

**Aus der Klinik für Anästhesiologie**

**Geschäftsführender Direktor: Herr Prof. Dr. Hinnerk Wulf**

**des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg**

**Nebenwirkungsraten von Opioiden unter  
äquianalgetischen Dosen im Rahmen  
intravenöser patientenkontrollierter Analgesie  
-  
eine systematische Übersicht und  
Netzwerkmetaanalyse**

---

**Inaugural-Dissertation**

**zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin**

**dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg**

**vorgelegt von**

**Stephan Otto aus Kirchen**

**Marburg, 2020**

**Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:**

**10. März 2020**

**Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin**

**Dekan: Herr Prof. Dr. H. Schäfer**

**Referent: Herr Prof. Dr. L. Eberhart**

**1. Korreferent: Herr Prof. Dr. H. Chung**

Originaldokument gespeichert auf dem Publikationsserver der  
Philipps-Universität Marburg  
<http://archiv.ub.uni-marburg.de>

Dieses Werk bzw. Inhalt steht unter einer  
Creative Commons  
Namensnennung  
Keine kommerzielle Nutzung  
Weitergabe unter gleichen Bedingungen  
3.0 Deutschland Lizenz.

Die vollständige Lizenz finden Sie unter:  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/de/>

*Meinen lieben Eltern und Großeltern,*

*in Erinnerung an*

*Hermann Josef Brühl*

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>4</b>
<b>2</b>	<b>TABELLENVERZEICHNIS.....</b>	<b>5</b>
<b>3</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>6</b>
3.1	EINFÜHRUNG IN DIE THEMATIK .....	6
3.1.1	<i>Nebenwirkungen bei Opioidtherapie.....</i>	<i>7</i>
3.1.2	<i>Problematik bei Opioidvergleichen .....</i>	<i>8</i>
3.1.3	<i>Modell der patientenkontrollierten Analgesie .....</i>	<i>9</i>
3.2	FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG .....	10
3.2.1	<i>Narrative und systematische Übersichtsarbeiten.....</i>	<i>10</i>
3.2.2	<i>Metaanalyse und Netzwerk-Metaanalyse.....</i>	<i>11</i>
<b>4</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>15</b>
4.1	SYSTEMATISCHE ÜBERSICHT.....	15
4.1.1	<i>Literaturrecherche.....</i>	<i>15</i>
4.1.1.1	Definition einer systematischen Literaturrecherche .....	15
4.1.1.2	Entwicklung einer Suchstrategie .....	16
4.1.1.3	Durchführung der Suche .....	20
4.1.2	<i>Kriterien, Bewertung und Datenextraktion .....</i>	<i>21</i>
4.1.2.1	Auswahl der Studien .....	21
4.1.2.2	Risikobewertung auf systematische Fehler .....	22
4.1.2.3	Extraktion der Daten.....	25
4.2	DATENANALYSE.....	26
4.2.1	<i>Metaanalyse .....</i>	<i>26</i>
4.2.2	<i>Netzwerk-Metaanalyse .....</i>	<i>26</i>
4.2.2.1	Erfassung von Ähnlichkeit, Transitivität und Konsistenz.....	29
4.2.3	<i>Berücksichtigung von Bias in der Datenanalyse.....</i>	<i>30</i>
4.3	STATISTIK UND SOFTWARE .....	30
4.4	PROTOKOLLREGISTRIERUNG .....	31

<b>5</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>32</b>
5.1	ERGEBNISSE DER SYSTEMATISCHEN ÜBERSICHTSARBEIT	32
5.1.1	<i>Charakteristika eingeschlossener Studien</i>	39
5.1.2	<i>Risikobewertung auf systematische Fehler</i>	40
5.1.3	<i>Extrahierte Daten</i>	43
5.1.3.1	Übelkeit und Erbrechen	43
5.1.3.2	Juckreiz	47
5.1.3.3	Sedierung	49
5.1.3.4	Atemdepression	51
5.1.3.5	Zufriedenheit	53
5.1.3.6	Analgetische Potenzen	54
5.2	ERGEBNISSE DER METAANALYSE	57
5.3	ERGEBNISSE DER NETZWERK-METAANALYSE	58
5.3.1	<i>Nebenwirkungsprofile</i>	58
5.3.1.1	Übelkeit und Erbrechen	58
5.3.1.2	Juckreiz	61
5.3.1.3	Sedierung	63
5.3.2	<i>Zufriedenheit</i>	70
<b>6</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>73</b>
6.1	DISKUSSION DER METHODIK	74
6.1.1	<i>Systematische Übersichtsarbeit</i>	74
6.1.1.1	PCA-Setting	74
6.1.1.2	Literaturrecherche und Studiaauswahl	76
6.1.1.3	Studienbewertung	77
6.1.2	<i>Netzwerk-Metaanalyse</i>	78
6.2	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	83
6.2.1	<i>Nebenwirkungsprofile</i>	85
6.2.2	<i>Zufriedenheit</i>	88
6.2.3	<i>Analgetische Potenzen</i>	89
6.2.4	<i>Fazit</i>	90
<b>7</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>91</b>
<b>8</b>	<b>SUMMARY</b>	<b>93</b>

<b>9</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>95</b>
<b>10</b>	<b>ANHANG.....</b>	<b>107</b>
10.1	TABELLE AUSGEWERTETER VOLLTEXTE .....	107
10.2	BIAS TABELLE .....	123
10.3	VERZEICHNIS DER AKADEMISCHEN LEHRER.....	170
10.4	DANKSAGUNG.....	171

# 1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: PICO-Schema .....	15
Abbildung 2: Netzwerk-Grafiken (Kiefer, Sturtz et al. 2015).....	28
Abbildung 3: Flussdiagramm .....	37
Abbildung 4: Bias-Bewertung eingeschlossener Studien .....	41
Abbildung 5: Bias-Bewertungsverteilung.....	43
Abbildung 6: Forest Plot zu Übelkeit und Erbrechen: Relatives Risiko Morphin vs. Tramadol.....	57
Abbildung 7: Netzwerk zu Übelkeit und Erbrechen .....	59
Abbildung 8: Relative Risiken zur Inzidenz von Übelkeit und Erbrechen ....	61
Abbildung 9: Netzwerk zu Juckreiz .....	62
Abbildung 10: Relative Risiken für die Inzidenz von Juckreiz.....	63
Abbildung 11: Netzwerk zu Sedierung - berichtete Fälle .....	64
Abbildung 12: Relative Risiken der Inzidenzen für berichtete Fälle von (Über- ) Sedierung.....	65
Abbildung 13: Netzwerk zu Sedierung - subjektive Scores .....	66
Abbildung 14: Mittelwertabweichungen subjektiv ermittelter Sedierung.....	67
Abbildung 15: Netzwerk zu Sedierung - objektive Scores.....	65
Abbildung 16: Mittelwertabweichungen objektiv ermittelter Sedierung.....	68
Abbildung 17: Netzwerk zu Sedierung - gepoolte Scores.....	69
Abbildung 18: Mittelwertabweichungen gepoolter Scores zu Sedierung.....	70
Abbildung 19: Netzwerk zur Zufriedenheit – Scores.....	71
Abbildung 20: Mittelwertabweichungen mit Score ermittelter Zufriedenheit .....	72



## 2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Studiendaten und Bias Risikobewertung.....	23
Tabelle 2: Suchmatrix Medline .....	32
Tabelle 3: Daten zu Übelkeit und Erbrechen - dokumentierte Fälle .....	44
Tabelle 4: Extrahierte Daten zu Übelkeit und Erbrechen - visuelle Analogskalen.....	46
Tabelle 5: Extrahierte Daten zu Juckreiz - dokumentierte Fälle.....	47
Tabelle 6: Extrahierte Daten zu Juckreiz - visuelle Analogskalen .....	49
Tabelle 7: Extrahierte Daten zu Sedierung - dokumentierte Fälle.....	49
Tabelle 8: Extrahierte Daten zu Sedierung - objektive Skalen.....	50
Tabelle 9: Extrahierte Daten zu Sedierung - subjektive visuelle Analogskalen.....	51
Tabelle 10: Extrahierte Daten zu Atemdepression - dokumentierte Fälle .....	52
Tabelle 11: Extrahierte Daten zur Zufriedenheit - visuelle Analogskalen .....	53
Tabelle 12: Extrahierte Daten zur Zufriedenheit - Anzahl der "exzellent" Angaben .....	54
Tabelle 13: Analgetische Potenzen und kumulative Dosen eingeschlossener Studien .....	55

## **3 Einleitung**

### **3.1 Einführung in die Thematik**

Die schnelle und adäquate Behandlung von Schmerzen stellt eine zentrale Kompetenz eines jeden Mediziners dar. In der Therapie stehen verschiedene Substanzen zur Verfügung, deren Einsatz nach Schweregrad des Schmerzes anhand subjektiver Angaben des Patienten erfolgen sollte. Opioide sind eine wichtige Komponente in der Kontrolle moderater bis starker Schmerzen (Pergolizzi, Böger et al. 2008).

Nicht nur die Wirksamkeit eines Medikaments, sondern auch dessen Nebenwirkungen und Einnahmedauer, sowie die Vorgeschichte und der Zustand des Patienten sind kritische Faktoren, die es bei der Wahl des Opioids zu bedenken gilt (Hwang, Kwon et al. 2014). Opioide haben ihre Wirksamkeit in der postoperativen Schmerztherapie unter Beweis gestellt und sind bei Operationen häufig das Analgetikum der ersten Wahl, jedoch ist ihr Einsatz häufig durch das Auftreten von Nebenwirkungen begleitet (Oderda, Evans et al. 2003). Da Nebenwirkungen gefährlich sein können, sollten Substanzen mit entsprechend guter Verträglichkeit und höchstmöglicher Sicherheit in Bezug auf Überdosierung verwendet werden (Pergolizzi, Böger et al. 2008). Die reine Wirksamkeit einer Substanz reicht demnach nicht aus, um dem Anspruch auf eine qualitativ hochwertige Schmerztherapie gerecht zu werden. Für eine optimale Therapie sollte ein Opioid eine zufriedenstellende Schmerzlinderung bei minimaler bzw. akzeptabler Belastung durch Nebenwirkungen erreichen (Coda, O'Sullivan et al. 1997).

Zur Behandlung starker Schmerzen in der frühen postoperativen Phase wird die Patientenkontrollierte Analgesie (PCA) empfohlen und sollte gegenüber konventionellen Verabreichungstechniken bevorzugt werden (Ballantyne, Carr et al. 1993, Hudcova, McNicol et al. 2005, Laubenthal and Neugebauer 2008). Sie findet mittlerweile in den meisten entwickelten Ländern routinemäßige Anwendung (Warfield and Kahn 1995, Carr, Miaskowski et al. 1998, McNicol, Ferguson et al. 2015).

### **3.1.1 Nebenwirkungen bei Opioidtherapie**

Das Auftreten von Nebenwirkungen während einer Opioidtherapie stellt ein in der klinischen Praxis häufig vorkommendes Problem dar. Die Nebenwirkungen können so schwerwiegend sein, dass die Opioidtherapie unterbrochen werden muss und es zu einer Unterdosierung mit inadäquater Analgesie kommen kann (Benyamin, Trescot et al. 2008). In vielen Fällen limitieren die Nebenwirkungen der Patienten auch eine Dosisanpassung, sodass keine zufriedenstellende Schmerzlinderung erreicht werden kann (Coda, O'Sullivan et al. 1997). Die resultierenden postoperativen Schmerzen sind eine enorme Belastung für den Patienten und können den Heilungs- und Erholungsprozess negativ beeinflussen. Das Reduzieren der Nebenwirkungen auf ein Minimum ist daher von zentraler Bedeutung für eine zufriedenstellende postoperative Schmerztherapie. Zu den häufigen Nebenwirkungen einer Opioidtherapie zählen Sedierung, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, körperliche Abhängigkeit, Toleranz und Atemdepression (Benyamin, Trescot et al. 2008). Während der häufig mit wenigen Tagen zeitlich begrenzten postoperativen Opioidtherapie, spielen besonders unmittelbar auftretende Nebenwirkungen wie Übelkeit, Benommenheit, Atemdepression, Juckreiz oder auch Verstopfung eine Rolle.

Probleme wie körperliche Abhängigkeit oder Toleranz treten dagegen erst nach länger andauernder Therapie mit Opioiden auf.

Mögliche Unterschiede in den Nebenwirkungsprofilen der einzelnen Substanzen, wie sie in einigen Studien postuliert werden (Pergolizzi, Böger et al. 2008, Murphy, Yan et al. 2010), sind daher von großer Relevanz. Der Kliniker könnte dadurch Substanzen nach den individuellen Präferenzen der Patienten auswählen. Die Therapie von Patienten, die beispielsweise Juckreiz eher tolerieren als Übelkeit, könnte über eine entsprechende Opioidwahl optimiert und die Lebensqualität dadurch gesteigert werden. Zudem könnte eine gezielte Substanzauswahl das Risiko einer Atemdepression minimieren oder eine unerwünschte übermäßige Sedierung reduzieren. Hierdurch könnte die Sicherheit der Schmerztherapie erhöht werden.

### **3.1.2 Problematik bei Opioidvergleichen**

Opioide auf die Unterschiede ihrer Nebenwirkungen zu untersuchen, erfordert diverse Störfaktoren zu beachten. Da das Auftreten von Nebenwirkungen bei Opioiden dosisabhängig ist (Rogers, Mehta et al. 2013), sollte in den Vergleichsgruppen eine den analgetischen Potenzen der Referenzsubstanz entsprechende Dosis (im folgenden Äquianalgesie genannt) verwendet werden. Außerdem müssen die resultierenden Schmerzskalen wie etwa die visuelle Analogskala (VAS) oder die numerische Ratingskala (NRS) in den untersuchten Patientengruppen vergleichbar sein. Sind diese Grundvoraussetzungen erfüllt, kommen noch diverse Quellen für eine systematische Verzerrung (Bias) in Betracht, deren Vorliegen geprüft und ausgeschlossen werden muss.

Es dürfen keine Differenzen hinsichtlich zusätzlich verabreichter Medikamente wie NSAIDs (non steroidal anti-inflammatory drugs) oder Koanalgetika bestehen. Ein daraus resultierender Einspareffekt für das

jeweilige Opioid hätte Einfluss auf die Inzidenz von Nebenwirkungen und würde das Ergebnis somit verfälschen. Häufig werden auftretende Nebenwirkungen wie Übelkeit, Juckreiz oder Verstopfung mit entsprechenden Medikamenten therapiert. Der Einsatz dieser Substanzen sollte ebenfalls gleichermaßen zwischen den Vergleichsstudien erfolgen. Außerdem ist auf die Vergleichbarkeit des Schmerzreizes bzw. der Schmerzintensität zwischen den zu vergleichenden Gruppen zu achten. Ist dies nicht der Fall, können möglicherweise häufiger auftretende Nebenwirkungen in der Gruppe, die dem stärkeren Schmerzreiz ausgesetzt war, nicht auf die unterschiedlichen Substanzen zurückgeführt werden. Die Unterschiede könnten allein aufgrund des höheren Opioidbedarfs aufgetreten sein. Eine Möglichkeit, sich diesen Anforderungen an eine Vergleichsstudie zwischen Opioiden zu stellen, stellt die patientenkontrollierte Analgesie (PCA) dar.

### **3.1.3 Modell der patientenkontrollierten Analgesie**

Bei der Verwendung eines PCA-Systems zur postoperativen Schmerztherapie scheint insbesondere der Autonomiegewinn für die Patientenzufriedenheit eine entscheidende Rolle zu spielen (Ferrante, Orav et al. 1988, Kiecolt-Glaser, Page et al. 1998, McNicol, Ferguson et al. 2015). Die intravenöse PCA erlaubt dem Patienten, seinen Schmerzmittelbedarf selbstständig zu bestimmen und entsprechende Serumkonzentrationsschwankungen, wie sie bei nicht patientenkontrollierter Schmerztherapie vorkommen, zu minimieren (Viscusi 2008). Geht man davon aus, dass Patienten sich mit einer PCA Pumpe im Mittel auf ein niedriges und für sie zufriedenstellendes Schmerzniveau titrieren, stellt dieses Verfahren eine Möglichkeit dar, Opioide unter äquianalgetischen Bedingungen zu vergleichen. Unter diesen Umständen und Annahmen lassen sich Unterschiede in

Nebenwirkungsprofilen auf die einzelnen Substanzen in der PCA Pumpe zurückführen.

## **3.2 Fragestellung und Zielsetzung**

Vor dem Hintergrund der Vielzahl von Opioiden, die für die Schmerztherapie in Frage kommen, bearbeitet diese Dissertation folgende Fragestellung: Gibt es in der medizinischen Literatur Hinweise auf signifikante Unterschiede in den Nebenwirkungsraten von Opioiden, die sich allein auf die Wahl der Einzelsubstanz zurückführen lassen? Hierfür sollen die elektronischen Datenbanken Medline, Embase, Cochrane Library und Web of Science auf randomisiert kontrollierte Studien durchsucht und die Treffer im Rahmen einer systematischen Übersichtsarbeit ausgewertet werden.

### **3.2.1 Narrative und systematische Übersichtsarbeiten**

Zur Darlegung und Zusammenfassung der vorhandenen Evidenz zu Vergleichsstudien von Opioiden soll eine systematische Übersichtsarbeit erstellt werden. Übersichtsarbeiten sind von großer Bedeutung für die klinische Praxis. Kliniker lesen sie, um sich in ihrem Fachgebiet auf dem neuesten Stand zu halten (Oxman, Cook et al. 1994, Swingler, Volmink et al. 2003). Außerdem dienen sie häufig als Ausgangspunkt für die Entwicklung neuer Leitlinien (Moher, Liberati et al. 2009). Es werden narrative von systematischen Übersichtsarbeiten unterschieden. In narrativen Übersichten erfolgt die Auswahl der Artikel unsystematisch und unter subjektiven Gesichtspunkten. Sie bieten meist einen breiten Überblick über ein bestimmtes Thema (Blettner, W et al. 1997, Montori, Swiontkowski et al. 2003). Sie sind daher gut geeignet, sich schnell über den aktuellen

Forschungsstand zu einem Thema zu informieren (Ressing, Blettner et al. 2009). Systematische Übersichtsarbeiten hingegen sollen unter Berücksichtigung vorher definierter Ein- und Ausschlusskriterien möglichst die gesamte Literatur zu einem bestimmten Thema berücksichtigen (Montori, Swiontkowski et al. 2003). Alle relevanten Informationen sind dabei systematisch aus den eingeschlossenen Publikationen zu extrahieren. Durch Zugriff auf alle in der Literatur vorhandenen Studien, dabei jedoch mit der Möglichkeit, methodisch schwache Studien auszuschließen, beinhaltet eine systematische Übersichtsarbeit nicht nur mehr, sondern auch qualitativ höherwertige Daten und kommt so bei der Beantwortung einer wissenschaftlichen Fragestellung der Wahrheit (dem „wahren“ Effektschätzer) am nächsten.

### **3.2.2 Metaanalyse und Netzwerk-Metaanalyse**

Die statistische Zusammenfassung mehrerer Studienergebnisse zu einer gemeinsamen Aussage kann durch eine Metaanalyse realisiert werden. Dem praktisch tätigen Mediziner kann somit eine Übersicht an relevanten Daten zu einem Sachverhalt angeboten werden. Dieser kann aus der vorhandenen Evidenz möglicherweise hervorgehende Empfehlungen für Therapien ableiten und anwenden. In einer Metaanalyse werden die Ergebnisse homogener, also vergleichbarer Studien zu einer Thematik mit statistischen Mitteln zu einem Gesamtergebnis zusammengefasst. Die Metaanalyse als Werkzeug, um Aussagen mehrerer Studien zu einem Gesamtergebnis zusammenzufassen, stellt bereits eine etablierte Methode im Rahmen systematischer Übersichtsarbeiten dar und ist von großer Relevanz für den stetigen Fortschritt evidenzbasierter Medizin. Eine entscheidende Einschränkung paarweiser Metaanalysen ist, dass sie nur zwei Interventionen gleichzeitig vergleichen können. Bei einer großen Menge an

Studien, die zwei oder mehr Interventionen gegeneinander vergleichen, ist eine Serie paarweiser Vergleiche mit einer gewöhnlichen Metaanalyse nicht sinnvoll, da diese nur Aussagen zu Interventionspaaren zusammenfasst (Cipriani, Higgins et al. 2013).

Eine Weiterentwicklung und Ergänzung der traditionellen, paarweisen Metaanalyse bildet die Netzwerk-Metaanalyse (Kiefer, Sturtz et al. 2015). Bei einer Netzwerk-Metaanalyse handelt es sich um die statistische Zusammenfassung mehrerer Studien zu einer Thematik, in die sowohl Daten aus direkten Vergleichen als auch geschätzte indirekte Effekte einfließen. Werden in einer Übersicht mehrere verschiedene Interventionspaare miteinander verglichen, für die es keine oder nur wenige direkte Vergleichsstudien gibt, kann eine Schätzung von Effekten auf indirektem Weg berechnet werden. Anders ausgedrückt, wenn man den Unterschied zwischen Intervention A und C bezogen auf einen bestimmten Endpunkt kennt, sowie den Unterschied zwischen B und C, so kann der Unterschied zwischen A und B indirekt geschätzt werden (Bucher, Guyatt et al. 1997).

Unter Verwendung der beiden direkten Schätzer für die Effekte der Intervention C relativ zu A ( $Effekt_{AC}$ ) sowie der Intervention C relativ zu B ( $Effekt_{BC}$ ) kann der Effekt der Intervention B relativ zur Intervention A indirekt geschätzt werden als:

$$Effekt_{AB} = Effekt_{AC} - Effekt_{BC} \text{ (Bucher, Guyatt et al. 1997)}$$

Somit kann vorhandene direkte Evidenz durch indirekte Evidenz ergänzt und dadurch eine Gesamtübersicht von z.B. verschiedenen Interventionen erstellt werden, für die nur bestimmte Kombinationen direkt miteinander verglichen wurden. Dieses Verfahren kann Aussagen über komplexe Zusammenhänge ermöglichen, die mit herkömmlichen Methoden der paarweisen Metaanalyse zu aufwändig oder nicht umsetzbar wären. Dies eignet sich besonders, wenn viele Interventionen für ein medizinisches Problem oder eine medizinische



Zielgröße existieren (verschiedene Blutdruckmedikamente mit der Zielgröße Blutdruck oder etwa verschiedene Antidiabetika mit der Zielgröße Glykohämoglobin HbA1c).

Zusätzlich können mit Hilfe einer Netzwerk-Metaanalyse bestehende direkte Vergleiche durch weitere indirekte Paarungen ergänzt und somit in ihrer Aussage präzisiert werden. Hierdurch kann eine gemeinsame Auswertung einer Vielzahl von Interventionen ermöglicht werden. Indirekte Vergleiche und Netzwerk-Metaanalysen können somit Ergebnisse liefern, die zur Entwicklung von Leitlinien und für evidenzbasierte Entscheidungen im Gesundheitswesen grundlegend von Bedeutung sind (Kiefer, Sturtz et al. 2015).

Sollen mehrere Opioide gegeneinander verglichen werden, gibt es bei z.B. zehn zu vergleichenden Opioiden bereits 45 mögliche verschiedene Paarungen. Das bedeutet, man müsste 45 konventionelle Metaanalysen durchführen, um ein vollständiges Bild der Nebenwirkungsverteilungen zu erhalten.

Eine weitere Limitierung herkömmlicher Metaanalysen ergibt sich aus den paarweisen Gegenüberstellungen. Morphin stellt das Opioid mit der größten klinischen Erfahrung dar. Es ist daher davon auszugehen, dass in den meisten Studien hauptsächlich Daten zu Paarungen mit Morphin untersucht wurden, wodurch sich mit einer paarweisen Metaanalyse keine Aussagen zu einer Großzahl an möglichen Kombinationen unterschiedlicher Substanzen treffen lassen. Im Hinblick auf die zu erwartende Fülle an Publikationen unterschiedlicher Opioidpaarungen, kann eine Netzwerk-Metaanalyse einen Überblick über die vorhandene Evidenz liefern und auch seltener untersuchte Opioide über die Schätzung indirekter Evidenz mit berücksichtigen.

Um dieser Problematik Rechnung zu tragen, sollen die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen möglichst vieler klinisch relevanter Opiode in einer Netzwerk-Metaanalyse gegenübergestellt werden.

## **4 Material und Methoden**

### **4.1 Systematische Übersicht**

Bei der Bearbeitung der Thematik dieser Arbeit stand eine möglichst vollständige Darstellung der vorhandenen Evidenz im Vordergrund. Dabei erwies sich die Form der systematischen Übersichtsarbeit als die Methode der Wahl, welche eine entsprechende Qualität und Übersicht gewährleisten kann.

Zunächst erfolgte eine strukturierte Literaturrecherche, die anhand einer im Voraus festgelegten und klar formulierten Fragestellung durchgeführt wurde. Die dabei gefundenen Publikationen bilden die Grundlage, aus der die Primärstudien anhand vorher definierter Einschlusskriterien ausgewählt werden. Diese wurden auf systematische Fehler (Bias) sowie auf methodische Schwächen untersucht und bewertet. Die Bewertung der Literatur auf systematische Fehler erfolgte nach Cochrane Standard (Higgins, Altman et al. 2011, Cochrane Deutschland 2016). Die Auswertung der Daten erfolgte anhand etablierter Methoden der PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis) Kriterien für systematische Übersichtsarbeiten (Moher, Liberati et al. 2009). Aus allen geeigneten Studien wurden die relevanten Daten extrahiert und systematisch aufgelistet.

#### **4.1.1 Literaturrecherche**

##### **4.1.1.1 Definition einer systematischen Literaturrecherche**

Zu Beginn einer systematischen Übersichtsarbeit und einer Metaanalyse steht eine strukturierte und möglichst erschöpfende Literaturrecherche. Mit

Hilfe einer geeigneten Suchstrategie sollen möglichst alle zu einer definierten Fragestellung relevanten Publikationen herausgefiltert werden. Dabei gilt es, bei der Suche zwischen Vollständigkeit und Genauigkeit abzuwägen.

Die Vollständigkeit einer Recherche wird durch den "Recall" beschrieben. Er beschreibt das Verhältnis von allen gefundenen relevanten Artikeln zu allen in einer Datenbank vorhandenen Artikeln.

Die "Precision" und die "Specificity" definieren das Maß der Genauigkeit einer Suche. Die "Precision" gibt den Anteil der relevanten Artikel an allen gefundenen Artikeln wieder. Alle nicht gefundenen nicht relevanten Publikationen von allen nicht relevanten Publikationen in der Datenbank wird als "Specificity" bezeichnet. Zusammengefasst stellen "Precision" und "Specificity" dar, wie präzise gesucht wurde.

Um sowohl möglichst vollständig als auch präzise vorzugehen, sollten "Recall" und "Precision" in einem entsprechenden Verhältnis zueinander stehen und die Suche nach diesen Kriterien angepasst werden (Gaus 2005).

#### **4.1.1.2 Entwicklung einer Suchstrategie**

Dieser Vorgang stellt den ersten Teil selbstständigen wissenschaftlichen Arbeitens dieser Dissertation dar. Im Folgenden soll das Vorgehen bei der Entwicklung einer geeigneten Suchstrategie erläutert werden. Ziel war es, eine umfassende Suche durchzuführen, deren Trefferzahl jedoch für die manuelle Auswertung noch zu bewältigen sein sollte.

Um eine Übersicht des Umfangs der Thematik zu erhalten, erfolgten erste orientierende Suchen in der Datenbank Medline über die Suchplattform Pubmed (National Library of Medicine).

Eine Suche mit dem Begriff "patient controlled analgesia" ergab 9167 Treffer. Der Suchbegriff "opioids" lieferte eine Trefferzahl von 119406 Artikeln. Bei einem weiteren Suchlauf zu "side effects" fanden sich 2165528 Artikel. Um einer möglichst erschöpfenden Literaturrecherche bei einer zu

bewältigenden Trefferzahl gerecht zu werden, wurde die Suchstrategie auf die exakte Fragestellung dieser Arbeit abgestimmt und Schritt für Schritt angepasst.

### Das PICO Schema

Es erfolgte eine Präzisierung der Fragestellung anhand des PICO-Schemas (siehe Abb. 1).

