

**Diplomarbeit**

**Literaturübersicht zum Einsatz von opioidhaltigen  
TTS in der Akutschmerztherapie**

eingereicht von

**Sebastian Goschnik**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

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

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin**

unter der Anleitung von

**Priv. – Doz. Dr. med. univ. et scient. Med Helmar Bornemann-  
Cimenti**

**Priv. – Doz. Dr.med. Gregor Alexander Schittek**

Graz, 21.12.2022

## **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 21.12.2022*

*Sebastian Goschnik eh.*

## Danksagungen

Ich bedanke mich herzlich bei meinen Betreuern Priv. – Doz. Dr.med. Gregor Alexander Schittek und Priv. – Doz. Dr. med. univ. et scient. Med Helmar Bornemann-Cimenti. Sie haben diese Diplomarbeit möglich gemacht. Vielen Dank für die Beratung, Unterstützung, alle Korrekturen und vor allem die Geduld, die es für diese Arbeit gebraucht hat.

Zudem bedanke ich mich bei meiner Familie, allen voran meinen Eltern. Ihr habt es möglich gemacht, dass ich dieses Studium absolvieren konnte, was ohne eure seelische und finanzielle Unterstützung niemals möglich gewesen wäre. Auch meinen Geschwistern, Großeltern und allen anderen Familienmitgliedern möchte ich für das stetige Interesse, den guten Zuspruch und die tolle Unterstützung danken.

Ein großes Danke geht auch an alle alten und neuen Freund\*innen, die mich während meines Studiums begleitet haben. Ihr habt die vergangenen Jahre mit all den Emotionen, die damit einhergingen, zu einer sehr besonderen Zeit gemacht.

Zuletzt möchte ich meiner Freundin Amelie danken, welche über die gesamten letzten zwei Jahre immer für mich da war, mit der ich tagtäglich die schönsten Momente erlebe und die immer die richtigen Worte auch in schwierigen Situationen parat hat.

# Inhaltsverzeichnis

## Inhalt

Eidesstattliche Erklärung .....	i
Danksagungen .....	ii
Inhaltsverzeichnis .....	iii
Abkürzungen .....	vi
Tabellenverzeichnis.....	vii
Abbildungsverzeichnis.....	viii
Zusammenfassung.....	ix
Abstract.....	xi
1 Einleitung .....	12
1.1 Schmerz .....	12
1.1.1 Was ist Schmerz?.....	12
1.1.2 Einteilung.....	13
1.2 Schmerztherapie .....	15
1.2.1 Akutschmerztherapie .....	15
1.2.2 Therapie chronischer Schmerzen .....	17
1.3 Transdermale Therapeutische Systeme.....	18
2 Methodik.....	20
3 Ergebnisse der Literaturrecherche .....	22
3.1 Fentanyl TTS in den 1980ern.....	22
3.1.1 Plasma fentanyl concentrations during transdermal delivery of fentanyl to surgical patients .....	22
3.1.2 Transdermal fentanyl for the relief of pain after upper abdominal surgery	23
3.1.3 Postoperative analgesia with fentanyl: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of constant-rate i.v. and transdermal delivery.....	24
3.1.4 Postoperative Schmerztherapie durch transdermales Fentanyl .....	25

3.1.5	Absorption Characteristics of transdermally administered Fentanyl .	27
3.1.6	Transdermal Fentanyl: Pharmacokinetics and Preliminary Clinical Evaluation .....	28
3.2	Fentanyl TTS in den 1990ern.....	29
3.2.1	Transdermal Fentanyl for postoperative pain management in patients recovering from abdominal gynecologic Surgery .....	29
3.2.2	A double-blind, placebo-controlled trial of transdermal Fentanyl after abdominal Hysterectomy.....	30
3.2.3	Transdermal Fentanyl improves management of postoperative hemorrhoidectomy pain.....	32
3.2.4	Postoperative analgesia with transdermal fentanyl following lower abdominal surgery.....	32
3.2.5	Postoperative pain control with a new transdermal fentanyl delivery system. A multicenter trial .....	33
3.2.6	Respiratory changes during treatment of postoperative pain with high dose transdermal fentanyl.....	34
3.2.7	Transdermal fentanyl system plus i.m. ketorolac for the treatment of postoperative pain.....	35
3.3	Fentanyl TTS in den 2000ern.....	36
3.3.1	Transdermal fentanyl for the management of acute pancreatitis pain	36
3.3.2	The combined analgesic effect of gabapentin and transdermal fentanyl patch on acute and chronic pain after maxillary cancer surgeries.....	37
3.4	Fentanyl TTS in den 2010ern.....	38
3.4.1	The Effectiveness of Transdermal Opioid in the Management Multiple Rib Fractures: Randomized Clinical Trial .....	38
3.4.2	Transdermal fentanyl patch for postoperative analgesia in total knee arthroplasty: a randomized double-blind controlled trial .....	39
3.4.3	Postoperative pain management with transdermal fentanyl after forefoot surgery: a randomized, placebo-controlled study.....	40

3.4.4	Is the transdermal fentanyl patch an efficient way to achieve acute postoperative pain control?: A randomized controlled trial .....	41
3.5	Buprenorphin TTS .....	42
3.5.1	Transdermal buprenorphine for postoperative pain control in gynecological surgery: a prospective randomized study .....	42
3.5.2	Efficacy of transdermal buprenorphine patch on post-operative pain relief after elective spinal instrumentation surgery .....	43
3.5.3	Safety and efficacy of transdermal buprenorphine versus oral tramadol for the treatment of post-operative pain following surgery for fracture neck of femur: A prospective, randomised clinical study .....	44
4	Diskussion .....	45
4.1	Auswirkungen auf die Serum-Fentanylkonzentration .....	45
4.2	Einfluss auf den postoperativen Schmerzmittelbedarf.....	46
4.3	Vergleich des Schmerzempfindens.....	48
4.4	Einfluss auf die Atemfrequenz und Auftreten von Atemdepression.....	50
4.5	Häufigkeit von anderen Nebenwirkungen.....	52
4.5.1	Kardiovaskuläre Nebenwirkungen .....	52
4.5.2	Hautreaktionen und Juckreiz .....	53
4.5.3	Übelkeit und Erbrechen .....	53
4.6	Limitationen der Literaturrecherche.....	54
5	Conclusio .....	56
6	Literaturverzeichnis .....	58

## Abkürzungen

AF.....	Atemfrequenz
ASA.....	American Society of Anesthesiologists
i.m. ....	intramuskulär
i.v.....	intravenös
NRS.....	Numerische Rating Skala
NSAID .....	non-steroidal anti-inflammatory drugs
PCA.....	patient controlled analgesia/Patient*innenkontrollierte Analgesie
RSS.....	Ramsey's Sedation Scale
TTS .....	Transdermales Therapeutisches System
VAS.....	Visuelle Analog Skala
ZNS.....	Zentralnervensystem

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Übersicht der Opioidrezeptoren (10).....	16
Tabelle 2: Vergleich der Serumkonzentrationen (21) .....	25

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: WHO Stufenmodell (41) .....	17
Abbildung 2: Übersicht TTS-Arten (16) .....	18
Abbildung 3: Pethidin-Bedarf über die Zeit (22).....	26
Abbildung 4: Grafische Auswertung der VAS über die Zeit (27).....	32
Abbildung 5: Gesamter Morphinbedarf (29) .....	34
Abbildung 6: Grafische Auswertung der VAS über die Zeit (32).....	37
Abbildung 7: Durchschnittliche VAS über die Zeit (33).....	38
Abbildung 8: Verlauf von sNRS und dNRS (38) .....	42

# **Zusammenfassung**

## **Einleitung**

Die adäquate Therapie von akuten Schmerzen ist für das Wohlbefinden der Patient\*innen und zur Verhinderung eines möglichen Übergangs zu chronischen Schmerzen essenziell. Hierfür stehen verschiedene Analgetika in unterschiedlichen Darreichungsformen zur Verfügung. Opioidhaltige TTS sind in der Therapie chronischer Schmerzen bereits gut etabliert und haben einige Vorteile, wie z.B. die leichte Handhabung. Aktuell sind sie für die Akutschmerztherapie nicht zugelassen. In dieser Diplomarbeit wird die aktuelle Datenlage hierzu analysiert und zusammengefasst.

## **Methodik**

Im Rahmen der Arbeit wurde eine Literaturrecherche durchgeführt. Hierfür wurden die Datenbanken von PubMed/MEDLINE und Google Scholar untersucht. Es wurde nach Studien gesucht, die den Einsatz von opioidhaltigen TTS in der Akutschmerztherapie untersuchen. Neben den auf oben beschriebene Weise gefundenen klinischen Studien wurden zudem einschlägige Übersichtsarbeiten nach geeigneten Studien durchsucht. Es wurde ein Titel-, Abstract- und Volltextscreening durchgeführt, um die Ein- und Ausschlusskriterien zu erfüllen. Im Anschluss wurden die 23 geeigneten Studien zusammengefasst, verglichen und diskutiert.

## **Ergebnisse**

Aus den untersuchten Studien geht hervor, dass opioidhaltige TTS im Placebo-Vergleich den Schmerzmittelbedarf verringern und eine adäquate Analgesie bewirken können. Bedenken hinsichtlich schwerer Nebenwirkungen, vor allem Atemdepression, werden zum Teil bestätigt und teilweise als unberechtigt beschrieben. Vor allem beim Einsatz von Fentanyl-TTS in akuten Situationen oder bei Verwendung von Buprenorphin als Wirkstoff, wird ein geringes Risiko bei adäquater Analgesie beschrieben.

## **Schlussfolgerung**

Einige Studien haben gezeigt, dass die Verwendung von opioidhaltigen TTS in akuten Situationen oder mit Buprenorphin als Wirkstoff mit einer Verringerung des

Schmerzmittelbedarfs und einer verminderten subjektiven Schmerzwahrnehmung einhergehen kann, ohne jedoch das Risiko für eine Atemdepression zu erhöhen. Es kann keine einheitliche Aussage über den Einsatz im perioperativen Bereich getroffen werden. Für ein eindeutiges Ergebnis sind weitere Studien zu diesem Thema erforderlich.

# **Abstract**

## **Introduction**

The adequate treatment of acute pain is essential for the well-being of patients and to prevent a possible transition to chronic pain. Various analgesics in different dosage forms are available for this purpose. Opioid-TTS are already well established in the treatment of chronic pain and have some advantages, such as ease of use. Currently, they are not approved for acute pain therapy. In this diploma thesis, the current data situation is analysed and summarised.

## **Methods**

A literature search was carried out in this thesis. For this purpose, the databases of PubMed/MEDLINE and Google Scholar were examined. Studies were searched that investigated the use of opioid-containing TTS in acute pain therapy. In addition to the directly found clinical studies, relevant reviews were searched for suitable studies. A title, abstract, and full-text screening was performed to fulfil the inclusion and exclusion criteria. Subsequently, the 23 suitable studies were summarised, compared and discussed.

## **Results**

The studies examined showed that opioid-containing TTS can reduce the need for analgesics and can provide adequate analgesia in a placebo comparison. Concerns about severe side effects, above all respiratory depression, are partly confirmed and partly described as unjustified. Especially when fentanyl TTS are used in acute situations or when buprenorphine is used as the active ingredient, a low risk is described with adequate analgesia.

## **Conclusion**

Some studies have shown that the use of opioid-TTS in acute situations or with buprenorphine as the active ingredient may be associated with a reduction in analgesic requirements and decreased subjective pain perception, but without increasing the risk of respiratory depression. No uniform statement can be made on their use in the perioperative setting. Further studies on this topic are necessary for a clear result.

# 1 Einleitung

## 1.1 Schmerz

### 1.1.1 Was ist Schmerz?

Die offizielle Definition von Schmerz der IASP, der International Association for the Study of Pain lautet: „An unpleasant sensory and emotional experience associated with, or resembling that associated with, actual or potential tissue damage“ (1). Dies kann übersetzt werden als: „Eine unangenehme Wahrnehmungs- und Gefühlserfahrung, welche mit tatsächlichem oder eventuellem Gewebeschaden einhergeht oder diesem ähnelt.“ Diese Definition gibt bereits einen Einblick, wie komplex das Thema Schmerz ist.

Zunächst muss unterschieden werden zwischen Schmerz und Nozizeption. Schmerz beschreibt die subjektive und bewusste Wahrnehmung eines Reizes oder Gefühls, welches von der betroffenen Person als schmerzhaft wahrgenommen wird. Demgegenüber steht die Nozizeption, welche die Aktivierung von Nozizeptoren durch unterschiedliche Stimuli, die mit einer Gewebeschädigung tatsächlich einhergehen oder mit dieser einhergehen können, beschreibt. (2)

Die Nozizeption beschreibt das Eingehen von Reizen ins ZNS, welche von den sogenannten Nozizeptoren registriert werden. Nozizeptoren sind freie Nervenendigungen von Nervenzellen, deren Zellkörper sich in den Spinalganglien des Rückenmarks befinden. Von diesen Nozizeptoren können zwei Arten unterschieden werden. Zum einen gibt es die A $\delta$ -Fasern, welche myelinisiert sind, eine Leitungsgeschwindigkeit von 3-30 m/s aufweisen und, neben Kälteempfindung und mechanischer Sensibilität, einen gut lokalisierbaren und umschriebenen, stechenden, scharfen Schmerz vermitteln. Weiters gibt es die C-Fasern, welche unmyelinisiert sind, mit einer Geschwindigkeit von 0,5-2 m/s leiten und durch verschiedene Reize erregt werden, wodurch sie einen schlecht lokalisierbaren, oft ausstrahlenden, dumpfen oder brennenden Schmerz vermitteln. Über das dazugehörige Spinalganglion wird der Impuls über die hintere Wurzel zum Rückenmark weitergeleitet. Vom Rückenmark wird die Information über den Tractus spinothalamicus lateralis und über die Formatio reticularis in den Thalamus weitergeleitet. Die unterschiedlichen Kerne projizieren einerseits die sensorischen Afferenzen zum zerebralen Kortex, andererseits geben sie motorische

Informationen an den Frontallappen weiter. Zudem ist der Thalamus an einigen autonomen Reaktionen beteiligt. Durch die Verarbeitung im zerebralen Kortex, werden die nozizeptiven Informationen bewusst und können anschließend verarbeitet werden. (3)

Diese neuronalen Mechanismen und Verschaltungen haben den Zweck, Gewebsschädigungen bestmöglich zu minimieren. Dies wird einerseits durch direkt mit der Nozizeption gekoppelte Reflexe, wie das Zurückziehen der Hand beim Berühren einer heißen Fläche, erreicht. Auf der anderen Seite werden, durch die kognitive Verarbeitung der schmerzhaften Erlebnisse und dem damit einhergehenden Lernprozess künftige potenzielle Gewebsschädigungen im Idealfall vermieden. (4)

### **1.1.2 Einteilung**

Schmerz kann auf verschiedene Arten eingeteilt werden. Die häufigsten und klinisch relevantesten sind die Einteilung nach der Pathogenese und die Einteilung nach der Zeitdauer des Schmerzes. (5)

#### **1.1.2.1 Einteilung nach Pathogenese**

Der nozizeptive Schmerz hat seinen Ursprung wie oben beschrieben in der Aktivierung der Nozizeptoren. Diese sind finden sich in fast allen Arten von Gewebe. Je nach Ursprung wird unterschieden in somatischen Schmerz, wenn das betroffene Gewebe z.B. die Epidermis, Dermis, Skelettmuskeln, Knochen, Sehnen oder Gelenke sind, und in viszeralen Schmerz, wenn er von inneren Organen, wie Herz, Lunge oder Organen des Gastrointestinaltrakts kommt. (3) Dieser Schmerz dient als Frühwarnsystem einer (potentiellen) Gewebsschädigung. (6)

Zumeist folgt auf einen Gewebeschaden eine unterschiedlich starke Inflammation, die mit inflammatorischem Schmerz einhergeht. Dieser unterstützt den Heilungsprozess des Schadens, indem als Folge des Schmerzempfindens der Bewegungsumfang eingeschränkt wird, was das Risiko einer weiteren Schädigung vermindert, und die Erholung fördert. (6)

Während diese Arten von Schmerz dafür mitverantwortlich sind, das Gewebe zu schützen oder die Regeneration zu unterstützen, gibt es zudem den pathologischen Schmerz. Dieser hat keinen protektiven Wert, sondern resultiert aus einer Fehlfunktion des Nervensystems. Der Schmerz kann hierbei entweder aus einer direkten Schädigung von Nervengewebe resultieren, was als neuropathischer

Schmerz bezeichnet wird, oder es handelt sich um dysfunktionalen Schmerz, wenn diesem keine direkte Schädigung oder Entzündung diesem zugrunde liegt. In diesem Fall ist der Schmerz kein Symptom sondern ein eigenes Krankheitsbild, wie z.B. bei der Fibromyalgie oder dem Spannungskopfschmerz. (6)

Neben rein biologischen Ursachen, können auch psychische Schmerzen, ohne unmittelbare Gewebsschädigung vorkommen. Generell wird Schmerz mittlerweile, vor allem wenn dieser chronifiziert, als multidimensionales Geschehen angesehen und im Sinne des bio-psycho-sozialen Modells diagnostiziert und therapiert. (5)

