

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

DISSERTATION

Patientenzufriedenheit mit Etoricoxib als zusätzlichem
Analgetikum zur patientenkontrollierten Periduralanalgesie bei
Fast-Track-Kolonchirurgie

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Andreas Mersmann

aus Coesfeld

Datum der Promotion: 26.06.2022

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	7
Zusammenfassung	8
Abstract.....	10
1. Einleitung	11
1.1 Zur Patientenzufriedenheit.....	11
1.1.1 Allgemeine Grundlagen	11
1.1.2 Patientenzufriedenheit mit der Schmerztherapie.....	12
1.1.3 Das Konzept Patienten-Empowerment.....	13
1.1.4 Fast-Track-Verfahren	14
1.2 Das Medikament Etoricoxib	15
2. Methoden	18
2.1 Die Etoricoxib-Studie	18
2.1.1 Art der Studie	18
2.1.2 Studienpopulation.....	18
2.1.2.1 Einschlusskriterien	18
2.1.2.2 Ausschlusskriterien	19
2.1.3 Prüfplan	19
2.2 Beschreibung der Messungen und Scores	25
2.3 Beschreibung der Biometrie	27
3. Ergebnisse.....	28
3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs	28
3.1.1 Patientenbezogene Basischarakteristika.....	29
3.1.2 Intraoperative behandlungsbezogene Charakteristika	31
3.1.3 Behandlungsbezogene postoperative Charakteristika.....	37
3.2 Patientenzufriedenheit mit der Schmerztherapie bei der Abschlussvisite.....	41
3.3 Die Entfernung des PDK und die Patientenzufriedenheit mit der Schmerztherapie im Verlauf	42
3.4 Das Patiententagebuch	45

3.5 Komplikationen und Nebenwirkungen	46
3.6 Korrelationsanalysen	50
4. Diskussion	59
4.1 Kurzzusammenfassung der Ergebnisse und Vergleich zur Literatur	59
4.2 Verwendung von Etoricoxib	63
4.3 Limitationen	64
4.4 Schlussfolgerung und Ausblick	67
Literaturverzeichnis.....	68
Eidesstattliche Versicherung.....	74
Lebenslauf	75
Danksagung.....	76

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Prüfplan.....	19
Tabelle 2: Patientenbezogene Basischarakteristika	30
Tabelle 3: Intraoperative behandlungsbezogene Charakteristika	32
Tabelle 4: Medikamente zur Einleitung der Narkose	33
Tabelle 5: Medikamente zur Aufrechterhaltung der Narkose	34
Tabelle 6: Intraoperative Medikamentengabe zur postoperativen Analgesie sowie Prophylaxe von PONV und Shivering	35
Tabelle 7: Intraoperative Bestückung des PDK	36
Tabelle 8: Behandlungsbezogene postoperative Charakteristika	37
Tabelle 9: Behandlung auf der Intensivstation nach Testzentrum	38
Tabelle 10: Postoperative Nutzung des PDK bis zum Entfernen des PDK sowie verabreichte rescue-Medikation	39
Tabelle 11: Postoperative Analgetikagabe ab Aufwachraum bis zum 5. postoperativen Tag	40
Tabelle 12: Verlauf der Patientenzufriedenheit mit der Schmerztherapie über die Visitenzeiten	44
Tabelle 13: Füllungsgrad des Patiententagebuchs	45
Tabelle 14: Nützlichkeit des Patiententagebuchs	46
Tabelle 15: Häufigkeit von Organdysfunktionen geordnet nach Organsystemen	46
Tabelle 16: Auftreten der in der Fachinformation genannten Organdysfunktionen	48
Tabelle 17: Komplikationen im postoperativen Verlauf	50
Tabelle 18: Mögliche Einflussfaktoren der Patientenzufriedenheit mit der Schmerztherapie	51
Tabelle 19: Korrelationsanalysen zwischen der Patientenzufriedenheit mit der Schmerztherapie und Schmerzen im OP-Gebiet in Ruhe je Visitenzeitpunkt	53
Tabelle 20: Korrelationsanalysen zwischen der Patientenzufriedenheit mit der Schmerztherapie und Schmerzen im OP-Gebiet bei Bewegung je Visitenzeitpunkt.....	55
Tabelle 21: Korrelationsanalysen zwischen der Patientenzufriedenheit mit der Schmerztherapie und Schmerzen außerhalb des OP-Gebiets je Visitenzeitpunkt	56

Tabelle 22: Prospektive Observationsstudien.....61

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Beispielvisite des Patiententagebuchs	23
Abbildung 2: Frage nach Nützlichkeit im Patiententagebuch	25
Abbildung 3: Consort-Diagramm.....	29
Abbildung 4: Patientenzufriedenheit mit der Schmerztherapie bei der Abschlussvisite	41
Abbildung 5: Zeitraum der Entfernung des PDK	43

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMG	Arzneimittelgesetz
APS	American Pain Society
ASA	American Society of Anesthesiologists
ASS	Acetylsalicylsäure
AST	Aspartat-Aminotransferase
COX	Cyclooxygenase
COX-1	Cyclooxygenase-1
COX-2	Cyclooxygenase-2
ERAS	Enhanced recovery after surgery
ISAS	Iowa Satisfaction with Anesthesia Scale
ITS	Intensivstation
ITT	Intention to Treat
NRS	Numeric Rating Scale
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
Nu-DESC	Nursing Delirium Screening Scale
NYHA	New York Heart Association
PCA	patient-controlled analgesia
PCEA	patient-controlled epidural analgesia
PDK	Periduralkatheter
PONV	postoperative nausea and vomitus
POSSUM	Physiological and Operative Severity Score for the enumeration of Mortality and morbidity

Zusammenfassung

Einleitung: Dem Aspekt der Patientenzufriedenheit mit der Schmerztherapie kommt eine immer größere Bedeutung zu. Es konnte bereits in früheren Studien gezeigt werden, dass diese durch Patienten-Empowerment gebessert werden kann. Auch zeigt sich oftmals eine Assoziation von niedrigen Schmerzen mit hoher Patientenzufriedenheit mit der Schmerztherapie. Etoricoxib kann nachweislich Schmerzen reduzieren. In der vorliegenden Dissertation soll daher als Fragestellung untersucht werden, ob die Gabe von Etoricoxib als zusätzlichem Analgetikum zur patientenkontrollierten Periduralanalgesie zu einer höheren Patientenzufriedenheit mit der perioperativen Schmerztherapie bei kolorektaler Chirurgie im Fast-Track-Verfahren führt. Als primärer Endpunkt gilt die Patientenzufriedenheit mit der Schmerztherapie am neunten postoperativen Tag.

Methodik: In die multizentrische, kontrollierte, randomisierte, doppelblinde, prospektive Kohortenstudie wurden 81 Patienten eingeschlossen, von denen 66 ausgewertet wurden. Von diesen wiederum erhielten 35 Patienten am OP-Tag sowie an den 5 auf die OP folgenden Tagen je 120mg Etoricoxib, 31 Patienten dagegen Placebo. Während der ersten 48 postoperativen Stunden wurde eine patientenkontrollierte Peridurale Analgesie (PCEA) mit einem Naropin/Sufentanil-Gemisch etabliert. Nach Entfernung des Periduralkatheters erhielten die Patienten eine Morphin-PCA. Beginnend im Aufwachraum, während der ersten fünf postoperativen Tage sowie zur Abschlussvisite am neunten postoperativen Tag sollten Patienten ihre Zufriedenheit mit der Schmerztherapie auf einer Skala von 0 (überhaupt nicht zufrieden) bis 10 (sehr zufrieden) angeben. Zudem sollte ein Patiententagebuch über Schmerzen und Zufriedenheit mit der entsprechenden Therapie geführt werden.

Ergebnisse: Unabhängig von der Gruppe fand sich eine sehr hohe Patientenzufriedenheit mit der Schmerztherapie (Median in beiden Gruppen: 10, $p = 0,845$). Es zeigten sich keine Korrelationen mit dem Alter, Geschlecht, der Komorbidität, dem operativen Risiko, der Art der Narkose, postoperativen Organdysfunktionen oder der Dauer der Krankenhausbehandlung und intensivstationären Behandlung mit der Patientenzufriedenheit mit der Schmerztherapie. Das Führen des Tagebuchs wurde von allen Patienten der Verumgruppe sowie von 81% der Placebogruppe als sinnvoll erachtet.

Schlussfolgerung: Die Verwendung von Etoricoxib als zusätzliches Analgetikum zur Periduralanästhesie bei Fast-Track-kolonchirurgischen Operationen ist sicher und erzielt eine hohe Patientenzufriedenheit mit der Schmerztherapie. Zur Beurteilung eines Vorteils gegenüber der Patientenzufriedenheit in der Patientengruppe mit Placebo sind aufgrund der kleinen Fallzahl und Möglichkeiten für eine Optimierung der Erfassung von Patientenzufriedenheit mit der Schmerztherapie weitere Studien notwendig.

Abstract

Introduction: The aspect of patient satisfaction with pain treatment is considered more and more important. Earlier studies have shown that patient empowerment is capable of increasing patient satisfaction with pain therapy. There is also evidence for an association of low pain levels with high patient satisfaction concerning pain therapy. Etoricoxib is a drug that can effectively reduce pain. This study analyses if additional use of Etoricoxib as co-analgesic for patient-controlled-analgesia leads to a higher patient satisfaction in colorectal fast-track surgery. The primary outcome is patient satisfaction with pain therapy on postoperative day 9 (last patient visit).

Methods: 81 patients have been included into this multicentric, controlled, randomised, double-blinded, prospect cohort study, of which 66 could be analysed. Out of these, 35 patients received 120mg Etoricoxib on the day of the operation and on the 5 following days while 31 patients received placebo. During the first 48 postoperative hours patient controlled epidural analgesia (PCEA) with a Naropin/Sufentanil-mix was established. After removal of the epidural catheter patients received a Morphine-PCA. During the first postoperative days, starting in the recovery room, and during the last study visit on postoperative day 9 patients were asked to quantify their current satisfaction with pain therapy on a scale ranging from 0 (not satisfied at all) to 10 (completely satisfied). Additionally they were asked to keep a diary concerning pain and patient satisfaction with the treatment.

Results: Regardless of the group there was a high patient satisfaction with pain therapy (Median in both groups 10, $p = 0,845$). There was no correlation between age, sex, comorbidity, operative risk, type of anesthesia, postoperative organic dysfunctions or the length of hospital- and intensive care treatment. Writing a diary was considered useful by all patients receiving Etoricoxib and by 81% of the patients receiving placebo.

Conclusion: Use of Etoricoxib as co-analgesic for patient-controlled epidural analgesia in fast-track colon surgery is safe and maintains high levels of patient satisfaction with pain therapy. Due to a small sample size and options for a more elaborate methodology to assess patient satisfaction with pain therapy further research is required to evaluate the benefit of Etoricoxib as co-analgesic compared to standard care with PCEA only.

1. Einleitung

1.1 Zur Patientenzufriedenheit

1.1.1 Allgemeine Grundlagen

Obwohl wir in einer immer stärker service-orientierten Welt leben und Qualitätsdenken nicht vor den Krankenhaustüren endet, konnte bisher angesichts verschiedener Definitionen eine allgemein anerkannte Beschreibung des Begriffs Patientenzufriedenheit noch nicht gegeben werden.¹ Dabei erkannte bereits Donabedian 1988 Patientenzufriedenheit als eigenständiges Ziel medizinischer Versorgung.² Zu einer gewissen Bekanntheit sind jedoch die Ausführungen von Linder-Pelz gekommen. Sie nannte als Definition „positive Evaluierungen verschiedener Dimensionen des Gesundheitswesens“.³

La Monica et al. beschrieben Patientenzufriedenheit im Pflegebereich als den „Grad der Kongruenz der Erwartungen des Patienten an die Pflege mit der Wahrnehmung der tatsächlich erhaltenen Pflege“.⁴ Diese Beschreibung greift jedoch der Meinung anderer Autoren nach nicht weit genug. So folgerten Kane et al. aus einer großen Kohortenstudie, dass die Thematik nicht auf reine Erwartungserfüllung beschränkt werden könne.⁵ Sie postulierten, dass unter dem Aspekt der Patientenzufriedenheit vorrangig das aktuelle Befinden von Patienten bewertet würde, unabhängig von der Frage, ob sich dieses seit Behandlungsbeginn verbessert hätte. Dies sei als Hinweis darauf zu sehen, dass Patienten recht schnell die Erinnerung an mögliche Gründe für ihre Behandlung verlören und in der Folge auch nicht mehr die vor Behandlungsbeginn existierenden Erwartungen mit ihrem aktuellen Empfinden abglichen. Ein den Themenkomplex Patientenzufriedenheit zusammenfassender Artikel von Lea Aharony und Stephen Strasser hatte bereits zuvor postuliert, dass Erwartungserfüllung nur zu einem kleinen Teil zur Patientenzufriedenheit beitrüge, jedoch tendentiell Patienten mit geringeren Erwartungen zufriedener als solche mit hohen Erwartungen seien.⁶

Weswegen macht man sich nun überhaupt die Mühe, Patienten zu ihrer Zufriedenheit zu befragen? Welche Auswirkungen hat eine hohe Patientenzufriedenheit auf den Therapieverlauf?

Zunächst einmal ist die Patientenzufriedenheit wichtig für Patienten, da ihr ein erwähnenswerter Einfluss auf den Behandlungserfolg nachgesagt wird: So korreliert eine hohe Patientenzufriedenheit mit einer hohen Bereitschaft der Patienten, ärztliche Ratschläge umzusetzen.⁷ Darüber hinaus hat sie nicht nur für die Patienten, sondern auch für medizinische Dienstleister eine hohe Bedeutung: Vor dem Hintergrund, dass das Gesundheitswesen kosteneffektiv geführt werden sollte, wird höhere Zufriedenheit des „Kunden“, wie in anderen Dienstleistungsbereichen auch, als Ursache dafür angenommen, dass die gleiche Einrichtung erneut aufgesucht sowie Bekannten und Freunden empfohlen wird, was für Krankenhausbetreiber sowie Personal günstiger ist, als jeweils neue Patienten zu rekrutieren.⁸

1.1.2 Patientenzufriedenheit mit der Schmerztherapie

Bei der Patientenzufriedenheit mit der Schmerztherapie handelt es sich um die Analgesiebezogene Behandlungszufriedenheit der Patienten. Behandlung beinhaltet in diesem Zusammenhang laut Weaver et al. die Begriffe „Medikamente, Geräte, Prozeduren, Therapien sowie Modifikation des Gesundheitsverhaltens“.⁹ Jedoch wiesen sie auf die Problematik hin, dass in der Literatur oftmals nicht sauber zwischen dem Aspekt der Behandlungszufriedenheit und der allgemeinen Patientenzufriedenheit unterschieden würde. Es sei daher interessant, Schnittflächen oder Unterschiede beider Konzepte zu detektieren.

Ware et al. hatten bereits im Jahre 1988 mittels zweier Studien versucht, Korrelationen zwischen der allgemeinen Patientenzufriedenheit und der Patientenzufriedenheit mit spezifischeren Aspekten ihrer Behandlung zu finden. Sie konnten in beiden Fällen einen klaren Zusammenhang zwischen der generellen Patientenzufriedenheit und der Patientenzufriedenheit mit der technischen Pflege, der interpersonellen Pflege sowie der Wartezeit der Patienten finden.¹⁰

Shikiar et al. stellten die Behandlungszufriedenheit in einen hierarchischen Gesamtzusammenhang mit anderen Stufen der Patientenzufriedenheit¹¹. Sie propagierten

eine Pyramide, in der die Zufriedenheit mit dem Gesundheitssystem die Basis bzw. unterste Stufe darstellt, wohingegen die Behandlungszufriedenheit die spezifischere Zufriedenheit mit der Qualität der Behandlung beinhaltet. Die oberste Stufe bildete bei ihnen die Zufriedenheit mit der Medikation. Wichtig war Shikar et al. die Betonung der Tatsache, dass die Stufen einander beeinflussen können, sodass, überträgt man ihr Konzept auf die vorliegende Studie, die Patientenzufriedenheit mit der Schmerztherapie den weiter gefassten Begriff Patientenzufriedenheit manipuliert und umgekehrt der weit gefasste Begriff Patientenzufriedenheit die Patientenzufriedenheit mit der Schmerztherapie beeinflusst.

1.1.3 Das Konzept Patienten-Empowerment

In den letzten Jahren ist das Konzept des Patienten-Empowerments immer stärker in den Vordergrund getreten. Dieses basiert auf der Vorstellung, Patienten verstärkt in den Behandlungsprozess zu integrieren und sie aktiv an ihrer Behandlung partizipieren zu lassen¹². Hierdurch wird der Patient nicht länger als passiv Behandelter gesehen, sondern stattdessen als mündiger Partner mit eigener Verantwortung für seine Gesundheit. Dass dies von der Mehrzahl der Patienten mehr und mehr gewünscht wird, konnte eine große Metaanalyse zeigen¹³, die aufdeckte, dass in Studien ab dem Jahre 2000 86% der befragten Patienten eine Mitarbeit am Behandlungsprozess gegenüber dem reinen Entgegennehmen von Anweisungen bevorzugten, wohingegen dieser Wert bei älteren Studien nur bei 54% lag.