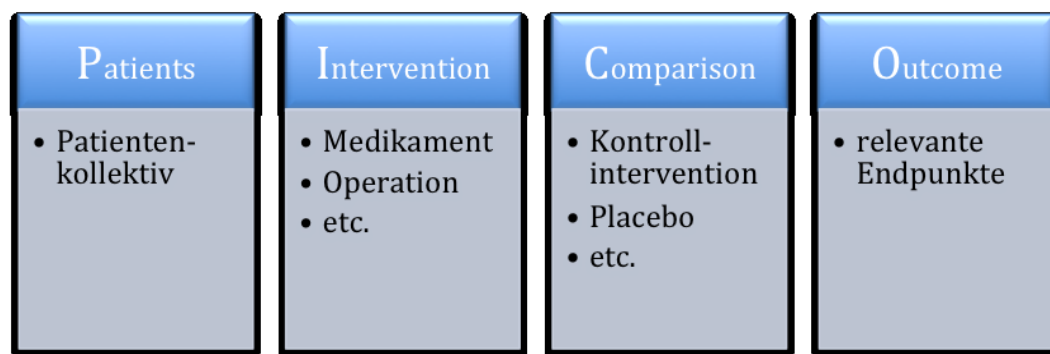


Abbildung 1: PICO - Schema

Anhand dieses Schemas lässt sich zu Beginn einer Literaturrecherche die Thematik in die Aspekte "Patient", "Intervention", "Comparison" und "Outcome" zerlegen. Der Aspekt "Patient" definiert, nach welchen Patienten gesucht werden soll, während die "Intervention" die zu untersuchende Behandlung beschreibt. Die Art der Handlung ist dabei sehr variabel. Hierbei kann es sich um eine neue Therapieform, eine neue Operationstechnik oder auch um bereits bewährte Interventionen handeln. Da meistens evaluiert werden soll ob eine Handlungsweise gegenüber einer Alternative im Vorteil ist wird der Intervention ein Vergleich oder eine Kontrolle gegenübergestellt. Dies umfasst der Aspekt "Comparison" oder auch "Control". Das "Outcome" stellt den Endpunkt dar, der mit der Fragestellung untersucht werden soll. Jeder einzelne Aspekt kann in der Recherche abgebildet werden. Am Ende werden alle Einzelsuchen miteinander kombiniert und es entsteht eine

Suche, die explizit auf die Fragestellung abzielt. Mit Hilfe der PICO-Einteilung lässt sich somit eine strukturierte und gezielte Suchstrategie entwickeln.

#### Anwendung auf die Strategie

Eine vollständige Suche beinhaltet eine kombinierte Suche aus MeSH Terms (medical subject headings) und einer Textwortsuche zu einem bestimmten Suchbegriff. Als MeSH Terms werden Schlagwörter bezeichnet, die mehrere Umschreibungen in einem Begriff zusammenfassen und für Artikel, die eine entsprechende Thematik behandeln, festgelegt werden. Damit können über einen bestimmten MeSH Term alle Artikel gefunden werden, die bereits in die gesuchte Kategorie als zutreffend eingeordnet wurden. Um auch relevante Artikel ohne Verschlagwortung zu finden, erfolgt zusätzlich eine Suche nach Textwörtern, die mit der MeSH Term Suche über den Operator "OR" kombiniert wird. Mit diesem Operator lassen sich mehrere Einzelsuchen zu einer Gesamtsuche addieren.

Für die nach PICO Schema zerlegte Fragestellung ergab sich für den Aspekt "Patients" eine Suche nach dem MeSH Term "analgesia, patient-controlled", die mit der Textwortsuche von "patient controlled analgesia" mit "OR" kombiniert wurde. Sowohl für den Aspekt "Interventions" als auch für "Comparison" wurde nach Opioiden mit der Kombination aus dem MeSH Term „analgesics, opioid“ und der Textwortsuche der Opioide Morphin, Fentanyl und Tramadol gesucht. Der Aspekt "Outcome" wurde durch mehrere MeSH Terms und verschiedene Textwortsuchen zu den charakteristischen Nebenwirkungen einer Opioidtherapie abgebildet. Die Schlagwörter "side effects", "nausea", "pruritus", "ponv", und "vomiting" wurden mit der Textwortsuche zu den gleichen Begriffen kombiniert. Abschließend erfolgte die Verknüpfung aller Einzelsuchen der jeweiligen Aspekte mit dem Operator "AND" zu einer gemeinsamen Suche. Mit dieser

Strategie ergaben sich 3219 Treffer für die Datenbank Medline (Stand: 19.12.2015).

#### Präzisierung der Suchstrategie

Da neben Medline zusätzlich die Datenbanken Cochrane Library, Embase und Web of Science durchsucht wurden, erfolgte für die erste Strategie eine Störfaktorenanalyse. Hierfür erfolgte eine genaue Analyse der Treffer auf Präzision und Vollständigkeit. Jede Anpassung der Suchstrategie wurde anhand der Treffer mit der vorherigen Strategie verglichen. Ergab eine Suche noch viele Treffer die nicht zur Thematik passten erfolgte eine Anpassung der Suche durch Hinzufügen eines neuen Suchbegriffes oder einer neuen Einschränkung. Die Treffer der vorangegangenen Suche wurden von denen der neuen, angepassten Suche anschließend mit dem Operator "NOT" abgezogen. Gleiches Vorgehen erfolgte bei nur zufällig gefundenen, relevanten Treffern. Führte die Anpassung zu einer Verbesserung von Präzision oder Vollständigkeit, so wurde sie übernommen. Bei Ausbleiben einer Verbesserung wurde die Anpassung wieder verworfen. Dieses Vorgehen wurde bei jedem neu hinzugefügten Suchaspekt durchgeführt und somit dessen Nutzen evaluiert. Die Suche der Opioide wurde auf die Textwortsuche und für eine bestimmte Anzahl an Substanzen begrenzt. Zusätzlich erfolgte eine Begrenzung der Suche nach Titeln, in denen zwei unterschiedliche Opioide miteinander verglichen wurden. Mithilfe von Abstandsoperatoren wurde dabei die Einschränkungsmöglichkeit genutzt, dass nur nach Titeln gesucht wird, in denen die Opioide mit einem vorgegebenen maximalen Abstand erwähnt werden. Gleichzeitig wurde eine explizite Suche für den Aspekt "Outcome" unterlassen, um auf eine Einschränkung der Nebenwirkungen zu verzichten.

#### **4.1.1.3 Durchführung der Suche**

Für diese Arbeit wurden die Datenbanken Medline, Embase, Cochrane Library und Web of Science durchsucht. Die exakte Suchstrategie für die Datenbank Medline ist im Ergebnisteil dieser Arbeit aufgeführt (Tabelle 2).

Die Suche innerhalb der elektronische Datenbank Medline erfolgte über die Suchmaschine Ovid. Die Suche erfolgte mit einer Kombination aus MeSH Terms (medical subject headings) und einer Textwortsuche zu den einzelnen Aspekten der Fragestellung.

Dieser Vorgang konnte mit den individuellen Befehlen an die einzelnen Suchläufe in den anderen Datenbanken angepasst werden. Da bei der Datenbank Web of Science keine Schlagwortsuche zur Verfügung steht wurde hier eine reine Textwortsuche durchgeführt. Für die Suche in Embase wurde ein Filter zur Optimierung von Sensitivität und Spezifität (Wong, Wilczynski et al. 2006) verwendet, die Suchläufe in der Cochrane Library und in Web of Science erfolgten ohne Filter.

Die Recherche in den Datenbanken Medline, The Cochrane Library und Web of Science erfolgte zum 12. Februar 2016 , die Recherche in Embase zum 4. Juni 2016. Die Suchen lieferten eine Gesamttrefferzahl von 5587 Artikeln. Nach Ausschluss aller Duplikate belief sich die Anzahl auf 2492 Publikationen.

Am 6. Mai 2017 wurde ein Update der Literaturrecherche in allen vier Datenbanken durchgeführt. Hierbei wurden nach Ausschluss aller Duplikate 329 neue Treffer gefunden und ausgewertet.



## **4.1.2 Kriterien, Bewertung und Datenextraktion**

### **4.1.2.1 Auswahl der Studien**

Die Einschlusskriterien für eine Vorauswahl aus allen Treffern waren wie folgt definiert: Randomisiert kontrollierte Studien, die ein Opioid gegen ein anderes Opioid im Rahmen einer postoperativen intravenösen patientengesteuerten Analgesie verglichen haben. Studien, die die Einschlusskriterien nicht erfüllten, wurden ausgeschlossen. Hierzu gehörten auch Publikationen, in denen andere Applikationsformen (epidural, intrathekal, etc.) verglichen oder Opioide mit unterschiedlicher Komedikation (Novalgin vs. NSAR) verabreicht wurden.

Alle 2821 Treffer wurden zunächst von zwei unabhängigen Untersuchern (Dr. H.-C. Dinges, S. Otto) nach Titel bewertet. War es anhand des Titels nicht möglich die entsprechende Studie ein- oder auszuschließen, wurde der Abstract gelesen und bewertet. Für eine Vorauswahl von 168 eingeschlossen Artikeln wurde eine Volltextsuche durchgeführt. War der Volltext zu einer Publikation nicht über die Suchmaschine verlinkt, erfolgte eine Suche des Titels über das entsprechende Journal, in dem der Artikel publiziert wurde. Nicht frei zugängliche Publikationen wurden bei den sie führenden Bibliotheken bestellt oder, sofern dort verfügbar, über einen Bestellservice (<https://www.ub.tum.de/subito>, Subito) kostenpflichtig angefordert. Bei der Bewertung der Volltexte umfassten die Einschlusskriterien randomisiert kontrollierte Studien, die ein Opioid gegen ein anderes Opioid nach vergleichbaren operativen Eingriffen oder Schmerzreizen unter äquianalgetischen Dosen im Rahmen einer postoperativen intravenösen patientengesteuerten Analgesie bei homogenen Interventionsgruppen (Alter, Geschlecht, ASA Grad, etc.) verglichen. Ausgeschlossen wurden Studien, die Unterschiede in den Schmerz-Scores über 1,5 NRS Punkte (auf einer 0-10

Skala) mit Überkreuzung der Schmerzkurven oder über 2,5 NRS Punkte ohne Überkreuzung der Schmerzkurven aufwiesen und damit als nicht äquianalgetisch eingestuft wurden. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Studien, die keine oder nicht verwertbare Daten enthielten sowie Studien, die durch hervorgerufene Nebenwirkungen ungleich behandelt oder retrospektiv waren. Bestanden Unklarheiten bezüglich berichteter Daten oder dem methodischen Vorgehen einer Studie, wurde der Autor für weitere Informationen per Email kontaktiert. Keine dieser Anfragen wurden beantwortet. Alle ein- und ausgeschlossenen Studien wurden mit Begründung des Ausschlusses in einer Tabelle zusammengefasst (s. Anhang). 168 Volltexte wurden von zwei unabhängigen Untersuchern (Dr. H.-C. Dinges, S. Otto) gelesen und bewertet. Ein- und Ausschluss der Studien erfolgte ausschließlich unter Übereinstimmung. 63 Studien erfüllten die Einschlusskriterien und wurden in die systematische Übersichtsarbeit eingeschlossen.

#### **4.1.2.2 Risikobewertung auf systematische Fehler**

Für alle in der systematischen Übersicht integrierten Studien erfolgte die Dokumentation von Methodik, Anzahl und Profil der Patienten, Art des Eingriffs sowie der verglichenen Opioide einschließlich der Einstellungen für die patientenkontrollierte Analgesie und aller Endpunkte. Jeder Artikel wurde einer Risikobewertung auf systematische Fehler (Bias) nach Empfehlungen und Vorgaben der Cochrane Collaboration unterzogen. Dieses Konzept erlaubt es, das Risiko auf Verzerrung bei der Durchführung von randomisiert kontrollierten Studien objektiv und reproduzierbar nach einheitlichen Kriterien zu bewerten (Cochrane Collaboration Tool for assessing risk of bias) (siehe Tabelle 1).

**Tabelle 1: Studiendaten und Bias Risikobewertung**

<b>Autor (Jahr)</b>	
Methoden	
Patienten	
Interventionen	
Endpunkte	
Kommentar	
<b>Risikobewertung auf Bias</b>	
Generierung der Randomisierungssequenz (Selection-Bias)	
Verdeckte Gruppenzuteilung (Selection-Bias)	
Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal (Performance-Bias)	
Unvollständige Daten von Endpunkten (Attrition-Bias)	
Selektives Berichten zu Endpunkten (Reporting-Bias)	
Anderer Bias (Other-Bias)	

Für die Bewertung der Studien auf mögliche Bias wurden für jede der sechs Kategorien entsprechende Textstellen zitiert oder in kurzer Notiz zusammengefasst. Die Erfassung der Risiken erfolgte durch zwei unabhängige Reviewer (Dr. H.-C. Dinges, S. Otto), die Entscheidungen der Bewertung wurden diskutiert und übereinstimmend getroffen. Die Generierung der Randomisierungssequenz sowie die verdeckte

Gruppenzuteilung der Studienteilnehmer wurde extrahiert, um das Risiko für einen „Selection-Bias“, also die fehlerhaft randomisierte Zuteilung zu Studiengruppen, einzuschätzen. Textstellen, die sich auf die Verblindung von Personal und Patienten sowie allen in die Studie involvierten Personen beziehen, wurden notiert. Mögliche Defizite diesbezüglich können einen „Performance Bias“ verursachen, eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse durch ungleiche Behandlungen von Fall- und Kontrollgruppen. Ein „Attrition Bias“ kann durch vorzeitiges Ausschließen relevanter Daten, z.B. durch Ausscheiden von Studienteilnehmern während der Datenerhebung, entstehen. Die Studienabbrecher je Interventionsgruppe wurden zusammen mit den Abbruchgründen extrahiert und ihr Einfluss auf die Studienergebnisse bewertet. Wurden vorher definierte Endpunkte unvollständig berichtet, erfolgte die Dokumentation eines „Reporting Bias“, der sich auf selektives Berichten von Ergebnissen bezieht. Mögliche andere Ursachen für einen Bias wurden unter dem Aspekt „Other Bias“ zusammengefasst. Eine entsprechende Gewichtung der einzelnen Bias erfolgte über ein Ampelsystem. Die Unterteilung erfolgte in rot für ein hohes, grün für ein niedriges sowie gelb für ein unklares Risiko. Ein hohes Risiko wurde vergeben, wenn aus den Studienberichten hervorging, dass es sich um mangelhafte Randomisierung z.B. nach Geburtsdatum oder vorhersehbarer Reihenfolgen, um fehlende oder durchbrochene Verblindung mit Einfluss auf die Endpunkte der Studie, um fehlende Daten und wahrscheinlicher Beeinflussung der Ergebnisse oder um nicht berichtete, jedoch vorher definierte Endpunkte handelte. In der Kategorie anderer Biasursachen erfolgte die Bewertung individuell nach Art und Ausprägung des eingeschätzten Risikos. Eine Einstufung auf unklares Risiko erfolgte, wenn in den Studien zwar die Durchführung, jedoch nicht die explizite Vorgehensweise von Maßnahmen gegen systematische Fehler beschrieben

wurden. Gab es keine Bedenken für ein Risiko auf Bias, wurde die entsprechende Kategorie einer Studie mit niedrigem Risiko bewertet.

#### Studienübergreifende systematische Fehler

Zu berücksichtigen ist die bevorzugte Publizierung signifikanter oder hypothesenzugewandter Ergebnisse. Die damit verbundene mögliche Überschätzung der Effektgröße eines Sachverhaltes wird als Publikationsbias bezeichnet. Ein ähnliches Problem stellt das selektive Berichten signifikanter Endpunkte innerhalb einer Studie dar. Hierbei handelt es sich um einen "Reporting Bias". Ein weiterer Störfaktor bei der Aussagekraft von Metaanalysen stellt die unterschiedliche Qualität der zu vergleichenden Studien dar. Dieser Problematik kann durch Formulieren expliziter Ausschlusskriterien entgegengewirkt werden.

#### **4.1.2.3 Extraktion der Daten**

Primärer Endpunkt dieser Arbeit waren alle opioidinduzierten Nebenwirkungen unter äquianalgetischer Dosierung. Die Nebenwirkungen Übelkeit, Erbrechen, Juckreiz, Sedierung und Atemdepression wurden am häufigsten berichtet. Sekundäre Endpunkte waren die Zufriedenheit der Patienten mit der Effektivität der Schmerztherapie, die PCA Pumpeneinstellungen sowie der absolute Opioidkonsum, um die analgetische Potenz zu bestimmen und mit Referenzwerten zu vergleichen. Die Daten aller berichteten Fälle von Übelkeit und Erbrechen, Juckreiz, Sedierung und Atemnot sowie von visuellen Analogskalen zu Übelkeit und Erbrechen, Juckreiz, Sedierung und Zufriedenheit wurden aus den Studien extrahiert. Zusätzlich konnten verschieden skalierte Scores zu Sedierung dokumentiert werden. Fallzahlen der berichteten Nebenwirkungen wurden als dichotome Daten dokumentiert. Angaben zu Häufigkeiten in Prozent wurden in

dichotome Daten transformiert. Um Vergleichbarkeit herzustellen wurden Daten der visuellen Analogskalen sowie der Scores zu Sedierung und Zufriedenheit einheitlich in eine 0-10 skalierte numerische Ratingskala umgerechnet und ausschließlich unter Angabe der Standardabweichung verwendet.

## **4.2 Datenanalyse**

### **4.2.1 Metaanalyse**

Für eine erste Übersicht der Daten wurde eine paarweise Metaanalyse der eingeschlossenen Studien zu den jeweiligen Nebenwirkungen mit der RevMan Software erstellt.

Es wurden Forrest Plots zu den jeweiligen Opioidpaarungen und den untersuchten Nebenwirkungen generiert. Exemplarisch wurde ein Forrest Plot zu den Nebenwirkungen Übelkeit und Erbrechen der Paarung Morphin gegen Tramadol im Ergebnisteil dargestellt.

Aufgrund der Datenlage mit vielen möglichen Opioidpaarungen, jedoch überwiegend direkter Vergleiche zu Studien gleicher Paarungen und der fehlenden Aussagekraft über seltener untersuchte Opioidkombinationen wurde diese Form der Datenanalyse als zu ineffektiv bewertet und somit verworfen.

### **4.2.2 Netzwerk-Metaanalyse**

Die statistische Zusammenfassung der Studienergebnisse zu einer gemeinsamen Aussage wurde durch eine Netzwerk-Metaanalyse realisiert, die eine Weiterentwicklung der herkömmlichen Metaanalyse darstellt. Bei

der sich präsentierenden Datenlage mit überwiegend direkten Vergleichen zwischen häufig untersuchten Paarungen erwies sich, unter dem Aspekt möglichst viele relevante Opioide gegeneinander zu vergleichen, die Netzwerk-Metaanalyse als Methode der Wahl. Die bestehenden direkten Vergleiche konnten auf diese Weise durch weitere indirekte Paarungen ergänzt werden. Hierdurch wurde eine gemeinsame Auswertung einer Vielzahl von Interventionen ermöglicht sowie die Power erhöht.

Die Power einer Studie beschreibt die Chance, einen vorhandenen signifikanten Effekt mit dieser Studie zu erfassen. Diese Chance kann, bei für sich betrachtet zu kleinen Studien, durch Kombination mehrerer Studien erhöht werden. Zusätzlich erhöht sich die Präzision einer Aussage, je mehr Studien Informationen zur Stützung dieser Aussage liefern. Auf diese Weise können auch mögliche Effektausreißer einzelner Studien als solche identifiziert und hinterfragt werden.

Die unterschiedlichen Zusammenhänge und Konstellationen eines Netzwerks lassen sich in entsprechenden Diagrammen graphisch darstellen (siehe Abb. 2). Werden alle Vergleiche gegen dieselbe Intervention gezogen (z.B. Placebo, vermutlicher Goldstandard, etc.), ergibt sich ein sternförmiges Netzwerk. Existieren viele verschiedene Vergleiche zwischen unterschiedlichen Interventionen, so entstehen komplexere Netzwerke. Werden alle Interventionen gleich oft miteinander verglichen, spricht man von einem balancierten Netzwerk.

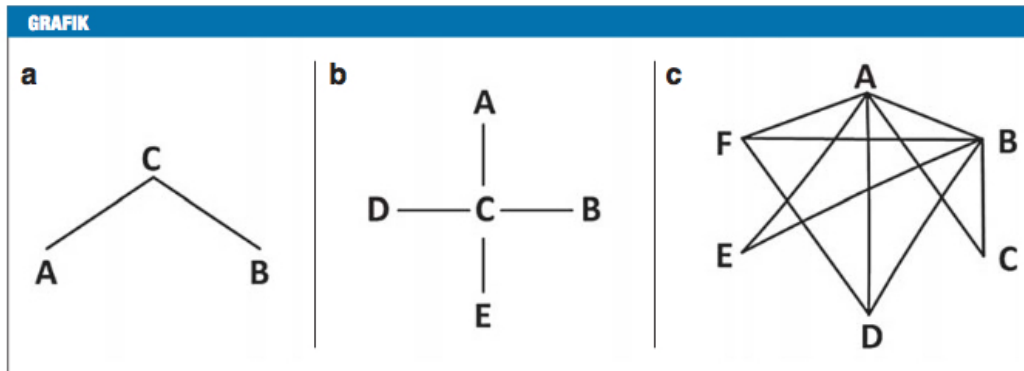


Abbildung 2: Netzwerk-Grafiken: a) einfacher indirekter Vergleich von Intervention A zu B über Komparator C, b) sternförmiges Netzwerk, c) komplexeres Netzwerk mit 6 Interventionen; (Kiefer, Sturtz et al. 2015)

In dieser Arbeit wurden Netzwerke zu den Nebenwirkungen Übelkeit und Erbrechen, Juckreiz und Sedierung sowie der Zufriedenheit der Patienten mit ihrer Schmerztherapie erstellt. Als Brückenkompator wurde jeweils Morphin gewählt, da es sich dabei um die in den jeweiligen Vergleichen am häufigsten vertretene Substanz handelte. Zusätzlich ist Morphin eine in der klinischen Praxis sehr häufig verwendete Substanz, die weltweit Anwendung findet und in klinischen Studien meist als Referenzsubstanz für Opioide herangezogen wird.

Eine erste Auswertung erfolgte über eine Analyse mit der Bucher et al. Methode (Bucher, Guyatt et al. 1997) innerhalb des Microsoft Excel Add On MetaXL Version 5.3 (© EpiGear International Pty Ltd, ABN 51 134 897 411, Sunrise Beach, Queensland, Australia, 2011-2016). Hierbei konnten ausschließlich Paarvergleiche in das Netzwerk eingeschlossen werden, was zum Ausschluss von Drei-Arm-Studien und den darin enthaltenen Informationen führte.

Aufgrund mehrerer Drei-Arm-Studien unter den eingeschlossenen Studien wurde die Methode daraufhin verlassen und durch die frequentistische



Analyse ersetzt. Dadurch konnten die Daten der Mehrarmvergleiche in die Netzwerke eingeschlossen werden.

#### **4.2.2.1 Erfassung von Ähnlichkeit, Transitivität und Konsistenz**

##### Ähnlichkeit

Um die Ähnlichkeit und damit Vergleichbarkeit der Studien zu gewährleisten, wurde bereits bei der Literaturrecherche das PICO Schema angewendet. Hierdurch wurde die Suche auf einheitliche Studienmerkmale eingeschränkt. Weiterhin wurde bei der Bewertung und Extraktion der Studienmerkmale auf vergleichbare Patientencharakteristika, Interventionen inklusive Art und Ausmaß der Schmerzreize, Endpunkte sowie Studiendesigns, in diesem Fall randomisiert kontrollierte Studien, geachtet. Relevante Abweichungen wurden mit einem hohen Bias-Risiko versehen. Die erfassten Informationen aller eingeschlossenen Studien sind der Bias-Tabelle im Anhang dieser Arbeit zu entnehmen.

##### Transitivität

Bei der Extraktion aller Studien- und Patientencharakteristika wurde auf die Transitivität und damit Vergleichbarkeit aller die Effektmaße beeinflussenden Parameter geachtet. Hierfür wurde der Ansatz der patientenkontrollierten Analgesie gewählt, um äquianalgetische Bedingungen zu gewährleisten. Ebenso wurde auf eine gleiche Verteilung bzw. Behandlung unter den Vergleichsgruppen hinsichtlich der Verwendung jeglicher Form zusätzlicher Medikation, insbesondere Koanalgetika und Antiemetika, geachtet. Eine ungleiche Verteilung führte zum Ausschluss der Studie.

### Konsistenz

Zur Überprüfung der Konsistenz eingeschlossener Studien wurde für jedes Netzwerk mögliche Inkonsistenz berechnet. Inkonsistenz wurde in Form von  $I^2$ -Werten anhand eines design-by-treatment Q Statistikmodells (Higgins, Jackson et al. 2012) berechnet und zusammen mit den Forest Plots abgebildet. Zur Bewertung wurden Empfehlungen für die Erfassung von Inkonsistenz in Netzwerk-Metaanalysen herangezogen (Krahn, Binder et al. 2013).

### **4.2.3 Berücksichtigung von Bias in der Datenanalyse**

Jeder der in die systematische Übersicht eingeschlossenen Artikel wurde einer Risikobewertung auf systematische Fehler (Bias) nach Empfehlungen und Vorgaben der Cochrane Collaboration unterzogen. Es wurden ausschließlich randomisiert kontrollierte Studien eingeschlossen. Methodische Fehler, insbesondere bei der Gewährleistung der Äquianalgesie, führten zum Ausschluss der Studie.

## **4.3 Statistik und Software**

Für statistische Auswertungen wie Forest Plots der paarweisen Metaanalyse und Bewertungen auf systematische Fehler wurde die Software RevMan (Review Manager (RevMan), Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014) verwendet. Die frequentistische Methode der Netzwerk Metaanalyse wurde mit der Netmeta Version 0.9-3 (<https://cran.r-project.org/package=netmeta>) in R (Rücker and Schwarzer

2015) erstellt. Für alle Berechnungen erfolgte die Anwendung von Modellen zufälliger Effekte. Das Signifikanzniveau aller Tests wurde mit  $p < 0,05$  festgelegt. Die Einordnung der Substanzen in Ränge erfolgte nicht nach dem absoluten Effektschätzer, sondern unter Einbeziehen der Größe der Konfidenzintervalle und somit ebenfalls nach Wahrscheinlichkeit mit dem sogenannten Ranking probability score = P-score. Die Berechnung erfolgte nach Rücker et al. (Rücker and Schwarzer 2015) und Salanti et al. (Salanti, Ades et al. 2011) anhand der Fläche unter der kumulativen Ranglistenkurve (SUCRA).

#### **4.4 Protokollregistrierung**

Für diese systematische Übersichtsarbeit und Netzwerk-Metaanalyse erfolgte die Registrierung eines im Vorhinein erstellten Protokolls zur Darlegung der geplanten Vorgehensweise bei Prospero (<https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO>). Dieses Protokoll ist unter folgendem Registrierungscode bei Prospero einzusehen: CRD42017062355.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Ergebnisse der systematischen Übersichtsarbeit

Für die in dieser Arbeit durchsuchten elektronischen Datenbanken Medline, Embase, Cochrane Library und Web of Science wurden Suchstrategien für eine systematische Literaturrecherche entwickelt. Im Folgenden ist für die Datenbank Medline das Ergebnis der erarbeiteten Suchstrategie mit Hilfe einer Suchmatrix dargestellt (Tabelle 2).

**Tabelle 2: Suchmatrix Medline**

Search	Query
#1	analgesia, patient-controlled/
#2	(pca or pcea or pcia or "iv pca" or ivpca or (patient-controlled adj4 analgesia) or ("patient controlled" adj4 analgesia) or (patient-controlled adj4 analgesi*) or ("patient controlled" adj4 analgesi*)).mp.
#3	((morphine or morphin*) and (fentanyl or fentanyl* or meperidine or meperidin* or pethidine or pethidin* or tramadol or tramadol* or piritramide or piritramid* or buprenorphine or buprenorphin* or sufentanil or sufentanil* or nalbuphine or nalbuphin* or hydromorphone or hydromorphon* or remifentanil or remifentanil* or alfentanil or alfentanil* or oxymorphone or oxymorphon* or diamorphine or diamorphin* or oxycodone or oxycodon* or meptazinol or meptazinol* or pentazocine or pentazocin* or butorphanol or butorphanol* or tapentadol or tapentadol* or methadone or methadon* or codeine or codein* or dezocine or dezocin* or ketobemidone or ketobemidon*)).mp.
#4	((fentanyl or fentanyl*) and (morphine or morphin* or meperidine or meperidin* or pethidine or pethidin* or tramadol or tramadol* or piritramide or piritramid* or buprenorphine or buprenorphin* or sufentanil or sufentanil* or nalbuphine or nalbuphin* or hydromorphone or hydromorphon* or remifentanil or remifentanil* or alfentanil or alfentanil* or oxymorphone or oxymorphon* or diamorphine or diamorphin* or oxycodone or oxycodon* or meptazinol or meptazinol* or pentazocine or pentazocin* or butorphanol or butorphanol* or tapentadol or tapentadol* or methadone or methadon* or codeine or codein* or dezocine or dezocin* or ketobemidone or ketobemidon*)).mp.
#5	((meperidine or meperidin*) and (morphine or morphin* or fentanyl or fentanyl* or pethidine or pethidin* or tramadol or tramadol* or piritramide or piritramid* or buprenorphine or buprenorphin* or sufentanil or sufentanil* or nalbuphine or nalbuphin* or hydromorphone or hydromorphon* or remifentanil or remifentanil* or alfentanil or alfentanil* or oxymorphone or oxymorphon* or diamorphine or diamorphin* or oxycodone or oxycodon* or meptazinol or meptazinol* or pentazocine or pentazocin* or butorphanol or butorphanol* or tapentadol or tapentadol* or methadone or methadon* or codeine or codein* or dezocine or dezocin* or ketobemidone or ketobemidon*)).mp.





