte der i.v. PCA Gruppe offen vs. laparoskopisch operierter Patienten

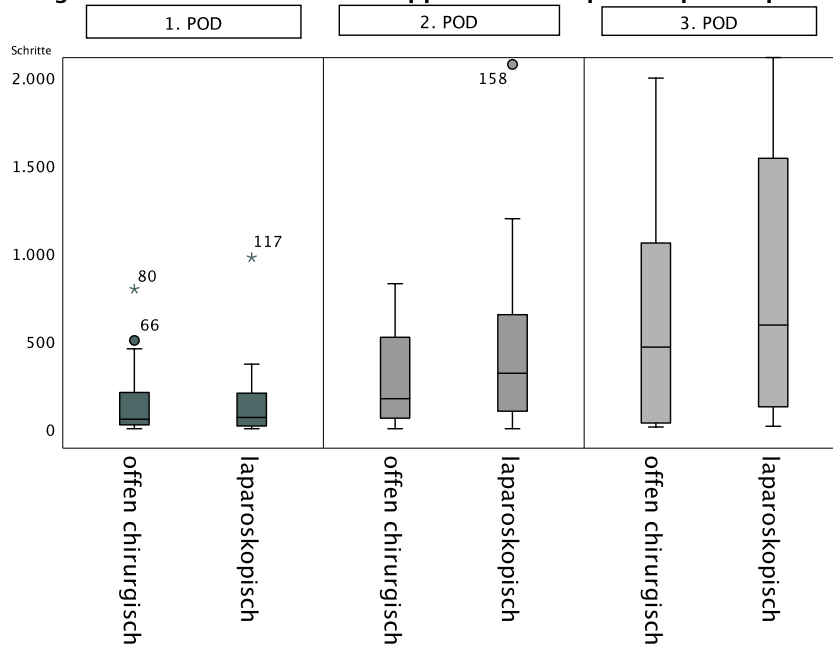


Diagramm 11 Mobilitätsanalyse i.v. PCA-Gruppe; offen vs. laparoskopisch operierter Patienten (i.v. PCA-Gruppe n = 50, offen chirurgisch n = 20, laparoskopisch n = 30; 1. POD offen chirurgisch M = 54, laparoskopisch M = 63, 2. POD offen chirurgisch M = 170,5, laparoskopisch M = 315; 3. POD offen chirurgisch M = 463, laparoskopisch M = 589)

3.4. Sekundäre Studienziele

3.4.1. Vergleich des Analgetika Verbrauchs

Während der täglich durchgeführten Schmerzvisite konnte durch die elektronischen Analgesiedevices die täglich applizierte Menge an Analgetika abgelesen und somit ausgewertet werden.

Es zeigte sich erwartungsgemäß eine konstante Abnahme der angeforderten Schmerzmedikation über den Zeitverlauf. Die Anforderung von Analgetikaboli war bei den Zalvisopatienten am ersten postoperativen Tag signifikant niedriger im Vergleich zur i.v. PCA. ($p = 0,009$)

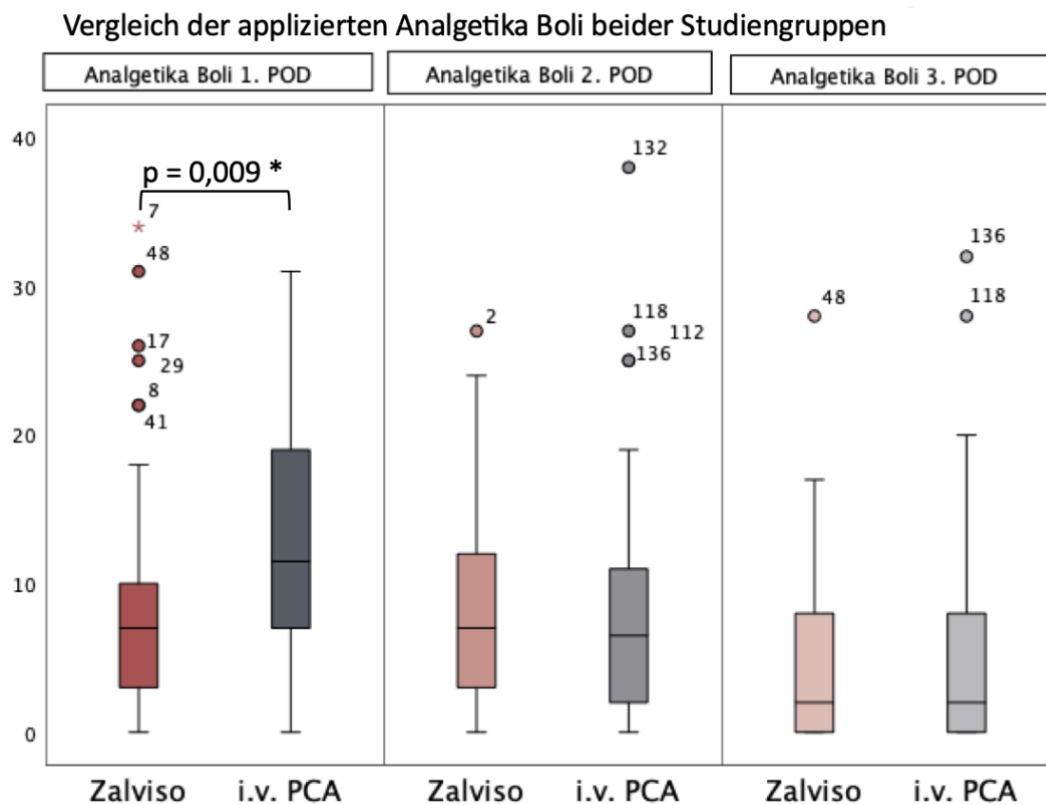


Diagramm 12 Applizierte Analgetika Boli (Zalviso® n = 49; i.v. PCA n = 50; 1. POD Zalviso® M = 7,0; i.v. PCA M = 11,50; 2. POD Zalviso® M = 7,0; i.v. PCA M = 6,5; 3- POD Zalviso® M = 2,0, i-v- PCA M = 2,0)

3.4.1.1. Subgruppenvergleich der Analgetika Boli der Zalviso® Gruppe nach Operationsverfahren offen chirurgisch vs. laparoskopisch

Auch bei der Differenzierung zwischen offen chirurgischen und laparoskopischen Therapieverfahren zeigt sich eine kontinuierliche Abnahme der applizierten Boli während der Beobachtungsdauer. Patienten mit einer offenen Operation haben an jedem Tag mehr Boli erhalten als minimalinvasiv operierte Patienten. Dieser Unterschied zeigte sich nicht signifikant. Am letzten Tag des Beobachtungszeitraumes war sowohl bei offen chirurgisch- als auch bei minimalinvasiv versorgten Patienten der Analgetikabedarf mit 2 Boli im Median sehr gering (Diagramm 13 Analgetika Boli der Zalviso® Gruppe differenziert nach Subgruppen offen vs. laparoskopisch operierter Patienten).

Analgetika Boli der Zalviso® Gruppe offen vs. laparoskopisch operierter Patienten

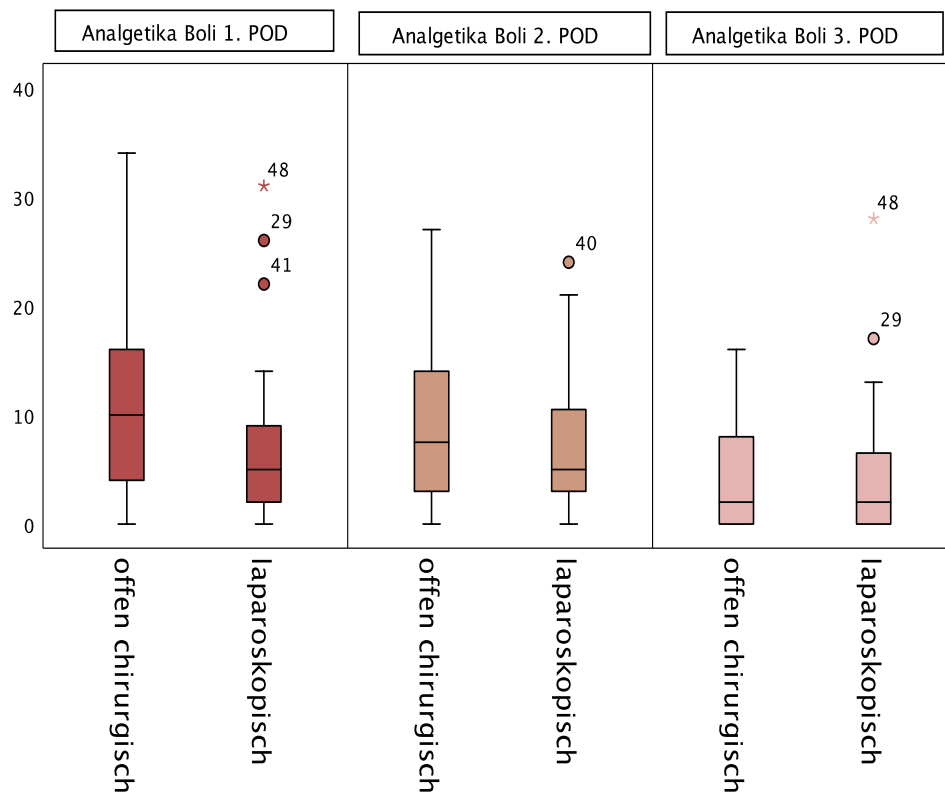


Diagramm 13 Analgetika Boli der Zalviso® Gruppe differenziert nach Subgruppen offen vs. laparoskopisch operierter Patienten (Zalviso® n = 49; offen chirurgisch n = 18; laparoskopisch n = 31; 1- POD offen chirurgisch M = 10, laparoskopisch M = 5; 2. POD offen chirurgisch M = 7,5; laparoskopisch M = 5,0; 3. POD offen chirurgisch M = 2; laparoskopisch M = 2)

3.4.1.2. Subgruppenvergleich der Analgetika Boli der i.v. PCA-Gruppe nach Operationsverfahren offen chirurgisch vs. laparoskopisch

Auch hier zeigte sich ähnlich wie in Kapitel 3.1.3.2. eine Reduktion der angeforderten Analgetikaboli. Der Median der Anzahl der Analgetikaboli zwischen den jeweiligen Operationsverfahren an den jeweiligen Post- OP-Tagen weist bis auf den 1. POD visuell keine Unterschiede auf. Am 1. POD ist Bedarf an Analgetikaboli bei den offen operierten Patienten höher aber dieser Unterschied ist im Vergleich zu den laparoskopisch operierten Pat. nicht signifikant (Siehe Diagramm 14)

Analgetika Boli der i.v. PCA Gruppe offen vs. laparoskopisch operierter Patienten

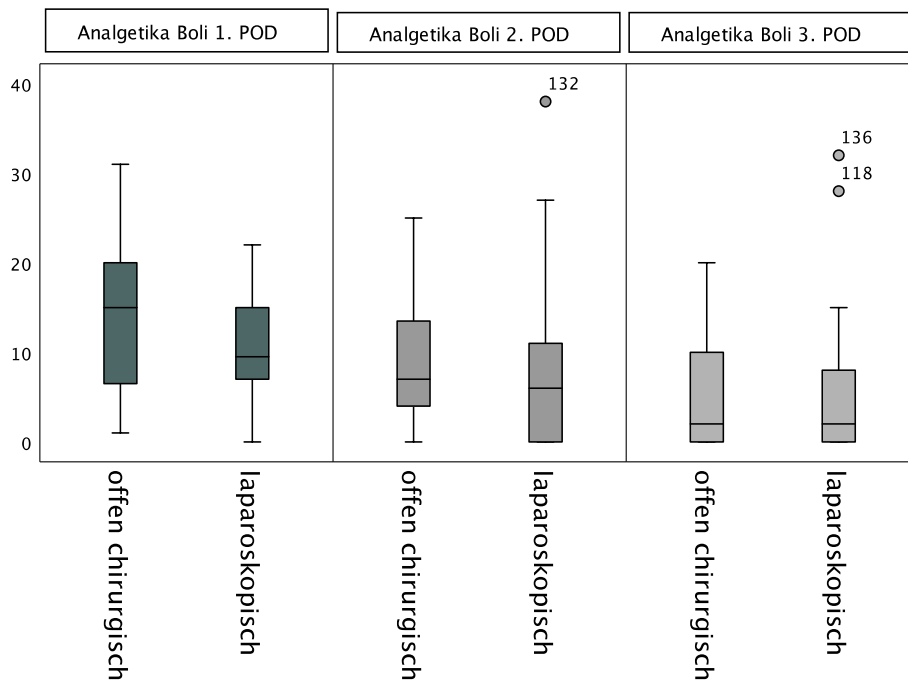


Diagramm 14 Analgetika Boli der i.v. PCA-Gruppe differenziert nach Subgruppen offen vs. laparoskopisch operierter Patienten (i.v. PCA n = 50, offen chirurgisch n = 20, laparoskopisch n = 30; 1. POD offen chirurgisch M = 15; laparoskopisch 9,5; 2. POD offen chirurgisch M = 7, laparoskopisch M = 6; 3. POD offen chirurgisch M = 2, laparoskopisch M = 2)

3.4.1.3. Vergleich der applizierten Analgetika unter Berücksichtigung der analgetischen Potenz

Im Kapitel 3.4.1.1. und Diagramm 12 wurden die absolute Anzahl der applizierten Analgetika Boli zwischen beiden Systemen verglichen. Um die Äquipotenz der unterschiedlichen Medikamente Sufentanil und Piritramid im Dosisvergleich der Applikationssysteme mit einzubeziehen, werteten wir die Opiatdosis nach Umrechnung in die entsprechende Morphinäquivalente aus. (Formel siehe 2.6. Berechnungsformel Äquivalenzdosis)

Vergleicht man diese beiden Werte so zeigt sich bereits visuell eine deutlich höhere Äquivalenzdosis der Zalviso®-Gruppe an allen Beobachtungstagen.