Ob Patienten-Empowerment Einfluss auf die Patientenzufriedenheit nehmen kann, wurde bereits von mehreren Autoren untersucht, so u.a. von Hultqvist: Es wurde die Stärke des Patienten-Empowerments anhand von 5 Subskalen vonseiten der Patienten quantifiziert: Selbstvertrauen/Selbstachtung, Macht/Machtlosigkeit, Gemeinschaftsgefühl/Autonomie, berechtigter Ärger sowie Optimismus/Kontrolle über die Zukunft¹⁴. Er konnte einen positiven Einfluss des Empowerments auf die Patientenzufriedenheit nachweisen. Auch Lemos et al. konnten die Wirksamkeit des Patienten-Empowerments belegen. In einer Studie zur Patientenzufriedenheit 30 Tage nach ambulanten Operationen sollten Patienten ihre Zufriedenheit auf einer Skala von 1 („völlig unzufrieden“) bis 6 („völlig zufrieden“)

bewerten. Es zeigte sich, dass Patienten, die bessere postoperative Informationen vonseiten der Chirurgen oder Anästhesisten erhielten, häufiger völlig zufrieden waren.¹⁵ Niemi-Murola et al. beschrieben eine perioperative Studie, in der Patienten einen Fragebogen mit 41 Fragen beantworten sollten. Es zeigte sich hierbei, dass Patienten, die angaben, präoperativ gut über die postoperative Schmerztherapie informiert worden zu sein, signifikant zufriedener mit der Schmerztherapie waren als solche, auf die dies nicht zutraf.¹⁶ Capuzzo et al. veröffentlichten ebenfalls Ergebnisse einer perioperativen Studie, in der anhand von Fragebögen Patienten ihre Zufriedenheit mit der Schmerztherapie auf einer Skala von 0 (höchstmögliche Unzufriedenheit) bis 10 (höchstmögliche Zufriedenheit) bewerten sollten. Im Einklang mit den Ergebnissen der Studie von Niemi-Murola et al. zeigte sich auch hier, dass Patienten, die eine präoperativ umfassendere Aufklärung über die Schmerztherapie erhielten, zufriedener mit der Schmerztherapie waren.¹⁷ Ein weiteres Beispiel für Patienten-Empowerment - definiert als ein präoperativ höheres Ausmaß an Informationen für den Patienten in Bezug auf die postoperative Patientenzufriedenheit mit in diesem Fall der pflegerischen Zuwendung - sind die von Fleisher et al. veröffentlichten Ergebnisse einer randomisierten Studie mit Patienten, für die ambulante Operationen geplant wurden. Die Patienten erhielten entweder knappe Informationen oder ein Paket mit ausführlicheren Informationen über Anästhesie sowie Fragen zur Patientenzufriedenheit mit der Pflege. Es zeigte sich, dass die Gruppe, die dieses Werkzeug des Empowerments erhielt, zufriedener mit der Anästhesiepflege war.¹⁸

1.1.4 Fast-Track-Verfahren

Mit dem Ziel, allgemeine Komplikationen bei Operationen zu verringern und die schnellere Wiedereingliederung des Patienten in den Alltag zu erreichen, wurde am Ende des vergangenen Jahrtausends von Professor Kehlet in Kopenhagen das ERAS (enhanced recovery after surgery) – Verfahren vorgestellt¹⁹, das später als Fast-Track-Verfahren angewendet wurde. Hierbei gehen die von Chirurgen sowie von Anästhesisten/Schmerztherapeuten zu übernehmenden Aufgaben Hand in Hand. Teile des zugrundeliegenden Therapiekonzeptes sind die Verkürzung der präoperativen Zeit ohne Flüssigkeitszunahme, eine effektive PONV-Prophylaxe, die Anlage eines Periduralkatheters, eine möglichst geringe Opiodgabe im Rahmen der Schmerztherapie,

ein früher Kostenaufbau sowie die zeitige Mobilisierung des Patienten.²⁰ Der Patient soll postoperativ schnell wieder selbstständig werden, wenige postoperative Komplikationen erleiden und das Krankenhaus frühzeitig verlassen können, wodurch auch Kostensenkungen erzielt werden sollen.²¹ Verschiedene Studien sind zu dem Ergebnis gekommen, dass das Fast-Track-Konzept zumindest teilweise diesen Erwartungen gerecht werden kann.²¹⁻²³

Im Vergleich zur konventionellen Behandlung konnte das Fast-Track-Konzept die Patientenzufriedenheit mit der Schmerztherapie erhöhen.²⁴

1.2 Das Medikament Etoricoxib

Mit der Einführung von Acetylsalicylsäure (ASS) als erstem nichtopioidem Schmerzmittel begann während des Übergangs ins 20. Jahrhundert das Zeitalter der nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) als Medikamente zur Analgesie.²⁵ Jedoch stellte sich heraus, dass bei Dauermedikation aufgrund der Hemmung der Cyclooxygenase (COX) zu wenig Prostaglandine gebildet werden und somit die Magensäuresekretion nicht mehr physiologisch geregelt werden kann, was zu einem deutlich erhöhten Risiko für die Entstehung von Geschwüren der Magenschleimhaut führen kann.²⁶

Die Lösung schien die Einführung von spezifischen Inhibitoren der Cyclooxygenase 2 zu sein: Man postulierte, dass gastrointestinale Probleme vor allem in Zusammenhang mit der Hemmung von COX-1 stünden und somit eine selektive Inhibition von COX-2 diese Problematik verringern würde.²⁷ Während COX-1 nämlich vor allem der Gewebeprotektion durch Schutz der Magenschleimhaut dient, fördert COX-2 die Inflammation.²⁸ Die Ausschüttung von COX-2 wird im hohen Maße durch Tumor-Nekrose-Faktor-alpha sowie Interleukin-1 provoziert und führt über gesteigerte Prostaglandinsynthese zur Aktivierung der charakteristischen Entzündungsreaktion.²⁹

Gerade bei großen operativen Eingriffen im gastrointestinalen Bereich erscheint somit eine gezielte Hemmung von COX-2 bei gleichzeitiger Beibehaltung der Effekte von COX-1 als sinnvoll. Der selektive COX-2-Hemmer Etoricoxib ist jedoch in Deutschland bisher zugelassen zur Behandlung von Arthrose, rheumatoider Arthritis, Morbus Bechterew (spondylitis ankylosans) sowie akuter Gichtarthritis. Im Rahmen eines Off-Label-Use soll

somit das Präparat auf seinen Nutzen bei Colon/Rectum-Operationen hin untersucht werden.

Bei der Frage nach der optimalen postoperativen Dosierung von Etoricoxib erbrachte eine amerikanische Studie zu Zahn-Operationen keine Unterschiede zwischen 90mg und 120mg Etoricoxib täglich, jedoch Vorteile der Gabe von Etoricoxib gegenüber Placebogabe.³⁰ Bei einer Studie zu abdominalen Hysterektomien konnten Chau-in et al. keine relevanten Unterschiede hinsichtlich der Schmerzsenkung zwischen der Gabe von 120mg und 180mg Etoricoxib erkennen.³¹

Laut Fachinformation ARCOXIA® (Etoricoxib) des Herstellers MSD SHARP & DOHME GMBH gelten als häufige Nebenwirkungen die alveoläre Osteitis, Ödeme/Flüssigkeitsretention, Schwindelgefühl und Kopfschmerzen, Palpitationen/Arrhythmien, Hypertonie, Bronchospasmus, Abdominalschmerz (Obstipation, Flatulenz, Gastritis, Sodbrennen/Säurereflux, Diarrhö, Dyspepsie/epigastrische Beschwerden, Übelkeit, Erbrechen, Ösophagitis, Ulcera der Mundschleimhaut), Anstieg der ALT/AST, Ekchymose und Asthenie/Müdigkeit sowie grippeartige Erkrankungen.

Die vorgelegte Dissertation ist im Rahmen einer randomisiert kontrollierten AMG-Studie (ETORICOXIB) entstanden, die den Einfluss einer zusätzlichen oralen Analgesie mit Etoricoxib zur patientenkontrollierten Analgesie mittels Periduralkatheter im Rahmen von kolorektaler Fast-Track-Chirurgie auf die durchschnittliche Schmerzintensität im Operationsgebiet bei Bewegung (Laufen einer festgelegten Anzahl von Schritten, gemessen anhand der NRS-Skala) am 3. postoperativen Tag (primärer Studienendpunkt der Hauptstudie Etoricoxib) untersucht.

In der vorliegenden Dissertation soll als Fragestellung untersucht werden, ob die Gabe von Etoricoxib als zusätzliches Analgetikum zur patientenkontrollierten Periduralanalgesie zu einer höheren Patientenzufriedenheit mit der perioperativen Schmerztherapie bei kolorektaler Chirurgie im Fast-Track-Verfahren führt. Als primärer Endpunkt wurde die bei der Abschlussvisite geäußerte Patientenzufriedenheit mit der Schmerztherapie gewählt. Zusätzlich wurden die Patientenzufriedenheit mit der Schmerztherapie sowie die

Schmerzscores an den ersten fünf postoperativen Tagen, beginnend im Aufwachraum, im Verlauf erfasst.

Zudem soll untersucht werden, ob das geänderte Analgesieregime eine Auswirkung auf die Verwendung und den vom Patienten empfundenen Nutzen eines Tagebuchs zur Steigerung des Patienten-Empowerments im Rahmen der postoperativen Schmerztherapie hatte.

Zur Untersuchung wurden die Patiententagebücher bezüglich der Vollständigkeit von Eintragungen und die Angaben der Patienten zur Nützlichkeit des Tagebuchs verwendet. Weitere Endpunkte waren das Alter der Patienten, das Geschlecht, die Schwere der Vorerkrankungen, der präoperative körperliche Zustand, der Schweregrad einer vorbestehenden Herzinsuffizienz, das Vorliegen chronischer Schmerzen, die Operationsindikation (maligne vs. non-maligne Grunderkrankung), die Operationsschwere, die operative Technik (ausschließlich laparoskopisches Vorgehen vs. Konversion zur Laparotomie), der Operationsbereich (Caecum/Colon vs. Rectum/Analkanal), die präoperativ erhaltene PONV-Prophylaxe, das Anästhesieverfahren (totale intravenöse Anästhesie vs. balancierte Anästhesie), die Operationsdauer, die Anästhesiedauer, die Behandlung auf der Intensivstation bzw. die dortige Behandlungsdauer, die postoperative Behandlungsdauer, die Verwendung von Lokalanästhetika, Opioiden, sonstigen Schmerzmitteln sowie Hypnotika und Clonidin und die Zahl der Organdysfunktionen sowie das Schreiben eines Patiententagebuches im Sinne einer Maßnahme zum Patienten-Empowerment.

2. Methoden

2.1 Die Etoricoxib-Studie

„Die Etoricoxib-Studie“ fand in den Jahren 2011 bis 2014 an der Charité Universitätsmedizin Berlin (sowohl am Campus Charité Mitte als auch am Campus Virchow-Klinikum) sowie dem Sana Klinikum Lichtenberg, dem St. Hedwig-Krankenhaus und dem Johannes Wesling Klinikum Minden statt.

2.1.1 Art der Studie

Die Etoricoxibstudie ist eine multizentrische, kontrollierte, randomisierte, doppelblinde, prospektive Kohortenstudie. Eine Genehmigung des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte sowie der Ethikkommission des Landes Berlin nach § 42 des Arzneimittelgesetzes (AMG) liegt vor. Bei der European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials wurde diese klinische Prüfung mit der Eudra-CT Nummer: 2010-021604-16 sowie im ClinicalTrials.gov-Register unter NCT01259830 registriert. Die Studiendokumentation wurde gemäß der Leitlinie zur guten klinischen Praxis (GCP) von einem klinischen Monitor kontrolliert.

2.1.2 Studienpopulation

2.1.2.1 Einschlusskriterien

Teilnehmer der Studie mussten einen laparoskopischen Eingriff im Colon/Rectum-Bereich im Fast-Track-Verfahren erhalten. Zur Analgesie musste zur Operation eine Periduralanalgesie [patient controlled epidural analgesia (PCEA)] begonnen werden. Weitere Einschlusskriterien waren ein Mindestalter von 18 Jahren sowie die schriftliche Zustimmung zur Teilnahme an der Studie. Patienten durften nicht gleichzeitig an einer weiteren AMG-Studie partizipieren.

2.1.2.2 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien waren ein ASA (American Society of Anesthesiologists)-Status von mindestens IV, eine Überempfindlichkeit/Allergie gegenüber Etoricoxib bzw. einem der Bestandteile oder anderen nichtsteroidalen Antirheumatika, eine vorbestehende koronare Herzkrankheit, eine Herzinsuffizienz nach NYHA (New York Heart Association)-Stadium II – IV, zerebrovaskuläre Verschlusskrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit, nicht eingestellte arterielle Hypertonie, aktive peptische Ulcera oder aktive gastrointestinale Blutung, eine Leberfunktionsstörung ab Child-Pugh A, Niereninsuffizienz, entzündliche Darmerkrankungen, Schwangerschaft oder Stillzeit, für Frauen im gebärfähigen Alter bis 3 Monate nach Beginn der Studienbehandlung keine hocheffektiven Maßnahmen der Empfängnisverhütung mit einem Pearl-Index <1 während der vollständigen Studienzeit, die auf gerichtliche oder behördliche Anordnung erfolgte Unterbringung in einer Anstalt, nicht gegebene Bereitschaft zur pseudonymisierten Patientendaten-Erfassung und-Weitergabe im Rahmen der Studie, hereditäre Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel, Glucose-Galactose-Malabsorption sowie eine Fehllage des PDKs (Periduralkatheters) innerhalb von 48 Stunden nach der Operation.

2.1.3 Prüfplan

Tabelle 1: Prüfplan

Zeitpunkt	Studien-Einwilligung und Rando-misierung	Gabe von Etoricoxib oder Placebo	Anlage des Peridural-katheters	Erfassung von Schmerzen sowie Patienten-zufriedenheit mit der Schmerz-therapie	Entfernung des Peridural-katheters und Anlage der PCA-Pumpe	Entfernung der PCA-Pumpe
Präoperativer Tag	X					
OP-Tag 7:00 Uhr		X				
Präoperativer Vorbereitungs-raum			X			

Zeitpunkt	Studien- Einwilligung und Rando- misierung	Gabe von Etoricoxib oder Placebo	Anlage des Peridural- katheters	Erfassung von Schmerzen sowie Patienten- zufriedenheit mit der Schmerz- therapie	Entfernung des Peridural- katheters und Anlage der PCA- Pumpe	Entfernung der PCA- Pumpe
OP-Tag Aufwachraum				X		
Postoperativer Tag 1 07:00 Uhr		X				
Postoperativer Tag 1 09:00 Uhr				X		
Postoperativer Tag 1 13:00 Uhr				X		
Postoperativer Tag 1 17:00 Uhr				X		
Postoperativer Tag 2 07:00 Uhr		X				
Postoperativer Tag 2 09:00 Uhr				X		
Postoperativer Tag 2 13:00 Uhr				X		
48 Stunden postoperativ					X	
Postoperativer Tag 2 17:00 Uhr				X		
Postoperativer Tag 3 07:00 Uhr		X				
Postoperativer Tag 3 09:00 Uhr				X		
Postoperativer Tag 3 13:00 Uhr				X		
Postoperativer Tag 3 17:00 Uhr				X		
Postoperativer Tag 4 07:00 Uhr		X				
Postoperativer Tag 4 09:00 Uhr				X		
Postoperativer Tag 4 13:00 Uhr				X		
Postoperativer Tag 4 17:00 Uhr				X		
Postoperativer Tag 5 07:00 Uhr		X				

Zeitpunkt	Studien- Einwilligung und Rando- misierung	Gabe von Etoricoxib oder Placebo	Anlage des Peridural- katheters	Erfassung von Schmerzen sowie Patienten- zufriedenheit mit der Schmerz- therapie	Entfernung des Peridural- katheters und Anlage der PCA- Pumpe	Entfernung der PCA- Pumpe
Postoperativer Tag 5 09:00 Uhr				x		
Postoperativer Tag 5 13:00 Uhr				X		
Postoperativer Tag 5 17:00 Uhr				X		X
Postoperativer Tag 9				X		

Die Prüfmedikation Etoricoxib 120 mg bzw. Placebo wurden als zusätzliches Analgetikum am Morgen des Operationstages, sowie an jedem folgenden Morgen der ersten 5 postoperativen Tage jeweils um 07:00 Uhr verabreicht.

Da die Studie doppelblind geführt wurde, wussten weder Patienten noch das Studienpersonal, ob Placebo oder Prüfpräparat verabreicht wurde. Patienten verblieben während der gesamten Studiendauer in ihrer jeweiligen Gruppe, ein Wechsel von der Placebo- in die Etoricoxibgruppe oder umgekehrt war nicht möglich.

Präoperativ erhielten die Patienten für die Operation und die darauf folgenden 2 Tage eine elektronische Infusionspumpe für die patientenkontrollierte Periduralanalgesie (PCEA) mittels Periduralkatheter. Diese Pumpe wurde so eingestellt, dass sie eine kontinuierliche Menge von 6-10 ml/h der Mischung Ropivacain 2 mg/ml und Sufentanil 1 µg/ml verabreichte, was bei korrekter Lage des Periduralkatheters zu einem Verlust der Kälteempfindlichkeit sowie einer Analgesie im Operationsgebiet führen sollte.

Darüber hinaus war die intraoperative Narkoseführung nicht standardisiert. Nach individueller Risikokalkulation der behandelnden Ärzte erhielten Patienten ggf. eine Prophylaxe zum Schutz vor postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV). Für die Art der Durchführung der PONV-Prophylaxe wurden den Testzentren keine Vorgaben auferlegt.

Bereits im Aufwachraum fand die erste studienbegleitende Visite durch einen Mitarbeiter der Studie statt. Hierbei wurden folgende Parameter erhoben:

- Patientenzufriedenheit mit der Schmerztherapie (auf einer Skala von 0 bis 10)
- Schmerzen in Ruhe im OP-Gebiet (auf einer Skala von 0 bis 10)
- Schmerzen bei Bewegung im OP-Gebiet (auf einer Skala von 0 bis 10)
- Schmerzen außerhalb des OP-Gebiets (auf einer Skala von 0 bis 10)
- Vitalparameter (Puls, Blutdruck, Temperatur)
- Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC)
- Nebenwirkungen
- Organdysfunktionen

Diese Art von Visite wurde an den 5 direkt auf die Operation folgenden Tagen jeweils um 09:00 Uhr, 13:00 Uhr und 17:00 Uhr wiederholt.

Zusätzlich zur automatisch verabreichten Menge des Ropivacain/Sufentanil-Gemisches konnten die Patienten bei unzureichender Analgesie über die Pumpe alle 20 Minuten Boli von 5ml abrufen.

Bei Fehllage des Periduralkatheters erhielten Patienten bereits im Aufwachraum eine Morphin-PCA (patient-controlled analgesia), über die alle 10 Minuten Boli von 3mg in einer Konzentration von 2mg/ml verabreicht werden konnten.

Bei Bedarf konnte zusätzlich bei nicht suffizienter Analgesie durch das Pflegepersonal innerhalb der ersten 48 Stunden Morphin intravenös als rescue-Medikation verabreicht werden. Die Menge der gegebenen rescue-Medikation in mg wurde jeweils in den Studienunterlagen des Patienten notiert.

Analog zu den Studienvisiten sollten die Studienteilnehmer an den ersten 5 postoperativen Tagen ein Tagebuch schreiben, in das sie selbstständig dreimal täglich skalierte Zahlenwerte bezüglich ihrer Zufriedenheit mit der Schmerztherapie, ihrer Schmerzen in Ruhe im Operationsgebiet, bei Bewegung im Operationsgebiet sowie außerhalb des Operationsgebietes eintragen sollten. Abbildung 1 zeigt dies beispielhaft anhand der 9-Uhr-Visite des 1. postoperativen Tages.

1. Tag *nach* der Operation:

Bitte tragen Sie hier das heutige Datum ein: ____:____:____

Die Einnahme Ihres Studienmedikaments ist geplant für **7:00 Uhr**.
Tatsächlicher Zeitpunkt der Medikamenteneinnahme: __ : __ Uhr

9:00 Uhr morgens

**Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,
bitte beantworten Sie die nachfolgenden Fragen, indem Sie einen
(runden) Zahlenwert ankreuzen.**

**Haben Sie Schmerzen im Bereich des Operationsgebietes *in Ruhe*?
Wie stark würden Sie die Schmerzen einschätzen?**

Die Zahl 0 bedeutet keinen Schmerz, 10 den stärksten für Sie vorstellbaren Schmerz.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----



**Haben Sie Schmerzen im Bereich des Operationsgebietes *bei Bewegung*, zum
Beispiel wenn Sie laufen? Wie stark würden Sie diese Schmerzen einschätzen?**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

**Haben Sie Schmerzen *außerhalb des Operationsgebietes*, zum Beispiel
Rücken- oder Kopfschmerzen? Wie stark würden Sie diese Schmerzen
einschätzen?**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Wie zufrieden sind Sie insgesamt mit der Schmerztherapie?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Überhaupt nicht zufrieden sehr zufrieden

Abbildung 1: Beispielvisite des Patiententagebuchs

Der Periduralkatheter wurde 48 Stunden nach der Operation gezogen, wobei die Gesamtmenge des darüber verabreichten Ropivacain-Sufentanil-Gemisches ermittelt wurde. Gemäß des in der klinischen Routine nach SOP an den Standorten der Charité üblichen Verfahrens wurde ein sequentieller Ansatz gewählt. In diesem Fall erhielten Patienten nach Entfernung des PDK eine Morphin-PCA, über die sie sich bei Bedarf Schmerzmittel (pro Bolus 3 mg alle 10 Minuten, Konzentration 2mg/ml) verabreichen konnten; es wurde jedoch keine kontinuierliche Rate verabreicht. Die Menge an Morphin, die sich die Patienten verabreichten, wurde vom Studienpersonal notiert.

