

# **Diplomarbeit**

## **Literaturübersicht zum perioperativen Einsatz von transdermalen therapeutischen Systemen zur Akutschmerztherapie**

eingereicht von

**Sascha Philipp Hammer**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Universitätsklinikum für Anästhesiologie und Intensivmedizin**

unter der Anleitung von

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

**Univ.-Ass. Dr.med. Gregor Alexander Schittek**

Graz, am 07.07.2020

## **Eidesstattliche Erklärung**

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

*Graz, am 07.07.2020*

*Sascha Philipp Hammer eh*

## Danksagung

Ein ganz besonderes Dankeschön möchte ich an meine Familie richten, diese hat mich durch die stressigsten Momente dieser Phase begleitet und mir nicht selten guten Rat zugesprochen. Vielen Dank, dass ihr mir in Momenten der totalen Verzweiflung ein offenes Ohr geschenkt hab und mir stets geholfen habt meine Ziele und Motivatoren nicht aus den Augen zu verlieren.

Zu großem Dank bin ich meinem Zweitbetreuer Univ.-Ass. FA Dr. med. Gregor Alexander Schittek verpflichtet, ohne dessen Unterstützung und Hilfe ich dieses Projekt nicht bewerkstelligen hätte können. Er stand mir von der Themenfindung, bis zur endgültigen Version stets zu Hilfe und war jederzeit abrufbereit.

Zu guter Letzt möchte ich noch meinen gesamten Freunden für die unzähligen und oft nervigen Gespräche mit mir danken, ohne euch wäre es mir sicher nicht möglich gewesen, dieses Studium in diesem Ausmaß zu bewältigen. Durch euch konnte ich einige unvergessliche Momente während des Studiums durchleben und ich bin froh jeden einzelnen von euch zu meinen Freunden zählen zu können.

# Zusammenfassung

## **Hintergrund:**

Seit längerer Zeit ist das transdermale therapeutische System in der Schmerztherapie bekannt und wird in diesem Bereich angewandt. Der positive Effekt bei chronischen Schmerzen steht fest, doch es stellt sich die Frage, inwieweit man diesen Effekt auch für die Akutschmerztherapie nutzen kann. Wie wirkt sich der Einsatz eines transdermalen therapeutischen Systems auf die Schmerzreduktion aus und inwiefern unterscheiden sich die Nebenwirkungen von einer intravenösen Therapie? Eine Antwort auf diese Fragen zu finden ist schwierig und deshalb wird eine Literaturübersicht zu dieser Thematik erstellt.

## **Methodik:**

In dieser Diplomarbeit wird der Einsatz von TTS in der Akutschmerztherapie mit einer Kontrollgruppe, welche entweder ein Placebo und/oder eine intravenöse Opioid Therapie erhält, verglichen. Es wurde eine systematische Literaturrecherche mit Titel-, Abstract- und Volltextscreening durchgeführt. Die Daten wurden aufgearbeitet und in tabellarischer Form miteinander verglichen und interpretiert.

## **Ergebnisse:**

Durch die Aufbereitung der Daten ergab sich eine Evidenz für den Einsatz eines TTS in der Akutschmerztherapie. Es konnte eine adäquate Analgesie geschaffen werden und die Nebenwirkungen unterschieden sich nicht von denen, der intravenösen Gabe von Opioiden.

## **Conclusio:**

TTS können in der Akutschmerztherapie etabliert werden und unter korrekter Anwendung einen Ersatz zur intravenösen Therapie sein. Um überprüfen zu können, ob opioidhaltige TTS in ausgewählten Operationen bei der perioperativen Schmerztherapie dominieren könnten, müssten weitere Nachforschungen angestrebt werden.

# **Abstract**

## **Background:**

Since some time is the use of transdermal therapeutic systems in the pain management known. We know of the positive effect of it at chronic pain management but is it possible to use the same effect at acute pain management. Will the usage of transdermal therapeutic systems have a positive effect on pain reduction and are there be differences in side effects between transdermal therapeutic systems and intravenous opioid therapy? It's difficult to find an answer to this question, that is the reason why this review is made.

## **Methods:**

In this thesis the usage of TTS in acute pain management with a control group, which used a placebo and/or an intravenous opioid therapy, is compared. A systemic review with a title-, abstract- and fulltextscreening has been made. The data have been elaborated and in tabular form compared and interpreted.

## **Results:**

Due to the elaboration of the results, an evidence for the usage of TTS has been made. A promising analgesia has been reached and the side effects didn't differ from the ones you get from an intravenous therapy with opioids.

## **Conclusion:**

The usage of TTS, under correct circumstances, in the acute pain management can be a replacement to intravenous opioid therapy. To review the usage of TTS in certain operations as perioperative pain management, there has to be made more researching.

# Inhaltsverzeichnis

EIDESSTÄTTLICHE ERKLÄRUNG .....	II
DANKSAGUNG.....	III
ZUSAMMENFASSUNG.....	IV
ABSTRACT .....	V
INHALTSVERZEICHNIS.....	VI
GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN.....	VIII
ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	IX
TABELLENVERZEICHNIS.....	X
<b>1 EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
1.1 SCHMERZ .....	2
1.1.1 <i>Definition von Schmerz</i> .....	2
1.1.2 <i>Schmerzentstehung</i> .....	2
1.1.3 <i>Arten von Schmerz</i> .....	3
1.1.4 <i>Messung der Schmerzintensität</i> .....	3
1.2 TRANSDERMALE THERAPEUTISCHE SYSTEME.....	4
1.2.1 <i>Arzneistoffe, die sich für TTS eignen</i> .....	5
1.2.2 <i>Fentanyl als TTS</i> .....	6
1.2.3 <i>Wirkung und Nebenwirkung von Fentanyl</i> .....	7
1.2.4 <i>Buprenorphin als TTS</i> .....	8
1.2.5 <i>Fentanyl und Buprenorphin TTS im Vergleich</i> .....	9
1.2.6 <i>Vor- und Nachteile eines TTS</i> .....	10
1.3 PERIOPERATIVES SCHMERZMANAGEMENT .....	11
1.3.1 <i>Kryotherapie</i> .....	11
1.3.2 <i>Nicht-Opioide-Analgetika</i> .....	11
1.3.3 <i>Opioide</i> .....	12
1.3.4 <i>Co-Analgetika</i> .....	12
1.3.5 <i>Periphere Nervenblockade</i> .....	13

1.3.6	<i>Spinale Anästhesie</i> .....	13
1.4	WHO SCHMERZ-STUFENSHEMA .....	13
1.5	AKUTSCHMERZTHERAPIE .....	15
<b>2</b>	<b>METHODIK</b> .....	<b>17</b>
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>19</b>
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>33</b>
<b>5</b>	<b>CONCLUSIO</b> .....	<b>35</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>36</b>

## **Glossar und Abkürzungen**

etc – et cetera

lt. – laut

NAS – Numerische Analogskala

NMDA-Rezeptor – N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor

NSAR – Nichtsteroidale Antirheumatika

TTS – Transdermales Therapeutisches System

VAS – Visuelle Analogskala

WHO – Weltgesundheitsorganisation

z. B. – zum Beispiel

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aufbau eines TTS, Quelle: (12) .....	5
Abbildung 2: Darstellung WHO-Stufenschema, Quelle: (26) .....	14
Abbildung 3: Flussdiagramm der Literaturrecherche .....	18

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TTS Arzneimittel und deren Molekulargewicht, Quelle: (14) .....	6
Tabelle 2: Opioidrezeptoren, Quelle:(18) .....	7
Tabelle 3: Vor- und Nachteile TTS, Quelle: (13) .....	10
Tabelle 4: Studienübersicht .....	24
Tabelle 5: Studienübersicht .....	26
Tabelle 6: Studienübersicht .....	27
Tabelle 7: Studienübersicht .....	28
Tabelle 8: Studienübersicht .....	29
Tabelle 9: Studienübersicht .....	30
Tabelle 10: Studienübersicht .....	31
Tabelle 11: Studienübersicht .....	32

# 1 Einleitung

Eine angemessene Akutschmerztherapie zu etablieren ist enorm komplex und es müssen die verschiedensten Einflüsse berücksichtigt werden. Um einen geeigneten Weg zu finden stehen die verschiedensten Therapieformen zur Verfügung, unter anderem der Weg mittels eines transdermalen therapeutischen Systems (TTS). Bei diesem systematischen Review wird die Anwendung eines TTS in der Akutschmerzmedizin überprüft und die Auswirkung auf die Analgesie der Patientinnen und Patienten ermittelt. Die verschiedensten Arzneistoffe können für die Anwendung als TTS herangezogen werden. Für diesen Review wurden Fentanyl, Lidocain, Capsaicin und Diclofenac als TTS herangezogen. Es stellt sich die Frage, ob dieser Weg der Analgesie einen vergleichbaren oder gar besseren Outcome hat, als die gängige intravenöse Therapie mit Opioiden. Kann eine Anwendung in der Akutschmerzmedizin im klinischen Alltag etabliert werden oder ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen den Optionen? Als weiterer Aspekt werden die Nebenwirkungen, welche unter der TTS-Therapie auftreten, analysiert und mit denen unter intravenöser Gabe von Opioiden verglichen. Diese Studien wurden mittels einer systematischen Literaturrecherche ausgewählt. Um die zutreffenden klinischen Arbeiten zu filtern wurde eine Titel-, Abstract- und Volltextsuche ausgeführt. Die ausgewählten Daten wurden ausgewertet, extrahiert und danach interpretiert. In den nachfolgenden Kapiteln wird ein Überblick von Schmerz, Akutschmerztherapie und TTS gegeben, um an das Thema besser heranzuführen. Anschließend werden die Ergebnisse präsentiert und diese nach Schmerzreduktion und Nebenwirkungen diskutiert.

## **1.1 Schmerz**

### **1.1.1 Definition von Schmerz**

Schmerz ist ein enormes Gesundheitsproblem für viele Menschen, tagtäglich werden verschiedenste Operationen durchgeführt und danach benötigen diese Patienten eine adäquate Akutschmerztherapie, um ihren Schmerzen Einhalt zu gebieten. Unter anderem leiden Millionen von Menschen an chronischen Schmerzen, welche täglich ihre Medikamente gegen den konstanten Schmerz benötigen. (1)

Allerdings ist Schmerz für uns Menschen überlebenswichtig in seiner Funktion als Warnsignal. Er wird im Normalfall durch einen Reiz ausgelöst, ist örtlich und zeitlich begrenzt. Diese Art von Schmerz, würde man als akuten Schmerz bezeichnen. Die Stärke bzw. Intensität dieser Art von Schmerz, hängt vom Grad der Verletzung ab. Ein gebrochener Arm wird wesentlich stärker empfunden, als eine kleine Schnittverletzung am Finger. Ein chronischer Schmerz äußert sich durch Schmerzen, welche einen Zeitraum von Monaten über andauern und wessen Auslöser sich nicht mehr rekonstruieren lassen. Der Schmerz kann noch weiterbestehen, obwohl die Ursache schon längst beseitigt wurde. (2)

### **1.1.2 Schmerzentstehung**

Für die Entstehung eines akuten Schmerzreizes wird ein Stimulus benötigt, welcher die physiologischen Reize, denen wir konstant ausgesetzt sind, überschreitet. (3) Von den Nozizeptoren ausgehend werden Reize über marklose C-Fasern und markhaltige A $\delta$ -Fasern an das Rückenmark weitergeleitet. Im Hinterhorn des Rückenmarks enden die afferenten Fasern, dort kommt es zur Freisetzung von Glutamat und Substanz P. Die Freisetzung dieser Substanzen führt zu einer Depolarisation, dadurch werden Impulse entweder direkt oder über ein zwischengeschaltetes Interneuron weitergeleitet. Im Tractus spinothalamicus kreuzen diese Interneurone zur Gegenseite und schlussendlich erfolgt die letzte Umschaltung im Thalamus des Gehirns. Von dort aus geht der Reiz zu seinen Zielgebieten, den sensorischen Impulsfeldern der Großhirnrinde, diese sind für die bewusste Schmerzempfindung zuständig. (4) In bestimmten Teilen des Gehirns erfolgt die wirkliche Schmerzwahrnehmung. Im limbischen System erfolgt die emotionale Bewertung und in der Großhirnrinde wird der Schmerz mit bereits

erlebten Eindrücken verglichen. Der Körper kann in bestimmten Extremsituationen Botenstoffe aussenden, welche die Schmerzwahrnehmung lindern, eines dieser Botenstoffe sind die Endorphine.