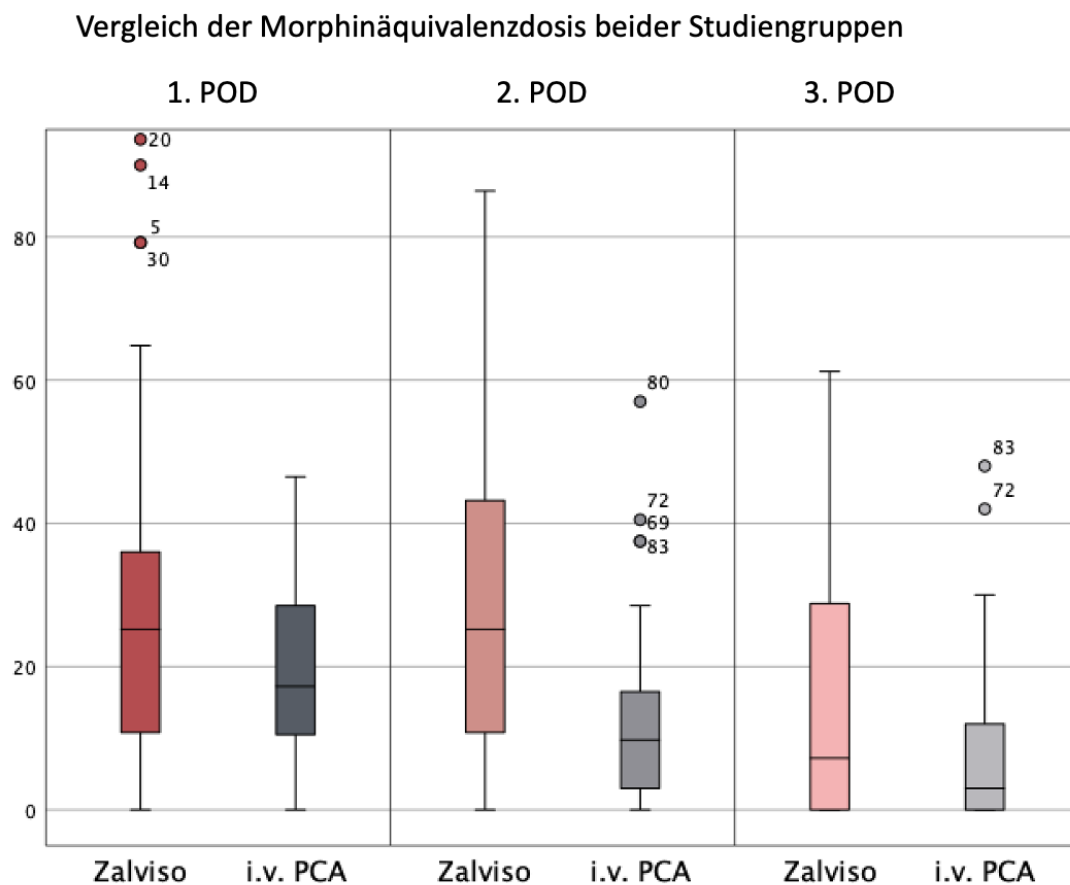


Diagramm 15 Morphinäquivalenzdosis in mg beider Studiengruppen

Die Zalviso®-Gruppe zeigt am 1. POD einen ca. 1,5-fach höheren Morphinbedarf, an den weiteren beiden Beobachtungstagen einen ca. 2,4-fach höheren Morphinbedarf als die Patientengruppe der i.v. PCA-Gruppe. (Tabelle 4)

Tabelle 4 Vergleich Analgetische Äquivalenzdosis unter Berücksichtigung der Mittleren Wirkdauer beider Wirkstoffe sowie Applikationsform

<i>Schmerz- therapie</i>	<i>Morphin Äquivalenz (mg) 1. Post OP Tag</i>	<i>Morphin Äquivalenz (mg) 2. Post OP Tag</i>	<i>Morphin Äquivalenz (mg) 3. Post OP Tag</i>
<i>Zalviso</i>	25,20	25,20	7,20
<i>i.v. PCA</i>	17,25	10,50	3,00

3.4.1.4. Korrelationsvergleich der Morphinäquivalenzdosis und des BMI

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen Körpergewicht und Opioiddosis zu untersuchen, wurden die beiden Parameter in Beziehung gesetzt. Die folgenden Abbildungen (Diagramm 16, Diagramm 17) zeigen die angeforderten Morphin Äquivalenzdosen im Verhältnis zu den erhobenen BMI-Werten unseres Patientenkollektivs.

Hier zeigt sich nur eine mittlere/moderate Korrelation bei der Interpretation des Korrelationskoeffizienten nach Cohen zwischen dem Bodymass-Index und dem Morphinverbrauch beider Gruppen.

(Korrelationskoeffizient Zalviso® = 0,210; Korrelationskoeffizient i.v. PCA = 0,217)

(siehe Anhang Tabelle 32 und Tabelle 33)

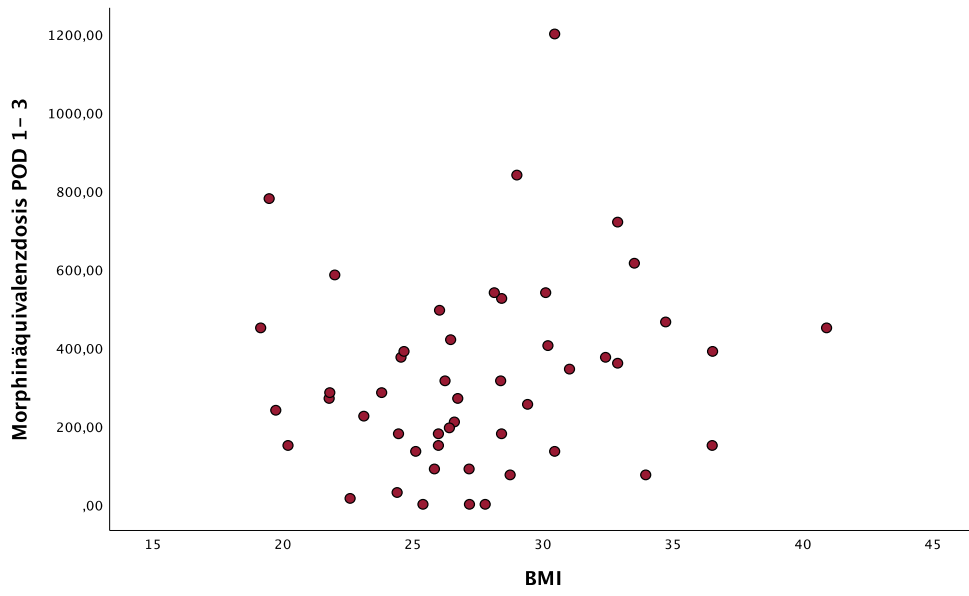


Diagramm 16 Korrelation Morphinäquivalenzdosis und BMI der Zalviso® Gruppe

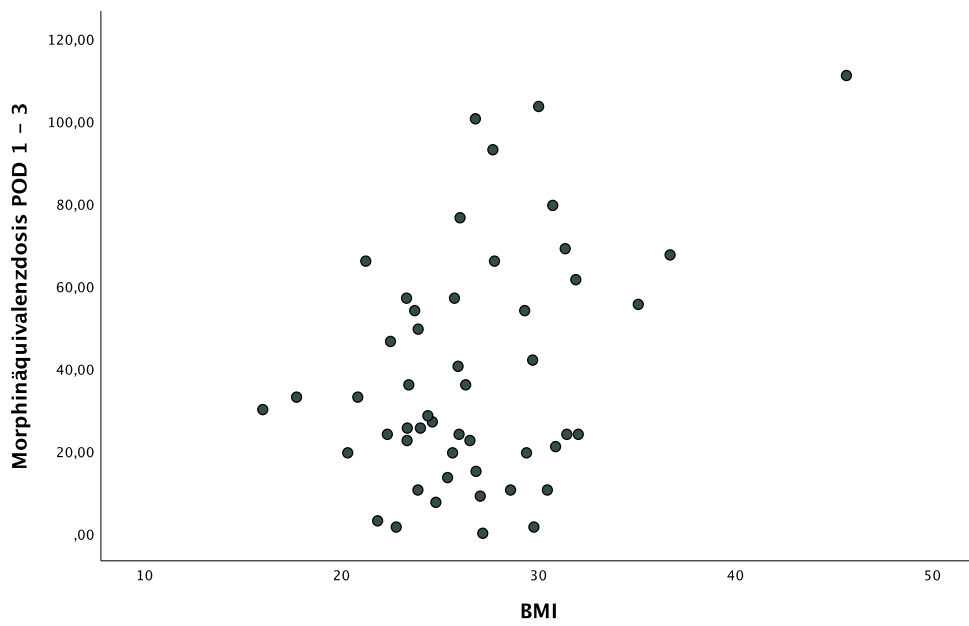


Diagramm 17 Korrelation Morphinäquivalenzdosis und BMI der i.v. PCA-Gruppe

3.4.1.5 Unerwünschte Arzneimittel Wirkung beider Studiengruppen

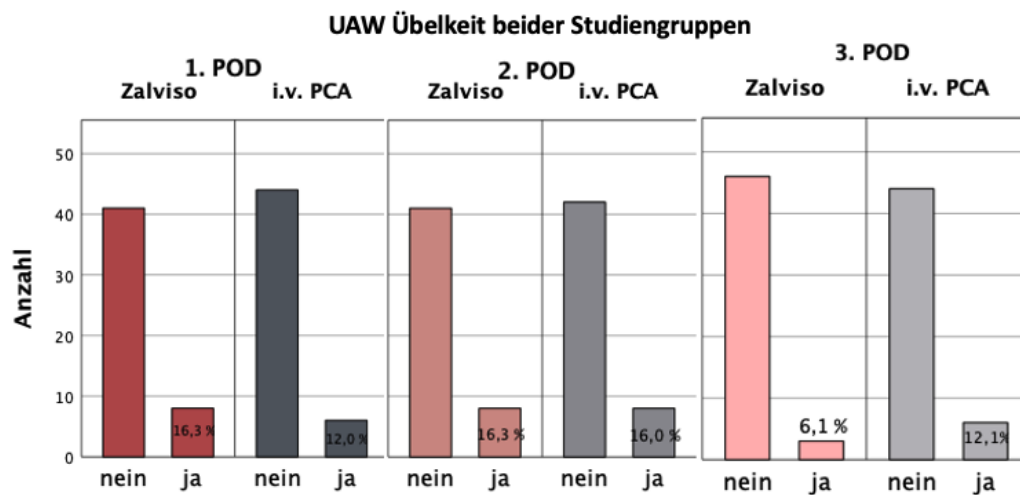


Diagramm 18 UAW (Übelkeit)

Im oben gezeigten Diagramm wurden die Unerwünschten Arzneimittelwirkungen anhand der Angaben „Übelkeit Ja – Nein“ der beiden Studiengruppen verglichen. Bereits visuell wird ersichtlich, dass keine signifikanten Unterschiede bei der Angabe von Übelkeit während den drei Beobachtungstagen vorliegen. Dies konnte an allen drei Beobachtungstagen mittels Chi Quadrat Test statistisch bestätigt werden. (Siehe Anhang Tabelle 34, Tabelle 35, Tabelle 36) Es gaben am 1. POD 16,3% der Zalviso® Patienten Übelkeit an, 12,0% der i.v. PCA-Patienten. Am 2. POD 16,3% der Zalviso® Patienten und 16,0% der i.v. PCA-Gruppe. Am 3. POD war Übelkeit in beiden Studiengruppen nur noch unbedeutend. (6,1% Zalviso®, 12,1% i.v. PCA-Gruppe)

3.4.2. Deskriptive Statistik der Zufriedenheit in Schulnoten

Bei der Frage nach der Zufriedenheit mit der Analgesie sowie der Unzufriedenheit (unter 3.4.3. beschrieben) werteten wir alle Patienten aus, welche eine Antwort auf diese Fragestellung in dem Beobachtungszeitraum abgaben. Da es sich um eine Momentaufnahme im Sinne einer Punktprävalenz handelt, die zeitlich rückblickend auf

die vergangenen 24h die Zufriedenheit mit dem Analgesiesystem einschätzt, hatte ein späterer Ausschluss der Patienten aufgrund von fehlenden Daten zum Schmerzscore oder wegen fehlender Mobilitätsdaten keinen Einfluss auf das Ergebnis zur Zufriedenheit

Die Qualität der Schmerztherapie ausgewertet in Schulnoten von sehr gut (=1) bis ungenügend (=6) bewerteten die Patienten im Durchschnitt mit gut bis befriedigend. Auch hier ist ein positiver Trend im Therapieverlauf zu erkennen. Am ersten Post OP Tag konnte in beiden Gruppen im Median die Note „Gut“ (2,00) erzielt werden. Für den zweiten und dritten postoperativen Tag konnte in beiden Gruppen eine ebenfalls im Median gute Zufriedenheit festgestellt werden. (2,00). Trotz ausgeglichenem Median am 2. POD zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Zalviso® Systems ($p = 0,038$).

Vergleich der Zufriedenheit mit der Analgetischen Therapie in Schulnoten

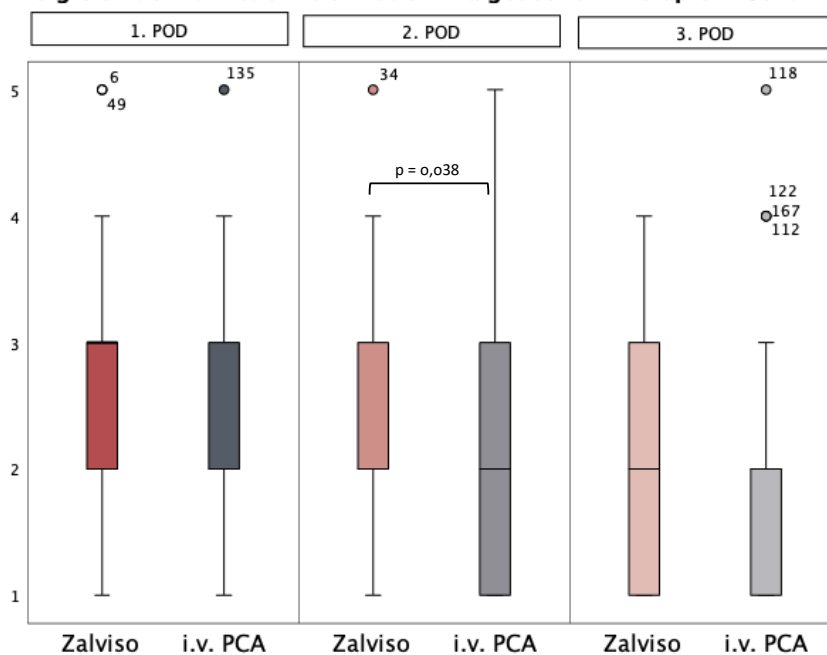


Diagramm 19 Vergleich der Zufriedenheit der Analgesie in Schulnoten (1. POD Zalviso® n = 62, M= 2; i.v. PCA n = 100, M= 2; 2. POD: Zalviso® n = 62, M= 2; i.v. PCA n = 96, M= 2; 3. POD Zalviso® n = 57, M= 2; i.v. PCA n = 85, M= 2)

3.4.3. Deskriptive Statistik der Unzufriedenheit in Schulnoten

Beide Systeme erzielten bei den Probanden hohe Zufriedenheit.

Unzufriedenheit mit der Schmerztherapie waren selten. So wurde lediglich 10-mal die Note mangelhaft in der i.v. PCA-Gruppe verteilt und in der Zalviso® Gruppe 9 mal mangelhaft und einmal ungenügend. Dies entspricht einem Prozentsatz von 3,1 % bei der i.v. PCA-Gruppe und 4,2% bei der Zalviso® Gruppe. (siehe Tabelle 5)

Tabelle 5 Deskriptive Statistik Unzufriedenheit mit Schmerztherapie

SCHMERZ-THERAPIE	MANGELHAFT	UNGENÜGEND	GÜLTIGE ANTWORTEN	% NOTE 5 UND 6 AN GÜLTIGEN ANTWORTEN
ZALVISO	9	1	236	4,1 %
I.V. PCA	10	-	322	3,1%

3.4.4. Ökonomische Betrachtung

Das primär festgelegte Ziel der ökonomischen Betrachtung konnte nicht untersucht werden, da der Rücklauf an Fragebögen, welche den pflegerischen Aufwand mit beiden Systemen erheben sollte zu gering war, sodass kein aussagekräftiges Ergebnis gewonnen werden konnte.

Das Pflegepersonal konnte während des üblichen Arbeitsalltages das Feedback über die dafür ausgelegten Fragebögen nicht leisten.

Motivierende Gespräche konnten die Rücklaufquote der Fragebögen nicht verbessern. Die beste Möglichkeit für ein arbeitsnahes Feedback ist die aktive zeitnahe Befragung. Dies ließ sich jedoch zeitlich nicht umsetzen.