### **1.1.2.2 Einteilung nach Zeitdauer**

In Bezug auf die Dauer wird der Schmerz grundsätzlich in akute Schmerzen und chronische Schmerzen eingeteilt. Akuten Schmerzen liegt eine Gewebsschädigung zugrunde oder sie stellen für den Organismus ein Warnsignal vor einer drohenden Schädigung dar. Wie oben beschrieben, ist die physiologische Aufgabe von Schmerz der Schutz vor weiterer Schädigung und die Unterstützung der Heilung. Akute Schmerzen halten zumeist so lange an, bis das verletzte Gewebe geheilt ist oder wie die Folgeschäden andauern. In den meisten Fällen sind akute Schmerzen auf wenige Stunden oder Tage begrenzt, jedoch können sie zum Teil auch einige Monate andauern. Die rein zeitliche Diskrimination zu chronischen Schmerzen wird heute als unzureichend angesehen. Früher wurde als Grenze zwischen akuten und chronischen Schmerzen ein Anhalten der Schmerzen für 3-6 Monaten gewählt und nach Überschreiten dieser Dauer von chronischen Schmerzen gesprochen. In den meisten Fällen ist bei akuten Schmerzen eine kausale Therapie möglich. (7)

Man spricht heute von chronischen Schmerzen, wenn sie nach dem Beheben der ursprünglichen Störung bzw. Schädigung weiter bestehen bleiben (z.B. chron. Rückenschmerzen), oder wenn die Ursache nicht direkt behoben werden kann (z.B. Tumorschmerzen). Eine genaue Ursache ist hierbei nicht identifizierbar, somit handelt es sich um eine multimodale Genese mit psychosozialen Faktoren sowie einer Sensibilisierung des nozizeptiven Systems. Mit der Chronifizierung der Schmerzen geht ein Verlust der ursprünglichen Schutzfunktion einher und der chronische Schmerz wird zu einem eigenen Krankheitsbild, das den Körper zusätzlich schädigt und die Beschwerden nicht abklingen lässt. Mit chronischen Schmerzen gehen oft weitere Beschwerden wie Schlafstörungen, Appetitlosigkeit oder eine depressive Stimmung einher. (7)

## **1.2 Schmerztherapie**

### **1.2.1 Akutschmerztherapie**

Ein Charakteristikum des Akutschmerzes ist, dass meistens eine direkte Ursache der Schmerzen bekannt ist oder die Schmerzen in zeitlichem Zusammenhang mit einer Verletzung oder inneren Erkrankung stehen. Die Therapie der akuten Schmerzen ist sehr wichtig, da nicht ausreichend behandelte Schmerzen mit erheblichen Gefahren einhergehen können. Neben der eventuellen Chronifizierung der Schmerzen, kann es zudem durch die Freisetzung von Adrenalin und Noradrenalin zu einem Anstieg des Blutdruckes kommen, was in weiterer Folge zu einer verschlechterten Wundheilung führen kann. Außerdem kann es zu einer Zunahme der Atemfrequenz mit Abnahme des Tidalvolumens kommen, was mit einem erhöhten Pneumonie- und Atektaserisiko einhergeht. Weitere Gefahren sind ein erhöhtes Thromboserisiko, eine mögliche Hyperglykämie sowie das Risiko, das subjektive Schmerzempfinden zu verstärken. (5)

Die pharmakologische Therapie kann, gemäß ihren Wirkstoffen, in Nicht-Opioidanalgetika und Opioidanalgetika unterteilt werden. (8) Die Substanzen der ersten Klasse, die Nicht-Opioidanalgetika werden auch als „nicht steroidale Antiphlogistika“ (engl. non-steroidal anti-inflammatory drugs“, kurz NSAIDs) bezeichnet. Dieser Name weist bereits darauf hin, dass diese Substanzgruppe zusätzlich entzündungshemmend wirkt. Zudem Besteht zumeist auch eine antipyretische Wirkung. Diese NSAIDs hemmen die Cyclooxygenasen, welche Arachidonsäure in Prostaglandin E<sub>2</sub>, Prostaglandin I<sub>2</sub> und Thromboxan A umwandeln. Durch eine vermehrte Synthese von Prostaglandinen (vor allem Prostaglandin E<sub>2</sub>) kommt es zur Entstehung und Aufrechterhaltung von entzündlichen Schmerzen, was durch die Verabreichung von NSAIDs vermindert werden kann. (9)

Im Gegensatz zu den NSAIDs wirken Opioide direkt an Opioidrezeptoren, welche vor allem im zentralen Nervensystem, aber auch in anderen Regionen, wie zum Beispiel dem autonomen Nervensystem des Darms, vorkommen. Es gibt körpereigene endogene Opioide (z.B. Endorphine, Enkephaline) und exogene Opioide (z.B. Morphin, Fentanyl). Die unterschiedlichen Wirkungen und Nebenwirkungen entstehen durch Bindung an den verschiedenen Opioidrezeptoren (siehe Tabelle 1). Die analgetische Wirkung entsteht vor allem durch die

agonistische Wirkung an den  $\mu$ -Rezeptoren. Hierbei wird die nozizeptive Weiterleitung aus der Peripherie durch inhibitorische Impulse auf Ebene des Rückenmarks und des Gehirns unterdrückt. Durch Bindung an Rezeptoren im Atemzentrum und im autonomen Nervensystem des GI-Traktes kommt es zu den typischen Nebenwirkungen der Atemdepression und Konstipation. (10)

Rezeptor	Wirkung	Nebenwirkung
$\mu$ -Rezeptoren	Analgesie, Euphorie	Abhängigkeit, Atemdepression, Miosis, Konstipation, Vasodilatation
$\kappa$ -Rezeptor	Analgesie	Diurese, Dysphorie
$\delta$ -Rezeptor	Analgesie	Verminderte Darmmotilität

Tabelle 1: Übersicht der Opioidrezeptoren (10)

Je nachdem, ob sie die jeweiligen Rezeptoren aktivieren oder blockieren, können die Opioide in Agonisten, Antagonisten und gemischte Agonisten/Antagonisten eingeteilt werden. Zudem werden sie nach ihrer Potenz in schwach und stark wirksam eingeteilt, wobei das natürlich vorkommende Morphin als Referenz verwendet wird. (11) Im Folgenden werden die zwei für diese Arbeit wichtigsten Substanzen kurz beschrieben.

Der erste Wirkstoff ist das Fentanyl, welches eine 70-100fach stärkere analgetische Wirkung hat als Morphin. Es ist ein reiner  $\mu$ -Rezeptor-Agonist und wird vor allem intraoperativ im Rahmen einer balancierten Anästhesie verwendet. Aufgrund der starken Lipophilie kann es neben der intravenösen Verabreichung auch transmukosal und transdermal appliziert werden. Es wird über die Leber metabolisiert und liegt nach i.v.-Gabe zu 80% an Plasmaproteine gebunden vor. Bei Plasmakonzentrationen von 1-3 ng/ml kann es zu Atemdepression kommen und bei einer Plasmakonzentration über 20 ng/ml kann Bewusstseinsverlust eintreten. (11) Es kann zu Opioid-typischen Nebenwirkungen, wie Sedierung, Verwirrtheit, Euphorie, Agitiertheit, Konstipation, Übelkeit und Erbrechen, kommen. Zudem weist Fentanyl ein hohes physisches und psychisches Abhängigkeitspotential auf und bei inadäquater Dosierung oder missbräuchlicher Verwendung kann es sogar zum Tod führen. (12)

Der zweite Wirkstoff ist das Buprenorphin, welches ein partieller  $\mu$ -Rezeptor-Agonist und ein  $\kappa$ -Rezeptor-Antagonist ist und eine 10-50fach stärkere Wirkung aufweist als Morphin. Buprenorphin bindet und dissoziiert verhältnismäßig langsam an und von den Rezeptoren, weshalb es einen langsamen Wirkungseintritt (maximale Wirkung nach 3 Stunden) und eine längere Wirkdauer (bis zu 10 Stunden) hat. Es ist

ebenfalls lipophil und kann daher auch intravenös, sublingual oder transdermal angewendet werden. (11) Buprenorphin weist prinzipiell die gleichen Opioid-typischen Nebenwirkungen auf. Aufgrund seiner einzigartigen Struktur weist es jedoch die Besonderheit auf, dass ein sogenannter „ceiling effect“ bezogen auf das Risiko einer Atemdepression, nicht jedoch bezogen auf die analgetische Wirkung besteht. Dies bedeutet, dass ab einer gewissen Dosierung das Risiko für eine Atemdepression nicht weiter ansteigt, die analgetische Wirkung jedoch trotzdem zunimmt. (13)

### 1.2.2 Therapie chronischer Schmerzen

Der chronische Schmerz ist ein komplexes Krankheitsbild und bedarf daher einer interdisziplinären Zusammenarbeit der verschiedensten medizinischen Fachrichtungen inklusive der Psychologie, sowie oftmals einer Mitbeteiligung von Physio- und Ergotherapeut\*innen. Oft leiden die Patient\*innen bereits lange Zeit unter Schmerzen und haben die verschiedensten Ärzte und Ärztinnen sowie Heilpraktiker\*innen aufgesucht. Daher ist eine stabile und auf Vertrauen basierte Beziehung für diese Patient\*innen essentiell. Neben verschiedenen Medikamenten kommen auch andere Methoden, wie chirurgische Verfahren, Akupunktur, psychologische Betreuung, Physio-/Ergotherapie und physikalische Methoden zum Einsatz. (14)

Grundlage der medikamentösen Therapie ist der Stufenplan der WHO (Abb. 1), welcher 1986 erstellt wurde. Dieser besagt, dass zunächst Nicht-Opioidanalgetika zum Einsatz kommen sollen. Reichen diese für eine adäquate Analgesie nicht aus, sollen in der Folge schwache Opioide (z.B. Tramadol, Dihydrocodein) in niedriger Dosis und anschließend in höherer Dosis verabreicht werden. Bei weiterhin unzureichender Analgesie sollen schließlich starke Opioide (z.B. Morphin, Buprenorphin, Fentanyl) zur Anwendung kommen, wobei mehrere Opioide grundsätzlich nicht kombiniert werden sollen. Auf allen Stufen soll eine Komedikation zur Behandlung von Nebenwirkungen oder zur Verstärkung der analgetischen Wirksamkeit (z.B. mit Corticosteroiden oder Antidepressiva)

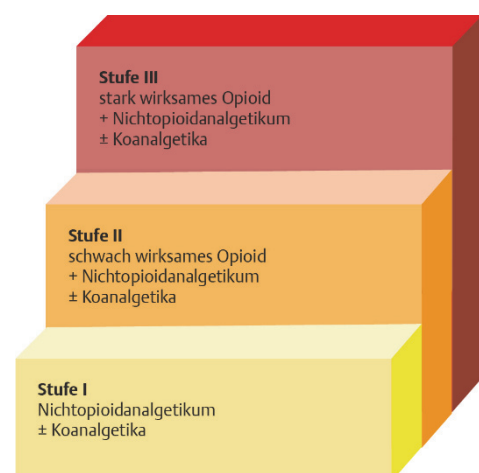


Abbildung 1: WHO Stufenmodell (41)

stattfinden. Bei neuropathischen Schmerzen sollen zudem Antidepressiva und Antikonvulsiva mit bekannter analgetischer Wirkung verwendet werden. (15)

### 1.3 Transdermale Therapeutische Systeme

Bereits den frühesten Aufzeichnungen der Medizin ist zu entnehmen, dass Veränderungen und Verletzungen der Haut schon vor langer Zeit mit Salben, Tränken und Balsamen behandelt wurden. Im weiteren Verlauf wurden auch Pflaster zur besseren Kontrolle der Wirkstoffe verwendet, bis in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts schließlich transdermale therapeutische Systeme entwickelt wurden, welche systemisch wirksame Substanzen über die Haut verabreichten. Das erste am US-Markt käufliche TTS wurde 1979 zugelassen und enthielt Scopolamin zur Behandlung der Reisekrankheit. Das erste analgetische TTS mit Fentanyl als Wirkstoff wurde Ende der 1980er Jahre entwickelt und die ersten klinischen Studien 1988 durchgeführt. (16)

Die ersten Fentanyl-TTS enthielten ein Reservoir mit dem flüssigen Wirkstoff, welches über eine Membran an der Haut angebracht wurde, welche die Rate an abgegebenem Wirkstoff kontrollierte (s. Abb. 2 H). Hierdurch wurde gewährleistet, dass immer dieselbe Rate abgegeben wurde, auch wenn die Permeabilität der Haut interindividuell sehr verschieden sein kann. Ein Vorteil hierbei ist, dass der Wirkstoff dadurch kontinuierlich abgegeben wird und dass initial eine hohe Einstiegsdosis abgegeben wird, da die Membran vor dem Anbringen des TTS bereits gesättigt ist. Nachteile dieser Applikationsart sind zum einen, dass je höher die abgegebene Rate sein soll, die Größe des TTS zunehmen muss. Zudem besteht die Gefahr, dass die Membran beschädigt wird und der Wirkstoff unkontrolliert auf die Haut appliziert wird, woraus eine wesentlich höhere Dosis resultieren würde. Ein weiterer Nachteil ist, dass das Reservoir bewusst eröffnet und der Wirkstoff anschließend missbräuchlich verwendet werden kann. (16)

Die etwas später entwickelte Alternative zum Reservoir-TTS ist das Matrix-TTS (s. Abb. 2 I-K). Bei diesem liegt der Wirkstoff nicht in flüssiger Form in einem Reservoir vor, sondern liegt verarbeitet in einem Polymer oder einer viskösen Fläche vor,

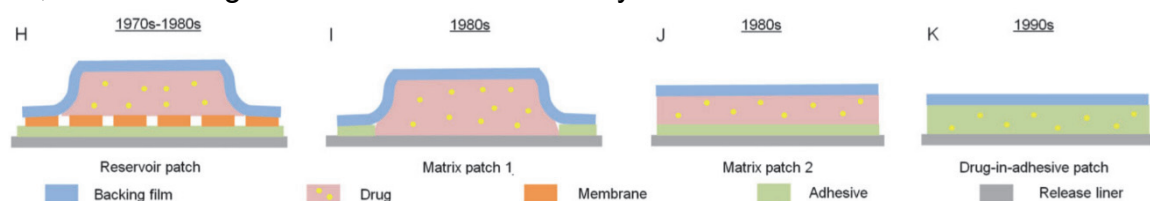


Abbildung 2: Übersicht TTS-Arten (16)

welche anschließend an der Haut angebracht wird. Hierdurch kann der Wirkstoff ebenfalls kontinuierlich abgegeben werden. Vorteile sind, dass die TTS wesentlich kleiner und flexibler sind, was die Applikation vereinfacht und in einem angenehmeren Tragegefühl resultiert. Außerdem gibt es kein Reservoir, welches eröffnet werden kann, wodurch eine unabsichtliche Überdosierung oder missbräuchliche Verwendung verhindert wird. Aufgrund dieser Vorteile, und weil sie zusätzlich in der Herstellung billiger sind, haben die Matrix-TTS bald den Markt zu einem Großteil übernommen. (16)

Damit die Wirkstoffe gut durch die Haut diffundieren können und eine gute systemische Wirkung erreichen benötigen sie eine hohe Lipophilie und große Potenz, weshalb sich in der Schmerztherapie vor allem Fentanyl und Buprenorphin als geeignet erwiesen. (11)

Bei Fentanyl als Wirkstoff werden erste relevante Serumkonzentrationen nach 1-2 Stunden gemessen, der volle analgetische Effekt kommt jedoch erst nach 12-24 Stunden zustande. Die Bioverfügbarkeit ist bei transdormaler Applikation aufgrund des fehlenden First-Pass-Effekts höher als bei oraler Einnahme. Die maximalen Konzentrationen im Blut hängen von der Dosierungsrate ab (12,5 – 100 µg/h) und liegen zwischen 0,3 und 2,5 ng/ml. Die Dauer der Anwendung beträgt 72 Stunden. Bei erhöhter Körpertemperatur nimmt die Permeabilität der Haut zu, weshalb die TTS bei Fieber nicht zum Einsatz kommen sollten. (17)

Auch bei TTS mit Buprenorphin als Wirkstoff ist die maximale Konzentration dosisabhängig. Dieses System ist in drei verschiedenen Konzentrationen am Markt erhältlich (35, 52,5 und 70 µg/h) und je höher die Konzentration ist, desto schneller wird die Maximalkonzentration erreicht (24h bei 35 µg/h, 12h bei 70 µg/h). Eine adäquate Analgesie bei moderatem bis starkem Schmerz wird ab einer Konzentration von 100 pg/ml beschrieben, welche vom Buprenorphin-TTS erreicht wird. Laut Herstellerangaben wird eine ausreichende Analgesie für 72h gewährleistet, jedoch gibt es Studien, die eine bis zu 96 Stunden lange Wirkung beschreiben. (18)

## 2 Methodik

Für diese Arbeit wurden Studien gesucht, welche sich mit opioidhaltigen TTS bei akuten Schmerzen beschäftigen. Hierfür wurde die Datenbank PubMed/MEDLINE durchsucht und auch auf Google Scholar nach relevanten Studien recherchiert. Um eine möglichst vollständige Übersicht zu erlangen, wurden verschiedene Suchbegriffe kombiniert.

Verwendete Suchbegriffe in PubMed und auf Google Scholar waren:

- „opioid transdermal therapeutic system acute pain“
- „buprenorphine transdermal acute pain“
- „fentanyl patch acute pain“

Die initiale Suche wurde am 29.09.2021 durchgeführt und im weiteren Verlauf der Arbeit regelmäßig wiederholt. Es kamen jedoch keine weiteren relevanten Studien hinzu.