### **1.1.3 Arten von Schmerz**

Neben akuten und chronischen Schmerzen kann man Schmerz noch in weitere Arten unterteilen. Es gibt nozizeptiven oder neuropathischen Schmerz. (5) Ein nozizeptiver Schmerz, ist gekennzeichnet von einem auslösenden mechanischen Reiz, als Ursache und einer hohen Intensität sowie kurzen Dauer. Ein neuropathischer Schmerz wiederum, wird durch eine Verletzung an einem Nerv oder am zentralen Nervensystem selbst ausgelöst und wesentlich schwieriger zu behandeln als ein nozizeptiver Schmerz. Auch Schmerzen im Rahmen einer metabolischen Störung, z.B. bei diabetischer Polyneuropathie werden zu den neuropathischen Schmerzen gezählt. (6)

### **1.1.4 Messung der Schmerzintensität**

Die Intensität von Schmerzen kann entweder in einer visuellen Analogskala (VAS) oder in einer numerischen Analogskala (NAS) dargestellt werden. Da Schmerzen subjektiv von den Betroffenen wahrgenommen werden, kann man sie durch diese Skalen mit einem numerischen Wert wiedergeben. Diese Skalen sind sich meist sehr ähnlich und beschreiben einen Nullpunkt (0) mit „kein Schmerz vorhanden“ und ein Schmerzmaximum mit 10, „höchstmöglicher, kaum erträglicher Schmerz“. Bei der VAS handelt es sich um einen Balken mit zwei Polen, auf den die Patientinnen und Patienten ihre Schmerzintensität eintragen. Die Distanz zwischen den Polen wird abgelesen und in eine 0-100 Skala übertragen. (7)

Diese Schmerzmessungsskalen werden bei der Therapie im klinischen Alltag berücksichtigt. Für eine adäquate Therapie müssen diese Erhebungen regelmäßig durchgeführt werden, auch bei chronischen sowie neuropathischen Schmerzen. (8)

## 1.2 Transdermale therapeutische Systeme

TTS haben einen hohen Stellenwert in der heutigen Medizin eingenommen und werden für die verschiedensten therapeutischen Zwecke verwendet. Durch diese Methode lassen sich Medikamente, welche durch eine orale Aufnahme nur sehr limitiert oder schwer zu dosieren sind, besser aufnehmen. (9) Durch die verschiedensten Fachbereiche und deren Zusammenarbeit konnte in den letzten Jahren ein erheblicher Fortschritt dieses Therapiesystems erzielt werden. Im Gegensatz zu der oralen Applikation von Arzneimitteln, welche dem First-Pass-Effekt unterliegen, ist ein TTS nicht invasiv, schmerzarm, umgeht den First-Pass-Effekt und hat trotzdem eine systemische Wirkung. Für die langfristige Therapieplanung und Anwendung, kann es beliebig oft an der gleichen Stelle des Körpers platziert werden. (10)

Die menschliche Haut ist des Körpers größtes Organ, dieser Aspekt wird für die Wahl der zu beklebenden Region des TTS berücksichtigt und für eine adäquate Therapieoption verwendet. Für die verwendeten Arzneimittel gilt es eine intakte Hautbarriere zu überwinden, um ihre systemische Wirkung entfalten zu können. (11) Bei der Freisetzung der Arzneimittel spielen Hautoberfläche und Zusammensetzung der Grundlage des TTS eine Rolle. Die Grundlage könnte hydrophil oder lipophil sein, letzteres eignet sich besser, um über die Haut aufgenommen zu werden. (12)

Grundsätzlich unterscheidet man zwischen membrangesteuerten und matrixgesteuerten Systemen. Bei membrangesteuerten Systemen deckt eine Membran das Arzneistoffreservoir ab, welche sich zwischen der Haut der Patientinnen und Patienten und dem Reservoir befindet. Meistens besteht diese Membran aus Ethylen-Vinylacetat-Copolymer, Polyethylen oder Polypropylen. Über Löcher in der Membran wird der Arzneistoff abgegeben, je größer diese sind, desto schneller erfolgt die Abgabe. Matrixgesteuerte Systeme liegen direkt auf der Haut auf und verzichten auf eine Membran. Das Arzneimittel liegt als Suspension in einem Hilfsmittel, typischerweise Polypropylen, Ethylen-Vinylacetat-Copolymer oder Polyacrylat in einer Matrix vor. (13)

Ein TTS ist in mehreren Schichten aufgebaut (siehe Abbildung 1). Der Haut liegt eine Schutzfolie an, welche das System und die Haut physikalisch voneinander trennt. Darüber befindet sich eine Adhäsivschicht, welche für den Halt sorgt. Wie

vorhin erklärt, kann es eine Kontrollmembran geben, diese trennt Wirkstoffreservoir von der Haut und lässt den Wirkstoff durch Löcher durchtreten. Auf der Umwelt zugewandten Seite befindet sich noch eine Abdeckfolie/Abdeckung, um das System vor äußeren Einflüssen zu schützen.

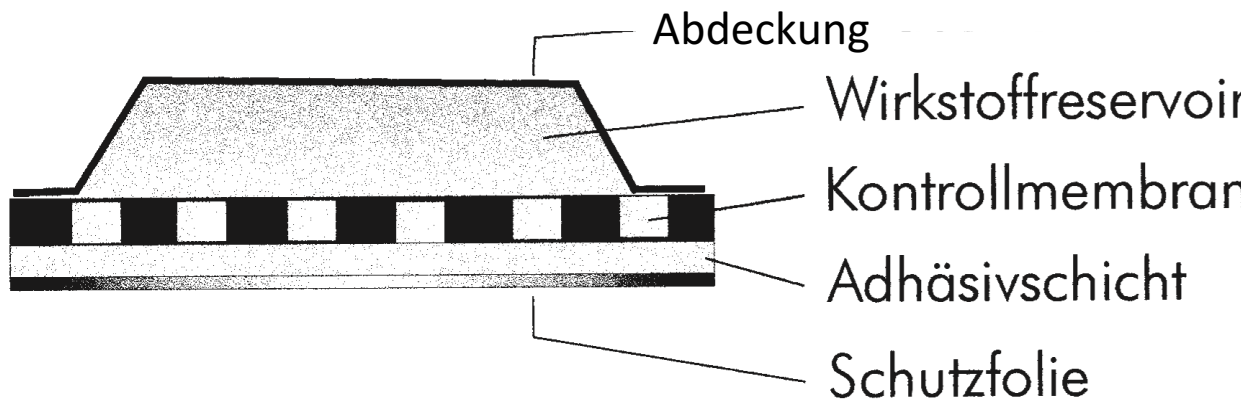


Abbildung 1: Aufbau eines TTS, Quelle: (12)

### 1.2.1 Arzneistoffe, die sich für TTS eignen

Nicht alle Arzneistoffe eignen sich für die Anwendung als TTS. Arzneistoffe, welche verwendet werden können, müssen die Haut durchdringen, einen klinischen Bedarf voraussetzen, potent und aktiv sein. Das Stratum corneum der Haut ist für die meisten Arzneimittel das größte Problem, um die Haut durchdringen zu können. Ab einer bestimmten Molekülgröße und einem bestimmten Molekulargewicht kann diese Schicht nicht mehr überwunden werden, deswegen gibt es bei TTS solch eine Limitation. (14) Die folgende Tabelle zeigt die derzeit verwendeten Arzneimittel und ihr Molekulargewicht:

Arzneimittel	Molekulargewicht
Buprenorphin	468
Clonidin	230
Östradiol	272
Ethinyl-Östradiol	296
Fentanyl	337
Granisetron	312
Levonorgestrel	312
Methylphenidat	233

Nikotin	162
Nitroglycerin	227
Norelgestromin	327
Norethinedron-acetate	341
Oxybutinin	358
Rivastigmin	250
Rotigotin	316
Scopolamin	303
Testosteron	288

*Tabelle 1: TTS Arzneimittel und deren Molekulargewicht, Quelle: (14)*

### **1.2.2 Fentanyl als TTS**

Fentanyl ist ein starkes Opioid, welches meist intravenös oder epidural zur Analgesie von Patientinnen und Patienten verwendet wird. Es hat sich als TTS hauptsächlich in der Versorgung von chronischen Schmerzpatientinnen und Schmerzpatienten bewährt und wird kaum in der Akutschmerztherapie verwendet.

(15)

Fentanyl wird in der Leber über das Enzym CYP3A4 in den inaktiven Metaboliten Norfentanyl metabolisiert. Die inaktiven Metaboliten und ca. 10 % der restlichen aktiven Metaboliten werden über die Niere ausgeschieden. (16)

Fentanyl TTS gibt es in verschiedenen Dosierungen, diese werden meist in µg /h angegeben. In den meisten Fällen wird eine optimale Wirkungszeit von 72 Stunden angegeben, danach sind die Pflaster zu entfernen bzw. zu ersetzen. Die Menge an Wirkstoff, die tatsächlich resorbiert wird, wird von der Membran des Pflasters und von der Diffusion der Haut bestimmt. Eine Bioverfügbarkeit von ca. 90% sollte erreicht werden, diese kann aber durch verschiedenste Faktoren variieren. In der Regel wird bei Erstapplikation erst nach 24 Stunden ein optimaler Fentanyl-Plasmaspiegel erreicht. Die Eliminationszeit bei dieser Verabreichung beträgt ca. 6-7 Stunden, dies kann sich bei wiederholter Applikation von 72 Stunden System verlängern. Die Nebenwirkungen von Fentanyl TTS verhalten sich in der Regel ähnlich anderer Opiode. Zu diesen gehören vermehrt Brechreiz, Übelkeit, Verstopfung, Verwirrung, Schwitzen und Somnolenz. Bei einer zu hohen Dosis kann es zu einer Atemdepression kommen, welche einen

lebensgefährlichen Zustand darstellt und nicht unterschätzt werden sollte. Außerdem können diese Systeme Hautreaktionen auslösen. Zu Therapiebeginn versucht man die Dosierung sehr niedrig zu halten, diese würde bei Opioid-naiven Patientinnen und Patienten zwischen 12- 25 µg pro Stunde betragen. Wurden die Patientinnen und Patienten bereits mit Opioiden behandelt und haben eine Toleranz dagegen aufgebaut, kann die Einstiegsdosis entsprechend der Morphin-Äquivalenz angepasst werden.(17)

### 1.2.3 Wirkung und Nebenwirkung von Fentanyl

Das Opioid Fentanyl hat eine agonistische Wirkung an den  $\mu$ -,  $\kappa$ - und  $\delta$ -Opioidrezeptoren. Jeder Rezeptor hat eine bestimmte Affinität für eine einzelne Substanz und je nach intrinsischer Aktivität zwischen Substanz und Rezeptor ergibt sich die Stärke des Effekts.

Rezeptorart	Wirkweise
$\mu$ -Rezeptor	Starke Analgesie Obstipation Atemdepression Bradykardie Suchtverhalten Euphorie
$\kappa$ -Rezeptor	Analgesie Dysphorie Sedierung
$\delta$ -Rezeptor	Analgesie Atemdepression Toleranzentwicklung Suchtverhalten

Tabelle 2: Opioidrezeptoren, Quelle:(18)

Fentanyl besitzt eine stark analgetische und atemdepressive Wirkung. Die Halbwertszeit bei einer intravenösen Gabe beträgt in etwa 3,5 Stunden, es ist sehr lipophil und dadurch schnell ZNS gängig. Der Wirkungseintritt nach einer

intravenösen Injektion erfolgt sehr rasch, die Wirkung ist aber nur von kurzer Dauer. (4)

Zu den Nebenwirkungen der Opiode zählen unter anderem: Atemdepression, Miosis, Toleranzentwicklung, Sedierung, Nausea, Emesis, Pruritus, Obstipation und Harnverhalt. Eine exakte Dosierung ist für die Verwendung dieser Arzneimittel unumgänglich. (19)

#### **1.2.4 Buprenorphin als TTS**

Buprenorphin wird meist in sublingualer Form oder als TTS bei der Ausschleichung von Opioiden bei Patientinnen und Patienten verabreicht. Aus Studien geht hervor, dass die sublinguale Form oft von Patientinnen und Patienten als Suchtmittel missbraucht und unter anderem auch intravenös verabreicht wird, was wesentliche Nebenwirkungen mit sich bringt. Deshalb besteht der Ansatz, die Buprenorphintherapie auf ein TTS umzustellen, um solche Szenarien vermeiden zu können und den Patientinnen und Patienten einen konstanten Wirkstoffspiegel im Plasma zu ermöglichen.

