

Aus der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

„Peripheral opioid receptor blockade increases  
postoperative morphine demands  
- a randomized, double-blind, placebo-controlled trial“

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Christina Jagla

aus Wuppertal

Datum der Promotion: 30.05.2015

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	2
Abstrakt in Deutsch .....	3
Abstrakt in Englisch .....	4
Eidesstattliche Versicherung .....	5
Anteilerklärung .....	6
Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledge 2013 <sup>SM</sup> ) .....	9
Druckexemplar der ausgewählten Publikation .....	10
Lebenslauf .....	17
Publikationsliste .....	18
Danksagung .....	19

# Abstrakt in Deutsch

## Periphere Opioid Rezeptor Blockade erhöht den Bedarf an postoperativen Morphin – eine randomisierte, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte Studie

Jagla C, Martus P, Stein C

Experimentelle Studien zeigen, dass ein beachtlicher Anteil von Opioidanalgesie durch periphere Opioidrezeptoren hervorgerufen werden kann. Diese Studie untersuchte den Beitrag dieser Rezeptoren an der klinischen Schmerzreduktion, hervorgerufen durch intravenöses Morphin. Wir stellten die Hypothese auf, dass sich durch die selektive Blockade der peripheren Opioid Rezeptoren durch Methylnaltrexone (MNX) der benötigte postoperative Bedarf an Morphin, der für eine zufriedenstellende postoperative Schmerzlinderung benötigt wird, erhöht. In einer doppel-blinden, Placebo-kontrollierten Studie wurden in zwei Krankenhäusern sequentiell 50 Patienten, die sich einer Operation zum Kniegelenkersatz unterzogen randomisiert (1:1) um nach der Operation subkutan entweder MNX (0.9 mg/kg) (Krankenhaus I: n=14; Krankenhaus II: n=11) oder Kochsalzlösung (Krankenhaus I: n=13; Krankenhaus II: n=12) zu erhalten. Primärer Endpunkt war der kumulative Verbrauch von intravenös appliziertem Morphin während der ersten 8 Stunden. Sekundäre Endpunkte beinhalteten Schmerzwerte in Ruhe und Bewegung (gemessen mit der Numerischen Schmerz-Skala und McGill Schmerzfragebogen), Vitalparameter, unerwünschte Arzneimittel-wirkungen und Entzugssymptome. Nach Applikation von MNX kam es zu einem starken Anstieg (ca. 40%) des Morphinbedarfs (Krankenhaus I:  $35.31 \pm 12.99$  mg versus  $25.51 \pm 7.92$  mg,  $P=0.03$ ; Krankenhaus II:  $35.42 \pm 11.73$  mg versus  $24.8 \pm 7.84$  mg,  $P=0.02$ ; zusammengefasst:  $P<0.001$ ; Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen). Sekundäre Endpunkte waren in allen Gruppen ähnlich ( $P>0.05$ ). Dies zeigt, dass ein signifikanter Anteil der durch systemisch appliziertes Morphin hervorgerufenen Analgesie über periphere Opioidrezeptoren vermittelt wird. Arzneistoffe die selektiv solche Rezeptoren aktivieren, sollten das Potential für eine wirkungsvolle klinische Schmerzlinderung haben.

# Abstrakt in Englisch

## **Peripheral opioid receptor blockade increases postoperative morphine demands – a randomized, double-blind, placebo-controlled trial**

**Jagla C**, Martus P, Stein C

Experimental studies suggest that a large proportion of opioid analgesia can be mediated by peripheral opioid receptors. This trial examined the contribution of such receptors to clinical analgesia induced by intravenous morphine. We hypothesized that the selective blockade of peripheral opioid receptors by methylnaltrexone (MNX) will increase the patients' demand for morphine to achieve satisfactory postoperative pain relief. In a double-blind, placebo-controlled, sequential two-center trial, 50 patients undergoing knee replacement surgery were randomized (1:1) to receive either subcutaneous MNX (0.9 mg/kg) (hospital I: n=14; hospital II: n=11) or saline (hospital I: n=13; hospital II: n=12) at the end of surgery. Primary endpoint was the cumulative amount of intravenous morphine administered during the first 8 hours. Secondary endpoints were pain scores at rest and during movement (by Numerical Rating Scale and McGill Questionnaire), vital signs, adverse side effects and withdrawal symptoms. After MNX, demands for morphine (hospital I:  $35.31 \pm 12.99$  mg vs  $25.51 \pm 7.92$  mg,  $P=0.03$ ; hospital II:  $35.42 \pm 11.73$  mg vs  $24.8 \pm 7.84$  mg,  $P=0.02$ ; pooled data:  $P<0.001$ ; means  $\pm$  SD) were strongly (by about 40 %) increased. Secondary endpoints were similar in all groups ( $P>0.05$ ). Thus, a significant proportion of analgesia produced by systemically administered morphine is mediated by peripheral opioid receptors. Drugs that selectively activate such receptors should have the potential to produce powerful clinical pain relief.