Im auf die Entfernung des PDK folgenden Zeitraum wurde die analgetische Therapie zudem mittels der Gabe von Paracetamol 4 x 1g pro Tag (nach Klinikstandard) durchgeführt. Ein Abweichen von diesem Standard (z.B. zusätzliche Gabe von Metamizol) wurde dokumentiert. In der Auswertung der Hauptstudie wurden die Daten im Rahmen einer Intention to Treat (ITT) Analyse berücksichtigt. Nicht-Morphin-Opioide wurden in i.v.-Morphin-Äquivalente umgerechnet und mittels File Note wie folgt dokumentiert:

- Oxycodon 20 mg p.o. = Morphin 13,66 mg i.v.
- Piritramid 7,5mg i.v. = Morphin 5,25 mg i.v.
- Tramadol 200mg p.o. = Morphin 6,67mg i.v.
- Tilidin 100mg p.o. = Morphin 3,33mg i.v.
- Morphinsulfat 10mg p.o. = 3,33mg i.v.

Die Abschlussvisite war für den 9. postoperativen Tag geplant und konnte bei früherer Entlassung der Patienten auch als Telefonvisite durchgeführt werden. Zu dieser Visite sollten sie die Nützlichkeit des Tagebuchs in selbigem angeben, indem die Frage „War dieses Heft nützlich für Sie?“ beantwortet wurde, wie in Abbildung 2 zu erkennen.

War dieses Heft nützlich für Sie?

Bitte ankreuzen

stimme ganz entschieden zu	stimme zu	stimme nicht zu	stimme ganz und gar nicht zu
-------------------------------	-----------	-----------------	---------------------------------

Abbildung 2: Frage nach Nützlichkeit im Patiententagebuch

Einen Überblick über den Studienablauf gibt die Tabelle ab Seite 19. Dieser im Prüfplan fixierte Standard wurde an allen teilnehmenden Zentren gleichermaßen umgesetzt.

2.2 Beschreibung der Messungen und Scores

Zur Ermittlung der Zufriedenheit mit der Schmerztherapie bei der Abschlussvisite am 9. postoperativen Tag (primärer Endpunkt) wurde eine Ordinalskala mit den Werten 0 (überhaupt nicht zufrieden) bis 10 (sehr zufrieden) verwendet. Zudem wurden Durchschnittswerte der 5 einzelnen postoperativen Tage gebildet, wobei im Falle eines fehlenden Wertes nur die beiden übrigen Werte in die Bildung des Durchschnitts mit einbezogen wurden.

Zur Beschreibung der gegenwärtigen Schmerzen bei Bewegung wurde die Numeric Rating Scale (NRS) verwendet, eine Ordinalskala mit Werten von 0 (kein Schmerz) bis 10 (schwerster vorstellbarer Schmerz). Diese Skala wurde bereits zuvor auf Validität getestet und findet in klinischen Schmerzstudien häufig Anwendung.³² Für die zu den täglich 3 Visiten erhobenen NRS-Scores (Schmerzen in Ruhe im OP-Gebiet, Schmerzen bei Bewegung im OP-Gebiet sowie Schmerzen außerhalb des OP-Gebiets) wurden Durchschnittswerte gebildet. Lagen an einzelnen Tagen nur 2 NRS-Scores vor, so wurde der Durchschnitt aus diesen beiden Werten ermittelt.

Aufgrund der unterschiedlichen Operationszeitpunkte im Tagesverlauf wurde der letzte Visitenzeitpunkt innerhalb der ersten 2 postoperativen Tage ermittelt, an dem der PDK noch nicht gezogen war. Anschließend wurde gesondert für jeden Patienten der

Durchschnitt der 3 auf die Entfernung des PDKs folgenden NRS-Scores (sowohl die Werte für NRS im Operationsgebiet in Ruhe als auch für NRS im Operationsgebiet bei Bewegung sowie außerhalb des Operationsgebietes) bestimmt.

Für die Beantwortung der Frage, ob das Schreiben des Tagebuches für sie nützlich war, hatten die Patienten 4 Antwortmöglichkeiten: 1 = „stimme ganz entschieden zu“, 2 = „stimme zu“, 3 = „stimme nicht zu“, 4 = „stimme ganz und gar nicht zu“. Zusätzlich wurde geprüft, zu wievielen der insgesamt 16 Visiten (die jeweils 3 Visiten an den 5 postoperativen Tagen sowie die Abschlussvisite) die Patienten das Tagebuch gefüllt hatten. Diese Zahl der ausgefüllten Visiten wurde ins Verhältnis zur Zahl der insgesamt vorgesehenen Visiten gesetzt. Die Ergebnisse wurden in 3 Kategorien eingeordnet: Tagebuch zu mindestens 75% der Visiten gefüllt (12 von 16 Visiten); Tagebuch zu mindestens 25%, jedoch zu weniger als 75% der Visiten gefüllt (4 bis 11 von 16 Visiten); Tagebuch zu weniger als 25% der Visiten gefüllt (4 von 16 Visiten).

Der Charlson-Komorbiditätsindex wird verwendet, um die Schwere von Vorerkrankungen zu vergleichen. Dieser vergibt für bestimmte Komorbiditäten eine Angabe von Punkten und ist ein oft benutztes und einfaches Werkzeug zur Abschätzung der medizinischen Versehrtheit von Patienten.³³ Zur Beschreibung des präoperativen körperlichen Zustands der Patienten kam die Klassifikation der American Society of Anesthesiologists (ASA) zum Einsatz, wobei dieser auf einer Skala von 1 bis 6³⁴ kategorisiert wird. Der Schweregrad einer vorbestehenden Herzinsuffizienz wurde mittels der Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) in vier Schweregrade eingeteilt.³⁵

Für die Beschreibung der Operationsschwere wurde der POSSUM-Score nach Copeland verwendet. Dieser kategorisiert die Operationsschwere in vier verschiedene Risikoklassen („Minor“, „Moderat“, „Major“ und „Major plus“) und lässt sich zur Einschätzung der Morbidität und Mortalität verwenden.³⁶

Im Rahmen der Untersuchung der Häufigkeit des Auftretens von Komplikationen und Nebenwirkungen wurden diese entsprechend der zugrundeliegenden Art in die folgenden

Kategorien eingeteilt: „kardiovaskulär“, „pulmonal“, „neurologisch“, „gastrointestinal“, „renal/urogenital“, „hämatopoetisch/lymphatisch“, „Gerinnung“ sowie „andere“.

Im Rahmen der Untersuchung hinsichtlich einer Erhöhung der Transaminasen ALT und AST wurde als Cut-off für einen relevanten Transaminasenanstieg jeweils für Männer ein absoluter Wert >50 U/l und für Frauen ein absoluter Wert >35 U/l festgelegt.³⁷

2.3 Beschreibung der Biometrie

Es wurden ausschließlich Datensätze von Patienten ausgewertet, die in der Abschlussvisite ihre Zufriedenheit mit der Schmerztherapie beurteilt hatten. Die Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics Version 25.

Lag die Schiefe der statistischen Auswertung metrischer Variablen zwischen 1 und -1, so wurde die Variable als normalverteilt angesehen. Lag die Schiefe bei über 1 oder unter -1, so handelte es sich um eine nicht normalverteilte Variable.

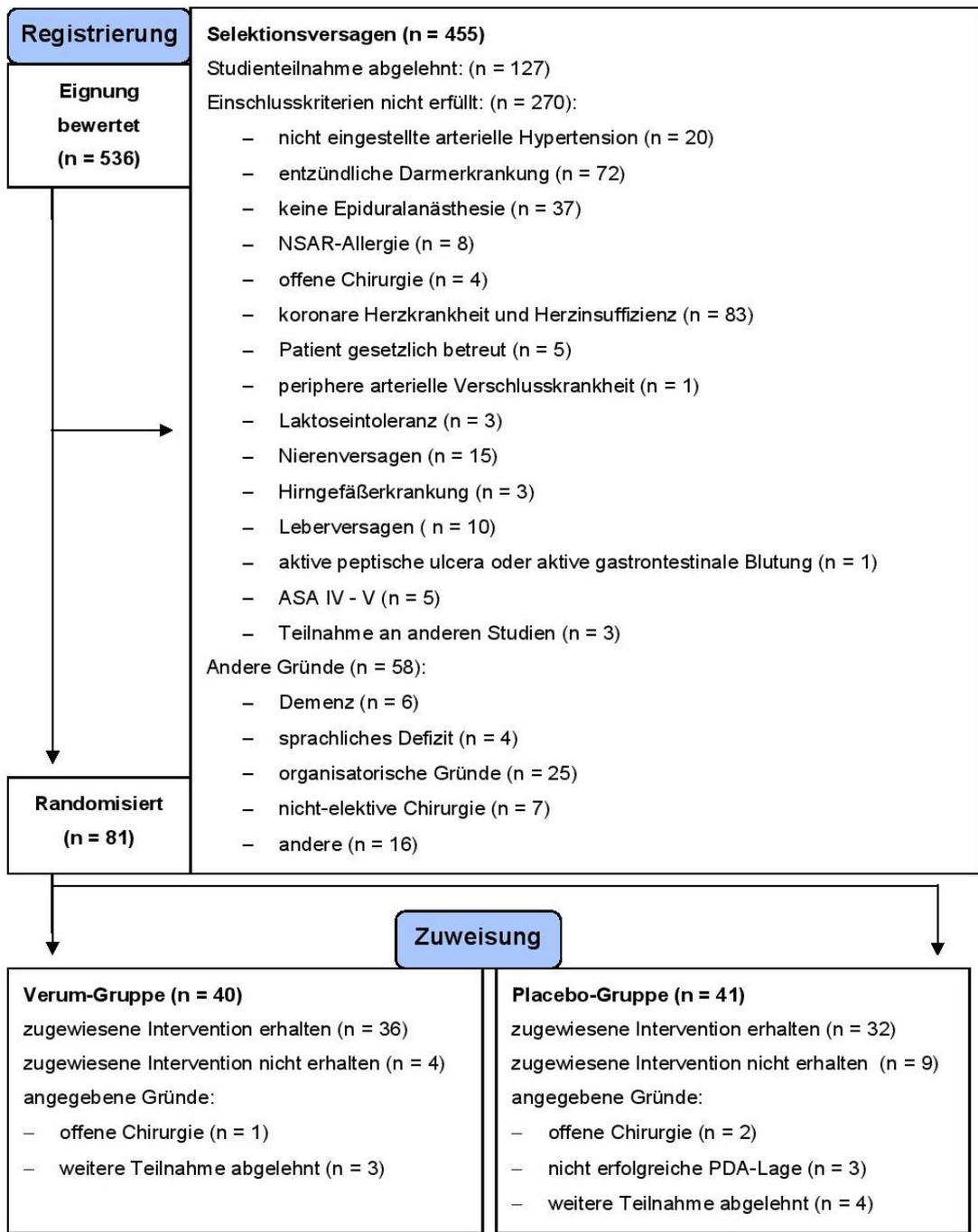
Für die beschreibende Statistik wurden relative Zahlen mit Prozentangaben bei kategorialen Variablen, bei metrisch normalverteilten Variablen dagegen der Mittelwert mit Standardabweichung verwendet. Im Falle metrisch nicht normalverteilter Variablen kam der Median mit Angabe der 25. und 75. Perzentile zum Einsatz.

Statistische Vergleiche unabhängiger Gruppen erfolgten bei kategorialen Variablen mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson, bei metrisch normalverteilten Variablen mit dem t-Test sowie bei metrisch nicht normalverteilten Variablen mit dem Mann-Whitney-U-Test. Korrelationen wurden mithilfe des Spearman-Rho-Koeffizienten bestimmt. Im Rahmen von binär logistischen Regressionsanalysen kam das Quotenverhältnis („Odds Ratio“) zum Einsatz.

Statistische Signifikanz wurde angenommen bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner gleich 5% ($p \leq 0,05$).

3. Ergebnisse

3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs



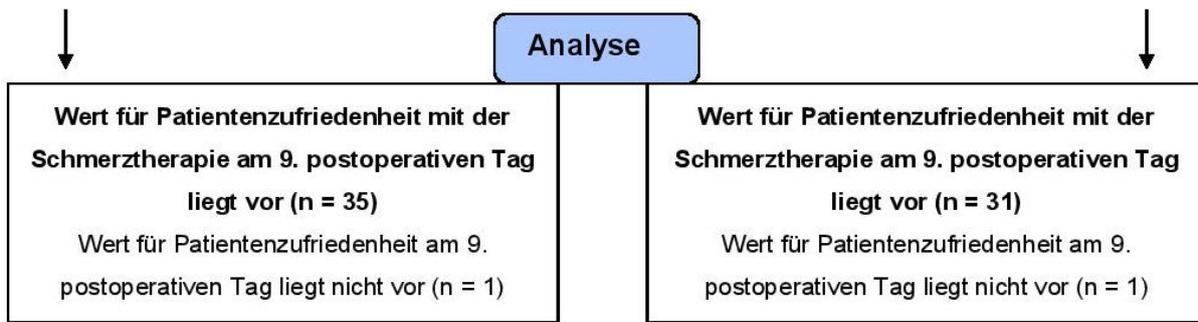


Abbildung 3: Consort-Diagramm

Wie im Consort-Diagramm (Abbildung 3) zu sehen, wurden von den 536 gescreenten Patienten 81 randomisiert und konnten somit an der Studie partizipieren. Bei insgesamt 13 Patienten kam es jedoch während der Studiendauer zum Studienabbruch (Drop Out). Darüber hinaus gab es sowohl in der Verumgruppe als auch in der Placebogruppe jeweils Patienten, die zwar bis zum Ende in der Studie verblieben, jedoch aufgrund des fehlenden Wertes hinsichtlich ihrer Zufriedenheit mit der Schmerztherapie bei der Abschlussvisite in den folgenden Analysen nicht ausgewertet wurden. Somit verblieben von den insgesamt 68 Patienten, die bis zur Abschlussvisite an der Studie partizipiert hatten, 66 Patienten, deren Datensätze im Folgenden ausgewertet werden. Von diesen hatten 35 Verum (53,0%) und 31 Placebo (47,0%) erhalten.

Insgesamt partizipierten an der Charité 20 Patienten bis zum Ende an der Studie, am Sana-Klinikum Lichtenberg lag diese Zahl bei 28, am St. Hedwig-Krankenhaus bei 9 und am Johannes Wesling Klinikum Minden ebenfalls bei 9 Patienten.

3.1.1 Patientenbezogene Basischarakteristika

In der Verumgruppe waren 62,9% männlich und 37,1% weiblich, in der Placebogruppe lagen diese Werte bei 67,7% bzw. 32,3%. Die Vergleichbarkeit hinsichtlich des Geschlechts ist gegeben.

In der Verumgruppe waren die Patienten im Mittel 52 Jahre alt (die Standardabweichung betrug 12 Jahre), in der Placebogruppe lag das Alter im Mittel bei 61 Jahren mit einer

Standardabweichung von 12 Jahren. Hier liegt ein signifikanter Unterschied zwischen Verum und Placebo vor.

Während die Mehrzahl der Patienten in beiden Gruppen einen Charlson-Komorbiditätsindex von 0 oder 1 aufwiesen, lag der Maximalwert für diesen Parameter in der Verumgruppe bei 6, in der Placebogruppe bei 8. Es handelte sich also um eine vergleichsweise gesunde Kohorte, was durch die Ein- und Ausschlusskriterien bedingt sein konnte. So hatte in beiden Gruppen weniger als jeder vierte Patient eine ASA-Klassifikation von über 2 und eine große Mehrheit, bei den Patienten in der Placebogruppe sogar jeder Teilnehmer, keine Herzinsuffizienz nach NYHA-Kriterien.

Betrachtet man die die Operation indizierenden Diagnosen, so gab es bei den Patienten der Placebogruppe geringfügig häufiger Malignome, bei den Patienten der Verumgruppe lag der Fokus etwas stärker auf den Divertikulitiden. Dieser Unterschied war nicht signifikant.

Tabelle 2: Patientenbezogene Basischarakteristika

	Gesamt n = 66	Verum n = 35	Placebo n = 31	p-Wert
Alter (in Jahren)	56 (12)	52 (12)	61 (12)	0,003 ²
Geschlecht männlich	43 (65,2%)	22 (62,9%)	21 (67,7%)	0,678 ¹
Charlson-Komorbiditätsindex				0,637 ¹
0	28 (42,4%)	16 (45,7%)	12 (38,7%)	
1-2	31 (47,0%)	16 (45,7%)	15 (48,4%)	
3-4	4 (6,1%)	1 (2,9%)	3 (9,7%)	
>4	3 (4,5%)	2 (5,7%)	1 (3,2%)	

Darstellung der kategorialen Variablen als Häufigkeiten mit Prozentangaben und der normalverteilten Variablen als Mittelwert (Standardabweichung); 1 = Chi-Quadrat-Test nach Pearson bzw. 2 = t-Test

	Gesamt n = 66	Verum n = 35	Placebo n = 31	p-Wert
ASA-Klassifikation				0,404 ¹
1	16 (24,2%)	10 (28,6%)	6 (19,4%)	
2	39 (59,1%)	21 (60,0%)	18 (58,1%)	
3	11 (16,7%)	4 (11,4%)	7 (22,6%)	
NYHA-Klassifikation				0,095 ¹
0	63 (95,5%)	32 (91,4%)	31 (100%)	
1	3 (4,5%)	3 (8,6%)	0 (0,0%)	
Chronischer Schmerzpatient	7 (10,6%)	4 (11,4%)	3 (9,7%)	0,818 ¹
Maligner Tumor Hauptdiagnose	28 (42,4%)	12 (34,3%)	16 (51,6%)	0,155 ¹
Operationsdiagnose				
Colon-ascendens-Karzinom	1 (1,5%)	1 (2,9%)	0 (0,0%)	
Colon-descendens-Karzinom	1 (1,5%)	1 (2,9%)	0 (0,0%)	
Sigmakarzinom	4 (6,1%)	2 (5,7%)	2 (6,5%)	
Rectumkarzinom	21 (31,8%)	7 (20,0%)	14 (45,2%)	
Analkarzinom	1 (1,5%)	1 (2,9%)	0 (0,0%)	
Polyp des Caecums	2 (3,0%)	2 (5,7%)	0 (0,0%)	
Polyp des Colons	2 (3,0%)	2 (5,7%)	0 (0,0%)	
Sigmadivertikulitis (nicht perforiert)	25 (37,9%)	14 (40,0%)	11 (35,5%)	
Sigmadivertikulitis (perforiert)	7 (10,6%)	5 (14,3%)	2 (6,5%)	
Slow-Transit-Obstipation	1 (1,5%)	0 (0,0%)	1 (3,2%)	
Mechanische Stenose	1 (1,5%)	0 (0,0%)	1 (3,2%)	

Darstellung der kategorialen Variablen als Häufigkeiten mit Prozentangaben und der normalverteilten Variablen als Mittelwert (Standardabweichung); 1 = Chi-Quadrat-Test nach Pearson bzw. 2 = t-Test

3.1.2 Intraoperative behandlungsbezogene Charakteristika

Das Ziel, ausschließlich laparoskopisch zu operieren, konnte in beiden Gruppen nicht immer erreicht werden. So fand bei 4 Patienten der Verumgruppe und bei 2 Patienten der

Placebogruppe intraoperativ eine Konversion hin zur Laparotomie statt. Hierbei handelt es sich um Protokollverletzungen; nach intention-to-treat-Analyse konnten diese Patienten jedoch in der Studie verbleiben und wurden entsprechend ausgewertet.