Buprenorphin wird unter anderem in der Akut- als auch in der Chronischen-Schmerztherapie angewandt. Transdermales Buprenorphin wird in verschiedenen Dosierungen verwendet, die gängigsten sind die niedrigdosierten 5, 10 und 20 µg/h. Neben den niedrigdosierten Varianten gibt es noch die hochdosierten TTS, welche bei krebs- und chronischen Schmerzen angewandt werden. Die Dosierung dieser Pflaster liegt bei 70 µg/h. Diese TTS werden in den verschiedensten Intervallen gewechselt, z. B.: in 72 oder 96 Stunden, manche sogar in einem 7-Tages Intervall.

Der Platzierungsort am Körper stellt ebenso einen wichtigen Faktor da, wünschenswert wäre die Applikation am äußeren Oberarm, Brust, oberer Rücken oder seitlich an der Brust. Außerdem wird ein ständiger Wechsel des Applikationsortes empfohlen, ansonsten könnte sich dies negativ auf die Wirkstoffaufnahme auswirken. (20)

Buprenorphin wirkt primär über die Bindung an den drei Opioidrezeptoren, am µ-Rezeptor als partieller Agonist und am κ-Rezeptor als inverser Agonist. Der partielle Agonismus hat eine analgetische und euphorische Wirkung, hingegen bringt die Blockade der κ-Rezeptoren eine Dysphorie. Buprenorphin hat eine sehr langsame Dissoziationskinetik am µ-Rezeptor. Ist es einmal an diesem Rezeptor

gebunden, lässt es sich nicht mehr von Naloxon davon lösen, welches bei Fentanyl als Antidot zu Anwendung kommt. Buprenorphin war vergleichbar effektiv bei der Linderung von moderaten Schmerzen (Tumor- und nicht-Tumorschmerz, Knochenschmerz), wie Morphin, Hydromorphon, Oxycodon, Methadon und Fentanyl. (21)

Buprenorphin wird über den hepatischen Kreislauf, primär über Cytochrom P450 (CYP) 3A4, ausgeschieden. Patientinnen und Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion zeigen keine Veränderungen bei der Ausscheidung und bei den Plasmawerten, gegenüber Patientinnen und Patienten mit normalen Nierenwerten. Bei einer starken Einschränkung der Leberfunktion, wurden erhöhte Plasmawerte von Buprenorphin nachgewiesen, weswegen diese Patientinnen- und Patientengruppe mit größter Sorgfalt behandelt werden soll.(20) Ebenso aufmerksam bei der Verabreichung von Buprenorphin muss man beim sogenannten „Ceilling Effect“ sein. Dieser Effekt tritt ein, wenn ein Arzneistoff die maximale Anzahl an Rezeptoren für ihn besetzt hat und eine weitere Dosissteigerung keine Wirkungssteigerung mehr mit sich bringt. Ab diesem Punkt würden nur noch die Nebenwirkungen von diesem Arzneistoff zunehmen. (22) Die seltenste und auch gefährlichste Nebenwirkung von Buprenorphin TTS ist die Atemdepression, welche nicht zu unterschätzen ist. (20) Im Vergleich zu anderen  $\mu$ -Rezeptor Analgetika, hat Buprenorphin ein reduziertes Auftreten von Nebenwirkungen, was es zu einem sichereren Arzneimittel macht. (21)

Weitere Nebenwirkungen, die auftreten können, sind Kopfschmerz, Schwindel, Somnolenz, Obstipation, Mundtrockenheit, Nausea, Emesis, Erythema, Pruritus und Hautreaktionen am Applikationsort. (20)

### **1.2.5 Fentanyl und Buprenorphin TTS im Vergleich**

Eine Studie aus Kroatien verglich beide Wirkstoffe direkt an einem angeglichenen Patientinnen- und Patientenkollektiv. Es wurden Fentanyl und Buprenorphin als TTS vorwiegend gegen Krebschmerz verwendet. Es konnte kein Unterschied hinsichtlich der Patientinnen- und Patientensicherheit festgestellt werden. Laut Autoren soll die Auswahl des Arzneimittels je nach Schmerzart und Wunsch der Patientinnen und Patienten verwendet werden. (23)

### 1.2.6 Vor- und Nachteile eines TTS

Sieht man bei TTS näher hin ergeben sich folgende Vor- und Nachteile dieses Systems (siehe Tabelle 1).

Vorteile	Nachteile
Blutspiegel bleibt nach Erreichen des Spitzenspiegels nahezu konstant	Möglichkeit der Entwicklung von Hautirritationen
Wirkstoff wird konstant aufgenommen	Kosten sind hoch für TTS
weniger Nebenwirkungen im gastrointestinalen Trakt	TTS kann sich lösen
bessere Compliance der Patientinnen und Patienten	Abhängigkeit von der Hautbeschaffenheit der Patientinnen und Patienten
Verringerung des Wirkstoffverlustes durch Umgehung des gastrointestinalen Traktes und des First-Pass-Effekts der Leber bei Aufnahme	langer Zeitraum bis die gewünschte Plasmakonzentration bei den Patientinnen und Patienten erreicht ist
	Vermehrte Wirkstoffabgabe durch Fieber oder Erhitzen des TTS mittels Heizdecken
	Verminderte Wirkstoffabgabe durch zeitgleiche Einnahme von Vasopressoren (Hautdurchblutung vermindert)

*Tabelle 3: Vor- und Nachteile TTS, Quelle: (13)*

Einer der bedeutendsten Vorteile die ein TTS bietet, ist der konstante Blutspiegel des Wirkstoffes und die wenigen Nebenwirkungen. Unter anderem ist die Compliance für Patientinnen und Patienten sehr einfach. Natürlich bietet auch dieses System Nebenwirkungen, eine davon ist sicher die lange Anlaufzeit, bis der optimale Wirkstoffspiegel erreicht ist. Auch die Abhängigkeit von der Hautbeschaffenheit der Patienten ergibt einen Nachteil, da sich diese in einem guten Zustand befinden sollte.

### **1.3 Perioperatives Schmerzmanagement**

Um perioperatives Schmerzmanagement zum heutigen Zeitpunkt besser beschreiben zu können, wird der Begriff "Multimodales Schmerzmanagement" verwendet. Dieser Begriff wurde das erste Mal 1988 verwendet und beinhaltet die Anwendung von pharmakologischen und nichtpharmakologischen Tätigkeiten, um eine Schmerzlinderung zu bewirken. Postoperativ werden sehr gern Opioide verwendet, aber man sollte die Wirkung von Nicht Opioiden nicht außer Acht lassen und sie, wenn notwendig in Kombination verwenden. Zu den nichtpharmakologischen Aspekten der Schmerztherapie gehören unter anderem die Kryotherapie und die Transkutane elektrischen Nervenstimulation. (24)

#### **1.3.1 Kryotherapie**

Kryotherapie beinhaltet die Applikation eines Eisbeutels oder von Eiswasser auf der umliegenden Haut des Operationsgebietes. Wenn man die Temperatur des umliegenden Gewebes senkt, kann Kryotherapie den postoperativen Schmerz lindern. Durch dies werden folgende Vorgänge eingeleitet: der Gewebemetabolismus wird reduziert, die Signaltransduktion der Nerven wird reduziert, eine Vasokonstriktion wird herbeigeführt, was weiter zu einem verminderten Blutverlust führt. Trotz der Vielzahl an Vorteilen, ist die Kryotherapie noch zu wenig im Einsatz und wird aufgrund ihrer Einfachheit von einigen noch sehr verachtet. (24)

#### **1.3.2 Nicht-Opioide-Analgetika**

Paracetamol und nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) haben verschiedene Mechanismen und können gleichzeitig verwendet werden. Bei der Linderung von milden und moderaten Schmerzen sind sie sehr effektiv, bringt dies nicht gewünschten Effekt, können sie auch mit schwachen Opioiden in Kombination zum Einsatz kommen. Trotz der lindernden Wirkung von NSAR dürfen die potentiellen Gefahren und Nebenwirkungen nicht außer Acht gelassen werden. Eine besondere Aufmerksamkeit sollte hierbei den kardiovaskulären Vorfällen, der renalen Dysfunktion und der gastrointestinalen Blutung geschenkt werden. (25)

### 1.3.3 Opioide

Ein Beispiel für einen Arzneistoff aus der Gruppe der Opioide ist Tramadol. Es ist sehr ähnlich den typischen Opioiden, wie Morphin oder Oxycodon, denn es bindet hauptsächlich am sogenannten  $\mu$ -Rezeptor. Tramadol hat noch eine zweite Funktion, welche der eines Antidepressivums ähnelt. Es blockiert die Wiederaufnahme von Serotonin und Norepinephrin. Durch seine Pharmakokinetik bindet es nur schwach am  $\mu$ -Rezeptor, dies führt zu einer niedrigeren Wahrscheinlichkeit eine Atemdepression zu erleiden. (24)

Zu Beginn einer Opioidtherapie sollte man mit der niedrigstmöglichen Dosierung beginnen und diese, falls notwendig steigern und mit sogenannten Nichtopioiden kombinieren. Sie sollten nur solange als notwendig verabreicht werden und in den meisten Fällen, werden mehr als sieben Tage nicht überschritten. Wichtig bei der Verwendung von Opioiden ist das gezielte Ausschleichen dieser, sodass die Einnahme nicht abrupt gestoppt wird. (25)

### 1.3.4 Co-Analgetika

Pregabalin wird Repräsentativ als Beispiel für die Gruppe der Antikonvulsiva herangezogen. Es wird heutzutage zur Therapie von Epilepsie, neuropathischem Schmerz, Fibromyalgie und Angstzuständen verwendet. In den letzten Jahren wurden Pregabalin und Gabapentin nicht zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen, sondern auch im postoperativen Schmerzsetting eingesetzt. Aus mehreren Studien ist ersichtlich, dass Pregabalin den postoperativen Opioidkonsum und postoperative Nausea reduziert. Zu den bekanntesten Nebenwirkungen dieser Substanzen zählen unter anderem ein erhöhtes Risiko an Verwirrheitszuständen und visuellen Störungen zu leiden. (24)

Mit der Blockade des NMDA-Rezeptors kann eine Hyperalgesie vermindert werden. Arzneistoffe, die diese Blockade herbeiführen sind unter anderem Ketamin oder Magnesium. Über die antagonistische Wirkung von Ketamin am Glutamat-NMDA-Rezeptorkomplex wird dieser blockiert. Die Verabreichung von Ketamin reduziert zusätzlich den postoperativen Opioidbedarf.