3.5. Statistischer Vergleich

3.6. Primärziele

In den folgenden Kapiteln wird die statistische Auswertung der Primärziele der Studie beschrieben. Beginnend mit der Zalviso® Gruppe und der Schmerzauswertung der einzelnen Studientage. Anschließend erfolgt die Auswertung der Schmerzen unter Berücksichtigung der Operationstechnik offen vs. laparoskopisch. Nun erfolgt gleiches Vorgehen bei der i.v. PCA-Gruppe. Im Anschluss werden die Schmerzen beider Gruppen verglichen.

3.6.1. Statistischer Vergleich der Schmerzscores

3.6.1.1. Vergleich der Schmerzzustände beider Studiengruppen

Diagramm 20 Vergleich Schmerzzustände beider Studiengruppen an dem jeweiligen Beobachtungstagen (blank = Schmerz in Ruhe, schraffiert = Schmerz in Bewegung) dar.

Die Schmerzzustände nehmen in beiden Gruppen im Verlauf der Beobachtung ab.

Beide Therapieoptionen führen zu einer suffizienten post-operativen Analgesie, sie erreichen eine Reduktion des Ruheschmerzes von Werten < 4 NRS ab dem 2. Post OP Tag. Visuell unterscheiden sich beide Gruppen bezüglich der Ruheschmerzes am 1. Post OP Tag sowie am zweiten Post-OP-Tag.

Vergleich Schmerzscore beider Studiengruppen

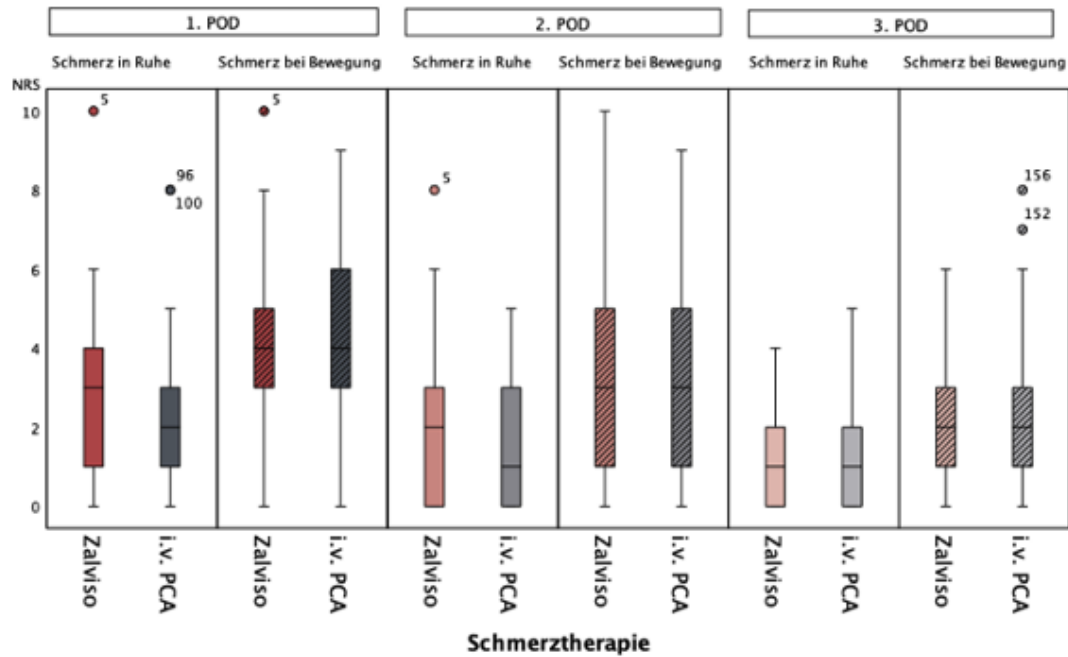


Diagramm 20 Vergleich Schmerzzustände beider Studiengruppen an dem jeweiligen Beobachtungstagen (blank = Schmerz in Ruhe, schraffiert = Schmerz in Bewegung)

Statistisch signifikant ist dieser Unterschied nicht. Im weiteren zeitlichen Verlauf zeigen sich die Schmerzlevel sehr vergleichbar, nahezu identisch.

Ein statistisch wirksamer Unterschied, zwischen beiden Systemen, Zalviso® und i.v. PCA kann mit dem Schmerzscore als Instrument zur Messung der Analgesiequalität damit nicht herausgearbeitet werden.

Vergleicht man die Schmerzintensität der Patienten vom 1. Post Operativen Tag bis zum 3. Post Operativen Tag so zeigt der Mann Withney U Test nahezu identische Rangsummen bezüglich der Schmerzintensität.

Tabelle 6 Mann-Whitney U, Schmerz Tag 1.-3.

GRUPPENVERGLEICH ZALVISO® - I.V. PCA		MANN- WHITNEY-U	Z	ASYMPTOTISCHE SIGNIFIKANZ (=P)(2-SEITIG)
1. POD	Schmerz in Ruhe	1127,500	-,692	,489
	Schmerz bei Bewegung	1210,000	-,106	,915
2. POD	Schmerz in Ruhe	1222,000	-,022	,983
	Schmerz bei Bewegung	1190,500	-,244	,807
3. POD	Schmerz in Ruhe	1187,500	-,278	,781
	Schmerz bei Bewegung	1187,000	-,272	,786

3.6.1.2. Vergleich der Schmerzzustände nach NRS unter Betrachtung der Operationstechnik minimalinvasiv und offen chirurgisch

Im folgenden statistischen Vergleich bildeten wir aus den beiden Studiengruppen, Zalviso® und i.v. PCA, Subgruppen. Patienten mit offen chirurgisch versus laparoskopische Therapie. Hier zeigt sich in der Subgruppe der laparoskopisch operierten Patienten stets niedrigerer NRS-Scores als in der Subgruppe der offen chirurgisch versorgten Patienten, jedoch ohne statistische Relevanz zu erreichen. (Siehe Tabelle 7, Tabelle 8)

Die Patienten äußerten stets stärkere Schmerzen in Bewegung als in Ruhe.

Bei beiden Operationstechniken zeigt sich sowohl unter Zalviso® als auch unter i.v. PCA-Therapie eine deutliche Reduktion der Schmerzen im Therapieverlauf. (Diagramm 21 Diagramm 22)

Auch bezüglich der OP-verfahren erweist bei Betrachtung der Schmerzscores keines der verwendeten Analgesiesysteme überlegen.

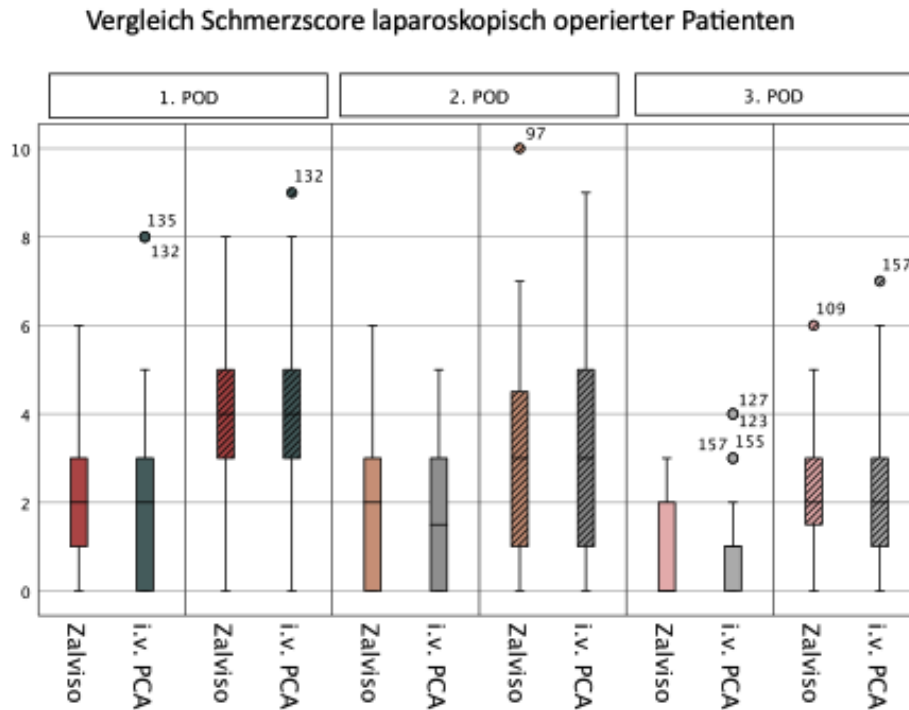


Diagramm 21 Vergleich Schmerzen beider Studiengruppen nach laparoskopischen Eingriffen (blank = Schmerz in Ruhe, schraffiert = Schmerz bei Bewegung)

Vergleich Schmerzscore offen chirurgisch operierter Patienten

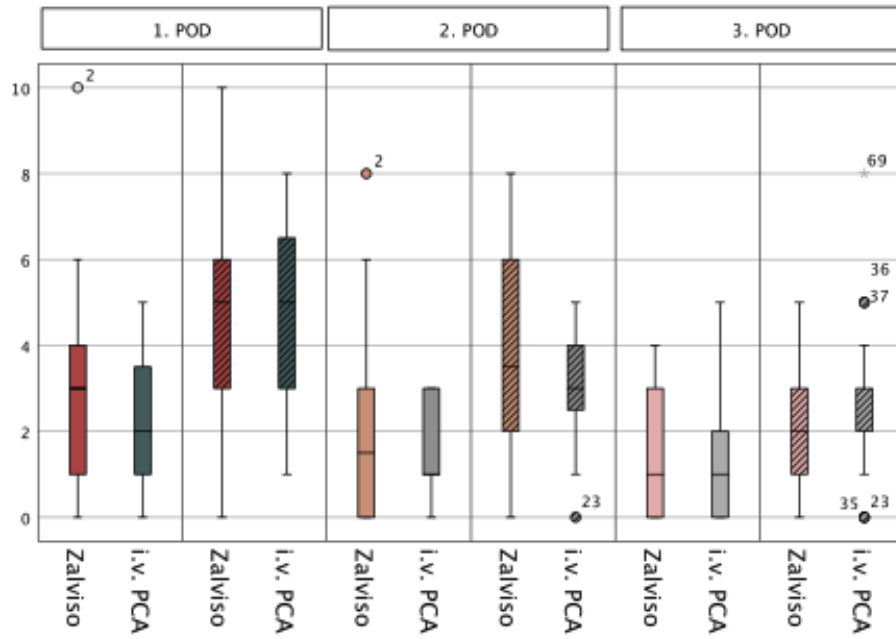


Diagramm 22 Vergleich Schmerzen beider Studiengruppen nach offen chirurgischen Eingriffen (blank = Schmerz in Ruhe, gestrichelt = Schmerz bei Bewegung)

Tabelle 7 Statistischer Vergleich der Subgruppe laparoskopisch therapierter Patienten beider Studiengruppen

SUBGRUPPENVERGELICH <u>LAPAROSKOPISCH</u> OPERIERTER PATIENTEN		MANN- WHITNEY-U	Z	ASYMPTOTISCHE SIGNIFIKANZ (=2-SEITIG)
1. POD	Schmerz in Ruhe	431,500	-,492	,623
	Schmerz bei Bewegung	462,500	-,037	,971
2. POD	Schmerz in Ruhe	451,500	-,200	,842
	Schmerz bei Bewegung	421,500	-,633	,527
3. POD	Schmerz in Ruhe	456,000	-,140	,889
	Schmerz bei Bewegung	410,000	-,813	,416

Tabelle 8 Statistischer Vergleich der Subgruppen offen chirurgisch therapierter Patienten beider Studiengruppen

SUBGRUPPENVERGELICH <u>OFFEN</u> <u>CHIRURGISCH</u> THERAPIERTER PATIENTEN		MANN- WHITNEY-U	Z	ASYMPTOTISCHE SIGNIFIKANZ (2-SEITIG)
1. POD	Schmerz in Ruhe	163,500	-,492	,623
	Schmerz bei Bewegung	177,500	-,074	,941
2. POD	Schmerz in Ruhe	174,000	-,180	,857
	Schmerz bei Bewegung	154,500	-,759	,448
3. POD	Schmerz in Ruhe	163,500	-,502	,616
	Schmerz bei Bewegung	138,500	-1,236	,217

3.6.2. Statistischer Vergleich des Wunsches nach mehr Schmerzmedikation

Die Statistische Auswertung mittels Person Chi-Quadrat Test zeigte am ersten Post Operativen Tag einen signifikanten Unterschied. (p = 0,007)

Es wünschten signifikant mehr Patienten der Zalviso® Gruppe mehr Analgesie im Vergleich zu den Patienten, die mit einer i.v. PCA versorgt waren.

Tabelle 9 Kreuztabelle mehr Analgesie gewünscht am 1. POD

					Gesamt
			nein	ja	
Schmerztherapie	Zalviso	Anzahl	35	14	49
		Erwartete Anzahl	40,1	8,9	49,0
	i.v. PCA	Anzahl	46	4	50
		Erwartete Anzahl	40,9	9,1	50,0
Gesamt		Anzahl	81	18	99
		Erwartete Anzahl	81,0	18,0	99,0

Tabelle 10 Statistischer Vergleich, Chi Quadrat „Mehr Analgesie gewünscht

PERSON CHI- QUADRAT	WERT	DIF	ASYMPTOTISCHE SIGNIFIKANZ (ZWEISEITIG)
1. POD	7,040	1	,007 *
2.POD	1,168	1	,280
3. POD	2,265	1	,132

3.6.3 Statistischer Vergleich der Mobilität

3.6.3.2 Vergleich der Mobilität der Patienten postoperativ bei Patienten mit Zalviso®-Analgesiesystem und i.v. PCA

Am ersten post-operativen Tag waren die Patienten der Zalviso® Gruppe signifikant mobiler als die Patienten der i.v. PCA-Gruppe. ($p = 0,008$, Power ($1-\beta$ err prob) = 1,00) Zusätzlich stellten wir einen Trend zugunsten des Zalviso® Systems am 3. Post operativen Tag mit ($p=0,077$ Power ($1-\beta$ err prob) = 1,00) fest. (Siehe Tabelle 11)

Tabelle 11 Statistischer Vergleich der Mobilität Zalviso® vs. i.v. PCA Gruppe

MOBILITÄTSANALYSE ZALVISO – I.V. PCA	MANN- WHITNEY-U	Z	ASYMPTOTISCHE SIGNIFIKANZ (=P)(2- SEITIG)
1.POD	844,500	-2,664	,008 *
2. POD	1069,000	-1,092	,275
3. POD	972,500	-1,767	,077

3.6.3.2. Statistischer Subgruppenvergleich der Mobilität der Zalviso® Gruppe untergliedert nach Operationsverfahren offen chirurgisch vs. laparoskopisch

In Tabelle 12 zeigt sich kein signifikanter Unterschied an allen Beobachtungstagen. Die Operationstechnik hat somit in unserer Beobachtungsstudie keinen signifikanten Einfluss auf die postoperative Mobilität der Zalviso® Gruppe.