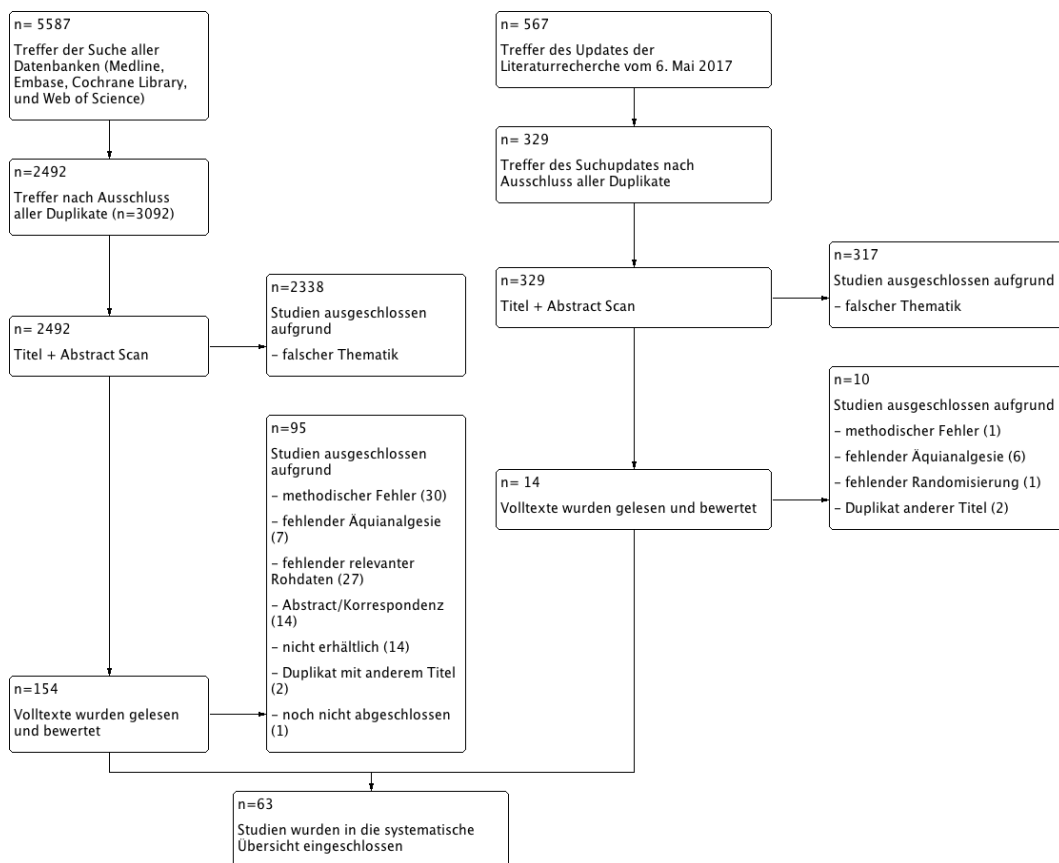
#22	((methadone or methadon*) and (morphine or morphin* or fentanyl or fentanyl* or meperidine or meperidin* or pethidine or pethidin* or tramadol or tramadol* or piritramide or piritramid* or buprenorphine or buprenorphin* or sufentanil or sufentanil* or nalbuphine or nalbuphin* or hydromorphone or hydromorphon* or remifentanil or remifentanil* or alfentanil or alfentanil* or oxymorphone or oxymorphon* or diamorphine or diamorphin* or oxycodone or oxycodon* or meptazinol or meptazinol* or pentazocine or pentazocin* or butorphanol or butorphanol* or tapentadol or tapentadol* or codeine or codein* or dezocine or dezocin* or ketobemidone or ketobemidon*)).mp.
#23	((codeine or codein*) and (morphine or morphin* or fentanyl or fentanyl* or meperidine or meperidin* or pethidine or pethidin* or tramadol or tramadol* or piritramide or piritramid* or buprenorphine or buprenorphin* or sufentanil or sufentanil* or nalbuphine or nalbuphin* or hydromorphone or hydromorphon* or remifentanil or remifentanil* or alfentanil or alfentanil* or oxymorphone or oxymorphon* or diamorphine or diamorphin* or oxycodone or oxycodon* or meptazinol or meptazinol* or pentazocine or pentazocin* or butorphanol or butorphanol* or tapentadol or tapentadol* or methadone or methadon* or dezocine or dezocin* or ketobemidone or ketobemidon*)).mp.
#24	((dezocine or dezocin*) and (morphine or morphin* or fentanyl or fentanyl* or meperidine or meperidin* or pethidine or pethidin* or tramadol or tramadol* or piritramide or piritramid* or buprenorphine or buprenorphin* or sufentanil or sufentanil* or nalbuphine or nalbuphin* or hydromorphone or hydromorphon* or remifentanil or remifentanil* or alfentanil or alfentanil* or oxymorphone or oxymorphon* or diamorphine or diamorphin* or oxycodone or oxycodon* or meptazinol or meptazinol* or pentazocine or pentazocin* or butorphanol or butorphanol* or tapentadol or tapentadol* or methadone or methadon* or codeine or codein* or ketobemidone or ketobemidon*)).mp.
#25	((ketobemidone or ketobemidon*) and (morphine or morphin* or fentanyl or fentanyl* or meperidine or meperidin* or pethidine or pethidin* or tramadol or tramadol* or piritramide or piritramid* or buprenorphine or buprenorphin* or sufentanil or sufentanil* or nalbuphine or nalbuphin* or hydromorphone or hydromorphon* or remifentanil or remifentanil* or alfentanil or alfentanil* or oxymorphone or oxymorphon* or diamorphine or diamorphin* or oxycodone or oxycodon* or meptazinol or meptazinol* or pentazocine or pentazocin* or butorphanol or butorphanol* or tapentadol or tapentadol* or methadone or methadon* or codeine or codein* or dezocine or dezocin*)).mp.
#26	(compar* adj12 (opioid or opioid* or narcotic or narcotic*)).mp.
#27	((randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or randomized.ab. or placebo.ab. or clinical trials as topic.sh. or randomly.ab. or trial.ti.) not (exp animals/ not humans.sh.)
#28	1 or 2
#29	3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26
#30	27 and 28 and 29

Für den Aspekt "Patient" wurde nach Patienten gesucht, die eine patientenkontrollierte Analgesie erhielten. Der MeSH Term „analgesia, patient-controlled“ wurde mit unterschiedlichen Schreibweisen (patient-controlled and analgesia, "patient controlled" and analgesia) und Abkürzungen (pca, pcia, ivpca, „iv pca“) dieses Suchaspekts in der Textwortsuche über den Befehl "OR" kombiniert. Die Aspekte "Intervention" und "Comparison" konnten für diese Arbeit in der Suche zusammengeführt werden, da nach Artikeln gesucht wurde, welche die Behandlung mit zwei

unterschiedlichen Opioiden vergleichen. Es wurde nach allen möglichen Schreibweisen der gesuchten Opioide in allen möglichen Kombinationen gesucht. Um diesen Prozess zu vereinfachen, erfolgte der Einsatz von Trunkierungen (z.B. morphin\*). Durch die Trunkierung von Wortendungen kann der Suchmaschine vorgegeben werden, nach allen möglichen Endungen des Wortes ab dem Punkt des Befehls zu suchen. Insgesamt umfasste diese Einzelsuche die 22 Opioide Morphin, Fentanyl, Pethidin/Meperidin, Tramadol, Piritramid, Buprenorphin, Sufentanil, Nalbuphin, Hydromorphon, Remifentanil, Alfentanil, Oxymorphon, Diamorphin, Oxycodon, Meptazinol, Pentazocin, Butorphanol, Tapentadol, Methadon, Codein, Dezocin und Ketobemidon. Über den Operator "Compar\*" und einen Abstandsoperator erfolgte eine Suche nach Titeln, in denen die Begriffe "Opioide" bzw. "Narkotika" nicht weiter als zwölf Wörter von dem Begriff "Vergleich" oder Variationen dieses Begriffes auseinander stehen. Die gesonderten Suchläufe zu den unterschiedlichen Opioidkombinationen und die Suche mit Abstandsoperator wurden wiederum mit dem Operator "OR" verknüpft. Der Aspekt "Outcome" bildet als Endpunkt dieser Arbeit die Nebenwirkungen der Therapie ab. Für diesen Aspekt erfolgte in der Suche keine Einschränkung. Es folgte die Verknüpfung aller Aspekte untereinander über den Operator "AND". Hiermit wurden ausschließlich Treffer gefunden, die jeden Aspekt enthalten und damit explizit auf die Fragestellung zutreffen. Über den gleichen Befehl wurden die Aspekte zusätzlich an einen sensitivitäts- und präzisionsoptimierenden Filter für randomisiert kontrollierte Studien (Lefebvre, Glanville et al. 2013) geknüpft.

Die Ergebnisse der Literaturrecherche aus den vier Datenbanken Medline, Embase, Cochrane Library und Web of Science wurden in einem Flussdiagramm (Abb. 3) dargestellt.





**Abbildung 3: Flussdiagramm zur Literaturrecherche der systematischen Übersicht**

Die Literaturrecherche in allen vier Datenbanken ergab eine Gesamttrefferzahl von 5587 Artikeln. Nach Ausschluss aller Duplikate verblieben insgesamt 2492 Publikationen. Nach einer ersten Vorauswahl anhand des Titels oder Abstracts wurden 2338 Artikel für das Thema dieser Arbeit als nicht relevant erachtet und ausgeschlossen. Von den 154 in die Vorauswahl eingeschlossenen Primärstudien erfüllten 59 Studien die Einschlusskriterien und konnten in die systematische Übersicht eingeschlossen werden. 95 Artikel wurden nach Bewertung der Volltextsuche ausgeschlossen. Gründe für den Ausschluss waren nicht verwertbare Daten, methodische Schwächen oder Artikel, bei denen es sich

ausschließlich um einen nicht verwertbaren Abstract oder eine Ergänzung zu anderen Publikationen zum gleichen Thema handelte. Bei methodischen Schwächen handelte es sich vor allem um Studien, die Opiate mit unterschiedlicher Begleitmedikation (Koanalgetika, Antiemetika, etc.) oder intravenöse PCA mit epiduraler PCA verglichen. Des Weiteren wurden Studien ausgeschlossen, denen aufgrund nicht vergleichbarer Schmerzscores keine Äquianalgesie zugeschrieben werden konnte. Studien, die keine relevanten Daten enthielten, wurden ebenso ausgeschlossen wie Studien, die entsprechende Nebenwirkungen nur unspezifisch berichteten, sodass keine absoluten Daten oder exakte Skalen extrahiert werden konnten. Auch Reviews oder retrospektive Studien wurden nach der Bewertung der Volltexte ausgeschlossen. Alle ein- und ausgeschlossenen Studien sind einer Tabelle im Anhang dieser Arbeit zu entnehmen.

In einem Update der Literaturrecherche vom 6. Mai 2017 konnten nach Ausschluss aller Duplikate 329 neue Treffer gefunden werden. Nach einer erneuten Auswahl anhand von Titel oder Abstract wurden 311 Artikel ausgeschlossen. Vier der vierzehn bewerteten Volltexte erfüllten zusätzlich die Einschlusskriterien, sodass insgesamt 63 Studien in die systematische Übersicht eingeschlossen werden konnten (Sprigge and Otton 1983, Hackl, Fitzal et al. 1986, Frank, McAteer et al. 1987, Frater, Moores et al. 1989, Sinatra, Chung et al. 1989, Sinatra, Lodge et al. 1989, Ved, Dubois et al. 1989, Robinson, Rowbotham et al. 1991, Alon, Atanassoff et al. 1992, Dingus, Sherman et al. 1993, Torres, Collado et al. 1993, Howell, Gambling et al. 1995, Watt and Soulsby 1995, Han, Lee et al. 1996, Herrick, Ganapathy et al. 1996, Lee, Kim et al. 1996, Rapp, Egan et al. 1996, Stanley, Appadu et al. 1996, Woodhouse, Hobbes et al. 1996, Coda, O'Sullivan et al. 1997, Ho, Wang et al. 1997, Hwang, Lee et al. 1997, Lee, Lim et al. 1997, Stamer, Maier et al. 1997, Ho, Wang et al. 1998, Naguib, Seraj et al. 1998, Silvasti, Rosenberg et al. 1998,

Lee, Kim et al. 1999, Pang, Mok et al. 1999, Silvasti, Tarkkila et al. 1999, Casali, Lepri et al. 2000, Ginsberg, Martin et al. 2000, Zimmermann, Kibblewhite et al. 2002, Breifeld, Peters et al. 2003, Choi, Kim et al. 2003, Erolcay and Yuceyar 2003, Gong, Ye et al. 2003, Aygun, Kocoglu et al. 2004, Gurbet, Goren et al. 2004, Kucukemre, Kunt et al. 2005, Chang, Chang et al. 2006, Hadi, Kamaruljan et al. 2006, Lin, Lu et al. 2006, Ng, Yuen et al. 2006, Wang, Wang et al. 2006, Bang, Kim et al. 2008, Hong, Flood et al. 2008, Unlugenc, Vardar et al. 2008, Yeh, Lin et al. 2008, Baltali, Turkoz et al. 2009, Oifa, Sydoruk et al. 2009, Unlugenc, Tetiker et al. 2009, Douma, Verwey et al. 2010, Ebnesahidi, Akbari et al. 2012, Mazanikov, Udd et al. 2012, Tuncel Tekgul and Babacan 2013, Alavi, Ghoreishi et al. 2014, Hwang, Kwon et al. 2014, Sun, Dong et al. 2014, Park, Lee et al. 2015, Kim, Yoon et al. 2017, Kwon, Jang et al. 2017).

### **5.1.1 Charakteristika eingeschlossener Studien**

Informationen innerhalb aller eingeschlossenen Studien zu der Methodik, den Interventionsgruppen, Art der Eingriffe, der untersuchten Interventionen und ihren Dosierungen, aller erfassten Endpunkte sowie zu den Risiken systematischer Fehler sind der Bias Tabelle im Anhang dieser Arbeit zu entnehmen. In 26 Studien belief sich der postoperative Beobachtungszeitraum auf 24 Stunden, 20 Publikationen beziehen ihre Ergebnisse auf eine Zeitspanne von 48 Stunden nach Operationsende. Die restlichen 13 Studien weisen mit vier Stunden für die kürzeste bis 120 Stunden für die längste Nachbeobachtung eine breite Spanne auf. Die Patienten erhielten abdominelle, orthopädische, gynäkologische, geburtshilfliche, herzchirurgische oder thorakale Eingriffe. Zusätzlich wurden eine Knochenmarktransplantationsstudie (Coda, O'Sullivan et al. 1997) und zwei weitere Studien eingeschlossen, bei denen die

Schmerztherapie während des Geburtsvorgangs untersucht wurde (Frank, McAteer et al. 1987, Douma, Verwey et al. 2010). Insgesamt umfassen alle Studien 5063 Patienten der Risikoklassifikation ASA I-III (American Society of Anesthesiologists) mit einer Altersspanne von 18 bis 90 Jahren. Dabei reichen die Populationen von 500 Patienten in der größten Studie (Breitfeld, Peters et al. 2003) zu 17 Patienten in der kleinsten (Hackl, Fitzal et al. 1986). Untersuchungen zu 17 unterschiedlichen Opioiden konnten mit den eingeschlossenen Studien extrahiert werden. Die Substanzen Alfentanil, Buprenorphin, Butorphanol, Diamorphin, Fentanyl, Hydromorphon, Meptazinol, Methadon, Morphin, Nalbuphin, Oxycodon, Oxymorphon, Pethidin/Meperidin, Piritramid, Remifentanyl, Sufentanyl und Tramadol wurden somit unter 30 verschiedenen Kombinationen in die systematische Übersicht eingeschlossen. Die am häufigsten verglichene Opioidkombination stellt Morphin gegen Tramadol dar. Sie wird in insgesamt 13 Studien untersucht (Stamer, Maier et al. 1997, Naguib, Seraj et al. 1998, Pang, Mok et al. 1999, Casali, Lepri et al. 2000, Silvasti, Svartling et al. 2000, Zimmermann, Kibblewhite et al. 2002, Erolcay and Yuceyar 2003, Gong, Ye et al. 2003, Hadi, Kamaruljan et al. 2006, Wang, She et al. 2006, Unlugenc, Vardar et al. 2008, Unlugenc, Tetiker et al. 2009, Sun, Dong et al. 2014). Morphin wird in 16 verschiedenen Kombinationen untersucht und ist das am meisten verwendete Opioid. Insgesamt wurde es in 56 Studien verwendet, gefolgt von Tramadol in 19 und Fentanyl in 17 Studien.

### **5.1.2 Risikobewertung auf systematische Fehler**

Die Bewertungen der jeweiligen Risiken auf systematische Fehler wurden Studienweise in einem Ampelsystem gegenübergestellt (siehe Abb. 4).

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Alavi, S., et al. (2014)	?	?	?	?	?	?
Alon, E., et al. (1992)	?	?	?	?	?	?
Aygun, S., et al. (2004)	?	?	?	?	?	?
Baltali, S., et al. (2009)	?	?	?	?	?	?
Bang, Eg., et al. (2008)	?	?	?	?	?	?
Breitfeld, C., et al. (2003)	?	?	?	?	?	?
Casali, R., et al. (2000)	?	?	?	?	?	?
Chang, Ky., et al. (2006)	?	?	?	?	?	?
Choi, S.J., et al. (2003)	?	?	?	?	?	?
Coda, B., et al. (1997)	?	?	?	?	?	?
Dingus, D.J., et al. (1993)	?	?	?	?	?	?
Douma, M., et al. (2010)	?	?	?	?	?	?
Ebneshahidi, A., et al. (2012)	?	?	?	?	?	?
Erolcay, H., et al. (2003)	?	?	?	?	?	?
Frank, M., et al. (1987)	?	?	?	?	?	?
Frater, R., et al. (1989)	?	?	?	?	?	?
Ginsberg, B., et al. (2000)	?	?	?	?	?	?
Gong, Z., et al. (2003)	?	?	?	?	?	?
Gurbet, Alp., et al. (2004)	?	?	?	?	?	?
Hackl, W., et al. (1986)	?	?	?	?	?	?
Hadi, Ma., et al. (2006)	?	?	?	?	?	?
Han, Th., et al. (1996)	?	?	?	?	?	?
Herrick, I.A., et al. (1996)	?	?	?	?	?	?
Ho, St., et al. (1997)	?	?	?	?	?	?
Ho, St., et al. (1998)	?	?	?	?	?	?
Hong, D., et al. (2008)	?	?	?	?	?	?
Howell, P., et al. (1995)	?	?	?	?	?	?
Hwang, B., et al. (2014)	?	?	?	?	?	?
Hwang, Jk., et al. (1997)	?	?	?	?	?	?
Kim, Dk., et al. (2017)	?	?	?	?	?	?
Kucukemre, F., et al. (2005)	?	?	?	?	?	?
Kwon, Ys., et al. (2017)	?	?	?	?	?	?
Lee, Bh., et al. (1997)	?	?	?	?	?	?
Lee, Hw., et al. (1996)	?	?	?	?	?	?
Lee, Jh., et al. (1999)	?	?	?	?	?	?
Lin, Cs., et al. (2006)	?	?	?	?	?	?
Mazanikov, M., et al. (2012)	?	?	?	?	?	?
Naguib, M., et al. (1998)	?	?	?	?	?	?
Ng, Kwok F. J., et al. (2006)	?	?	?	?	?	?
Oifa, S., et al. (2009)	?	?	?	?	?	?
Pang, W., et al. (1999)	?	?	?	?	?	?
Park, J.-H., et al. (2015)	?	?	?	?	?	?
Rapp, S.E., et al. (1996)	?	?	?	?	?	?
Robinson, S., et al. (1991)	?	?	?	?	?	?
Silvasti, M., et al. (1998b)	?	?	?	?	?	?
Silvasti, M., et al. (1999)	?	?	?	?	?	?
Silvasti, M., et al. (2000)	?	?	?	?	?	?
Sinatra, R., et al. (1989a)	?	?	?	?	?	?
Sinatra, R., et al. (1989b)	?	?	?	?	?	?
Sprigge, J., et al. (1883)	?	?	?	?	?	?
Stamer, U.M., et al. (1997)	?	?	?	?	?	?
Stanley, G., et al. (1996)	?	?	?	?	?	?
Sun, H.L., et al. (2017)	?	?	?	?	?	?
Tekgul, Z.T., et al. (2013)	?	?	?	?	?	?
Torres, L.M., et al. (1993)	?	?	?	?	?	?
Unlugenc, H., et al. (2008)	?	?	?	?	?	?
Unlugenc, Hakkı, et al. (2009)	?	?	?	?	?	?
Ved, S. A., et al. (1989)	?	?	?	?	?	?
Wang, Z.Y., et al. (2006)	?	?	?	?	?	?
Watt, J., et al. (1995)	?	?	?	?	?	?
Woodhouse, A., et al. (1996)	?	?	?	?	?	?
Yeh, Y., et al. (2008)	?	?	?	?	?	?
Zimmermann, A.R., et al. (2002)	?	?	?	?	?	?

Abbildung 4: Bias-Bewertung eingeschlossener Studien (rot = hohes Risiko; gelb = unklares Risiko; grün = niedriges Risiko)

Von den 63 bewerteten Studien blieben 40 ohne Bewertung für ein hohes Risiko innerhalb der sechs Kategorien für mögliche Bias (systematische Fehler). Acht Studien wurden dabei mit durchweg niedrigem Risiko bewertet (Sinatra, Lodge et al. 1989, Ginsberg, Martin et al. 2000, Hong, Flood et al. 2008, Baltali, Turkoz et al. 2009, Oifa, Sydoruk et al. 2009, Sun, Dong et al. 2014, Kim, Yoon et al. 2017, Kwon, Jang et al. 2017), gefolgt von sieben Studien mit ausschließlich einer Bewertung auf unklares Risiko für nicht näher beschriebenes Vorgehen bei der verdeckten Gruppenzuteilung (Alon, Atanassoff et al. 1992), möglicherweise fehlende Daten in der Endpunkterhebung (Ho, Wang et al. 1997, Yeh, Lin et al. 2008, Douma, Verwey et al. 2010) bzw. für fehlende Angaben zur Verblindung (Hadi, Kamaruljan et al. 2006, Ebnesahidi, Akbari et al. 2012, Tekgul and Babacan 2013). Aus der größten Studie (Breitfeld, Peters et al. 2003) konnten keine Informationen zu Studienabbruchern erhoben werden. Es erfolgte eine Bewertung mit unklarem Risiko für unvollständige Endpunkterhebung sowie für andere systematische Fehler. Das Risiko auf andere systematische Fehler bezieht sich hierbei auf möglicherweise ungleiches Vorgehen bei der Narkose sowie einer kürzeren Operationsdauer in der Piritramid-Gruppe. Insgesamt sechs Studien erhielten zwei oder mehr Bewertungen auf hohes Risiko. Sieben Studien wiesen ein hohes Risiko für Bias durch Mängel bei der Verblindung auf, fünf Studien für andere Verzerrungen. Gründe für hohes Risiko der Kategorie anderer systematischer Fehler beliefen sich auf nicht standardisierte Narkosen (Herrick, Ganapathy et al. 1996), nicht spezifizierte PCA Dosierungen (Rapp, Egan et al. 1996), ungleich verteilter Antiemetikagaben (Robinson, Rowbotham et al. 1991), kleiner Studienpopulationen mit ungleicher Geschlechterverteilung (Sprigge and Otton 1983) sowie fehlender Einschränkungen in Antiemetikagaben (Zimmermann, Kibblewhite et al. 2002). Eine Studie (Stamer, Maier et al.

1997) mit drei Bewertungen auf hohes Risiko für systematische Fehler in den Kategorien Verblindung, unvollständige Endpunkterhebung sowie selektives Berichten von Endpunkten stellt die am häufigsten mit hohem Risiko bewertete Studie dar.

Mit etwa 20% wiesen die meisten Studien hohe Risiken für systematische Fehler durch unvollständige Daten in der Endpunkterhebung auf, gefolgt von über 10% bei der Verblindung. In der Generierung von Randomisierungssequenzen sowie der verdeckten Gruppenzuteilung wurden keine Studien mit erhöhtem Risiko bewertet. (siehe Abb. 5).

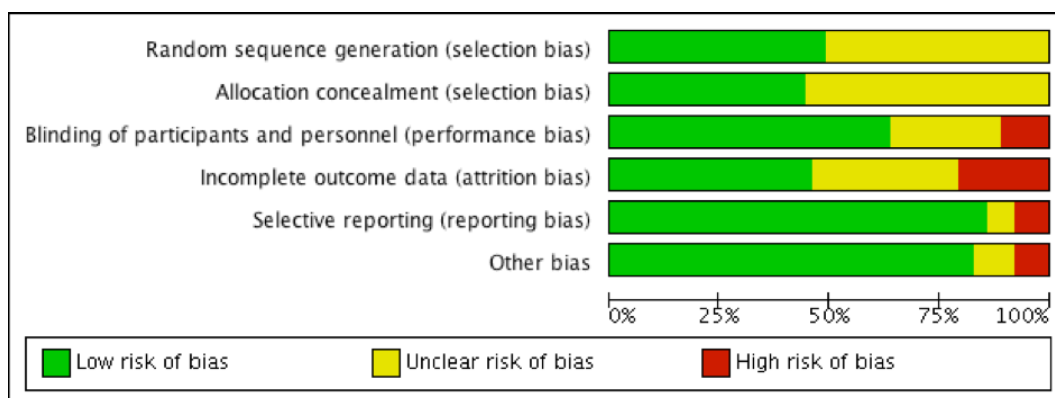


Abbildung 5: Bias-Bewertungsverteilung

### 5.1.3 Extrahierte Daten

#### 5.1.3.1 Übelkeit und Erbrechen

Die meisten Daten konnten mit 4766 Patienten zu Übelkeit und Erbrechen erhoben werden. Insgesamt enthielten 61 der 63 eingeschlossenen Studien Angaben zu dieser Nebenwirkung. Während überwiegend aufgetretene Fälle berichtet wurden (siehe Tabelle 3), dokumentierten drei Arbeiten (Frater, Moores et al. 1989, Stanley, Appadu et al. 1996, Coda, O'Sullivan et al. 1997)

das Vorkommen von Übelkeit und Erbrechen mit Hilfe visueller Analogskalen (siehe Tabelle 4).