Tendenziell wurden Patienten der Placebogruppe etwas häufiger an Rectum und Analkanal operiert als Patienten der Verumgruppe; dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. Ebenso ließen sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Operationsschwere nach POSSUM-Score finden.

Die Anästhesiedauer sowie Operationsdauer waren in beiden Gruppen vergleichbar. Lag bei den Patienten der Verumgruppe die Anästhesiedauer bei 120 bis 425 Minuten und die OP-Dauer bei 85 bis 315 Minuten, so lagen diese Werte bei Patienten der Placebogruppe bei 120 bis 478 Minuten (Anästhesiedauer) bzw. 85 bis 375 Minuten (OP-Dauer).

Tabelle 3: Intraoperative behandlungsbezogene Charakteristika

	Gesamt n = 66	Verum n = 35	Placebo n = 31	p-Wert
Operationsschwere*				0,243 ¹
„Major“	56 (84,8%)	28 (80,0%)	28 (90,3%)	
„Major plus“	10 (15,2%)	7 (20,0%)	3 (9,7%)	
Operation nur laparoskopisch	60 (90,9%)	31 (88,6%)	29 (93,5%)	0,483 ¹
Operation an Rectum oder Analkanal	22 (33,3%)	8 (22,9%)	14 (45,2%)	0,055 ¹
Anästhesieverfahren balanciert	43 (65,2%)	23 (65,7%)	20 (64,5%)	0,919 ¹
Anästhesie-Dauer (in Minuten)	265 (85)	260 (79)	279 (91)	0,612 ²
OP-Dauer (in Minuten)	174 (65)	163 (54)	186 (74)	0,141 ²

Darstellung der kategorialen Variablen als Häufigkeiten mit Prozentangaben und der normalverteilten Variablen als Mittelwert (Standardabweichung); 1 = Chi-Quadrat-Test nach Pearson bzw. 2 = t-Test

* nach POSSUM-Score

Da die intraoperative Anästhesieführung nicht standardisiert war, kamen unterschiedliche Präparate für Hypnose, Muskelrelaxation, Lokalanästhesie, Schmerzbehandlung sowie zur Vermeidung intraoperativer PONV oder zur Vermeidung von Shivering zum Einsatz. In den folgenden Tabellen (4 – 7) ist die Häufigkeit der Verwendung der jeweiligen Präparate dargestellt.

Tabelle 4: Medikamente zur Einleitung der Narkose

	Gesamt n = 66	Verum n = 35	Placebo n = 31	p-Wert
Opioide				
Fentanyl	56 (84,8%)	30 (85,7%)	26 (83,9%)	0,835 ¹
Menge in mg*	0,20	0,20	0,20	
	[0,10 – 0,20]	[0,10 – 0,20]	[0,10 – 0,25]	0,279 ³
Hypnotika				
Propofol	64 (97%)	35 (100%)	29 (93,5%)	0,127 ¹
Menge in mg*	182,81 (39,66)	175,71 (40,75)	191,38 (37,20)	0,116 ²
Thiopental	1 (1,5%)	1 (2,9%)	0 (0%)	0,343 ¹
Menge in mg*	1600	1600		
Muskelrelaxantien				
Rocuronium	18 (27,3%)	8 (22,9%)	10 (32,3%)	0,392 ¹
Menge in mg*	40 [35 – 50]	40 [37,50 – 50]	40 [35 – 50]	0,615 ³
Cis-Atracurium	47 (71,2%)	26 (74,3%)	21 (67,7%)	0,558 ¹
Menge in mg*	7,98 (2,19)	8,00 (2,50)	7,95 (1,80)	0,942 ²

Darstellung der kategorialen Variablen als Häufigkeiten mit Prozentangaben, der normalverteilten Variablen als Mittelwert (Standardabweichung) und der nicht normalverteilten Variablen als Median [25. Perzentile - 75. Perzentile]; 1 = Chi-Quadrat-Test nach Pearson bzw. 2 = t-Test bzw. 3 = asymptotische 2-seitige Signifikanz nach Mann-Whitney-U

* Falls erhalten

Tabelle 5: Medikamente zur Aufrechterhaltung der Narkose

	Gesamt n = 66	Verum n = 35	Placebo n = 31	p-Wert
Inhalativa				
Desfluran	30 (45,5%)	16 (45,7%)	14 (45,2%)	0,964 ¹
Vol% endtidal im steady state*	4,79 (0,88)	4,87 (1,05)	4,69 (0,66)	0,595 ²
Sevofluran	11 (16,7%)	5 (14,3%)	6 (19,4%)	0,581 ¹
Vol% endtidal im steady state*	1,67 (0,32)	1,68 (0,41)	1,67 (0,26)	0,949 ²
i.v. Hypnotika				
Propofol	33 (50,0%)	16 (45,7%)	17 (54,8%)	0,459 ¹
Menge in mg*	902,58 (725,02)	976,74 (691,04)	832,78 (770,04)	0,577 ²
Opioide				
Fentanyl	21 (31,8%)	12 (34,3%)	9 (29,0%)	0,647 ¹
Menge in mg*	0,24 (0,10)	0,23 (0,09)	0,26 (0,11)	0,566 ²
Remifentanyl	51 (77,3%)	25 (71,4%)	26 (83,9%)	0,229 ¹
Menge in µg*	1407 [830,80 - 2208]	1139 [756,5 - 2064]	1548,8 [930 - 2910]	0,207 ³
Muskelrelaxantien				
Rocuronium	9 (13,6%)	4 (11,4%)	5 (16,1%)	0,579 ¹
Menge in mg*	34,44 (15,09)	32,50 (19,36)	36,00 (12,94)	0,754 ²
Cis-Atracurium	40 (60,6%)	21 (60,0%)	19 (61,3%)	0,915 ¹
Menge in mg*	4 [2 - 8]	4 [2 - 8]	4 [2 - 8]	0,681 ³
Mivacurium	1 (1,5%)	0 (0,0%)	1 (3,2%)	0,284 ¹
Menge in mg*	4		4	
Darstellung der kategorialen Variablen als Häufigkeiten mit Prozentangaben, der normalverteilten Variablen als Mittelwert (Standardabweichung) und der nicht normalverteilten Variablen als Median [25. Perzentile - 75. Perzentile]; 1 = Chi-Quadrat-Test nach Pearson bzw. 2 = t-Test bzw. 3 = asymptotische 2-seitige Signifikanz nach Mann-Whitney-U				
* Falls erhalten				

Tabelle 6: Intraoperative Medikamentengabe zur postoperativen Analgesie sowie Prophylaxe von PONV und Shivering

	Gesamt n = 66	Verum n = 35	Placebo n = 31	p-Wert
PONV-Prophylaxe				
Dexamethason	41 (62,1%)	22 (62,9%)	19 (61,3%)	0,896 ¹
Gesamtmenge in mg*	4	4	4	
Ondansetron	8 (12,1%)	3 (8,6%)	5 (16,1%)	0,348 ¹
Gesamtmenge in mg*	4 [4 – 4]	4 [4 – 4]	4 [4 – 4]	0,439 ³
i.v.Analgetika zur postoperativen Analgesie				
Paracetamol	13 (19,7%)	7 (20,0%)	6 (19,4%)	0,948 ¹
Menge in g*	1 (0)	1 (0)	1 (0)	
Metamizol	13 (19,7%)	6 (17,1%)	7 (22,6%)	0,579 ¹
Menge in g*	1,60 (0,45)	1,45 (0,50)	1,73 (0,39)	0,284 ²
Piritramid	2 (3,0%)	0 (0,0%)	2 (6,5%)	0,127 ¹
Menge in mg*	6,75 (1,06)		6,75 (1,06)	
Oxycodon	2 (3,0%)	1 (2,9%)	1 (3,2%)	0,931 ¹
Menge in mg*	4,50 (0,71)	5,00	4,00	
Anti-Shivering-Medikamente				
Clonidin	5 (7,6%)	2 (5,7%)	3 (9,7%)	0,544 ¹
Menge in µg*	107,00 (41,77)	105,00 (63,64)	108,33 (38,19)	0,944 ²

Darstellung der kategorialen Variablen als Häufigkeiten mit Prozentangaben, der normalverteilten Variablen als Mittelwert (Standardabweichung) und der nicht normalverteilten Variablen als Median [25. Perzentile - 75. Perzentile]; 1 = Chi-Quadrat-Test nach Pearson bzw. 2 = t-Test bzw. 3 = asymptotische 2-seitige Signifikanz nach Mann-Whitney-U

* Falls erhalten

Tabelle 7: Intraoperative Bestückung des PDK

	Gesamt n = 66	Verum n = 35	Placebo n = 31	p-Wert
Gesamtmenge Lokalanästhesie				
Bupivacain	37 (56,1%)	20 (57,1%)	17 (54,8%)	0,851 ¹
Gesamtmenge in mg*	10 [10 – 20]	10 [10 – 37,50]	10 [10 – 20]	0,592 ³
Ropivacain	56 (84,8%)	29 (82,9%)	27 (87,1%)	0,632 ¹
Gesamtmenge in mg*	83,75 [45,33 – 108,50]	76 [44 – 102]	88 [58 – 120,34]	0,138 ³
Gesamtmenge Opioid				
Sufentanil in µg**	38,82* (24,28)*	34,12 (20,86)	44,30* (27,07)*	0,092 ²
Morphin zusätzlich	1	1	0	
Darstellung der kategorialen Variablen als Häufigkeiten mit Prozentangaben, der normalverteilten Variablen als Mittelwert (Standardabweichung) und der nicht normalverteilten Variablen als Median [25. Perzentile - 75. Perzentile]; 1 = Chi-Quadrat-Test nach Pearson bzw. 2 = t-Test bzw. 3 = asymptotische 2-seitige Signifikanz nach Mann-Whitney-U				
* Falls erhalten				
** Ein Patient der Placebogruppe erhielt im operativen Verlauf kein Sufentanil				

In den meisten Fällen (56/66, 84,8%), davon 29 Patienten der Verum- und 27 Patienten der Placebogruppe, wurde nach Gabe einer Testdosis Bupivacain intraoperativ 0,2%-iges Ropivacain verwendet (Bolusgabe zur Ausdehnung der Wirksamkeit und kontinuierliche Laufrate oder wiederholte Bolusgaben zur Aufrechterhaltung der Wirksamkeit). In 9/66 Fällen (13,6%), davon 5 Patienten der Verum- und 4 Patienten der Placebogruppe, wurde intraoperativ ausschließlich 0,5%-iges Bupivacain zur Aufrechterhaltung der Wirksamkeit verwendet. Für einen Patienten der Verumgruppe wurde intraoperativ ausschließlich Sufentanil 56µg epidural verabreicht. Ein Patient der Verumgruppe erhielt 10mg Morphin epidural zusätzlich zu Ropivacain. Entsprechend einer intention-to-treat-Analyse verblieben diese Fälle jedoch in der Gesamtauswertung.

Ein intraoperativer Standard zur Bestückung des PDKs war nicht vorgegeben. Dennoch bestanden im Vergleich über die Gruppen keine signifikanten Unterschiede in den Mengen der über den PDK verabreichten Medikamente (vgl. Tabelle 7).

3.1.3 Behandlungsbezogene postoperative Charakteristika

Die Dauer der Krankenhausbehandlung im Anschluss an die Operation unterschied sich nicht in den beiden Gruppen, im Median lag sie jeweils bei 9 Tagen (p-Wert 0,546). In der Placebogruppe wurden mehr Patienten postoperativ auf einer Intensivstation behandelt (35,5% vs. 14,3%).

Tabelle 8: Behandlungsbezogene postoperative Charakteristika

	Gesamt n = 66	Verum n = 35	Placebo n = 31	p-Wert
ITS* -Behandlung stattgefunden	16 (24,2%)	5 (14,3%)	11 (35,5%)	0,045 ¹
Charité	3	0	3	
Sana-Klinikum Lichtenberg	4	1	3	
St. Hedwig-Krankenhaus	8	3	5	
Johannes Wesling Klinikum Minden	1	1	0	
Behandlungsdauer auf der ITS* in Stunden**	32 [22,5 - 48]	48 [23,5 - 72]	24 [18 - 48]	0,208 ³
Postoperative Behandlungsdauer (in Tagen)	9 [8 - 10]	9 [7 - 11]	9 [8 - 10]	0,546 ³

Darstellung der nicht normalverteilten Variablen als Median [25.Perzentile - 75.Perzentile] und der kategorialen Variablen als Häufigkeiten mit Prozentangaben; 1 = Chi-Quadrat-Test nach Pearson bzw. 3 = asymptotische 2-seitige Signifikanz nach Mann-Whitney-U

* ITS = Intensivstation

** Falls ITS-Aufenthalt stattgefunden hat

Da Indikationen zur postoperativen Überwachung auf der Intensivstation in den verschiedenen Testzentren unterschiedlich gestellt werden, ist hier wichtig zu sehen, ob es Unterschiede im relativen Risiko für die Verlegung auf die Intensivstation in Bezug auf die einzelnen Testzentren gab.

Tabelle 9: Behandlung auf der Intensivstation nach Testzentrum

Behandlung auf der Intensivstation			
Testzentrum	Ja	Nein	p-Wert: <0,001
Charité	3 (15,0%)	17 (85,0%)	
Sana-Klinikum Lichtenberg	4 (14,3%)	24 (85,7%)	
St. Hedwig-Krankenhaus	8 (88,9%)	1 (11,1%)	
Johannes Wesling Klinikum Minden	1 (11,1%)	8 (88,9%)	

Darstellung der kategorialen Variablen als Häufigkeiten mit Prozentangaben; Chi-Quadrat-Test nach Pearson

Der prozentuale Anteil jener Patienten, die zumindest einen Teil ihrer postoperativen Behandlung auf der Intensivstation verbrachten, war, wie in der oben gezeigten Tabelle 10 zu sehen, unterschiedlich in den teilnehmenden Testzentren. Während am St. Hedwig-Krankenhaus fast 90% aller Patienten postoperativ auf der Intensivstation behandelt wurden, lag der Anteil der postoperativ auf der Intensivstation behandelten Patienten bei allen anderen Häusern jeweils nicht über 15% (p-Wert <0,001).

Das Quotenverhältnis „Odds Ratio“ lag bei Probanden am Testzentrum Charité bei 0,448 (p = 0,256, 95% Konfidenzintervall 0,112 - 1,790) im Vergleich zu den anderen Testzentren. Im Vergleich zu den anderen Testzentren lag das Risiko beim Sana Klinikum Lichtenberg bei 0,361 (p = 0,113, 95% Konfidenzintervall 0,102 - 1,273), beim St. Hedwig-Krankenhaus bei 49,0 (p = 0,001, 95% Konfidenzintervall 5,380 - 446,278) und beim Johannes Wesling Klinikum Minden bei 0,350 (p = 0,341, 95% Konfidenzintervall 0,040 - 3,037).

Die Tabellen 10 und 11 geben Aufschluss über die postoperative Analgesie mittels PDK, i.v. Morphin-PCA und ergänzende Schmerzmittelgaben (orale Opioide und Nichtopioid-Analgetika). Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ließen sich hier nicht feststellen. Im Gegensatz zur Intraoperativen Nutzung des PDK war hier der Standard klar wie im Methodikteil (s. Kapitel 2.1.3) beschrieben festgelegt.