Als  $\alpha_2$ -Rezeptor Agonist kann Clonidin intrathekal, epidural, intravenös oder oral verabreicht werden. Da es die Wirkung von Lokalanästhetika verstärkt, wird es als Zusatz bei Nervenblockaden verabreicht. Auch einzeln appliziert bewirkt es eine gute Analgesie. Lokalanästhetika wie Lidocain können für eine Schmerzlinderung

in geringen Dosen intravenös verabreicht werden. Eine Analgesie wird über die Blockade der spannungsabhängigen Natriumkanäle herbeigeführt. Bereits nach kurzer Zeit beginnt die Substanz zu wirken, auf Nebenwirkungen wie Übelkeit und Hypotonie ist zu achten. (26)

### **1.3.5 Periphere Nervenblockade**

Eine periphere Nervenblockade ist ein weiterer Aspekt des multimodalen Schmerzmanagements. Man kann Nervenblockaden voneinander unterscheiden, entweder wird eine einzelne Injektion durchgeführt oder es wird ein Katheter verwendet, um eine konstante Zufuhr von analgetischen Substanzen gewährleisten zu können. Patientinnen und Patienten berichten nach einer erfolgreichen peripheren Nervenblockade, von weniger Schmerzen im Vergleich zu anderen Verfahren. Diese Patientinnen und Patienten werden schneller aus dem Krankenhaus entlassen und die Opioid Konsumation ist niedriger. Zu den Nebenwirkungen von diesem Verfahren zählen unter anderem weiterbestehende neurologische Symptome, eine Nervenschädigung oder eine vaskuläre Schädigung während der Prozedur. (27)

### **1.3.6 Spinale Anästhesie**

Die spinale Anästhesie nimmt stets an Popularität zu und erlaubt eine sichere, vorhersehbare Schmerzkontrolle während und nach einer Operation. Die Anästhesistinnen und Anästhesisten vermindern mit dieser Variante, das Schmerzstimuli vom Körper das Gehirn erreichen und so physiologische Reaktionen auf Schmerz (z.B.: Tachykardie) nur in einer verminderten Form auftreten. Eine Kontraindikation für diese Behandlung wäre eine hochgradige spinale Degeneration, weshalb eine gründliche präoperative Untersuchung wichtig ist. (24)

## **1.4 WHO Schmerz-Stufenschema**

Das Stufenschema für die Schmerztherapie wurde 1986 von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) vorgeschlagen, um eine adäquate Schmerzversorgung für Krebspatientinnen und Krebspatienten darzustellen. Dieses Schema wurde von verschiedensten Expertinnen und Experten entwickelt und modifiziert, damit es den medizinischen Standards entspricht. Zurzeit wird das

Schema nicht nur bei Krebspatientinnen und Krebspatienten angewandt, sondern gilt auch für die Akut- und Chronische-Schmerztherapie. Die Effizienz dieses Stufenschemas wird des Öfteren angezweifelt, aber es konnte durch größere Studien bewiesen werden, dass es die von Schmerzen ausgelöste Morbidität senkt. Es hat eine simple und einfache Struktur, die sich schnell und effizient umsetzen lässt. (28)



Abbildung 2: Darstellung WHO-Stufenschema, Quelle: (28)

Das Stufenschema wird in drei verschiedene Stufen unterteilt. Die erste Stufe steht für den Einsatz von Nicht-Opioidhaltigen Analgetika und Adjuvantien. In erster Linie sollte versucht werden auf dieser Stufe zu bleiben und herauszufinden, ob diese Stufe für die Patientinnen und Patienten ausreichend ist. Ist dies nicht der Fall, kann man in die nächsthöher gelegene Stufe wechseln. Die zweite Stufe wäre bereits der Einsatz von schwachen Opioiden, wie Hydrocodon oder Tramadol, in Kombination mit Nicht-Opioiden und Adjuvantien. Wird durch diese Kombination keine zufriedenstellende Wirkung erreicht, ist es möglich in die nächste Stufe zu wechseln, welche starke Opioide, wie Fentanyl, beinhaltet. Dabei sollte der kombinierte Einsatz von Opioiden, Nicht Opioiden und Adjuvantien nicht vernachlässigt werden. Die WHO sieht vor, das Stufenmodell schrittweise anzuwenden und nicht direkt in eine höhergelegene Stufe einzusteigen. Dasselbe gilt für die Anwendung von Opioiden, diese sollten in der niedrigstmöglichen Dosis verabreicht und nach Bedarf erhöht werden. Ein wichtiger Unterschied ergibt sich bei der Anwendung des Stufenschemas in der Akutschmerztherapie. Hier wird in einer hohen Stufe eingestiegen, um direkt eine starke Analgesie zu erreichen und wenn der Schmerz schwächer wird, von oben nach unten therapiert. (29)

Das Design des Stufenschemas wurde so einfach gestaltet, um es für jede nicht Schmerzmedizinerin und jeden nicht Schmerzmediziner anwendbar zu machen. Durch die Platzierung von Nicht-Opioidhaltigen Schmerzmitteln am Fuß des Schemas, wurde der Missglaube erweckt, dass NSAR die sicherste Form der Schmerztherapie wären. Dies sollte kritisch hinterfragt werden, da sie mit vielen Kontraindikationen in Verbindung stehen und nicht bei allen Patientinnen und Patienten angewandt werden können. Expertinnen und Experten für Schmerzmedizin haben einen neuen Vorschlag formuliert, indem man sich auf die Herkunft und Art der Schmerzen fokussiert und danach gezielt die Therapie darauf abstimmt. (28)

### **1.5 Akutschmerztherapie**

Früher verstand man unter Akutschmerztherapie den perioperativen Einsatz von Opioiden, um eine gezielte und kontrollierte Analgesie zu erreichen. Dieser Ansatz veränderte sich im Laufe der Zeit und man versucht heutzutage auf einen multimodalen Ansatz zu bauen, unter anderem würde dies zu einer Reduktion von Opioiden führen. (30)

Mit einem opioidsparenden Therapieansatz können frühere Mobilisation, früheres enterales Essen und eine allgemeine schnellere Regeneration verzeichnet werden. (31)

Um eine zufriedenstellende Akutschmerztherapie anbieten zu können, müssen alle Faktoren, welche für eine multimodale Analgesie notwendig sind, berücksichtigt und herbeigezogen werden. Schon vor einem operativen Eingriff, sollte eine angemessene Analgesie erfolgen, um den Schmerz davor eindämmen zu können. Multimodale Analgesie für die Akutschmerztherapie kann jegliche Art von therapeutischer Intervention sein, darunter fallen NSAR, Antikonvulsiva, Antidepressiva, Opioide, Lokalanästhetika, Nervenblockaden etc. Eine adäquate Akutschmerztherapie sieht eine Kombination dieser Verfahren vor, um eine gute perioperative Schmerzversorgung zu gewährleisten. (30)

Ein weiteres Ziel der Akutschmerztherapie, vor allem im stationären Setting, ist den posttraumatischen und/oder postoperativen Schmerz gänzlich zu verhindern, oder zumindest zu lindern. Postoperativ wird versucht den Ruheschmerz auf einen NAS-Wert von 3 zu senken, um die Patientinnen und Patienten zugänglich für weitere Interventionen, wie Physiotherapie, zu machen. Eine komplette

Schmerzfreiheit ist meist ein nicht realistisches Ziel, dies sollte auch schon vorab mit den Patientinnen und Patienten besprochen werden. Zudem ist der Zugang zu einer patientenkontrollierten Analgesie heutzutage sehr wichtig, dies erfordert eine starke Einbindung der Patientinnen und Patienten in deren Schmerztherapie und eine ernstzunehmende Patientencompliance. Durch eine ausreichende und frühzeitige Schmerzanamnese, können früh Vorhersagen über einen Chronifizierungsstatus des Schmerzes gemacht und die Therapie danach angepasst werden. Eine tägliche Schmerzerfassung durch die Ärztinnen und Ärzte oder dem Pflegepersonal, zu gleichen Intervallen, ist die Grundbasis zur Schmerzerkennung und deren Zuordnung. Eine auf die Patientinnen und Patienten abgestimmte Akutschmerztherapie ist nur unter Berücksichtigung vieler einzelner Aspekte und dem Miteinbeziehen verschiedener Therapieansätze zielführend. (32)

## 2 Methodik

Im Rahmen dieser Diplomarbeit werden Studien hinsichtlich des perioperativen Einsatzes von TTS in der Akutschmerztherapie verglichen. Die dafür verwendete Literatur wurde aus der Datenbank PubMed generiert. Für die Suche wurde eine Kombination der folgenden englischsprachigen Schlagwörter verwendet: „(transdermal system OR patch OR patches OR transdermal patch OR TTS) AND (pain management OR pain OR acute pain)“. Es wurden keine weiteren Datenbanken, außer PubMed, für die Suche herangezogen. Durch diese Suche konnten im April 2020, 331 Ergebnisse generiert werden.

Spezies, Sprache, Alter und Studientyp wurden als Einschlusskriterien definiert. Durch diese Vorauswahl kam es nur zu Studien an Menschen, die in englischer oder deutscher Sprache verfasst wurden und Menschen, die bereits volljährig sind. Als Studientypen gelten Reviews, Systematic Reviews, Case Reports und Randomized Controlled Trials. Kinder und Jugendliche wurden durch den Altersfilter nicht berücksichtigt und ausgeschlossen. Die übrigen Studien wurden anschließend mittels Abstract- und Titelscreening analysiert. Ausgeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, die an chronischen Schmerzsymptomen litten. Die Ergebnisse dieser Recherche werden in einem Flussdiagramm (siehe Abbildung 3) graphisch dargestellt.

Untersucht wurden Patientinnen und Patienten, denen perioperativ ein TTS zur Schmerzlinderung verabreicht wurde. Als Kontrollgruppe wurde entweder eine Placebo Gruppe herangezogen oder eine intravenöse Therapie anstatt des TTS gewählt. Die in den Studien untersuchte Wirksamkeit und Dosierung wurde nach der Recherche in Tabellen (siehe Tabellen 4-11) untereinander verglichen und hinsichtlich ihrer Möglichkeit als Therapieoption in der Akutschmerztherapie interpretiert und diskutiert.

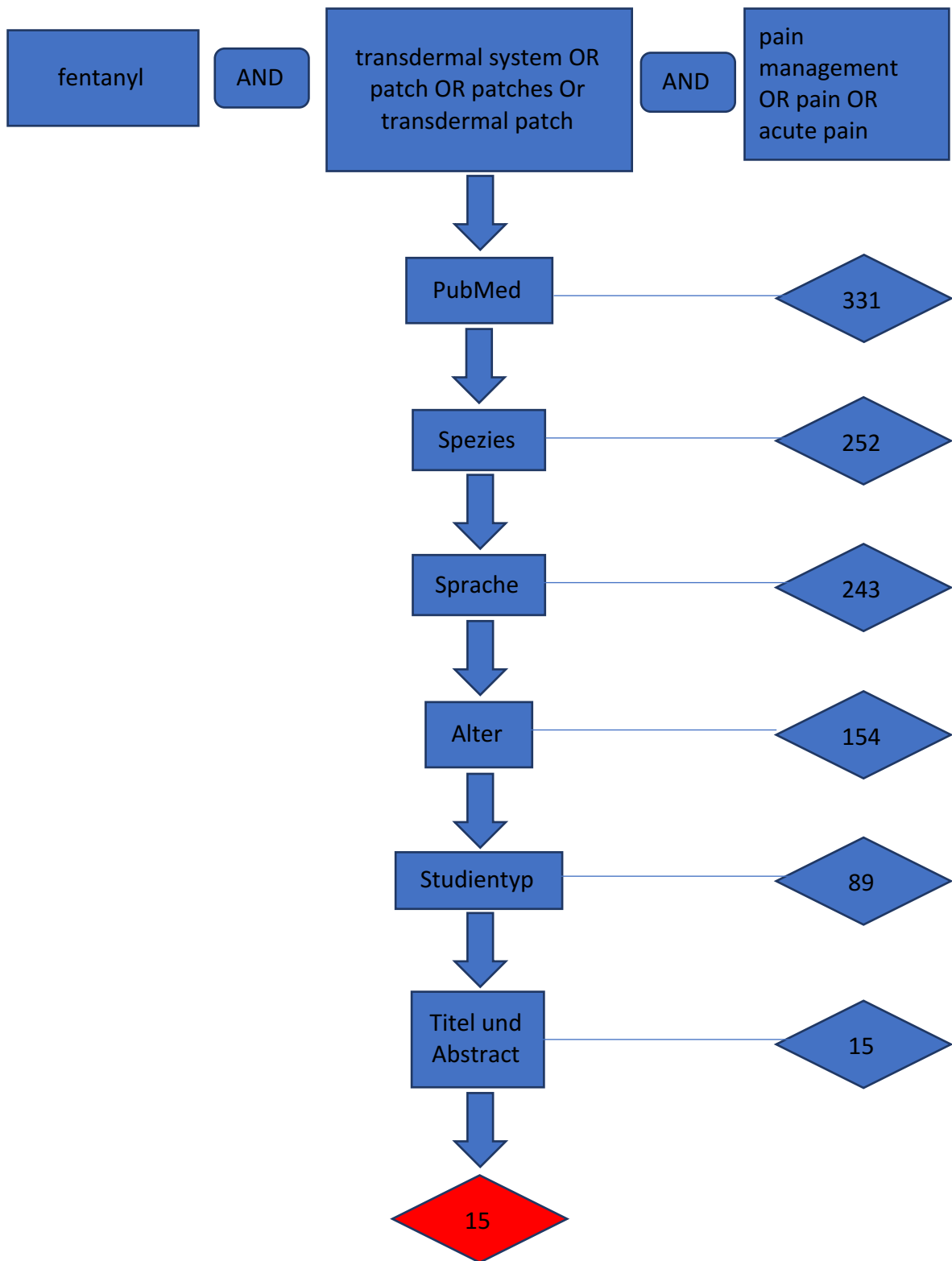


Abbildung 3: Flussdiagramm der Literaturrecherche

### 3 Ergebnisse

Unter den für diese Diplomarbeit ausgewählten Studien (siehe Tabellen 4-11) befinden sich zehn randomisierte Studien (33), (34), (35), (36), (37), (38), (39), (40), (41), (42). Unter anderem befinden sich noch drei Fallberichte (43), (44), (45), eine Meta-Analyse (46) und ein systematischer Review (47) darunter.