**Tabelle 3: Extrahierte Daten zu Übelkeit und Erbrechen - dokumentierte Fälle**

Studie	Opioid A	Opioid B	Events A	Patienten A	Events B	Patienten B
Alavi, Sm., et al. (2014)	Remifentanil	Sufentanil	13	76	31	173
Alon et al. (1992)	Tramadol	Nalbuphin	4	20	2	20
Aygun, S., et al. (2004)	Tramadol	Fentanyl	11	20	8	20
Baltali, S., et al. (2009)	Remifentanil	Morphin	8	29	8	29
Bang et al. (2008)	Morphin	Fentanyl	10	25	4	25
Breitfeld, C., et al. (2003)	Piritramid	Morphin	72	250	64	250
Casali et al. (2000)	Morphin	Tramadol	4	44	5	44
Chang, Ky., et al. (2006)	Morphin	Buprenorphin	6	25	8	24
Choi et al. (2003)	Morphin	Meperidin	4	20	2	20
Choi et al. (2003)	Morphin	Fentanyl	4	20	2	20
Choi et al. (2003)	Fentanyl	Meperidin	2	20	2	20
Dingus et al. (1993)	Morphin	Buprenorphin	10	27	15	27
Douma, Mr., et al. (2010)	Meperidin	Fentanyl	23	51	20	51
Douma, Mr., et al. (2010)	Meperidin	Remifentanil	23	51	20	51
Douma, Mr., et al. (2010)	Fentanyl	Remifentanil	20	51	20	51
Ebneshahidi, A., et al. (2012)	Morphin	Methadon	18	200	13	200
Erolcay, H., et al. (2003)	Morphin	Tramadol	7	21	5	19
Frank, M. (1987)	Nalbuphin	Pethidin	7	30	10	29
Ginsberg, B., et al. (2000)	Morphin	Sufentanil	6	19	9	21
Gong et al. (2003)	Morphin	Tramadol	4	30	3	29
Gurbet, Alp., et al. (2004)	Morphin	Fentanyl	13	25	8	25
Gurbet, Alp., et al. (2004)	Morphin	Remifentanil	13	25	5	25
Gurbet, Alp., et al. (2004)	Fentanyl	Remifentanil	8	25	5	25
Hackl et al. (1986)	Fentanyl	Tramadol	3	10	0	7
Hadi, Ma., et al. (2006)	Morphin	Tramadol	22	80	25	80
Han et al. (1996)	Morphin	Butorphanol	12	19	9	19
Herrick, I.A., et al. (1996)	Fentanyl	Morphin	11	47	15	49
Ho, St., et al. (1997)	Morphin	Buprenorphin	4	23	7	24



<b>Ho, St., et al. (1998)</b>	Morphin	Nalbuphin	8	27	4	28
<b>Hong, Daewha, et al. (2008)</b>	Morphin	Hydro-morphon	14,5	25	15	25
<b>Howell, Pr., et al. (1995)</b>	Morphin	Fentanyl	2	19	4	18
<b>Hwang et al. (1997)</b>	Morphin	Butorphanol	4	20	2	20
<b>Hwang, By., et al. (2014)</b>	Fentanyl	Oxycodon	14	40	22	41
<b>Kim, Dk, et al. (2017)</b>	Fentanyl	Sufentanil	6	21	1	21
<b>Kucukemre, F., et al. (2005)</b>	Morphin	Remifentanil	10,2	30	9,6	30
<b>Kwon, Ys., et al. (2017)</b>	Alfentanil	Oxycodon	16	41	14	41
<b>Lee, Bh., et al. (1997)</b>	Morphin	Meperidin	5	45	3	45
<b>Lee, Hw., et al. (1996)</b>	Morphin	Meperidin	6	50	2	50
<b>Lee, Jh., et al. (1999)</b>	Morphin	Fentanyl	3	15	2	15
<b>Lee, Jh., et al. (1999)</b>	Morphin	Meperidin	3	15	2	15
<b>Lee, Jh., et al. (1999))</b>	Meperidin	Fentanyl	2	15	2	15
<b>Mazanikov, M., et al. (2012)</b>	Remifentanil	Alfentanil	6	27	2	54
<b>Naguib, M., et al. (1998)</b>	Morphin	Tramadol	16	50	16	50
<b>Ng, Kwok F. J. et al. (2006)</b>	Fentanyl	Tramadol	6	17	6	13
<b>Oifa, S., et al. (2009)</b>	Buprenorphin	Morphin	22	30	16	30
<b>Pang, Ww., et al. (1999)</b>	Tramadol	Morphin	11,87	40	5,73	40
<b>Park, JH., et al. (2015)</b>	Oxycodon	Fentanyl	11	37	4	32
<b>Rapp, SE., et al. (1996)</b>	Morphin	Hydro-morphon	11	30	14,5	31
<b>Robinson, S., et al. (1991)</b>	Morphin	Diamorphin	6	16	5	20
<b>Silvasti, M., et al. (1998b)</b>	Morphin	Oxycodon	17	25	18	24
<b>Silvasti, M., et al. (1999)</b>	Tramadol	Oxycodon	12	27	7	25
<b>Silvasti, M., et al. (2000)</b>	Tramadol	Morphin	14	18	17	25
<b>Sinatra, Rs., et al. (1989a)</b>	Morphin	Oxymorphon	7	32	10	32
<b>Sinatra, Rs., et al. (1989b)</b>	Morphin	Meperidin	2,28	24	2,275	25
<b>Sinatra, Rs., et al. (1989b)</b>	Morphin	Oxymorphon	2,28	24	7,41	26
<b>Sinatra, Rs., et al. (1989b)</b>	Meperidin	Oxymorphon	2,275	25	7,41	26
<b>Sprigge, J., et al. (1883)</b>	Meperidin	Nalbuphin	2	9	0	9
<b>Stamer, UM., et al. (1997)</b>	Morphin	Tramadol	16	58	20	60

<b>Sun, H.L., et al. (2014)</b>	Morphin	Tramadol	6	20	2	20
<b>Tekgul, Z.T., et al. (2013)</b>	Morphin	Meperidin	7	20	8	20
<b>Torres et al. (1993)</b>	Morphin	Buprenorphin	13	50	15	50
<b>Unlugenc, H., et al. (2008)</b>	Morphin	Pethidin	4	39	5	39
<b>Unlugenc, H., et al. (2008)</b>	Morphin	Tramadol	4	39	5	40
<b>Unlugenc, H., et al. (2008)</b>	Pethidin	Tramadol	5	39	5	40
<b>Unlugenc, H., et al. (2009)</b>	Morphin	Tramadol	6	31	11	35
<b>Ved, SA., et al. (1989)</b>	Morphin	Sufentanil	2,331	9	1,912	8
<b>Ved, SA., et al. (1989)</b>	Morphin	Alfentanil	2,331	9	2,136	8
<b>Ved, SA., et al. (1989)</b>	Sufentanil	Alfentanil	1,912	8	2,136	8
<b>Wang, ZY., et al. (2006)</b>	Morphin	Tramadol	4	14	1	15
<b>Watt, Jw., et al. (1995)</b>	Morphin	Fentanyl	10	14	9	15
<b>Woodhouse, A., et al. (1996)</b>	Morphin	Pethidin	13	19	9	18
<b>Woodhouse, A., et al. (1996)</b>	Morphin	Fentanyl	13	19	12	18
<b>Woodhouse, A., et al. (1996)</b>	Pethidin	Fentanyl	9	18	12	18
<b>Yeh, Yc., et al. (2008)</b>	Morphin	Nalbuphin	34	64	34	58

**Tabelle 4: Extrahierte Daten zu Übelkeit und Erbrechen - visuelle Analogskalen**

<b>Studie</b>	<b>Opioid A</b>	<b>Opioid B</b>	<b>Score A (SD) [1-10]</b>	<b>Patienten A</b>	<b>Score B (SD) [1-10]</b>	<b>Patienten B</b>
<b>Coda, B., et al. (1997)</b>	Morphin	Hydro-morphon	1,73 (1,65)	29	2,31 (1,76)	27
<b>Coda, B., et al. (1997)</b>	Morphin	Sufentanil	1,73 (1,65)	29	2,08 (1,56)	31
<b>Coda, B., et al. (1997)</b>	Hydro-morphon	Sufentanil	2,31 (1,76)	27	2,08 (1,56)	31
<b>Frater, Ra., et al. (1989)</b>	Morphin	Meptazinol	1,7 (2,628)	14,4	2,68 (2,706)	16,2
<b>Stanley, G., et al. (1996)</b>	Morphin	Pethidin	2,63 (2,66)	19	2,54 (2,8)	16

### 5.1.3.2 Juckreiz

Juckreiz wurde in 39 Studien für 3567 Patienten als Nebenwirkung auf die Opioidtherapie beschrieben (siehe Tabelle 5). Hierbei kam in einem Fall (Coda, O'Sullivan et al. 1997) eine visuelle Analogskala zur Anwendung (siehe Tabelle 6).

**Tabelle 5: Extrahierte Daten zu Juckreiz - dokumentierte Fälle**

Studie	Opioid A	Opioid B	Events A	Patienten A	Events B	Patienten B
Alavi, Sm., et al. (2014)	Remifentanil	Sufentanil	0	76	5	173
Bang et al. (2008)	Morphin	Fentanyl	6	25	0	25
Breitfeld, C., et al. (2003)	Piritramid	Morphin	15	250	25	250
Chang, Ky., et al. (2006)	Morphin	Buprenorphin	6	25	0	24
Choi et al. (2003)	Morphin	Meperidin	5	20	1	20
Choi et al. (2003)	Morphin	Fentanyl	5	20	1	20
Choi et al. (2003)	Fentanyl	Meperidin	1	20	1	20
Dingus et al. (1993)	Morphin	Buprenorphin	1	26	2	27
Douma, Mr., et al. (2010)	Meperidin	Fentanyl	3	51	1	50
Douma, Mr., et al. (2010)	Meperidin	Remifentanil	3	51	8	51
Douma, Mr., et al. (2010)	Fentanyl	Remifentanil	1	50	8	51
Ebneshahidi, A., et al. (2012)	Morphin	Methadon	12	200	2	200
Erolcay, H., et al. (2003)	Morphin	Tramadol	6	21	1	19
Ginsberg, B., et al. (2000)	Morphin	Sufentanil	2	19	3	21
Gurbet, Alp., et al. (2004)	Morphin	Fentanyl	6	25	10	25
Gurbet, Alp., et al. (2004)	Morphin	Remifentanil	6	25	2	25
Gurbet, Alp., et al. (2004)	Fentanyl	Remifentanil	10	25	2	25
Han et al. (1996)	Morphin	Butorphanol	1	19	0	19
Herrick, IA., et al. (1996)	Fentanyl	Morphin	0	47	4	49
Ho, St., et al. (1997)	Morphin	Buprenorphin	2	23	0	24
Ho, St., et al. (1998)	Morphin	Nalbuphin	4	27	0	28
Hong, Daewha, et al. (2008)	Morphin	Hydro-morphon	5,5	25	7	25
Howell, Pr., et al. (1995)	Morphin	Fentanyl	1	19	0	18

<b>Hwang, et al. (1997)</b>	Morphin	Butorphanol	13	20	0	20
<b>Hwang, By., et al. (2014)</b>	Fentanyl	Oxycodon	3	40	1	41
<b>Kim, Dk., et al. (2017)</b>	Fentanyl	Sufentanil	2	21	3	21
<b>Kwon, Ys., et al. (2017)</b>	Alfentanil	Oxycodon	0	41	1	41
<b>Lee, Bh., et al. (1997)</b>	Morphin	Meperidin	6	45	2	45
<b>Lee, Hw., et al. (1996)</b>	Morphin	Meperidin	5	50	2	50
<b>Lee, Jh., et al. (1999)</b>	Morphin	Fentanyl	2	15	2	15
<b>Lee, Jh., et al. (1999)</b>	Morphin	Meperidin	2	15	1	15
<b>Lee, Jh., et al. (1999)</b>	Meperidin	Fentanyl	1	15	2	15
<b>Oifa, S., et al. (2009)</b>	Buprenorphin	Morphin	1	30	0	30
<b>Pang, Ww., et al. (1999)</b>	Tramadol	Morphin	0	40	0,8	40
<b>Rapp, SE., et al. (1996)</b>	Morphin	Hydro-morphon	5,01	30	1,023	31
<b>Silvasti, M., et al. (1998b)</b>	Morphin	Oxycodon	6	25	4	24
<b>Silvasti, M., et al. (1999)</b>	Tramadol	Oxycodon	3	27	1	25
<b>Silvasti, M., et al. (2000)</b>	Tramadol	Morphin	5	18	10	25
<b>Sinatra, Rs., et al. (1989a)</b>	Morphin	Oxymorphon	1	32	2	32
<b>Sinatra, Rs., et al. (1989b)</b>	Morphin	Meperidin	2,28	24	1,15	25
<b>Sinatra, Rs., et al. (1989b)</b>	Morphin	Oxymorphon	2,28	24	1,3	26
<b>Sinatra, Rs., et al. (1989b)</b>	Meperidin	Oxymorphon	1,15	25	1,3	26
<b>Tekgul, Z.T., et al. (2013)</b>	Morphin	Meperidin	2	20	6	20
<b>Torres et al. (1993)</b>	Morphin	Buprenorphin	7	50	3	50
<b>Unlugenc, H., et al. (2008)</b>	Morphin	Pethidin	4	39	2	39
<b>Unlugenc, H., et al. (2008)</b>	Morphin	Tramadol	4	39	1	40
<b>Unlugenc, H., et al. (2008)</b>	Pethidin	Tramadol	2	39	1	40
<b>Unlugenc, H., et al. (2009)</b>	Morphin	Tramadol	3	31	2	35
<b>Watt, Jw., et al. (1995)</b>	Morphin	Fentanyl	1	14	0	15
<b>Woodhouse, A., et al. (1996)</b>	Morphin	Pethidin	8	15	2	18
<b>Woodhouse, A., et al. (1996)</b>	Morphin	Fentanyl	8	15	6	17
<b>Woodhouse, A., et al. (1996)</b>	Pethidin	Fentanyl	2	18	6	17
<b>Yeh, Yc., et al. (2008)</b>	Morphin	Nalbuphin	10	64	0	58

**Tabelle 6: Extrahierte Daten zu Juckreiz - visuelle Analogskalen**

Studie	Opioid A	Opioid B	Score A (SD) [1-10]	Patienten A	Score B (SD) [1-10]	Patienten B
<b>Coda, B., et al. (1997)</b>	Morphin	Hydro-morphon	1,94 (2,02)	29	2,33 (2,15)	27
<b>Coda, B., et al. (1997)</b>	Morphin	Sufentanil	1,94 (2,02)	29	1,68 (1,59)	31
<b>Coda, B., et al. (1997)</b>	Hydro-morphon	Sufentanil	2,33 (2,15)	27	1,68 (1,59)	31

### 5.1.3.3 Sedierung

Daten zu Sedierung als Nebenwirkung konnten in 31 Studien für 2774 Patienten extrahiert werden. Es wurden zum einen Fallberichte für 1528 Patienten (siehe Tabelle 7), als auch subjektive oder objektive visuelle Analogskalen (siehe Tabelle 8 und Tabelle 9) für 1246 Patienten (212 subjektiv, 1034 objektiv) verwendet. Zehn Studien (Sinatra, Chung et al. 1989, Sinatra, Lodge et al. 1989, Zimmermann, Kibblewhite et al. 2002, Hong, Flood et al. 2008, Douma, Verwey et al. 2010, Ebnesahidi, Akbari et al. 2012) nutzten objektive vier-, fünf- und sechs-Punkt-Skalen, um das Auftreten von Sedierung zu evaluieren. Die verschiedenen Skalenwerte sind in einer einheitlichen Skala (0-10) dargestellt. In vier Studien (Frater, Moores et al. 1989, Stanley, Appadu et al. 1996, Coda, O'Sullivan et al. 1997, Oifa, Sydoruk et al. 2009) kamen unterschiedlich skalierte subjektive visuelle Analogskalen (0-10, 0-100) zur Anwendung. Die verschiedenen Skalenwerte sind in einer einheitlichen Skala (0-100) dargestellt.

**Tabelle 7: Extrahierte Daten zu Sedierung - dokumentierte Fälle**

Studie	Opioid A	Opioid B	Events A	Patienten A	Events B	Patienten B
<b>Breitfeld, C., et al. (2003)</b>	Piritramid	Morphin	172	250	171	250
<b>Casali et al. (2000)</b>	Morphin	Tramadol	4	44	2	44

<b>Chang, Ky., et al. (2006)</b>	Morphin	Buprenorphin	4	25	2	24
<b>Choi et al. (2003)</b>	Morphin	Meperidin	5	20	2	20
<b>Choi et al. (2003)</b>	Morphin	Fentanyl	5	20	1	20
<b>Choi et al. (2003)</b>	Fentanyl	Meperidin	1	20	2	20
<b>Herrick, IA., et al. (1996)</b>	Fentanyl	Morphin	0	47	3	49
<b>Lee, Bh, et al. (1997)</b>	Morphin	Meperidin	6	45	8	45
<b>Lee, Jh, et al. (1999)</b>	Morphin	Fentanyl	2	15	3	15
<b>Lee, Jh, et al. (1999)</b>	Morphin	Meperidin	2	15	1	15
<b>Lee, Jh, et al. (1999)</b>	Meperidin	Fentanyl	1	15	3	15
<b>Naguib, M., et al. (1998)</b>	Morphin	Tramadol	2	50	3	50
<b>Pang, Ww., et al. (1999)</b>	Tramadol	Morphin	1,72	40	3,6	40
<b>Park, Joong-Ho, et al. (2015)</b>	Oxycodon	Fentanyl	14	37	10	32
<b>Silvasti, M., et al. (1998b)</b>	Morphin	Oxycodon	2	25	2	24
<b>Silvasti, M., et al. (2000)</b>	Tramadol	Morphin	15	18	17	25
<b>Sun, H.L., et al. (2014)</b>	Morphin	Tramadol	8	20	2	20
<b>Tekgul, Z.T., et al. (2013)</b>	Morphin	Meperidin	5,17	20	3	20
<b>Torres et al. (1993)</b>	Morphin	Buprenorphin	26	50	24	50
<b>Wang, ZY., et al. (2006)</b>	Morphin	Tramadol	2	14	1	15
<b>Woodhouse, A., et al. (1996)</b>	Morphin	Pethidin	2	15	2	18
<b>Woodhouse, A., et al. (1996)</b>	Morphin	Fentanyl	2	15	0	17
<b>Woodhouse, A., et al. (1996)</b>	Pethidin	Fentanyl	2	18	0	17

**Tabelle 8: Extrahierte Daten zu Sedierung - objektive Skalen**

Studie	Opioid A	Opioid B	Score A (SD) [0-10]	Patienten A	Score B (SD) [0-10]	Patienten B
<b>Alon et al. (1992)</b>	Tramadol	Nalbuphin	5,853 (2,07)	20	4,58 (2,43)	20
<b>Bang et al. (2008)</b>	Morphin	Fentanyl	3,2 (2,845)	25	2,2 (2,535)	25
<b>Douma, Mr., et al. (2010)</b>	Meperidin	Fentanyl	1,125 (1,25)	53	0,975 (1,25)	54
<b>Douma, Mr., et al. (2010)</b>	Meperidin	Remifentanil	1,125 (1,25)	53	2,125 (2)	52
<b>Douma, Mr., et al. (2010)</b>	Fentanyl	Remifentanil	0,975 (1,25)	54	2,125 (2)	52
<b>Ebneshahidi, A., et al. (2012)</b>	Morphin	Methadon	2,5 (1,866)	200	2,74 (2,16)	200

<b>Han et al. (1996)</b>	Morphin	Butorphanol	2,778 (0,656)	19	2,5 (0,9)	19
<b>Hong, Daewha (2008)</b>	Morphin	Hydro-morphon	2,9 (0,9)	25	2,8 (0,9)	25
<b>Hwang et al. (1997)</b>	Morphin	Butorphanol	0,2083 (0,4583)	20	0,6667 (1,292)	20
<b>Sinatra, Rs, et al. (1989a)</b>	Morphin	Oxymorphon	3 (1,5)	32	1,33 (0,83)	32
<b>Sinatra, Rs, et al. (1989b)</b>	Morphin	Meperidin	4,3 (1,4)	24	1,73 (1,47)	25
<b>Sinatra, Rs, et al. (1989b)</b>	Morphin	Oxymorphon	4,3 (1,4)	24	2,7 (1,57)	26
<b>Sinatra, Rs, et al. (1989b)</b>	Meperidin	Oxymorphon	1,73 (1,47)	25	2,7 (1,57)	26
<b>Zimmermann,AR, et al. (2002)</b>	Morphin	Tramadol	2 (2,33)	21	1,33 (1,67)	19

**Tabelle 9: Extrahierte Daten zu Sedierung - subjektive visuelle Analogskalen**

Studie	Opioid A	Opioid B	Score A (SD) [0-100]	Patienten A	Score B (SD) [0-100]	Patienten B
<b>Coda, B., et al. (1997)</b>	Morphin	Hydro-morphon	2,79 (1,74)	29	4,12 (1,76)	27
<b>Coda, B., et al. (1997)</b>	Morphin	Sufentanil	2,79 (1,74)	29	3,61(1,96)	31
<b>Coda, B., et al. (1997)</b>	Hydro-morphon	Sufentanil	4,12 (1,76)	27	3,61 (1,96)	31
<b>Frater, Ra., et al. (1989)</b>	Morphin	Meptazinol	3,9 (2,964)	14,4	3,8 (2,668)	16,2
<b>Oifa, S., et al. (2009)</b>	Buprenorphin	Morphin	2,3 (1,933)	30	2,49 (2,22)	30
<b>Stanley, G, et al. (1996)</b>	Morphin	Pethidin	5,77 (2,88)	19	5,64 (2,8)	16

#### 5.1.3.4 Atemdepression

Aus 17 Studien konnten Daten von 1316 Patienten zum Auftreten von Atemdepression extrahiert werden. Damit stellt die Atemdepression die am seltensten dokumentierte Nebenwirkung dar (siehe Tabelle 10). Ved et al. (Ved, Dubois et al. 1989) dokumentierte Atemdepression in Prozent

abnormaler Atmungswerte und nicht als absolute Fallzahlen. Die Studie Mazanikov et al. (Mazanikov, Udd et al. 2012) wurde aus der Auswertung für Atemdepression ausgeschlossen, da in allen Patientenkollektiven Propofol im Rahmen einer ERCP verwendet wurde. Dadurch können die entstandenen Werte für Atemdepression nicht auf die unterschiedlichen Opiode zurückgeführt werden.

**Tabelle 10: Extrahierte Daten zu Atemdepression - dokumentierte Fälle**

Studie	Opioid A	Opioid B	Events A	Patienten A	Events B	Patienten B
Alavi, Sm, et al. (2014)	Remifentanyl	Sufentanyl	1	76	9	173
Aygun, S., et al. (2004)	Tramadol	Fentanyl	0	20	0	20
Choi et al. (2003)	Morphin	Meperidin	1	20	0	20
Choi et al. (2003)	Morphin	Fentanyl	1	20	0	20
Choi et al. (2003)	Fentanyl	Meperidin	0	20	0	20
Ginsberg, B., et al (2000)	Morphin	Sufentanyl	0	19	0	21
Howell, Pr., et al. (1995)	Morphin	Fentanyl	0	19	0	18
Hwang, By., et al. (2014)	Fentanyl	Oxycodon	0	40	0	41
Kucukemre, F., et al. (2005)	Morphin	Remifentanyl	0	30	1	30
Oifa, S., et al. (2009)	Morphin	Buprenorphin	0	30	0	30
Pang, Ww., et al. (1999)	Morphin	Tramadol	0	40	0	40
Silvasti, M., et al. (1998b)	Morphin	Oxycodon	0	25	0	24
Silvasti, M., et al. (1999)	Tramadol	Oxycodon	0	27	0	25
Silvasti, M., et al. (2000)	Tramadol	Morphine	2	25	4	28
Stamer, UM., et. al. (1997)	Morphin	Tramadol	2	60	0	60
Unlugenc, H, et al. (2008)	Morphin	Pethidin	0	39	0	39
Unlugenc, H, et al. (2008)	Morphin	Tramadol	0	39	0	40
Unlugenc, H, et al. (2008)	Pethidin	Tramadol	0	39	0	40
Ved, S. A., et al. (1989)	Morphin	Sufentanyl	0,288	9	0	8
Ved, S. A., et al. (1989)	Morphin	Alfentanyl	0,288	9	0,056	8
Ved, S. A., et al. (1989)	Sufentanyl	Alfentanyl	0	8	0,056	8
Watt, Jw., et al. (1995)	Morphin	Fentanyl	0	14	0	15
Yeh, Yc., et al. (2008)	Morphin	Nalbuphin	0	64	0	58



### 5.1.3.5 Zufriedenheit

Als sekundärer Endpunkt wurden aus 22 Studien für 1829 Patienten Daten zur Zufriedenheit mit der Schmerztherapie erhoben. Einige verwendeten visuelle Analogskalen (siehe Tabelle 11). Aus sechs Studien wurden die Fälle notiert, die ihre Zufriedenheit mit "exzellent" angaben (siehe Tabelle 12). Die verschiedenen Skalenwerte sind in einer einheitlichen Skala (0-10) dargestellt.

**Tabelle 11 : Extrahierte Daten zur Zufriedenheit - visuelle Analogskalen**

Studie	Opioid A	Opioid B	Score A (SD) [0-10]	Patienten A	Score B (SD) [0-10]	Patienten B
Alon et al. (1992)	Tramadol	Nalbuphin	4,48 (2,07)	20	5,42 (2,43)	20
Bang et al. (2008)	Morphin	Fentanyl	7,467 (1,743)	25	8,4 (1,697)	25
Breitfeld, C., et al. (2003)	Piritramid	Morphin	8,9 (1,2)	250	8,9 (1,2)	250
Douma, Mr., et al. (2010)	Meperidin	Fentanyl	7,78 (1,67)	30	8,11 (1,33)	42
Douma, Mr., et al. (2010)	Meperidin	Remifentanyl	7,78 (1,67)	30	9 (1,22)	38
Douma, Mr., et al. (2010)	Fentanyl	Remifentanyl	8,11 (1,33)	42	9 (1,22)	38
Han et al. (1996)	Morphin	Butorphanol	6,333 (2,46)	19	6,843 (2,6)	19
Hong, Daewha (2008)	Morphin	Hydromorphon	6,05 (2,45)	25	6,65 (2,9)	25
Hwang et al. (1997)	Morphin	Butorphanol	8,625 (1)	20	8,25 (1,375)	20
Hwang, By., et al. (2014)	Fentanyl	Oxycodon	7,063 (2,032)	40	8,049 (1,812)	41
Kwon, Ys., et al. (2017)	Alfentanyl	Oxycodon	7,623 (2,163)	41	7,805 (2,318)	41
Lee, Hw., et al. (1996)	Morphin	Meperidin	6,667 (1,783)	50	6,733 (1,577)	50
Lee, Jh., et al. (1999)	Morphin	Meperidin	6,89 (2,347)	15	7,334 (1,38)	15
Lee, Jh., et al. (1999)	Morphin	Fentanyl	6,89 (2,347)	15	7,776 (1,672)	15
Lee, Jh., et al. (1999)	Meperidin	Fentanyl	7,334 (1,38)	15	7,776 (1,672)	15

<b>Mazanikov, M., et al. (2012)</b>	Remifentanyl	Alfentanil	9 (2)	27	9,25 (1)	54
<b>Pang, Ww., et al. (1999)</b>	Tramadol	Morphin	7 (2,539)	40	8,119 (2,162)	40
<b>Park, Joong-Ho, et al. (2015)</b>	Oxycodon	Fentanyl	7,58 (2,25)	37	6,625 (2,7)	32
<b>Sinatra, Rs, et al. (1989b)</b>	Morphin	Meperidin	8,3 (1,3)	24	9,5 (1,2)	25
<b>Sinatra, Rs, et al. (1989b)</b>	Morphin	Oxymorphon	8,3 (1,3)	24	8,9 (1,1)	26
<b>Sinatra, Rs, et al. (1989b)</b>	Meperidin	Oxymorphon	9,5 (1,2)	25	8,9 (1,1)	26
<b>Stanley, G, et al. (1996)</b>	Morphin	Pethidin	5,65 (2,66)	19	6,45 (2,45)	16

**Tabelle 12: Extrahierte Daten zur Zufriedenheit - Anzahl der "exzellente" Angaben**

Studie	Opiat A	Opiat B	Events A	Patienten A	Events B	Patienten B
<b>Frank, M. (1987)</b>	Nalbuphine	Pethidine	21,6	30	15,95	29
<b>Hwang, By (2014)</b>	Fentanyl	Oxycodone	29	40	34	41
<b>Kucukemre, F., et al. (2005)</b>	Morphine	Remifentanyl	8,01	30	11,7	30
<b>Ng, Kwok F. J. et al. (2006)</b>	Fentanyl	Tramadol	12	17	8	13
<b>Pang, Ww, et al. (1999)</b>	Tramadol	Morphine	29,6	40	35,47	40
<b>Silvasti, M., et al. (2000)</b>	Tramadol	Morphine	16	18	23	25

### 5.1.3.6 Analgetische Potenzen

Als weiterer sekundärer Endpunkt wurden die kumulativen Dosen aus den Studien mit Morphinvergleichen extrahiert und daraus analgetische Potenzen berechnet (siehe Tabelle 13).