Tabelle 10: Postoperative Nutzung des PDK bis zum Entfernen des PDK sowie verabreichte rescue-Medikation

	Gesamt	Verum	Placebo	p-Wert
	n = 66	n = 35	n = 31	
Gesamtmenge Lokalanästhesie				
Ropivacain in mg	609,68 (200,54)	602,98 (262,81)	617,26 (93,55)	0,775 ²
Gesamtmenge Opioid				
Sufentanil in µg	305,60 (101,97)	304,35 (134,52)	307,02 (44,88)	0,916 ²
Morphin i.v. als rescue-Medikation erhalten	13 (19,7%)	8 (22,9%)	5 (16,1%)	0,493 ¹
Menge in mg*	6 [6 – 15]	12,5 [5,5 – 15]	6 [6 – 6]	0,550 ³
Darstellung der kategorialen Variablen als Häufigkeiten mit Prozentangaben, der normalverteilten Variablen als Mittelwert (Standardabweichung) und der nicht normalverteilten Variablen als Median [25. Perzentile - 75. Perzentile]; 1 = Chi-Quadrat-Test nach Pearson bzw. 2 = t-Test bzw. 3 = asymptotische 2-seitige Signifikanz nach Mann-Whitney-U				
* Falls erhalten				

Tabelle 11: Postoperative Analgetikagabe ab Aufwachraum bis zum 5. postoperativen Tag

	Gesamt n = 66	Verum n = 35	Placebo n = 31	p-Wert
Morphin oder Äquivalent*	56 (84,8%)	27 (77,1%)	29 (93,5%)	0,064 ¹
Gesamtmenge in mg**	53,63 (47,05)	60,75 (47,74)	47,01 (46,24)	0,279 ²
Paracetamol	56 (84,8%)	28 (80,0%)	28 (90,3%)	0,243 ¹
Gesamtmenge in g**	10,71 (5,43)	9,89 (5,26)	11,54 (5,56)	0,261 ²
Metamizol***	9 (13,6%)	5 (14,3%)	4 (12,9%)	0,870 ¹
Gesamtmenge in g**	3 [2 – 4]	4 [2 – 5]	2,5 [1,5 – 3,5]	0,385 ³
Ibuprofen***	1 (1,5%)	1 (2,9%)	0 (0,0%)	0,343 ¹
Gesamtmenge in mg**	2400	2400		
Diclofenac***	2 (3,0%)	1 (2,9%)	1 (3,2%)	0,931 ¹
Gesamtmenge in mg**	100 (70,71)	50	150	

Darstellung der kategorialen Variablen als Häufigkeiten mit Prozentangaben, der normalverteilten Variablen als Mittelwert (Standardabweichung) und der nicht normalverteilten Variablen als Median [25. Perzentile - 75. Perzentile]; 1 = Chi-Quadrat-Test nach Pearson bzw. 2 = t-Test bzw. 3 = asymptotische 2-seitige Signifikanz nach Mann-Whitney-U

* Summe aus i.v. Morphingabe sowie i.v.-Morphinäquivalenten berechnet für oral oder i.v. verabreichte Nicht-Morphin-Opiode

** Falls erhalten

*** während Paracetamol als klinischer Standard definiert war, führte die zusätzliche Gabe von Metamizol, Ibuprofen oder Diclofenac im Sinne einer Protokollverletzung in der Hauptstudie zur Auswertung der Daten nach intention to treat (ITT)

3.2 Patientenzufriedenheit mit der Schmerztherapie bei der Abschlussvisite

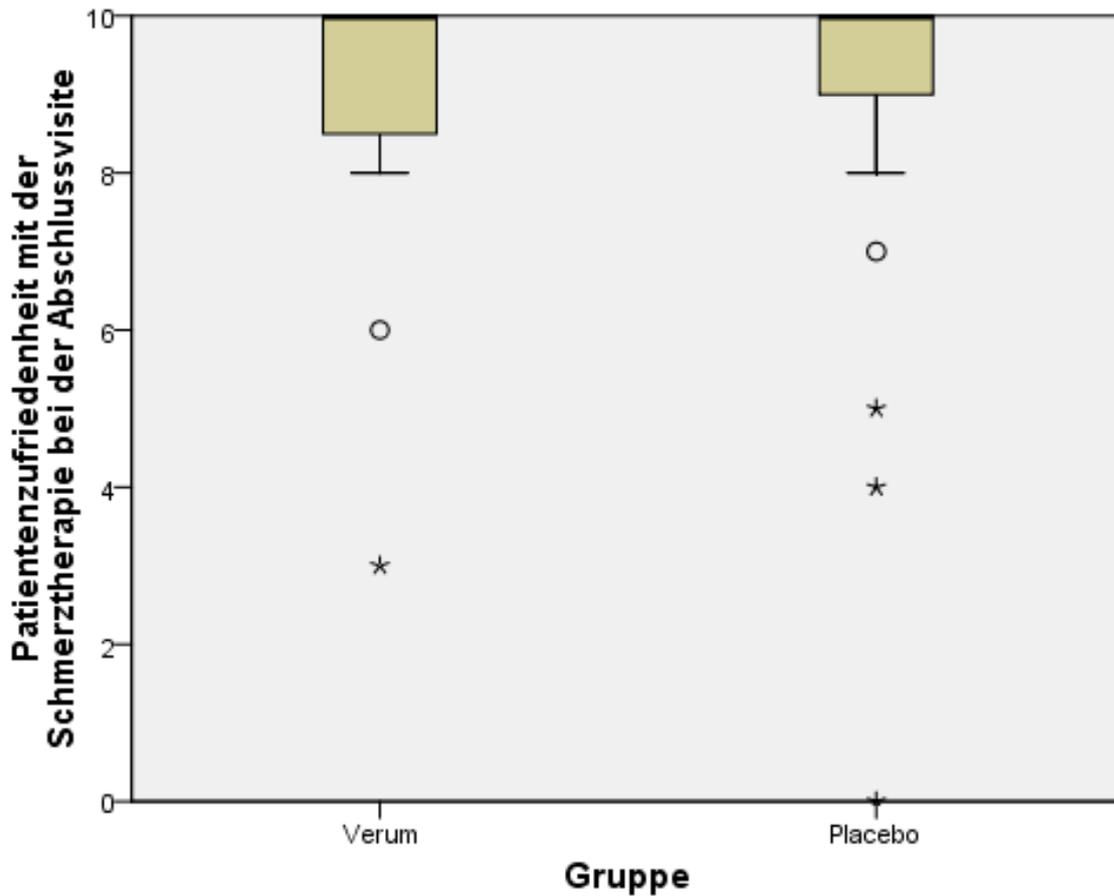


Abbildung 4: Patientenzufriedenheit mit der Schmerztherapie bei der Abschlussvisite

Verum: n = 35, Placebo: n = 31; Box: 25. - 75. Perzentile, horizontale Linie: Median, Whiskers: unteres Quartil \pm 1.5 Box beziehungsweise der niedrigste Wert; Kreise: Ausreißer; Sternchen: Extreme Ausreißer; asymptotische 2-seitige Signifikanz nach Mann-Whitney-U $p=0,845$

Die Zufriedenheit mit der Schmerztherapie war in beiden Gruppen hoch. Abbildung 4 zeigt die Werte für den primären Endpunkt, die Patientenzufriedenheit mit der Schmerztherapie bei der Abschlussvisite.

3.3 Die Entfernung des PDK und die Patientenzufriedenheit mit der Schmerztherapie im Verlauf

48 Stunden nach Anlage wurde der Periduralkatheter entsprechend dem Prüfplan gezogen. Aufgrund der unterschiedlichen Operationszeitpunkte musste bei der Auswertung berücksichtigt werden, dass es zu einer Variabilität der Visitenzeitpunkte im Tagesverlauf in Bezug auf die geplante Entfernung des Periduralkatheters kam. Zur Vergleichbarkeit wurde der Mittelwert der Patientenzufriedenheit mit der Schmerztherapie über die dem Entfernen des PDK nachfolgenden 3 Visitenzeitpunkte gebildet (vgl. Tabelle 12). Abbildung 5 zeigt die Häufigkeit der Entfernung des PDK zu den verschiedenen Visitenzeitpunkten. In nur 6 Fällen (9,1%) wurde der PDK vor Ablauf von 48 Stunden aufgrund von fraglicher Wirksamkeit, Dislokation oder Nebenwirkungen entfernt.

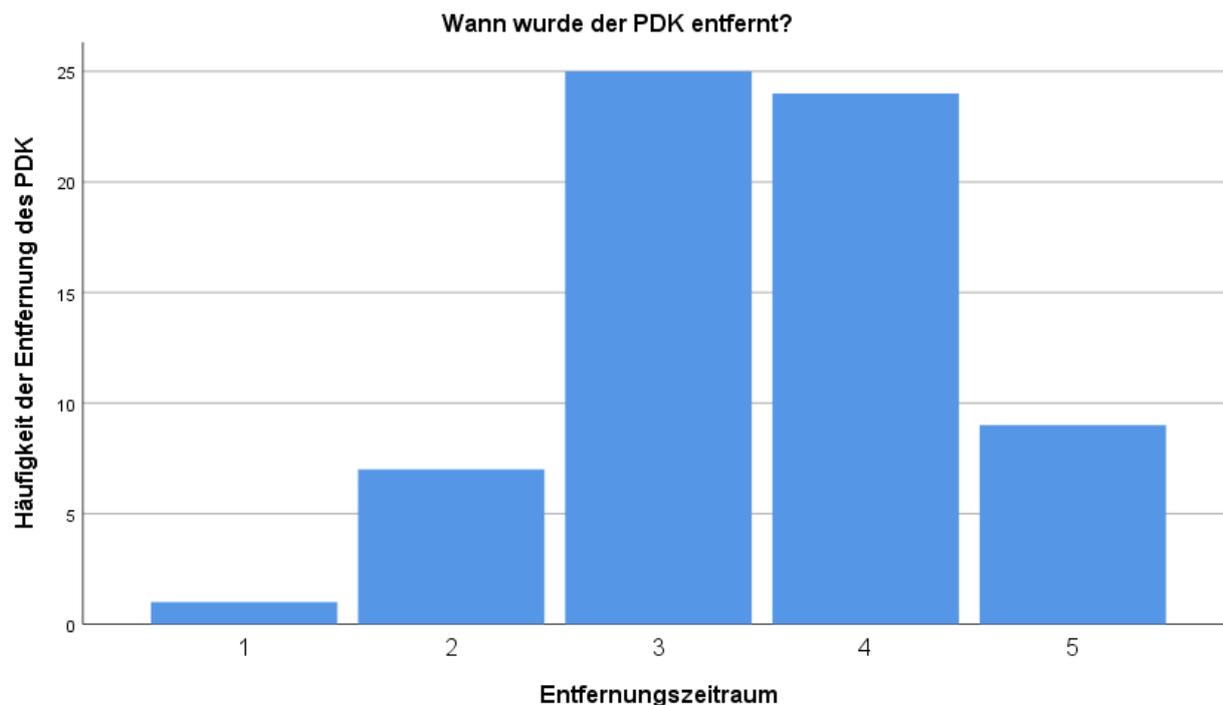


Abbildung 5: Zeitraum der Entfernung des PDK

n = 66

¹ = vor der 17-Uhr-Visite an Tag 1

² = zwischen der 17-Uhr-Visite an Tag 1 und der 9-Uhr-Visite an Tag 2

³ = zwischen der 9-Uhr-Visite an Tag 2 und der 13-Uhr-Visite an Tag 2

⁴ = zwischen der 13-Uhr-Visite an Tag 2 und der 17-Uhr-Visite an Tag 2

⁵ = nach der 17-Uhr-Visite an Tag 2

Tabelle 12 gibt die Zufriedenheitswerte mit der Schmerztherapie über die einzelnen Visitenzeitpunkte wieder. Die Zufriedenheit mit der Schmerztherapie war in beiden Gruppen hoch. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen konnten nicht gefunden werden.

Tabelle 12: Verlauf der Patientenzufriedenheit mit der Schmerztherapie über die Visitenzeiten

	Gesamt n = 66	Verum n = 35	Placebo n = 31	p-Wert
Aufwachraum	10 ¹ [9 - 10] ¹	10 ² [9 - 10] ²	10 ³ [9,5 - 10] ³	0,518
postOP-Tag 1 09:00 Uhr	10 ⁴ [8,5 - 10] ⁴	10 [8 - 10]	10 ⁵ [9 - 10] ⁵	0,084
postOP-Tag 1 13:00 Uhr	10 ⁴ [9 - 10] ⁴	10 [9 - 10]	10 ⁵ [9,75 - 10] ⁵	0,077
postOP-Tag 1 17:00 Uhr	10 ⁴ [9 - 10] ⁴	10 [9 - 10]	10 ⁵ [8,75 - 10] ⁵	0,831
postOP-Tag 1 Durchschnitt	10 ⁴ [8,5 - 10] ⁴	10 [8 - 10]	10 ⁵ [9 - 10] ⁵	0,387
postOP-Tag 2 09:00 Uhr	10 [9 - 10]	10 [9 - 10]	10 [8 - 10]	0,587
postOP-Tag 2 13:00 Uhr	10 [8 - 10]	10 [9 - 10]	10 [8 - 10]	0,879
postOP-Tag 2 17:00 Uhr	9 [8 - 10]	9 [8 - 10]	10 [8 - 10]	0,696
postOP-Tag 2 Durchschnitt	10 [8 - 10]	10 [8 - 10]	10 [8 - 10]	0,983
Mittelwert über 3 Visiten nach Entfernung des PDK	9 [8 - 10]	9 [8 - 10]	9 [8 - 10]	0,682
postOP-Tag 3 09:00 Uhr	9 [8 - 10]	9 [8 - 10]	9 [8 - 10]	0,936
postOP-Tag 3 13:00 Uhr	9 [8 - 10]	9 [8 - 10]	9 [8 - 10]	0,415
postOP-Tag 3 17:00 Uhr	9 [8 - 10]	10 [9 - 10]	9 [8 - 10]	0,189
postOP-Tag 3 Durchschnitt	9 [8 - 10]	9 [8 - 10]	9 [8 - 10]	0,386
postOP-Tag 4 09:00 Uhr	10 [8 - 10]	10 [9 - 10]	9 [8 - 10]	0,373
postOP-Tag 4 13:00 Uhr	10 [8 - 10]	10 ² [9 - 10] ²	10 [8 - 10]	0,469
postOP-Tag 4 17:00 Uhr	10 [8 - 10]	10 [8 - 10]	9 [8 - 10]	0,233
postOP-Tag 4 Durchschnitt	10 [8 - 10]	10 [9 - 10]	9 [8 - 10]	0,226

Median [25. - 75. Perzentile]; asymptotische 2-seitige Signifikanz nach Mann-Whitney-U

¹ n = 63

² n = 34

³ n = 29

⁴ n = 65

⁵ n = 30

	Gesamt n = 66	Verum n = 35	Placebo n = 31	p-Wert
postOP-Tag 5 09:00 Uhr	10 [8,75 - 10]	10 [9 - 10]	10 [8 - 10]	0,687
postOP-Tag 5 13:00 Uhr	10 [9 - 10]	10 ² [9 - 10] ²	10 [8 - 10]	0,381
postOP-Tag 5 17:00 Uhr	10 [9 - 10]	10 [10 - 10]	10 [8 - 10]	0,133
postOP-Tag 5 Durchschnitt	10 [9 - 10]	10 [9 - 10]	10 [8 - 10]	0,316
postOP-Tag 9	10 [9 - 10]	10 [9 - 10]	10 [8 - 10]	0,845

Median [25. - 75. Perzentile]; asymptotische 2-seitige Signifikanz nach Mann-Whitney-U

¹ n = 63

² n = 34

³ n = 29

⁴ n = 65

⁵ n = 30

3.4 Das Patiententagebuch

Über 90% aller Studienteilnehmer in beiden Gruppen nutzten die Möglichkeit zu regelmäßigen Einträgen im Patiententagebuch (vgl. Tabelle 13).

Tabelle 13: Füllungsgrad des Patiententagebuchs

	Gesamt n = 66	Verum n = 35	Placebo n = 31	p-Wert
				0,508
≥12 Visiten ¹	62 (93,9%)	33 (94,3%)	29 (93,5%)	
4 - 11 Visiten ¹	1 (1,5%)	0 (0,0%)	1 (3,2%)	
≤ 3 Visiten ¹	3 (4,5%)	2 (5,7%)	1 (3,2%)	

Darstellung der kategorialen Variablen als Häufigkeiten mit Prozentangaben; Chi-Quadrat-Test nach Pearson

¹ Von insgesamt 16 möglichen Visiten

29/35 Patienten in der Verum-Gruppe (82,9%) und 21/31 Patienten in der Placebo-Gruppe (76,7%) machten im Tagebuch eine Angabe zur Nützlichkeit der Verwendung eines Patiententagebuchs. Dabei stimmten in beiden Gruppen die Mehrheit der Patienten der Frage „War dieses Heft nützlich für Sie?“ zu oder sogar ganz entschieden zu (vgl. Tabelle 14). Die Zustimmung zur Nützlichkeit der Verwendung eines Patiententagebuchs war dabei signifikant höher in der Verum-Gruppe.

Tabelle 14: Nützlichkeit des Patiententagebuchs

	Gesamt n = 50	Verum n = 29	Placebo n = 21	p-Wert
Zustimmung ¹	46 (92,0%)	29 (100,0%)	17 (81,0%)	0,014
Ablehnung ²	4 (8,0%)	0 (0,0%)	4 (19,0%)	

Darstellung der kategorialen Variablen als Häufigkeiten mit Prozentangaben; Chi-Quadrat-Test nach Pearson

¹ „stimme ganz entschieden zu“ und „stimme zu“

² „stimme nicht zu“ und „stimme ganz und gar nicht zu“

3.5 Komplikationen und Nebenwirkungen

Tabelle 15: Häufigkeit von Organdysfunktionen geordnet nach Organsystemen

	Gesamt n = 66	Verum n = 35	Placebo n = 31	p-Wert
„Kardiovaskulär“	31	14	17	0,705
„Pulmonal“	2	0	2	0,127
„Neurologisch“	36	22	14	0,306
„Gastrointestinal“	43	18	25	0,343
„Renal/urogenital“	11	4	7	0,385

Darstellung der kategorialen Variablen als Häufigkeiten; Chi-Quadrat-Test nach Pearson

	Gesamt n = 66	Verum n = 35	Placebo n = 31	p-Wert
„Hämatopoetisch/lymphatisch“	4	1	3	0,246
„Gerinnung“	4	2	2	0,900
„Andere“	44	23	21	0,398
Organdysfunktionen insgesamt	175	84	91	0,110

Darstellung der kategorialen Variablen als Häufigkeiten; Chi-Quadrat-Test nach Pearson

Tabelle 15 zeigt die Gesamtzahl der Organdysfunktionen jeweils in der Verum- sowie in der Placebogruppe. Signifikante Unterschiede hinsichtlich der Betroffenheit einzelner Organsysteme ließen sich nicht finden.

Deutlich wird, dass gastrointestinale, neurologische sowie kardiovaskuläre Organdysfunktionen im Vordergrund standen. Pulmonale Organdysfunktionen traten nur zweimal auf; es handelte sich jeweils um einen Fall atemabhängiger Schmerzen sowie um einen Fall von respiratorischer Insuffizienz. Die häufigsten Organdysfunktionen in der Gruppe „andere“ waren „Infektparameteranstieg“ (in beiden Gruppen jeweils 6-mal) und „Fieber/subfebrile Temperaturen“ (3-mal in der Verumgruppe, 6-mal in der Placebogruppe). Hinsichtlich der Häufigkeit dieser Dysfunktionen zeigten sich zwischen den Gruppen keinerlei signifikanten Unterschiede ($p = 0,816$ bzw. $p = 0,203$ gemäß Chi-Quadrat-Test nach Pearson).

In Tabelle 16 werden die in der Kohorte der Etoricoxibstudie beobachteten Organdysfunktionen den entsprechenden Nebenwirkungen des Prüfpräparates laut Fachinformation (s. Kapitel 1.3) zugeordnet. Dabei ist anzumerken, dass während des gesamten Zeitraums der Studie keine Organdysfunktion und keine vom Patienten geäußerte Beschwerde studienärztlich als Nebenwirkung (d.h. abweichend vom für den postoperativ zu erwartenden Ausmaß einer durch die chirurgische Intervention bedingten Symptomatik) bewertet wurde.

Es zeigt sich, dass Beschwerden, die Nebenwirkungen laut Fachinformation ähnlich waren, bei Patienten in der Verumgruppe nicht signifikant häufiger auftraten. Hierunter fällt auch die Häufigkeit eines Anstiegs der Transaminasen AST und ALT. Bei der Auswertung

wurden gemäß der Quellliteratur unterschiedliche Cut-Off-Werte für Männer und Frauen gesetzt. In die Auswertung einfließen konnten jedoch für beide Gruppen hinsichtlich dieses Parameters nur wenige Probanden beider Gruppen, da für die Mehrzahl der Studienteilnehmer AST/ALT im Rahmen der Routineabnahmen innerhalb des Beobachtungszeitraums nicht erfasst wurden. Ein spezielles Studienlabor war im Prüfplan nicht vorgesehen.

Chirurgische Komplikationen wie „Anastomoseninsuffizienzen“, „Wundheilungsstörungen/infekte“ und „Nachblutungen“ traten in den beiden Gruppen selten und nicht unterschiedlich häufig auf.

Kein Patient ist während der Krankenhausbehandlung verstorben.