Tabelle 12 Subgruppenvergleich offen vs. laparoskopisch behandelter i.v. Zalviso® Patienten bezüglich Mobilität

MOBILITÄTSANALYSE I.V. PCA OFFEN - LAPAROSKOPISCH	MANN-WHITNEY- U	Z	ASYMPTOTISCHE SIGNIFIKANZ (=P)(2-SEITIG)
1.POD	273,000	-0,124	,901
2. POD	263,500	-0,322	,748
3. POD	185,000	-1,949	,051

3.6.3.3. Statistischer Subgruppenvergleich der Mobilität der i.v. PCA-Gruppe untergliedert nach Operationsverfahren offen chirurgisch vs. laparoskopisch

Auch in der Gruppe der i.v. PCA-Gruppe zeigt sich kein signifikanter Unterschied. Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen Operationstechnik und Mobilität. (Siehe Tabelle 13)

Tabelle 13 Subgruppenvergleich offen vs. laparoskopisch therapierter i.v. PCA Patienten bezüglich Mobilität

MOBILITÄTSANALYSE ZALVISO® OFFEN - LAPAROSKOPOISCH	MANN-WHITNEY- U	Z	ASYMPTOTISCHE SIGNIFIKANZ (=P)(2-SEITIG)
1. POD	294,500	-0,109	,913
2. POD	252,000	-0,951	,342
3. POD	247,500	-1,040	,298

Zusammenfassend konnte kein Unterschied zwischen laparoskopisch und offen operativ behandelten Patienten bezüglich der Mobilitätsanalyse detektiert werden.

3.7. Sekundäre Studienziele

3.7.1. Statistischer Vergleich des Opiat Verbrauches

3.7.1.1. Anzahl selbst applizierter Analgetika Dosen

Es zeigt, dass die Patienten der Zalviso® Gruppe am ersten postoperativen Tag sich statistisch signifikant weniger Schmerzboli (M = 7) applizierten als die der i.v. PCA-Gruppe (M = 11,5) ($p=0,009$ Power ($1-\beta$ err prob) = 1,00). (Siehe Tabelle 14)

An den Beobachtungstagen zwei und drei zeigt sich ein nahezu ausgeglichenes Verhältnis. (post OP Tag 2: Zalviso® M= 7, i.v. PCA = 6,5; post OP Tag 3: Zalviso® M= 2, i.v. PCA = 2) (Siehe Diagramm 12 Applizierte Analgetika Boli)

Tabelle 14 Test auf sig. Unterschiede der applizierten Analgetika Boli beider Studiengruppen

ANALGETIKA BOLI	MANN-WHITNEY-U	Z	ASYMPTOTISCHE SIGNIFIKANZ (=P)(2-SEITIG)
1.POD	849,500	-2,631	,009
2. POD	1190,500	-0,242	,808
3. POD	1205,500	-0,141	,888

3.7.1.2. Statistischer Subgruppenvergleich der Analgetika Boli der Zalviso® Gruppe nach Operationsverfahren offen chirurgisch vs. laparoskopisch

Im Subgruppenvergleich der Zalviso® Gruppe, zeigte sich kein signifikanter Unterschied der angeforderten Analgetika Boli zwischen offen chirurgisch operierten Patienten und laparoskopisch versorgten Patienten. (Siehe Tabelle 15)

Tabelle 15 Subgruppenvergleich offen vs. laparoskopisch therapierter Zalviso Patienten bezüglich angeforderter Analgetika Boli

ANALGETIKA BOLI	MANN-WHITNEY-U	Z	ASYMPTOTISCHE SIGNIFIKANZ (=P)(2-SEITIG)
1.POD	191,000	-1,829	,067
2. POD	239,000	-0,832	,405
3. POD	276,500	-0,053	,958

3.7.1.3. Statistischer Subgruppenvergleich der Analgetika Boli der i.v. PCA-Gruppe nach Operationsverfahren offen chirurgisch vs. laparoskopisch

Bei der statistischen Testung zeigte sich bei der Anzahl der Analgetika Boli auch in der i.v. PCA-Gruppe kein signifikanter Unterschied zwischen offen chirurgisch und laparoskopisch operierter Patienten mit i.v. PCA.

Tabelle 16 Subgruppenvergleich offen vs. laparoskopisch therapierter i.v. PCA-Patienten bezüglich angeforderter Analgetika Boli

ANALGETIKA BOLI	MANN-WHITNEY-U	Z	ASYMPTOTISCHE SIGNIFIKANZ (=P)(2-SEITIG)
1.POD	231,000	-1,368	,171
2. POD	248,500	-1,025	,305
3. POD	294,500	-0,113	,910

3.7.1.4. Statistischer Vergleich der Morphinäquivalenzdosis beider Studiengruppen

Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied der Morphinäquivalenzdosis am 2. POD ($p < 0,001$). Am ersten sowie dritten postoperativen Tag kann dies nicht bestätigt werden.

1. POD $p = 0,053$; 3.POD = $0,122$). (siehe Tabelle 17) An allen postoperativen Tagen wurde bei der Zalviso Gruppe verglichen mit der i.v. PCA-Gruppe mehr Morphinäquivalenzdosis eingenommen.

Es zeigt sich am ersten postoperativen Tag eine 1,5-fach höhere Morphin Äquivalenzdosis der Zalviso® Gruppe (Zalviso M = 25,20; iv. PCA M = 17,3), an den postoperativen Tagen 2 und 3 eine jeweils 2,4-fach höhere Morphin Dosis. (Zalviso® 2. POD M = 25,20; i.v. PCA M = 10,5; 3. POD Zalviso® M = 7,20 i.v. PCA M = 3,0) (Tabelle 4)

Tabelle 17 Test auf Signifikanz Morphinäquivalenzdosen beider Untersuchungsgruppen

MORPHINÄQUIVALENZ-DOSIS	MANN-WHITNEY-U	Z	ASYMPTOTISCHE SIGNIFIKANZ (=P)(2-SEITIG)
1. POD	948,500	-1,9363	0,053
2. POD	718,500	-3,555	< 0,001
3. POD	1011,00	-1,546	0,122

3.7.1.5. Statistischer Vergleich der Korrelation des BMI und des Morphinverbrauchs

In der Korrelationsauswertung mittels SPEARMAN-RHO Test findet sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem BMI der Probanden und der Morphinäquivalenzdosis in beiden Studiengruppen. (siehe Tabelle 18)

Tabelle 18 Korrelationsvergleich BMI und Morphinäquivalenzdosis

			BMI	MORPHIN-ÄQUIVALENZDOSIS
SPEARMAN-RHO ZALVISO®	BMI	Korrelationskoeffizient	1,000	,210
		Sig. (2-seitig)	.	,148
	Morphin-Äquivalenz Dosis	Korrelationskoeffizient	,210	1,000
		Sig. (2-seitig)	,148	.
SPEARMAN-RHO I.V. PCA	BMI	Korrelationskoeffizient	1,000	,217
		Sig. (2-seitig)	.	,131
	Morphin-Äquivalenz Dosis	Korrelationskoeffizient	,217	1,000
		Sig. (2-seitig)	,131	.

3.7.2. Statistischer Vergleich der Bewertung der Analgesie in Schulnoten

Bei der Auswertung mittels Mann Whitney U Test zeigte sich am 2. Post OP Tag mit einem Signifikanzniveau $p= 0,038$ (Tabelle 19) eine höhere Zufriedenheit zugunsten des Zalviso-Systems.

Tabelle 19 Vergleich beider Therapieoptionen nach Zufriedenheit in Schulnoten

VERGLEICH ZUFRIEDENHEIT IN SCHULNOTEN ZALVISO – IV.PCA	MANN-WHITNEY- U	Z	ASYMPTOTISCHE SIGNIFIKANZ (=P)(2-SEITIG)
1.POD	2960,000	-,509	,611
2. POD	2419,500	-2,072	,038 *
3. POD	2359,500	-,153	,878

4. Diskussion

4.1. Parameter und Prozess der Datenerhebung

Für die Datenerhebung der Studie waren 12 Monate geplant. Dieser Zeitraum stellte sich jedoch als zu kurz heraus. Die Rekrutierungsphase musste verlängert werden. Schließlich konnten insgesamt 167 Patienten (ursprünglich geplant 120 Patienten) in die Studie eingeschlossen werden. Ursächlich war, dass sich während der Rekrutierungsphase die OP-Technik zugunsten der laparoskopischen Technik verschob, sodass es schwieriger wurde offen chirurgische Operationen einzuschließen, um beide Gruppen bezüglich unserer Studienziele vergleichbar zu halten. Für den Vergleich der beiden Analgesiesysteme wurde u.a. die Nephrektomie/Nierenteilresektion gewählt. Das operative Verfahren der einzelnen Eingriffe ist klar standardisiert. Dies ermöglicht von operativer Seite eine anzunehmende gleichartige Schmerzsituation. Dieser Aspekt erfüllt die Empfehlungen zur Patientenstratifizierung nach Gilron et al. zur Durchführung von kontrollierten Studien im Akutschmerzbereich, die Untersuchungen operationsbezogen zu realisieren. (Gilron et al., 2019) Auf der anderen Seite steht die Vergleichbarkeit des Schmerzerlebens. Das individuelle Schmerzempfinden hat trotz annähernd ähnlichem OP-Trauma eine große Variabilität und ist schwierig messbar. (Nielsen et al., 2009). Wegen dieser schwierigen Messbarkeit und der damit verbundenen unsicheren Sensitivität, individuelles Schmerzempfinden zu objektivieren und aus Praktikabilitätsgründen wurde auf eine präoperative Erfassung verzichtet. Unabhängig davon ist das Schmerzempfinden nicht der einzige Faktor, der den Opioidverbrauch bestimmt. Ferner sind genetische Unterschiede, welche die Pharmakodynamik und -kinetik beeinflussen, aber auch soziale Faktoren wirksam. (Turk, 2002) So beeinflusst die Pharmakogenetik, d.h. das individuelle Ansprechen auf ein Medikament den individuellen Opioidverbrauch. Ein Beispiel ist, dass Varianten im MC1R-Gen die Wirksamkeit des pharmakologisch aktiven Morphinmetaboliten M6-Beta Glucuronid bestimmen. (Mogil et al., 2005) Diese Umstände stellen den Vergleich des Opioidverbrauch als Gradmesser für die Überlegenheit eines Analgesiedevices in Frage. Dem Parameter „Wunsch nach mehr Schmerzmedikation“ in einer genetisch

inhomogenen Patientenstichprobe sollte deshalb eine bessere Aussagekraft bei der Bewertung des Analgesiedevices beigemessen werden.

Ähnlich kompliziert erweist sich die Heranziehung von Schmerzskalen zur Unterscheidung von individuellem Schmerzerleben. Schmerzintensitäten auf einer Likertskala zu quantifizieren, ist eine Vereinfachung, weil sie den individuellen Erfahrungsabgleich nicht erfasst. Wenn Patienten in der Vergangenheit unterschiedlich starke Schmerzen erlebt haben, werden sie die Schmerzeinschätzung auf der Schmerzskala „dehnen oder stauchen“, um sie so an diese früheren Erfahrungen anzupassen. Daraus ergibt sich die Subjektivität des Schmerzscore und dieser Faktor beeinflusst die Vergleichbarkeit beider Analgesiesysteme trotz guter Homogenität des operativen Traumas, hier die Auswahl eines standardisierten Operationsverfahrens. Dennoch gilt der Schmerzscore als Standard und sogenanntes 5. Vitalzeichen bei der postoperativen Schmerzerhebung. (Rogers and Kuo, 2020)

In der Literatur wird diskutiert, wie hoch die Veränderung des Schmerzscore sein sollte damit sich eine klinische Effektstärke ergibt. Todd et. al. konnte zeigen, dass weniger als 1,3 Punkte auf einer 10-Punkte-Skala möglicherweise keine klinische Bedeutung hat. (Todd et al., 1996)

Außerdem konnte in einer Studie von Cepeda et al mit erwachsenen Patienten gezeigt werden, dass erst eine Abnahme von 2,4 Punkten einer „starken“ Verbesserung entsprach. (Cepeda et al., 2003)

Um eine Vergleichbarkeit der Analgesiesysteme wirklich praxisrelevant zu ermöglichen, sind in dieser Untersuchung neben der Selbsteinschätzung auf klassischen Schmerzskala in Ruhe und bei Belastung der Wunsch nach mehr Schmerzmedikation und eine Quantifizierung der Mobilität durch die Schrittzähler angewandt worden.

Ein weiteres Problem der Analyse waren fehlende Daten zu den einzelnen Messzeitpunkten trotz guten Patienteneinschlusszahlen. Während der Datenerhebungsphase konnte nur bei 60% der eingeschlossenen Patienten die Schmerzvisite über insgesamt 3 Beobachtungstage durchgeführt werden. Es mussten

von insgesamt 165 Patienten 66 Patienten aufgrund fehlender Parameter, der Schmerzvisite und/oder der Mobilitätsanalyse ausgeschlossen werden.

(ausgeschlossene Patienten Zalviso® n = 16, eingeschlossen n = 49; i.v. PCA-Gruppe ausgeschlossene Patienten n = 52; eingeschlossen n = 50)

Die Gründe für fehlende Daten waren vielfältig. Wurden Patienten zur Schmerzvisite im Patientenzimmer nicht angetroffen oder die Schmerztherapie durch die Umstellung auf eine orale Medikation vorzeitig abgebrochen entstanden unvollständige Datensätze. Einige Patienten waren postoperativ aufgrund der vorangegangenen Narkose noch Vigilanz gemindert oder kognitiv eingeschränkt und konnten somit am ersten Post-OP-Tag nicht befragt werden.

Die Auswertung der Mobilität war technisch fehleranfälliger als initial angenommen. So ergab die Auswertung mittels Vivosmart HR Schrittzählern, bei immer gleich durchgeführter Installation der Uhren und Auswertung mittels der mitgelieferten Software „Garmin Connect®“ häufig Fehlermeldungen. Als Fehlerquellen zeigten sich unterschiedliche Ursachen. Zum einen wurden die Fitnesstracker nicht zeitnah ausgelesen, sodass Daten verloren gingen oder die Patienten legten die Uhren nach der Morgentoilette ab, sodass Fehlzeiten entstanden. Warum es zu der hohen Zahl der verlorenen Daten gekommen ist, kann abschließend nicht sicher beurteilt werden.

Nachforschungen über den Kundendienst der Firma „Garmin®“ brachten keine Lösungsansätze. Als mögliche Ursache können eine zu kurze Speicherzeit der Uhren bzw. ein zu langer Zeitraum zwischen Aufzeichnung der Schritte und Auswertung genannt werden. Außerdem werden Probleme der Software oder am Server der Firma Garmin® angenommen. Hardwarefehler erscheinen uns nach ausführlicher Testung der Geräte vor und während der Datenerhebung unwahrscheinlich. So musste der hohe Prozentsatz an fehlenden Daten zur Mobilitätsanalyse vor allem in der i.v. PCA-Gruppe in Kauf genommen werden und die Zahl der eingeschlossenen Pat. angepasst werden. (Missing Values Mobilitätsanalyse = 49%)

Durch Neueinführung der Zalviso® Pumpen in den klinischen Alltag gab es zu Beginn häufig Unklarheiten wann bzw. wer die Pumpen installiert bzw. wer für die Beendigung des nicht invasiven Verfahrens zuständig ist. Somit wurden die Geräte teilweise nicht

direkt postoperativ am Patientenbett angebracht oder zu frühzeitig (<72h postoperativ) vom Patienten entfernt. Dadurch erklärt sich der hohe Prozentsatz an nicht vollständig erhobenen Datensätzen in den beiden Studienpopulationen.

Während der Beobachtungszeit (Beginn 2017, Ende Dezember 2020) und zeigte sich ein Wechsel der operativen Versorgung zugunsten der laparoskopischen und teils roboterassistierten Chirurgie mittels DaVinci® Systems. So entstand das nicht ausgeglichene Verhältnis an offen chirurgisch versorgten Patienten und laparoskopisch operierten Patienten.