**Tabelle 13: Analgetische Potenzen und kumulative Dosen eingeschlossener Studien**

Studie	Zeit	Opioid A	Dosis A [mg] + (SD)	Opioid B	Dosis B [mg] + (SD)	Potenz in Morphin-Äquivalenzen		Analgetische Potenz [% des Literaturwerts]
						Literatur	Studie	
Choi, S. et al. (2003)	72h	Morphin	145,6 (22,4)	Pethidin	867 (199)	0,1	0,2	167,9
Oifa, S. et al. (2009)	12 h	Morphin	7,4 (5,9)	Buprenorphin	0,1 (0,1)	35	55,1	157,6
Ho, St, et al. (1998)	48h	Morphin	30 (9)	Nalbuphin	32 (10)	0,6	0,9	156,3
Yeh, Y. et al. (2008)	24 h	Morphin	24,7 (12,4)	Nalbuphin	28,7 (14,7)	0,6	0,9	143,4
Gong, Z. et al. (2003)	24h	Morphin	12,3 (6,3)	Tramadol	91,1 (51,5)	0,1	0,1	135,0
Breitfeld, C. et al. (2003)	24 h	Morphin	28,4 (21,8)	Piritramid	30,8 (22,4)	0,7	0,9	131,7
Woodhouse, A. et al. (1996)	24 h	Morphin	53,0 (35)	Pethidin	410 (190)	0,1	0,1	129,3
Lee, Bh, et al. (1997)	48h	Morphin	58,1 (23,8)	Pethidin	484 (212)	0,1	0,1	120,1
Sinatra, RS. et al. (1989b)	24 h	Morphin	86,1 (5,6)	Pethidin	793,5 (52,5)	0,1	0,1	108,5
Stanley, G. et al. (1996)	24 h	Morphin	70 (124)	Pethidin	660 (136)	0,1	0,1	106,1
Hong, D. et al. (2008)	8 h	Morphin	29,0 (18)	Hydromorphon	3,9 (2,5)	7,5	7,4	99,1
Casali, R. et al. (2000)	18h	Morphin	29,8 (2,3)	Tramadol	301 (5,6)	0,1	0,1	99,0
Hadi, M. et al. (2006)	48 h	Morphin	30,0 (19,4)	Tramadol	305,9 (99,3)	0,1	0,1	98,1
Erolcay, H. et al. (2003)	24 h	Morphin	48,1 (30,2)	Tramadol	494 (192)	0,1	0,1	97,5
Tekgul, Z.T., et al. (2013)	24h	Morphin	18,6 (-)	Pethidin	192 (-)	0,1	0,1	96,9
Unlugenc, H. et al. (2008)	24 h	Morphin	25,7 (9,5)	Pethidin	266 (90)	0,1	0,1	96,6
Chang, Ky, et al. (2006)	48h	Morphin	45,3 (7,2)	Buprenorphin	1,39 (0,22)	35	32,6	93,1
Torres, L. et al. (1993)	48h	Morphin	22,4 (8,3)	Buprenorphin	0,69 (0,23)	35	32,5	92,9
Han, T. et al. (1996)	24h	Morphin	27,6 (12,5)	Butorphanol	6 (3,4)	5	4,6	92,0
Zimmerman, A. et al. (2002)	24 h	Morphin	29 (32)	Tramadol	320 (170)	0,1	0,1	90,6
Silvasti, M. et al. (2000)	36 h	Morphin	61 (47)	Tramadol	677 (473)	0,1	0,1	90,1
Hwang, J. et al. (1997)	48h	Morphin	88,6 (11,2)	Butorphanol	19,8 (5,4)	5	4,5	89,5
Robinson, S. et al. (1991)	24 h	Morphin	44 (27,1)	Diamorphen	20,2 (10,5)	2,5	2,2	87,1
Bang, E. et al. (2008)	48h	Morphin	105 (20)	Fentanyl	1,046 (0,229)	120	100,4	83,7

<b>Stamer, U. et al. (1997)</b>	47,5 h	Morphin	59,7 (10,3)	Tramadol	714,6 (9,8)	0,1	0,1	83,5
<b>Unlugenc, H., et al. (2009)</b>	24h	Morphin	21,6 (-)	Tramadol	264 (-)	0,1	0,1	81,8
<b>Unlugenc, H. et al. (2008)</b>	24 h	Morphin	25,7 (9,5)	Tramadol	320 (10)	0,1	0,1	80,3
<b>Frater, R. et al. (1989)</b>	24 h	Morphin	23,6 (34,5)	Meptazinol	300 (52)	0,1	0,1	78,7
<b>Gurbet, A. et al. (2004)</b>	24 h	Morphin	17,3 (5,7)	Fentanyl	0,2 (0,1)	120	93,5	77,9
<b>Choi, S. et al. (2003)</b>	72h	Morphin	145,6 (22,4)	Fentanyl	1,66 (0,32)	120	87,8	73,1
<b>Rapp, S. et al. (1996)</b>	24 h	Morphin	52,6 (6,6)	Hydromorphon	10 (1,6)	7,5	5,3	70,3
<b>Ho, St, et al. (1997)</b>	48h	Morphin	36 (7)	Buprenorphin	1,5 (0,6)	35	24,0	68,6
<b>Naguib, M. et al. (1998)</b>	24 h	Morphin	7,5 (6,6)	Tramadol	111 (93)	0,1	0,1	67,6
<b>Sinatra, RS. et al. (1989b)</b>	24 h	Morphin	86,1 (5,6)	Oxymorphon	13,2 (0,7)	10	6,5	65,1
<b>Watt, J., et al. (1995)</b>	48 h	Morphin	90,0 (-)	Fentanyl	1,3 (-)	120	68,2	56,8
<b>Woodhouse, A. et al. (1996)</b>	24 h	Morphin	53 (35)	Fentanyl	0,8 (0,5)	120	64,6	53,9
<b>Silvasti, M. et al. (1998b)</b>	24 h	Morphin	16 (15)	Oxycodon	16 (14)	2,0	1,0	50,0
<b>Pang, W. et al. (1999)</b>	24 h	Morphin	28 (14,2)	Tramadol	564 (263)	0,1	0,0	49,7
<b>Ginsberg, B. et al. (2000)</b>	24 h	Morphin	58,8 (24,3)	Sufentanil	0,2 (0,1)	1000	263,7	26,4
<b>Ved, S. et al. (1989)</b>	24 h	Morphin	33,3 (10,9)	Sufentanil	0,1 (0,1)	1000	224,1	22,4
<b>Howell, P. et al. (1995)</b>	24 h	Morphin	41,0 (16,1)	Fentanyl	1,9 (1,5)	120	21,9	18,2
<b>Kucukemre, F. et al. (2005)</b>	24 h	Morphin	31,0 (4,9)	Remifentanil	2,3 (0,2)	150	13,5	9,0
<b>Sinatra, R. et al. (1989a)</b>	24 h	Morphin	87,5 (25,4)	Oxymorphon	97,5 (28,3)	10	0,9	9,0
<b>Ved, S. et al. (1989)</b>	24 h	Morphin	33,3 (10,9)	Alfentanil	11,9 (10,4)	35	2,8	8,0

Die errechneten analgetischen Potenzen der einzelnen Studien wurden mit Literaturwerten verglichen und die Werte zueinander ins Verhältnis gesetzt. 31 der 44 Morphinvergleiche, die Angaben zu kumulativen Dosen enthielten, weichen mehr als 10%, zehn Studien mehr als 50 % von der erwarteten Dosis ab. Drei Studien (Sinatra, Chung et al. 1989, Ved, Dubois et al. 1989, Kucukemre, Kunt et al. 2005) erreichten lediglich 8-9% des Literaturwertes

der morphinäquivalenten Potenz von Alfentanil, Oxymorphon bzw. Remifentanil.

## 5.2 Ergebnisse der Metaanalyse

Die zur ersten Übersicht über die Daten und Prüfung ihrer Homogenität erstellte klassische paarweise Metaanalyse wird exemplarisch im Folgenden als Forrest Plot für die Nebenwirkung Übelkeit und Erbrechen für den Vergleich Morphin gegen Tramadol dargestellt (siehe Abb. 6).

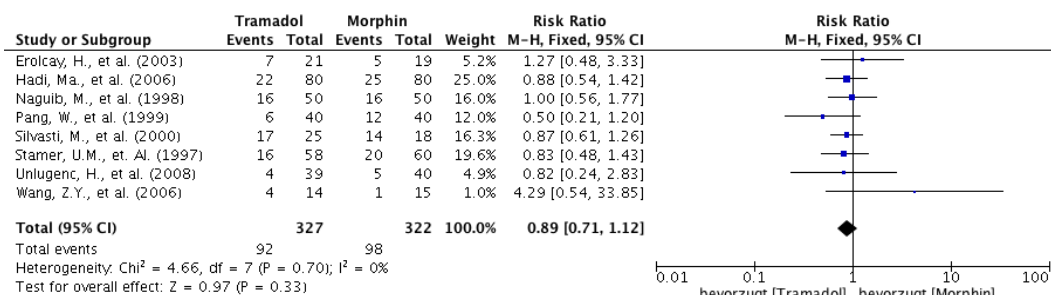


Abbildung 6: Forest Plot zu Übelkeit und Erbrechen: Relatives Risiko Morphin vs. Tramadol

Es wird deutlich, wie umfangreich ein Paarvergleich zu jeder der 30 eingeschlossenen Opioidkombinationen und den jeweiligen Nebenwirkungen ist. Eine solche Analyse würde keine ganzheitliche, möglichst viele Substanzen einschließende Aussage zu den Unterschieden in den Nebenwirkungsprofilen der Opioiden zulassen.

## **5.3 Ergebnisse der Netzwerk-Metaanalyse**

In die Netzwerk-Metaanalyse konnten Daten zu 17 verschiedenen Opioiden eingeschlossen werden. Insgesamt wurden Daten zu den Nebenwirkungen Übelkeit und Erbrechen, Juckreiz, Sedierung sowie zur Zufriedenheit der Patienten mit der Schmerztherapie in sechs unterschiedlichen Netzwerken analysiert und verglichen. Die Daten für Atemdepression waren nicht sinnvoll in einem Netzwerk umzusetzen.

### **5.3.1 Nebenwirkungsprofile**

#### **5.3.1.1 Übelkeit und Erbrechen**

Das Netzwerk zu Übelkeit und Erbrechen mit den darin eingeschlossenen Opioiden und ihren direkten Vergleichen zeigt sich in Abb. 7. Dem dazugehörigen Forest Plot in Abb. 8 sind die berechneten relativen Risiken der einzelnen Opioide im Vergleich zu entnehmen.

Zu den Nebenwirkungen Übelkeit und Erbrechen wurden dichotome Daten aus 58 Studien von 4616 Patienten in das Netzwerk eingeschlossen. Es wurden alle Fälle der jeweiligen Interventionsgruppen in absoluten Zahlen ausgewertet. Dabei sind alle Beobachtungszeiträume eingeschlossen worden. Die von drei Studien zur Erhebung von Übelkeit verwendeten visuellen Analogskalen gingen nicht in die Berechnungen der Risikoverhältnisse mit ein. Die erhobenen Fälle zu Übelkeit und Erbrechen wurden über die Dauer der Studien gesehen als gemeinsamer Gesamtwert entnommen. Aus Studien, die Fälle zu Übelkeit und Erbrechen getrennt auflisteten, wurde der jeweils höhere Wert in die Berechnungen eingeschlossen. In den meisten Fällen handelte es sich dabei um den Wert aufgetretener Übelkeit. In einzelnen

Studien ist demnach anzunehmen, dass es Fälle von Erbrechen ohne Übelkeit gab, oder mehrmals auftretende Übelkeit pro Patient dokumentiert wurde. Insgesamt gingen 16 unterschiedliche Opiode in die Auswertung ein. Als Komparator (Ankerpunkt) des Netzwerks wurde Morphin gewählt, zu dem alle eingeschlossenen Opiode in direktem Vergleich stehen. Die sechs Opiode Methadon, Hydromorphon, Diamorphin, Butorphanol, Buprenorphin und Piritramid gingen ausschließlich über direkte Vergleiche mit Morphin in das Netzwerk ein.

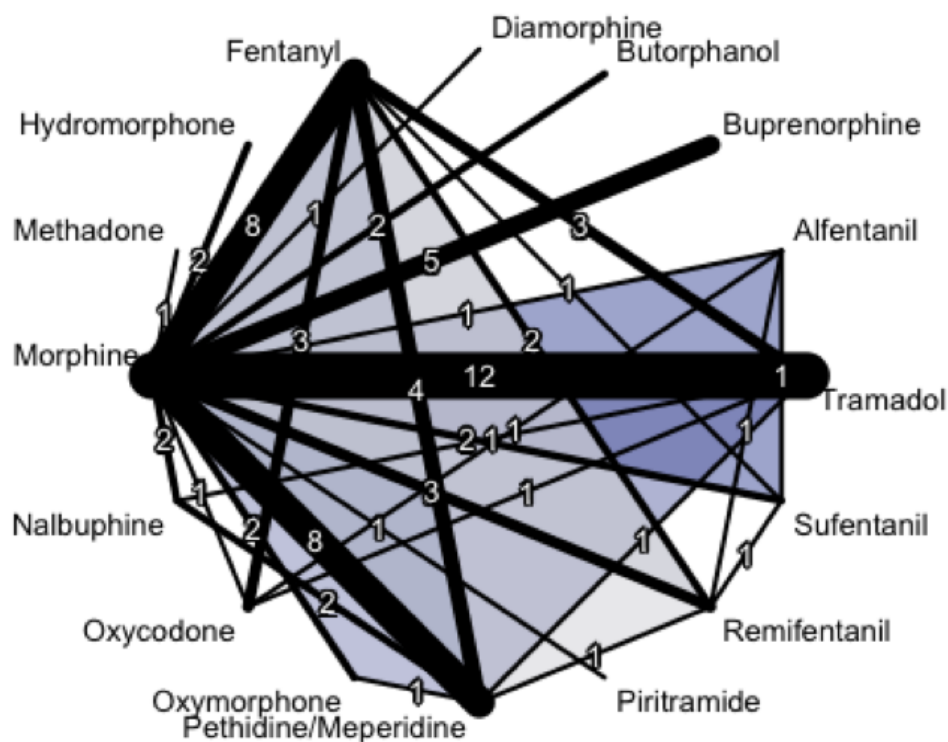


Abbildung 7: Netzwerk zu Übelkeit und Erbrechen; die Dicke der Verbindungslinien korreliert mit der Anzahl direkter Vergleiche

Die Ergebnisse der geschätzten relativen Risiken für Übelkeit und Erbrechen sind überwiegend homogen. Die meisten Schätzer divergieren um den Wert eins als Referenz für Morphin und implizieren ähnliche Raten der untersuchten Opiode von Übelkeit und Erbrechen, wobei die Konfidenzintervalle, bis auf zwei, keine statistische Signifikanz erreichen. Oxymorphon scheint mit einem relativen Risiko von 1,87 [0,96; 3,67] am meisten Übelkeit und Erbrechen hervorzurufen, allerdings mit vergleichsweise breitem Konfidenzintervall und ohne statistische Signifikanz aufzuweisen. Butorphanol weist mit 0,71 [0,41; 1,24] das niedrigste relative Risiko auf, allerdings ebenfalls nicht signifikant. Mit einem relativen Risiko von 1,37 [1,05; 1,80] scheint Buprenorphin eine signifikant höhere Rate für Übelkeit und Erbrechen zu zeigen, wohingegen Fentanyl mit einem Risiko von 0,82 [0,67; 1,00] und marginaler Signifikanz weniger Übelkeit und Erbrechen hervorzurufen scheint.



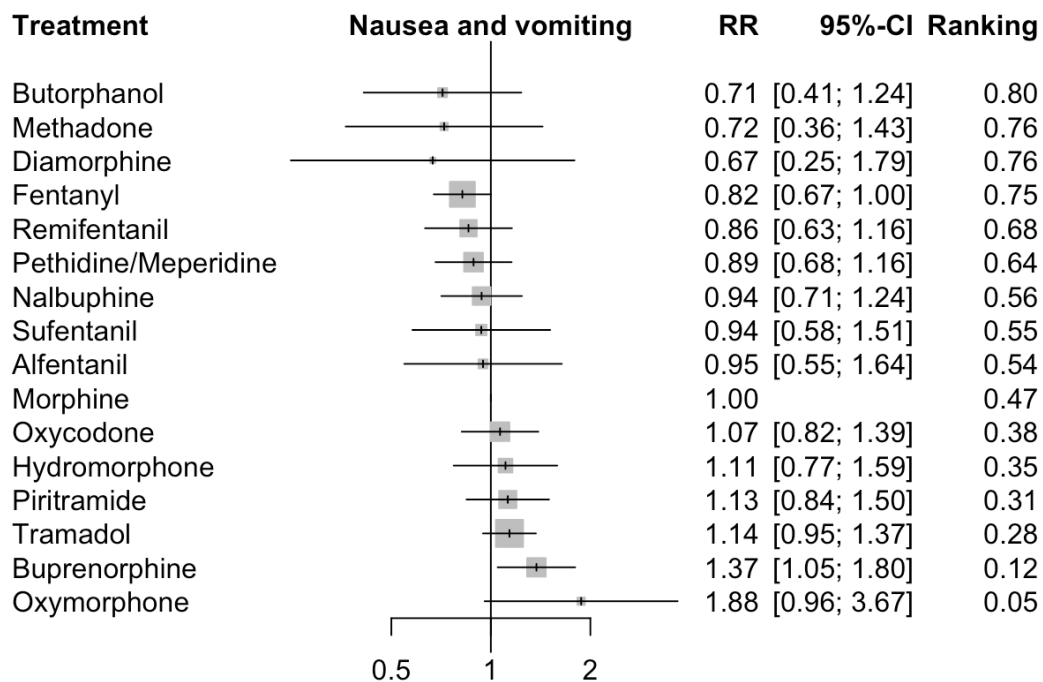


Abbildung 8: Relative Risiken zur Inzidenz von Übelkeit und Erbrechen; 1 ist das Basisrisiko für das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen bei Morphin; P-Scores sind gegen alle Studien des Netzwerks berechnete Einstufungen von Wahrscheinlichkeiten;  $n = 4616$ ,  $I^2 = 0,0\%$

### 5.3.1.2 Juckreiz

Das Netzwerk zu Juckreiz mit den darin eingeschlossenen Opioiden und ihren direkten Vergleichen zeigt sich in Abb. 9. Dem dazugehörigen Forest Plot in Abb. 10 sind die berechneten relativen Risiken der einzelnen Opioide im Vergleich zu entnehmen.

Die Nebenwirkungsdaten zu Juckreiz wurden als dichotome Daten aus 39 Studien von 3480 Patienten in das Netzwerk eingeschlossen. Es handelt sich dabei um alle aufgetretenen und berichteten Fälle von Juckreiz über die erfassten Zeiträume der Studien. Die aus der Studie Coda et al. extrahierte visuelle Analogskala ging nicht in das Netzwerk ein. Insgesamt wurden 15 unterschiedliche Opioide in die Auswertung eingeschlossen. Als Komparator des Netzwerks wurde Morphin gewählt, das zu den meisten der

eingeschlossenen Opiode in direktem Vergleich steht. Alfentanil ging als einziges Opioid ohne direkten Vergleich zum Komparator in das Netzwerk ein. Die Opiode Nalbuphin, Methadon, Hydromorphon, Butorphanol Buprenorphin und Piritramid wurden ausschließlich über direkte Vergleiche mit Morphin in das Netzwerk eingeschlossen.

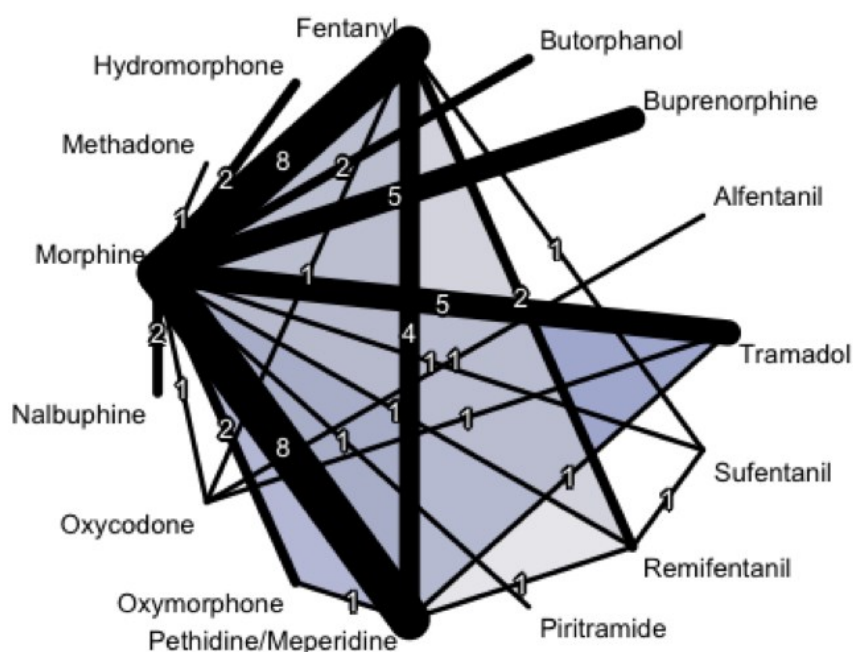


Abbildung 9: Netzwerk zu Juckreiz

Die Ergebnisse der geschätzten relativen Risiken für Juckreiz sind überwiegend homogen. Die meisten Substanzen erreichen keine statistische Signifikanz. Mit 13 der insgesamt 15 berechneten relativen Risiken befindet sich ein Großteil der Punktschätzer etwas linksversetzt zur Referenzlinie von Morphin. Die nach den relativen Risiken berechneten drei unteren Ausreißer Nalbuphin mit 0,07 [0,01; 0,60], Butorphanol mit 0,10 [0,01; 0,83], Methadon mit 0,17 [0,03; 0,90] verursachen statistisch signifikant am wenigsten

Juckreiz. Für Alfentanil zeigt sich mit 0,14 [0,00; 4,42] ein ebenfalls niedriges relatives Risiko, allerdings mit einem vergleichsweise großen Konfidenzintervall, das keine statistische Signifikanz erreicht. Pethidin/Meperidin mit 0,47 [0,25; 0,87] scheint ebenfalls signifikant weniger Juckreiz zu verursachen.

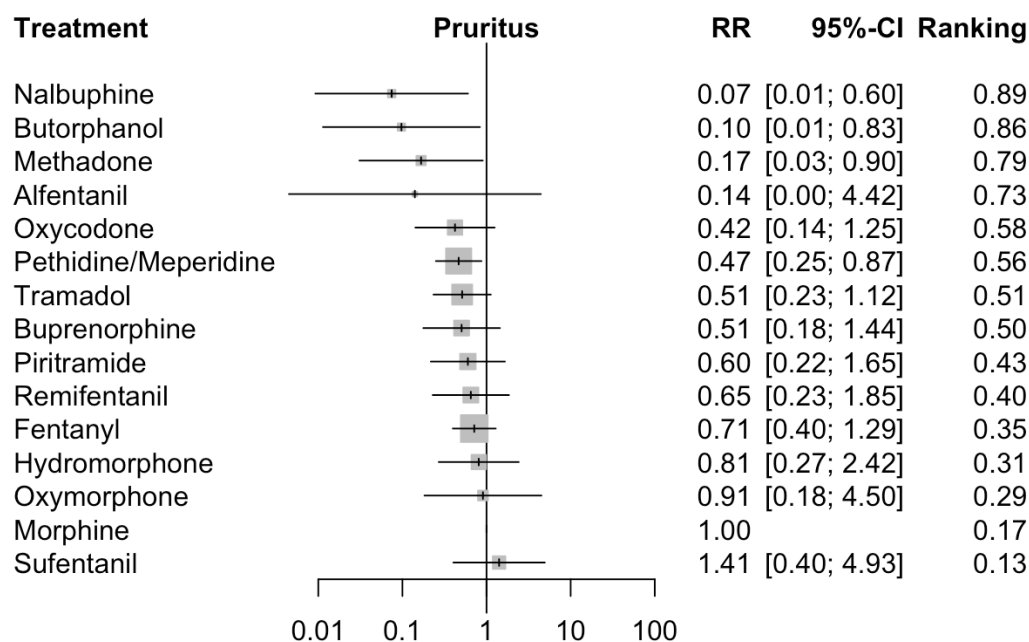


Abbildung 10: Relative Risiken für die Inzidenz von Juckreiz;  $n = 3480$ ,  $I^2 = 16,7\%$

### 5.3.1.3 Sedierung

#### Fallzahlen

Das Netzwerk der aufgetretenen Fälle ungewollter (Über-)Sedierung mit den darin eingeschlossenen Opioiden und ihren direkten Vergleichen zeigt sich in Abb. 11. Dem dazugehörigen Forest Plot in Abb. 12 sind die berechneten relativen Risiken der einzelnen Opioide im Vergleich zu entnehmen.

Die Nebenwirkungsraten von Sedierung, die als Fallzahlen dokumentiert waren, wurden als dichotome Daten aus 17 Studien von 1528 Patienten in

das Netzwerk eingeschlossen. Es handelt sich dabei um alle aufgetretenen und berichteten Fälle von Sedierung bzw. Übersedierung über die erfassten Zeiträume der Studien. Insgesamt gingen sieben Opiode in die Auswertung ein. Als Komparator des Netzwerks wurde Morphin gewählt, zu dem alle eingeschlossenen Opiode in direktem Vergleich stehen. Die Opiode Buprenorphin, Tramadol und Piritramid gingen ausschließlich mittels direkter Vergleiche zu Morphin in das Netzwerk ein.

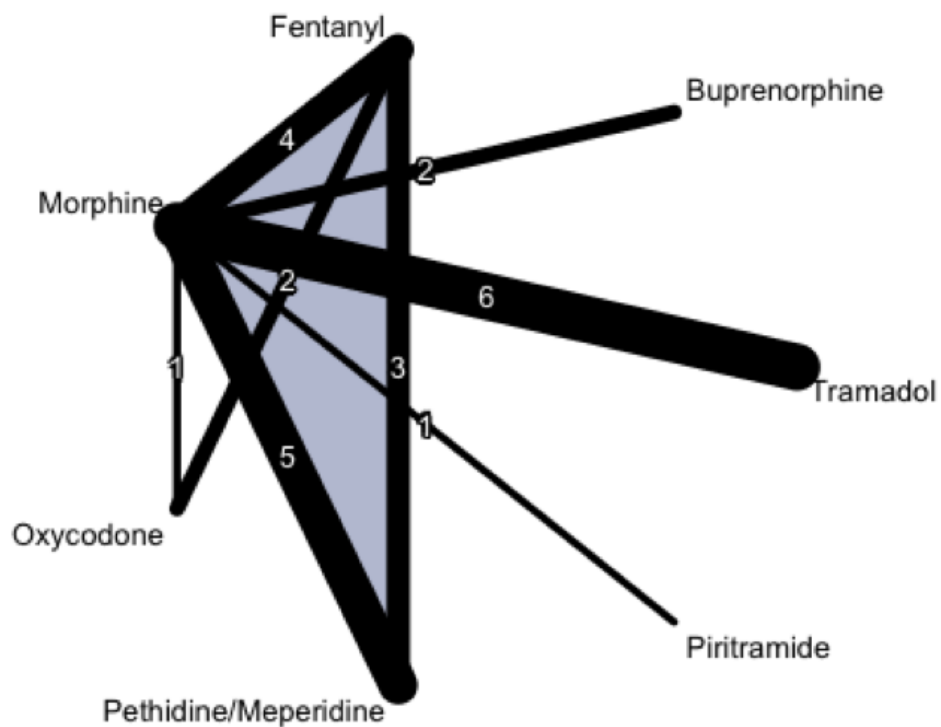


Abbildung 11: Netzwerk zu Sedierung - berichtete Fälle

Von den eingeschlossenen Opioiden erreichte keine Substanz statistische Signifikanz. Von den drei Substanzen Fentanyl, Pethidin/Meperidin und Oxycodon, deren Punktschätzer tendenziell einen weniger sedierenden Effekt vermuten lassen, erreicht kein Konfidenzintervall statistische Signifikanz. Der Punktschätzer für Fentanyl weist dabei mit 0,62 [0,25; 1,56] das niedrigste relative Risiko auf.

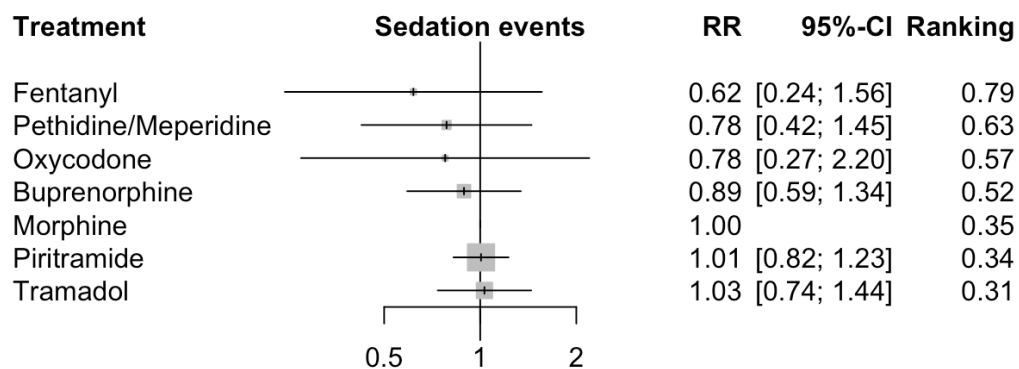


Abbildung 12: Relative Risiken der Inzidenzen für berichtete Fälle von (Über-) Sedierung;  $n = 1528, I^2 = 1,2\%$

### Subjektive/ Objektive visuelle Analogskalen

Die Netzwerke der mit subjektiven und objektiven visuellen Analogskalen bewerteten Sedierung mit den darin eingeschlossenen Opioiden und ihren direkten Vergleichen zeigen sich in Abb. 13 und Abb. 15. Den dazugehörigen Forest Plots in Abb. 14 und Abb. 16 sind die berechneten relativen Risiken der einzelnen Opioide im Vergleich zu entnehmen.

Die Nebenwirkungsraten von Sedierung, die als Scores dokumentiert waren, wurden als kontinuierliche Daten von 1322 Patienten (300 subjektiv, 1022 objektiv) in die Netzwerke eingeschlossen. Es handelt sich dabei um Sedierung, die mittels visueller Analogskalen oder verschiedener Scores

(RASS, Ramsey Sedation Scale) über die berichteten Zeiträume der Studien erfasst wurde.

In das Netzwerk der subjektiven Skalen gingen sechs Opiode ein. Als Komparator des Netzwerks wurde Morphin gewählt, zu dem alle eingeschlossenen Opiode in direktem Vergleich stehen. Meptazinol, Buprenorphin und Pethidin/Meperidin gingen ausschließlich über direkten Vergleich zu Morphin in das Netzwerk ein.