Die Studien wurden in einem Zeitraum zwischen 1988 und 2019 publiziert. Der größte Teil von ihnen wurde zwischen 2004 und 2019 veröffentlicht (33-36, 39-47). Die Gemeinsamkeit dieser Studien liegt bei der Anwendung von einem TTS gegen einen akuten Schmerz. Einige Studien verfolgten die Therapie über einen Zeitraum von mehreren Wochen (36, 44, 47) und andere nur über Stunden/Tage (33-35, 37-43, 45, 46). Die Fentanyl-Dosierung befand sich zwischen 12,5 µg/h (36, 44, 47) bis zu einem Spitzenwert von 1050 µg/h (44). Letztere Spitzenwerte wurden bei Patientinnen und Patienten angewandt, die nur noch wenige Tage zu leben hatten. Die Dosierungen der anderen TTS Varianten befand sich bei Lidocain 5% (39, 41, 45), Capsaicin 8% (40) und Diclofenac 140 mg (42). Die Teilnehmeranzahl schwankte zwischen einer Person, im Rahmen eines Fallberichtes (43, 44, 45), bis zu 660 Personen in großangelegten klinischen Studien (35).

Als Kontrollsubstanzen wurden entweder ein Placebopflaster und eine Notfallmedikation und/oder eine intravenöse Analgesie angewandt (33- 42, 46, 47).

Jang et al publizierten 2018 die Ergebnisse ihrer randomisierten kontrollierten Studie (33). In dieser die Verwendung von Fentanyl 25 µg/h TTS in der Akutschmerztherapie untersucht wurde. Das TTS wurde 14 Stunden vor der Operation bis 48 Stunden danach appliziert. Als Kontrollgruppe wurde ein Placebo Pflaster mit einer intravenösen Opioid Analgesie gewählt. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen die beiden Gruppen bewiesen werden. Die Nebenwirkungen waren in beiden Gruppen ähnlich verteilt

Die Gruppe von Kwon et al. setzte sich mit der Fragestellung der Effekte von präoperativen Fentanyl TTS auf proinflammatorische Zytokine und Schmerzlevel in der postoperativen Phase auseinander (34). Es wurde ein 25 µg/h Fentanyl TTS ausgewählt, welches 14 Stunden präoperativ bis zu 48 Stunden postoperativ

verwendet wurde. Dies wurde einem Placebo Pflaster mit einer intravenösen Fentanyl Infusion (25 µg/h) gegenübergestellt. Die Schmerzscores in beiden Gruppen unterschieden sich kaum und es traten keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auf.

Ein systematischer Review aus dem Jahr 2016 beschäftigt sich mit der Anwendung von Fentanyl TTS in der Behandlung von neuropathischen Schmerzen bei Erwachsenen (47). Der Review unterteilt die Patientinnen und Patienten in eine Titrationsphase mit 258 Teilnehmerinnen und Teilnehmern und eine doppelblinde Phase mit 163 Teilnehmerinnen und Teilnehmern. Gestartet wurde mit einem 12,5 µg/h Fentanyl TTS und das Maximum an Dosierung war 50 µg/h. Diese TTS wurden über einen Zeitraum von 10-29 Tagen beobachtet, als Kontrollgruppe wurde ein Placebo-Pflaster verwendet. Während der Titrationsphase konnte eine bessere Schmerzlinderung mit dem TTS erzielt werden, als mit dem Placebo. Doch in der doppelblinden Phase war kaum noch ein Unterschied zu erkennen.

Die Metanalyse von Saffer et al. handelt vom Unterschied zwischen lonsys Fentanyl TTS und einer intravenösen patientenkontrollierten Analgesie nach einem gynäkologischen Eingriff (46). Für die Studie wurden 604 Teilnehmerinnen und Teilnehmer rekrutiert und über einen Zeitraum von 72 Stunden postoperativ gescreent. Das lonsys Fentanyl TTS unterscheidet sich von einem normalen TTS in der Anwendung. Mit diesem System werden den Patientinnen und Patienten transkutan Fentanyl-Boli mit 40 µg/h verabreicht. Durch diese Applikationsform kann es bei Bedarf ausgelöst werden und wirkt nicht wie andere TTS über einen konstanten Wirkstoffspiegel im Plasma, daher ist eine Vergleichbarkeit mit anderen Systemen nur bedingt möglich. Es zeigte sich eine bessere Analgesie mittels des Fentanyl TTS und die Patientenakzeptanz war weitaus höher.

Die größte Studie mit 660 Teilnehmerinnen und Teilnehmern beschäftigte sich mit dem Vergleich von postoperativem Management zwischen Fentanyl TTS und einer intravenösen Morphintherapie (35). Die Teilnehmerinnen und Teilnehmer waren über elf Länder verteilt. Das TTS wurde mit 40 µg/h über einen Zeitraum von 72 Stunden postoperativ angewandt. Bei der Schmerzreduktion konnte kein Unterschied verzeichnet werden, aber die Patientenzufriedenheit war bei der Fentanyl Gruppe weitaus besser.

Eine multizentrische Studie untersuchte die Effektivität und Sicherheit von einem neuen Fentanyl TTS gegenüber einer Standard Opioid Therapie bei Tumorschmerz (36). Für die Studie wurden 220 Teilnehmerinnen und Teilnehmer rekrutiert, welche mindestens 18 Jahre alt sein mussten. Zu Beginn wurde 12,5 µg/h Fentanyl TTS appliziert, welches zu einem späteren Zeitpunkt durch ein 25 µg/h Fentanyl TTS ersetzt wurde. Während der Studie hat sich gezeigt, dass die Fentanyl TTS Therapie der Standard Opioid Therapie nicht unterlegen ist. Als positiver Nebeneffekt konnte eine bessere Patientenzufriedenheit bei der TTS Gruppe verzeichnet werden.

Die Studiengruppe von Kanamori et al. widmete sich fünf Fallberichten, welche die Plasmaspiegel von Fentanyl bei gynäkologischen Krebspatientinnen unter einer dreizyklischen Fentanyl TTS Therapie beobachteten (43). Es wurde mit einer höheren Dosis (75 µg/h oder 125 µg/h Fentanyl TTS) als üblich gestartet, dies zeigte, entgegen allen Erwartungen, kein vermehrtes Auftreten von Nebenwirkungen. Im Vergleich zu einer oralen Opioid Therapie, wären oral bei gleicher Dosis schwerwiegendere Nebenwirkungen zu erwarten.

Eine Höchstdosis von 1050 µg/h Fentanyl TTS wurde bei einem Fallbericht aus 2010 verzeichnet (44). Sie untersuchten die Auswirkungen von Hochdosis Fentanyl TTS bei einer Person mit Cholangiokarzinom. Diese wurde 60 Tage bis zu ihrem Ableben begleitet und mit einer Startdosis von 12,5 µg/h versorgt. Kurz vor dem Ableben der Studienperson wurden mehrere TTS appliziert um auf eine Dosis von 1050 µg/h zu kommen. Während dieser Behandlung war die Studienperson noch immer mobil und eine stabile Schmerzreduktion konnte für sie geschaffen werden.

Die Ergebnisse, der 1988 veröffentlichten Studie von Holley et al. zeigten den Unterschied zwischen Pharmakodynamik und Pharamakokinetik von intravenösen und TTS Fentanyl (37). Die Fentanyl TTS wurde mit 100 µg/h dosiert und appliziert. Als Kontrollgruppe wurde eine intravenöse Opioid Therapie ausgewählt. Unter der TTS Gruppe konnte ein verminderter Bedarf an Morphin verzeichnet werden.

Eine im Jahr 1995 publizierte Studie beobachtete den Einsatz von Fentanyl TTS nach Eingriffen am Unterbauch (38). Es wurden 81 Teilnehmerinnen und Teilnehmer eingeschleust und verschiedene Dosierungen der TTS (25, 50 und 75 µg/h) wurden angewendet. Als Kontrollgruppe wurde eine Morphintherapie als

Notfallmedikation verwendet. Unter den Teilnehmerinnen und Teilnehmern, die ein Fentanyl TTS erhielten, konnte eine bessere Schmerzreduktion erreicht werden und deren Morphinverbrauch war niedriger als bei Teilnehmerinnen und Teilnehmern, die sich in der Kontrollgruppe befanden.

Die Gruppe von Lau et al. aus Hong Kong untersuchte den postoperativen Einsatz eines 5% Lidocain TTS bei gynäkologischen Eingriffen, welche einem unteren Medianschnitt unterzogen wurden (39). Das TTS wurde in zwei Hälften geschnitten und beidseits des Medianschnitts appliziert. Für diese randomisierte, kontrollierte Studie wurden 28 Teilnehmerinnen und Teilnehmer ausgewählt und behandelt. Bei der Kontrollgruppe wurde ein Placebo Pflaster appliziert. Ein Unterschied zwischen den Schmerzscores beider Gruppen konnte erst nach 24 Stunden verzeichnet werden. Vor allem der Ruheschmerz war in der Lidocain Gruppe besser.

Die Ergebnisse der Wirkung eines 8% Capsaicin TTS bei Patientinnen und Patienten, welche einer Herniorrhaphie unterzogen wurden und dazu einen konstanten Schmerz im Inguinalbereich hatten, wurden 2014 publiziert (40). Die Kontrollgruppe erhielt hingegen nur ein Placebo Pflaster. Die Applikationsdauer des Capsaicin TTS betrug 60 Minuten. Die Patientinnen und Patienten wurden in regelmäßigen Abständen (1, 2 oder 3 Monaten) kontrolliert und nach dem Schmerzverhalten gefragt. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Schmerzscores beider Gruppen.

Beim Fallbericht von Gilhooly et al. kam ein 5% Lidocain TTS zur postoperativen Akutschmerztherapie zum Einsatz (45). Der Studienperson wurde ein TTS über 4 Tage hinweg appliziert. Es konnte über diese Tage hinweg eine gute Schmerzreduktion erreicht werden. Die Person gab einen niedrigeren NAS Wert in Bewegung an, als in Ruhe.

Die Forschungsgruppe von Saber et al. untersuchte die Anwendung von Lidocain TTS bei Patientinnen und Patienten, welche einen laparoskopischen Eingriff zur Reparatur einer ventralen Hernie unterzogen wurden (41). Für diese Studie wurden Patientinnen und Patienten mit einem Mindestalter von 18 Jahren eingeschleust. Das 5% Lidocain TTS wurde postoperativ für 12 Stunden über drei Tage appliziert. Die Kontrollgruppe erhielt hingegen eine standardisierte intravenöse Schmerztherapie. Bei der Lidocain Gruppe konnte nach dem Klinikaufenthalt ein signifikanter Unterschied bei den Schmerzscores festgestellt

werden. Die Patientinnen und Patienten gaben niedrigere Scores an, als die Kontrollgruppe. Nach einer einmonatigen Kontrolle wurden beide Gruppen erneut befragt, hier ergaben sich nur noch geringe Unterschiede zwischen den Gruppen, diese waren statistisch nicht signifikant.