4.2. Diskussion der Hauptergebnisse

Die primären Outcomepunkte der „Beobachtungsstudie zu Analgesie und Kosteneffizienz von Schmerzpumpen (Zalviso® und PCA-Spritzenpumpe) nach urogenitalen Eingriffen unter klinischen Alltagsbedingungen“ waren:

Vergleich der Qualität der postoperativen Analgesie und der Vergleich beider Gruppen bezüglich der postoperativen Mobilität der Patienten.

4.2.1. Qualität der Analgesie

Schmerzstärke sowohl unter Ruhe und unter Belastung gehören zu den kürzlich in einem Delphiprozess festgelegten Outcome-Parametern zur Effektivitätsbeurteilung der postoperativen Schmerzbehandlung. (Pogatzki-Zahn et al., 2021, Kaiser et al., 2020)

Auch andere Autoren haben gezeigt, dass die Schmerzbeurteilung allein in Ruhe ein nutzloser Parameter ist. (Srikandarajah and Gilron, 2011)

Dieser Qualitätsparameter mit der Evaluierung der Schmerzen sowohl in Ruhe und Belastung wurden in der hier durchgeführten Vergleichsstudie erfüllt. Die Untersuchungsergebnisse zeigen bezüglich dieses Punktes keinen Unterschied und damit eine Gleichwertigkeit der Therapiesysteme. Die Patienten gaben in Bewegung immer größere Schmerzen an als in Ruhe. Ab dem zweiten postoperativen Tag zeigten sich die NRS-Scores unter Belastung konsistent < 4 , was einem zufriedenstellendem Therapieergebnis entspricht.

Auffallend ist dennoch eine große Interquartilen-Ratio der Schmerzscores über den gesamten Beobachtungszeitraum und somit eine breite Varianz der erhobenen Schmerzscores. Diese Varianz zeigt, dass trotz vermeintlich ähnlicher Gewebetrauma bei standardisierten Operationen sich die Schmerzwahrnehmung breit streut. Konsekutiv muss die Behandlung von Schmerzen individuell gestaltet werden, was beide Systeme hergeben. Darüber hinaus darf diskutiert werden, ob der Absolutwert

der Schmerzstärke in Ruhe und Belastung geeignet ist, klinisch relevante Unterschiede des Schmerzmanagement herauszufinden. Bigalke et al haben genau diese hohe Variabilität bei Schmerz Outcome-Parametern wie der Schmerzintensität in ihrer systematischen Übersichtarbeit gleichfalls dargestellt (295 auswertbare von 1590 gescreenten Studien, (Bigalke et al., 2021). Ferner zeigen sie, dass in den einzelnen Studien ihrer Metaanalyse uneinheitliche Domänen zur Outcome-Beschreibung benutzt werden und geben Empfehlungen zu treffsicheren Kriterien der postoperativen Outcome-Beurteilung, um letztlich die Effektivität von Interventionen in der Schmerztherapie vergleichbar zu machen. Diese sind Schmerzintensität, physische Aktivität und Merkmale des emotionalen Schmerzerlebens. Diese Arbeit gehörte später zur Schlüsselliteratur für den Delphiprozess, der zusätzlich Selbstwirksamkeit als wichtigsten psychologischen Parameter als Core Outcome Variable integrierte. Beide Systeme Zalviso® und die i.v. PCA ermöglichen genau diese Selbstwirksamkeit, weil die Patienten durch den PCA Modus befähigt werden, ihre Analgesie mitzubestimmen. Voraussetzung hierfür ist die Patienteninformation über das PCA-System. Diese wurde im Anästhesieaufklärungsgespräch sowie durch gebildertes papiergebundenes Informationsmaterial vermittelt und bei Bedarf zu den Schmerzvisiten wiederholt. Die Tatsache, dass der Anästhesist bzw. das Team der Schmerzambulanz selbst die Scores erhebt und somit das eigene Handeln unverblindet überprüft, trug möglicherweise auch zu einer zu niedrigen Angabe des aktuellen Schmerzzustandes des Patienten bei.

Hier könnte durch eine Verblindung z.B. die Erhebung der Scores durch eine Berufsgruppe, die nicht dem Team der Anästhesie angehört eine Möglichkeit sein, wahrheitsgetreuere Werte zu erhalten.

Die Subgruppe der offen chirurgisch operierten Patienten zeigte erwartbar höhere Schmerzscores als die Subgruppe der minimal invasiv operierten Patienten bei beiden Analgesieverfahren, aber ohne statistische Wirksamkeit zu erzielen. Der vermeintliche Vorteil der minimalinvasiven Technik bezüglich Schmerzreduktion war in unserer Stichprobe nicht nachweisbar.

4.2.2. Unterschied des Wunsches nach mehr Schmerzmedikation

Zwar ist die Schmerzskala ein allgemein akzeptiertes Messverfahren zur Intensitätseinschätzung von Schmerzen. Wie stark belastend ein bestimmter Schmerzwert erachtet wird, kann aus einem Zahlenwert nicht abgelesen werden. Insofern ist der Wunsch nach mehr Schmerzmedikation konkret und damit eine Entscheidungsfrage, die nur eine Antwort auf eine befriedigende oder eben nicht befriedigende Schmerzbehandlung zulässt. Dieser Aspekt sollte die Genauigkeit der Vergleichbarkeit der beiden Analgesiesysteme erhöhen.

In dieser Untersuchung zeigt sich am ersten postoperativen Tag ein signifikanter Unterschied ($p=0,007$). Mehr Patienten der Zalviso® Gruppe bejahten den Wunsch nach mehr Schmerzmittel. Da es aber keine signifikanten Unterschiede der Schmerzzustände beider Studiengruppen gab und sich das Verhältnis zwischen offen chirurgisch, sowie minimalinvasiv operierter Patienten in diesem Vergleich nicht unterschied kann die Gewebeschädigung nicht als Begründung herangezogen werden, sondern der signifikant vermehrte Schmerzmittelwunsch könnte eine unzureichende Analgesie durch das Zalvisosystem widerspiegeln.

Nicht ausgeschlossen ist aber auch, dass der signifikante Unterschied der Mobilität am 1. POD ($p=0,008$) zugunsten der Zalviso® Gruppe und damit verbundenem höheren Schmerzlevel bei Bewegung mit dem Wunsch nach mehr Schmerzmedikamenten am 1. POD korreliert.

Eine weitere Erklärung könnte im Bereich der Patienteninformation zu finden sein.

Dem Patientenkollektiv der Zalviso® Gruppe wurde im Rahmen der Studienaufklärung ein „neues und modernes“ Analgesie-System vorgestellt. Möglicherweise beeinflusste diese Sprachgebung die Patienten der Zalviso® Gruppe dahingehend, indem sie dem neuen System nicht so viel Vertrauen schenkten und das System aus Respekt vor neuer Technik nicht adäquat nutzten und sich deshalb „mehr Schmerzmedikation wünschten“. Dieser Gedanke um die zurückhaltende Akzeptanz neuer digitalisierter Geräte und deren ursächlichen rationalen und emotionalen Faktoren könnte eben

auch als Confounder in Frage kommen. Radic et. al untersuchten diese Faktoren in der Frage zur Einführung digitaler Gesundheits-Apps (Radić, 2021)

Sie zeigten nach ihrer Umfrage zur Nutzung von digitalen Gesundheits-Apps, wie weit die Ambitionen des Gesetzgebers zur Einführung neuer Technologien für Patienten und die Akzeptanz der Ärzteschaft dafür auseinanderliegen, die Gründe aber weder auf rationaler noch emotionaler Ebene zu finden waren, sondern auf Wissensdefiziten und mangelnden Erfahrungen. (Radić, 2021)

Die Patienten in dieser Studie wurden überzeugend prä- und postoperativ über das Analgesiesystem aufgeklärt, sodass Defizite zur Handhabung der Geräte nicht bestanden und damit der Confounder eines „neuen digitalen Gerätes“ wahrscheinlich keine Rolle spielte.

Zusammenfassend zeigt vermutlich so der Wunsch nach mehr Schmerzmedikation in der Zalvisogruppe an, dass dieses System bezüglich der Analgesie subjektiv als geringer suffizient bewertet wird.

4.2.3. Unterschied der postoperativen Mobilität

Mobilität ist ein wichtiger Indikator für die postoperative Genesung, und damit ein medizinisches Therapieziel der Schmerzbehandlung. Ohne ausreichende Analgesie kann keine suffiziente Mobilität erreicht. (Lunn et al., 2012) Inzwischen ist es Konsens, dass die postoperative Frühmobilisation erforderlich ist, um verschiedene Komplikationen wie z.B. Thrombosen oder Decubitus zu verhindern. (Wu et al., 2018)

In der klinischen Mobilitätsanalyse gibt es verschiedene etablierte, standardisierte Tests zur Erfassung der Mobilität. Beispiel sind der Timed „Up and go“ Test und der 10 Meter Geh Test.

Diese Tests (v.a. der 10 Meter Geh Test) haben den Nachteil einer sehr hohen Variabilität der Ergebnisse. (Vaney et al., 1996)

Postoperatives Mobilitätstracking mittels Fitnesstracker wird in der wissenschaftlichen Betrachtung immer beliebter und wichtiger, um die Messgenauigkeit zu erhöhen. Es

gibt inzwischen viele verschiedene Geräte, welche die Mobilität aufzeichnen können. Zaccaria et al. zeigte jedoch, dass die Devices welche am Arm getragen werden (Fitbitt®, Apple Watch) Schwächen bei der Genauigkeit aufzeigen. Die Geräte werden bei jungen gesunden Patienten entwickelt und zeigen v.a. bei langsamem Gangbild Fehler. (Zaccaria, 2022)

Dieser Umstand könnte auch die Schrittzählung in dieser Studie beeinflussen, jedoch in beiden Gruppen gleichermaßen.

In unserer Studie zeigten sich die Patienten der Zalviso® Gruppe am 1. POD signifikant mobiler als die Patienten der i.v. PCA. ($p = 0,008$) Dieses Ergebnis konnte am zweiten und dritten Tag in dieser Differenz nicht nochmals reproduziert werden. Jedoch konnte an allen drei Beobachtungstagen demonstriert werden, dass die Patienten der Zalviso® Gruppe mehr Schritte zurücklegten. Dies bestätigt die eingangs beschriebener These, dass nichtinvasive Technik die Mobilität erhöht. Die i.v. PCA erfordert einen intravenösen Zugang und damit eine kontinuierliche Verbindung mit einem Schlauchsystem zu einer Spritzenpumpe.

Die Mobilität in der Gruppe der offen chirurgisch bzw. laparoskopisch operierten Patienten zeigte ein überraschend sehr heterogenes Ergebnismuster. Die in dieser Untersuchung durchgeführte Mobilitätsanalyse konnte deshalb keinen signifikanten Einfluss der Operationstechnik auf die postoperative Mobilität zeigen, anders als in der großen Übersichtsarbeit von Jachinski belegt. (Jaschinski et al., 2018)

Vermutlich ist hier die die Studienpower nicht groß genug, um einen Vorteil für die laparoskopische Technik herauszuarbeiten. Eine wesentliche und wahrscheinliche Einflussvariable in diesem Kontext ist, dass Patienten Mobilität postoperativ nicht aus eigenem Antrieb und selbständig vorantreiben, weil es sich mühsam gestaltet oder die Unterstützung der Physiotherapie oder Pflege erwartet wird und das trotz schmerzärmerer Operationsverfahren.

4.3. Diskussion der Sekundären Studienziele

4.3.1. Unterschiede des Opioid Verbrauchs

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Morphinäquivalenzdosis am 2. POD.

Für die Zalviso® Patienten wurde an jedem Beobachtungstag mehr Morphinäquivalenzdosis berechnet als für die i.v. PCA-Patienten (1. POD $p = 0,053$, 2. POD $p = < 0,001$, 3. POD $p = 0,122$)

Dieses Ergebnis überrascht, weil gleichzeitig die Anzahl der Bolusgaben und die Schmerzscores auf einem vergleichbaren Level lagen. Eine Erklärung müssen in der Umrechnungsformel für die Morphinäquivalenzdosis und der unterschiedlichen Pharmakodynamik beider Opioide gesucht werden. Eine schlüssige Erklärung wäre, dass die Formel zur Äquivalenzdosisberechnung, die aus den zur Verfügung stehenden primären pharmakologischen Parametern Bioverfügbarkeit sowie Äquipotenz abgeleitet wurde und damit eine Kalkulation darstellt. Dazu kommt, dass die Rückverteilung in das zentrale Kompartiment bei dem länger wirksamen Opioid Piritramid eventuell eine höhere wirksame analgetische Plasmakonzentration ergibt. Dies stellt einerseits ein Sicherheitsmerkmal für Sufentanil im Gegensatz zu Piritramid dar, weil das Akkumulationsrisiko dadurch geringer ist. Aber es sinkt auch die effektive analgetische Konzentration schneller ab. Diese Konstellation müsste sich in einer erhöhten Bolusfrequenz bei Verwendung von Zalviso widerspiegeln. Diese erhöhte Bolusfrequenz konnte jedoch nicht gezeigt werden. Dieser Widerspruch bleibt ungeklärt.

Dieser Aspekt fehlt beispielsweise in der benutzten Umrechnungsformel.

Eine Korrelation zwischen Opioidverbrauch und BMI besteht nachweislich nicht.

4.3.2. Unterschiede der Zufriedenheit

Besonders schwierig gestaltet sich die Vergleichbarkeit von Zufriedenheit. Neben der Heterogenität des Patientenklientel und deren Erwartungen spielt unbewusst die individuelle Bewertung des Heilungsverlaufs, die entgegengebrachte Empathie der Pflegenden und Ärzte und der Kommunikationsstil einen entscheidenden Einfluss und kann zu Verzerrungen der Ergebnisse führen. Deshalb hat die Zufriedenheit zur Bewertung des Analgesiesystems einen eher unspezifischen Charakter.

Schwenkglenks et al. untersuchten im Rahmen des Pain Out Projektes bei 16868 Patienten aus verschiedenen Ländern die Determinanten der postoperativen Zufriedenheit mit der Schmerzbehandlung. Drei Variablen waren streng mit der Zufriedenheit assoziiert: Grad der Schmerzlinderung durch die Behandlung, eigene Beteiligung an der Schmerzbehandlung also Selbstwirksamkeit, kein Wunsch mehr Schmerzmedikation zu erhalten. Interessanterweise korrelierten nicht das höchste Schmerzlevel also der Absolutwert mit Unzufriedenheit, sondern die effiziente Behandlung, d.h. der erreichte Unterschied des Schmerzniveaus durch Behandlungsintervention, war ausschlaggebend und erzeugte Zufriedenheit. Diese Effekte waren über Ländernationen und Zentren konsistent. Dieser Aspekt scheint schlüssig zu sein, denn Patienten erwarten nach einer Operation Schmerzen und sind zufrieden, wenn das Versorgungsumfeld kompetent und damit wirksam agiert. (Schwenkglenks et al., 2014)

In dieser Untersuchung war die Zufriedenheit in beiden Gruppen mit „gut“ bewertet. Allerdings zeigte sich ein signifikanter Unterschied bei der Fragestellung nach der Zufriedenheit am 2. POD ($p = 0,038$) zugunsten der Zalviso® Gruppe.