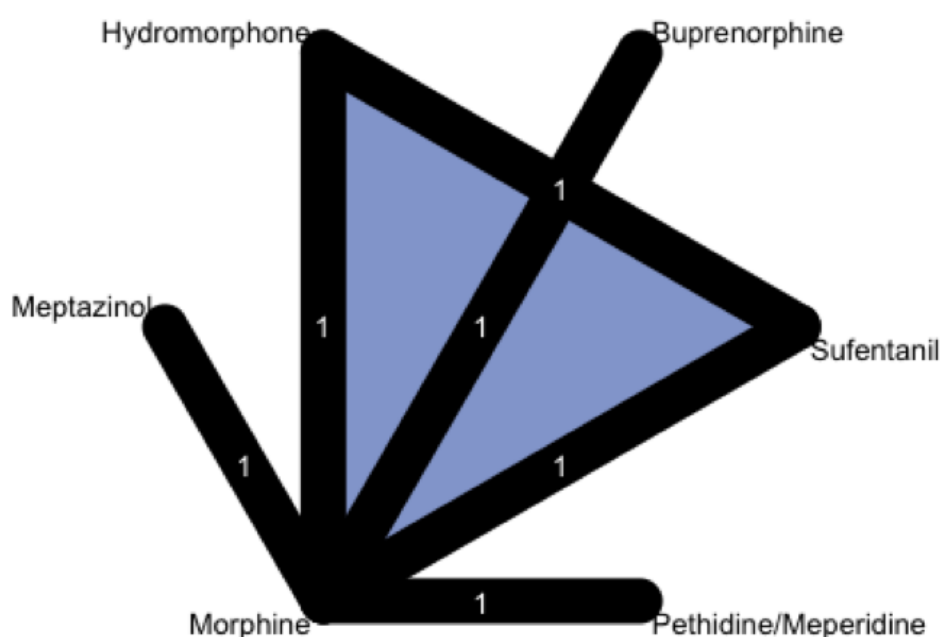


Abbildung 13: Netzwerk zu Sedierung - subjektive Scores

Die Ergebnisse sind als gewichtete Mittelwertabweichungen dargestellt. Es zeigten sich überwiegend vergleichbare Raten der unterschiedlichen Substanzen, ohne statistische Signifikanz zu erreichen. Im Vergleich scheint Hydromorphon mit einer Mittelwertabweichung von 1,33 [0,41; 2,25] statistisch signifikant am meisten Sedierung hervorzurufen.

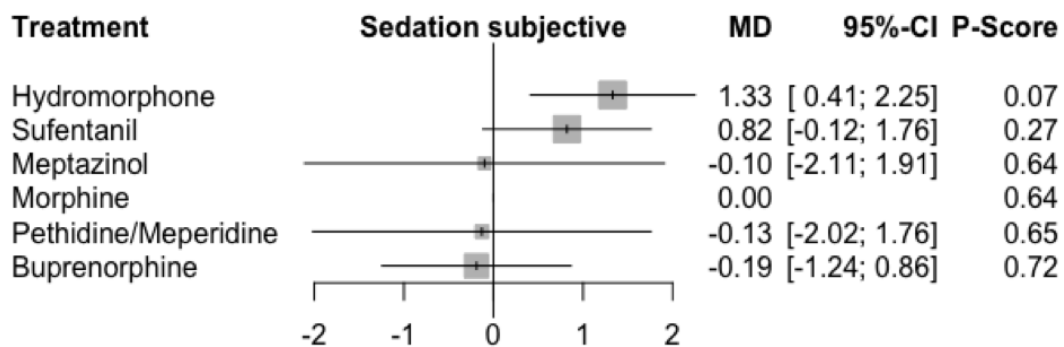


Abbildung 14: Mittelwertabweichungen subjektiv ermittelter Sedierung,  $n = 300, I^2 = 0,0\%$

In das Netzwerk der objektiven Skalen gingen zehn Opioide ein. Als Komparator des Netzwerks wurde Morphin gewählt, wobei Nalbuphin und Remifentanil lediglich über indirekte Vergleiche mit Morphin verglichen wurden. Methadon und Hydromorphon wurden ausschließlich über direkten Vergleich zum Komparator in das Netzwerk eingeschlossen.

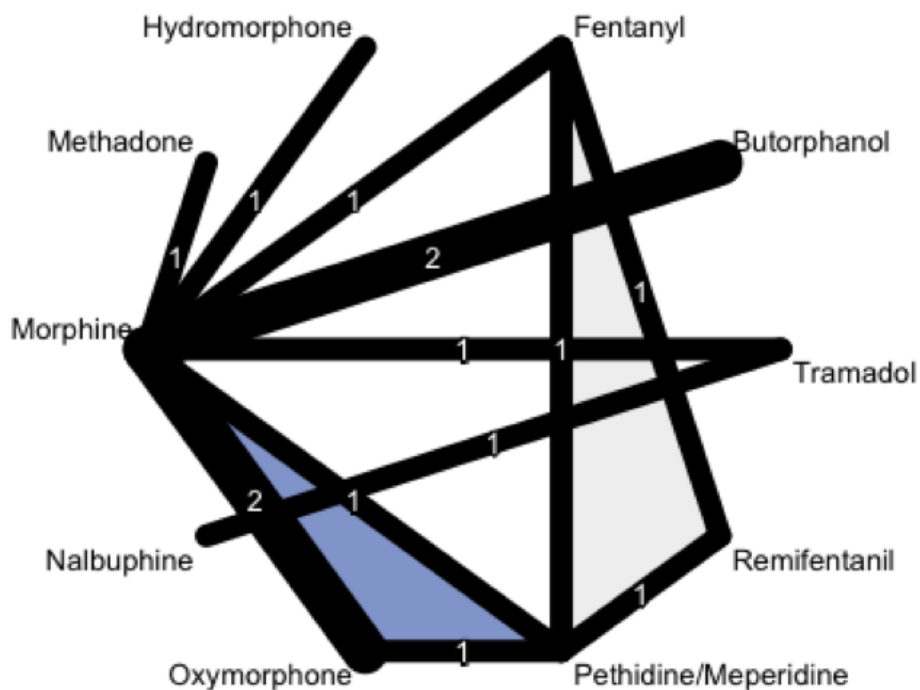


Abbildung 15: Netzwerk zu Sedierung - objektive Scores

Die Ergebnisse sind als gewichtete Mittelwertabweichungen (mean difference) dargestellt und stellen sich überwiegend homogen dar. Aus den abgebildeten Abweichungen zeigen Pethidin/Meperidin mit -2,19[-3,13; -1,24], Fentanyl mit -2,02[-3,12; -0,91] und Oxymorphon mit -1,54[-2,30; -0,78] im Vergleich statistisch signifikant niedrigere Raten in der objektiv beurteilten Sedierung des Patienten.

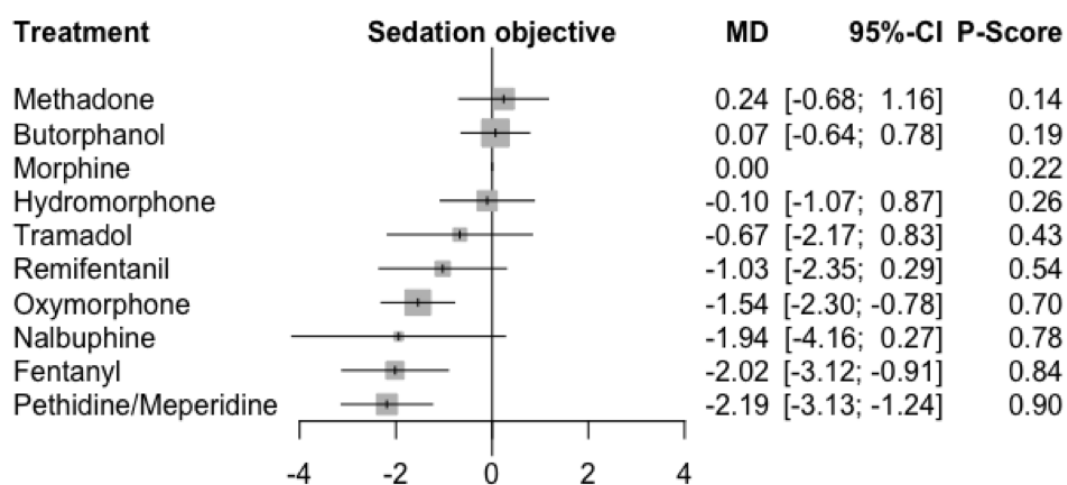


Abbildung 16: Mittelwertabweichungen objektiv ermittelter Sedierung,  $n = 1034$ ,  $I^2 = 58, 9\%$

Das gepoolte Netzwerk der mit Scores bewerteten ungewollten (Über-) Sedierung mit den darin eingeschlossenen Opioiden und ihren direkten Vergleichen zeigt sich in Abb. 17. Dem dazugehörigen Forest Plot in Abb. 18 sind die berechneten relativen Risiken der einzelnen Opioiden im Vergleich zu entnehmen.



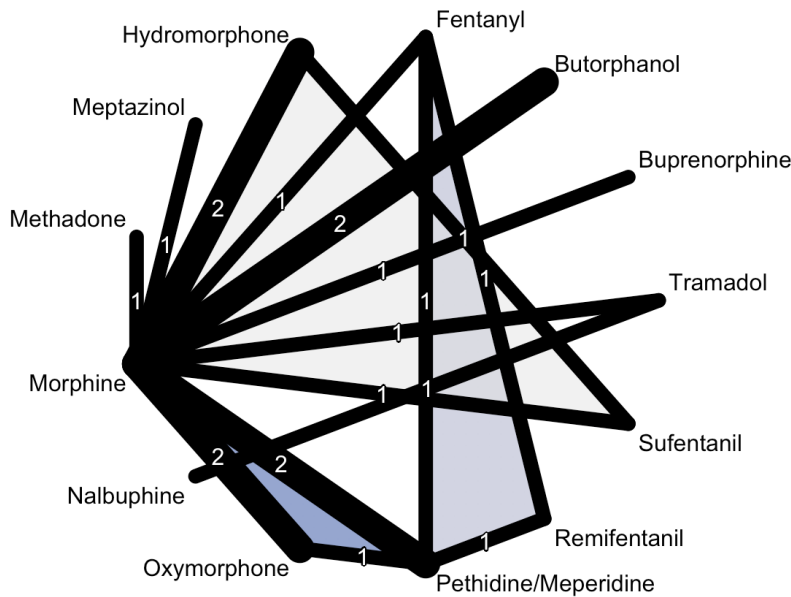


Abbildung 17: Netzwerk zu Sedierung - gepoolte Scores

Die Ergebnisse sind als gewichtete Mittelwertabweichungen (mean difference) dargestellt. In diesem Netzwerk zeigen Pethidin/Meperidin mit einer MD von -1,70 [-2,77; -0,62], Fentanyl mit -1,57 [-2,91; -0,23] sowie Oxymorphon mit -1,40 [-2,41; -0,39] einen statistisch signifikant niedrigeren Score für Sedierung als Morphin. Die berechnete Inkonsistenz dieses Netzwerks ist mit  $I^2$  von 73,5% von allen eingeschlossenen Netzwerken am höchsten.

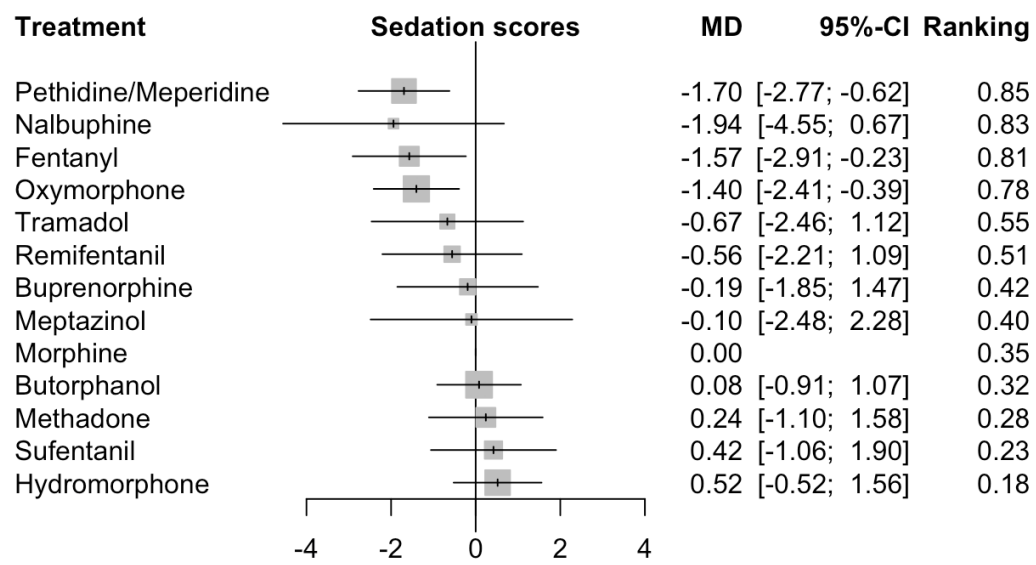


Abbildung 18: Mittelwertabweichungen gepoolter Scores zu Sedierung,  $n = 1334$ ,  $I^2 = 73,5\%$

### 5.3.2 Zufriedenheit

#### Visuelle Analogskala

Das Netzwerk zu den mit Scores ermittelten Zufriedenheitsraten und den darin eingeschlossenen Opioiden und ihren direkten Vergleichen zeigt sich in Abb. 19. Dem dazugehörigen Forest Plot in Abb. 20 sind die berechneten relativen Risiken der einzelnen Opioide im Vergleich zu entnehmen.

Die Zufriedenheitsraten der Patienten mit der Schmerztherapie, die mittels visueller Analogskalen dokumentiert waren, wurden als kontinuierliche Daten aus 16 Studien von 1476 Patienten in das Netzwerk eingeschlossen. Es handelt sich dabei um die Zufriedenheit, die über die berichteten Zeiträume der Studien erfasst wurde. Sechs Studien erfassten Zufriedenheit als dichotome Events. Diese Daten wurden nicht in das Netzwerk eingeschlossen.

Insgesamt gingen 12 Opioide in das Netzwerk ein. Als Komparator wurde Morphin gewählt, wobei Nalbuphin, Remifentanil, Alfentanil und Oxycodon lediglich über indirekte Vergleiche mit Morphin verglichen wurden. Hydromorphon, Butorphanol und Piritramid konnten ausschließlich über direkte Vergleiche zum Komparator in das Netzwerk eingeschlossen werden.

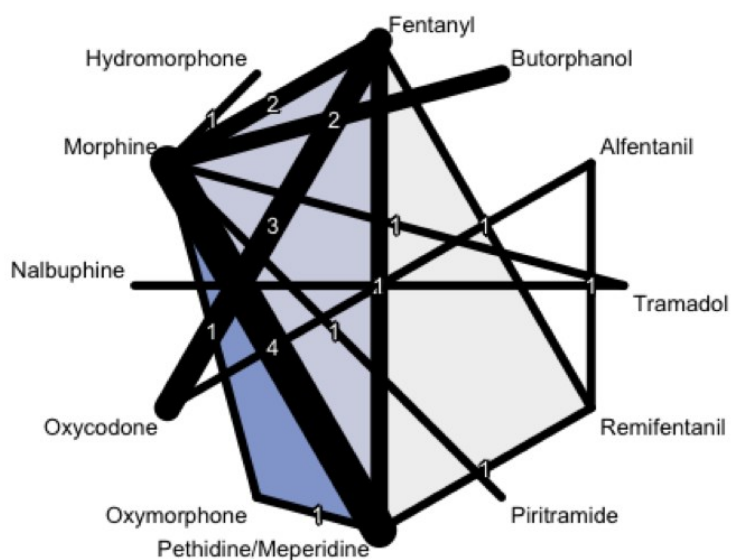


Abbildung 19: Netzwerk zur Zufriedenheit - Scores

Die Ergebnisse sind als gewichtete Mittelwertabweichungen dargestellt. Sieben der elf Punktschätzer und Konfidenzintervalle liegen rechts der Referenz zu Morphin und erreichen damit größere Zufriedenheit. Hydromorphon und Oxymorphon erreichen keine statistische Signifikanz. Mit den Abweichungen von Pethidin/Meperidin mit 0,59 [0,18; 1,00], Fentanyl mit 0,96 [0,39; 1,52], Remifentanil mit 1,80 [1,12; 2,48], Alfentanil mit 1,95 [1,06; 2,85] und Oxycodon mit 2,00 [1,18; 2,82] zeigen fünf Substanzen im Vergleich statistisch signifikant größere Zufriedenheitswerte.

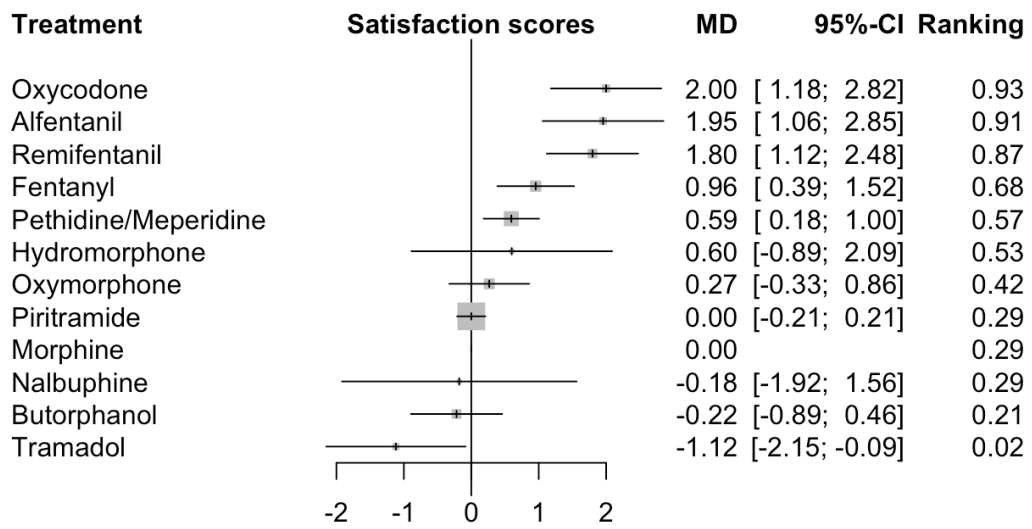


Abbildung 20: Mittelwertabweichungen mit Score ermittelter Zufriedenheit,

$n = 1476, I^2 = 0,0\%$

## 6 Diskussion

Um der Frage nachzugehen, in welchem Maße die Wahl des Opioids die Inzidenz von Nebenwirkungen beeinflusst, wurde mit einer systematischen Übersichtsarbeit und der Erstellung einer Netzwerk-Metaanalyse die aktuelle Studienlage zu 17 unterschiedlichen Opioiden und ihren Nebenwirkungsprofilen verglichen. Insgesamt erfüllten aus der systematischen Literaturrecherche 63 Studien die Einschlusskriterien, aus denen Daten zu 5063 Patienten im Alter von 18 bis 90 Jahren extrahiert werden konnten. Aus den Netzwerken zu Übelkeit und Erbrechen sowie zu Juckreiz gehen nur wenige signifikante Ergebnisse hervor. So scheint Buprenorphin etwas mehr, Fentanyl etwas weniger Übelkeit und Erbrechen auszulösen. Bei der Verursachung von Juckreiz weisen die Substanzen Pethidin/Meperidin, Butorphanol, Methadon und Nalbuphin die signifikant niedrigsten Werte auf. Die Bewertung für das Auftreten von Sedierung zeigt Unterschiede zwischen den Fallzahlen und den mit Skalen bewerteten Ereignissen. Während die Fallzahlauswertung keine signifikanten Unterschiede unter den verschiedenen Opioiden ergab, konnten sich bei den visuellen Analogskalen einige Substanzen abheben. So zeigte Hydromorphon in der subjektiven Bewertung signifikant höhere Sedierungswerte, während sich unter den mit objektiven Skalen bewerteten Substanzen Oxymorphon, Fentanyl und Pethidin/Meperidin ein signifikant weniger sedierender Effekt ergab. Unterschiede in der mit Analogskalen bewerteten Zufriedenheit der Patienten mit den unterschiedlichen Substanzen ergaben signifikant größere Zufriedenheit für die Substanzen Pethidin/Meperidin, Fentanyl, Remifentanyl, Alfentanyl und Oxycodon. Tramadol führte in dieser Auswertung zu einer signifikant geringeren Zufriedenheit der Patienten.

## **6.1 Diskussion der Methodik**

### **6.1.1 Systematische Übersichtsarbeit**

Zur Erfassung der aktuellen Studienlage zu Nebenwirkungen verschiedener Opioiden diente die Form einer systematischen Übersicht. Diese Art der Evidenzübersicht genießt, aufgrund seiner strengen methodischen Vorgaben, ein hohes Ansehen in der medizinischen Forschung und unterstützt damit die Entwicklung klinischer Leitlinien (Moher, Shamseer et al. 2015). Für eine Zusammenfassung und übersichtliche Präsentation der vorhandenen Evidenz sowie der Beurteilung ihrer Qualität scheint die Form der systematischen Übersichtsarbeit daher als sehr geeignet. Bei dem Vorgehen der Datensammlung, der Auswertung sowie der Präsentation orientiert sich diese Arbeit an den PRISMA-Kriterien (Moher, Liberati et al. 2009), einem standardisierten Leitfaden für die Erstellung systematischer Übersichtsarbeiten und Metaanalysen. Hierdurch kann eine höchstmögliche Transparenz und Vergleichbarkeit gewährleistet werden, was die Bewertung der Qualität dieser Arbeit erleichtert. Zur Steigerung der Transparenz bei der Anfertigung einer systematischen Übersichtsarbeit empfiehlt Moher et al. (Moher, Shamseer et al. 2015) die Registrierung eines a priori definierten Protokolls. Mit der Registrierung dieser systematischen Übersicht und Netzwerk-Metaanalyse bei PROSPERO wird diesen Anforderungen für eine Maximierung der Transparenz systematischer Übersichten Rechnung getragen.

#### **6.1.1.1 PCA-Setting**

Für die Untersuchung auf unterschiedliche Nebenwirkungsprofile von Opioiden wählten wir ein Kollektiv aus Probanden, die eine intravenöse

patientenkontrollierte Analgesie erhielten. Die bei einer PCA durchgeführte autonome Opioidtitration kann Serumspiegelschwankungen, wie sie bei herkömmlicher Schmerztherapie durch das Personal mutmaßlich öfter vorkommen, vermindern. Ein solches Setting scheint einen Vergleich von opioiden Substanzen auf ihre Nebenwirkungen unter möglichst äquianalgetischen Dosen zu ermöglichen. Diese Voraussetzung konnte anhand vergleichbarer Schmerzscores in den meisten Fällen bestätigt werden. Überraschend scheinen daher die bei der Datenextraktion aufgetretenen, zum Teil großen Diskrepanzen der analgetischen Potenzen (s.u.). Die Definition und Bewertung von Äquianalgesie der bestimmten Schmerzscores erfolgte in Anlehnung an Übersichtsarbeiten von Farrar et al. (Farrar, Berlin et al. 2003) und Cepeda et al. (Cepeda, Farrar et al. 2003). Farrar et al. beschreibt eine klinisch relevante Schmerzerleichterung ab einer Senkung von zwei Punkten auf einer Schmerzskala von null bis zehn. Cepeda et al. postuliert bei einem Unterschied der Schmerzskalen von 1,3 Punkten eine minimale klinische Relevanz, während eine Differenz von 2,4 Punkten zu einem großen klinischen Unterschied führe. Der in dieser Arbeit gewählte Richtwert von 2,5 erscheint unter diesem Kontext zunächst etwas hoch, jedoch galt dieser ausschließlich für den Fall, dass der jeweils höhere Schmerzscore zwischen den Gruppen wechselte, sich die Kurven also überschneiden. War dies nicht der Fall, galt ein Richtwert von 1,5. Hiermit sollten fehlerhafte PCA Einstellungen ausgeschlossen sein, da diese zu einer Unstimmigkeit der Schmerzskalen und damit zum Ausschluss der Studie führen würde (Dinges, Otto et al. 2018).

### **6.1.1.2 Literaturrecherche und Studienauswahl**

Die von uns entwickelte Suchstrategie und die Studienauswahl erfolgten in Absprache mit erfahrenen Bibliothekaren und wurden lückenlos dokumentiert. Die Suchstrategie hatte das Ziel, eine möglichst vollständige und gleichzeitig präzise Literaturrecherche durchzuführen. Hierbei orientierten wir uns zunächst an dem vor allem für systematische Literaturrecherchen entwickelten PICO-Schema (da Costa Santos, de Mattos Pimenta et al. 2007) zur Definierung und Zerlegung der Fragestellung. Die anfangs nicht handhabbar großen Trefferzahlen erforderten Anpassungen dieses Schemas. Bei näherer Betrachtung der ersten Suchergebnisse fanden sich viele irrelevante Studien, in denen andere Substanzen gegen Opioide im PCA-Setting verglichen wurden, z.B. NSAIDs, Antiemetika, Antipruriginosa oder Techniken der Regionalanästhesie. Dieser Problematik wurde mit einer Suche nach zwei unterschiedlichen Opioiden in Titel oder Abstract begegnet. Studien, die an dieser Stelle keine Substanzen erwähnt hätten, wären dieser Suchstrategie entgangen. Daher erfolgte zusätzlich die Suche nach Publikationen, die in einem bestimmten Abstand, realisiert durch einen Abstandsoperator, die Begriffe "Vergleich" und "Opioide" im Titel oder Abstract erwähnten. Die Aspekte "Intervention" und "Control" ließen sich für diese Suche zusammenlegen, da es sich jeweils um die zu vergleichenden Opioide handelte. Auf die Einschränkung des Aspekts "Outcome" wurde in der Suche bewusst verzichtet, um keine Nebenwirkungen vorzeitig aus der Untersuchung auszuschließen.

Die Literaturrecherche sollte möglichst präzise und gleichzeitig umfassend sein, um mit der systematischen Übersicht die vorhandene Evidenz der Thematik so vollständig wie möglich abbilden zu können. Die Durchsuchung der vier elektronischen Datenbanken Medline, Embase, Cochrane Library



und Web of Science scheint angemessen, um in der Suche eine entsprechende Evidenzbreite abzudecken.

Für die 2492 gefundenen Artikel wurden durch zwei unabhängige Untersucher Titel und Abstracts auf Relevanz geprüft und bei Einstimmigkeit für als nicht relevant befundene Artikel ausgeschlossen. Das Übersehen relevanter, oder vorschnelles Ausschließen scheinbar nicht relevanter Studien, ist bei diesem Vorgehen nicht gänzlich auszuschließen. Dennoch lassen sich durch ein solches Vier-Augen-Prinzip Fehler im Ausschlussverfahren minimieren.

In dieser Arbeit wurden ausschließlich Patienten mit intravenös verabreichter PCA eingeschlossen. Auch andere Applikationsformen wie z.B. epidural oder oral/sublingual werden in der klinischen Praxis eingesetzt. In einer weiteren Studie sollten auch diese Formen der PCA eingeschlossen und die Ergebnisse, ggf. in einem Update dieser Arbeit, miteinander verglichen werden.

#### **6.1.1.3 Studienbewertung**

Die durchgeführte Bewertung der Studien erfolgte anhand bereits etablierter und standardisierter Methoden für systematische Übersichtsarbeiten. Für die Risikobewertung auf systematische Fehler wurde anhand des Cochrane Tools für die Biasbewertung systematischer Reviews (Higgins, Altman et al. 2011) vorgegangen. Ein solches Komponentensystem erscheint am ehesten geeignet, da sich hiermit das Bias-Risiko für die verschiedenen Dimensionen separat darstellen lässt und somit der unterschiedlichen Bedeutung einzelner Aspekte für bestimmte Studiendesigns, Interventionen oder Untersuchungsparameter Rechnung getragen wird (Jüni, Altman et al. 2001). Die Bewertung solcher Risiken aller eingeschlossenen Studien dient dabei

vor allem der Evaluierung von Qualität der Evidenz. Die Belegung jeder einzelnen Bewertungsentscheidung durch ein Zitat aus dem Publikationstext oder durch einen Kommentar soll die nötige Transparenz für den Leser erbringen (Buchberger, von Elm et al. 2014). Ein wichtiger Aspekt bei der Bewertung systematischer Fehler scheint die getroffenen Entscheidungen nachvollziehbar darzustellen. Nur wenn diese von dem Leser kritisch hinterfragt werden können, ist ein Rückschluss auf die Qualität der Evidenz zu gewährleisten, da es sich bei allen für die Bewertung des Bias-Risikos zur Verfügung stehenden Instrumenten um keine exakten Messungen, sondern um Einschätzungen handelt, die eine subjektive Komponente beinhalten (Buchberger, von Elm et al. 2014). Hinsichtlich dieser Problematik scheint die Verwendung des Cochrane Tools für die Bias-Bewertung geeignet, da sich aus den Publikationsziten Rückschlüsse auf die subjektiven Bewertungen ziehen und diese kritisch hinterfragen lassen.