Für die Studie von Predel et al. wurde die Behandlung von akuten Aufprallverletzungen mit einem Diclofenac TTS untersucht (42). Um in diese Studie eingeschlossen zu werden, mussten Teilnehmerinnen und Teilnehmer zwischen 18 und 60 Jahre alt sein. Die Kontrollgruppe erhielt ein Placebo Pflaster. Das 140 mg Diclofenac TTS wurde über sieben Tage hinweg appliziert. Bei der Anwendung des Diclofenac TTS konnte eine deutliche Schmerzreduktion verzeichnet werden. Unter der TTS Gruppe wurden kaum Nebenwirkungen verzeichnet.

Die Originaltitel, sowie weitere Details zu den Studien können in nachfolgenden Tabellen (4-11) entnommen werden.

<b>Studientitel</b>	<b>Is the transdermal fentanyl patch an efficient way to achieve acute postoperative pain control? A randomized controlled trial</b>	<b>Effects of a preoperative transdermal Fentanyl patch on Proinflammatory cytokine and pain levels during the postoperative period: A randomized controlled trial</b>
<b>Autoren</b>	Jang J. S., Hwang S. M., Kwon Y., Tark H., Kim Y. J., Ryu B. Y., Lee J. J.	Kwon Y., Hwang S. M., Jang J. S., Ryu B. Y., Kang Y. B., Kang S. S., Lee J. J.
<b>Ort, Jahr</b>	Südkorea, 2018	Südkorea, 2019
<b>Anzahl der Teilnehmerinnen und Teilnehmer / Studien</b>	68 Personen	60 Personen
<b>Studiendesign</b>	Randomisierte kontrollierte Studie	Randomisierte kontrollierte Studie
<b>Altersgruppe</b>	20-80 Jahre	20-60 Jahre
<b>Art des TTS und Dosierung</b>	Fentanyl, 25 µg/h	Fentanyl, 25 µg/h
<b>Applikationsdauer</b>	14 Stunden vor der Operation bis 48 Stunden nach der Operation	14 Stunden vor der Operation bis 48 Stunden nach der Operation
<b>Kontrollsubstanz</b>	Opioid Analgesie (Morphin, Fentanyl oder Meperidin) und ein Placebo Pflaster	Fentanyl Infusion mit 25 µg/h und einem Placebo Pflaster
<b>Verabreichungsart der Kontrollsubstanz</b>	Intravenös	Intravenös
<b>Schmerzreduktion nach der Anwendung</b>	Die postoperativen Schmerzscores zeigten in beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied.	Die postoperativen Schmerzscores und die Anwendung von Notfallmedikamenten waren in beiden Gruppen annähernd gleich.
<b>Auftreten von signifikanten Nebenwirkungen</b>	In beiden Gruppen trat keine respiratorische Atemdepression auf. Nausea trat bei 10 TTS Patientinnen und Patienten und bei 5 iv. Patientinnen und Patienten auf, somit gibt es hier keinen signifikanten Unterschied.	Atemdepression, Pruritus, Emesis und Vertigo traten während des gesamten Studienzeitraumes in keiner der beiden Gruppen auf. Es gab lediglich einen Vorfall von Nausea in beiden Gruppen.
<b>Primärer Outcome</b>	Die Applikation von einem 25µg/h TTS 14 Stunden vor einer Operation bringt eine höhere Plasma Fentanyl Konzentration als eine intravenöse Intervention. Trotz der erhöhten Konzentration trat keine Atemdepression auf. Es konnte kein Vorteil beim Reduzieren der Schmerzscores festgestellt werden.	Die präoperative Applikation von Fentanyl TTs bringt ein erhöhtes Level von Interleukin-6 mit sich, die analgetischen Effekte beider Gruppen waren jedoch vergleichbar. Dem ist zu entnehmen, dass eine präoperative TTS Applikation einen Einfluss auf die proinflammatorischen Prozesse während der perioperativen Periode hat.

Tabelle 4: Studienübersicht

<b>Studientitel</b>	<b>Fentanyl for neuropathic pain in adults</b>	<b>Fentanyl iontophoretic transdermal system versus morphine intravenous patient-controlled analgesia for pain management following gynecological surgery: a meta-analysis of randomized; controlled Trials</b>
<b>Autoren</b>	Derry S., Stannard C., Cole P., Wiffen P. J., Knaggs R., Aldington D., Moore R. A.	Saffer C. S., Minkowitz H. S., Ding L., Danesi H., Jones J. B.
<b>Ort, Jahr</b>	England, 2016	USA, 2015
<b>Anzahl der Teilnehmerinnen und Teilnehmer / Studien</b>	258 Personen in der Titrationsphase und 163 Personen in der doppelblinden Studie	604 Personen
<b>Studiendesign</b>	Systematischer Review	Meta-Analyse mit zwei randomisierten kontrollierten Studien
<b>Altersgruppe</b>	18 Jahre und älter	18 Jahre und älter
<b>Art des TTS und Dosierung</b>	Fentanyl, Start mit 12,5µg/h und ein Maximum von 50µg/h in einem Zeitraum von 10 - 29 Tagen als Titration	Fentanyl, 40µg/h
<b>Applikationsdauer</b>	Eintages Fentanyl Pflaster über einen Zeitraum von 12 Wochen nach der Titrationsphase (10-29 Tage)	Bis zu 72 Stunden postoperativ
<b>Kontrollsubstanz</b>	Placebopflaster und als Notfallmedikation Morphinhydrochlorid	Patientenkontrolliertes System mit Morphin
<b>Verabreichungsart der Kontrollsubstanz</b>	Intravenös	Intravenös
<b>Schmerzsreduktion nach der Anwendung</b>	Es konnte ein Unterschied zwischen den Schmerzscores der Placebo- und der Fentanylgruppe festgestellt werden. 3 von 10 in der Fentanylgruppe und 2 von 10 in der Placebogruppe konnten eine Reduktion des Schmerzes angeben.	Die Patientinnen und Patienten bewerteten die Schmerzreduktion mittels TTS als exzellent gegenüber der intravenösen Intervention.
<b>Auftreten von signifikanten Nebenwirkungen</b>	Während der Titrationsphase wurden bei einem Drittel der Patientinnen und Patienten starke Nebenwirkungen festgestellt. Die häufigsten Nebenwirkungen während der doppelblinden Phase waren milde, diese inkludierten Pruritus, Emesis, Somnolenz und Vertigo.	Bei zirka 60% der Teilnehmerinnen und Teilnehmer konnte eine typische Nebenwirkung von Opioiden festgestellt werden. Zu den häufigsten zählten Nausea, Kopfschmerz und Fieber.
<b>Primärer Outcome</b>	Die Evidenz aus einer Studie fällt durchaus niedrig aus. Eine moderate Schmerzlinderung in der Titrationsphase konnte festgestellt werden. In der doppelblinden Studienphase konnte unter Weiterführung des TTS nur eine milde Schmerzlinderung gegenüber der Placebogruppe erkannt werden.	Die Ergebnisse dieser Meta-Analyse zeigen, dass Patientinnen und Patienten mit einem Fentanyl TTS eine bessere postoperative Schmerzlinderung zeigen als mit einem patientenkontrollierten intravenösen System mittels Morphins. Unter anderem wurde das TTS besser von den

		Patientinnen und Patienten toleriert und trug zu einer größeren Zufriedenheit bei.
--	--	--

*Tabelle 5: Studienübersicht*

<b>Studientitel</b>	<b>Iontophoretic transdermal system using fentanyl compared with patient-controlled intravenous analgesia using morphin for postoperative pain management</b>	<b>A randomized, open, parallel group, multicenter trial to investigate analgesic efficacy and safety of a new transdermal Fentanyl patch compared to a standard opioid treatment in cancer pain</b>
<b>Autoren</b>	Grond S., Hall J., Spacek A., Hoppenbrouwers M., Richarz U., Bonnet F.	Kress H. G., Von der Laage D., Hoerauf K. H., Nolte T., Heiskanen T., Petersen R., Lundorff L., Sabatowski R., Krenn H., Rosland J. H., Saedder E. A., Jensen N.
<b>Ort, Jahr</b>	11 europäische Länder, 2007	Sieben Länder, 2008
<b>Anzahl der Teilnehmerinnen und Teilnehmer / Studien</b>	660 Personen	220 Personen
<b>Studiendesign</b>	Multizentrische open-label, randomisierte, Phase IIIb Studie	Randomisierte, offene, parallele, multinationale, multizentrierte Studie
<b>Altersgruppe</b>	18 Jahre und älter	18 Jahre und älter
<b>Art des TTS und Dosierung</b>	Fentanyl, 40 µg/h	Fentanyl, 12,5 µg/h zu Beginn und 25 µg/h nach der Titrationsphase
<b>Applikationsdauer</b>	Bis zu 72 Stunden postoperativ	30 Tage
<b>Kontrollsubstanz</b>	Patientenkontrolliertes System mit Morphin	Standard Opioid Therapie
<b>Verabreichungsart der Kontrollsubstanz</b>	Intravenös	Intravenös
<b>Schmerzreduktion nach der Anwendung</b>	Während der gesamten Dauer der Intervention konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den zu vergleichenden Gruppen festgestellt werden.	Während der gesamten Dauer der Intervention konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den zu vergleichenden Gruppen festgestellt werden.
<b>Auftreten von signifikanten Nebenwirkungen</b>	In beiden Gruppen trat keine respiratorische Atemdepression auf. Die typischen Nebenwirkungen unter Opioid Gabe verteilten sich gleichmäßig auf beide Gruppen. Die häufigste Nebenwirkung unter der Fentanyl TTS Gruppe waren das Auftreten von Erythemen.	Es gab keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Nebenwirkungen beider Therapieoptionen.
<b>Primärer Outcome</b>	Die Ergebnisse zeigen, dass Patientinnen und Patienten mit einem Fentanyl TTS zufriedener in der Anwendung sind als mit einem Patientenkontrollierten System. Unter dem Aspekt der Schmerzreduktion konnte kein Unterschied festgestellt werden, nur die Patientenzufriedenheit stellte sich zugunsten der TTS Gruppe dar.	Es wird gezeigt, dass das Fentanyl TTS nicht weniger effektiv und sicher ist als eine Standard Opioid Therapie. In der TTS-Gruppe ergab sich eine höhere Patientenzufriedenheit als in der Kontrollgruppe.

Tabelle 6: Studienübersicht

<b>Studientitel</b>	<b>Three-cycle fentanyl patch system contributes to stable control of plasma fentanyl concentration in gynecologic cancer pain patients</b>	<b>High-Dose Fentanyl patch for cancer pain of a patient with cholangiocarcinoma</b>
<b>Autoren</b>	Kanamori C., Kanamori T., Tanaka Y., Kanzaki H.	Kim J. H., Kim M., Sung, C. W., Kim H. S., Jang H. J., Shin Y. C., Jung J. Y.
<b>Ort, Jahr</b>	Japan, 2011	2008
<b>Anzahl der Teilnehmerinnen und Teilnehmer / Studien</b>	5 Personen	eine Person
<b>Studiendesign</b>	Fallberichte	Fallbericht
<b>Altersgruppe</b>	18 Jahre und älter	18 Jahre und älter
<b>Art des TTS und Dosierung</b>	Fentanyl, 75 und 125 µg/h	Fentanyl, Anfangs 12,5 µg/h am Ende nach 2 Monaten 1050 µg/h
<b>Applikationsdauer</b>	3 Tage	60 Tage
<b>Kontrollsubstanz</b>	-	-
<b>Verabreichungsart der Kontrollsubstanz</b>	-	-
<b>Schmerzreduktion nach der Anwendung</b>	Es konnte eine gute Schmerzreduktion erreicht werden, erst am dritten Tag (TTS Wechsel) wurden höhere Schmerzscores von den Patientinnen und Patienten angegeben.	Der Tumorschmerz änderte sich während der Behandlung, da der Tumor sich weiter ausbreitete. Dadurch konnte keine stabile Schmerzreduktion erreicht werden. Mit der Initialdosis konnte ein NAS von 4-5 erreicht werden und in den letzten zwei Lebenswochen mit einer Dosis von 1050 konnte eine stabile Schmerzreduktion geschaffen werden.
<b>Auftreten von signifikanten Nebenwirkungen</b>	Die Studiendaten zeigten, dass die TTS-Therapie weniger Nebenwirkungen zeigte, als eine orale Morphintherapie. Vor allem bei Obstipation wurde dies bemerkt.	Es gab keinen nennenswerten Nebenwirkungen, auch nicht während des hochdosierten Therapiezeitraums.
<b>Primärer Outcome</b>	Die Plasma Fentanyl-Konzentration an den verschiedenen Tagen ergab keine signifikanten Unterschiede. Das TTS sollte lt. Autorinnen und Autoren schon in der Therapie mit NSAR statt der oralen Opioid Therapie verabreicht werden. Die Patientenzufriedenheit, war weitaus besser als mit einer oralen Therapie.	Kommt es bei Tumorschmerz zu sehr hohen Schmerzspitzen, sollten hochdosierte Fentanyl TTS nicht gefürchtet werden. Um oral einen ähnlichen analgetischen Effekt zu erreichen, werden viele Tabletten benötigt, was bei Patientinnen und Patienten ein Unwohlgefühl auslösen könnte und ein vermehrtes Vorkommen von Nebenwirkungen mitbringen könnte.