Lunn et al. konnten den positiven Einfluss von Wiedererlangung von Mobilität auf die Patientenzufriedenheit nachweisen. (Lunn et al., 2012) Dieser Aspekt wird durch unsere Daten bestätigt. Ab zweiten post-operativen Tag, waren die meisten Patienten fähig sich selbstständig zu mobilisieren, die Zufriedenheit stieg. Die Patienten der Zalviso® Gruppe waren mobiler und auch zufriedener.

Warum sich nur am zweiten post-OP-Tag signifikante Unterschiede bei der Zufriedenheit zeigt, kann nicht abschließend geklärt werden.

Eventuell spielt bei der Bewertung der Zufriedenheit der Bias durch die Begrifflichkeit der „Neuen Schmerztherapie“ eine Rolle. Die Patienten haben einige Tage vorher erfahren, dass sie ein „neues und modernes“ System zur Analgesie erhalten werden. Dies könnte zu einer erhöhten Anzahl von guten Bewertungen geführt haben. Vorstellbar wäre, dass Patienten ihren Behandler nicht enttäuschen möchten. Die Verwendung einer Likertskala ist in der Literatur eine oft genutzte Methode zur Messung der Patientenzufriedenheit. In der Arbeit von Günther et al. kann der Patient auf die Frage „Ich war zufrieden mit der Schmerztherapie“ mit trifft zu bis hin zu trifft nicht zu aus insgesamt 4 Antworten wählen. (Günther, 2009) In anderen Arbeiten wird die Zufriedenheit wie in unserer Studie nach Schulnoten bewertet. (Maier et al. (2010)) In unserer Studie ist die Fragestellung zur Zufriedenheit unverblindet, was die Ergebnisse in den positiven Bereich verzerrt.

4.4. Unterschiede bezüglich der Nebenwirkung Übelkeit

Übelkeit postoperativ ist ein häufiges Phänomen und meist multifaktoriell bedingt. Zu den Risikofaktoren gehören die Verwendung volatiler Anästhetika, unzureichende Hydrierung, postoperative Magen-Darm Atonie und eine Opioidtherapie zur Schmerzbehandlung. Die allgemeine Inzidenz von Übelkeit liegt bei ca. 30 % und ist beim weiblichen Geschlecht höher ausgeprägt.

In unserer Untersuchung konnten keine Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich des Auftretens von Übelkeit festgestellt werden. Die Häufigkeit von Übelkeit war mit Werten von jeweils 16 % am ersten und zweiten Tag und 6 % am dritten Tag akzeptabel. In Vergleichsstudien wurden dagegen weit gestreute Inzidenzen zur Übelkeit erhoben. So gaben in der Studie von Fabio et al. 7,5% der Studienpatienten, die mit einem Sufentanil SSL Device behandelt wurden, Übelkeit an. (Fabio et al., 2019) In einer Studie von van Veen et al. aus dem Jahr 2018 gaben am OP Tag sowie am 1.

POD 51% der Zalviso Patienten Übelkeit an. (van Veen et al., 2018) In beiden genannten Studien konnte, ähnlich wie in unserer Studie, die Übelkeit im Studienverlauf suffizient therapiert werden. Eine weitere Studie von Noel et. al aus dem Jahr 2020 berichtet 33% der mit Zalviso behandelten Patienten über Übelkeit. Diese Inzidenzen liegen höher als die der Schlüsselliteratur zur i.v. PCA.

Lehmann et al. untersuchte bei mit i.v. PCA behandelten Patienten und Bolusdosen von 2mg Piritramid die Inzidenz von Übelkeit. Seine Ergebnissen lagen bei 20% im Gegensatz zu Breitfeld et al. der mit geringerer Bolusgröße (1,5 mg) arbeitete und dennoch eine vergleichbare Inzidenz von 27% bei seinen Studienpatienten erhob. (Lehmann et al., 1986) (Breitfeld et al., 2003)

Ob die Übelkeit zu einer Minderung der Zufriedenheit beiträgt, ist aus den Ergebnissen nicht differenzierbar. Sie müsste bei vergleichbarer Inzidenz beide Gruppen gleichermaßen betreffen.

4.4. Ausblick

Das Zalviso-System ist bezüglich der Analgesieeffizienz der intravenösen Analgesie mit konventioneller Spritzenpumpe nicht unterlegen. Dieses Ergebnis konnte mit dieser Untersuchung gezeigt werden.

Für die sogenannte Fast-Track-Rehabilitation ist das Zalvisosystem eine vom Ansatz her sinnvolle Anwendung, weil es eine schnell wirksame Analgesie ohne intravenöse Zuleitung ermöglicht. Der damit erwachsende Vorteil der Mobilitäts erleichterung muss jedoch durch Edukation, pflegerische Hilfestellung und physiotherapeutische Angebote unterstützt werden. Diese Arbeit ist ein Beleg dafür, dass das zur Verfügungstellen eines technischen Gerätes, welches Voraussetzung für Mobilität bietet keine automatische Mobilitätsverbesserung erzeugen kann.

Im Oktober 2020 beendete Grünenthal den Lizenz- und Liefervertrag für Zalviso®. Zum aktuellen Stand ist das Zalviso-System, bzw. die Sufentanil Tablettenmagazine auf dem deutschen Markt nicht erhältlich. (Grünenthal, 2022)

Somit ist derzeit eine postoperative Analgesie mittels Zalviso® nicht möglich. Nach ausführlicher Recherche erwiesen sich kommerzielle Gründe als Ursache für die Beendigung des Lizenzvertrages. (EMA, 2022)

Ob Zalviso® wieder in Deutschland vermarktet wird bleibt abzuwarten.

Die postoperative Mobilität mittels Fitness-Trackern ist innovativ und kann unkompliziert auf weitere Patientengruppen und Fragestellungen ausgeweitet werden. Beispiele sind Aktivitätsmessungen nach orthopädischen oder allgemeinchirurgischen Operationen, um Qualität verschiedener Analgesieverfahren, aber auch verschiedene operativer Verfahren bezüglich Erholung und Mobilität zu vergleichen.

5. Zusammenfassung

Ziel unserer Studie war es die Einführung einer neuen nicht invasiven Schmerzpumpe zu begleiten und wissenschaftlich auszuwerten.

Es konnte gezeigt werden, dass durch das Zalviso® Device eine suffiziente Schmerztherapie erreicht wird. Signifikante Unterschiede bezüglich der Analgesieeffizienz zwischen Zalviso® und der herkömmlichen i.v. PCA konnten anhand des Schmerzscores nicht belegt werden.

Die Qualität der Analgesie, abgefragt anhand der Fragestellung „Wunsch nach mehr Schmerzmedikamente“ zeigte am 1. POD einen signifikanten Unterschied zugunsten der PCA-Pumpe ($p = 0,007$)

Als Vorteil von Zalviso® erwies sich erwartungsgemäß die Verbesserung der postoperativen Mobilität gemessen an der Schrittzahl. So bewegten sich die Patienten der Zalviso® Gruppe am 1. POD signifikant mehr als Patienten der i.v. PCA-Gruppe ($p = 0,008$). Auch an den folgenden Tagen war die Schrittzahl numerisch immer höher im

Vergleich zu der in der i.v. PCA-Gruppe. Erwähnenswert ist weiter, dass Zalviso® am 2. POD eine signifikant höhere Patientenzufriedenheit erreichte. ($p = 0,038$). Ursächlich ist vermutlich der vorteilhafte Aktivitätsradius und die subjektive Wahrnehmung ohne Infusionsleitung weniger krank zu sein und sich damit augenscheinlich in der Rekonvaleszenz zu befinden.

Die signifikant höhere Opioiddosis am 2. POD nach Berücksichtigung von Äquivalenzdosis und Bioverfügbarkeit von sublingualem Sufentanil in der Zalvisogruppe. ($p = < 0,001$) ist in ihrer praktischen Relevanz schwierig interpretierbar. Der Unterschied entsteht vermutlich durch die niedrigere kontextsensitive Halbwertszeit von Sufentanil.

Im Grundsatz ist das Zalvisosystem eine innovative Weiterentwicklung für die postoperative Schmerztherapie, weil es auf einen i.v. Zugang verzichten kann und dadurch die möglichen Risiken wie Infektion, Thrombose, Obstruktion oder sogar eine Luftembolie vermeidet und zugleich die Salutogenese durch mehr Mobilität befördert.

6. Literaturverzeichnis

- (DIVS), D. I. V. F. S. 2007. S3-Leitlinie ÑBehandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen.
- ANGSTER, R. 2018. Postoperative Schmerztherapie: Grundlagen, Organisation und Ausblick. In: ROSSAINT, R., WERNER, C. & ZWISSELE, B. (eds.) *Die Anästhesiologie: Allgemeine und spezielle Anästhesiologie, Schmerztherapie und Intensivmedizin*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- BALLANTYNE, J. C., CARR, D. B., CHALMERS, T. C., DEAR, K. B., ANGELILLO, I. F. & MOSTELLER, F. 1993. Postoperative patient-controlled analgesia: meta-analyses of initial randomized control trials. *J Clin Anesth*, 5, 182-93.
- BENHAMOU, D. 1998. [Evaluation of postoperative pain]. *Ann Fr Anesth Reanim*, 17, 555-72.
- BIGALKE, S., MAESSE, T. V., SCHNABEL, K., KAISER, U., SEGELCKE, D., MEYER-FRIESSE, C. H., LIEDGENS, H., MACHÁČEK, P. A., ZAHN, P. K. & POGATZKI-ZAHN, E. M. 2021. Assessing outcome in postoperative pain trials: are we missing the point? A systematic review of pain-related outcome domains reported in studies early after total knee arthroplasty. *Pain*, 162, 1914-1934.
- BOUILLON, T., KIETZMANN, D., PORT, R., MEINEKE, I. & HOEFT, A. 1999. Population Pharmacokinetics of Piritramide in Surgical Patients *Anesthesiology*, 90, 7-15.
- BREITFELD, C., PETERS, J., VOCKEL, T., LORENZ, C. & EIKERMANN, M. 2003. Emetic effects of morphine and piritramide. *Br J Anaesth*, 91, 218-23.
- CEPEDA, M. S., AFRICANO, J. M., POLO, R., ALCALA, R. & CARR, D. B. 2003. What decline in pain intensity is meaningful to patients with acute pain? *Pain*, 105, 151-7.
- CHAUVIN, M., FERRIER, C., HABERER, J. P., SPIELVOGEL, C., LEBRAULT, C., LEVRON, J. C. & DUVALDESTIN, P. 1989. Sufentanil pharmacokinetics in patients with cirrhosis. *Anesth Analg*, 68, 1-4.
- COLUZZI, F., BIFULCO, F., CUOMO, A., DAURI, M., LEONARDI, C., MELOTTI, R. M., NATOLI, S., ROMUALDI, P., SAVOIA, G. & CORCIONE, A. 2017. The challenge of perioperative pain management in opioid-tolerant patients. *Ther Clin Risk Manag*, 13, 1163-1173.
- EUROPEAN MEDICINES AGENCY, Z. 2015. *EPAR - public assessment report* [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/zalviso-epar-summary-public_en.pdf [Accessed 23.12.2018].
- FABIO, C., GIUSEPPE, P., CHIARA, P., ANTONGIULIO, V., ENRICO, D. S., FILIPPO, R., FEDERICA, B. & EUGENIO, A. F. 2019. Sufentanil sublingual tablet system (Zalviso®) as an effective analgesic option after thoracic surgery: An observational study. *Saudi J Anaesth*, 13, 222-226.
- FISHER, D. M., CHANG, P., WADA, D. R., DAHAN, A. & PALMER, P. P. 2018. Pharmacokinetic Properties of a Sufentanil Sublingual Tablet Intended to Treat Acute Pain. *Anesthesiology*, 128, 943-952.
- FRAMPTON, J. E. 2016. Sublingual Sufentanil: A Review in Acute Postoperative Pain. *Drugs*, 76, 719-29.
- FRESENIUS, M. M. G. 2004. Gebrauchsanweisung MASTER PCA. *Fresenius Vial - Le Grand Chemin - F-38590 Brezins (FRANCE)*.
- FYMAN, P. N., REYNOLDS, J. R., MOSER, F., AVITABLE, M., CASTHELY, P. A. & BUTT, K. 1988. Pharmacokinetics of sufentanil in patients undergoing renal transplantation. *Can J Anaesth*, 35, 312-5.

- GAGLIESE, L. & MELZACK, R. 1997. Age Differences in the Quality of Chronic Pain: A Preliminary Study. *Pain Research and Management*, 2, 709054.
- GILRON, I., CARR, D. B., DESJARDINS, P. J. & KEHLET, H. 2019. Current methods and challenges for acute pain clinical trials. *Pain Rep*, 4, e647.
- GRÜNENTHAL, F. 2016. Fachinformation Zalviso.
- GÜNTHER, W. 2009. *Eine Untersuchung von Qualitätsmerkmalen in der postoperativen Schmerztherapie eine prospektive, klinische Interventionsstudie.*
- HICKS, R. W., SIKIRICA, V., NELSON, W., SCHEIN, J. R. & COUSINS, D. D. 2008. Medication errors involving patient-controlled analgesia. *Am J Health Syst Pharm*, 65, 429-40.
- HINRICH, M., WEYLAND, A. & BANTEL, C. 2017. [Piritramide : A critical review]. *Schmerz*, 31, 345-352.
- JASCHINSKI, T., MOSCH, C. G., EIKERMANN, M., NEUGEBAUER, E. A. M. & SAUERLAND, S. 2018. Laparoscopic versus open surgery for suspected appendicitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- JOVE, M., GRIFFIN, D. W., MINKOWITZ, H. S., BEN-DAVID, B., EVASHENK, M. A. & PALMER, P. P. 2015. Sufentanil Sublingual Tablet System for the Management of Postoperative Pain after Knee or Hip Arthroplasty: A Randomized, Placebo-controlled Study. *Anesthesiology*, 123, 434-43.
- KAISER, U., LIEDGENS, H., MEISSNER, W., WEINMANN, C., ZAHN, P. & POGATZKI-ZAHN, E. 2020. Developing consensus on core outcome domains and measurement instruments for assessing effectiveness in perioperative pain management after sternotomy, breast cancer surgery, total knee arthroplasty, and surgery related to endometriosis : The IMI-PainCare PROMPT protocol for achieving a consensus on core outcome domains. *Trials*, 21, 773.
- KAISER, U., NEUSTADT, K., KOPKOW, C., SCHMITT, J. & SABATOWSKI, R. 2016. Core Outcome Sets and Multidimensional Assessment Tools for Harmonizing Outcome Measure in Chronic Pain and Back Pain. *Healthcare (Basel)*, 4.
- KLAUS AKTORIES, U. F., FRANZ HOFMANN, KLAUS STARKE 2013. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie (Elfte Ausgabe).*
- LEHMANN, K. A., GORDES, B. & HOECKLE, W. 1985. [Postoperative on-demand analgesia with morphine]. *Anaesthesist*, 34, 494-501.
- LEHMANN, K. A., TENBUHS, B. & HOECKLE, W. 1986. Patient-controlled analgesia with piritramid for the treatment of postoperative pain. *Acta Anaesthesiol Belg*, 37, 247-57.
- LUNDEBERG, S. & ROELOFSE, J. A. 2011. Aspects of pharmacokinetics and pharmacodynamics of sufentanil in pediatric practice. *Paediatr Anaesth*, 21, 274-9.
- LUNN, T. H., KRISTENSEN, B. B., GAARN-LARSEN, L. & KEHLET, H. 2012. Possible effects of mobilisation on acute post-operative pain and nociceptive function after total knee arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Scand*, 56, 1234-40.
- MAIER, C., NESTLER, N., RICHTER, H., HARDINGHAUS, W., POGATZKI-ZAHN, E., ZENZ, M. & OSTERBRINK, J. R. 2010. Qualität der Schmerztherapie in deutschen Krankenhäusern. *Dtsch Arztebl International*, 107, 607-614.
- MARINI, A. 2020. <GBA_Qualitätsmanagement_Schmerzdienst.pdf>. *Gemeinsamer Bundesausschuss*.
- MATTEO, R. S., SCHWARTZ, A. E., ORNSTEIN, E., YOUNG, W. L. & CHANG, W. J. 1990. Pharmacokinetics of sufentanil in the elderly surgical patient. *Can J Anaesth*, 37, 852-6.
- MCNICOL, E. D., FERGUSON, M. C. & HUDCOVA, J. 2015. Patient controlled opioid analgesia versus non-patient controlled opioid analgesia for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev*, Cd003348.
- MELSON, T. I., BOYER, D. L., MINKOWITZ, H. S., TURAN, A., CHIANG, Y. K., EVASHENK, M. A. & PALMER, P. P. 2014. Sufentanil sublingual tablet system vs. intravenous patient-