### **6.1.2 Netzwerk-Metaanalyse**

Es wurde eine Netzwerk-Metaanalyse anhand frequentistischer Berechnungen mit Hilfe der R Software erstellt. Obwohl die Menge an extrahierten Daten zu den unterschiedlichen Opioiden auf den ersten Blick sehr hoch erscheint, gibt es Substanzen wie Morphin, Fentanyl oder Tramadol, zu denen deutlich mehr direkte Evidenz vorhanden ist als für seltener untersuchte Substanzen wie Methadon, Nalbuphin oder Oxymorphon. Zudem finden sich überwiegend Studien in denen Substanzen gegen Morphin, als Referenzsubstanz mit den meisten Erfahrungswerten, verglichen wird. Aus diesem Grund scheint es sinnvoller alle Substanzen mit Hilfe indirekter Evidenz innerhalb einer Netzwerk-Metaanalyse gegeneinander zu vergleichen, als sie in einer herkömmlichen Metaanalyse

paarweise gegenüberzustellen. Über die Schätzung indirekter Evidenz lässt sich somit nicht nur die Aussagekraft direkter Vergleiche erhöhen, sondern auch eine Aussage über Vergleiche treffen, die auf diese Weise erst zustande kommen. Aufgrund mehrerer Drei-Arm-Studien unter den eingeschlossenen Studien wurde der zuerst verwendete Ansatz nach Bucher et al. verworfen und durch die frequentistische Analyse ersetzt. Dadurch konnten die Daten der Mehrarmvergleiche in die Netzwerke eingeschlossen werden. Ferner erschien ein Ausschluss von zwei Armen einer Studie fragwürdig, da dies insgesamt zu einer Verzerrung der Datenlage führen kann, denn je nachdem welche Arme man ausschließt, beeinflusst man die Berechnungen im Netzwerk gezielt (Dinges, Otto et al. 2018). Da die meiste direkte Evidenz zwischen verschiedenen Substanzen gegenüber Morphin vorhanden ist, schien die Festlegung des Ankerpunkts (Komparators) auf Morphin in allen Netzwerken am sinnvollsten. Zudem handelt es sich bei Morphin um das Opioid mit den größten Erfahrungswerten sowie um die Substanz, die für analgetische Potenzen anderer Opioiden als Referenz festgelegt wurde.

Bei der Durchführung einer Netzwerk-Metaanalyse ist analog zu paarweisen Metaanalysen auf vergleichbare, homogene und konsistente Studien hinsichtlich ihrer Interventionsgruppen, ihrer Ergebnisse sowie ihrer direkten und indirekten Evidenz zu achten. Hierfür schien zum einen die Verwendung des PICO Schemas bereits in der Literaturrecherche geeignet (Kiefer, Sturtz et al. 2015). Zum anderen sollten Informationen eingeschlossener Studien auf Vergleichbarkeit von Methodik, Intervention, Interventionsgruppen und Endpunkte überprüft und transparent dargestellt werden. Die entsprechenden Daten aller eingeschlossenen Studien wurden in einer einheitlichen Tabelle zusammengefasst. Ein limitierender Faktor von Netzwerk-Metaanalysen sind die starken Annahmen, wie z.B. die Annahmen für Transitivität. Untersuchungen bezüglich Inkonsistenz können helfen,

diese Annahmen zu bestätigen oder zu widerlegen, jedoch geben sie keine Garantie über dessen Korrektheit (Dinges, Otto et al. 2018). Für die Evaluierung möglicher Inkonsistenz wurde eine Empfehlung von Krahn et al. (Krahn, Binder et al. 2013) zur Erfassung von Inkonsistenz in Netzwerk-Metaanalysen herangezogen. Die sich aus den einzelnen Netzwerken überwiegend niedrig ergebenden Werte für  $I^2$  können als Maß für die hohe statistische Reliabilität dieser Netzwerk-Metaanalyse gewertet werden. Eine mögliche Erklärung für die niedrige Inkonsistenz scheinen die bereits oben beschriebenen strengen Ein- und Ausschlusskriterien hinsichtlich vergleichbarer Schmerzscores und Äquianalgesie zu geben. Die vergleichsweise hohe Inkonsistenz von 73,5% des Netzwerks mit Scores bewerteter Sedierung erscheint überraschend, wurden doch die gleichen Studien in deutlich größeren Netzwerken in dieser Arbeit eingeschlossen, ohne dabei eine ähnlich große Inkonsistenz hervorzurufen. Die Inkonsistenz des Netzwerks gepoolter Scores zu Sedierung scheint durch 3-Arm Studien (Siehe graues und blaues Dreieck in Abb. 18) bedingt, welche relativ solide Evidenz liefern, insbesondere in Bezug auf Vergleiche zwischen Morphin und Pethidin/Meperidin sowie Pethidin/Meperidin und Fentanyl. In diesen Studien verursachte Pethidin/Meperidin deutlich weniger Sedierung als Morphin, während Fentanyl weniger sedierende Effekte hervorrief als Pethidin/Meperidin. Und obwohl der direkte Vergleich zwischen Fentanyl und Morphin (direkte Evidenz einer weiteren Studie) weniger Sedierung für Fentanyl zeigte, entsprach diese Tendenz nicht dem Ausmaß der über Pethidin/Meperidin indirekt berechneten Tendenz. Aus dieser Diskrepanz ergeben sich etwa 50% der Inkonsistenz in diesem Netzwerk. Die restliche Inkonsistenz resultiert aus kleineren Widersprüchen der Vergleichsstudien zu Butorphanol und Morphin und Daten zu Oxymorphon als Teil einer 3-Arm-Studie, das jedoch zusätzlich direkte und indirekte Verknüpfungen in

diesem Netzwerk aufweist. Es wurden 3 unterschiedliche Verfahren für das Testen auf die Ursachen der Inkonsistenz angewendet. Zunächst einfaches Testen auf Änderungen der Inkonsistenzwerte, wenn bestimmte Studien aus dem Netzwerk entfernt werden. Darüberhinaus wurden mithilfe der sogenannten `netheat` Funktion in `netmeta` für R die Quellen der Inkonsistenz graphisch dargestellt. Zuletzt wurden außerdem mit der `netsplit` Funktion die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus nur direkter Evidenz berechnet und mit denen der Berechnung aus rein indirekter Evidenz verglichen. Hier zeigte sich insbesondere im Vergleich der Werte mit den kombinierten Netzwerk-Effektschätzern, dass im Fall hoher Inkonsistenz, die aus direkter und indirekter Evidenz kombinierten Netzwerk-Effektschätzer sehr nah an denen einer Berechnung aus rein direkter Evidenz bleiben. Eine ausgeprägte Verzerrung durch hohe Inkonsistenz ist daher kaum möglich, sondern führt in solchen Fällen eher zu einem Verlust der indirekten Evidenz. Für die entsprechenden Vergleiche, die dennoch durch Inkonsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz beeinflusst sind, wurden die direkten Schätzer angegeben. Hinsichtlich der Vergleichbarkeit zweier unterschiedlicher Sedierungsskalen erfolgten weitere Untersuchungen, indem beide Skalen in unterschiedliche Netzwerke aufgeteilt wurden. Die Ergebnisse zeigten Konsistenz in Form überlappender Konfidenzintervalle, auch wenn die Signifikanz für Pethidin/Meperidin ausschließlich in der Skala subjektiv bewerteter Sedierung und die Signifikanz für Hydromorphon ausschließlich in der Skala objektiv bewerteter Sedierung gezeigt werden konnte (Dinges, Otto et al. 2018).

Die in den Forrest Plots dargestellten Rangwerte zeigen einen Bereich von 0 bis 1 und sind abgeleitet von der Fläche unter der kumulativen Ranglistenkurve (SUCRA). Berücksichtigt werden hierbei nicht nur die

Punktschätzer, sondern auch die Präzision der Konfidenzintervalle. Die anhand der SUCRA erstellten Ranglistenwerte können klinisch nicht wie die number needed to treat (NNT), also die Aussage über die Verhinderung eines Events pro behandelter Patienten, interpretiert werden. Vielmehr helfen sie, die Punktschätzer zusammen mit ihren Konfidenzintervallen zu vergleichen, um Aussagen treffen zu können, ob Interventionen besser oder schlechter sind als entsprechende Alternativen. Ein totaler Unterschied von 0,75 bei Übelkeit und Erbrechen oder 0,76 im Netzwerk für Juckreiz zwischen der vermeintlich besten und der schlechtesten Intervention ist als groß einzuschätzen und impliziert einen Unterschied zwischen der besten und der schlechtesten Substanz. Diese Spanne ist mit 0,91 in dem Netzwerk für Zufriedenheit sogar noch größer und etwas geringer in den Netzwerken für Sedierung.

Netzwerk-Metaanalysen gehören zu den neueren Verfahren in der statistischen Zusammenfassung mehrerer Einzelergebnisse zu einer möglichst umfassenden Gesamtaussage. Die Erstellung und Auswertung dieser noch recht neuen Methode stellt im Vergleich zu paarweisen Metaanalysen ein noch komplexeres und anspruchsvolles Verfahren dar. Die gegenüber dem bei paarweisen Metaanalysen weniger standardisierten Vorgehensweisen sowie die Grundlage der Ergebnisse auf starken Annahmen indirekter Evidenz birgt ein Risiko für fehlerbehaftetes Vorgehen und mindert häufig die Aussagesicherheit gegenüber adäquater paarweiser Metaanalysen direkter Vergleichsstudien (Kiefer, Sturtz et al. 2015). Um den Stellenwert von Netzwerk-Metaanalysen weiter zu steigern sollte daher in Zukunft großer Wert auf standardisiertes Vorgehen in Erstellung und Auswertung beispielsweise anhand von Checklisten gelegt werden.

## 6.2 Diskussion der Ergebnisse

In dem Kontext mehrerer Opioidvergleiche im Rahmen einer patientenkontrollierten Analgesie stellt der Ansatz einer Netzwerk Metaanalyse eine Neuheit dar. Es wurden ausschließlich zwei Arbeiten mit einem vergleichbaren methodischen Vorgehen gefunden. Meng et al. (Meng, Yu et al. 2017) untersuchte in einer Netzwerk Metaanalyse Nebenwirkungen von Opioiden bei chronischen Schmerzen. Im Unterschied zu dieser Arbeit verzichtete Meng et al. auf eine Untersuchung der Äquianalgesie und fasste die Nebenwirkungen zusammen, um die statistische Power zu erhöhen. Im Fokus standen dabei typische Nebenwirkungen einer Langzeit-Opioidtherapie wie Obstipation. Die Studie untersuchte außerdem die Zufriedenheit der Patienten hinsichtlich der Schmerztherapie und zeigte vergleichbare Resultate zu dieser Arbeit. Oxycodon und Fentanyl zeigten die höchste, Morphin und Hydromorphon eine mittlere und Tramadol die geringste Zufriedenheit. Eine weitere Arbeit von Murphy et al. (Murphy, Yan et al. 2010) untersuchte in einer konventionellen Metaanalyse Tramadol gegen andere Opioide. Diese zeigte für Tramadol signifikant niedrigere Raten für Juckreiz, während im Vergleich zu anderen Substanzen signifikant häufiger Übelkeit und Erbrechen auftraten. Murphy et al. fasste Daten von 12 Studien zusammen, von denen acht Studien Tramadol mit Morphin verglichen. In dieser Arbeit wurden keine Daten zusammengefasst, jedoch konnten neun der 12 Studien von Murphy et al. ebenfalls eingeschlossen werden. Die Unterschiede in Juckreiz und Übelkeit zwischen Tramadol und Morphin aus Murphy et al. konnten in dieser Arbeit nicht gezeigt werden. Trotz möglicher Rückschlüsse aus den genannten Ergebnissen hinsichtlich bestimmter Nebenwirkungen sind immer bereits bekannte oder spezifische Vor- und Nachteile einer Substanz bei deren Auswahl zu berücksichtigen.

Hierbei spielen beispielsweise die Stärke der Opioidrezeptorbindung, positive Nebeneffekte durch Bindung an andere Rezeptoren, Pharmakodynamik, die Entstehung toxischer Stoffwechselprodukte sowie schwerwiegende Nebenwirkungen wie Krampfanfälle eine Rolle (Boostani and Derakhshan 2012). Weiter ist zwar der Gebrauch von Opioiden weltweit verbreitet, dennoch variiert deren Einsatz im Rahmen der patientenkontrollierten Analgesie zwischen Anwender, Krankenhaus und Land nicht nur hinsichtlich der Einstellungen und Erfahrungen, sondern auch hinsichtlich der gesetzlich geregelten Medikamentenzulassung (Soelberg, Brown et al. 2017), der Verfügbarkeit einer Substanz sowie der Kosten.

In dieser Arbeit wurden ausschließlich die wesentlichen Nebenwirkungen einer Kurzzeittherapie intravenös applizierter Opioide untersucht. Dennoch scheint der umfassende Vergleich in diesem Review logisch und hilfreich, da es sich um Nebenwirkungen handelt, die alle Opioide betreffen (Dinges, Otto et al. 2018). Die gezeigten Unterschiede und signifikanten Ergebnisse in dieser Arbeit scheinen pharmakologisch nicht schlüssig erklärbar. So scheinen die bekannten Unterschiede in der Charakteristik der Substanzen keinen direkten Einfluss auf die Entstehung von Übelkeit und Erbrechen, Juckreiz oder Sedierung zu haben. Buprenorphin als partieller  $\mu$ -Agonist zeigte ein signifikant höheres Risiko für Übelkeit und Erbrechen. Butorphanol, ebenfalls partieller  $\mu$ -Agonist, Nalbuphine als kombinierter Agonist-Antagonist und Methadon als reiner  $\mu$ -Agonist zeigten ein signifikant geringeres Risiko für Juckreiz. Ebenso weisen die am wenigsten Sedierung hervorzurufenden Substanzen in den Scores deutliche Unterschiede zueinander auf. Pethidin/Meperidin mit seinem anticholinergen Effekt, Nalbuphine (s.o.) und Fentanyl als reiner  $\mu$ -Agonist schneiden in diesem Netzwerk am besten ab. Es bedarf demnach weiterer Forschung, um die



genauen Auswirkungen auf ZNS und andere Gewebe zu untersuchen, die diese Ergebnisse erklären (Dinges, Otto et al. 2018).

### **6.2.1 Nebenwirkungsprofile**

#### Übelkeit und Erbrechen

Bei der Mehrzahl der Substanzen scheint sich lediglich eine Tendenz im Einfluss auf die Inzidenz von Übelkeit und Erbrechen zu ergeben. Für Fentanyl zeigte sich mit einem relativen Risiko von 0,81 [0,66; 0,99] eine marginal signifikant niedrigere, für Buprenorphin mit 1,37 [1,05; 1,80] eine signifikant höhere Rate für Übelkeit und Erbrechen im Vergleich zu den untersuchten Substanzen. Buprenorphin als partialer  $\mu$ -Agonist und  $\kappa$ -Antagonist gilt unter anderem aufgrund seines OLR-1-Agonismus (Opioid-like-Rezeptor) als besonderer Vertreter der Opiode. Der Substanz wird eine größere Sicherheit in der Langzeitanwendung aufgrund geringerer Atemdepression zugeschrieben (Dahan, Yassen et al. 2006). Die in dieser Arbeit gezeigte Signifikanz für vermehrte Übelkeit und Erbrechen konnte in einer weiteren systematischen Übersichtsarbeit nicht gezeigt werden (White, Hodge et al. 2018). Eine Beteiligung des OLR-1 Rezeptors an der Entstehung von Übelkeit und Erbrechen scheint trotzdem denkbar und sollte weiter untersucht werden. Ein signifikanter Nachteil von Tramadol gegenüber anderen Opioiden, der sich in einer Metaanalyse zeigte (Murphy, Yan et al. 2010), konnte in dieser Netzwerk-Metaanalyse nicht bestätigt werden. Allerdings zeigt Tramadol mit einem relativen Risiko von 1,14 [0,95; 1,37] auch in dieser Untersuchung eine Tendenz, etwas mehr Übelkeit und Erbrechen hervorzurufen als andere Substanzen, ohne statistische Signifikanz zu erreichen.

### Juckreiz

Analog der Ergebnisse für Übelkeit und Erbrechen scheint die Inzidenz von Juckreiz durch die Wahl des Opioids nur bedingt beeinflussbar. So zeigen die relativen Risiken von Nalbuphin mit 0,07 [0,01; 0,60], Butorphanol mit 0,10 [0,01; 0,83], Methadon mit 0,17 [0,03; 0,90] und Pethidin/Meperidin mit 0,47 [0,25; 0,87] zwar statistisch signifikant am wenigsten Juckreiz, jedoch sollte dessen Interpretation kritisch hinterfragt werden. Einerseits besitzt Morphin selbst als Komparator des Netzwerks das zweithöchste relative Risiko für Juckreiz, zum anderen handelt es sich bei Nalbuphin, Butorphanol und Methadon um marginal signifikante und im Vergleich um breitere und damit ungenauere Konfidenzintervalle. Der implizierte Vorteil von Pethidin/Meperidin scheint bei vergleichsweise schmalen Konfidenzintervall und statistischer Signifikanz der verlässlichste Wert. Der von Murphy et al. (Murphy, Yan et al. 2010) publizierte signifikante Vorteil von Tramadol bei der Inzidenz von Juckreiz konnte nicht reproduziert werden. Jedoch zeigt sich auch in dieser Netzwerk-Metaanalyse für Tramadol mit einem relativen Risiko von 0,51 [0,23; 1,12] eine Tendenz, vergleichsweise wenig Juckreiz hervorzurufen, wenn auch ohne Signifikanz.

### Sedierung

In der Fallzahlerhebung erreichte von den eingeschlossenen Opioiden keine der Substanzen statistische Signifikanz. Dem widersprechend zeigte Hydromorphon in der subjektiven Bewertung statistisch signifikant mehr Sedierung mit einer Mittelwertabweichung von 1,33 [0,41; 2,25] im Vergleich zu den untersuchten Substanzen. Bei den objektiven Skalen wiesen Oxymorphon mit -1,54 [-2,30; -0,78], Fentanyl mit -2,02 [-3,12; -0,91] und Pethidin/Meperidin mit -2,19 [-3,13; -1,24] die statistisch signifikant niedrigsten Raten auf. Aufgrund der unterschiedlichen Arten, mit denen

Sedierung in Studien erfasst wird, erfolgte die Auswertung der Daten zunächst voneinander getrennt. Hierdurch reduzierte sich die Datenmenge der einzelnen Untersuchungen im Vergleich zu Übelkeit und Erbrechen bzw. Juckreiz und damit auch ihre Aussagekraft. Diese Problematik spiegelt sich in den breiten Konfidenzintervallen für die meisten Opioide innerhalb des Fallzahl- und des subjektiven Score-Netzwerks wider. Lediglich das Netzwerk zu der mit objektiven Scores bewerteten Sedierung zeigt mehrere signifikante Unterschiede mit Aussagekräftigen, schmalen Konfidenzintervallen. Allerdings sollte beachtet werden, dass dieses Netzwerk mit einem  $I^2$  von 58,9% einen hohen Wert für Inkonsistenz innerhalb dieser Netzwerk-Metaanalyse aufweist. Der erfasste signifikante Vorteil in Bezug auf Übersedierung von Pethidin/Meperidin kann in den beiden anderen Netzwerken nicht bestätigt werden. Für die signifikanten Unterschiede aus den objektiven Score-Netzwerken zeigen sich in der Fallzahluntersuchung zumindest vergleichbare Tendenzen, wenn auch ohne statistische Signifikanz. Bei der Bewertung der subjektiven Scores sollte zusätzlich bedacht werden, dass ein sedierender Effekt möglicherweise als positiv empfunden und als solcher auch gewertet wird, während objektiv betrachtet zu stark sedierende Effekte bei einer Opioidtherapie eher nachteilig gesehen werden. Zur Steigerung der Aussagekraft erfolgte für die mit unterschiedlichen Scores bewertete Sedierung ein Pooling der Daten. Diese Daten wurden zusätzlich in einem separaten Netzwerk dargestellt (siehe Abb. 18 u. 19). Hierbei zeigten sich ebenfalls signifikant niedrigere Werte für Sedierung von Pethidin/Meperidin (MD -1,70 [-2,77; -0,62],) Fentanyl (MD -1,57 [-2,91; -0,23]) und Oxymorphon (MD -1,40 [-2,41; -0,39]) im Vergleich zu Morphin. Die Inkonsistenz dieses Netzwerks weist mit  $I^2$  von 73,5%, wie bereits diskutiert (s.o.), den höchsten Wert aller eingeschlossenen Netzwerke auf.

In zukünftigen Studien sollte auf eine einheitlich definierte Erfassung von Sedierung als Nebenwirkung geachtet werden. Die hier aus den objektiven Bewertungen hervorgegangenen Vorteile einiger Substanzen sollten zur Kenntnis genommen und die Opiode bei Verfügbarkeit sowie nach Ausschluss individueller Kontraindikationen für die Schmerztherapie in Erwägung gezogen werden.

### Atemdepression

Für die Erstellung einer sinnvollen Netzwerk-Metaanalyse waren die extrahierten Daten zu Atemdepression nicht ausreichend. Insgesamt tritt diese Nebenwirkung in der patientenkontrollierten Analgesie eher selten auf (Grass 2005). Daher scheint es nicht überraschend, nur wenige berichtete Fälle unter den eingeschlossenen Studien zu finden. Zudem erweist sich das Auftreten und Erfassen dieser Nebenwirkung als vergleichsweise schwierig und ist nicht einheitlich definiert. Aus den in dieser Arbeit extrahierten Daten lassen sich keine Vorteile einer Substanz für die Inzidenz von Atemdepression herleiten. Hierfür sollten in Zukunft größere Studien durchgeführt werden, die das Auftreten dieser Nebenwirkung einheitlich definieren und erfassen.

### **6.2.2 Zufriedenheit**

Bei den Visuellen Analogskalen erreichten Pethidin/Meperidin mit 0,59 [0,18; 1,00], Fentanyl mit 0,96 [0,39; 1,52], Remifentanyl mit 1,79 [1,12; 2,47], Alfentanil mit 1,94 [1,06; 2,83] und Oxycodon mit 1,98 [1,20; 2,75] statistisch signifikant größere, Tramadol mit -1,12 [-2,15; -0,09] signifikant niedrigere Zufriedenheitswerte. Da es sich ausschließlich um randomisiert kontrollierte

Studien handelt, lässt sich von der Zufriedenheit der Patienten mit der Analgesie auf die Zufriedenheit mit den Substanzen schließen. Da Zufriedenheit analog zu Sedierung in den Studien nicht einheitlich erfasst wurde, erfolgte die Extraktion der am häufigsten genutzten Variante. Um die Vergleichbarkeit zu erhöhen, sollte die Evaluation von Zufriedenheit in zukünftigen Studien einheitlich erfolgen. Die großen Zufriedenheitswerte für Oxycodon sollten kritisch bewertet werden, da es sich hierbei um sehr indirekte Evidenz der Daten handelt. Die größte direkte Evidenz zeigt sich für die Substanz Pethidin/Meperidin. Dies scheint in Anbetracht der in der patientenkontrollierten Analgesie bevorzugten Verwendung von Pethidin/Meperidin begründet. Unter Betrachtung überwiegend indirekter Evidenz zeigte sich die Zufriedenheit bei den schnellwirksamen Opioiden Alfentanil und Remifentanil am größten. Das Maß an Zufriedenheit des Patienten scheint also unter anderem von einem schnellen Wirkungseintritt abhängig zu sein. Dies sollte bei der Auswahl der Substanz in der individuellen Schmerztherapie Beachtung finden.

### **6.2.3 Analgetische Potenzen**

Kritisch zu bewerten sind die großen Diskrepanzen der aus den eingeschlossenen Studien evaluierten analgetischen Potenzen und den aktuell gängigen Literaturwerten. Äquianalgesie gehörte zu den zentralen Einschlusskriterien aller Studien und wurde stets anhand vergleichbarer berichteter Schmerzscores evaluiert. Trotz der strengen Studiauswahl nach gleichen Schmerzreizen durch ähnliche operative Eingriffe und der Verwendung patientenkontrollierter Analgesie wich die Mehrheit der Studien mehr als zehn Prozent vom erwarteten Wert ab.

Es scheint möglich, dass unter äquianalgetischen Bedingungen die wahren analgetischen Potenzen von denen der Literatur abweichen. Insbesondere für kurzwirksame Opioide scheinen die analgetischen Potenzen möglicherweise ungenau zu sein.

#### **6.2.4 Fazit**

Nach Durchschau aller Ergebnisse scheinen vor allem die Opioide Fentanyl und Pethidin/Meperidin unter äquianalgetischen Dosierungen die verträglichsten Nebenwirkungsprofile aufzuweisen. So zeigt Fentanyl signifikante Vorteile bei Übelkeit und Erbrechen, Sedierung und Zufriedenheit. Fentanyl gehört in der klinischen Praxis zu den Substanzen mit den größten Erfahrungswerten und gilt als potentes Analgetikum. Die hohe Akkumulation und starke atemdepressive Wirkung scheinen bei der Verwendung im Rahmen der patientenkontrollierten Analgesie nicht zum Tragen zu kommen. Daher kann Fentanyl, in Anbetracht des in dieser Arbeit gezeigten positiven Nebenwirkungsprofils unter Berücksichtigung individueller Kontraindikationen, für die intravenöse PCA empfohlen werden. Pethidin/Meperidin scheint signifikant weniger Sedierung hervorzurufen, während die Patienten höhere Zufriedenheit angeben. Bei der Nebenwirkung Juckreiz scheint die Substanz ebenfalls vorteilhaft. Daher kann auch Pethidin nach Ausschluss individueller Kontraindikationen zur akuten postoperativen Schmerztherapie mittels intravenöser PCA empfohlen werden. Bei der Verwendung von Buprenorphin sollte auf eine ausreichende PONV-Prophylaxe geachtet werden. Insgesamt können die Tendenzen der Nebenwirkungsprofile dieser Arbeit bei der individuellen Schmerztherapie helfen, die für einen Patienten am besten geeignete Substanz zu finden.

## 7 Zusammenfassung

Nebenwirkungen während einer Opioidtherapie gehören zur klinischen Praxis und beeinträchtigen nicht nur die Qualität der Schmerztherapie sondern auch die Genesung des Patienten. Eine individuelle, auf das jeweilige Nebenwirkungsprofil und die Bedürfnisse des Patienten abgestimmte Opioidwahl kann die Schmerztherapie optimieren und den Heilungsprozess fördern. Ziel dieser Arbeit war, den Einfluss der Opioidwahl unter äquianalgetischen Bedingungen im Rahmen der intravenösen patientenkontrollierten Analgesie auf das Auftreten der häufigsten Nebenwirkungen zu untersuchen.

Hierfür wurden die elektronischen Datenbanken Medline, Embase, Cochrane Library und Web of Science auf randomisierte, kontrollierte Studien durchsucht. Nach Entwicklung und Durchführung einer strukturierten Literaturrecherche wurden insgesamt 168 Studien durch zwei unabhängige Untersucher gelesen und bewertet. Mit der Erstellung einer systematischen Übersichtsarbeit und Netzwerk-Metaanalyse wurden Daten zu 17 unterschiedlichen Opioiden und ihren Nebenwirkungsprofilen verglichen und zusammengefasst.

63 Studien erfüllten die Einschlusskriterien, aus denen Daten zu 5063 Patienten im Alter von 18 bis 90 Jahren extrahiert werden konnten. Primärer Endpunkt dieser Arbeit waren alle opioidinduzierten Nebenwirkungen unter äquianalgetischer Dosierung. Die Nebenwirkungen Übelkeit und Erbrechen, Juckreiz, Sedierung und Atemdepression wurden am häufigsten berichtet. Sekundäre Endpunkte waren die Zufriedenheit der Patienten, die PCA Pumpeneinstellungen sowie der absolute Opioidkonsum.

Mit einem relativen Risiko von 1,37 [1,05; 1,80] weist Buprenorphin eine signifikant höhere Rate für Übelkeit und Erbrechen auf, wohingegen Fentanyl mit einem Risiko von 0,82 [0,67; 1,00] weniger Übelkeit und Erbrechen hervorzurufen scheint. Bei den relativen Risiken für Juckreiz scheinen vor allem Nalbuphin mit 0,07 [0,01; 0,60] und Pethidin/Meperidin mit 0,47 [0,25; 0,87] einen kleinen Vorteil zu zeigen. In der mit Scores bewerteten Sedierung weisen Oxymorphon mit -1,40[-2,41; -0,39], Fentanyl mit -1,57 [-2,91; -0,23] und Pethidin/Meperidin mit -1,70[-2,77; -0,62] die statistisch signifikant niedrigsten Raten auf. Aus den in dieser Arbeit extrahierten Daten lassen sich keine Vorteile einer Substanz für die Inzidenz von Atemdepression herleiten. Bei den visuellen Analogskalen für Zufriedenheit erreichen Pethidin/Meperidin mit 0,59 [0,18; 1,00], Fentanyl mit 0,96 [0,39; 1,52], Remifentanyl mit 1,80 [1,12; 2,48], Alfentanil mit 1,95 [1,06; 2,85] und Oxycodon mit 2,00 [1,18; 2,82] Mittelwertabweichung, die statistisch signifikant größten Zufriedenheitswerte. Die aus den eingeschlossenen Studien evaluierten analgetischen Potenzen zeigten mehrheitlich Abweichungen über zehn Prozent zu den aktuell gängigen Literaturwerten. Nach Durchschau aller Ergebnisse scheinen vor allem die Opioide Fentanyl und Pethidin/Meperidin unter äquianalgetischen Dosierungen die verträglichsten Nebenwirkungsprofile aufzuweisen. Beide Substanzen können nach Ausschluss individueller Kontraindikationen für die intravenöse postoperative Schmerztherapie empfohlen werden. Die Tendenzen der Nebenwirkungsprofile dieser Arbeit sollten bei der individuellen Schmerztherapie und der Suche nach einer optimalen Substanz für den Patienten berücksichtigt werden.