Tabelle 16: Auftreten der in der Fachinformation genannten Organdysfunktionen

	Gesamt n = 66	Verum n = 35	Placebo n = 31	p-Wert
Ödeme/Flüssigkeitsretention	4 (6,1%)	1 (2,9%)	3 (9,7%)	0,246 ¹
Schwindelgefühl und Kopfschmerzen	12 (18,2%)	8 (22,9%)	4 (12,9%)	0,295 ¹
Palpitationen/Arrhythmien	5 (7,6%)	1 (2,9%)	4 (12,9%)	0,124 ¹
Hypertonie	12 (18,2%)	6 (17,1%)	6 (19,4%)	0,816 ¹
Obstipation	5 (7,6%)	3 (8,6%)	2 (6,5%)	0,745 ¹
Sodbrennen/Säurereflux	4 (6,1%)	1 (2,9%)	3 (9,7%)	0,246 ¹
Diarrhoe	3 (4,5%)	1 (2,9%)	2 (6,5%)	0,484 ¹
Übelkeit/Erbrechen	28 (42,4%)	11 (31,4%)	17 (54,8%)	0,055 ¹
Müdigkeit	1 (1,5%)	0 (0,0%)	1 (3,2%)	0,284 ¹
Erhöhung von ALT/AST	5 (25%) ⁴	4 (36,4%) ⁵	1 (11,1%) ⁶	0,194 ¹
Maximaler ALT-Wert	29 [25 - 33] ⁷	32 [30 - 42] ⁸	25 [22 - 29] ⁶	0,054 ³
Postop.Tag des maximalen ALT-Werts	3 (3)	3 (3)	3 (2)	0,853 ²
Maximaler AST-Wert	31 [25 - 36] ⁴	32 [27 - 41] ⁵	27 [24 - 33] ⁶	0,341 ³
Postop.Tag des maximalen ALT-Werts	4 (2)	4 (3)	4 (3)	0,696 ²

Darstellung der kategorialen Variablen als Häufigkeiten mit Prozentangaben, der normalverteilten Variablen als Mittelwert (Standardabweichung) und der nicht normalverteilten Variablen als Median [25. Perzentile - 75. Perzentile]; 1 = Chi-Quadrat-Test nach Pearson bzw. 2 = t-Test bzw. 3 = asymptotische 2-seitige Signifikanz nach Mann-Whitney-U

⁴ hier nur Werte für n = 20

⁵ hier nur Werte für n = 11

⁶ hier nur Werte für n = 9

⁷ hier nur Werte für n = 17

⁸ hier nur Werte für n = 8

Hinweise auf die laut Fachinformation häufigen Nebenwirkungen „alveoläre Osteitis“, „Ekchymose“, „Bronchospasmus“ und „grippeartige Erkrankung“ wurden durch das Screening für Organdysfunktionen nicht erfasst, es kann also keine Aussage bezüglich ihres Auftretens im Rahmen der Studie getroffen werden.

Im Rahmen der Studie traten zusätzliche Organdysfunktionen auf, die keinen Hinweis auf die in der Fachinformation beschriebenen Nebenwirkungen boten. Hierzu zählte Juckreiz, der jeweils 5-mal in der Verumgruppe und in der Placebogruppe auftrat ($p = 0,835$, Chi-Quadrat-Test nach Pearson). Hier sollte jedoch erwähnt werden, dass diese Organdysfunktion oftmals im Rahmen der Periduralanästhesie auftritt. Eine Hypotonie trat in der Verumgruppe 5-mal, in der Placebogruppe 6-mal auf ($p = 0,581$, Chi-Quadrat-Test nach Pearson). Auch eine Hypotonie kann durch eine periduralanästhesie-assoziierte Vasoplegie bedingt sein. Zu den Organdysfunktionen Anämie und Thrombozytopenie kam es in der Verumgruppe nie bzw. 1-mal, in der Placebogruppe zeigten sich beide Organdysfunktionen jeweils 1-mal. Für beide Organdysfunktionen waren die Ergebnisse bezüglich der Unterschiede in den Gruppen nicht signifikant ($p = 0,284$ bzw. $p = 0,931$, jeweils Chi-Quadrat-Test nach Pearson). Im perioperativen Verlauf können Anämie und Thrombozytopenie operativ bedingt auftreten, sodass die Beschreibung eines Zusammenhangs mit der Prüfpräparatgabe eingeschränkt beurteilt werden sollte.

Tabelle 17 führt postoperative Komplikationen auf, die pathophysiologisch durch den Wirkmechanismus von Coxiben bedingt sein könnten. Das Vorkommen dieser Organdysfunktionen war selten und nicht unterschiedlich im Gruppenvergleich.

Tabelle 17: Komplikationen im postoperativen Verlauf

	Gesamt n = 66	Verum n = 35	Placebo n = 31	p-Wert
Anastomoseninsuffizienz	2 (3,0%)	2 (5,7%)	0 (0,0%)	0,177
Wundheilungsstörung/Wundinfekt	4 (6,1%)	2 (5,7%)	2 (6,5%)	0,900
Nachblutung	1 (1,5%)	1 (2,9%)	0 (0,0%)	0,343

Darstellung der kategorialen Variablen als Häufigkeiten mit Prozentangaben; Chi-Quadrat-Test nach Pearson

3.6 Korrelationsanalysen

Nun wurden der Einfluss des Alters, des Geschlechts, des Charlson-Komorbiditätsindex, der ASA-Klassifikation, der NYHA-Klassifikation, von chronischen Schmerzen in der Anamnese, der Operationsindikation (maligne vs. non-maligne Grunderkrankung), der Operationsschwere nach POSSUM-Score („Major“ vs. „Major plus“), der operativen Technik (ausschließlich laparoskopisches Vorgehen vs. Konversion zur Laparotomie), des Operationsbereiches (Caecum/Colon vs. Rectum/Analkanal), der präoperativ erhaltenen PONV-Prophylaxe, des Anästhesieverfahrens, der Operationsdauer, der Anästhesiedauer, der Behandlung auf der Intensivstation bzw. der dortigen Behandlungsdauer, der postoperativen Behandlungsdauer in Tagen, der Zahl der Organdysfunktionen sowie des Schreibens des Patiententagebuches auf die Patientenzufriedenheit mit der Schmerztherapie im Sinne einer Maßnahme zum Patienten-Empowerment analysiert. Tabelle 18 zeigt die Korrelationskoeffizienten dieser Parameter und der Patientenzufriedenheit mit der Schmerztherapie bei der Abschlussvisite. Keine Korrelation erreichte ein Signifikanzniveau.

Tabelle 18: Mögliche Einflussfaktoren der Patientenzufriedenheit mit der Schmerztherapie

	Gesamt n = 66	Verum n = 35	Placebo n = 31
Alter (Jahren)	-,076 (0,544)	-,115 (0,510)	-,100 (0,592)
Geschlecht männlich	,076 (0,543)	,078 (0,654)	,066 (0,723)
Charlson-Komorbiditätsindex	,067 (0,595)	-,030 (0,866)	,180 (0,333)
ASA-Klassifikation	-,137 (0,271)	-,202 (0,244)	-,074 (0,693)
NYHA-Klassifikation	-,090 (0,470)	-,124 (0,477)	
Chronischer Schmerzpatient	-,137 (0,273)	-,268 (0,119)	,021 (0,911)
Maligner Tumor als Hauptdiagnose	,191 (0,125)	,120 (0,493)	,265 (0,150)
Operationsschwere ¹	,034 (0,788)	,083 (0,636)	-,042 (0,823)
Operation nur laparoskopisch	-,126 (0,312)	-,119 (0,495)	-,151 (0,416)
Operation an Rectum oder Analkanal	,176 (0,157)	,184 (0,289)	,166 (0,372)
PONV-Prophylaxe erhalten	,139 (0,267)	,103 (0,555)	,182 (0,327)
Anästhesieverfahren balanciert	,138 (0,268)	,080 (0,648)	,199 (0,284)
OP-Dauer (in Stunden)	-,026 (0,836)	,119 (0,497)	-,151 (0,418)

Korrelationskoeffizient; (asymptotische 2-seitige Signifikanz nach Spearman-Rho)

¹ nach POSSUM-Score

² n = 16

³ n = 5

⁴ n = 11

⁵ n = 50

⁶ n = 21

	Gesamt n = 66	Verum n = 35	Placebo n = 31
Anästhesiedauer (in Stunden)	-,040 (0,748)	,046 (0,794)	-,147 (0,429)
Behandlung auf der ITS	-,006 (0,960)	,086 (0,624)	-,095 (0,611)
Zeit auf der ITS (in Stunden)	-,040 ² (0,882) ²	-,289 ³ (0,638) ³	,005 ⁴ (0,988) ⁴
Postoperative Behandlungsdauer (in Tagen)	-,037 (0,768)	-,019 (0,913)	-,063 (0,735)
Gesamtzahl Organdysfunktionen	-,158 (0,204)	-,155 (0,373)	-,130 (0,486)
Patiententagebuch Füllungsgrad	,032 (0,800)	,113 (0,448)	,085 (0,651)
„War dieses Heft nützlich für Sie?“	,038 ⁵ (0,795) ⁵		,108 ⁶ (0,642) ⁶
Korrelationskoeffizient; (asymptotische 2-seitige Signifikanz nach Spearman-Rho)			
¹ nach POSSUM-Score			
² n = 16			
³ n = 5			
⁴ n = 11			
⁵ n = 50			
⁶ n = 21			

Die folgenden Tabellen 19 – 21 zeigen die Korrelationen zwischen den NRS-Scores in Ruhe, bei Bewegung sowie außerhalb des OP-Gebiets und der Patientenzufriedenheit mit der Schmerztherapie, jeweils zu allen Visitenzeiten und bezogen auf die Verumgruppe, die Placebogruppe und die Gesamtstichprobe.

Es fallen signifikante Korrelationen zwischen den NRS-Scores für Schmerzen im OP-Gebiet in Ruhe und der Patientenzufriedenheit mit der Schmerztherapie sowie zwischen den NRS-Scores für Schmerzen im OP-Gebiet bei Bewegung und der Patientenzufriedenheit mit der Schmerztherapie auf. Auch Korrelationen zwischen den

NRS-Scores für Schmerzen außerhalb des OP-Gebiets und der Patientenzufriedenheit mit der Schmerztherapie zeigen in einigen Fällen signifikante Ergebnisse, u.a. zur Abschlussvisite.

Tabelle 19: Korrelationsanalysen zwischen der Patientenzufriedenheit mit der Schmerztherapie und Schmerzen im OP-Gebiet in Ruhe je Visitenzeitpunkt

	Gesamt n = 66	Verum n = 35	Placebo n = 31
Aufwachraum	-,355 ¹ (0,004) ¹	-,480 ² (0,004) ²	-,157 ³ (0,416) ³
postOP-Tag 1 09:00 Uhr	-,318 ⁴ (0,010) ⁴	-,270 (0,117)	-,315 ⁵ (0,090) ⁵
postOP-Tag 1 13:00 Uhr	-,384 ⁴ (0,002) ⁴	-,493 (0,003)	-,313 ⁵ (0,092) ⁵
postOP-Tag 1 17:00 Uhr	-,409 ⁴ (0,001) ⁴	-,395 (0,019)	-,360 ⁵ (0,051) ⁵
postOP-Tag 1 Durchschnitt	-,388 ⁴ (0,001) ⁴	-,431 (0,010)	-,353 ⁵ (0,055) ⁵
postOP-Tag 2 09:00 Uhr	-,503 (<0,001)	-,313 (0,068)	-,733 (<0,001)
postOP-Tag 2 13:00 Uhr	-,604 (<0,001)	-,496 (0,002)	-,739 (<0,001)
postOP-Tag 2 17:00 Uhr	-,541 (<0,001)	-,397 (0,018)	-,749 (<0,001)
postOP-Tag 2 Durchschnitt	-,631 (<0,001)	-,469 (0,004)	-,821 (<0,001)
Durchschnitt der 3 Visiten nach Entfernung des PDK	-,501 (<0,001)	-,445 (0,007)	-,623 (<0,001)
postOP-Tag 3 09:00 Uhr	-,712 (<0,001)	-,571 (<0,001)	-,856 (<0,001)
postOP-Tag 3 13:00 Uhr	-,519 (<0,001)	-,391 (0,020)	-,619 (<0,001)
postOP-Tag 3 17:00 Uhr	-,574 (<0,001)	-,409 (0,015)	-,710 (<0,001)
postOP-Tag 3 Durchschnitt	-,657 (<0,001)	-,573 (<0,001)	-,743 (<0,001)

Korrelationskoeffizient; (asymptotische 2-seitige Signifikanz nach Spearman-Rho)

¹ n = 63

² n = 34

³ n = 29

⁴ n = 65

⁵ n = 30

	Gesamt n = 66	Verum n = 35	Placebo n = 31
postOP-Tag 4 09:00 Uhr	-,622 (<0,001)	-,634 (<0,001)	-,648 (<0,001)
postOP-Tag 4 13:00 Uhr	-,539 ⁴ (<0,001) ⁴	-,401 ² (0,019) ²	-,660 (<0,001)
postOP-Tag 4 17:00 Uhr	-,598 (<0,001)	-,469 (0,005)	-,708 (<0,001)
postOP-Tag 4 Durchschnitt	-,616 (<0,001)	-,473 (0,004)	-,749 (<0,001)
postOP-Tag 5 09:00 Uhr	-,511 (<0,001)	-,287 (0,094)	-,730 (<0,001)
postOP-Tag 5 13:00 Uhr	-,668 ⁴ (<0,001) ⁴	-,458 ² (0,006) ²	-,852 (<0,001)
postOP-Tag 5 17:00 Uhr	-,679 (<0,001)	-,429 (0,010)	-,856 (<0,001)
postOP-Tag 5 Durchschnitt	-,669 (<0,001)	-,489 (0,003)	-,839 (<0,001)
postOP-Tag 9	-,401 ⁴ (0,001) ⁴	-,386 (0,022)	-,438 ⁵ (0,016) ⁵

Korrelationskoeffizient; (asymptotische 2-seitige Signifikanz nach Spearman-Rho)

¹ n = 63

² n = 34

³ n = 29

⁴ n = 65

⁵ n = 30

Tabelle 20: Korrelationsanalysen zwischen der Patientenzufriedenheit mit der Schmerztherapie und Schmerzen im OP-Gebiet bei Bewegung je Visitenzeitpunkt

	Gesamt n = 66	Verum n = 35	Placebo n = 31
Aufwachraum	-,452 ¹ (<0,001) ¹	-,544 ² (0,001) ²	-,334 ³ (0,076) ³
postOP-Tag 1 09:00 Uhr	-,271 ⁴ (0,029) ⁴	-,455 (0,006)	-,061 ⁵ (0,749) ⁵
postOP-Tag 1 13:00 Uhr	-,292 ⁴ (0,018) ⁴	-,320 (0,061)	-,269 ⁵ (0,150) ⁵
postOP-Tag 1 17:00 Uhr	-,443 ⁴ (<0,001) ⁴	-,438 (0,009)	-,448 ⁵ (0,013) ⁵
postOP-Tag 1 Durchschnitt	-,419 ⁴ (0,001) ⁴	-,556 (0,001)	-,271 ⁵ (0,147) ⁵
postOP-Tag 2 09:00 Uhr	-,494 (<0,001)	-,461 (0,005)	-,503 (0,004)
postOP-Tag 2 13:00 Uhr	-,636 (<0,001)	-,565 (<0,001)	-,713 (<0,001)
postOP-Tag 2 17:00 Uhr	-,619 (<0,001)	-,585 (<0,001)	-,679 (<0,001)
postOP-Tag 2 Durchschnitt	-,694 (<0,001)	-,637 (<0,001)	-,768 (<0,001)
Durchschnitt der 3 Visiten nach Entfernung des PDK	-,523 (<0,001)	-,532 (0,001)	-,577 (0,001)
postOP-Tag 3 09:00 Uhr	-,688 (<0,001)	-,603 (<0,001)	-,774 (<0,001)
postOP-Tag 3 13:00 Uhr	-,519 (<0,001)	-,433 (0,009)	-,580 (0,001)
postOP-Tag 3 17:00 Uhr	-,481 (<0,001)	-,437 (0,009)	-,542 (0,002)
postOP-Tag 3 Durchschnitt	-,601 (<0,001)	-,539 (0,001)	-,672 (<0,001)
postOP-Tag 4 09:00 Uhr	-,548 (<0,001)	-,443 (0,008)	-,661 (<0,001)
postOP-Tag 4 13:00 Uhr	-,503 ⁴ (<0,001) ⁴	-,543 ² (0,001) ²	-,508 (0,004)
postOP-Tag 4 17:00 Uhr	-,587 (<0,001)	-,445 (0,007)	-,700 (<0,001)
postOP-Tag 4 Durchschnitt	-,553 (<0,001)	-,457 (0,006)	-,667 (<0,001)

Korrelationskoeffizient; (asymptotische 2-seitige Signifikanz nach Spearman-Rho)

¹ n = 63

² n = 34

³ n = 29

⁴ n = 65

⁵ n = 30

	Gesamt n = 66	Verum n = 35	Placebo n = 31
postOP-Tag 5 09:00 Uhr	-,445 (<0,001)	-,236 (0,172)	-,688 (<0,001)
postOP-Tag 5 13:00 Uhr	-,565 ⁴ (<0,001) ⁴	-,375 ² (0,029) ²	-,762 (<0,001)
postOP-Tag 5 17:00 Uhr	-,580 (<0,001)	-,332 (0,052)	-,787 (<0,001)
postOP-Tag 5 Durchschnitt	-,589 (<0,001)	-,430 (0,010)	-,767 (<0,001)
postOP-Tag 9	-,439 ⁴ (<0,001) ⁴	-,446 (0,007)	-,430 ⁵ (0,018) ⁵

Korrelationskoeffizient; (asymptotische 2-seitige Signifikanz nach Spearman-Rho)

¹ n = 63

² n = 34

³ n = 29

⁴ n = 65

⁵ n = 30

Tabelle 21: Korrelationsanalysen zwischen der Patientenzufriedenheit mit der Schmerztherapie und Schmerzen außerhalb des OP-Gebiets je Visitenzeitpunkt

	Gesamt n = 66	Verum n = 35	Placebo n = 31
Aufwachraum	-,148 ¹ (0,246) ¹	-,106 ² (0,552) ²	-,200 ³ (0,298) ³
postOP-Tag 1 09:00 Uhr	-,201 ⁴ (0,109) ⁴	-,202 (0,246)	-,220 ⁵ (0,242) ⁵
postOP-Tag 1 13:00 Uhr	-,159 ⁴ (0,205) ⁴	-,132 (0,448)	-,234 ⁵ (0,214) ⁵
postOP-Tag 1 17:00 Uhr	-,161 ⁴ (0,201) ⁴	-,092 (0,600)	-,226 ⁵ (0,230) ⁵
postOP-Tag 1 Durchschnitt	-,312 ⁴ (0,012) ⁴	-,367 (0,030)	-,256 ⁵ (0,172) ⁵

Korrelationskoeffizient; (asymptotische 2-seitige Signifikanz nach Spearman-Rho)

¹ n = 63

² n = 34

³ n = 29

⁴ n = 65

⁵ n = 30

	Gesamt		Verum		Placebo	
	n = 66		n = 35		n = 31	
postOP-Tag 2 09:00 Uhr	-,385	(0,001)	-,634	(<0,001)	-,102	(0,585)
postOP-Tag 2 13:00 Uhr	-,213	(0,086)	-,330	(0,053)	-,087	(0,642)
postOP-Tag 2 17:00 Uhr	-,264	(0,032)	-,205	(0,238)	-,322	(0,077)
postOP-Tag 2 Durchschnitt	-,392	(0,001)	-,490	(0,003)	-,269	(0,143)
<hr/>						
Durchschnitt der 3 Visiten nach Entfernung des PDK	-,296	(0,016)	-,460	(0,005)	-,079	(0,671)
<hr/>						
postOP-Tag 3 09:00 Uhr	-,359	(0,003)	-,420	(0,012)	-,277	(0,131)
postOP-Tag 3 13:00 Uhr	-,234	(0,059)	-,351	(0,039)	-,119	(0,524)
postOP-Tag 3 17:00 Uhr	-,180	(0,147)	-,155	(0,374)	-,196	(0,290)
postOP-Tag 3 Durchschnitt	-,273	(0,027)	-,289	(0,092)	-,236	(0,201)
<hr/>						
postOP-Tag 4 09:00 Uhr	-,216	(0,081)	-,302	(0,077)	-,158	(0,396)
postOP-Tag 4 13:00 Uhr	-,149 ⁴	(0,236) ⁴	-,205 ²	(0,245) ²	-,066	(0,723)
postOP-Tag 4 17:00 Uhr	-,294	(0,017)	-,338	(0,047)	-,309	(0,090)
postOP-Tag 4 Durchschnitt	-,316	(0,010)	-,339	(0,046)	-,312	(0,087)
<hr/>						
postOP-Tag 5 09:00 Uhr	-,359	(0,003)	-,265	(0,123)	-,467	(0,008)
postOP-Tag 5 13:00 Uhr	-,356 ⁴	(0,004) ⁴	-,243 ²	(0,167) ²	-,454	(0,010)
postOP-Tag 5 17:00 Uhr	-,349	(0,004)	-,366	(0,031)	-,374	(0,038)
postOP-Tag 5 Durchschnitt	-,434	(<0,001)	-,449	(0,007)	-,437	(0,014)
<hr/>						
postOP-Tag 9	-,256 ⁴	(0,039) ⁴	-,398	(0,018)	-,069 ⁵	(0,716) ⁵

Korrelationskoeffizient; (asymptotische 2-seitige Signifikanz nach Spearman-Rho)

¹ n = 63

² n = 34

³ n = 29

⁴ n = 65

⁵ n = 30

Die Ergebnisse zeigen eine hohe Patientenzufriedenheit mit der Schmerztherapie, die unabhängig von der Gruppeneinteilung eine starke negative Korrelation zu den von den

Patienten geäußerten Schmerzen zeigt. Dies gilt im Besonderen für Schmerzen im OP-Gebiet in Ruhe und Schmerzen im OP-Gebiet bei Bewegung, in geringerem Umfang auch für Schmerzen außerhalb des OP-Gebiets.