Tabelle 7: Studienübersicht

<b>Studientitel</b>	<b>Postoperative analgesia with Fentanyl: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of constant-rate i.v. and transdermal delivery</b>	<b>Diclofenac patch for topical treatment of acute impact injuries: a randomised, double blind, placebo controlled, multicentre Study</b>
<b>Autoren</b>	Holley F. O., Van Steenis C.	Predel, H. G., Koll, R., Pabst, H., Dieter, R., Gallacchi, G., Gianetti, B., Bulitta, M., Heidecker, J. L., Mueller, E. A.
<b>Ort, Jahr</b>	Californien, 1988	Multizentrisch, Deutschland
<b>Anzahl der Teilnehmerinnen und Teilnehmer / Studien</b>	53 Personen	120 Personen
<b>Studiendesign</b>	Doppelblinde, randomisierte Studie	Doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie
<b>Altersgruppe</b>	18 Jahre und älter	18 und 60 Jahre
<b>Art des TTS und Dosierung</b>	Fentanyl, 100 µg/h	Diclofenac, 140 mg
<b>Applikationsdauer</b>	24 Stunden	7 Tage
<b>Kontrollsubstanz</b>	Perioperative Opioidtherapie	Placebo
<b>Verabreichungsart der Kontrollsubstanz</b>	intravenös	Pflaster
<b>Schmerzreduktion nach der Anwendung</b>	Es konnte eine gute Schmerzreduktion erreicht werden, erst am dritten Tag (TTS Wechsel) wurden höhere Schmerzscores von den Patientinnen und Patienten angegeben.	Bei Behandlungsbeginn zeigte sich eine bessere Schmerzreduktion beim Diclofenac TTS. Dies zog sich durch die weiteren Behandlungstage durch und somit konnte zwischen den beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied hergestellt werden.
<b>Auftreten von signifikanten Nebenwirkungen</b>	Es gab keine Unterschiede zwischen den verglichenen Gruppen, typische Nebenwirkungen unter der Opioidtherapie traten auf.	Es konnte kaum Nebenwirkungen verzeichnet werden. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Hautreaktionen auf das Pflaster, diese wurden bei der Diclofenac-, als auch bei der Placebo-Gruppe verzeichnet.
<b>Primärer Outcome</b>	Die Plasma Fentanyl-Konzentration war bei der TTS-Gruppe minimal höher als bei der Kontrollgruppe. Die Konzentration reduzierte sich nach Entfernung des TTS langsamer als bei der intravenösen Therapie, da die Haut als Depot dient. Es wurde ein vergleichbar niedrigerer Bedarf an Morphin bei der TTS Gruppe festgestellt.	Die direkte Anwendung von Diclofenac TTS nach einer Verletzung führte zu einer Reduktion der Schmerzen gegenüber der Behandlung mit dem Placebo. Dieser Unterschied ist klinisch und statistisch signifikant.

Tabelle 8: Studienübersicht

<b>Studientitel</b>	<b>Postoperative analgesia with transdermal fentanyl following lower abdominal surgery</b>	<b>The use of 5% Lidocaine medicated plaster for acute postoperative pain after gynecological surgery: a pilot randomized controlled feasibility trial</b>
<b>Autoren</b>	Broome I. J., Wright B. M., Bower S., Reilly C. S.	Lau L. L., Li C. Y., Lee A., Chan S. KC.
<b>Ort, Jahr</b>	Kalifornien, 1988	Hong Kong, 2018
<b>Anzahl der Teilnehmerinnen und Teilnehmer / Studien</b>	81 Personen	28 Personen
<b>Studiendesign</b>	Doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie	Randomisierte, kontrollierte Studie
<b>Altersgruppe</b>	18 bis 65 Jahre	18-60 Jahre
<b>Art des TTS und Dosierung</b>	Fentanyl, 25, 50 oder 75 µg/h	Lidocain, 5%
<b>Applikationsdauer</b>	72 Stunden	12 Stunden, danach 12 Stunden ohne Pflaster und anschließend wieder 12 Stunden mit Pflaster
<b>Kontrollsubstanz</b>	Placebo und patientenkontrolliertes System mit Morphin	Placebo
<b>Verbreichungsart der Kontrollsubstanz</b>	intravenös	Transkutan
<b>Schmerzreduktion nach der Anwendung</b>	Im Überblick zeigte sich eine bessere Schmerzreduktion in der TTS-Gruppe als in der Placebo Gruppe. Der Morphinverbrauch als Notfalls Medikation war in der Placebo Gruppe wesentlich höher als in der TTS-Gruppe.	Erst nach 24 Stunden zeigte sich eine bessere Schmerzreduktion bei den Lidocain TTS, vor allem in Ruhe.
<b>Auftreten von signifikanten Nebenwirkungen</b>	Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den verglichenen Gruppen, typische Nebenwirkungen unter der Opioidtherapie traten auf.	Bei den Lidocain TTS konnte keine Nebenwirkungen festgestellt werden. Es zeigten sich keine systemischen Nebenwirkungen oder Hautirritationen.
<b>Primärer Outcome</b>	Das Fentanyl TTS ist eine weitere Methode, um postoperativ eine Schmerzreduktion zu erreichen. Allerdings genügt nicht nur die Anwendung eines TTS, um eine adäquate postoperative Schmerzreduktion zu erreichen, ein geringer Bedarf an Morphin ist vorhanden.	Die postoperative Anwendung von Lidocain 5% TTS gilt laut dieser Studie als sicher. Es treten bei dieser Dosierung keine Nebenwirkungen auf und eine Schmerzreduktion in Ruhe ist zu verzeichnen. Somit senkt man den systemischen Verbrauch von Analgetika.

Tabelle 9: Studienübersicht

<b>Studientitel</b>	<b>A Capsaicin (8%) patch in the treatment of severe persistent inguinal postherpetic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial</b>	<b>Topical Lidocaine patch 5% for acute postoperative pain control</b>
<b>Autoren</b>	Bischoff J. M., Ringsted, T. K., Petersen M., Sommer C., Üceyler N., Werner M. U.	Gilhooly D., McGarvey B., O'Mahony H., O'Connor T. C.
<b>Ort, Jahr</b>	Kopenhagen, 2014	Irland, 2011
<b>Anzahl der Teilnehmerinnen und Teilnehmer / Studien</b>	46 Personen	Eine Person
<b>Studiendesign</b>	Doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie	Fallbericht
<b>Altersgruppe</b>	18 Jahre und älter	39 Jahre alt
<b>Art des TTS und Dosierung</b>	Capsaicin, 8%	Lidocain, 5%
<b>Applikationsdauer</b>	Applikationsdauer von 60 Minuten	12 Stunden pro Tag für vier Tage
<b>Kontrollsubstanz</b>	Placebo	
<b>Verabreichungsart der Kontrollsubstanz</b>	Transkutanes Pflaster	
<b>Schmerzreduktion nach der Anwendung</b>	Nach 1-, 2- und 3-monatigen Evaluierungen konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Capsaicin TTS und dem Placebo festgestellt werden.	Schon am ersten Tag zeigte sich eine leichte Schmerzreduktion. Während den folgenden Tagen konnte eine Schmerzreduktion, in Ruhe als auch bei Bewegung, verzeichnet werden.
<b>Auftreten von signifikanten Nebenwirkungen</b>	74% der Capsaicin Patientinnen und Patienten und 30% der Placebo Patientinnen und Patienten gaben an, eine oder mehrere Hautreaktionen erfahren zu haben. Es zeigt sich eine Häufung bei den TTS Patientinnen und Patienten. Ansonsten gab es keine weiteren Nebenwirkungen.	Es wurden keine relevanten Nebenwirkungen festgestellt.
<b>Primärer Outcome</b>	Es konnte kein Unterschied bei der Schmerzreduktion zwischen den beiden Applikationen festgestellt werden. Nach einem Monat Behandlung zeigte sich ein Trend der besseren Schmerzreduktion bei den Capsaicin TTS, welcher aber nach drei Monaten nicht mehr vorhanden war.	Die postoperative Anwendung von Lidocain 5% TTS zeigte sich hier als sehr hilfreich. Es konnte eine signifikante Schmerzreduktion erreicht werden. Die Studienperson gab an, dass sich der Schmerz bei Bewegung deutlich besserte, der Ruheschmerz im Vergleich nur mäßig.

Tabelle 10: Studienübersicht

<b>Studientitel</b>	<b>Early experience with lidocaine patch for postoperative pain control after laparoscopic ventral hernia repair</b>
<b>Autoren</b>	Saber A. A., Elgamal M. H., Rao, A. J., Itawi E. A., Martinez R. L.
<b>Ort, Jahr</b>	USA, 2009
<b>Anzahl der Teilnehmerinnen und Teilnehmer / Studien</b>	30 Personen
<b>Studiendesign</b>	Doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie
<b>Altersgruppe</b>	18 Jahre und älter
<b>Art des TTS und Dosierung</b>	Lidocain, 5%
<b>Applikationsdauer</b>	12 Stunden pro Tag für drei Tage
<b>Kontrollsubstanz</b>	Kein Pflaster, nur standardmäßige postoperative Schmerztherapie
<b>Verbreichungsart der Kontrollsubstanz</b>	intravenös
<b>Schmerzreduktion nach der Anwendung</b>	Nachdem Klinikaufenthalt zeigte sich bei der Lidocaingruppe eine signifikante Schmerzreduktion gegenüber der vergleichenden Gruppe. Nach zwei Wochen wurden diese erneut verglichen, hier zeigte sich nur noch eine geringere Verbesserung, die keine statistische Signifikanz erwies.
<b>Auftreten von signifikanten Nebenwirkungen</b>	Während der gesamten Studiendauer trat nur eine Nebenwirkung auf, diese war Hautirritationen in der Nähe des Applikationsortes des TTS.
<b>Primärer Outcome</b>	Die postoperative Anwendung von Lidocain TTS in der Akutschmerztherapie gilt als sicher, da sich nur wenige Nebenwirkungen ergaben. Die Schmerzreduktion ist anfangs signifikant, aber nur von kurzer Dauer.