Die ersten Suchen erhielten über 170 Ergebnisse. Diese wurden anschließend nach klinischen Studien gefiltert, was die Zahl auf 24 reduzierte. Die Ergebnisse dieser Suche wurden anschließend nach Einschlusskriterien gescreent. Einschlusskriterien waren die Verwendung von transdermalen therapeutischen Systemen mit Opioiden als Wirkstoffen sowie das Auftreten von akuten Schmerzen. Ausschlusskriterien waren chronische Schmerzzustände, sowie die Verwendung von patient\*innenkontrollierten Schmerzpumpen. Es wurden nur Artikel in deutscher oder englischer Sprache berücksichtigt. Die dadurch erhaltenen Studien wurden anschließend einer Titel-, Abstract- und anschließend Volltextsuche unterzogen. Studien, bei denen nur ein Abstract zu finden war, wurden nicht weiter berücksichtigt. Es wurden durch diesen Prozess 5 relevante Studien eingeschlossen.

Zudem wurden Studien, welche in relevanten Reviews oder in über die Datenbanken gefundenen Studien zitiert wurden, ebenfalls untersucht und bei Erfüllen der Ein- und Ausschlusskriterien in diese Arbeit miteinbezogen, wodurch vor allem sehr frühe Studien gefunden wurden. Auf diesem Weg konnten 16 Studien identifiziert werden.

Die Suche auf Google Scholar brachte über 30.000 Ergebnisse, was eine vollständige Durchsuchung unmöglich machte. Mit Filtern wurde versucht, passende Studien für diese Arbeit zu finden. Es wurden die ersten 30 Ergebnisse

nach klinischen Studien durchsucht und es konnten zwei relevante Studien auf diesem Weg gefunden und in die Arbeit eingeschlossen werden.

Anschließend wurden die dadurch erhaltenen 23 Studien genau untersucht, zusammengefasst und verglichen.

## **3 Ergebnisse der Literaturrecherche**

### **3.1 Fentanyl TTS in den 1980ern**

Die ersten klinischen Studien zu TTS mit Fentanyl als Wirkstoff kamen Ende der 1980er Jahre auf und untersuchten vor allem die Fentanylkonzentration im Kreislauf der Patient\*innen sowie die Pharmakokinetik des Fentanyls.

#### **3.1.1 Plasma fentanyl concentrations during transdermal delivery of fentanyl to surgical patients**

Diese Studie von D.J.R. Duthie et al. (19) aus dem Jahr 1988 ist eine der frühesten klinischen Studien zu TTS mit Fentanyl. Sie vergleicht die Serumkonzentrationen von transdermalemem Fentanyl mit der von intravenösem Fentanyl.

##### Methodik:

Es wurden 34 Patient\*innen rekrutiert, welche einen abdominalen chirurgischen Eingriff hinter sich hatten. Die Teilnehmer\*innen wurden in drei Gruppen aufgeteilt. Den Teilnehmenden aus Gruppe 1 ( n= 10) und Gruppe 2 (n = 9) wurde zwei Stunden vor Operationsbeginn ein Fentanyl-TTS mit einer Dosierung von 100 µg/h appliziert. Gruppe 1 bekam zu Beginn der Operation einen Fentanyl Bolus von 100 µg i.v., Gruppe 2 einen i.v. Bolus von 200 µg. Gruppe 3 (n = 13) war die Kontrollgruppe, welche zwei Stunden vor Operationsbeginn intravenöses Fentanyl in einer Konzentration von 100 µg/h bekam und ebenfalls zu Beginn der Operation einen Bolus von 100 µg. Die Fentanyl-Konzentrationen wurden daraufhin regelmäßig gemessen. Das TTS wurde nach 24 Stunden abgenommen und die verbliebene Menge an Fentanyl darin gemessen. Zudem wurde die Atemfrequenz stündlich gemessen und das Prozedere wurde abgebrochen, wenn diese unter 8/min lag.

##### Ergebnisse:

Die durchschnittlichen Fentanyl-Plasmakonzentrationen waren nach vier Stunden in Gruppe 3 ( $1,8 \pm 0,2$  ng/ml) signifikant höher als in den Gruppen 1 ( $0,7 \pm 0,2$  ng/ml) und 2 ( $1,1 \pm 0,2$  ng/ml). Nach acht und zwölf Stunden gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen allen Gruppen. Nach 24 Stunden war die Konzentration in Gruppe 2 ( $1,3 \pm 0,1$  ng/ml) signifikant niedriger als in den Gruppen 1 ( $2,0 \pm 0,2$  ng/ml) und 3 ( $2,3 \pm 0,2$  ng/ml).

Anschließend wurde die Abnahme der Konzentration in den Gruppen 1 und 2 gemessen und verglichen. Nach zwölf Stunden wiesen alle Teilnehmer\*innen der Gruppe 1 und zwei Drittel der Teilnehmer\*innen der Gruppe 2 eine Fentanyl-Konzentration von über 1 ng/ml auf. Nach 24 Stunden wiesen noch 20% der Gruppe 1 und 11% der Gruppe 2 noch Fentanylkonzentrationen von über 1 ng/ml auf. Zwei Teilnehmende der Gruppe 2 wurden aus der Studie ausgeschlossen, da ihre Atemfrequenz im Schlaf unter 8/min lag. Die Fentanylkonzentrationen zu diesem Zeitpunkt waren 2,8 respektive 2,9 ng/ml.

### **3.1.2 Transdermal fentanyl for the relief of pain after upper abdominal surgery**

Ein Jahr später veröffentlichten Rowbotham et al. (20) eine Folgestudie und untersuchten die Effektivität von Fentanyl-TTS bei elektiven Operationen im Oberbauch.

#### Methodik:

In diese Studie wurden 40 Patient\*innen eingeschlossen. Die Proband\*innen wurden in zwei Gruppen eingeteilt. Die Verum-Gruppe bekam zwei Stunden vor der Operation ein Fentanyl-TTS mit einer Dosis von 100 µg/h, welches für 24 Stunden belassen wurde. Die Placebo-Gruppe erhielt ein identisches TTS mit physiologischer Kochsalzlösung als Inhaltsstoff. Beiden Gruppen wurde bei Narkoseeinleitung ein 200 µg Fentanyl-Bolus verabreicht.

Auch das postoperative Schmerztherapieschema war für beide Gruppen gleich. Es bestand aus einer PCA mit Morphin als Bedarfsmedikation. Es wurden regelmäßige Blutgasanalysen durchgeführt und die Schmerzintensität mittels NRS bestimmt. Zudem wurde die Peak Expiratory Flow Rate mittels Spirometer gemessen. Patient\*innen wurden aus der Studie ausgeschlossen, wenn ihre Atemfrequenz für mehr als 5 Minuten unter 8/min sank.

#### Ergebnisse:

Die durchschnittlichen Fentanyl-Serumkonzentrationen lagen bei  $1,5 \pm 0,1$  ng/ml nach 12 Stunden und bei  $2,0 \pm 0,2$  ng/ml nach 24 Stunden. Der Bedarf an Morphin war zu jedem Messzeitpunkt in der Verum-Gruppe signifikant geringer als in der Placebo-Gruppe. Auch in den 24 Stunden nach Entfernung des TTS war der Bedarf an Morphin in der Verum-Gruppe signifikant geringer. Die mittels NRS angegebenen Schmerzen waren zu jedem Messzeitpunkt in der Fentanyl-Gruppe

signifikant geringer. Die Atemfrequenz war in der Fentanyl-Gruppe bei 12 und 24 Stunden nach Applikation signifikant geringer als in der Placebo-Gruppe, lag jedoch mit 15,7/min nach 12 Stunden und 17,0/min nach 24 Stunden nicht im gefährlichen Bereich. Gleichzeitig war die Peak Expiratory Flow Rate zu denselben Zeitpunkten in der Verum-Gruppe im Vergleich zum präoperativen Wert signifikant höher. In den Blutgasanalysen gab es keine signifikanten Unterschiede.

### **3.1.3 Postoperative analgesia with fentanyl: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of constant-rate i.v. and transdermal delivery**

Diese Studie von F.O. Holley und C. van Steennis (21) aus dem Jahr 1988 vergleicht die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von intravenösem Fentanyl verschiedener Konzentrationen untereinander und mit transdermalem Fentanyl.

#### Methodik:

Es wurden 53 Patienten rekrutiert, welchen eine Operation bevorstand, bei welcher starke Schmerzen erwartet wurden. Die Einteilung der Patienten erfolgte in sechs Gruppen, welche sich hinsichtlich des verfolgten Schmerztherapieschemas unterschieden. Gruppe 1 war die Vergleichsgruppe und erhielt eine Placebo Bolus Dosis und eine 24-stündige Placebo Infusion. Die Gruppen 2-5 erhielten einen intravenösen Fentanyl-Bolus verschieden hoher Konzentration (100 µg, 200 µg, 400 µg oder 500 µg) und anschließend eine 24-stündige Fentanyl Infusion, ebenfalls unterschiedlicher Konzentrationen (25 µg/h, 50 µg/h, 100 µg/h, 125 µg/h). Gruppe 6 erhielt zwei Stunden präoperativ ein Fentanyl TTS mit einer ungefähren Rate von 100 µg/h und kurz vor Operationsbeginn 300 µg Fentanyl i.v. als Bolus. Als postoperative Bedarfsmedikation bekamen die Gruppen 1-5 stets 1-2 mg Morphin i.v., Gruppe 6 erhielt im Aufwachraum zunächst 1-2 mg Morphin i.v. und anschließend 4 mg Morphin intramuskulär. Es wurden regelmäßige Blutgasanalysen und Blutabnahmen durchgeführt und stündlich die Atemfrequenz gemessen.

#### Ergebnisse:

Der analgetische Effekt der i.v. Gruppen 2 und 3 unterschied sich nicht signifikant von der Placebo Gruppe, weshalb für weitere Analysen die Gruppen 1-3 zusammengelegt wurden und mit den anderen Gruppen verglichen wurden. In keiner Gruppe kam es zu einem Fall von Atemdepression. Jedoch wurden vier Patienten aufgrund einer Hyperkapnie (>7,3 kPa) aus der Studie ausgeschlossen.

Bei je einem Patienten aus Gruppe 4 und Gruppe 5 trat diese während der Narkose auf, bei zwei weiteren Patienten trat sie postoperativ auf. Diese Patienten wurden frühzeitig aus der Studie ausgeschlossen. Die Serumkonzentration war in der TTS-

Gruppe im Intervall zwischen 12 und 24 Stunden statistisch nicht signifikant höher als in den restlichen Gruppen. (siehe Tabelle 2). Die benötigte Menge an Morphin innerhalb von 24 Stunden postoperativ war mit  $16 \pm 13$  mg in Gruppe 4,  $8 \pm 9$  mg in Gruppe 5 sowie

Gruppe	Serumkonzentration nach 12-24 h
Gruppe 2	$0,53 \pm 0,20$ ng/ml
Gruppe 3	$0,94 \pm 0,32$ ng/ml
Gruppe 4	$1,37 \pm 0,28$ ng/ml
Gruppe 5	$1,97 \pm 0,40$ ng/ml
Gruppe 6	$2,15 \pm 0,93$ ng/ml

Tabelle 2: Vergleich der Serumkonzentrationen (21)

$14 \pm 6$  mg in Gruppe 6 (TTS) signifikant geringer als in den Gruppen 1-3. Die CO<sub>2</sub>-Konzentration war mit  $6,4 \pm 1,47$  kPa in Gruppe 5 am höchsten und unterschied sich signifikant von allen anderen Gruppen. Der Effekt der Analgesie des TTS wird als nicht unterlegen im Vergleich mit einer konstanten intravenösen Gabe beschrieben, allerdings mit dem Unterschied, dass das TTS mit 15 Stunden wesentlich länger braucht, bis eine adäquate Fentanyl-Dosis zur Analgesie vorliegt.

### 3.1.4 Postoperative Schmerztherapie durch transdermales Fentanyl

In dieser deutschen Studie von v. Bormann et al. (22) aus dem Jahr 1988 wird ebenfalls das damals neue System der Firma Alza Corporation im Hinblick auf Wirksamkeit und Sicherheit im perioperativen Setting untersucht.

#### Methodik:

Für diese doppelblind durchgeführte Studie wurden 40 Patient\*innen rekrutiert, welche alle eine Hüft-Totalendoprothese erhielten. 30 Minuten vor Operationsbeginn wurde der Hälfte der Teilnehmenden ein Fentanyl-TTS mit einer ungefähren Konzentration von 75 µg/h unterhalb des Sternums aufgeklebt. Die andere Hälfte erhielt ein Placebo System an derselben Stelle. Die restliche Narkose sowie die Prämedikation waren in beiden Gruppen gleich. Das Monitoring umfasste kontinuierliche Puls- und Druckmessungen, das Messen der Atemfrequenz sowie die regelmäßige Messung verschiedener Blutwerte. Zusätzlich wurden gleichzeitig mit der Abnahme der Blutgase auch die Fentanyl-Konzentrationen im Serum bestimmt. Um die analgetische Wirkung abschätzen zu können, wurde einerseits der postoperative Bedarf an Schmerzmedikation (Pethidin i.m.) dokumentiert, und andererseits ein Schmerz-Score (NRS von 0-3) abgefragt. Außerdem wurden als

Lungenfunktionsparameter der Peak-Flow und die Vitalkapazität gemessen. Das TTS wurde 24 Stunden nach Applikation entfernt und die Patient\*innen für weitere 12 Stunden beobachtet.

### Ergebnisse:

Von den je 20 Personen pro Gruppe wurden sowohl in der Verum- als auch in der Placebogruppe je eine Person ausgeschlossen, weshalb 38 Patient\*innen statistisch analysiert wurden. Die Geschlechter waren mit 15 Frauen in der Placebogruppe und 7 Frauen in der Verum Gruppe ungleich verteilt, die restlichen biometrischen Daten waren annähernd gleich verteilt, jedoch gab es eine sehr starke Schwankungsbreite in Bezug auf Alter, Körpergröße und Gewicht.

In Bezug auf die Nebenwirkungen, gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen bezogen auf die Häufigkeit des Auftretens von Übelkeit oder Miktionsstörungen. Hierdurch konnte gezeigt werden, dass die erreichte Analgesie nicht mit einer Erhöhung der Nebenwirkungen einherging. Abgesehen von den ersten vier Stunden direkt nach der Operation, war der Pethidinverbrauch in der Verumgruppe stets deutlich geringer als in der Placebogruppe, was in Abbildung 3 ersichtlich ist. Neun Patient\*innen der Verumgruppe hatten sogar gar keinen zusätzlichen Schmerzmittelbedarf. Auch die subjektive Einschätzung der Schmerzen mittels Schmerz-Score zeigte, dass die Personen der Verumgruppe statistisch signifikant geringere Werte angaben. Die Fentanyl-Spiegel im Serum erreichten nach 24 Stunden ihr Maximum, welches bei 0,95 bis 1,68 ng/ml lag. Die Atemfrequenz stieg in der Placebo-Gruppe postoperativ an, während sie in der Verum-Gruppe annähernd gleich blieb. Der PaCO<sub>2</sub> nahm in der Placebo-Gruppe geringgradig ab und blieb in der Verum-Gruppe annähernd gleich. Der pO<sub>2</sub> nahm in beiden Gruppen postoperativ ab, dies in der Verum-Gruppe nach 24 sowie 36 Stunden deutlicher.

Die Patientin, welche aus der Verum-Gruppe ausgeschlossen wurde, hatte eine Atemdepression erlitten.

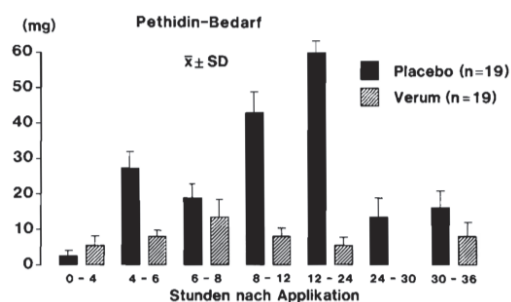


Abbildung 3: Pethidin-Bedarf über die Zeit (22)

### **3.1.5 Absorption Characteristics of transdermally administered Fentanyl**

Diese amerikanische Studie von Varvel et al. (23) aus dem Jahr 1989 beschäftigt sich vor allem mit dem Absorptionsverhalten und der Bioverfügbarkeit von transdermalem im Vergleich zu intravenösem Fentanyl.

#### Methodik:

Es wurden fünf Patientinnen und drei Patienten, welche sich alle einer Operation der Wirbelsäule unterzogen, weshalb starke Schmerzen erwartet wurden, eingeschlossen. Nach eventueller Prämedikation mit Midazolam und/oder Morphin sowie Gabe von Pancuronium bekamen die Patient\*innen eine Fentanylinfusion mit einer Konzentration von 150 µg/min. Anschließend wurde die Allgemeinnarkose durchgeführt.

Sechs Patient\*innen bekamen als postoperative Schmerztherapie Morphin, zwei Patient\*innen bekamen Meperidin entweder als PCA oder intramuskulär. 24 Stunden nach i.v. Gabe des Fentanyls bekamen alle ein Fentanyl-TTS mit einer Dosierung von 100 µg/h, welches für 24 Stunden belassen wurde. Die Atemfrequenz, der Blutdruck und die Herzfrequenz wurden 4-stündlich gemessen. Regelmäßige Blutabnahmen fanden nach der intravenösen Fentanyl-Gabe bis 24 Stunden nach Applikation und nach Aufkleben des TTS bis 72 Stunden nach Applikation statt.

#### Ergebnisse:

Nach Analyse der Daten zeigte sich bei der intravenösen Phase ein schneller Anstieg der mittleren Fentanyl-Konzentration, welche jedoch sofort exponentiell mit einer Halbwertszeit von  $1,35 \pm 0,77$  Minuten abnahm und nach 16 Stunden nicht mehr nachweisbar war. In der transdermalen Phase stieg die Serumkonzentration in den ersten 14 Stunden an, war anschließend für zehn Stunden relativ konstant bei  $1,8 \pm 0,8$  ng/ml und fiel nach Abnahme des TTS langsam mit einer Halbwertszeit von  $17,0 \pm 2,3$  Stunden. Die Absorptionsrate (in µg/h) stieg ebenfalls innerhalb der ersten 4-8 Stunden, blieb anschließend relativ konstant bei  $91,9 \pm 25,7$  µg/h bis zur 24. Stunde und sank anschließend mit einer Halbwertszeit von  $16,6 \pm 3,7$  h wieder ab. Die durchschnittliche Bioverfügbarkeit betrug 0,92.