Keine starken Korrelationen ließen sich jedoch zwischen der Patientenzufriedenheit mit der Schmerztherapie und dem Alter der Patienten, dem Geschlecht, dem Charlson-Komorbiditätsindex, der ASA-Klassifikation, der NYHA-Klassifikation, chronischen Schmerzen in der Anamnese, der Operationsindikation, der Operationsschwere nach POSSUM-Score, dem Operationsbereich, der operativen Technik, einer präoperativ erhaltenen PONV-Prophylaxe, dem Anästhesieverfahren, der Operationsdauer, der Anästhesiedauer, der Behandlung auf einer Intensivstation bzw. der dortigen Behandlungsdauer, der postoperativen Behandlungsdauer, der Zahl der Organdysfunktionen sowie der Vollständigkeit bei der Befüllung und Zustimmung zur Führung des Patiententagebuches finden.

4. Diskussion

4.1 Kurzzusammenfassung der Ergebnisse und Vergleich zur Literatur

Ein sehr hoher Anteil der Studienteilnehmer gab eine hohe Zufriedenheit mit der Schmerztherapie an, viele dieser Teilnehmer sogar volle Zufriedenheit. Der Unterschied zwischen der Patientenzufriedenheit mit der Schmerztherapie bei Einnahme von Etoricoxib im Vergleich zur Patientenzufriedenheit mit der Schmerztherapie bei der Einnahme von Placebo war nicht signifikant, sodass eine größere Patientenzufriedenheit mit der Schmerztherapie bei der Einnahme von Etoricoxib in dieser Studie nicht gezeigt werden kann.

Die Patientenzufriedenheit mit der Schmerztherapie war vornehmlich mit dem mittels der NRS gemessenen postoperativen Analgesieniveau assoziiert.

Schon Pellino und Ward, Svensson et al. sowie Myles et al. waren zu dem Ergebnis gekommen, dass postoperative Schmerzen signifikante Auswirkungen auf die Patientenzufriedenheit mit der Schmerztherapie haben.³⁸⁻⁴⁰ Laut Ruhaiyem et al. sind postoperative Schmerzen die größte Sorge, die Patienten vor Allgemeinanästhesien haben.⁴¹

Entgegen vorheriger Studienergebnisse fand sich in keiner der beiden Gruppen eine Assoziation mit anderen Einflussfaktoren wie Alter, Geschlecht und Komorbidität.^{38-40,17,42,43} Myles et al. zeigten dagegen mit einer Studie mit einer großen Probandenzahl von 10811 anhand eines postoperativen Interviews eine höhere Wahrscheinlichkeit jüngerer Patienten, unzufrieden mit der Schmerztherapie zu sein.⁴⁰ Analog dazu befanden Pellino et al., dass ältere Patienten zufriedener mit der Schmerztherapie seien.³⁸ Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Svensson et al.³⁹ Capuzzo et al. nannten bei der Auswertung von 1290 postoperativen Patienteninterviews ein Alter von 70 und mehr Jahren als einen der 5 wichtigsten Prädiktoren einer erhöhten Patientenzufriedenheit mit der Schmerztherapie.¹⁷ Coyle et al. fanden in einer Studie zu ambulanten oralen sowie maxillofazialen Operationen eine geringere Patientenzufriedenheit mit der

Schmerztherapie bei Kindern jünger als 10 Jahre, merkten aber die eingeschränkte Aussagekraft dieses Ergebnisses an, da der entsprechende Fragebogen von den Eltern bzw. Erziehungsberechtigten ausgefüllt wurde.⁴³

Myles et al. fanden eine stark erhöhte Wahrscheinlichkeit bei männlichen Patienten, zufrieden mit der perioperativen Schmerztherapie zu sein.⁴⁰ Auch bei Svensson et al. zeigte sich eine höhere Patientenzufriedenheit bei Männern mit der Schmerztherapie.³⁹

Pellino et al. kamen zu einem gegensätzlichen Ergebnis: Die Auswertung von postoperativen Fragebögen, allerdings bei einer wesentlich geringeren Probandenzahl, ergab bei ihnen eine schlechtere Patientenzufriedenheit mit der Schmerztherapie bei männlichen Patienten.³⁸

Dass der präoperative körperliche Zustand ebenfalls Bedeutung haben kann, konnte zuvor von Myles et al. sowie Lehmann et al. nachgewiesen werden; ein schlechterer Zustand kann mit schlechteren Werten für die Patientenzufriedenheit mit der Schmerztherapie einhergehen.^{40,42}

Auch wurde keine Assoziation der Patientenzufriedenheit mit der Schmerztherapie auf der einen Seite sowie dem operativen Risiko, der Art der Narkose, postoperativen Organdysfunktionen sowie der Dauer der Krankenhausbehandlung - mit oder ohne Notwendigkeit einer Intensivtherapie - auf der anderen Seite festgestellt. Royse et al. hatten dagegen im Rahmen einer Studie im perioperativen Bereich bei verschiedenen Operationsarten (ambulant und stationär) anhand postoperativer Angaben von Patienten einen negativen Zusammenhang zwischen der Anästhesiedauer und der Patientenzufriedenheit mit der Schmerztherapie gezeigt.⁴⁴

Tabelle 22 gibt einen Überblick über Studien, die sich mit Prädiktoren einer hohen Patientenzufriedenheit mit der Schmerztherapie im perioperativen Umfeld beschäftigt haben. Bei den Studien handelte es sich um prospektive Observationsstudien.

Tabelle 22: Prospektive Observationsstudien

Autoren	Jahr	n	Art der Operationen	Methode der Auswertung	Signifikante Einflussfaktoren	Zufrieden
Pellino, Ward ³⁸	1998	137	orthopädische Operationen (stationär)	postoperativer Fragebogen	Alter, Geschlecht, postoperative Schmerzen,	Schnitt 8,0 auf Skala von 0 bis 10
Myles et al. ⁴⁰	2000	10811	alle außer geburtshilfliche und pädiatrische (stationär)	postoperative Befragung	Alter, ASA-Klassifikation, Geschlecht, intraoperatives Erwachen, OP-Komplikationen, postoperative Schmerzen, PONV, adverse events	96,8% zufrieden
Svensson et al. ³⁹	2001	177	orthopädische und offene viszerale Chirurgie (stationär)	präoperativer Fragebogen, postoperativer Fragebogen	Alter, Geschlecht, präoperative Schmerzerwartung, postoperative Schmerzen, postoperative Schmerzentlastung	46% sehr zufrieden, 35% zufrieden
Niemi-Murola et al. ¹⁶	2007	77	orthopädische und gefäß-chirurgische Operationen	postoperativer Fragebogen	präoperative Information, präoperatives Unwohlsein, präventive Medikamentengabe	80% zufrieden
Capuzzo et al. ¹⁷	2007	1290	elektive Operationen (stationär)	postoperativer Fragebogen	Alter, selbst wahrgenommener Gesundheitszustand, Erhalt von besonderen präoperativen Anästhesieaufklärungen, Behandlung durch spezielle Anästhesieschwestern, Zahl der anästhesiologischen postoperativen Visiten	Schnitt von 8,7 auf Skala von 0 bis 10

Autoren	Jahr	n	Art der Operationen	Methode der Auswertung	Signifikante Einflussfaktoren	Zufrieden
Royse et al. ⁴⁴	2013	573	gemischte Operationen (ambulant und stationär)	postoperative Angaben der Patienten	Alkoholkonsum, Nikotinkonsum, präoperativer Depressionsindex, präoperativer Angstindex, präoperative Herzfrequenz, präoperative Fähigkeit zu laufen, präoperative Fähigkeit sich anzukleiden, Benutzung von Vormedikation, stationäre Chirurgie, Anästhesiedauer, Sauerstoffsättigung	83% völlig zufrieden, 13% zufrieden
Lehmann et al. ⁴²	2010	12276	alle chirurgischen Disziplinen (stationär)	postoperative Befragung	Anästhesieform, adverse events, ASA-Klassifikation	52% höchst zufrieden, 45,5% zufrieden
Coyle et al. ⁴³	2005	14912	orale und maxillofaziale Operationen (ambulant)	präoperativer Fragebogen, postoperativer Fragebogen	Alter, präoperative Angst, Erbrechen, intraoperatives Erwachen, Erinnerung an Schmerzen	84% extrem zufrieden, 10,9% moderat zufrieden
Subramanian et al. ⁴⁵	2016	107	Laparotomien (stationär)	Fragebogen	ethnische Zugehörigkeit, Bildung, Voroperationen, Operationsindikation (elektiv vs. Notfall)	89,7% zufrieden

Die Patienten nutzten unabhängig von Ihrer Randomisierung das Patiententagebuch für regelmäßige Eintragungen. In der Verumgruppe beurteilten jedoch deutlich mehr Patienten die Verwendung eines Patiententagebuchs als nützlich. Eine zusätzliche orale

Analgesie mit Etoricoxib könnte sich somit positiv auf den Nutzen zusätzlicher Maßnahmen im Sinne eines Patienten-Empowerments bei der postoperativen Schmerztherapie im Rahmen von kolorektaler Fast-Track-Chirurgie auswirken.

Es zeigt sich, dass Patienten, die mit Etoricoxib behandelt wurden, nicht mehr Organdysfunktionen erlitten als solche, auf die dies nicht zutraf. Anhand der Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen ergab sich also kein Anhalt dafür, die Gabe von Etoricoxib als zusätzliches Analgetikum zur patientenkontrollierten Periduralanalgesie bei Fast-Track-Colonchirurgie als bedenklich zu beurteilen.

4.2 Verwendung von Etoricoxib

Dass Etoricoxib positive Effekte auf die Patientenzufriedenheit mit der Schmerztherapie haben kann, konnte bereits im Jahre 2012 im Rahmen einer Studie zur Gabe des Präparates bei Knie-Arthroskopien nachgewiesen werden.⁴⁶ Auch Studien zur Schmerztherapie bei Hüftoperationen⁴⁷ und Hallux-valgus-Operationen⁴⁸ konnten dies belegen.

In einer großen koreanischen Studie konnten Vorteile der Etoricoxibgabe gegenüber Placebogabe bei laparoskopischen Cholezystektomien hinsichtlich des postoperativen Schmerzniveaus gezeigt werden.⁴⁹ Eine Metaanalyse zur allgemeinen postoperativen Schmerzsenkung durch Etoricoxib kam zu ähnlichen Ergebnissen.⁵⁰

Vergleicht man die Wirkung selektiver Cox-2-Hemmern mit unspezifischen COX-Hemmern wie Metamizol oder präferenziellen COX-1-Hemmern wie ASS scheinen sich Vorteile in der geringeren Gefahr gastrointestinaler Komplikationen zu liegen, ein Aspekt, der besonders bei wie im vorliegenden Fall großen Darmeingriffen relevant wird.

So zeigte sich im Rahmen einer kombinierten Studie bei Etoricoxib eine im Vergleich zu klassischen NSAR wie Diclofenac, Ibuprofen oder Naproxen weniger als halb so hohe Gefahr gastrointestinaler Perforationen, Ulzerationen und Blutungen.⁵¹

In einem ausführlichen Review beschrieb Chris Walker eine geringere Gefahr gastrointestinaler Komplikationen bei Etoricoxib und Celecoxib im Vergleich zu

Diclofenac.⁵²

Bezüglich der Sorge vor gastrointestinalen Komplikationen bei der Verwendung von Coxiben generell zeigte sich in der vorliegenden Studie im Vergleich zu Placebo kein Unterschied in deren Häufigkeit.

In der Literatur zeigten sich im Rahmen einer Metaanalyse Hinweise für ein vermehrtes Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse bei Etoricoxib im Vergleich zu Placebo.⁵³ Dies wurde als Klasseneffekt der Gruppe der COX-2-Hemmer betrachtet.

Das ebenfalls zu den COX-2-Hemmern gehörende Rofecoxib etwa wurde 2004 vom Markt genommen,⁵⁴ da die Ergebnisse der großangelegten APPROVe-Studie eine signifikante Vergrößerung des kardiovaskulären Risikos unter der Einnahme des Präparats ergaben.⁵⁵ In Bezug auf potentielle kardiovaskuläre Nebenwirkungen gab es in der vorliegenden Studie keine Anhaltspunkte für eine höhere Inzidenz kardiovaskulärer Komplikationen unter Etoricoxibgabe im Vergleich zur Placebogabe.

Bei der insgesamt kleinen Stichprobe und den im Rahmen einer AMG-Studie sehr streng gewählten Ausschlusskriterien bzgl. vorbestehender Herz-Kreislauf-Erkrankungen lassen sich die Ergebnisse der vorliegenden Studie jedoch nicht auf die Gesamtpopulation übertragen.

4.3 Limitationen

Es muss bedacht werden, dass diese Studie nicht ohne Limitationen zu sehen ist. Die Studienkohorte war klein. Insofern sind die Ergebnisse bezüglich der Patientenzufriedenheit mit der Schmerztherapie eingeschränkt verallgemeinbar.

Die größte Limitation der Studie besteht im nicht standardisierten Vorgehen zur intraoperativen Narkoseführung und Anwendung der Periduralanästhesie. Eine testzentrumsübergreifende Standardisierung war erst ab dem Aufwachraum gewährleistet. Dennoch konnte im Gruppenvergleich gezeigt werden, dass es trotz verschiedener intraoperativer Standards nicht zu signifikanten Unterschieden in der Anwendung mittels PDKs verabreichter Medikamente kam.

Beginnend ab dem Aufwachraum war die Übereinstimmung der über die PCEA applizierten Lokalanalgesie und zugesetztem Sufentanil hoch, sodass die Standardisierung des postoperativen Analgesieansatzes gelungen ist.

Ein wichtiger Einflussfaktor sind jedoch Abweichungen vom geplanten Standard im Sinne von Protokollverletzungen durch die Gabe oraler Opioide und nach SOP nicht vorgesehener Nichtopioid-Analgetika (z.B. Metamizol).

Ursächlich könnte eine mit der Morphin i.v. Gabe einhergehende Übelkeit gewesen sein. Gründe für die Protokollabweichungen wurden jedoch nicht systematisch erhoben. Zu einer geringen Fallzahl kommt somit die Notwendigkeit einer intention-to-treat-Analyse.

Angemerkt werden sollte ferner, dass verschiedene Studienkrankenhäuser mit einbezogen wurden, was die Frage aufwirft, ob die Behandlung der Patienten, die Visitierung sowie die Anleitung hinsichtlich des Tagebuches in allen Häusern vergleichbar waren. Durch das multizentrische Vorgehen könnte es trotz eines einheitlichen Prüfplans und der Anwendung von standard operating procedures zu Unterschieden in Behandlungsstandards und bei der Anleitung zur Verwendung des Tagebuchs gekommen sein. So zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen den Testzentren hinsichtlich der Häufigkeit postoperativer Aufenthalte auf der Intensivstation. Dies kann u.a. an Unterschieden in der Bewertung einer sicheren frühen postoperativen Behandlung unter normalstationären Bedingungen (Pflegeschlüssel, Möglichkeit ärztlicher Visiten in der Nacht) liegen. Insbesondere eines der Testzentren veranlasste standardisiert ein postoperatives intensivmedizinisches Monitoring für mindestens eine Nacht.