# Eidesstattliche Versicherung

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Christina Jagla, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Peripheral opioid receptor blockade increases postoperative morphine demands – a randomized, double-blind, placebo-controlled trial“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE - [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben ist.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

# Anteilserklärung

## Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Publikation:

Jagla C, Martus P, Stein C. Peripheral opioid receptor blockade increases postoperative morphine demands - a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Pain. 2014 Jul 18. 10.1016/j.pain.2014.07.011

Beitrag im Einzelnen:

### **Behördliche Organisation:**

- Anpassung/Ergänzung/Veränderung von:
  - a) Prüfplan,
  - b) Case Report Forms,
  - c) Patientenaufklärung,
  - d) Patienteneinwilligung.
  
- Ausarbeitung gesetzeskonformer Genehmigungsanträge für Prüfplanänderungen bei:
  - a) Landesamt für Gesundheit und Soziales (LaGeSo) (Ethikkommission) Berlin,
  - b) Ethikkommission Brandenburg,
  - c) Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM).
  
- Ausarbeitung/ Nachmeldung aller anzeigepflichtigen Änderungen bei:
  - a) Landesamt für Gesundheit und Soziales (LaGeSo) (Ethikkommission) Berlin,
  - b) Ethikkommission Brandenburg,
  - c) Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM).
  
- Zusammenstellung des gesamten Genehmigungsantrags für die Studie bei der Ethikkommission Brandenburg (inklusive Genehmigungsantrag für das neue Studienzentrum, Prüffärzte).
  
- Gesetzeskonforme Berichterstattungen an die jeweiligen Behörden (Sicherheitszwischenbericht, Berichte über die Beendigung der Studie).

### **Planung Studienbeginn:**

- Beteiligung an Suche/Organisation geeigneter Prüfzentren zur Durchführung der Hauptstudie.
- Beteiligung an Suche/Organisation geeigneter und qualifizierter Kooperationspartner an den jeweiligen Prüfzentren in Pilot- und Hauptstudie.
- z.T. Anleitung der Kooperationspartner sowie Initiierung eigener benötigter Qualifikationen.
- Selbstständig ausgearbeitete und vorgetragene Einführungs-/Informations-Vorträge zum Ablauf und zu Hintergründen der Studie an jedem Studienzentrum (insgesamt 4).
- Einarbeitung und regelmäßige Anleitungen der Prüfarzte an jedem Prüfzentrum zu:
  - a) Studienablauf,
  - b) Arzneimittelgesetz und Good-Clinical-Practice Verordnung,
  - c) kontinuierliche Zwischenberichtserstattungen.
- Kontinuierliche (Gruppen-)Anleitungen auf allen beteiligten Stationen (Eigenblutspende, Ambulanz, Schmerzdienst, OP, Aufwachraum, Intermediate Care, verschiedene Stationen).
- Notfallplan für jede Station in jedem Prüfzentrum entwickelt.
- Beteiligung an Initiierung des Monitorings in der Pilotphase.
- Beteiligung an der Suche/Organisation eines Monitors für die Hauptstudie, sowie:
  - a) Beteiligung an Vor-/Nachbearbeitung jedes Monitor Besuchs,
  - b) Begleitung der Monitoring Besuche.
- Beteiligung an Initiierung der Audits, sowie:
  - a) Beteiligung an Vor-/Nachbearbeitung der Audits,
  - b) Begleitung der Audits.
- Beteiligung an der Zusammenstellung und laufenden Aktualisierung aller Prüfarztordner an Prüfzentren.

### **Koordination/Site Management/Datenerhebung:**

- Beteiligung am Vorscreening/Rekrutierung/Aufklärung in Pilot- und Hauptstudie.
- Datenerhebung (unter Supervision und zusammen mit Kooperationspartnern) während der gesamten Zeitdauer der klinischen Studie.
- Beteiligung an der Supervision aller im Prüfplan beschriebenen Schritte und Kontrolle einer lückenlosen und ordnungsgemäßen Dokumentation.
- Kontinuierliche Optimierung/Koordinierung einzelner Abläufe um Fehler(-quellen) zu vermeiden.

### **Design:**

- Ausarbeitung der Standardisierungen z.B. als SOP.
- Methodenoptimierung:
  - a) Pumpenregime,
  - b) Befragungen,
  - c) Ausweitung der Befragung im Hinblick auf Sozio-Demographie.