Während der Studie traten keine Nebenwirkungen auf. Es gab keinen Fall von Atemdepression, Harnverhalt, Juckreiz und lokaler Hautreaktion. Sechs der Patient\*innen berichteten von Übelkeit. Vier von diesen berichteten bereits vor TTS-

Applikation vor Übelkeit und bei einer fünften trat sie im Rahmen von Kopfschmerzen bei einem Riss der Dura mater auf.

### **3.1.6 Transdermal Fentanyl: Pharmacokinetics and Preliminary Clinical Evaluation**

In dieser Studie (24) aus dem Jahr 1989 werden Wirksamkeit und Sicherheit des Fentanyl-TTS der Firma Alza Corporation mit einer Dosierung von 75 µg/h untersucht.

#### Methodik:

In diese Studie wurden acht Patient\*innen, welchen eine orthopädische Operation bevorstand, eingeschlossen. Zwei Stunden vor Operationsbeginn wurde das TTS auf die Brust geklebt und für 24 Stunden dort belassen. Die Narkose wurde bei allen Patient\*innen gleichermaßen und nach standardisiertem Schema durchgeführt. Als zusätzliche Bedarfsmedikation stand im Aufwachraum Morphin intravenös (Intervall alle 5 Minuten, sofern benötigt) und auf der Bettenstation anschließend intramuskulär (Intervall alle 2 Stunden sofern benötigt) zur Verfügung. Alle Patient\*innen wurden mit einem Apnoe-Alarm sowie durchgehender Pulsoxymetrie für 36 Stunden postoperativ überwacht. Atemfrequenz, Puls und Sauerstoffsättigung wurden stündlich dokumentiert, der Blutdruck 4-stündlich. Stündlich wurden die Patient\*innen bezüglich ihrer Sedierungstiefe evaluiert und gefragt, wie groß ihre Schmerzen auf einer NRS von 0-9 seien. Schwere Nebenwirkungen bzw. Komplikationen, wie z.B. einer Atemfrequenz unter 8/Minute, ein Puls unter 50/Minute oder ein systolischer Blutdruck unter 70 mmHg, wurden erhoben.

#### Ergebnisse:

Von den acht rekrutierten Patient\*innen haben sieben die Bewertungsphase abgeschlossen. Von fünf Patient\*innen wurden vollständige Blutabnahmen durchgeführt. Aufgrund unzureichender Analgesie brach eine Teilnehmerin die Studie ab, ein Patient verlangte die Blutabnahmen vorzeitig zu stoppen, bei einem dritten war es nicht möglich alle Blutabnahmen über die eingeführte Venenverweilkanüle durchzuführen.

Abgesehen von leichten Erythemen, sowie geringem Juckreiz, welcher nicht als sehr störend empfunden wurde, traten keine dermatologischen Nebenwirkungen auf. Ein Patient bekam insgesamt 0,2 mg Naloxon, da er eine Atemfrequenz von

6/min im Aufwachraum aufgewiesen hatte. Der Patient hatte mit 0,66 ng/ml eine relativ niedrige Fentanyl-Serumkonzentration und bekam beim Start der Narkose 30 mg Morphin, welches für die Atemdepression von den Autor\*innen verantwortlich gemacht wurde. Innerhalb von 10 Minuten stieg die AF auf 14/min, weshalb beschlossen wurde, den Patienten nicht auszuschließen. Es kam nie zu einem Abfall der Sauerstoffsättigung unter 90% und es wurden keine apnoischen Episoden beobachtet.

Nach statistischer Analyse kam es zu keinem signifikanten Zusammenhang zwischen der Fentanyl-Konzentration und den Vitalparametern, dem empfundenen Schmerz, der Übelkeit oder dem Sedierungsgrad.

### ***3.2 Fentanyl TTS in den 1990ern***

#### **3.2.1 Transdermal Fentanyl for postoperative pain management in patients recovering from abdominal gynecologic Surgery**

In dieser doppelblinden, randomisierten Studie aus dem Jahr 1992 von Sevarino et al. (25) werden Fentanyl-TTS verschiedener Konzentrationen in Bezug auf Wirksamkeit und Verträglichkeit im gynäkologisch-operativen Bereich untersucht.

##### Methodik:

Für diese Studie wurden 95 Patientinnen rekrutiert. Die Patientinnen wurden in drei Gruppen eingeteilt. Jede Patientin erhielt eine Stunde vor Narkoseeinleitung zwei TTS: In Gruppe 1 zwei Placebo-TTS, in Gruppe 2 ein Fentanyl-TTS mit einer Konzentration von 25 µg/h und ein Placebo-TTS und in Gruppe 3 ein Fentanyl-TTS mit einer Konzentration von 50 µg/h und ein Placebo-TTS. Die TTS wurden für 72 Stunden belassen. Die Narkose verlief in allen Gruppen identisch, nur die Alfentanil-Gabe war nicht standardisiert, sondern lag im Ermessen des Anästhesisten/der Anästhesistin. Nach der Operation bestand die Schmerzmedikation aus einer PCA, welche bei jeder Betätigung 1 mg Morphin verabreichte.

Gemessen wurden Blutdruck, Puls, Atemfrequenz, SpO<sub>2</sub> (in den ersten 24h), Sedierungstiefe sowie Schmerzen mittels VAS in regelmäßigen und größer werdenden Abständen. Bei Auftreten einer Atemfrequenz von unter 8/min wurden 0,04mg Naloxon verabreicht und abgeschätzt, ob die Patientin ausgeschlossen werden sollte oder nicht.

### Ergebnisse:

Zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 gab es keine signifikanten Unterschiede bezüglich benötigter Schmerzmedikation oder VAS. Der Bedarf an Morphin in Gruppe 3 war 32 und 40 Stunden nach Applikation signifikant geringer als in Gruppe 1. Auch in allen anderen Zeiträumen war der Bedarf in Gruppe 3 geringer, dies jedoch statistisch nicht signifikant.

Die VAS-Werte waren nur nach 24h in Gruppe 3 signifikant geringer, zu allen anderen Zeitpunkten unterschieden sie sich nicht signifikant.

Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Nebenwirkungen. Insgesamt kam es bei fünf Patientinnen zu einer vorübergehenden Atemfrequenz von unter 8/min. Zwei Patientinnen waren in Gruppe 2 und drei Patientinnen in Gruppe 3. Eine Patientin musste mit Naloxon antagonisiert werden und keine von ihnen benötigte mechanische Atemunterstützung. Übelkeit und Erbrechen traten in Gruppe 1 bei 48%, in Gruppe 2 bei 75% und in Gruppe 3 bei 56% der Patientinnen auf. Auch Benommenheit trat mit 3%, 9% und 3% ähnlich oft auf. Bei 9% der Patientinnen in Gruppe 2 und bei 6% der Patientinnen in Gruppe 3 ereignete sich ein Sauerstoffsättigungsabfall unter 90%. Zum Auftreten eines Juckreizes kam es bei 13% in Gruppe 1, 9% in Gruppe 2 und 31% in Gruppe 3.

### **3.2.2 A double-blind, placebo-controlled trial of transdermal Fentanyl after abdominal Hysterectomy**

Sandler et al. (26) untersuchten im Jahr 1994 die Wirksamkeit und Sicherheit von Fentanyl-TTS in zwei unterschiedlichen Dosierungen. Diese Studie wurde randomisiert, doppelblind und Placebo-kontrolliert durchgeführt.

#### Methodik:

In die Studie wurden 120 Frauen eingeschlossen, die sich einer Hysterektomie unterzogen. Die Patientinnen wurden in drei Gruppen randomisiert, welche entweder ein Placebo-TTS oder ein Fentanyl-TTS der Konzentrationen 50 µg/h (TTS-50) bzw. 75 µg/h (TTS-75) bekamen. Für 8 Stunden in der präoperativen Nacht wurden die Atemmuster der Patientinnen mittels kontinuierlicher Plethysmografie erfasst und die Sauerstoffsättigung gemessen. Die Applikation der TTS fand zwei Stunden präoperativ statt und diese wurden für 72 Stunden belassen.

Die postoperative Schmerzmedikation erfolgte über eine PCA. Die verabreichten Dosen wurde stündlich aufgezeichnet. Schmerzen wurden regelmäßig mittels VAS bestimmt und die Sedierungstiefe zu den gleichen Zeitpunkten abgeschätzt. Zudem wurden Blutproben zur Bestimmung der Fentanylkonzentration entnommen. Während des gesamten Beobachtungszeitraums wurde die Atmung mittels Plethysmografie sowie die Sauerstoffsättigung gemessen. Bei erkannter Atemdepression wurde das TTS entfernt und die jeweiligen Patientinnen aus der Studie ausgeschlossen.

#### Ergebnisse:

103 Patientinnen schlossen die gesamte Studienzeit ab. Die Ausschlüsse bzw. vorzeitigen Abbrüche hatten verschiedene Gründe. Bei neun Patientinnen kam es zu einer schwerwiegenden Atemdepression, davon waren sechs Personen in der TTS-75 Gruppe und drei in der TTS-50 Gruppe. Die Daten dieser Teilnehmerinnen wurden bis zum Zeitpunkt des Entfernens des TTS analysiert.

Die Werte der VAS in Ruhe und in Bewegung sanken in allen drei Gruppen mit der Zeit und waren in der TTS-75 Gruppe signifikant geringer als in der Placebo-Gruppe. Die TTS-50 Gruppe unterschied sich hingegen nicht signifikant von der Placebo Gruppe. Der Bedarf an Morphin im Aufwachraum war in der TTS-75 Gruppe signifikant geringer als in der Placebo-Gruppe ( $17,0 \pm 1,4$  mg vs.  $21,9 \pm 1,7$  mg). In der TTS-50 Gruppe lag der Verbrauch mit  $18,4 \pm 1,4$  mg leicht über jenem der TTS-75 Gruppe. Auf der Normalstation waren die verabreichten Dosen an Morphin in beiden Fentanyl-Gruppen signifikant geringer als in der Placebo-Gruppe (TTS-75:  $39,2 \pm 7,1$  mg, TTS-50:  $42,6 \pm 6,4$  mg, Placebo:  $72,5 \pm 6,9$ ).

Die Auswertung der Plethysmografien zeigte bezüglich der Anzahl an stattgefundenen Apnoen sowie der Anzahl an Intervallen, in denen die Atemfrequenz unter 8/min lag (=SRR, Slow Respiratory Rate), keinen Unterschied der präoperativen Werte zwischen den drei Gruppen. In der TTS-75 Gruppe hatten 25 Patientinnen zusätzlichen Sauerstoffbedarf, was signifikant höher war als in der TTS-50 Gruppe (12 Pat.) und der Placebo-Gruppe (7 Pat.). Auch der PaCO<sub>2</sub> war in der TTS-75 Gruppe signifikant höher als in der Placebo-Gruppe. Die Rate an Apnoen und die SRR-Intervalle waren im Zeitraum zwischen 5 und 36 Stunden nach Applikation in der TTS-75 Gruppe signifikant höher als in der Placebo-Gruppe. Zudem benötigten zwei Patientinnen der TTS-50 Gruppe und drei Patientinnen der TTS-75 Gruppe Naloxon aufgrund einer schwerwiegenden Atemdepression.

Bezüglich anderer Nebenwirkungen gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

Zuletzt wurde die Korrelation zwischen Fentanyl-Konzentration und den Respirationsparametern (Apnoerate, Atemfrequenz, SRR) untersucht. Für keine der drei Parameter fand sich eine statistisch signifikante Korrelation.

### 3.2.3 Transdermal Fentanyl improves management of postoperative hemorrhoidectomy pain

Kilbride et al. untersuchten in dieser randomisierten, doppelblinden Studie (27) aus dem Jahr 1994 die Effektivität von transdermalemem Fentanyl nach Hämorrhoidektomien in Lokalanästhesie.

#### Methodik:

42 Patient\*innen wurden in zwei Gruppen randomisiert. Gruppe 1 erhielt ein Placebo-TTS, Gruppe 2 ein Fentanyl-TTS mit einer Konzentration von 50 µg/h. Die TTS wurden 6 Stunden vor dem Eingriff appliziert. Die weitere Schmerztherapie bestand aus intramuskulärem Pethidin und oralem Propoxyphen.

#### Ergebnisse:

Vier Personen wurden nicht in die statistische Analyse eingeschlossen, da das TTS abfiel oder sie nicht mit der Intervention zusammenhängende postoperative Komplikationen erlitten. Die grafische Auswertung (Abbildung 4) ergab signifikant geringere VAS-Werte in der Fentanyl-Gruppe 12, 18 und 24 Stunden nach dem Eingriff. Die benötigte Menge an Pethidin war in der Fentanyl-Gruppe signifikant geringer als in der Placebo-Gruppe ( $110,00 \pm 24,49$  mg vs.  $228,52 \pm 30,34$  mg). Auch die Menge an verbrauchten Propoxyphen Kapseln war signifikant geringer ( $6,3 \pm 1,41$  vs.  $10,3 \pm 1,20$ ). Es gab keinen signifikanten Unterschied bezüglich Übelkeit, Erbrechen, Juckreiz, Harnverhalt oder Sauerstoffsättigung zwischen den zwei Gruppen.

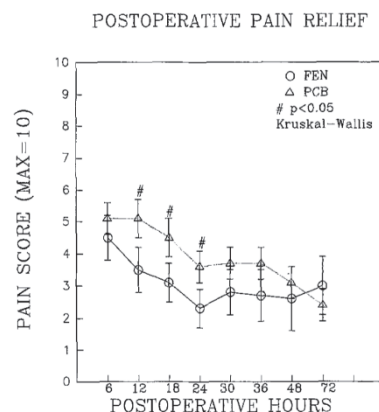


Abbildung 4: Grafische Auswertung der VAS über die Zeit (27)

### 3.2.4 Postoperative analgesia with transdermal fentanyl following lower abdominal surgery

Diese randomisierte, doppelblinde Studie (28) aus dem Jahr 1995 vergleicht Wirksamkeit und Sicherheit von Fentanyl-TTS unterschiedlicher Konzentrationen mit einem Placebo-TTS.

#### Methodik:

Die 81 eingeschlossenen Patientinnen, welche sich einer Hysterektomie unterzogen, wurden in vier Gruppen randomisiert. Zwei Stunden vor Operationsbeginn wurde den Frauen entweder ein Placebo-TTS oder ein Fentanyl-TTS mit 25, 50 oder 75 µg/h auf dem Brustkorb appliziert. Direkt nach Beenden der Operation erhielten die Probandinnen eine PCA mit Morphin. Nach 36 Stunden wurde die PCA abgenommen und die Bedarfsmedikation, je nach Schmerzintensität, auf intramuskuläres Morphin oder perorales Paracetamol umgestellt. Nach 72 Stunden wurden die TTS entfernt.

#### Ergebnisse:

Die Zeit (24 vs. 36 vs. 48 h) bis zur maximalen Fentanyl-Plasmakonzentration (0,689 vs. 1,425 vs. 2,054 ng/ml) verlängerte sich mit steigender Konzentration der TTS. Die grafische Auswertung zeigte, dass in der Placebo-Gruppe die VAS-Werte am höchsten waren und in der 75 µg/h Gruppe am niedrigsten. Zu einer Gruppe zusammengefasst hatte die Placebo-Gruppe im Durchschnitt signifikant höhere VAS-Werte als die Fentanyl-Gruppen. Die im Durchschnitt benötigte Morphinmenge in den ersten 24 Stunden war in der Placebo-Gruppe (44,2 mg) und in der 25 µg/h-Gruppe (37,9 mg) signifikant höher als in der 75 µg/h-Gruppe (30,9 mg). Die 50 µg/h-Gruppe benötigte ebenfalls eine statistisch nicht signifikant geringere Menge Morphin (33,0 mg). Die durchschnittliche Sedierungstiefe unterschied sich nicht signifikant zwischen den vier Gruppen. 10 Patientinnen in der Placebo-Gruppe, 6 in der 25 µg/h-Gruppe, 2 in der 50 µg/h-Gruppe und eine in der 75 µg/h-Gruppe benötigten intramuskuläres Morphin nach 24 Stunden. Die Atemfrequenz war in der Placebo-Gruppe am höchsten und in der 75 µg/h-Gruppe am niedrigsten. Bezüglich der Nebenwirkungen gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede.

### **3.2.5 Postoperative pain control with a new transdermal fentanyl delivery system. A multicenter trial**

In dieser Studie (29) aus dem Jahr 1995 wurde transdermales Fentanyl in zwei verschiedenen Dosierungen mit einem Placebo-TTS verglichen und auf Wirksamkeit und Sicherheit untersucht.

#### Methodik:

Die 143 eingeschlossenen Patientinnen erhielten eine gynäkologische, explorative Laparotomie und wurden in drei Gruppen aufgeteilt. Alle erhielten eine Stunde vor

Operationsbeginn zwei TTS. In Gruppe 1 waren beide TTS Placebo, in Gruppe 2 war ein TTS ein Fentanyl-TTS mit einer Konzentration von 70 – 80 µg/h und in Gruppe 3 hatte eines der Pflaster eine Konzentration von 90 – 100 µg/h Fentanyl. Die TTS wurden für 24 Stunden am Körper belassen. Im postoperativen Setting stand allen Patientinnen eine PCA mit Morphin zur Verfügung.