Ein genereller Kritikpunkt an der Erhebung der persönlichen Zufriedenheit der Patienten liegt in dem Problem, dass sie möglicherweise aus emotionalen Gründen von diesen übertrieben gut bewertet wird. So haben mehrere Studien gezeigt, dass Patienten ihre eigene Gesundheitsversorgung im Allgemeinen besser bewerten, als sie das Gesundheitssystem im Allgemeinen bewerten.⁵⁶

Probleme nennen auch Fung und Cohen in einem Aufsatz zur Methodik der Erfassung der Patientenzufriedenheit in der Anästhesie: Es gebe die grundsätzliche Schwierigkeit, dass unklar sei, ob die Patienten die Frage nach Zufriedenheit tatsächlich auf einzelne Bereiche wie Anästhesie/Schmerztherapie beschränken würden, oder ob sie nicht stattdessen die

Beantwortung der Frage möglicherweise auf die gesamte Krankenhausbehandlung ausweiteten.⁵⁷ Da in dieser Studie die Patientenzufriedenheit ausschließlich durch eine einzige - wenn auch zu verschiedenen Zeiten gestellte - Frage erhoben wurde, sind hier Unschärfen in der Aussagekraft zu erkennen. Eine detailliertere Sicht auf die Patientenzufriedenheit mit der Schmerztherapie lässt sich etwa durch einen von Ward und Gordon modifizierten Fragebogen mit 12 Fragen zu spezifischen Aspekten der Schmerztherapie finden⁵⁸, der auf den Ideen der American Pain Society (APS) beruht.⁵⁹ Hier wird unterschieden zwischen Zufriedenheit mit den Schwestern und Zufriedenheit mit den Ärzten. Dieser Fragebogen beruht jedoch auf einem völlig anderen Studiendesign als die vorliegende Studie. So handelte es sich bei den in die Studie eingeschlossenen Patienten nicht ausschließlich um OP-Patienten; die Patienten mussten bei Schmerzen nach Schmerzmedikation fragen und hatten keinerlei Möglichkeiten, sich diese selbstständig zu verabreichen. Eine der Fragen bezieht sich ganz gezielt auf die Wartezeit auf Schmerzmedikamente bei entsprechender Nachfrage. Daher könnte dieser von Ward und Gordon konzipierte Fragebogen ohne starke Modifikationen für Studien, die ähnlich der vorliegenden die Verwendung einer PCEA beinhalten, nicht zum Einsatz kommen. Es existiert auch ein sogenannter „Iowa Satisfaction with Anesthesia Scale“ (ISAS), der bereits von Dexter, Aker und Wright getestet wurde. Hierbei wird ein Fragebogen mit 11 Thesen benutzt, denen die Patienten zu unterschiedlichen Graden zustimmen bzw. widersprechen können (sechs Stufen der Zustimmung von „stimme sehr stark zu“ bis „stimme überhaupt nicht zu“). Auf diese Art und Weise soll ein differenziertes Bild der Patientenzufriedenheit mit der Schmerztherapie entstehen, wobei der vermeintliche Vorteil, die größere Komplexität, sich hierbei aber gerade für einige Patienten als zu herausfordernd darstellen könnte. Insofern ist die sinnvolle Anwendung dieses Scores im klinischen Umfeld fragwürdig.⁶⁰

Ohne die nicht zu leugnenden Limitationen der vorliegenden Studie ignorieren zu wollen, ist dennoch aber zu bedenken, dass sie wertvolle Erkenntnisse zu der Thematik Patientenzufriedenheit mit der Schmerztherapie insbesondere in Hinblick auf die Verwendung von Patienten-Empowerment liefert. So bezogen sich viele frühere Untersuchungen hinsichtlich des Einflusses von Patienten-Empowerment mit der Patientenzufriedenheit nicht ausdrücklich auf die Patientenzufriedenheit mit der

Schmerztherapie.^{14,61,15} Eine Ausnahme bildete die Arbeit von Niemi-Murola et al., diese bezog sich jedoch auf orthopädische und gefäßchirurgische stationäre Eingriffe; ergänzend konnte durch die vorliegende Studie auch der Nutzen von Patienten-Empowerment bei kolorektalen Eingriffen gezeigt werden. Dadurch, dass das Schreiben des Tagebuchs ein mehrere Tage dauernder Prozess war und das Tagebuch erst bei der Abschlussvisite abgegeben werden sollte, ist mit weniger durch akute Stimmungen der Patienten beeinflussten Angaben der Tagebuchschreiber zu rechnen als bei nur einmaligem Ausfüllen eines Tagebuch (wie in der Studie von Capuzzo).¹⁷ Anstatt gezielt Patientenzufriedenheit mit der Schmerztherapie zu untersuchen, wurde durch Schmidt der Einfluss von Patienten-Empowerment auf das Kurzzeit-Wohlergehen bei onkologischen OP-Patienten geprüft. Die vorliegenden Ergebnisse lassen sich somit als sinnvolle Ergänzung zu den Erkenntnissen der von ihr durchgeführten Studie auffassen.⁶²

4.4 Schlussfolgerung und Ausblick

Etoricoxib hat im Vergleich zum Placebo als zusätzliche orale Analgesie zur patientenkontrollierten Periduralanalgesie keinen signifikanten Einfluss auf die Patientenzufriedenheit mit der Schmerztherapie bei kolorektaler Chirurgie im Fast-Track-Verfahren. Jedoch zeigte sich im Rahmen der vorliegenden Studie kein Hinweis für das Auftreten vermehrter Organdysfunktionen bedingt durch Etoricoxib.

Bei der vorliegenden Dissertation handelt es sich um die wohl erste Studie, die die Patientenzufriedenheit mit der Schmerztherapie bei der Gabe von Etoricoxib im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur PCEA im Rahmen von kolorektalen Operationen untersuchte - nachdem zuvor bereits Patientenzufriedenheit mit der Schmerztherapie primär bei orthopädischen Operationen zwischen Etoricoxibgabe und Placebogabe untersucht wurden.⁴⁶⁻⁴⁸ Um den Zusammenhang der Gabe von Etoricoxib als zusätzlichem Analgetikum zur Periduralanästhesie im Rahmen einer Fast-Track-Kolorektalchirurgie exakter zu erfassen, wäre eine Studie mit größerer Fallzahl und ergänzenden, validierten Fragebögen zur Patientenzufriedenheit notwendig.

Literaturverzeichnis

1. Batbaatar E, Dorjdagva J, Luvsannyam A, Amenta P. Conceptualisation of patient satisfaction: a systematic narrative literature review. *Perspect Public Health* 2015;135:243-50.
2. Donabedian A. The quality of care. How can it be assessed? *Jama* 1988;260:1743-8.
3. Linder-Pelz S. Social psychological determinants of patient satisfaction: a test of five hypothesis. *Social science & medicine* (1982) 1982;16:583-9.
4. La Monica EL, Oberst MT, Madea AR, Wolf RM. Development of a patient satisfaction scale. *Research in nursing & health* 1986;9:43-50.
5. Kane RL, Maciejewski M, Finch M. The relationship of patient satisfaction with care and clinical outcomes. *Medical care* 1997;35:714-30.
6. Aharony L, Strasser S. Patient satisfaction: what we know about and what we still need to explore. *Medical care review* 1993;50:49-79.
7. Kincey J, Bradshaw P, Ley P. Patients' satisfaction and reported acceptance of advice in general practice. *J R Coll Gen Pract* 1975;25:558-66.
8. Kinney WC. A simple and valuable approach for measuring customer satisfaction. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;133:169-72.
9. Weaver M, Patrick DL, Markson LE, Martin D, Frederic I, Berger M. Issues in the measurement of satisfaction with treatment. *The American journal of managed care* 1997;3:579-94.
10. Ware JE, Jr., Hays RD. Methods for measuring patient satisfaction with specific medical encounters. *Medical care* 1988;26:393-402.
11. Shikiar R, Rentz AM. Satisfaction with medication: an overview of conceptual, methodologic, and regulatory issues. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2004;7:204-15.
12. Jotterand F, Amodio A, Elger BS. Patient education as empowerment and self-rebiasing. *Medicine, health care, and philosophy* 2016.

13. Chewning B, Bylund CL, Shah B, Arora NK, Gueguen JA, Makoul G. Patient preferences for shared decisions: a systematic review. *Patient Educ Couns* 2012;86:9-18.
14. Hultqvist J, Eklund M, Leufstadius C. Empowerment and occupational engagement among people with psychiatric disabilities. *Scandinavian journal of occupational therapy* 2015;22:54-61.
15. Lemos P, Pinto A, Morais G, Pereira J, Loureiro R, Teixeira S, Nunes CS. Patient satisfaction following day surgery. *Journal of clinical anesthesia* 2009;21:200-5.
16. Niemi-Murola L, Poyhia R, Onkinen K, Rhen B, Makela A, Niemi TT. Patient satisfaction with postoperative pain management--effect of preoperative factors. *Pain management nursing : official journal of the American Society of Pain Management Nurses* 2007;8:122-9.
17. Capuzzo M, Gilli G, Paparella L, Gritti G, Gambi D, Bianconi M, Giunta F, Buccoliero C, Alvisi R. Factors predictive of patient satisfaction with anesthesia. *Anesth Analg* 2007;105:435-42.
18. Fleisher LA, Mark L, Lam J, Pearlman A, Fisher Q, Snyder DS, Michelson J, Parker SD. Disseminating information using an anesthesiology consultant report: impact on patient perceptions of quality of care. *Journal of clinical anesthesia* 1999;11:380-5.
19. Melnyk M, Casey RG, Black P, Koupparis AJ. Enhanced recovery after surgery (ERAS) protocols: Time to change practice? *Can Urol Assoc J* 2011;5:342-8.
20. Gustafsson UO, Scott MJ, Schwenk W, Demartines N, Roulin D, Francis N, McNaught CE, Macfie J, Liberman AS, Soop M, Hill A, Kennedy RH, Lobo DN, Fearon K, Ljungqvist O. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS((R))) Society recommendations. *World journal of surgery* 2013;37:259-84.
21. Muller S, Zalunardo MP, Hubner M, Clavien PA, Demartines N. A fast-track program reduces complications and length of hospital stay after open colonic surgery. *Gastroenterology* 2009;136:842-7.
22. Feo CV, Lanzara S, Sortini D, Ragazzi R, De Pinto M, Pansini GC, Liboni A. Fast track postoperative management after elective colorectal surgery: a controlled trial. *Am Surg* 2009;75:1247-51.
23. Williamsson C, Karlsson N, Stureson C, Lindell G, Andersson R, Tingstedt B. Impact of a fast-track surgery programme for pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 2015;102:1133-41.

24. Cao S, Zhao G, Cui J, Dong Q, Qi S, Xin Y, Shen B, Guo Q. Fast-track rehabilitation program and conventional care after esophagectomy: a retrospective controlled cohort study. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 2013;21:707-14.
25. Patrono C, Rocca B. Nonsteroidal antiinflammatory drugs: past, present and future. *Pharmacol Res* 2009;59:285-9.
26. Hernandez-Diaz S, Rodriguez LA. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch Intern Med* 2000;160:2093-9.
27. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *Jama* 2001;286:954-9.
28. Luo C, He ML, Bohlin L. Is COX-2 a perpetrator or a protector? Selective COX-2 inhibitors remain controversial. *Acta Pharmacol Sin* 2005;26:926-33.
29. Pang L, Knox AJ. Effect of interleukin-1 beta, tumour necrosis factor-alpha and interferon-gamma on the induction of cyclo-oxygenase-2 in cultured human airway smooth muscle cells. *British journal of pharmacology* 1997;121:579-87.
30. Daniels SE, Bandy DP, Christensen SE, Boice J, Losada MC, Liu H, Mehta A, Peloso PM. Evaluation of the dose range of etoricoxib in an acute pain setting using the postoperative dental pain model. *The Clinical journal of pain* 2011;27:1-8.
31. Chau-in W, Thienthong S, Pulnitiporn A, Tantanatewin W, Prasertcharoensuk W, Sriraj W. Prevention of post operative pain after abdominal hysterectomy by single dose etoricoxib. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet* 2008;91:68-73.
32. Paice JA, Cohen FL. Validity of a verbally administered numeric rating scale to measure cancer pain intensity. *Cancer nursing* 1997;20:88-93.
33. Bannay A, Chaignot C, Blotiere PO, Basson M, Weill A, Ricordeau P, Alla F. The Best Use of the Charlson Comorbidity Index With Electronic Health Care Database to Predict Mortality. *Medical care* 2016;54:188-94.
34. Hackett NJ, De Oliveira GS, Jain UK, Kim JY. ASA class is a reliable independent predictor of medical complications and mortality following surgery. *International journal of surgery (London, England)* 2015;18:184-90.
35. Cockburn J, Singh MS, Rafi NH, Dooley M, Hutchinson N, Hill A, Trivedi U, de Belder A, Hildick-Smith D. Poor mobility predicts adverse outcome better than other frailty

indices in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 2015;86:1271-7.

36. Copeland GP, Jones D, Walters M. POSSUM: a scoring system for surgical audit. *Br J Surg* 1991;78:355-60.

37. Stadler M, Bollow E, Fritsch M, Kerner W, Schuetz-Fuhrmann I, Krakow D, Merger S, Riedl M, Jehle P, Holl RW. Prevalence of elevated liver enzymes in adults with type 1 diabetes: A multicentre analysis of the German/Austrian DPV database. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:1171-8.

38. Pellino TA, Ward SE. Perceived control mediates the relationship between pain severity and patient satisfaction. *Journal of pain and symptom management* 1998;15:110-6.

39. Svensson I, Sjostrom B, Haljamae H. Influence of expectations and actual pain experiences on satisfaction with postoperative pain management. *European journal of pain (London, England)* 2001;5:125-33.

40. Myles PS, Williams DL, Hendrata M, Anderson H, Weeks AM. Patient satisfaction after anaesthesia and surgery: results of a prospective survey of 10,811 patients. *Br J Anaesth* 2000;84:6-10.

41. Ruhaiyem ME, Alshehri AA, Saade M, Shoabi TA, Zahoor H, Tawfeeq NA. Fear of going under general anesthesia: A cross-sectional study. *Saudi journal of anaesthesia* 2016;10:317-21.

42. Lehmann M, Monte K, Barach P, Kindler CH. Postoperative patient complaints: a prospective interview study of 12,276 patients. *Journal of clinical anesthesia* 2010;22:13-21.

43. Coyle TT, Helfrick JF, Gonzalez ML, Andresen RV, Perrott DH. Office-based ambulatory anesthesia: Factors that influence patient satisfaction or dissatisfaction with deep sedation/general anesthesia. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 2005;63:163-72.

44. Royse CF, Chung F, Newman S, Stygall J, Wilkinson DJ. Predictors of patient satisfaction with anaesthesia and surgery care: a cohort study using the Postoperative Quality of Recovery Scale. *European journal of anaesthesiology* 2013;30:106-10.

45. Subramanian P, Ramasamy S, Ng KH, Chinna K, Rosli R. Pain experience and satisfaction with postoperative pain control among surgical patients. *International journal of nursing practice* 2016;22:232-8.

46. Lierz P, Losch H, Felleiter P. Evaluation of a single preoperative dose of etoricoxib for postoperative pain relief in therapeutic knee arthroscopy: a randomized trial. *Acta orthopaedica* 2012;83:642-7.
47. Renner B, Walter G, Strauss J, Fromm MF, Zacher J, Brune K. Preoperative administration of etoricoxib in patients undergoing hip replacement causes inhibition of inflammatory mediators and pain relief. *European journal of pain (London, England)* 2012;16:838-48.
48. Brattwall M, Turan I, Jakobsson J. Pain management after elective hallux valgus surgery: a prospective randomized double-blind study comparing etoricoxib and tramadol. *Anesth Analg* 2010;111:544-9.
49. Gautam S, Agarwal A, Das PK, Kumar S, Khuba S. Evaluation of the Efficacy of Methylprednisolone, Etoricoxib and a Combination of the Two Substances to Attenuate Postoperative Pain and PONV in Patients Undergoing Laparoscopic Cholecystectomy: A Prospective, Randomized, Placebo-controlled Trial. *Korean J Pain* 2014;27:278-84.
50. Clarke R, Derry S, Moore RA. Single dose oral etoricoxib for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD004309.
51. Cochrane DJ, Jarvis B, Keating GM. Etoricoxib. *Drugs* 2002;62:2637-51; discussion 52-3.
52. Walker C. Are All Oral COX-2 Selective Inhibitors the Same? A Consideration of Celecoxib, Etoricoxib, and Diclofenac. *Int J Rheumatol* 2018;2018:1302835.
53. Aldington S, Shirtcliffe P, Weatherall M, Beasley R. Systematic review and meta-analysis of the risk of major cardiovascular events with etoricoxib therapy. *The New Zealand medical journal* 2005;118:U1684.
54. Chakraborti AK, Garg SK, Kumar R, Motiwala HF, Jadhavar PS. Progress in COX-2 inhibitors: a journey so far. *Curr Med Chem* 2010;17:1563-93.
55. Baron JA, Sandler RS, Bresalier RS, Lanus A, Morton DG, Riddell R, Iverson ER, Demets DL. Cardiovascular events associated with rofecoxib: final analysis of the APPROVe trial. *Lancet* 2008;372:1756-64.
56. Pascoe GC. Patient satisfaction in primary health care: a literature review and analysis. *Eval Program Plann* 1983;6:185-210.
57. Fung D, Cohen MM. Measuring patient satisfaction with anesthesia care: a review of current methodology. *Anesth Analg* 1998;87:1089-98.

58. Ward SE, Gordon D. Application of the American Pain Society quality assurance standards. *Pain* 1994;56:299-306.
59. Principles of analgesic use in the treatment of acute pain and chronic cancer pain, 2nd edition. American Pain Society. *Clinical pharmacy* 1990;9:601-12.
60. Dexter F, Aker J, Wright WA. Development of a measure of patient satisfaction with monitored anesthesia care: the Iowa Satisfaction with Anesthesia Scale. *Anesthesiology* 1997;87:865-73.
61. Tambuyzer E, Van Audenhove C. Is perceived patient involvement in mental health care associated with satisfaction and empowerment? *Health expectations : an international journal of public participation in health care and health policy* 2015;18:516-26.
62. Schmidt M, Eckardt R, Scholtz K, Neuner B, von Dossow-Hanfstingl V, Sehouli J, Stief CG, Wernecke KD, Spies CD. Patient Empowerment Improved Perioperative Quality of Care in Cancer Patients Aged \geq 65 Years - A Randomized Controlled Trial. *PloS one* 2015;10:e0137824.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Andreas Mersmann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Patientenzufriedenheit mit Etoricoxib als zusätzlichem Analgetikum zur patientenkontrollierten Periduralanalgesie bei Fast-Track-Kolonchirurgie“ 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/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum

Unterschrift

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

Danksagung

Mein Dank gilt insbesondere Frau Univ.-Prof. Dr. med. Claudia Spies, Direktorin der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin für die Überlassung der Thematik und der den Rechnungen zugrundeliegenden Daten.

Ich danke Herrn Dr. med. Friedrich Borchers für die motivierende und geduldige mehrjährige Betreuung, durch die die Arbeit stetig Form angenommen hat. Ebenso spreche ich Herrn PD Dr. rer. nat. Henning Krampe meinen Dank für die ausgiebigen statistischen Hilfestellungen aus, die mir eine sehr große Hilfe waren.

Für sehr effiziente und freundliche Hilfe bei der Frage nach geeigneten Testverfahren bedanke ich mich herzlich bei Frau Dipl.-Math. Anne Pohrt.

Für jederzeit freundliche Auskünfte und Hilfestellungen bei der Datenerhebung und formalen Aspekten der Arbeit danke ich Frau Dr. rer. medic. Kathrin Scholtz.

Den im Rahmen der Studie klinisch tätigen Ärztinnen und Ärzten sowie Krankenschwestern und Krankenpflegern danke ich ausdrücklich für die gute Zusammenarbeit. Hervorheben möchte ich hierbei insbesondere Frau Dr. med. Anika Müller.

Einen ganz besonderen Dank möchte ich an alle Patientinnen und Patienten dieser Studie richten. Aufgrund ihrer Einwilligung zur Studienteilnahme wurde die vorliegende Untersuchung erst möglich gemacht. Ohne Menschen wie sie wäre medizinischer Fortschritt – und damit die Verbesserung der Lebenssituation vieler künftiger Patienten – nicht zu erreichen.

Meinen Eltern, die mir stets emotional bei der Promotion zur Seite gestanden haben, bin ich zu großem Dank verpflichtet. Sie waren mir im Leben stets eine große Stütze.