Tabelle 11: Studienübersicht

## 4 Diskussion

Bei diesem systematischen Review zeigt sich eine gute Evidenz für die Anwendung von TTS in der Akutschmerztherapie. Für diesen Review wurden 15 Studien, welche ein TTS in ihr Schmerzmanagement inkludierten, untersucht und hinsichtlich ihrer Schmerzreduktion an Patientinnen und Patienten verglichen (33-47). Als sekundärer Outcome wurde das Nebenwirkungsprofil von dieser Therapieart analysiert und interpretiert. Aus den verglichenen Studien ist ersichtlich, dass sich diese Art der Schmerztherapie meist nicht von den Kontrollgruppen unterscheidet. In einigen Fällen konnte sogar eine Überlegenheit festgestellt werden. Nur eine einzelne Studie konnte weniger Nebenwirkungen bei den TTS feststellen (43). Die Schmerzintensität wurde ab Therapiebeginn in regelmäßigen Abständen mittels NAS oder VAS ermittelt, um einen Eindruck über den Verlauf zu bekommen. Die Schmerzreduktion des TTS unterscheidet sich nicht von der als Kontrollgruppe angewandten intravenösen Opioid Therapie. Die Studienlage zeigt eine vergleichbare Wirksamkeit der intravenösen und TTS Therapie. Welche Anwendung letztendlich durchgeführt wird, muss von der jeweiligen Klinik unter Berücksichtigung der entsprechenden Logistik erfolgen. Für die Studien wurden die verschiedensten Altersgruppen untersucht und es konnten keine Unterschiede zwischen ihnen festgestellt werden (33-47). Das TTS wirkt bei jungen Erwachsenen genauso gut, als bei Erwachsenen höheren Alters. Hinsichtlich der Nebenwirkungen ist zu sagen, dass sich diese nicht vermeiden lassen können. Zwischen einer intravenösen Opioid Therapie und dem Fentanyl TTS ergaben sich keinerlei Unterschiede (33, 34, 35, 36, 38, 46). Es treten die häufigsten Nebenwirkungen der Gruppe der Opioide auf, darunter waren vermehrt Vertigo, Nausea, Emesis und Obstipation (33-47). Während der Titrationsphase, bei der eine schnelle Dosissteigerung vorkam, wurden vermehrt Nebenwirkungen beobachtet. Hierbei kam es auch zu Vorfällen mit einer Atemdepression, welche eine lebensgefährliche Situation ist (47). In allen anderen Behandlungen kam es zu keiner dieser schwerwiegenden Nebenwirkungen (33-47). Die Patientenzufriedenheit hingegen war bei der TTS-Therapie positiver, als bei der intravenösen Verabreichungsform (35, 36, 43, 44, 45, 46). Ein anderes Ergebnis ergab der Vergleich zwischen einem TTS-Verfahren und einem Placebo.

Eine adäquate Schmerzreduktion konnte dem TTS zugerechnet werden (39, 40, 42).

Patientinnen und Patienten, welche vor dem TTS eine intravenöse Opioid Therapie erfahren durften, konnten einen Unterschied zwischen den beiden Anwendungen feststellen. Es zeigt sich ein Trend in Richtung des TTS, die meisten Patientinnen und Patienten gaben an das TTS der intravenösen Therapie vorzuziehen (35, 36, 43, 44, 45, 46).

Um auf dieser Grundlage noch weitere Aussagen machen zu können, müssten sich noch weitere klinische Studien hiermit beschäftigen und dies genauer deklarieren.

Ein weiterer Ansatz für zukünftige Forschungen wären die Auswirkungen des TTS bei bestimmten operativen Eingriffen. Gibt es ausgewählte Eingriffe, bei denen das TTS in der Analgesie dominiert und bevorzugt werden sollte? Somit könnten sich neue Wege für die Schmerztherapie ergeben.

## 5 Conclusio

Abschließend lässt sich sagen, dass der Einsatz von TTS in der Akutschmerzmedizin eine gute Evidenz hat. Es kann in den verschiedensten Altersgruppen angewandt werden und die Nebenwirkungen unterscheiden sich nicht von der Standard Opioid Therapie. Die Patientenzufriedenheit zeigt einen Trend in Richtung des TTS, daraus kann man auf eine gute Annahme der Anwendung schließen. Um weitere Aussagen zur Anwendung im perioperativen Bereich und bei spezifischen Eingriffen treffen zu können, sind weitere klinische Studien nötig.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Robertson SA. What is pain? Journal of the American Veterinary Medical. 2002;221(2):202-5.
2. e.V. DS. Was ist Schmerz? 2020 [Available from: <https://schmerzliga.de/was-ist-schmerz/>. Access Date: 07.04.2020.
3. Millan MJ. The induction of pain:an integrative review. Progress in Neurobiology. 1999;57(1):1-164.
4. Zezula J. Schmerz und Schmerztherapie [Available from: <https://www.meduniwien.ac.at/hp/fileadmin/zpp/downloads/schmerzanalgetika.pdf>. Access Date: 12.04.2020.
5. MD Nalamachu S. An Overview of Pain Management: The Clinical Efficacy and Value of Treatment. American Journal of Managed Care. 2013;19:261-6.
6. OA Dr. Jaksch W. Nervenschmerz = Neuropathischer Schmerz [Available from: <https://www.oesg.at/patienteninformationen/neuropathischer-schmerz/>. Access Date: 07.04.2020.
7. Sung Y, Wu, JS. The Visual Analogue Scale for Rating, Ranking and Paired-Comparison (VAS-RRP): A new technique for psychological measurement. Behavior Research Methods. 2018;50(4):1694-715.
8. Treede R-D, Jensen, T.S., et al. Neuropathic pain: Redefinition and a grading system for clinical research purposes. Neurology. 2007;70(18):1630-5.
9. Thomas BJ, & Finnin, B. C. The transdermal revolution. Drug Discovery Today. 2004;9(16):697-703.
10. Amjadi M, Sheykhansari, S., Nelson, B. J., & Sitti, M. Recent Advances in Wearable Transdermal Delivery Systems. Advanced Materials. 2018;30(7).
11. Alany R. Topical und Transdermal Formulation and Drug Delivery. Pharmaceutical Development and Technology. 2017;22(4):457-.
12. Bals-Pratsch M. Transdermal systems: pros and cons. Der Gynäkologe. 2000;33(6):423-31.
13. Pchelintsev MV. Darreichungsformen der zweiten Generation. Klinisch-pharmakologische Merkmale und Vorteile der transdermalen Anwendung von Fentanyl bei schweren chronischen Schmerzen 2010 [Available from:

<https://003l.ru/de/kapli/medicinal-forms-of-the-second-generation-clinicopharmacological-features-and-advantages-of-transdermal-application-of-fentanyl-in-severe-chronic-pain.html>. Access Date: 10.04.2020.

14. Pastore MN, Kalia, Y. N., et al. Transdermal patches: history, development and pharmacology. *British Journal of Pharmacology*. 2015;172(9):2179-209.
15. Sifaka I, Rellia, P., et al. Pharmacokinetic Profile and Efficacy of a Fentanyl Transdermal Delivery System for Acute Postoperative Pain after Intraabdominal Gynecologic Surgery for Cancer. *Pain Practice*. 2004;4(2):98-104.
16. Kuip EJM, Zandvliet, M. L., et al. A review of factors explaining variability in fentanyl pharmacokinetics; focus on implications for cancer patients. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2017;83(2):294-313.
17. Gysling E, Schnack J. Fentanyl-Hautpflaster 1997 [Available from: [https://www.infomed.ch/pk\\_template.php?pkid=347](https://www.infomed.ch/pk_template.php?pkid=347). Access Date: 10.04.2020.
18. GmbH A. Opiode [Available from: <https://www.amboss.com/de/wissen/Opiode>. Access Date: 12.04.2020.
19. Armstrong S, & Fernando, R. Side Effects and Efficacy of Neuraxial Opioids in Pregnant Patients at Delivery: A Comprehensive Review. *Drug Safety*. 2016;39(5):381-99.
20. Modak T. Transdermal Buprenorphine Patch: Potential for role in management of opioid dependence. *Asian Journal of Psychiatry*. 2019;40:88-91.
21. Ehrlich AT, & Darcq, E. Recommending buprenorphine for pain management. *Pain Management*. 2018;9.
22. Zoorob R, Kowalchuk, A., et al. Buprenorphine Therapy for Opioid Use Disorder. *American Family Physician*. 2018;97(5):313-20.
23. Golčić M, et all. Differences between Transdermal Fentanyl and Buprenorphine in the Elderly Hospice Patients. *Hindawi*. 2018;2018.
24. Gaffney JC, et al. Perioperative Pain Management in Hip and Knee Anthroplasty. *Orthop Clin N Am*. 2017;48(4):407-19.
25. Lamvu G, Feranec, J., Blanton, E. Peri-operative Pain Management: An Update for Obstetrician-Gynecologists. *American Journal of Obstetrics und Gynecology*. 2017;218(2):193-9.

26. Wörner J, Rukwied, R., Konrad, C. Co-Analgetika – heute und morgen – Eine rezeptorbasierte Übersicht analgetischer Therapieoptionen. AINS - Anästhesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie. 2009;44(11/12):736-44.
27. Chung AS, Spangehl, M. J. Peripheral Nerve Blocks vs Periarticular Injection in Total Knee Arthroplasty. The Journal of Arthroplasty. 2018;33(11):3383-8.
28. Anekar AA, Cascella, M. WHO Analgesic Ladder. Statpearls Publishing. 2020.
29. Yang Jea. The Modified WHO Analgesic Ladder: Is It Appropriate for Chronic Non-Cancer Pain? Journal of Pain Research. 2020;13:411-7.
30. Burnett G, DeMaria, S., Levine, A. Regional Anesthesia and Acute Pain Management. Otolaryngologic Clinic of North America. 2019;52(6):1065-81.
31. Schug SA. Acute Pain Management: Scientific Evidence, Fourth Edition, 2015. The Medical Journal of Australia. 2016;204(8).
32. Rehart S, Henniger, M., Arndt, M. Akutschmerztherapie in Orthopädie/Unfallchirurgie. Der Orthopäde. 2018;47:883-96.
33. Jang JS, Hwang, S. M., et al. Is the transdermal Fentanyl patch an efficient way to achieve acute postoperative pain control? A Randomized controlled Trial. Medicine (Baltimore). 2018;97(51).
34. Kwon Y, Hwang, S. M., et al. Effects of a preoperative transdermal Fentanyl patch on proinflammatory cytokine and pain levels during the postoperative period: a randomized controlled trial. Surgical laparoscopy endoscopy & percutaneous techniques. 2019;29(5):339-43.
35. Grond S, Hall, J., Spacek, A., Hoppenbrouwers, M., Richarz, U., Bonnet, F. Iontophoretic transdermal system using Fentanyl compared with patient-controlled intravenous analgesia using morphine for postoperative pain management. British Journal of Anaesthesia. 2007;98(6).
36. Kress HG, Von der Laage, D., et al. A randomized, open, parallel group, multicenter trial to investigate analgesic efficacy and safety of a new transdermal Fentanyl patch compared to standard opioid treatment in cancer pain. Journal of Pain and Symptom Management. 2008;36(3):268-79.
37. Holley FO, Can Steennis, C. Postoperative analgesia with Fentanyl: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of constant-rate i.v. and transdermal delivery. British Journal of Anaesthesia. 1988;60(6):608-13.

38. Broome IJ, Wright, B. M., Bower, S., Reilly, C. S. Postoperative analgesia with transdermal fentanyl following lower abdominal surgery. *Anaesthesia*. 1995;50:300-3.
39. Lau LL, Li, C. Y., Lee, A., Chan, S. K. The use of 5% Lidocaine medicated plaster for acute portoperative pain after gynecological surgery: a pilot randomized controlled feasibility trial. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(39).
40. Bischoff JM, Ringsted, T. K., et al. A Capsaicin (8%) patch in the treatment of severe persistent inguinal postherniorrhaphy pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Public Library of Science*. 2014;9(10).
41. Saber AA, Elgamal, M. H., Rao, A. J., Itawi, E. A., Matrinez, R. L. Early experience with Lidocaine patch for postoperative pain control after laparoscopic ventral hernia repair. *International Journal of Surgery*. 2009;7(1):36-8.
42. Predel HG, Koll, R., Pabst, H., et al. Diclofenac patch for topical treatment of acute impact injuries: a randomised, double blind, placebo controlled, multicentre study. *British Journal of Sports Medicine*. 2004;38(3):318-23.
43. Kanamori C, Kanamori, T., Tanaka, Y., Kanzaki, H. Three-cycle fentanyl patch system contributes to stable control of plasma fentanyl concentration in gynecologic cancer pain patients. *Taiwan Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2011;50(1):79-84.
44. Kim JH, Kim, M., et al. High-Dose Fentanyl patch for cancer pain of a patient with cholangiocarcinoma. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2010;25(3):337-40.
45. Gilhooly D, McGarvey, B., O'Mahony, H., O'Connor, T. C. Topical Lidocaine patch 5% for acute postoperative pain control. *British Medical Journal Case Reports*. 2011.
46. Saffer CS, Minkowitz, H. S., Ding, L., Danesi, H., Jones, J. B. Fentanyl iontophoretic transdermal system versus morphine intravenous patient-controlled analgesia for pain management following gynecological surgery: a meta-analysis of randomized; controlled Trials. *Pain Management*. 2015;5(5):339-48.
47. Derry S, Stannard, C., et al. Fentanyl for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Systemic Reviews*. 2016;10.