- controlled analgesia with morphine for postoperative pain control: a randomized, active-comparator trial. *Pain Pract*, 14, 679-88.
- MINKOWITZ, H. S. 2015. A review of sufentanil and the sufentanil sublingual tablet system for acute moderate to severe pain. *Pain Manag*, 5, 237-50.
- MINKOWITZ, H. S. & CANDIOTTI, K. 2015. The role of sublingual sufentanil nanotabs for pain relief. *Expert Opin Drug Deliv*, 12, 845-51.
- MOGIL, J. S., RITCHIE, J., SMITH, S. B., STRASBURG, K., KAPLAN, L., WALLACE, M. R., ROMBERG, R. R., BIJL, H., SARTON, E. Y., FILLINGIM, R. B. & DAHAN, A. 2005. Melanocortin-1 receptor gene variants affect pain and mu-opioid analgesia in mice and humans. *J Med Genet*, 42, 583-7.
- NIELSEN, C. S., STAUD, R. & PRICE, D. D. 2009. Individual differences in pain sensitivity: measurement, causation, and consequences. *J Pain*, 10, 231-7.
- PALMER, P., JI, X. & STEPHENS, J. 2014. Cost of opioid intravenous patient-controlled analgesia: results from a hospital database analysis and literature assessment. *Clinicoecon Outcomes Res*, 6, 311-8.
- PANCHAL, S. J., DAMARAJU, C. V., NELSON, W. W., HEWITT, D. J. & SCHEIN, J. R. 2007. System-related events and analgesic gaps during postoperative pain management with the fentanyl iontophoretic transdermal system and morphine intravenous patient-controlled analgesia. *Anesth Analg*, 105, 1437-41, table of contents.
- POGATZKI-ZAHN, E. M., LIEDGENS, H., HUMMELSHOJ, L., MEISSNER, W., WEINMANN, C., TREEDE, R. D., VINCENT, K., ZAHN, P. & KAISER, U. 2021. Developing consensus on core outcome domains for assessing effectiveness in perioperative pain management: results of the PROMPT/IMI-PainCare Delphi Meeting. *Pain*, 162, 2717-2736.
- R. ROSSAINT, E. A. 2012. Die Anästhesiologie. *Springer-Verlag*, S.1390 - 1392.
- RADIĆ, M. D., ISABELLE; WAACK, MATTHIAS; BRINKMANN, CAROLIN; STEIN, LEON; RADIĆ, DUBRAVKO 2021. Gesundheits-Apps als Instrumente der Prävention? – Eine Interviewstudie zu Potenzialen für das hausärztliche Setting. *Prävention und Gesundheitsförderung 2020. Dtsch Arztebl 2021; 118(6): A-286 / B-250.*
- RINGOLD, F. G., MINKOWITZ, H. S., GAN, T. J., AQUA, K. A., CHIANG, Y.-K., EVASHENK, M. A. & PALMER, P. P. 2015. Sufentanil Sublingual Tablet System for the Management of Postoperative Pain Following Open Abdominal Surgery. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 40, 22-30.
- ROGERS, M. P. & KUO, P. C. 2020. Pain as the Fifth Vital Sign. *Journal of the American College of Surgeons*, 231, 601-602.
- ROSOW, C. E. 1984. Sufentanil citrate: a new opioid analgesic for use in anesthesia. *Pharmacotherapy*, 4, 11-9.
- ROSSAINT, E. A. 2019. *Die Anästhesiologie*, Berlin.
- SACERDOTE, P., COLUZZI, F. & FANELLI, A. 2016. Sublingual sufentanil, a new opportunity for the improvement of postoperative pain management in Italy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 20, 1411-22.
- SCARDINO, M., D'AMATO, T., MARTORELLI, F., FENOCCHIO, G., SIMILI, V., DI MATTEO, B., BUGADA, D. & KON, E. 2018. Sublingual sufentanil tablet system Zalviso(R) for postoperative analgesia after knee replacement in fast track surgery: a pilot observational study. *J Exp Orthop*, 5, 8.
- SCHULTE AM ESCH J, E. A. 2011. *Duale Reihe Anästhesie*, Stuttgart.
- SCHWENKGLLENKS, M., GERBERSHAGEN, H. J., TAYLOR, R. S., POGATZKI-ZAHN, E., KOMANN, M., ROTH AUG, J., VOLK, T., YAHIAOUI-DOKTOR, M., ZASLANSKY, R., BRILL, S., ULLRICH, K., GORDON, D. B. & MEISSNER, W. 2014. Correlates of satisfaction with pain treatment in the acute postoperative period: results from the international PAIN OUT registry. *Pain*, 155, 1401-1411.

- SECHZER, P. H. 1971. Studies in Pain With the Analgesic Demand System. *Anaesthesia and Analgesia*, 50, 1 - 10.
- SECOLI, S. R., PADILHA, K. G. & LITVOC, J. 2008. Cost-effectiveness analysis of the analgesic therapy of postoperative pain. *Rev Lat Am Enfermagem*, 16, 42-6.
- SRIKANDARAJAH, S. & GILRON, I. 2011. Systematic review of movement-evoked pain versus pain at rest in postsurgical clinical trials and meta-analyses: a fundamental distinction requiring standardized measurement. *Pain*, 152, 1734-1739.
- THONG, I. S. K., JENSEN, M. P., MIRO, J. & TAN, G. 2018. The validity of pain intensity measures: what do the NRS, VAS, VRS, and FPS-R measure? *Scand J Pain*, 18, 99-107.
- TODD, K. H., FUNK, K. G., FUNK, J. P. & BONACCI, R. 1996. Clinical Significance of Reported Changes in Pain Severity. *Annals of Emergency Medicine*, 27, 485-489.
- TURI, S., DENI, F., LOMBARDI, G., MARMIERE, M., NISI, F. G. & BERETTA, L. 2019. Sufentanil Sublingual Tablet System (SSTS) for the management of postoperative pain after major abdominal and gynecological surgery within an ERAS protocol: an observational study. *J Pain Res*, 12, 2313-2319.
- TURK, D. C. 2002. Remember the distinction between malignant and benign pain? Well, forget it. *Clin J Pain*, 18, 75-6.
- VAN DE DONK, T., WARD, S., LANGFORD, R. & DAHAN, A. 2018. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sublingual sufentanil for postoperative pain management. *Anaesthesia*, 73, 231-237.
- VAN VEEN, D. E., VERHELST, C. C., VAN DELLEN, R. T. & KOOPMAN, J. 2018. Sublingual sufentanil (Zalviso) patient-controlled analgesia after total knee arthroplasty: a retrospective comparison with oxycodone with or without dexamethasone. *J Pain Res*, 11, 3205-3210.
- VANEY, C., BLAUROCK, H., GATTLEN, B. & MEISELS, C. 1996. Assessing mobility in multiple sclerosis using the Rivermead Mobility Index and gait speed. *Clinical Rehabilitation*, 10, 216-226.
- WEBSTER, J., OSBORNE, S., RICKARD, C. M. & NEW, K. 2015. Clinically-indicated replacement versus routine replacement of peripheral venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev*, CD007798.
- WILLSIE, S. K., EVASHENK, M. A., HAMEL, L. G., HWANG, S. S., CHIANG, Y.-K. & PALMER, P. P. 2015. Pharmacokinetic Properties of Single- and Repeated-dose Sufentanil Sublingual Tablets in Healthy Volunteers. *Clinical Therapeutics*, 37, 145-155.
- WU, X., LI, Z., CAO, J., JIAO, J., WANG, Y., LIU, G., LIU, Y., LI, F., SONG, B., JIN, J., LIU, Y., WEN, X., CHENG, S. & WAN, X. 2018. The association between major complications of immobility during hospitalization and quality of life among bedridden patients: A 3 month prospective multi-center study. *PLoS One*, 13, e0205729.
- ZACCARIA, R. 2022. Mobilität nach Trauma - welcher Sensor wann? Validierungsstudie unterschiedlicher Messsysteme in der Traumatologie.

7. Abbildungsverzeichnis

Bild 1 Fresenius MASTER i.v. PCA-Pumpe ((Fresenius, 2004)) (Veröffentlichung mit freundlicher Genehmigung der Firma Fresenius®).....	14
Bild 2 Zalviso® Applikator mit Radiofrequenzchip Patienten Pflaster (Melson et al., 2014).....	16
Tabelle 1 Legende Studienkürzel - Operationsverfahren	20
Tabelle 2 Verteilung Operationsverfahren	31
Tabelle 3 Verteilung offenchirurgisch vs. laparoskopischer Operationstechnik	32
Tabelle 4 Vergleich Analgetische Äquivalenzdosis unter Berücksichtigung der Mittleren Wirkdauer beider Wirkstoffe sowie Applikationsform	45
Tabelle 5 Deskriptive Statistik Unzufriedenheit mit Schmerztherapie	49
Tabelle 6 Mann- Whitney U, Schmerz Tag 1.-3.....	52
Tabelle 7 Statistischer Vergleich der Subgruppe laparoskopisch therapierter Patienten beider Studiengruppen.....	55
Tabelle 8 Statistischer Vergleich der Subgruppen offen chirurgisch therapierter Patienten beider Studiengruppen	55
Tabelle 9 Kreuztabelle mehr Analgesie gewünscht am 1. POD	56
Tabelle 10 Statistischer Vergleich, Chi Quadrat „Mehr Analgesie gewünscht	56
Tabelle 11 Statistischer Vergleich der Mobilität Zalviso® vs. i.v. PCA Gruppe	57
Tabelle 12 Subgruppenvergleich offen vs. laparoskopisch therapierter i.v. Zalviso® Patienten bezüglich Mobilität	57
Tabelle 13 Subgruppenvergleich offen vs. laparoskopisch therapierter i.v. PCA Patienten bezüglich Mobilität	58
Tabelle 14 Test auf sig. Unterschiede der Applizierten Analgetika Boli beider Studiengruppen	59
Tabelle 15 Subgruppenvergleich offen vs. laparoskopisch therapierter Zalviso Patienten bezüglich angeforderter Analgetika Boli.....	59
Tabelle 16 Subgruppenvergleich offen vs. laparoskopisch therapierter i.v. PCA-Patienten bezüglich angeforderter Analgetika Boli.....	60
Tabelle 17 Test auf Signifikanz Morphinäquivalenzdosen beider Untersuchungsgruppen	61
Tabelle 18 Korrelationsvergleich BMI und Morphinäquivalenzdosis	61
Tabelle 19 Vergleich beider Therapieoptionen nach Zufriedenheit in Schulnoten.....	62
Tabelle 20 Altersmedian Beobachtungsgruppe i.v. PCA und Zalviso	84
Tabelle 21 Statistischer Test auf Signifikanz Unterschied Alter beider Studiengruppen	84
Tabelle 22 Statistischer Test auf Signifikanz Unterschied BMI beider Studiengruppen.	85
Tabelle 23 Test auf Normalverteilung Schmerzen NRS der Zalviso® Gruppe, POD 1-3.....	85
Tabelle 24 Test auf Normalverteilung, Subgruppe offen chirurgische Patienten der Zalviso® Gruppe	86
Tabelle 25 Test auf Normalverteilung Subgruppe laparoskopisch versorgte Patienten der Zalviso Gruppe	86
Tabelle 26 Test auf Normalverteilung, Schmerzen NRS der i.v. PCA.....	86
Tabelle 27 Test auf Normalverteilung offen chirurgisch versorgte Patienten der i.v. PCA Gruppe	87
Tabelle 28 Test auf Normalverteilung laparoskopisch versorgte Patienten der i.v. PCA Gruppe	87
Tabelle 29 Test auf Normalverteilung Schmerzen 1. post OP Tag bis 3. post OP Tag	87

Tabelle 30 Mittlere Rang, NRS Tag 1. - 3.....	88
<i>Tabelle 31 BMI, Mittelwert und Median</i>	88
Tabelle 32 Test auf Korrelation Analgetika Boli und BMI der Zalviso® Gruppe.....	89
Tabelle 33 Test auf Korrelation Analgetika Boli und BMI der i.v. PCA Gruppe.....	89
Tabelle 34 Chi Quadrat Test. UAW Übelkeit 1. POD.....	89
Tabelle 35 Chi Quadrat Test, UAW 2. POD.....	89
Tabelle 36 Chi Quadrat Test, UAW Übelkeit 3. POD.....	90
Tabelle 37 Test auf Normalverteilung Zufriedenheit in Schulnoten POD 1 - POD 3.....	90
Tabelle 38 Test auf Normalverteilung Mobilitätsanalyse beider Gruppen.....	90
Tabelle 39 Kreuztabelle Wunsch nach mehr Schmerzmedikation erster post OP Tag.....	91
Tabelle 40 Kreuztabelle Mehr Analgesie gewünscht 2.post OP Tag.....	91
Tabelle 41 Mehr Analgesie gewünscht dritter post OP Tag.....	92
Tabelle 42 Zalviso Gruppe; Median Zufriedenheit.....	92
Tabelle 43 i.v. PCA Gruppe, Median Zufriedenheit.....	92
Tabelle 44 Zufriedenheit mit der Schmerztherapie Ränge.....	93
Tabelle 45 Morphine Äquivalenzdosen, Test auf Normalverteilung.....	94
Tabelle 46 Ränge, zurückgelegte Schritte.....	94

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 20 Altersmedian Beobachtungsgruppe i.v. PCA und Zalviso

Durchschnittsalter im Median	
Schmerztherapie	Lebensjahrzent
Zalviso	5,00
i.v. PCA	6,00

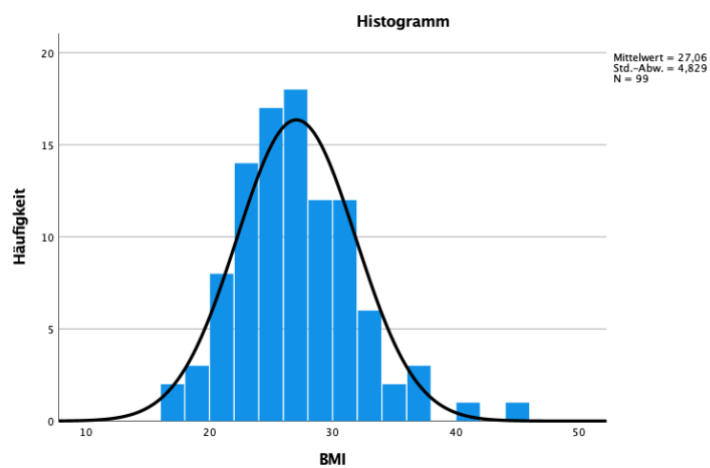


Diagramm 23 Histogramm zum Nachweis auf Normalverteilung der Daten BMI

Tabelle 21 Statistischer Test auf Signifikanz Unterschied Alter beider Studiengruppen

	Lebensjahrzent
Mann-Whitney-U-Test	1057,500
Wilcoxon-W	2282,500
Z	-1,195
Asymp. Sig. (2-seitig)	,232
a. Gruppenvariable: Schmerztherapie	

Tabelle 22 Statistischer Test auf Signifikanz Unterschied BMI beider Studiengruppen.