**(elektronische) Datenverarbeitung/Analyse:**

- Aufbau/Gestaltung der elektronischen Datenbank,
- Beteiligung an der Organisation eines Datenbankaudits,
- Abspeicherung der Daten auf dem Server der Charité.

**Statistik/Interpretation:**

- Eigene statistische Auswertung mittels Statistikprogramm „GraphPad“ unter Abstimmung/Anleitung mit dem Studienstatistiker und dem Studienleiter:
  - a) Pilotphase (Zwischenauswertungen und Endauswertung),
  - b) Zwischenauswertung (der Hauptphase),
  - c) Sensitivitätsanalyse (der Hauptphase),
  - d) Endauswertung (Hauptphase).
- Pilot-/Hauptphase:  
gemeinsame Diskussionen in Treffen/Telefonkonferenzen/E-Mail-Verkehr mit Studienstatistiker und Studienleiter.
- Überlegungen und Ausarbeitung aller:
  - a) Graphiken,
  - b) Abbildungen,
  - c) Tabellen mit zugehörigen Legendenin Kooperation mit dem Studienstatistiker und Studienleiter.

**Manuskript:**

- Aufbau/Struktur/Ausarbeitung des Manuskriptes,
- Verfassung des ersten Entwurfs des Manuskriptes in englischer Sprache inklusive maßgeblichem Eigenanteil an der Diskussion und der Literaturzusammenstellung,
- Suche geeigneter Journale für Einreichungen,
- Anpassung/Umschreibung des Manuskriptes für das jeweilige Journal.
- Kritische Überarbeitung/Optimierung nach Kommentaren der Peer-Review Prozesse.

Unterschrift der Doktorandin

## Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledge 2013<sup>SM</sup>)

Mark	Rank	Abbreviated Journal Title <i>(linked to journal information)</i>	ISSN	JCR Data <sup>i</sup>						Eigenfactor <sup>®</sup> Metrics <sup>i</sup>	
				Total Cites	Impact Factor	5-Year Impact Factor	Immediacy Index	Articles	Cited Half-life	Eigenfactor <sup>®</sup> Score	Article Influence <sup>®</sup> Score
<input type="checkbox"/>	1	<a href="#">ANESTHESIOLOGY</a>	0003-3022	22247	6.168	5.530	1.586	261	9.2	0.03554	1.705
<input checked="" type="checkbox"/>	2	<a href="#">PAIN</a>	0304-3959	30877	5.836	6.341	1.084	323	9.2	0.04920	1.937
<input type="checkbox"/>	3	<a href="#">BRIT J ANAESTH</a>	0007-0912	13006	4.354	4.286	1.275	240	8.0	0.02465	1.278
<input type="checkbox"/>	4	<a href="#">ANAESTHESIA</a>	0003-2409	6809	3.846	2.879	2.241	141	8.5	0.01002	0.745
<input type="checkbox"/>	5	<a href="#">ANESTH ANALG</a>	0003-2999	21169	3.422	3.349	1.119	311	8.5	0.03438	0.964
<input type="checkbox"/>	6	<a href="#">EUR J PAIN</a>	1090-3801	4824	3.218	3.604	0.894	151	5.4	0.01309	1.111
<input type="checkbox"/>	7	<a href="#">EUR J ANAESTH</a>	0265-0215	2861	3.011	2.207	1.143	70	5.7	0.00672	0.622
<input type="checkbox"/>	8	<a href="#">CLIN J PAIN</a>	0749-8047	4592	2.703	3.148	0.626	155	7.1	0.00897	0.958
<input type="checkbox"/>	9	<a href="#">CURR OPIN ANESTHESIO</a>	0952-7907	1970	2.526	2.439	0.453	95	4.5	0.00664	0.730
<input type="checkbox"/>	10	<a href="#">CAN J ANESTH</a>	0832-610X	4033	2.495	2.401	0.645	110	>10.0	0.00592	0.768
<input type="checkbox"/>	11	<a href="#">J NEUROSURG ANESTH</a>	0898-4921	1053	2.347	2.099	0.700	50	6.8	0.00186	0.524
<input type="checkbox"/>	12	<a href="#">ACTA ANAESTH SCAND</a>	0001-5172	5669	2.310	2.233	0.587	155	8.5	0.01023	0.699
<input type="checkbox"/>	13	<a href="#">MINERVA ANESTESIOLOG</a>	0375-9393	1699	2.272	1.905	0.611	131	3.5	0.00448	0.454
<input type="checkbox"/>	14	<a href="#">PAIN PRACT</a>	1530-7085	1054	2.183		0.857	77	3.9	0.00341	
<input type="checkbox"/>	15	<a href="#">REGION ANESTH PAIN M</a>	1098-7339	2587	2.120	2.536	0.667	66	7.0	0.00496	0.682
<input type="checkbox"/>	16	<a href="#">INT J OBSTET ANESTH</a>	0959-289X	1040	1.832	1.720	0.435	46	5.6	0.00230	0.442
<input type="checkbox"/>	17	<a href="#">PEDIATR ANESTH</a>	1155-5645	2873	1.742	1.802	0.474	171	5.9	0.00589	0.461
<input type="checkbox"/>	18	<a href="#">SCHMERZ</a>	0932-433X	657	1.504	1.169	0.196	56	4.8	0.00106	0.198
<input type="checkbox"/>	19	<a href="#">J CARDIOTHOR VASC AN</a>	1053-0770	2550	1.482	1.320	0.291	206	6.5	0.00493	0.343
<input type="checkbox"/>	20	<a href="#">ANAESTH INTENS CARE</a>	0310-057X	2142	1.470	1.357	0.489	92	6.8	0.00470	0.429