#### Ergebnisse:

Die Fentanyl-Konzentrationen im Plasma der Patientinnen unterschied sich nicht signifikant zwischen Gruppe 2 und 3. Die grafische Auswertung ergab einen signifikant höheren postoperativen Morphinbedarf in Gruppe 1 als in Gruppe 2 und 3, jedoch gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Gruppe 2 und 3 (siehe Abbildung 5). Die graphische Auswertung der VAS-Scores zeigte, verglichen mit Gruppe 1, einen signifikant geringeren Wert in Gruppe 3 und einen nicht signifikant geringeren Wert in Gruppe 2. In allen drei Gruppen kam es zu Fällen von Atemdepression, jedoch in Gruppe 3 signifikant häufiger (16%) als in Gruppe 1 (4%) und nicht signifikant häufiger als in Gruppe 2 (6%).

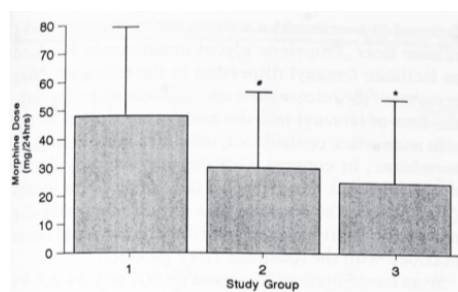


Abbildung 5: Gesamter Morphinbedarf (29)

### **3.2.6 Respiratory changes during treatment of postoperative pain with high dose transdermal fentanyl**

Bülow et al. untersuchten in dieser Studie (30) die Wirksamkeit und Sicherheit von transdermalem Fentanyl nach chirurgischen Eingriffen im Oberbauch. Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen und statt den ursprünglich geplanten 40 Teilnehmer\*innen wurden im Endeffekt nur 24 rekrutiert, da es vermehrt zu bradypnoeischen Episoden kam.

#### Methodik:

Die Studie wurde doppelblind und randomisiert durchgeführt. Den Patient\*innen wurde eine Stunde vor Operationsbeginn entweder ein Fentanyl-TTS mit einer Konzentration von 100 µg/h oder ein Placebo-TTS aufgeklebt. Bedarfsmedikament bei postoperativen Schmerzen war intravenöses bzw. intramuskuläres Morphin. Im Verlauf wurden regelmäßige Messungen sowie Befragungen zur Schmerzintensität durchgeführt.

### Ergebnisse:

Es wurden die Daten von 22 Patient\*innen ausgewertet, von denen 10 ein Fentanyl-TTS bekamen. In den ersten 24 Stunden war die Atemfrequenz in der Fentanyl-Gruppe signifikant geringer als in der Placebo-Gruppe (11,9/min vs. 14,8/min). In der Fentanyl-Gruppe kam es bei 3 Patient\*innen zu bradypnoeischen Episoden, in der Placebo-Gruppe traten keine Bradypnoen auf. Ab 11 Stunden nach TTS-Applikation war der transkutan gemessene CO<sub>2</sub>-Anteil in der Fentanyl-Gruppe höher und ab Stunde 23 gab es einen signifikanten Unterschied. Die Placebo-Gruppe hatte insgesamt einen signifikant höheren Morphinbedarf (im Durchschnitt 78,75 mg vs. 25,0 mg). Die subjektive Zufriedenheit mit der Schmerztherapie über den gesamten Aufenthalt war in der Placebo-Gruppe signifikant geringer. Die durchschnittlichen VAS-Werte waren in der Fentanyl-Gruppe nahezu immer niedriger und an drei Messpunkten statistisch signifikant geringer (nach 12 Stunden in Ruhe und nach 32 bzw. 72 Stunden beim Husten).

### **3.2.7 Transdermal fentanyl system plus i.m. ketorolac for the treatment of postoperative pain**

Reinhart et al. publizierten diese kanadische Studie (31) im Jahr 1997. In einem randomisierten, doppelblinden und multizentrischem Setting untersuchten sie die Effektivität von transdermalem Fentanyl in Kombination mit intramuskulärem Ketorolac im postoperativen Setting.

### Methodik:

Es wurden Patient\*innen aus der Allgemeinchirurgie, Gynäkologie und Orthopädie in drei verschiedenen Krankenhäusern in die Studie eingeschlossen, bei denen moderate oder starke postoperative Schmerzen erwartet wurden. Je 46 Opioid-naive Patient\*innen wurden entweder Gruppe A oder Gruppe P zugeteilt. Gruppe A erhielt zwei Stunden vor Operationsbeginn ein Fentanyl-TTS mit gewichtsadaptierter Konzentration (ca. 55-65 µg/h bei unter 60 kg, ca. 70-80 µg/h ab 60 kg Körpergewicht), Gruppe P erhielt ein Placebo-TTS derselben Größe. Die TTS wurden für 24 Stunden am Körper belassen. Als zusätzliche Schmerzmedikation wurde im Aufwachraum Morphin i.v. bei Bedarf und anschließend auf der Station Ketorolac i.m. verwendet. Gemessen wurden unter anderem die Schmerzintensität mittels VAS, der Verbrauch an Ketorolac und die

Vitalparameter. Bei Auftreten von starken Nebenwirkungen oder unzureichender Analgesie wurden die Patient\*innen aus der Studie ausgeschlossen.

#### Ergebnisse:

Die median benötigte Menge an Ketorolac innerhalb der ersten 36 postoperativen Stunden betrug in Gruppe A 60 mg und in Gruppe P 90 mg, was einem statistisch signifikanten Unterschied entspricht. Die Atemfrequenz war in Gruppe A in den ersten 24 Stunden geringer und 8 bzw. 12 Stunden nach Applikation war der Unterschied signifikant geringer. Die Frequenzen der Gruppe A lagen jedoch im Bereich zwischen 14 und 18 min<sup>-1</sup>, weshalb die Atemfrequenz der Gruppe P als erhöht interpretiert wurde. Auch der Puls war in Gruppe A ab Stunde 8 signifikant geringer, lag jedoch durchwegs im physiologischen Bereich um 75 bpm. Die Sauerstoffsättigung unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen. Die VAS-Scores fielen von Stunde 8 bis 24 in Gruppe A signifikant geringer aus als in Gruppe P. In Gruppe P wurden 10 Patient\*innen aufgrund einer zu geringen Schmerztherapie aus der Studie ausgeschlossen, was sich signifikant von den 2 Patient\*innen in Gruppe A unterscheidet. Die Anzahl an gesamten Ausschlüssen unterschied sich jedoch nicht signifikant, da in Gruppe A mehr Patient\*innen aufgrund anderer Gründe (Hypotension, geringe SpO<sub>2</sub>, Laryngospasmus, Re-OP) ausgeschlossen wurden. Juckreiz trat in Gruppe A mit 19% signifikant öfter auf als in Gruppe P (2%).

### **3.3 Fentanyl TTS in den 2000ern**

#### **3.3.1 Transdermal fentanyl for the management of acute pancreatitis pain**

In dieser doppelblind und randomisiert durchgeführten, amerikanischen Studie von Stevens et al. (32) aus dem Jahr 2002 wurde die Wirksamkeit von transdermalem Fentanyl in der Schmerztherapie der akuten Pankreatitis untersucht.

#### Methodik:

In die Studie und Auswertung eingeschlossen wurden 32 Patient\*innen, welche aufgrund einer akuten Pankreatitis in der Notaufnahme vorstellig wurden. Sie alle erhielten entweder ein Fentanyl-TTS der Konzentration 50 µg/h oder ein Placebo-TTS. Als Bedarfsmedikation stand intramuskuläres Pethidin zur Verfügung. Nach 48 Stunden wurde der Pethidin Verbrauch nach einem zuvor bestimmten Algorithmus evaluiert und entschieden, welche Konzentration des TTS im weiteren

Verlauf benötigt wurde. Die restliche Therapie unterschied sich nicht zwischen den zwei Gruppen. Der Algorithmus wurde alle 48 Stunden neu durchgeführt, bis die Patient\*innen eine Schmerzintensität von 2 oder weniger (von maximal 5 Punkten) angaben.

#### Ergebnisse:

In den ersten 24 Stunden gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Schmerzwerte. Sowohl 45 als auch 60 Stunden nach Aufnahme gaben die Patient\*innen der Kontrollgruppe an, eine im Durchschnitt signifikant höhere Schmerzintensität zu empfinden als jene der Verumgruppe. Exakte numerische Werte werden nicht beschrieben, lediglich eine Grafik ist angefügt (Abbildung 6,

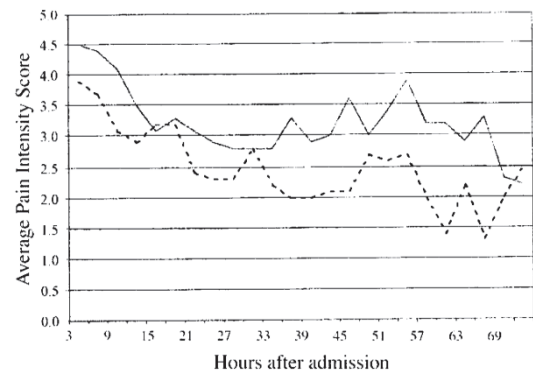


Abbildung 6: Grafische Auswertung der VAS über die Zeit (32)

gepunktete Linie = Verumgruppe). Obwohl die Intensität der Verumgruppe bei Aufnahme durchschnittlich signifikant höher war, hatte sie im Durchschnitt einen signifikant kürzeren Krankenhausaufenthalt als die Kontrollgruppe. In Bezug auf den Pethidin-Verbrauch über den gesamten Aufenthalt gab es keinen signifikanten Unterschied. Es gab keinen Unterschied bezüglich der aufgetretenen Nebenwirkungen und in keiner der Gruppen trat ein Fall von Atemdepression auf.

### **3.3.2 The combined analgesic effect of gabapentin and transdermal fentanyl patch on acute and chronic pain after maxillary cancer surgeries**

Diese doppelblinde und prospektive indische Studie (33), die 2009 publiziert wurde, untersucht den analgetischen Effekt der Kombination aus transdermalem Fentanyl mit Gabapentin nach Operationen von Karzinomen der Maxilla.

#### Methodik:

100 Männer wurden randomisiert und in zwei gleich Große homogene Gruppen eingeteilt. Die präoperative Medikation in dieser Studie startete bereits am Vorabend der Operation. Die eine Gruppe (Gruppe GT) erhielt Gabapentin alle sechs Stunden bis zum 7. postoperativen Tag und zusätzlich ein Fentanyl TTS mit einer Konzentration von 25 µg/h. Dieses wurde am Vorabend am Oberarm der

Patienten angebracht und dort bis zwei Stunden vor der Operation belassen und anschließend entfernt. Das Prozedere der Kontrollgruppe (Gruppe C) war ident, jedoch mit Placebo-Tabletten und Placebo-TTS. Als Bedarfsmedikation stand im Aufwachraum Diclofenac i.v. zur Verfügung und ab zwei Stunden postoperativ in Form von Tabletten. Die Schmerzintensität wurde mittels VAS (0-100) gemessen.

#### Ergebnisse:

Die Anzahl an Patienten, welche in den ersten zwei Stunden eine i.v. Gabe Diclofenac benötigten, war mit 10 Personen in Gruppe GT signifikant niedriger als die 32 Personen in Gruppe C. Auch der Zeitraum bis zum Eintreten des ersten Schmerzmittelbedarf war in

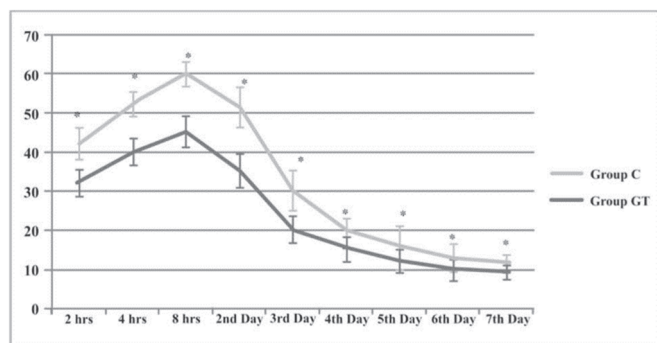


Abbildung 7: Durchschnittliche VAS über die Zeit (33)

Gruppe GT mit  $49 \pm 6.7$  min signifikant größer als in Gruppe C ( $32 \pm 9.1$  min). Die Anzahl an pro Person benötigten Diclofenac-Tabletten in den ersten sieben postoperativen Tagen war in Gruppe GT ( $0.24 \pm 0.27$ ) signifikant geringer als in Gruppe C ( $0.98 \pm 0.58$ ). Die Auswertung der VAS-Werte wurde lediglich grafisch dargestellt (Abbildung 7). Diese fielen in Gruppe GT laut Autor\*innen signifikant geringer aus als in der Kontrollgruppe und der Unterschied zeichnet sich in den ersten 48 Stunden am deutlichsten ab. Es gab keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Nebenwirkungen und es wurde keine Atemdepression beschrieben.

### **3.4 Fentanyl TTS in den 2010ern**

#### **3.4.1 The Effectiveness of Transdermal Opioid in the Management Multiple Rib Fractures: Randomized Clinical Trial**

In dieser randomisierten, prospektiven Studie von Solak et al. (34) aus dem Jahr 2013 wurde die Wirksamkeit von transdermalem Fentanyl als zusätzliche Schmerzmedikation bei Serienrippenfrakturen untersucht.

#### Methodik:

Eingeschlossen wurden 45 Patient\*innen, die eine Fraktur von drei oder mehr Rippen aufwiesen. Sie wurden in drei Gruppen zu je 15 Teilnehmer\*innen aufgeteilt. Alle Gruppen erhielten als Schmerztherapie eine Nervenblockade der jeweiligen Interkostalnerven sowie viermal täglich 500mg Paracetamol für fünf Tage. Die erste

Gruppe (IMO) erhielt als zusätzliche Schmerzmedikation viermal täglich 40mg Pethidin HCl intramuskulär, die zweite Gruppe (IVPCA) erhielt eine intravenöse PCA mit 5 µg/mL Fentanyl und die dritte Gruppe (TTS) erhielt ein 50 µg/h Fentanyl-TTS. Mittels VAS wurden die Schmerzintensität in Ruhe und in Bewegung über fünf Tage beurteilt. Die Sedierungstiefe wurde mittels RSS und Blutgasanalysen ermittelt.

#### Ergebnisse:

Die VAS-Werte unterschieden sich vor Therapieeinleitung nicht signifikant zwischen den Gruppen, sanken aber in allen drei Gruppen nach Applikation der Schmerztherapie. Die IMO-Gruppe hatte in Ruhe über die gesamten fünf Tage der Studie statistisch nicht signifikant höhere VAS-Werte als die anderen zwei Gruppen. In der TTS-Gruppe sank der VAS in Ruhe am ersten Tag unter 3, in der IVPCA-Gruppe am zweiten Tag und in der IMO-Gruppe am fünften Tag. Der durchschnittliche VAS in Bewegung war in der IMO-Gruppe an allen fünf Tagen signifikant höher als in den anderen zwei Gruppen, unterschied sich jedoch nicht zwischen TTS und IVPCA. In der TTS-Gruppe war der durchschnittliche VAS in Bewegung ab dem dritten Tag unter 3, in der IVPCA-Gruppe ab dem vierten Tag und in der IMO-Gruppe lag er auch am fünften Tag noch über 3. Bezüglich RSS, Blutdruck, Puls, Atemfrequenz, pH-Wert, Sauerstoffsättigung und CO<sub>2</sub>-Partialdruck gab es keine signifikanten Unterschiede. Lediglich der O<sub>2</sub>-Partialdruck war im Durchschnitt über die fünf Tage in der IVPCA-Gruppe höher als in den anderen Gruppen.

### **3.4.2 Transdermal fentanyl patch for postoperative analgesia in total knee arthroplasty: a randomized double-blind controlled trial**

In dieser Studie (35), welche 2014 in einem Krankenhaus in Bangkok durchgeführt wurde, wurde die Effektivität und Sicherheit eines 50 µg/h Fentanyl-TTS im Rahmen von Knie Totalendoprothesen untersucht.

#### Methodik:

Es handelt sich um eine prospektive, randomisierte und doppelblinde Studie. Es wurden 40 Patient\*innen eingeschlossen und in zwei Gruppen randomisiert. Gruppe T erhielt 10-12 Stunden vor Operationsbeginn ein Fentanyl-TTS, Gruppe P erhielt zum gleichen Zeitpunkt ein Placebo-TTS. Beide Gruppen wurden nach der Operation regelmäßig visitiert und der Verbrauch an Bedarfsmedikation (Morphin

über PCA), die Schmerzen auf einer NRS, der respiratorische Status sowie eventuelle Nebenwirkungen wurden dokumentiert. Die TTS wurden 48 Stunden nach der Operation entfernt.

#### Ergebnisse:

In den ersten 24 Stunden nach der Operation war der Morphin-Verbrauch der T-Gruppe mit einem Durchschnitt von  $15,40\text{mg} \pm 12,65\text{ mg}$  signifikant geringer als jener in der P-Gruppe ( $33,60\text{mg} \pm 19,06$ ). Auch nach 48 Stunden gab es einen signifikanten Unterschied ( $24,90\text{mg} \pm 20,11\text{ mg}$  vs.  $57,80\text{mg} \pm 28,70\text{mg}$ ). Die Werte auf der NRS waren sowohl in Ruhe ( $2,73 \pm 1,95$  in der T-Gruppe vs.  $4,64 \pm 1,60$  in der P-Gruppe) als auch in Bewegung ( $4,39 \pm 2,37$  in der T-Gruppe vs.  $6,42 \pm 1,40$  in der P-Gruppe) in der T-Gruppe signifikant geringer. Die Sedierungstiefe unterschied sich nicht signifikant zwischen den zwei Gruppen. Übelkeit und Erbrechen traten in der T-Gruppe um 29% und damit statistisch signifikant häufiger auf. Es kam zu keiner Atemdepression.