	BMI
Mann-Whitney-U-Test	1074,500
Wilcoxon-W	2349,500
Z	-1,053
Asymp. Sig. (2-seitig)	,292
a. Gruppenvariable: Schmerztherapie	

Tabelle 23 Test auf Normalverteilung Schmerzen NRS der Zalviso® Gruppe, POD 1-3

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
NRS1.POPRuhe	,165	47	,002	,913	47	,002
NRSBeweg1.POP	,175	47	,001	,953	47	,056
NRS2.POPRuhe	,175	47	,001	,863	47	,000
NRS2.POPBeweg	,139	47	,024	,944	47	,026
NRS3.POPRuhe	,282	47	,000	,798	47	,000
NRS3.POPBeweg	,147	47	,012	,911	47	,002

Tabelle 24 Test auf Normalverteilung, Subgruppe offen chirurgische Patienten der Zalviso® Gruppe

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
NRS1.POPRuhe	,164	18	,200 [*]	,896	18	,049
NRSBeweg1.POP	,183	18	,113	,960	18	,608
NRS2.POPRuhe	,184	18	,107	,847	18	,007
NRS2.POPBeweg	,115	18	,200 [*]	,949	18	,407
NRS3.POPRuhe	,234	18	,010	,856	18	,010
NRS3.POPBeweg	,168	18	,192	,914	18	,101

Tabelle 25 Test auf Normalverteilung Subgruppe laparoskopisch versorgte Patienten der Zalviso Gruppe

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
NRS1.POPRuhe	,161	31	,039	,930	31	,045
NRSBeweg1.POP	,133	31	,176	,952	31	,175
NRS2.POPRuhe	,200	31	,003	,878	31	,002
NRS2.POPBeweg	,135	31	,158	,922	31	,027
NRS3.POPRuhe	,308	31	<,001	,758	31	<,001
NRS3.POPBeweg	,198	31	,003	,899	31	,007

Tabelle 26 Test auf Normalverteilung, Schmerzen NRS der i.v. PCA

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
NRS1.POPRuhe	,151	50	,006	,898	50	,000
NRSBeweg1.POP	,118	50	,077	,966	50	,163
NRS2.POPBeweg	,117	50	,082	,951	50	,036
NRS2.POPRuhe	,204	50	,000	,895	50	,000
NRS3.POPRuhe	,253	50	,000	,792	50	,000
NRS3.POPBeweg	,189	50	,000	,906	50	,001

Tabelle 27 Test auf Normalverteilung offen chirurgisch versorgte Patienten der i.v. PCA Gruppe

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
NRS1.POPRuhe	,233	20	,006	,875	20	,014
NRSBeweg1.POP	,158	20	,200 [*]	,945	20	,296
NRS2.POPRuhe	,234	20	,005	,847	20	,005
NRS2.POPBeweg	,208	20	,023	,917	20	,086
NRS3.POPRuhe	,260	20	<,001	,821	20	,002
NRS3.POPBeweg	,237	20	,004	,896	20	,034

Tabelle 28 Test auf Normalverteilung laparoskopisch versorgte Patienten der i.v. PCA Gruppe

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
NRS1.POPRuhe	,166	30	,035	,876	30	,002
NRSBeweg1.POP	,135	30	,175	,962	30	,355
NRS2.POPRuhe	,185	30	,010	,882	30	,003
NRS2.POPBeweg	,158	30	,054	,938	30	,082
NRS3.POPRuhe	,256	30	<,001	,772	30	<,001
NRS3.POPBeweg	,254	30	<,001	,868	30	,001

Tabelle 29 Test auf Normalverteilung Schmerzen 1. post OP Tag bis 3. post OP Tag

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
NRS1.POPRuhe	,145	99	<,001	,910	99	<,001
NRSBeweg1.POP	,122	99	<,001	,966	99	,013
NRS2.POPRuhe	,181	99	<,001	,879	99	<,001
NRS2.POPBeweg	,115	99	,003	,950	99	<,001
NRS3.POPRuhe	,242	99	<,001	,811	99	<,001
NRS3.POPBeweg	,165	99	<,001	,914	99	<,001

Tabelle 30 Mittlere Rang, NRS Tag 1. - 3.

Schmerzintensität				
	Schmerztherapie	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
NRS1.POPRuhe	Zalviso	49	51,99	2547,50
	i.v. PCA	50	48,05	2402,50
NRSBeweg1.POP	Zalviso	49	49,69	2435,00
	i.v. PCA	50	50,30	2515,00
NRS2.POPRuhe	Zalviso	49	49,94	2447,00
	i.v. PCA	50	50,06	2503,00
NRS2.POPBeweg	Zalviso	49	49,30	2415,50
	i.v. PCA	50	50,69	2534,50
NRS3.POPRuhe	Zalviso	49	50,77	2487,50
	i.v. PCA	50	49,25	2462,50
NRS3.POPBeweg	Zalviso	49	49,22	2412,00
	i.v. PCA	50	50,76	2538,00

Tabelle 31 BMI, Mittelwert und Median

Schmerztherapie	Mittelwert	N	Std.-Abweichung	Median
Zalviso	27,50	49	4,722	26,72
i.v. PCA	26,63	50	4,942	25,99
Insgesamt	27,06	99	4,829	26,45

Tabelle 32 Test auf Korrelation Analgetika Boli und BMI der Zalviso® Gruppe

			BMI	ÄquivalenzdosisSumme
Spearman-Rho	BMI	Korrelationskoeffizient	1,000	,210
		Sig. (2-seitig)	.	,148
		N	49	49
	ÄquivalenzdosisSumme	Korrelationskoeffizient	,210	1,000
		Sig. (2-seitig)	,148	.
		N	49	49

Tabelle 33 Test auf Korrelation Analgetika Boli und BMI der i.v. PCA Gruppe

			BMI	ÄquivalenzdosisSumme
Spearman-Rho	BMI	Korrelationskoeffizient	1,000	,217
		Sig. (2-seitig)	.	,131
		N	50	50
	ÄquivalenzdosisSumme	Korrelationskoeffizient	,217	1,000
		Sig. (2-seitig)	,131	.
		N	50	50

Tabelle 34 Chi Quadrat Test. UAW Übelkeit 1. POD

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	.382 ^a	1	.537		

Tabelle 35 Chi Quadrat Test, UAW 2. POD

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	.002 ^a	1	.965		

Tabelle 36 Chi Quadrat Test, UAW Übelkeit 3. POD

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	1.034 ^a	1	.309		

Tabelle 37 Test auf Normalverteilung Zufriedenheit in Schulnoten POD 1 - POD 3

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
Zufriedenheit 1.POD	.254	140	<.001	.882	140	<.001
Zufriedenheit 2.POD	.232	140	<.001	.875	140	<.001
Zufriedenheit 3.POD	.246	140	<.001	.843	140	<.001
a. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors						

Tabelle 38 Test auf Normalverteilung Mobilitätsanalyse beider Gruppen

Tests auf Normalverteilung						
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
Schritte1.POP	.263	99	<.001	.618	99	<.001
Schritte2.POP	.279	99	<.001	.576	99	<.001
Schritte3.POP	.220	99	<.001	.703	99	<.001

Tabelle 39 Kreuztabelle Wunsch nach mehr Schmerzmedikation erster post OP Tag

			MehrAnalgesie_gewünscht1.POP		Gesamt
			nein	ja	
Schmerztherapie	Zalviso	Anzahl	47	15	62
		Erwartete Anzahl	49,4	12,6	62,0
	i.v. PCA	Anzahl	82	18	100
		Erwartete Anzahl	79,6	20,4	100,0
Gesamt		Anzahl	129	33	162
		Erwartete Anzahl	129,0	33,0	162,0

Tabelle 40 Kreuztabelle Mehr Analgesie gewünscht 2.post OP Tag

			MehrAnalgesie_gewünscht2.POP		Gesamt
			nein	ja	
Schmerztherapie	Zalviso	Anzahl	52	10	62
		Erwartete Anzahl	55,3	6,7	62,0
	i.v. PCA	Anzahl	89	7	96
		Erwartete Anzahl	85,7	10,3	96,0
Gesamt		Anzahl	141	17	158
		Erwartete Anzahl	141,0	17,0	158,0

Tabelle 41 Mehr Analgesie gewünscht dritter porst OP Tag

			MehrAnalgesie_gewünscht3.POP		Gesamt
			nein	ja	
Schmerztherapie	Zalviso	Anzahl	48	8	56
		Erwartete Anzahl	50,8	5,2	56,0
	i.v. PCA	Anzahl	79	5	84
		Erwartete Anzahl	76,2	7,8	84,0
Gesamt		Anzahl	127	13	140
		Erwartete Anzahl	127,0	13,0	140,0

Tabelle 42 Zalviso Gruppe; Median Zufriedenheit

		Zufriedenheit OPTag	Zufriedenheit1.PO P	Zufriedenheit2.PO P	Zufriedenheit3.PO P
N	Gültig	55	62	62	57
	Fehlend	10	3	3	8
Median		3,00	2,00	2,00	2,00

Tabelle 43 i.v. PCA Gruppe, Median Zufriedenheit

		Zufriedenheit OPTag	Zufriedenheit 1.POP	Zufriedenheit 2.POP	Zufriedenheit 3.POP
N	Gültig	85	100	96	84
	Fehlend	17	2	6	18
Median		2,00	2,00	2,00	2,00

Tabelle 44 Zufriedenheit mmit der Schmerztherapie Ränge

	Schmerztherapie	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
ZufriedenheitOPTag	Zalviso	55	81,60	4488,00
	i.v. PCA	85	63,32	5382,00
	Gesamt	140		
Zufriedenheit1.POP	Zalviso	62	83,76	5193,00
	i.v. PCA	100	80,10	8010,00
	Gesamt	162		
Zufriedenheit2.POP	Zalviso	62	88,48	5485,50
	i.v. PCA	96	73,70	7075,50
	Gesamt	158		
Zufriedenheit3.POP	Zalviso	57	70,39	4012,50
	i.v. PCA	84	71,41	5998,50
	Gesamt	141		

Tabelle 45 Morphin Äquivalenzdosen, Test auf Normalverteilung

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
BioVerfMorphinÄquivalenzTAG1	,248	38	<,001	,771	38	<,001
BioVerfMorphinÄquivalenzTAG2	,288	38	<,001	,712	38	<,001
BioVerfMorphinÄquivalenzTAG3	,274	38	<,001	,664	38	<,001

Tabelle 46 Ränge, zurückgelegte Schritte

	Schmerztherapie	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Schritte1.POP	Zalviso	49	57,77	2830,50
	i.v. PCA	50	42,39	2119,50
	Gesamt	99		
Schritte2.POP	Zalviso	49	53,18	2606,00
	i.v. PCA	50	46,88	2344,00
	Gesamt	99		
Schritte3.POP	Zalviso	49	55,15	2702,50
	i.v. PCA	50	44,95	2247,50
	Gesamt	99		

<p>1. Wie stark sind Ihre Schmerzen, wenn Sie sich belastet haben zu, Beispiel bei Mobilisierung, Bewegen, Waschen, Husten, Durchatmen? Geben Sie bitte einen Wert zwischen 0 und 10 an. „0“ bedeutet Schmerzfreiheit und „10“ stärkster vorstellbarer Schmerz.</p>
<p>0-----1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9-----10</p>
<p>2. Wie stark waren Ihre Schmerzen in den letzten 12 Stunden durchschnittlich? Geben Sie bitte einen Wert zwischen 0 und 10 an. „0“ bedeutet Schmerzfreiheit und „10“ stärkster vorstellbarer Schmerz.</p>
<p>0-----1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9-----10</p>
<p>3. Hätten Sie sich mehr Schmerzmittel gewünscht, als Sie erhalten haben?</p>
<p><input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein</p>
<p>4. Wie zufrieden sind Sie mit dem Ergebnis Ihrer Schmerztherapie? Bitte vergeben Sie eine Note, angelehnt an Schulnoten, von 1 = sehr zufrieden, bis 6 = sehr unzufrieden.</p>
<p>1 = sehr zufrieden</p>
<p>2 = zufrieden</p>
<p>3 = befriedigend</p>
<p>4 = ausreichend</p>
<p>5 = unzufrieden</p>
<p>6 = unzureichend</p>

Abbildung 2 Fragebogen B

8. Erklärungen zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin unter Betreuung von Prof. Dr. Christian Grasshoff durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Frau Dr. med. Barbara Schlisio, Oberärztin Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin der Universitätsklinik Tübingen, Leiterin Schmerzmedizin.

Die Datenerhebung wurde von mir mit Unterstützung durch das Team der Schmerzzambulanz der Universitätsklinik für Anästhesie und Intensivmedizin durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig, nach Beratung durch das Institut für Biometrie durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben. Die vorliegende Arbeit wurde bisher weder im In- noch Ausland in gleicher oder ähnlicher Form in einem anderen Promotionsverfahren vorgelegt oder ein solches beantragt.

Tübingen, den

9. Veröffentlichung/Posterpräsentation

ISAP 2022, World Congress on pain, Toronto Canada, 19-23.09.2022,
Posterpresentation

Analgesia quality and mobility analysis postoperatively-comparison of two PCA
systems. - PTU156

9/20/2022 3:15 PM - 4:15 PM PTU156

Presenting Author: Barbara Schlisio (ID: 1685574)

Co-Authors: Fabian Kress (ID: 1685576), Christian Grasshoff (ID: 1685577),

10. Danksagung

Ich möchte mich abschließend herzlich bei allen Beteiligten zum guten Gelingen der Arbeit bedanken.

Mein erster Dank geht an meinen Doktorvater Herr Prof. Dr. Grasshoff, der es mir ermöglicht hat am Lehrstuhl für Anästhesie der Uniklinik Tübingen zu promovieren. Vielen Dank für die Zielstrebigkeit sowie konstruktive Kritik während der gesamten Forschungszeit.

Ein großes Dankeschön an das gesamte Team der Schmerzambulanz unter der Leitung von Fr. Dr. Schlisio. Ohne eine solch kollegiale interdisziplinäre Zusammenarbeit während der gesamten Forschungszeit wäre die Durchführung der Arbeit unmöglich gewesen.

Ohne die hilfsbereite Zusammenarbeit mit Frau Dr. Schlisio selbst wäre die Arbeit nicht durchführbar gewesen. Durch Ihre kreativen Ideen und Ihre Motivation, fachlicher Expertise sowie zahlreiche Stunden zur Überarbeitung und Korrektur meiner Arbeit konnte diese letztendlich abgeschlossen werden.

Zuletzt danke ich meinen Eltern, und meiner Ehefrau Nicola die mir es ermöglichten Medizin zu studieren und mich während meines gesamten Weges tatkräftig unterstützt haben.