## Publikation

Die Publikation *Peripheral opioid receptor blockade increases postoperative morphine demands – A randomized, double - blind, placebo - controlled trial* von Jagla, C., Martus, P., Stein, C. erschienen in *PAIN*, Jul 18 2014 wird aus urheberschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht. Digital Object Identifier (DOI): <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2014.07.011>.













# **Lebenslauf**

„Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.“

# Publikationsliste

## Erst-Autorenschaft:

Jagla C, Martus P, Stein C. Peripheral opioid receptor blockade increases postoperative morphine demands - a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Pain. 2014 Jul 18. 10.1016/j.pain.2014.07.011

**IF 5,836 (2013)**

## Poster-Vortrag:

International Narcotics Research Conference (INRC), July 2014, Montreal:

Christina A. Jagla, Peter Martus, Christoph Stein. Effect of Peripheral Opioid Receptor Blockade on Opioid Analgesic Demand: A Randomized Clinical Trial. Poster No. 24

## Wissenschaftlicher Vortrag:

Deutscher Anästhesisten Kongress (DAC), 2013, Nürnberg:

Jagla, C. Welcher Anteil des analgetischen Effekts von i.v. Morphin wird über periphere Opioidrezeptoren vermittelt?

# Danksagung

Meinem Doktorvater und Betreuer Professor Christoph Stein möchte ich für die Überlassung des Themas danken. Insbesondere für seine zuverlässige und sehr kontinuierliche Beratung und Unterstützung, zu jeder Zeit, während der gesamten Promotion, danke ich ihm herzlich. Die von ihm organisierten wöchentlichen wissenschaftlichen Seminare mit Vorträgen und Diskussionen, seine kontinuierlichen Rundgänge im Labor und die zahlreichen Treffen haben meinen Blick auf die Wissenschaft, insbesondere auf klinische Studien sehr geschärft und mich persönlich geprägt.

Herrn Professor Peter Martus danke ich für seine statistische Beratung, Expertise und Supervision sowie die Evaluation und Kontrolle der Studienergebnisse.

Dank gilt auch dem Arbeitskreis um Professor Stein, hier insbesondere Frau Doktor Viola Spahn, die bei praktischen Rückfragen insbesondere zum Statistikprogramm genauso wie für eine abstrakte wissenschaftliche Diskussion immer ein offenes Ohr hatte.

Frau Doktor Leonie Lang danke ich für die Einführung in mein Promotionsthema.

Allen verantwortlichen Vertretern der International Anesthesia Research Society, Helmholtz Gemeinschaft und Europäischen Kommission (FP7-602891-2) danke ich für die finanzielle Unterstützung dieses Projektes.

Den beteiligten Anästhesisten, Chirurgen, Pflegekräften und Studienpatienten möchte ich für ihre hilfreiche Unterstützung bei der praktischen Umsetzung während der Datenerhebung danken.

Ich danke meiner Schwester Frau Doktor Susanne Six für all die langen Telefonate und Gespräche die mich immer sehr bereichern.

Mein aller größter Dank geht an Doktor Tobias Trippel der mir zu jedem Zeitpunkt der Promotion außerordentlich viel Halt und Willenskraft gegeben hat.

Meinen Eltern Angelika und Helmut Jagla möchte ich die Promotion widmen, da sie mir diesen Abschnitt in meinem Leben überhaupt ermöglicht haben. Sie haben mein Vorhaben zur Promotion vom ersten Augenblick an stark unterstützt und mir bis zum Ende sehr viel Verständnis und Geduld entgegen gebracht.