### **3.4.3 Postoperative pain management with transdermal fentanyl after forefoot surgery: a randomized, placebo-controlled study**

Merivirta et al. ermittelten in dieser Studie aus dem Jahr 2015 (36) die Effektivität und Sicherheit von transdermalem Fentanyl als zusätzliche postoperative Schmerzmedikation nach Vorfuß-Operationen. Es handelt sich um eine prospektive, randomisierte, doppelblinde und Placebo-kontrollierte Studie aus Finnland.

#### Methodik:

Rekrutiert wurden 60 Patient\*innen, welche am Vorfuß operiert wurden. Eine Stunde vor Operationsbeginn bekamen die Patient\*innen entweder ein TTS mit einer Konzentration von  $12\text{ }\mu\text{g/h}$  oder ein Placebo-TTS. Als weitere Schmerzmedikation wurden Paracetamol und Ibuprofen verwendet. Im Falle von sehr starken Schmerzen wurde schnell wirksames Oxycodon als Bedarfsmedikation oral verabreicht. Gemessen und dokumentiert wurden die benötigte Menge an Oxycodon sowie die Schmerzen mittels NRS. Zudem wurden alle aufgetretenen Nebenwirkungen untersucht.

#### Ergebnisse:

In beiden Gruppen war der Oxycodon-Bedarf niedrig. Die mediane Dosis betrug in beiden Gruppen  $10\text{ mg}$  (Spannweite  $0\text{-}50\text{ mg}$ ) am Tag der Operation und  $0\text{ mg}$

(Spannweite 0-35 mg) in den Folgetagen und unterschied sich somit nicht voneinander. Der mediane Gesamtbedarf in der Fentanyl-Gruppe betrug 10 mg (0-105 mg) und jener in der Placebo-Gruppe 20 mg (0-70 mg), dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant. Auch die angegebenen Schmerzen unterschieden sich mit einem Median von 3,5 (0-7) in der Fentanyl-Gruppe und 5 (1-8) in der Placebo-Gruppe nicht signifikant zwischen den Gruppen. Auch bei den Nebenwirkungen kam es zu keinen statistisch signifikanten Unterschieden.

#### **3.4.4 Is the transdermal fentanyl patch an efficient way to achieve acute postoperative pain control?: A randomized controlled trial**

Diese Studie von Jang et al. Aus dem Jahr 2018 (37) vergleicht die Konzentration von transdermal appliziertem Fentanyl einer Dosis von 25 µg/h mit einer intravenösen Infusion der gleichen Konzentration.

##### Methodik:

Für die Studie wurden insgesamt 60 Patient\*innen rekrutiert, bei welchen eine laparoskopische Cholezystektomie bevorstand. Die Teilnehmer\*innen wurden in zwei Gruppen randomisiert und doppelt verblindet. Die Untersuchungsgruppe bekam 14 Stunden vor der Operation ein Fentanyl-TTS mit einer Konzentration von 25 µg/h, die Kontrollgruppe erhielt ein Placebo-TTS. Im Aufwachraum erhielt die Placebo-Gruppe eine Fentanyl-Infusion einer Konzentration von 25 µg/h, die Fentanyl-TTS Gruppe erhielt eine physiologische Kochsalzlösung. Gemessen wurden einerseits die postoperativen Fentanylkonzentrationen, andererseits wurden die Schmerzen beim Husten mittels NRS notiert sowie eventuelle unerwünschte Nebenwirkungen. Die TTS wurden nach 48 Stunden entfernt.

##### Ergebnisse:

Die höchste Fentanyl-Konzentration in der TTS-Gruppe betrug  $3.27 \pm 0.34 \text{ ng/mL}$  und trat nach einer Stunde postoperativ auf. In der i.v.-Gruppe betrug sie  $2.9 \pm 0.42 \text{ ng/mL}$  nach 24 Stunden. Nach 1, 6 und 12 Stunden war die Konzentration in der TTS-Gruppe signifikant höher als in der i.v.-Gruppe. Der Bedarf an zusätzlichen Schmerzmitteln, sowie die postoperativen NRS-Werte unterschieden sich nicht signifikant. Bezüglich der Nebenwirkungen gab es keine signifikanten Unterschiede und in keiner der beiden Gruppen kam es zu Atemdepression (definiert durch eine Sauerstoffsättigung von  $<90\%$ ).

### 3.5 Buprenorphin TTS

Neben Fentanyl als Wirkstoff existieren seit einigen Jahren zudem auch TTS mit Buprenorphin. Die Datenlage ist hierbei noch nicht gleich umfangreich wie jene von Fentanyl-TTS.

#### 3.5.1 Transdermal buprenorphine for postoperative pain control in gynecological surgery: a prospective randomized study

Diese italienische Studie (38) aus dem Jahr 2012 untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von transdermalemem Buprenorphin in drei verschiedenen Dosierungen.

##### Methodik:

Es wurden 45 Patientinnen eingeschlossen, welchen eine offene Hysterektomie oder Myomektomie bevorstand. Die Patientinnen wurden doppelblind in drei gleich große Gruppen randomisiert. 12 Stunden vor Operationsbeginn erhielten sie ein Buprenorphin TTS einer Konzentration von 17,5 µg/h (Gruppe A), 35 µg/h (Gruppe B) oder 52,5 µg/h (Gruppe C). Postoperativ stand als Schmerzmittel entweder Morphin i.v. oder Ketorolac i.v. zur Verfügung. Die Schmerzintensität wurde in Ruhe und in Bewegung mittels NRS ermittelt.

##### Ergebnisse:

In allen drei Gruppen sank die Schmerzintensität in den ersten neun postoperativen Stunden sowohl in Ruhe als auch in Bewegung ohne signifikanten Unterschied zwischen den drei Gruppen. Auch in den weiteren 72 Stunden kam es zu keinem signifikanten Unterschied der NRS Werte zwischen den drei Gruppen. Die Trends der Werte in Ruhe (sNRS) und in Bewegung (dNRS) sind in Abbildung 8 zu sehen. Bezüglich des benötigten Morphinbedarfs beschreiben die Autor\*innen eine inverse Korrelation zwischen der Buprenorphin-

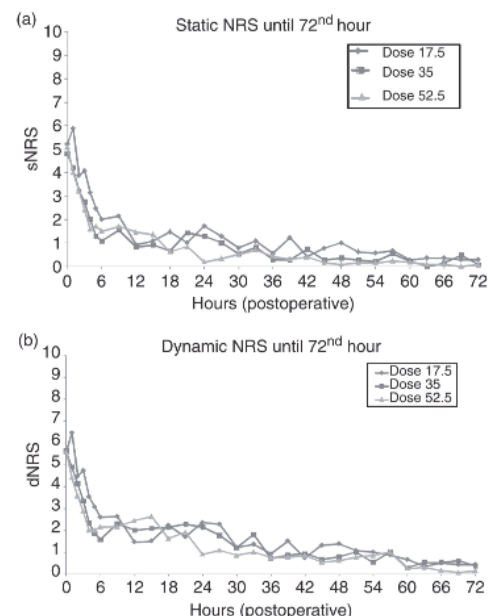


Abbildung 8: Verlauf von sNRS und dNRS (38)

Konzentration und dem Morphinbedarf. Die Korrelation bleibt bestehen, wenn die verabreichte Dosis an das Körpergewicht angepasst wird. Die Menge an benötigtem Morphin im Aufwachraum betrug in Gruppe A  $7.2 \pm 4.6$  mg, in Gruppe B  $5.3 \pm 3.0$  mg

und in Gruppe C  $4.4 \pm 2.8$  mg. Dieselbe Korrelation trat auch bei der zugeführten Menge an Ketorolac auf. Die zur Schmerzfreiheit benötigten Dosen an Ketorolac zwischen der 7. und 72. postoperativen Stunde betragen  $57.9 \pm 70.8$  mg in Gruppe A,  $30 \pm 43.8$  mg in Gruppe B und  $14.1 \pm 18.3$  mg in Gruppe C. PONV trat häufiger auf, wenn eine größere Menge an Morphin gebraucht wurde, somit seltener bei höheren Buprenorphin-TTS Dosen. Es gab keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Sedierungstiefe zwischen den drei Gruppen (durchschnittlicher Sedierungs-Score: 2,06 für Gruppe A, 1,17 für Gruppe B und 1,40 für Gruppe C). Es kam zu keiner Atemdepression und zu keiner signifikanten Hypotension.

### **3.5.2 Efficacy of transdermal buprenorphine patch on post-operative pain relief after elective spinal instrumentation surgery**

Diese prospektive, indische Studie (39) aus dem Jahr 2017 untersucht die Effektivität und Sicherheit von transdermalemem Buprenorphin nach Operationen an der Wirbelsäule. Sie wurde monozentrisch, randomisiert und doppelblind durchgeführt.

#### Methodik:

Es wurden 70 Patient\*innen eingeschlossen und in zwei gleich große Gruppen randomisiert. Alle erhielten 24 Stunden präoperativ entweder ein  $10 \mu\text{g/h}$  Buprenorphin-TTS (TDB-Gruppe) oder ein Placebo-TTS (TDP-Gruppe). Die postoperative Schmerztherapie war in beiden Gruppen gleich. Bedarfsmedikation war Tramadol. Primärer Endpunkt war die Zeit bis zum ersten Verabreichen von Tramadol. Zudem wurden die Vitalparameter, der Sedierungsgrad mittels RSS, die Schmerzen mittels VAS und das Vorhandensein von Übelkeit und/oder Erbrechen notiert und statistisch ausgewertet.

#### Ergebnisse:

In der TDP-Gruppe war der Zeitraum bis zur ersten Tramadol-Gabe mit  $54,0 \pm 0,68$  min signifikant kürzer als jener in der TDB-Gruppe ( $708,0 \pm 6,98$  min). Kein\*e Patient\*in der TDB-Gruppe benötigte intraoperativ Fentanyl zur Kontrolle der hämodynamischen Parameter, während dies bei 60% der Patient\*innen in der TDP-Gruppe der Fall war. Auch postoperativ benötigte die TDP-Gruppe signifikant mehr Schmerzmittel als die TDB-Gruppe. Der VAS war in der TDB-Gruppe durchgehend signifikant geringer als jener in der TDP-Gruppe. Die postoperative Herzfrequenz sowie der systolische und diastolische Blutdruck war in der TDB-Gruppe signifikant

geringer als in der TDP-Gruppe, gleichzeitig kam es weder zu Hypoxie oder Atemdepression noch zu einer signifikanten Bradykardie oder Hypotension. In der TDP-Gruppe klagten drei Patient\*innen über Übelkeit, in der TDB-Gruppe keine\*r.

### **3.5.3 Safety and efficacy of transdermal buprenorphine versus oral tramadol for the treatment of post-operative pain following surgery for fracture neck of femur: A prospective, randomised clinical study**

Diese ebenfalls in Indien durchgeführte Studie (40) von 2017 vergleicht die Wirksamkeit von transdermalem Buprenorphin mit oralem Tramadol im perioperativen Setting.

#### Methodik:

Es wurden 50 Patient\*innen rekrutiert, welchen eine Operation des proximalen Femurs bevorstand. Sie wurden in 2 Gruppen randomisiert. Gruppe TDB erhielt einen Tag vor der Operation ein Buprenorphin-TTS einer Konzentration von 10 µg/h. Gruppe OT erhielt dreimal täglich 50mg Tramadol p.o. Die Operation wurde in Spinalanästhesie durchgeführt. Schmerzen wurden mittels VAS erhoben. Bedarfsmedikation waren Diclofenac und Paracetamol. Pethidin wurde verabreicht, wenn diese Wirkstoffe keine ausreichende Analgesie erzielen konnten. Zudem wurden Nebenwirkungen und die Zufriedenheit der Patient\*innen mit der Schmerztherapie erhoben.

#### Ergebnisse:

Schmerzen in Ruhe und in Bewegung waren über den gesamten Beobachtungszeitraum von 7 Tagen in der TDB statistisch nicht signifikant geringer als in der OT-Gruppe. In der OT-Gruppe benötigten alle Teilnehmer\*innen weitere Schmerzmittel, in der TDB-Gruppe lediglich 68%, was signifikant geringer war. Die Gesamtzahl an benötigten Diclofenac-Tabletten war in der TDB-Gruppe geringer. Allgemein waren Nebenwirkungen in der TDB-Gruppe seltener und das Auftreten von PONV in der OT-Gruppe war statistisch signifikant häufiger. In keiner Gruppe kam es zum Auftreten einer Atemdepression. Die Zufriedenheit auf einer Skala von 0-100 war in der TDB-Gruppe mit 79±8 signifikant höher als in der OT-Gruppe (66±11).

## 4 Diskussion

### 4.1 Auswirkungen auf die Serum-Fentanylkonzentration

Nach Einführung von Fentanyl-TTS beschäftigten sich einige Studien mit der Konzentration des Fentanyls im Serum, da es hierzu zu diesem Zeitpunkt nur sehr wenig Daten gab.

Duthie et al. wiesen nach, dass intravenöses Fentanyl der gleichen Konzentration (100 µg/h) nach vier Stunden eine höhere Konzentration erreicht als transdermal appliziertes. Interessanterweise zeigte diese Studie zudem, dass die Serumkonzentration nach 24 Stunden nicht nur von der Menge an appliziertem Fentanyl abhängt, sondern dass anscheinend andere, nicht genauer beschriebene, Faktoren einen größeren Einfluss hierauf haben könnten. (19)

Holley und v. Steennis zeigten in ihrer Studie, dass die Serumkonzentration von Fentanyl mit höherer i.v. Dosis steigt und dass mit einem 100 µg/h Fentanyl-TTS die höchste Konzentration erreicht werden kann. Diese sind sogar höher als bei intravenöser Gabe einer höheren Konzentration (125 µg/h) an Fentanyl. Diese Unterschiede waren jedoch statistisch nicht signifikant und traten bei einem relativ kleinen Patientenkollektiv auf. (21)

V. Bormann et al. beschrieben in ihrer Studie bei Verwendung eines 75 µg/h TTS ein Maximum des Serum-Fentanylspiegels nach 24 Stunden. Die Maximalwerte variierten hierbei zwischen 0,95 und 1,68 ng/ml. (22)

In der Studie von Varvel et al. wurde beschrieben, dass sich nach intravenöser Gabe sowohl der Anstieg als auch die Abnahme der Fentanylkonzentration im Serum wesentlich schneller ereignen als nach transdermaler Gabe. (23)

Miguel et al. zeigten, dass sich die maximale Fentanylkonzentration, nach Applikation eines 70-80 µg/h bzw. 90-100 µg/h Fentanyl-TTS, in den ersten 24 Stunden nicht signifikant voneinander unterschied. (29)

Die aktuellste Studie, welche die Serumkonzentrationen exakt auswertete ist jene von Jang et al. Hier tritt die höchste Fentanyl-Konzentration in der TTS-Gruppe auf und auch 1, 6 und 12 Stunden nach der Operation sind die Konzentrationen nach transdermaler Gabe signifikant höher als nach intravenöser Gabe. (37)

## **4.2 Einfluss auf den postoperativen Schmerzmittelbedarf**

In den meisten Studien wurde der postoperative Schmerzmittelbedarf als Maß dafür genommen, wie gut die Analgesie wirkt. Die Wahl der verwendeten Substanzen war hier sehr unterschiedlich und bestand für eine bessere Übersichtlichkeit und Reproduzierbarkeit meist aus einem Wirkstoff einer definierten Applikationsart. Das Ziel der suffizienten Analgesie (z.B. NRS <4) wurde nur in wenigen Studien explizit genannt. In den restlichen Studien wurden patient\*innenkontrollierte Pumpsysteme verwendet oder die Bedarfsmedikation wurde rein auf Wunsch der Patient\*innen verabreicht. In diesen Fällen bleibt unklar, welches Therapieziel mit den Patient\*innen besprochen wurde. Innerhalb der einzelnen Studien wurde jedoch immer das gleiche Ziel angestrebt, egal ob in den Verum- oder Placebogruppen.

In der deutschen Studie von v. Bormann et al. wurde als Schmerzmittel Pethidin verwendet. Hier zeigte sich ab vier Stunden nach Operationsende ein signifikant geringerer Schmerzmittelverbrauch in der Verumgruppe (75 µg/h Fentanyl-TTS) gegenüber der Kontrollgruppe. Zudem benötigten 9 Teilnehmer\*innen der Verumgruppe keine weitere postoperative Schmerzmedikation, was in der Placebogruppe nur bei einem Patienten der Fall war. (22)

Rowbotham et al. verwendeten Morphin als Bedarfsschmerzmedikation. Hier war der Bedarf an Morphin zu jedem Messzeitpunkt in der Verumgruppe signifikant geringer als in der Placebogruppe, was auch für die 24 Stunden nach Entfernung des TTS gilt. (20)

Sevarino et al. erreichten Anfang der 1990er keine derart eindeutigen Ergebnisse. In ihrer Studie unterschied sich der Schmerzmittelbedarf zwischen der Placebo-Gruppe und der niedrig-dosierten Fentanyl-TTS Gruppe (25 µg/h) nicht signifikant. 32 bzw. 40 Stunden nach Applikation war er jedoch in der hoch-dosierten Fentanyl-Gruppe (50 µg/h) signifikant geringer als in der Placebo-Gruppe. Zudem war der Bedarf in allen weiteren Zeiträumen in dieser Gruppe ebenfalls geringer, jedoch nicht statistisch signifikant. (25) Dies zeigt, dass die Konzentration der verwendeten TTS ein wichtiger Einflussfaktor sein könnte.

Auch Sandler et al. kommen auf ähnliche Ergebnisse. Sowohl im Aufwachraum als auch auf der Normalstation, war der Morphin-Bedarf nach Applikation von Fentanyl-TTS signifikant geringer als in der Placebo-Gruppe. Jedoch war der Verbrauch in der höher dosierten Fentanyl-Gruppe (75 µg/h) nur minimal geringer als in der niedriger dosierten Gruppe (50 µg/h). (26)

Die postoperative Analgesie bestand bei Kilbride et al. aus der Kombination von intramuskulärem Pethidin und oralem Propoxyphen. Durch Verwendung eines Fentanyl-TTS mit einer Dosierung von 50 µg/h konnte der Gesamtbedarf an beiden Wirkstoffen signifikant verringert werden. (27)

Bei Broome et al. kam es nach Applikation eines 75 µg/h Fentanyl-TTS ebenfalls zu einem signifikant geringeren Morphinbedarf in den ersten 24 Stunden nach Applikation, sowohl im Vergleich mit der Placebo-Gruppe als auch mit der 25 µg/h Fentanyl-TTS-Gruppe. Die mittlere Dosierung von 50 µg/h erreichte ebenfalls eine Morphinreduktion, jedoch keine statistisch signifikante. Zudem benötigten mehr Patient\*innen auch nach 24 Stunden weiterhin intramuskuläres Morphin, je niedriger die Fentanyl-Konzentration der TTS war. (28)

Auch bei Miguel et al. kam es zu einem signifikant höheren Morphinbedarf in der Placebo-Gruppe als in den beiden Fentanyl-Gruppen (70-80 µg/h bzw. 90-100 µg/h), wobei der Unterschied zwischen den Fentanyl-Gruppen statistisch nicht signifikant ist. (29)

Bülow et al. verglichen ein 100 µg/h Fentanyl-TTS mit einem Placebo System und präsentierten ebenfalls einen deutlich geringeren gesamten Morphinbedarf. (30)

Auch bei Verwendung von anderen Wirkstoffen zeigen sich ähnliche Ergebnisse. So zeigten Reinhart et al., dass bei Applikation eines Fentanyl-TTS nach einem Schema, welches das Körpergewicht berücksichtigt, der gesamte Bedarf an intramuskulärem Ketorolac innerhalb der ersten 36 postoperativen Stunden im Durchschnitt signifikant geringer war. (31)

Die Gruppe um Stevens et al., welche transdermales Fentanyl (50 µg/h) bei akuten Pankreatitiden untersuchte, zeigte, dass es keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Verbrauchs an intramuskulärem Pethidin im Vergleich zu einem Placebo-TTS gab. (32)

In einer indischen Studie wurde gezeigt, dass die Kombination aus transdermalem Fentanyl (25 µg/h) und peroral verabreichtem Gabapentin den Bedarf an intravenösem Diclofenac sowohl in den ersten zwei Stunden nach einer Maxilla-Operation als auch in den folgenden sieben Tagen signifikant verringerte. Zudem benötigten die Patient\*innen der Interventionsgruppe die Schmerzmedikation signifikant später als jene der Kontrollgruppe. (33) In diesem Fall muss überlegt werden, ob es sinnvoll und zeitgemäß ist zusätzlich Opioide zu verabreichen, um den Bedarf an Nicht-Opoiden zu reduzieren.

Eine in Bangkok durchgeführte Studie beschreibt, verglichen mit der Kontrollgruppe, einen halb so großen Bedarf an Morphin nach Knie-Totalendoprothesen sowohl 24 als auch 48 Stunden nach der Operation, welcher durch Anbringen eines 50 µg/h Fentanyl-TTS erreicht wurde. (35)

Der Bedarf an postoperativem Oxycodon nach Vorfuß-Operationen unterschied sich in der 2015 von Merivirta et al. durchgeführten Studie nicht signifikant zwischen der Fentanyl-TTS- (25 µg/h) und der Placebo-TTS-Gruppe. (36)

Jang et al., die transdermales mit intravenösem Fentanyl der gleichen Konzentration (25 µg/h) verglichen, beschreiben keinen signifikanten Unterschied bezüglich der benötigten Schmerzmedikation nach laparoskopischen Cholezystektomien. In dieser Studie wurde ein Wert auf der NRS unter 4 angestrebt. (37)

In einer italienischen Studie, welche 2012 die Wirksamkeit von transdermalem Buprenorphin verschiedener Konzentrationen nach gynäkologischen Eingriffen verglich, wurde gezeigt, dass sowohl der Morphinbedarf als auch der Ketorolacbedarf sank, je höher die Konzentration des Buprenorphin-TTS war. Die Bedarfsmedikation wurde verabreicht, wenn der NRS-Wert größer 4 war. (38)

Niyogi et al. zeigten, dass der Schmerzmittelbedarf sowohl intraoperativ als auch postoperativ signifikant gesenkt werden kann, wenn ein Buprenorphin-TTS (10 µg/h) 24 Stunden vor der Operation angebracht wird. In dieser Studie wurde die Bedarfsmedikation ab einem VAS-Wert von 30 verabreicht. (39)

Transdermales Buprenorphin (10 µg/h) kann auch verglichen mit oralem Tramadol den postoperativen Schmerzmittelbedarf signifikant verringern, wie Desai et al. 2017 in ihrer Studie zeigten. Die Bedarfsmedikation wurde hierbei ab einem NRS-Wert von 4 eingenommen. (40)

### **4.3 Vergleich des Schmerzempfindens**

In den Studien wurde zur Schmerzbefragung die VAS oder die NRS verwendet, um den empfundenen Schmerz vergleichen zu können. Um verlässlichere Ergebnisse zu erlangen, wurde zudem häufig der Schmerz in Ruhe mit dem Schmerz in Bewegung verglichen.

Bereits in den ersten Studien konnten signifikant geringere NRS-Werte durch transdermales Fentanyl ermittelt werden. So beschreiben Rowbotham et al. 1989 geringere NRS-Werte über den gesamten Beobachtungszeitraum. (20) Auch im

Zuge einer weiteren Studien aus den 1980er Jahren konnte eine Verringerung der Schmerzintensität durch transdermales Fentanyl gezeigt werden. (22)

In der Studie von Plezia et al. aus dem Jahr 1989 konnte kein Zusammenhang zwischen transdermaletem Fentanyl und der Schmerzintensität gefunden werden. (24)

Sevarino et al. gelangten 1992 nicht zu ganz eindeutigen Ergebnissen. Nach 24 Stunden konnte ein signifikant geringerer VAS-Wert mit einem 50 µg/h Fentanyl-TTS erreicht werden, während zu allen anderen Zeitpunkten bzw. mit niedriger dosiertem Fentanyl keine signifikanten Unterschiede ausgemacht werden konnten. (25)

Mit einem 75 µg/h Fentanyl-TTS konnten 1994 statistisch signifikant geringere VAS-Werte in Ruhe und in Bewegung erreicht werden, was mit der geringeren Konzentration von 50 µg/h in derselben Studie nicht erzielt werden konnte. (26)

Auch in weiteren Studien aus den 1990er Jahren, die den postoperativen Schmerzverlauf untersuchten, konnte zumindest über einen gewissen Zeitraum eine statistisch signifikante Reduktion der VAS-Werte durch Verwendung eines Fentanyl-TTS erreicht werden, sofern die Konzentration 50 µg/h oder mehr betrug. (27) (28) (29) (30) (31)

Bei der Behandlung der akuten Pankreatitis waren nach Anfluten des Fentanyls die VAS-Werte nach 45 und nach 60 Stunden signifikant geringer als in der Placebogruppe, was im weiteren Verlauf zu einem signifikant kürzeren Krankenhausaufenthalt führte. (32)

Die kombinierte Gabapentin und Fentanyl-TTS-Gabe nach Tumorexzisionen an der Maxilla konnte, über den gesamten Beobachtungszeitraum von sieben Tagen, die durchschnittlichen VAS-Werte der Teilnehmer\*innen signifikant senken. Der Effekt war in den ersten 48 Stunden am größten. (33)

Die Schmerzintensität in Ruhe und in Bewegung konnte bei Serienrippenfrakturen mit transdermaletem Fentanyl (50 µg/h), im Vergleich zu i.m. Pethidin und einer i.v. PCA mit Fentanyl, am schnellsten unter einen VAS-Wert von 3 gesenkt werden. Zudem war der VAS-Wert in Bewegung an allen Tagen signifikant geringer als in der Pethidin-Gruppe. (34)

In einer in Bangkok durchgeführten Studie, konnte durch ein 50 µg/h Fentanyl-TTS die Schmerzintensität nach dem Einsatz von Knie-Totalendoprothesen sowohl in

Ruhe als auch in Bewegung, im Vergleich zu einem Placebo-TTS, signifikant verringert werden. (35)

In einem ebenfalls orthopädischen Patient\*innenkollektiv konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich der Schmerzintensität nach Vorfußoperationen gezeigt werden, wenn eine Stunde vor Operationsbeginn ein 12 µg/h Fentanyl-TTS appliziert wurde. (36)

Bei laparoskopischen Cholezystektomien konnte im direkten Vergleich von transdermalemem mit intravenösem Fentanyl der gleichen Konzentration (25 µg/h) kein signifikanter Unterschied bezüglich der postoperativen NRS-Werte nachgewiesen werden. (37)

Der Vergleich von Buprenorphin-TTS verschiedener Konzentrationen zeigte keinen signifikanten Unterschied im Hinblick auf die NRS-Werte in Ruhe oder in Bewegung nach gynäkologischen Eingriffen. Jedoch kam es in allen Gruppen zu einer deutlichen postoperativen Schmerzreduktion über den Beobachtungszeitraum von 72 Stunden. (38)

Bei Applikation eines 10 µg/h Buprenorphin-TTS, 24 Stunden vor einer Wirbelsäulenoperation, konnte die mittels VAS gemessene Schmerzintensität über den gesamten Beobachtungszeitraum von 48 Stunden signifikant verringert werden. (39)

In einer weiteren Studie wird eine Verringerung der Schmerzintensität in Ruhe und in Bewegung nach Operationen des proximalen Femurs beschrieben, welche jedoch statistisch nicht signifikant war. Es wurde ein 10 µg/h Buprenorphin-TTS mit oralem Tramadol verglichen, der Beobachtungszeitraum betrug sieben Tage. (40)

#### ***4.4 Einfluss auf die Atemfrequenz und Auftreten von Atemdepression***

Das Auftreten einer Atemdepression ist bei der Verwendung von opioidhaltigen TTS die gravierendste und gefürchtetste Nebenwirkung, weshalb beinahe jede Studie diese gesondert von anderen Nebenwirkungen untersuchte. Atemdepression wird nicht immer gleich definiert. Zumeist wurde ein Ereignis als Atemdepression beschrieben, wenn die Atemfrequenz für 5 Minuten oder länger unter 8/min lag.

In einer der ersten Studien wurden zwei Patient\*innen aus der Studie ausgeschlossen, da sie im Schlaf eine Atemfrequenz von unter 8/min aufwiesen, nachdem sie ein 100 µg/h Fentanyl-TTS und zu Operationsbeginn einen 200 µg

Fentanyl-Bolus i.v. bekommen hatten. Die Fentanyl-Konzentrationen lagen zum Zeitpunkt des Ausschlusses bei 2,8 bzw. 2,9 ng/ml. (19)

Auch in einer weiteren Studie aus den 1980er Jahren wurde eine Patientin aufgrund einer Atemdepression von der Studie ausgeschlossen. Sie hatte präoperativ ein 75 µg/h Fentanyl-TTS erhalten. Auf die Umstände der Nebenwirkung und die daraus resultierende Konsequenz wird weiters nicht näher eingegangen. (22)

In einer Studie aus den späten 1980er Jahren kommt es nach Applikation eines 100 µg/h Fentanyl-TTS zu einer signifikant geringeren Atemfrequenz, welche jedoch nicht pathologisch ist. Bezüglich der Blutgasanalyse fielen keine signifikanten Unterschiede im Vergleich mit der Placebo-Gruppe auf. (20)

In der Studie von Plezia et al. kam es im Aufwachraum bei einem Patienten, welchem ein 75 µg/h Fentanyl-TTS sowie 30 mg Morphin bei Narkosebeginn verabreicht worden waren, zu einer Atemfrequenz von 6/min, weshalb er zur Antagonisierung der Opioiden Naloxon bekam, woraufhin sich die Atemfrequenz besserte und er nicht aus der Studie ausgeschlossen wurde. (24)

Bei Sevarino et al. kam es bei Verwendung eines 25 µg/h Fentanyl-TTS zu zwei Fällen von Atemdepression und bei Verwendung des 50 µg/h Fentanyl-TTS zu drei Fällen, von denen eine Patientin mit Naloxon antagonisiert werden musste. (25)

Von Sandler et al., welche ein kontinuierliches Monitoring der Atmung mittels Plethysmografie durchführten, wird beschrieben, dass sechs Personen nach Applikation eines 75 µg/h Fentanyl-TTS und drei Personen nach Applikation eines 50 µg/h Fentanyl-TTS eine schwerwiegende Atemdepression aufwiesen und deshalb von der Studie exkludiert wurden. Zudem kam es in der 75 µg/h Gruppe zu signifikant mehr Apnoen und Slow-Respiratory-Rate-Intervallen ( $AF < 8/\text{min}$ ) als in der Placebo-Gruppe. Bei fünf Patientinnen musste aufgrund einer Atemdepression Naloxon verabreicht werden. (26)

In einer weiteren Studie nahm die Atemfrequenz zwar ab, je höher die applizierte Fentanyl-Dosis war, jedoch fiel sie nie unter 8/min. (28)

Bei Miguel et al. kam es sowohl bei Verwendung von Placebo-TTS als auch bei Verwendung von Fentanyl-TTS (70-80 µg/h bzw. 90-100 µg/h) zur Atemdepression. Diese traten bei der höheren Dosis signifikant häufiger und bei der niedrigeren Dosis nicht signifikant häufiger auf. (29)

Bei der transkutanen Messung des  $\text{CO}_2$ -Gehalts des Blutes kann es ab 11 Stunden nach Applikation eines 100 µg/h Fentanyl-TTS zu einer höheren Konzentration im

Blut kommen, welche bei Bülow et al. ab der 23. Postoperativen Stunde signifikant erhöht war. Zudem kam es im Vergleich mit Placebo-TTS zu mehr bradypnoeischen Episoden. (30)

Bei Verwendung eines Fentanyl-TTS mit gewichtsadaptierter Konzentration kann es im Vergleich zu einem Placebo-TTS zu einer geringeren Atemfrequenz kommen, welche jedoch im physiologischen Bereich liegt. Auch der Puls kann signifikant sinken. Beides geht bei Reinhart et al. jedoch nicht mit einer Verringerung der Sauerstoffsättigung einher. (31)

Die Applikation eines Fentanyl-TTS führt in einigen anderen Studien zu keinem statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der Atemfrequenz und zu keiner Atemdepression, ungeachtet der verwendeten Konzentrationen. (23) (27) (32) (33) (34) (35) (36) (37)

In keiner der untersuchten Studien, in welchen ein Buprenorphin-TTS verwendet wurde, kam es zu einem signifikanten Unterschied bezüglich der Atemfrequenz oder zum Auftreten einer Atemdepression. (38) (39) (40)

## **4.5 Häufigkeit von anderen Nebenwirkungen**

### **4.5.1 Kardiovaskuläre Nebenwirkungen**

Nebenwirkungen auf das kardiovaskuläre System, wie Hypotension oder Bradykardie, werden nicht in allen Studien explizit genannt bzw. beobachtet. (19) (20) (21) (22) (23) (25) (26) (27) (28) (29) (30) (32) (33) (35) (36) (37) (40)

In den meisten untersuchten Studien, die detaillierter auf das kardiovaskuläre Nebenwirkungsprofil eingingen, kam es zu keinem signifikanten Unterschied bezüglich der Herzfrequenz und des Blutdrucks. (24) (34) (38)

Reinhart et al. beschreiben 1997, nach präoperativer Applikation eines Fentanyl-TTS mit gewichtsadaptierter Konzentration, eine signifikant geringere Herzfrequenz, welche jedoch durchgehend um 75 bpm liegt, weshalb die Herzfrequenz in der Placebo-Gruppe als erhöht interpretiert werden kann. Bezüglich des Blutdrucks gibt es hier keinen signifikanten Unterschied. (31)

Bei Verwendung eines 10 µg/h Buprenorphin-TTS wird ebenfalls eine signifikant geringere Herzfrequenz und ein signifikant geringerer systolischer und diastolischer Blutdruck beschrieben. Jedoch kam es auch hier weder zu Bradykardien noch zu einer signifikanten Hypotension. (39)

#### **4.5.2 Hautreaktionen und Juckreiz**

Aufgrund der besonderen Applikationsart, kann es bei TTS zu Hautreaktionen und Juckreiz als Nebenwirkungen kommen. Da es sich hierbei um verhältnismäßig leichte Nebenwirkungen handelt, wurden diese nicht immer dokumentiert bzw. hervorgehoben. In vielen Studien konnte im Vergleich von Placebo-TTS mit Fentanyl-TTS kein Unterschied bezüglich der Häufigkeit des Auftretens von Hautreaktionen und/oder Juckreiz gezeigt werden, woraus geschlossen werden kann, dass diese Nebenwirkungen dem TTS an sich entspringen und nicht dem Wirkstoff geschuldet sind.

Vor allem in den ersten Studien zu den TTS wurde diesen Nebenwirkungen oft ein geringerer Wert beigemessen. Plezia et al. beschrieben 1989 das Auftreten von leichten Erythemen und geringem Juckreiz nach Applikation eines 75 µg/h Fentanyl-TTS. Diese Nebenwirkungen wurden jedoch als nicht sehr störend empfunden und daher wurde nicht näher darauf eingegangen. (24)

In einer Studie aus den frühen 1990ern kam es bei 13% der Patient\*innen zu Juckreiz nach Applikation eines Placebo-TTS. Nach Applikation eines 25 bzw. 50 µg/h Fentanyl-TTS klagten 9% bzw. 31% der Patient\*innen über Juckreiz. (25)

In einer Studie aus den späten 1990er Jahren trat Juckreiz nach Anwendung eines Fentanyl-TTS im perioperativen Setting signifikant häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, weshalb hier wahrscheinlich der Wirkstoff der Auslöser war. (31)

In den untersuchten Studien mit Buprenorphin als Wirkstoff kam es ebenfalls zu keinen statistisch signifikanten Unterschieden bezüglich Hautreaktionen und Juckreiz. (38) (39)

#### **4.5.3 Übelkeit und Erbrechen**

Ähnlich wie bei den oben beschriebenen Nebenwirkungen werden Übelkeit und Erbrechen in den meisten untersuchten Studien nicht gesondert hervorgehoben oder es gab keinen signifikanten Unterschied bezüglich deren Häufigkeit in den verschiedenen Gruppen. Mitverantwortlich hierfür kann sein, dass einige Studien im perioperativen Setting stattfinden und diese Nebenwirkungen hier ohnehin bekannt sind und oft geduldet werden.

Varvel et al. beschreiben 1989, dass es bei sechs von acht Patient\*innen nach Applikation eines 100 µg/h Fentanyl-TTS postoperativ zu Übelkeit kommt. Allerdings klagten vier dieser Patient\*innen bereits vor Anbringen des TTS über

Übelkeit und eine weitere Person hatte zeitgleich Kopfschmerzen aufgrund eines Risses in der Dura mater. (23)

Das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen nach gynäkologischen, operativen Eingriffen ist bei Sevarino et al. sowohl nach Applikation eines 25 µg/h Fentanyl-TTS (75% der Patientinnen) als auch nach Anbringen eines 50 µg/h Fentanyl-TTS (56%) häufiger als bei einem Placebo-TTS (48%). (25)

Nach dem Einsatz von Knie-Totalendoprothesen traten Übelkeit und Erbrechen im Vergleich zur Placebo-Gruppe signifikant häufiger auf, wenn präoperativ ein 50 µg/h Fentanyl-TTS verwendet wurde. (35)

Eine italienische Studie zeigte 2012, dass durch eine adäquate Basisanalgesie mit einem Buprenorphin-TTS der Morphin-Bedarf gesenkt werden kann, was als gleichzeitigen Effekt auch die Häufigkeit von PONV reduzierte. (38)

Bei Verwendung eines 10 µg/h Buprenorphin-TTS im perioperativen Setting, kam es bei keinem/keiner Patient\*in zu Übelkeit, jedoch kam es bei drei Patient\*innen in der Placebo-Gruppe zu postoperativer Übelkeit. (39)

In einer weiteren Studie aus 2017 kam es bei Verwendung von oralem Tramadol (3xtgl. 50 mg) als Basis-Schmerzmedikation statistisch signifikant häufiger zu PONV als bei Verwendung eines 10 µg/h Buprenorphin-TTS. Zudem beschreiben die Autor\*innen, dass es in dieser Studie in der TTS-Gruppe generell zu weniger Nebenwirkungen kam. (40)

#### **4.6 Limitationen der Literaturrecherche**

Durch gezieltes Suchen in Datenbanken und Überprüfen der Quellen einiger großer systematischer Reviews wurde versucht, möglichst viele Studien zu diesem Thema ausfindig zu machen. Allerdings kann die große Menge an Datenbanken stets dazu führen, dass einige Studien nicht gefunden wurden.

Vor allem zu Anfangszeiten der opioidhaltigen TTS war die Teilnehmer\*innenzahl der ersten klinischen Studien oftmals sehr klein, was die Aussagekraft dieser Studien teilweise limitiert. Auch die Tatsache, dass diese Systeme relativ bald nur für chronische Schmerzen zugelassen bzw. empfohlen wurden, limitiert das Angebot und die Durchführung weiterer Studien.

Die von Beginn an größte Sorge hinsichtlich der Verwendung von Opioid-TTS galt und gilt immer noch dem Auftreten von Atemdepression aufgrund eines Überschusses des jeweiligen Wirkstoffs. Da Opioide vor allem im perioperativen

Setting eine sehr große Rolle spielen, wurden die TTS in den meisten Studien mit anderen Opioiden kombiniert verwendet, was zu einem höheren Risiko der Entwicklung einer Atemdepression führen kann.

Eine weitere wichtige Limitation der meisten in dieser Arbeit untersuchten Studien ist, dass die Überwachung der Atmung in den seltensten Fällen kontinuierlich stattfand. Daher ist es möglich, dass in einigen Studien eine Atemdepression nicht erkannt oder dokumentiert wurde, was zu einer eventuellen Verzerrung der Ergebnisse beitragen könnte.

## 5 Conclusio

Der Bedarf an zusätzlicher Schmerzmedikation kann durch die Applikation eines Fentanyl- oder Buprenorphin-TTS gesenkt werden. Dieser Effekt ist zumeist stärker, bei höher dosierten TTS, aber auch niedrig dosierte TTS erreichen zum Teil ein zufriedenstellendes und statistisch signifikantes Ergebnis. Ähnlich lässt sich dies auch für das subjektive Schmerzempfinden zusammenfassen. In den meisten Studien konnte dieses durch die TTS, im Vergleich mit Placebo-TTS, verringert werden.

Diese sehr positiven Effekte gehen jedoch mit teilweise gravierenden Nebenwirkungen einher. Vor allem die Atemdepression ist beim Einsatz von opioidhaltigen TTS gefürchtet und wird in einigen Studien beschrieben. In manchen Fällen musste die Wirkung der Opiode sogar antagonisiert werden, um einer sich einstellenden Atemdepression beizukommen. Allerdings kam es in keiner der Studien zu kritischen oder lebensbedrohlichen Situationen. Andererseits wurde in vielen weiteren Studien kein Unterschied zwischen den Verum-Gruppen und den Placebogruppen hinsichtlich der Einflussnahme der opioidhaltigen TTS auf die Atmung festgestellt. Ein Faktor, der hier immer im Hinterkopf behalten werden muss, ist, dass in den meisten Studien kein kontinuierliches Atemmonitoring stattfand und die Möglichkeit besteht, dass es unbemerkt zu einer Atemdepression oder Vorstufen dieser kam. Leichtere Nebenwirkungen wie Juckreiz oder geringe Übelkeit treten in den meisten Fällen nicht gehäuft im Zusammenhang mit dem Einsatz von Opioid-TTS auf.

Da die meisten in dieser Arbeit untersuchten Studien im perioperativen Setting stattfanden, stellt sich die Frage, inwiefern die während der Narkose verabreichten Medikamente zu diesen Nebenwirkungen beigetragen haben. Beispielsweise werden standardmäßig Opiode während der Narkose sowie als Bedarfsmedikation postoperativ verwendet. Diese Kombinationen könnten einen einflussreichen Risikofaktor für die aufgetretenen Atemdepression darstellen. Zudem besteht die Möglichkeit, dass die Fentanyl-TTS vor allem in frühen Studien zu hoch dosiert wurden, da selten eine Anpassung an das reale Körpergewicht durchgeführt worden war. Außerdem wurden die TTS zum Teil kurz vor Operationsbeginn (z.B. 2h zuvor) angebracht, was als nicht ausreichend langer Zeitraum angenommen werden darf, um eine suffiziente Basisanalgesie zu gewährleisten und die oben genannte Akkumulation der Opiode begünstigen könnte.

In den Studien, in denen die TTS in Akutsituationen eingesetzt wurden, in denen starke Schmerzen zu erwarten waren, gingen positive Effekte, wie Schmerzreduktion oder die Verkürzung des Krankenhausaufenthalts, nicht mit einem erhöhten Risiko für eine Atemdepression einher. Somit könnte für zukünftige Studien mehr Aufmerksamkeit auf diese Aspekte gelegt werden.

Ebenfalls auffällig war, dass es in jenen Studien, in denen Buprenorphin als Wirkstoff verwendet wurde, zu keinen Häufungen von Atemdepression oder anderen gravierenden Nebenwirkungen kam, obwohl auch diese Studien im perioperativen Setting durchgeführt wurden. Dennoch konnte in diesen Studien der Bedarf an Schmerzmedikation gesenkt und auch die Schmerzintensität verringert werden. Somit scheinen Buprenorphin-TTS, vor allem bei Operationen mit einem geringen Opioidbedarf, eine gute Alternative oder Ergänzung zu klassischen Schmerztherapieschemata darzustellen, deren genauere Exploration weiterer Studien bedarf.

## 6 Literaturverzeichnis

1. IASP. IASP-Website. [Online].; 2020 [cited 2021 Dezember 6. Available from: <https://www.iasp-pain.org/publications/iasp-news/iasp-announces-revised-definition-of-pain/>.
2. Lee GI, Neumeister MW. Pain: Pathways and Physiology. Clin Plast Surg. 2020 Apr: p. 173-180.
3. Lorke D. Nozizeptives System: Struktur und normale Funktion. In Standl T, Schulte am Esch J, Treede RD, Schäfer M, Bardenheuer HJ, editors. Schmerztherapie: Akutschmerz - Chronischer Schmerz - Palliativmedizin. 2nd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010. p. 10-17.
4. Chen J, Kandle PF, Murray I, Fitzgerald LA, Sehdev JS. Physiology, Pain Publishing S, editor. Treasure Island: StatPearls [Internet]; 2022.
5. Huber H, Winter E. Checkliste Schmerztherapie Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2006.
6. Woolf CJ. What is this thing called pain? The Journal of Clinical Investigation. 2010 November: p. 3742-3744.
7. Grond S, Radbruch L. Taxonomie, Systematik der Schmerzdokumentation und Kodierung. In Standl T, Schulte am Esch J, Treede RD, Schäfer M, Bardenheuer HJ, editors. Schmerztherapie: Akutschmerz - Chronischer Schmerz - Palliativmedizin. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010. p. 54-62.
8. Illes P, Allgaier C. Analgetika - Behandlung von Schmerzen. In Aktories , Förstermann , Hofmann , Starke. Pharmakologie und Toxikologie. München: Elsevier GmbH; 2009. p. 231-254.
9. Kuner R. Pharmakologische Wirkmechanismen. In Standl T, Schulte am Esch J, Treede RD, Schäfer M, Bardenheuer HJ, editors. Schmerztherapie - Akutschmerz, chronischer Schmerz, Palliativmedizin. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010. p. 45-53.
10. Dhaliwal A, Gupta M. Physiology, Opioid Receptor Treasure Island: StatPearls Publishing; 2022.

11. Schäfer M. Opioide. In Standl T, Schulte am Esch J, Treede RD, Schäfer M, Bardenheuer HJ, editors. Schmerztherapie - Akutschmerz, Chronischer Schmerz, Palliativmedizin. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010. p. 113-122.
12. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. [Online].; 2019 [cited 2022 11 29. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548026/>.
13. Pergolizzi Jr JV, Magnusson P, LeQuang JA, Breve F, Mitchell K, Chopra M, et al. Transdermal Buprenorphine for Acute Pain in the Clinical Setting: A Narrative Review. *Journal of Pain Research*. 2021;(14): 871–879.
14. Gottschalk A. Therapie chronischer Schmerzen. In Standl T, editor. Duale Reihe Anästhesie - Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2011. p. 626-640.
15. Allgaier C, Schulz S. Analgetika. In Aktories K, Förstermann U, Hofmann FB, Starke K, editors. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 12. Auflage. München: Urban & Fischer Verlag; 2017. p. 189-212.
16. Pastore MN, Kalia YN, Horstmann M, Roberts MS. Transdermal patches: history, development and pharmacology. *British Journal of Pharmacology*. 2015 Mai;(172): 2179–2209.
17. Lötsch J, Walter C, Parnham MJ, Oertel BG, Geisslinger G. Pharmacokinetics of Non-Intravenous Formulations of Fentanyl. *Clinical Pharmacokinetics*. 2012 Oktober;(52): 23-36.
18. Likar R. Transdermal buprenorphine in the management of persistent pain – safety aspects. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2006 März;(2(1)): 115-125.
19. Duthie D, Rowbotham D, Wyld R, Henderson P, Nimmo W. Plasma fentanyl concentrations during transdermal delivery of fentanyl to surgical patients. *Br J Anaesth*. 1988 May: p. 614-618.
20. Rowbotham D, Wyld R, Peacock J, Duthie D, Nimmo W. Transdermal fentanyl for the relief of pain after upper abdominal surgery. *Br J Anaesth*. 1989 July: p. 56-59.

21. Holley F, van Steennis C. Postoperative analgesia with fentanyl: pharmacokinetics and pharmacodynamics of constant-rate i.v. and transdermal delivery. *Br J Anaesth*. 1988 May: p. 608-613.
22. v. Bormann B, Ratthey K, Schwetlick G, Schneider C, Müller H, Hempelmann G. Postoperative Schmerztherapie durch transdermales Fentanyl. *Anästh. Intensivth. Notfallmed*. 1988: p. 3-8.
23. Varvel JR, Shafer SL, Hwang SS, Coen PA, Stanski DR. Absorption Characteristics of Transdermally Administered Fentanyl. *Anesthesiology*. 1989 June: p. 928-934.
24. Plezia P, Kramer T, Linford J, Hameroff S. Transdermal fentanyl: pharmacokinetics and preliminary clinical evaluation. *Pharmacotherapy*. 1989: p. 2-9.
25. Sevarino F, Naulty S, Sinatra R, Chin M, Paige D, Conry K, et al. Transdermal fentanyl for postoperative pain management in patients recovering from abdominal gynecologic surgery. *Anesthesiology*. 1992 September: p. 463-466.
26. Sandler A, Baxter A, Katz J, Samson B, Friedlander M, Norman P, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of transdermal fentanyl after abdominal hysterectomy. Analgesic, respiratory, and pharmacokinetic effects. *Anesthesiology*. 1994 November: p. 1169-1180.
27. Kilbride M, Morse M, Senagore A. Transdermal Fentanyl Improves Management of Postoperative Hemorrhoidectomy Pain. *Dis Colon Rectum*. 1994 November: p. 1070-1072.
28. Broome I, Wright B, Bower S, Reilly C. Postoperative analgesia with transdermal fentanyl following lower abdominal surgery. *Anaesthesia*. 1995 April: p. 300-303.
29. Miguel R, Kreitzer J, Reinhart D, Sebel P, Bowie J, Freedman G, et al. Postoperative pain control with a new transdermal fentanyl delivery system. A multicenter trial. *Anesthesiology*. 1995 September: p. 470-477.
30. Bülow H, Linnemann M, Berg H, Lang-Jensen T, LaCour S, Jonsson T. Respiratory changes during treatment of postoperative pain with high dose transdermal fentanyl. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1995 August: p. 835-839.

31. Reinhart D, Goldberg M, Roth J, Dua R, Nevo I, Klein K, et al. Transdermal fentanyl system plus im ketorolac for the treatment of postoperative pain. *Can J Anaesth.* 1997 April: p. 377-384.
32. Stevens M, Esler R, Asher G. Transdermal fentanyl for the management of acute pancreatitis pain. *Appl Nurs Res.* 2002 May: p. 102-110.
33. Dhasmana S, Singh V, Pal U. The combined analgesic effect of gabapentin and transdermal fentanyl patch on acute and chronic pain after maxillary cancer surgeries. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery.* 2009 March: p. 55-59.
34. Solak O, Öz G, Kokulu S, Solak Ö, Doğan G, Esmé H, et al. The Effectiveness of Transdermal Opioid in the Management Multiple Rib Fractures: Randomized Clinical Trial. *Balkan Med J.* 2013 September: p. 277-281.
35. Sathitkarnmanee T, Tribuddharat S, Noiphitak K, Theerapongpakdee S, Pongjanyakul S, Huntula Y, et al. Transdermal fentanyl patch for postoperative analgesia in total knee arthroplasty: a randomized double-blind controlled trial. *J Pain Res.* 2014 August: p. 449-454.
36. Merivirta R, Pitkänen M, Alanen J, Haapoja E, Koivisto M, Kuusniemi K. Postoperative pain management with transdermal fentanyl after forefoot surgery: a randomized, placebo-controlled study. *J Pain Res.* 2015 Hanuary: p. 39-45.
37. Jang JS, Hwang SM, Kwon Y, Tark H, Kim YJ, Ryu BY, et al. Is the transdermal fentanyl patch an efficient way to achieve acute postoperative pain control?: A randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore).* 2018 Becember: p. 1-6.
38. Setti T, Sanfilippo F, Leykin Y. Transdermal buprenorphine for postoperative pain control in gynecological surgery: a prospective randomized study. *Curr Med Res Opin.* 2012 October: p. 1597-1608.
39. Niyogi S, Bhunia P, Nayak J, Santra S, Acharjee A, Chakraborty I. Efficacy of transdermal buprenorphine patch on post-operative pain relief after elective spinal instrumentation surgery. *Indian J Anaesth.* 2017 November: p. 923-929.
40. Desai SN, Badiger SV, Tokur SB, Naik PA. Safety and efficacy of transdermal buprenorphine versus oral tramadol for the treatment of post-operative pain following surgery for fracture neck of femur: A prospective, randomised clinical study. *Indian J Anaesth.* 2017 March: p. 225-229.

41. I care Krankheitslehre. 2nd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2020.