## 8 Summary

Side effects during an opioid therapy are common in clinical practice and influence not only the quality of pain management, but also the recovery of patients. An individual choice of opioid, geared to the side effect profile and patient's needs, could optimize pain management and healing process. According to that, the goal of this review was to examine the influence of the choice of an opioid on common side effects under equianalgetic conditions in an intravenous patient controlled analgesia setting.

The electronic databases Medline, Embase, The Cochrane Library and Web of Science were searched for randomized controlled trials. After developing a structured literature search strategy, 168 studies were read and evaluated by two independent reviewers. By creating a systematic review and network-metaanalysis, data of 17 different opioids and their side effect profiles were compared and summarized.

From 63 studies matching the inclusion criteria, data of 5063 patients from 18 to 90 years could be extracted. Primary endpoints were all opioid-induced side effects under equianalgetic doses. The side effects nausea and vomiting, pruritus, sedation and respiratory depression were the most reported ones. Secondary endpoints were the patients satisfaction, pca pump-settings and opioid consumption in total.

With a relative risk ratio of 1,37 [1,05; 1,80] buprenorphine shows a significant higher rate in causing nausea and vomiting, whereas fentanyl seems to cause less with a risk of 0,82 [0,67; 1,00]. At the risks of pruritus first of all nalbuphine with 0,07 [0,01; 0,60] and pethidine/meperidine with 0,47 [0,25; 0,87] seems to have a little benefit.

From the analysis of sedation scores, it was seen that oxymorphone with -1,40[-2,41; -0,39], fentanyl with -1,57 [-2,91; -0,23] and

pethidine/meperidine with -1,70[-2,77; -0,62] caused significantly lower sedation. The extracted data in this study cannot detect a benefit of any substance for the incidence of respiratory depression. Regarding satisfaction by visual analogue scales pethidine/meperidine with 0,59 [0,18; 1,00], fentanyl with 0,96 [0,39; 1,52], remifentanyl with 1,80 [1,12; 2,48], alfentanil with 1,95 [1,06; 2,85] and oxycodone with 2,00 [1,18; 2,82] mean differences reached the statistical significant highest values. The analgesic potency ratios from included studies mostly deviated more than ten percent from current literature values.

In summary of all results fentanyl and pethidine/meperidine seems to have most good-natured side effect profiles under equianalgetic doses. Both substances can be recommended for postoperative intravenous patient-controlled analgesia after excluding individual contraindications. Tendencies in side effect profiles shown in this network metaanalysis should be considered in choosing the best substance for individual pain therapy.

## 9 Literaturverzeichnis

Alavi, S. M., S. M. Ghoreishi, M. Chitsazan, I. Ghandi, A. J. Fard, S. S. Hosseini, M. Mahjoobifard and K. Fani (2014). "Patient-controlled analgesia after coronary bypass: Remifentanil or sufentanil?" Asian Cardiovascular and Thoracic Annals **22**(6): 694-699.

Alon, E., P. G. Atanassoff and P. Biro (1992). "Postoperative intravenous analgesia with nalbuphine and tramadol. Continuous infusion combined with patient-controlled application. [German]." Anaesthesist **41**(2): 83-87.

Aygun, S., H. Kocoglu, S. Goksu, M. Karaca and U. Oner (2004). "Postoperative patient-controlled analgesia with intravenous tramadol, intravenous fentanyl, epidural tramadol and epidural ropivacaine+fentanyl combination." European journal of gynaecological oncology **25**(4): 498-501.

Ballantyne, J. C., D. B. Carr, T. C. Chalmers, K. B. Dear, I. F. Angelillo and F. Mosteller (1993). "Postoperative patient-controlled analgesia: meta-analyses of initial randomized control trials." J Clin Anesth **5**(3): 182-193.

Baltali, S., A. Turkoz, N. Bozdogan, O. S. Demirturk, M. Baltali, R. Turkoz and G. Arslan (2009). "The Efficacy of Intravenous Patient-Controlled Remifentanil Versus Morphine Anesthesia After Coronary Artery Surgery." Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia **23**(2): 170-174.

Bang, E., S. Kim and J. Hong (2008) "Comparison of Morphine and Fentanyl IV-PCA in Gastrectomy Patient." Anesthesia and Pain Medicine **3**, 94-98.

Benyamin, R., A. M. Trescot, S. Datta, R. Buenaventura, R. Adlaka, N. Sehgal, S. E. Glaser and R. Vallejo (2008). "Opioid complications and side effects." Pain Physician **11**(2 Suppl): S105-120.

Blettner, M., S. W, S. B, S. T and F. C (1997). Vergleich von traditionellen Reviews, Metaanalysen und gepoolten Analysen zur Bewertung von Risikofaktoren. Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie.

Boostani, R. and S. Derakhshan (2012). "Tramadol induced seizure: A 3-year study." Caspian J Intern Med **3**(3): 484-487.

Breitfeld, C., J. Peters, T. Vockel, C. Lorenz and M. Eikermann (2003). "Emetic effects of morphine and piritramide." Br J Anaesth **91**(2): 218-223.

Buchberger, B., E. von Elm, G. Gartlehner, H. Huppertz, G. Antes, J. Wasem and J. J. Meerpohl (2014). "[Assessment of risk of bias in controlled studies]." Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz **57**(12): 1432-1438.

Bucher, H. C., G. H. Guyatt, L. E. Griffith and S. D. Walter (1997). "The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials." J Clin Epidemiol **50**(6): 683-691.

Carr, D. B., C. Miaskowski, S. C. Dedrick and G. R. Williams (1998). "Management of perioperative pain in hospitalized patients: a national survey." J Clin Anesth **10**(1): 77-85.

Casali, R., A. Lepri, Q. Cantini, S. Landi and G. P. Novelli (2000). "Comparative study of the effects of morphine and tramadol in the treatment of postoperative pain. [Italian]." Minerva anesthesiologica **66**(3): 147-152.

Cepeda, M. S., J. T. Farrar, M. Baumgarten, R. Boston, D. B. Carr and B. L. Strom (2003). "Side effects of opioids during short-term administration: Effect of age, gender, and race." Clinical Pharmacology & Therapeutics **74**(2): 102-112.

Chang, K. Y., W. K. Chang, W. L. Chang, S. M. Lin, K. H. Chan, C. S. Sung and M. Y. Tsou (2006). "Comparison of intravenous patient-controlled analgesia with buprenorphine versus morphine after lumbar spinal fusion - A prospective randomized clinical trial." Acta Anaesthesiologica Taiwanica **44**(3): 153-159.

Choi, S., H. Kim, G. Kim, J. Noh, J. Heo and T. Sohn (2003) "Effects of Intravenous Patient Controlled Analgesia with Morphine, Meperidine or Fentanyl on Bowel Function after Gastrectomy." Korean Journal of Anesthesiology **45**, 347-351.

Cipriani, A., J. P. Higgins, J. R. Geddes and G. Salanti (2013). "Conceptual and technical challenges in network meta-analysis." Ann Intern Med **159**(2): 130-137.

Cochrane Deutschland (2016). Bewertung des Biasrisikos (Risiko systematischer Fehler) in klinischen Studien: ein Manual für die Leitlinienerstellung. <https://www.cochrane.de/de/news/bewertung-des->

biasrisiko-risiko-systematischer-fehler-klinischen-studien (Zugriff:09.03.2017), <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/ll-entwicklung.html> (Zugriff:09.03.2017), Cochrane Deutschland, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Institut für Medizinisches Wissensmanagement.

Coda, B. A., B. O'Sullivan, G. Donaldson, S. Bohl, C. R. Chapman and D. D. Shen (1997). "Comparative efficacy of patient-controlled administration of morphine, hydromorphone, or sufentanil for the treatment of oral mucositis pain following bone marrow transplantation." *Pain* **72**(3): 333-346.

Da Costa Santos, C. M., C. A. de Mattos Pimenta and M. R. Nobre (2007). "The PICO strategy for the research question construction and evidence search." *Rev Lat Am Enfermagem* **15**(3): 508-511.

Dahan, A., A. Yassen, R. Romberg, E. Sarton, L. Teppema, E. Olofsen and M. Danhof (2006). "Buprenorphine induces ceiling in respiratory depression but not in analgesia." *Br J Anaesth* **96**(5): 627-632.

Dinges, H.-C., S. Otto, D. K. Stay, S. Bäumllein, S. Waldmann, P. Kranke, H. F. Wulf and L. H. Eberhart (2018). Side effect rates of opioids in equianalgetic doses via intravenous patient-controlled analgesia – A systematic review and network meta-analysis. *Anesthesia & Analgesia*.

Dingus, D. J., J. C. Sherman, D. A. Rogers, J. T. DiPiro, R. May and T. A. Bowden, Jr. (1993). "Buprenorphine versus morphine for patient-controlled analgesia after cholecystectomy." *Surg Gynecol Obstet* **177**(1): 1-6.

Douma, M. R., R. A. Verwey, C. E. Kam-Endtz, P. D. van der Linden and R. Stienstra (2010). "Obstetric analgesia: a comparison of patient-controlled meperidine, remifentanil, and fentanyl in labour." *Br J Anaesth* **104**(2): 209-215.

Ebneshahidi, A., M. Akbari, M. Mohseni, B. Heshmati and O. Aghadavoudi (2012). "Efficacy and safety of morphine versus methadone for patient-controlled analgesia: a randomized clinical trial." *Journal of Research in Medical Sciences* **17**: S8-S12.

Erolcay, H. and L. Yuceyar (2003). "Intravenous patient-controlled analgesia after thoracotomy: a comparison of morphine with tramadol." *Eur J Anaesthesiol* **20**(2): 141-146.

Farrar, J. T., J. A. Berlin and B. L. Strom (2003). "Clinically important changes in acute pain outcome measures: a validation study." J Pain Symptom Manage **25**(5): 406-411.

Ferrante, F. M., E. J. Orav, A. G. Rocco and J. Gallo (1988). "A statistical model for pain in patient-controlled analgesia and conventional intramuscular opioid regimens." Anesth Analg **67**(5): 457-461.

Frank, M., E. J. McAteer, R. Cattermole, B. Loughnan, L. B. Stafford and A. M. Hitchcock (1987). "Nalbuphine for obstetric analgesia. A comparison of nalbuphine with pethidine for pain relief in labour when administered by patient-controlled analgesia (PCA)." Anaesthesia **42**(7): 697-703.

Frater, R. A., M. A. Moores, P. Parry and C. D. Hanning (1989). "Analgesia-induced respiratory depression: comparison of meptazinol and morphine in the postoperative period." Br J Anaesth **63**(3): 260-265.

Gaus, W. (2005). Dokumentations- und Ordnungslehre: Theorie und Praxis des Information Retrieval Springer.

Ginsberg, B., G. Martin, T. Gan, K. Grichnik, R. Jhaveri, K. Sibert, F. Sullivan, M. Muir and P. Glass (2000) "Assessment of the relative clinical utility of sufentanil and morphine administered by patient controlled analgesia pumps following abdominal hysterectomy." Journal of Pharmaceutical Care in Pain and Symptom Control **8**, 5-17.

Gong, Z., T. Ye and B. Zu (2003) "Comparison of patient-controlled analgesia with buprenorphine versus morphine after abdominal hysterectomy." Chinese Journal of Anesthesiology **23**, 272-274.

Grass, J. A. (2005). "Patient-controlled analgesia." Anesthesia and Analgesia **101**(5): S44-S61.

Gurbet, A., S. Goren, S. Sahin, N. Uckunkaya and G. Korfali (2004). "Comparison of analgesic effects of morphine, fentanyl, and remifentanyl with intravenous patient-controlled analgesia after cardiac surgery." J Cardiothorac Vasc Anesth **18**(6): 755-758.

Hackl, W., S. Fitzal, F. Lackner and M. Weindlmayr-Goettel (1986). "Comparison of fentanyl and tramadol in pain therapy with an on-demand analgesia computer in the early postoperative phase." Anaesthesist **35**(11): 665-671.

Hadi, M. A., H. S. Kamaruljan, A. Saedah and N. M. Abdullah (2006). "A comparative study of intravenous patient-controlled analgesia morphine and tramadol in patients undergoing major operation." Med J Malaysia **61**(5): 570-576.

Han, T., J. Lee, J. Kang and B. Shin (1996) "Comparison of Butorphanol and Morphine Patient Controlled Analgesia after Gynecological Surgery." Korean Journal of Anesthesiology **31**, 254-261.

Herrick, I. A., S. Ganapathy, W. Komar, J. Kirkby, C. A. Moote, W. Dobkowski and M. Eliasziw (1996). "Postoperative cognitive impairment in the elderly: Choice of patient-controlled analgesia opioid." Anaesthesia **51**(4): 356-360.

Higgins, J. P., D. G. Altman, P. C. Gøtzsche, P. Jüni, D. Moher, A. D. Oxman, J. Savovic, K. F. Schulz, L. Weeks, J. A. Sterne, C. B. M. Group and C. S. M. Group (2011). "The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials." BMJ **343**: d5928.

Higgins, J. P., D. Jackson, J. K. Barrett, G. Lu, A. E. Ades and I. R. White (2012). "Consistency and inconsistency in network meta-analysis: concepts and models for multi-arm studies." Res Synth Methods **3**(2): 98-110.

Ho, S. T., J. J. Wang, H. S. Liu, O. Y. Hu, J. I. Tzeng and W. J. Liaw (1998). "Comparison of PCA nalbuphine and morphine in Chinese gynecologic patients." Acta Anaesthesiol Sin **36**(2): 65-70.

Ho, S. T., J. J. Wang, H. S. Liu, J. I. Tzeng and W. J. Liaw (1997). "The analgesic effect of PCA buprenorphine in Taiwan's gynecologic patients." Acta anaesthesiologica Sinica **35**(4): 195-199.

Hong, D., P. Flood and G. Diaz (2008). "The side effects of morphine and hydromorphone patient-controlled analgesia." Anesth Analg **107**(4): 1384-1389.

Howell, P. R., D. R. Gambling, T. Pavy, G. McMorland and M. J. Douglas (1995). "Patient-controlled analgesia following caesarean section under general anaesthesia: a comparison of fentanyl with morphine." Can J Anaesth **42**(1): 41-45.

Hudcova, J., E. McNicol, C. Quah, J. Lau and D. B. Carr (2005). "Patient controlled intravenous opioid analgesia versus conventional opioid analgesia

for postoperative pain control: A quantitative systematic review." Acute Pain **7**(3): 115-132.

Hwang, B. Y., J. Y. Kwon, E. Kim, D. W. Lee, T. K. Kim and H. K. Kim (2014). "Oxycodone vs. fentanyl patient-controlled analgesia after laparoscopic cholecystectomy." Int J Med Sci **11**(7): 658-662.

Hwang, J., S. Lee, H. Kil, S. Lee, Y. Yoon and E. Park (1997) "Comparison of Butorphanol with Morphine in Intravenous Patient Controlled Analgesia (PCA) for Postoperative Pain Relief." Korean Journal of Anesthesiology **33**, 502-509.

Jüni, P., D. G. Altman and M. Egger (2001). "Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials." BMJ **323**(7303): 42-46.

Kiecolt-Glaser, J. K., G. G. Page, P. T. Marucha, R. C. MacCallum and R. Glaser (1998). "Psychological influences on surgical recovery. Perspectives from psychoneuroimmunology." Am Psychol **53**(11): 1209-1218.

Kiefer, C., S. Sturtz and R. Bender (2015). "Indirect Comparisons and Network Meta-Analyses." Dtsch Arztebl Int **112**(47): 803-808.

Kim, D., S. Yoon, J. Kim, C. Oh, J. Jung and J. Kim (2017) "Comparison of the effects of sufentanil and fentanyl intravenous patient controlled analgesia after lumbar fusion." Journal of korean neurosurgical society **60**, 54-59 DOI: 10.3340/jkns.2016.0707.007.

Krahn, U., H. Binder and J. König (2013). "A graphical tool for locating inconsistency in network meta-analyses." BMC Med Res Methodol **13**: 35.

Kucukemre, F., N. Kunt, K. Kaygusuz, F. Kiliccioglu, B. Gurelik and A. Cetin (2005). "Remifentanil compared with morphine for postoperative patient-controlled analgesia after major abdominal surgery: a randomized controlled trial." European Journal of Anaesthesiology **22**(5): 378-385.

Kwon, Y., J. Jang, N. Lee, S. Kim, Y. Kim, B. Hwang, S. Kang, H. Son and S. Lim (2017) "A comparison of oxycodone and alfentanil in intravenous patient-controlled analgesia with a time-scheduled decremental infusion after laparoscopic cholecystectomy." Pain research & management **2016** DOI: 10.1155/2016/7868152.



Laubenthal, H. and E. Neugebauer (2008). S3-Leitlinie Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen, Deutscher Ärzte-Verlag.

Lee, B., Y. Lim, J. Chea, C. Kim, M. Chung and J. Jung (1997) "Morphine and Meperidine Analgesic Effect Using Intravenous PCA of Intramuscular Diclofenac after Cesarean Section." Korean Journal of Anesthesiology **33**, 510-516.

Lee, H., J. Kim, J. Ban and B. Min (1996) "Comparison Morphine with Meperidine in PCA Intravenously for Post-operative Pain Control after Cesarean Section." Korean Journal of Anesthesiology **31**, 91-95.

Lee, J., M. Kim, I. Cheong and H. Jang (1999) "Analgesic Effect and Postoperative Cognitive Impairment of Patient Controlled Analgesia in Postoperative Elderly." Korean Journal of Anesthesiology **36**, 1017-1025.

Lefebvre, C., J. Glanville, L. S. Wieland, B. Coles and A. L. Weightman (2013). "Methodological developments in searching for studies for systematic reviews: past, present and future?" Syst Rev **2**: 78.

Lin, C. S., G. Lu, L. Y. Ruan and M. N. Gu (2006). "Patient-controlled intravenous analgesia with sufentanil and fentanyl after thoracotomy: a comparative study. [Chinese]." Nan fang yi ke da xue xue bao = Journal of Southern Medical University **26**(2): 240-241, 244.

Mazanikov, M., M. Udd, L. Kylanpaa, H. Mustonen, O. Lindstrom, J. Halttunen, M. Farkkila and R. Poyhia (2012). "Patient-controlled sedation for ERCP: a randomized double-blind comparison of alfentanil and remifentanil." Endoscopy **44**(5): 487-492.

McNicol, E. D., M. C. Ferguson and J. Hudcova (2015). "Patient controlled opioid analgesia versus non-patient controlled opioid analgesia for postoperative pain." Cochrane Database of Systematic Reviews(6).

Meng, Z., J. Yu, M. Acuff, C. Luo, S. Wang, L. Yu and R. Huang (2017). "Tolerability of Opioid Analgesia for Chronic Pain: A Network Meta-Analysis." Sci Rep **7**(1): 1995.

Moher, D., A. Liberati, J. Tetzlaff, D. G. Altman and P. Group (2009). "Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement." PLoS Med **6**(7): e1000097.

Moher, D., L. Shamseer, M. Clarke, D. Gherzi, A. Liberati, M. Petticrew, P. Shekelle, L. A. Stewart and P.-P. Group (2015). "Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement." Syst Rev **4**: 1.

Montori, V. M., M. F. Swiontkowski and D. J. Cook (2003). "Methodologic issues in systematic reviews and meta-analyses." Clin Orthop Relat Res(413): 43-54.

Murphy, J. D., D. Yan, M. N. Hanna, E. D. Bravos, G. R. Isaac, C. A. Eng and C. L. Wu (2010). "Comparison of the postoperative analgesic efficacy of intravenous patient-controlled analgesia with tramadol to intravenous patient-controlled analgesia with opioids." J Opioid Manag **6**(2): 141-147.

Naguib, M., M. Seraj, M. Attia, A. H. Samarkandi, M. Seet and R. Jaroudi (1998). "Perioperative antinociceptive effects of tramadol. A prospective, randomized, double-blind comparison with morphine." Can J Anaesth **45**(12): 1168-1175.

Ng, K. F. J., T. S. T. Yuen and V. M. W. Ng (2006). "A comparison of postoperative cognitive function and pain relief with fentanyl or tramadol patient-controlled analgesia." Journal of Clinical Anesthesia **18**(3): 205-210.

Oderda, G. M., R. S. Evans, J. Lloyd, A. Lipman, C. Chen, M. Ashburn, J. Burke and M. Samore (2003). "Cost of opioid-related adverse drug events in surgical patients." J Pain Symptom Manage **25**(3): 276-283.

Oifa, S., T. Sydoruk, I. White, M. P. Ekstein, N. Marouani, S. Chazan, Y. Skornick and A. A. Weinbroum (2009). "Effects of intravenous patient-controlled analgesia with buprenorphine and morphine alone and in combination during the first 12 postoperative hours: a randomized, double-blind, four-arm trial in adults undergoing abdominal surgery." Clin Ther **31**(3): 527-541.

Oxman, A. D., D. J. Cook and G. H. Guyatt (1994). "Users' guides to the medical literature. VI. How to use an overview. Evidence-Based Medicine Working Group." JAMA **272**(17): 1367-1371.

Pang, W. W., M. S. Mok, C. H. Lin, T. F. Yang and M. H. Huang (1999). "Comparison of patient-controlled analgesia (PCA) with tramadol or morphine." Can J Anaesth **46**(11): 1030-1035.

Park, J. H., C. Lee, Y. Shin, J. H. An, J. S. Ban and J. H. Lee (2015). "Comparison of oxycodone and fentanyl for postoperative patient-controlled analgesia after laparoscopic gynecological surgery." Korean Journal of Anesthesiology **68**(2): 153-158.

Pergolizzi, J., R. H. Böger, K. Budd, A. Dahan, S. Erdine, G. Hans, H. G. Kress, R. Langford, R. Likar, R. B. Raffa and P. Sacerdote (2008). "Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone)." Pain Pract **8**(4): 287-313.

Rapp, S. E., K. J. Egan, B. K. Ross, L. M. Wild, G. W. Terman and J. M. Ching (1996). "A multidimensional comparison of morphine and hydromorphone patient-controlled analgesia." Anesthesia and Analgesia **82**(5): 1043-1048.

Ressing, M., M. Blettner and S. J. Klug (2009). "Systematic literature reviews and meta-analyses: part 6 of a series on evaluation of scientific publications." Dtsch Arztebl Int **106**(27): 456-463.

Robinson, S. L., D. J. Rowbotham and G. Smith (1991). "Morphine compared with diamorphine. A comparison of dose requirements and side-effects after hip surgery." Anaesthesia **46**(7): 538-540.

Rogers, E., S. Mehta, R. Shengelia and M. C. Reid (2013). "Four Strategies for Managing Opioid-Induced Side Effects in Older Adults." Clin Geriatr **21**(4).

Rücker, G. and G. Schwarzer (2015). "Ranking treatments in frequentist network meta-analysis works without resampling methods." BMC Med Res Methodol **15**: 58.

Salanti, G., A. E. Ades and J. P. Ioannidis (2011). "Graphical methods and numerical summaries for presenting results from multiple-treatment meta-analysis: an overview and tutorial." J Clin Epidemiol **64**(2): 163-171.

Silvasti, M., P. Rosenberg, T. Seppala, N. Svartling and M. Pitkanen (1998). "Comparison of analgesic efficacy of oxycodone and morphine in postoperative intravenous patient-controlled analgesia." Acta Anaesthesiol Scand **42**(5): 576-580.

Silvasti, M., N. Svartling, M. Pitkanen and P. H. Rosenberg (2000). "Comparison of intravenous patient-controlled analgesia with tramadol versus morphine after microvascular breast reconstruction." Eur J Anaesthesiol **17**(7): 448-455.

Silvasti, M., P. Tarkkila, M. Tuominen, N. Svartling and P. H. Rosenberg (1999). "Efficacy and side effects of tramadol versus oxycodone for patient-controlled analgesia after maxillofacial surgery." Eur J Anaesthesiol **16**(12): 834-839.

Sinatra, R., K. S. Chung, D. G. Silverman, S. J. Brull, J. Chung, D. M. Harrison, D. Donielson and A. Weinstock (1989). "An evaluation of morphine and oxymorphone administered via patient-controlled analgesia (PCA) or PCA plus basal infusion in postcesarean-delivery patients." Anesthesiology **71**(4): 502-507.

Sinatra, R. S., K. Lodge, K. Sibert, K. S. Chung, J. H. Chung, A. Parker, Jr. and D. M. Harrison (1989). "A comparison of morphine, meperidine, and oxymorphone as utilized in patient-controlled analgesia following cesarean delivery." Anesthesiology **70**(4): 585-590.

Soelberg, C. D., R. E. Brown, D. Du Vivier, J. E. Meyer and B. K. Ramachandran (2017). "The US Opioid Crisis: Current Federal and State Legal Issues." Anesth Analg **125**(5): 1675-1681.

Sprigge, J. S. and P. E. Otton (1983). "Nalbuphine versus meperidine for postoperative analgesia: A double-blind comparison using the patient controlled analgesic technique." Canadian Anaesthetists Society Journal **30**(5): 517-521.

Stamer, U. M., C. Maier, S. Grond, B. Veh-Schmidt, E. Klaschik and K. A. Lehmann (1997). "Tramadol in the management of post-operative pain: a double-blind, placebo- and active drug-controlled study." Eur J Anaesthesiol **14**(6): 646-654.

Stanley, G., B. Appadu, M. Mead and D. J. Rowbotham (1996). "Dose requirements, efficacy and side effects of morphine and pethidine delivered by patient-controlled analgesia after gynaecological surgery." Br J Anaesth **76**(4): 484-486.

Subito. from <https://www.ub.tum.de/subito> (Zugriff: 02.06.2017).

Sun, H. L., Y. C. Dong, C. Q. Wang, Y. N. Qian and Z. Y. Wang (2014). "Effects of postoperative analgesia with the combination of tramadol and lornoxicam on serum inflammatory cytokines in patients with gastric cancer." International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics **52**(12): 1023-1029.

Swingler, G. H., J. Volmink and J. P. Ioannidis (2003). "Number of published systematic reviews and global burden of disease: database analysis." BMJ **327**(7423): 1083-1084.

Tekgul, Z. T. and A. Babacan (2013). "Comparison of the efficacy of lornoxicam, meperidine and morphine with patient controlled analgesia method after lumbar disk hernia surgery." Nobel Medicus **9**(1): 21-26.

Torres, L. M., F. Collado, J. M. Almarcha, V. G. Huertas, P. Antonio and M. Rodríguez (1993) "Intravenous PCA for postoperative pain: a comparison of morphine, metamizole and buprenorphine." Revista Española de Anestesiología y Reanimación **40**, 181-184.

Tuncel Tekgul, Z. and A. Babacan (2013). "Comparison of the efficacy of lornoxicam, meperidine and morphine with patient controlled analgesia method after lumbar disk hernia surgery." Nobel Medicus **9**(1): 21-26.

Unlugenc, H., S. Tetiker, S. Buyukkurt, T. Guler and G. Isik (2009). "Comparison of the effect of adding remifentanyl to patient-controlled tramadol or morphine for postoperative analgesia after major abdominal surgery." J Opioid Manag **5**(5): 247-255.

Unlugenc, H., M. A. Vardar and S. Tetiker (2008). "A comparative study of the analgesic effect of patient-controlled morphine, pethidine, and tramadol for postoperative pain management after abdominal hysterectomy." Anesth Analg **106**(1): 309-312, table of contents.

Ved, S. A., M. Dubois, H. Carron and D. Lea (1989). "Suffentanil and alfentanil pattern of consumption during patient-controlled analgesia - a comparison with morphine." Clinical Journal of Pain **5**: S63-S70.

Viscusi, E. R. (2008). "Patient-Controlled Drug Delivery for Acute Postoperative Pain Management: A Review of Current and Emerging Technologies." Regional Anesthesia and Pain Medicine **33**(2): 146-158.

Wang, M., S.-Z. She, C.-L. Chen, X.-B. Xu and X.-Q. Xie (2006) "Application study of patient-controlled epidural analgesia in peri-interventional uterine

arterial embolization for uterine myomata. [Chinese]." Journal of Interventional Radiology **15**, 483-486.

Wang, Z., C. Wang, J. Yang, J. Sun, Y. Huang, Q. Tang and Y. Qian (2006) "Which has the least immunity depression during postoperative analgesia--morphine, tramadol, or tramadol with lornoxicam?" Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry **369**, 40-45 DOI: 10.1016/j.cca.2006.01.008.

Warfield, C. A. and C. H. Kahn (1995). "Acute pain management. Programs in U.S. hospitals and experiences and attitudes among U.S. adults." Anesthesiology **83**(5): 1090-1094.

Watt, J. and N. Soulsby (1995) "Fentanyl versus morphine for patient-controlled analgesia." Anaesthesia **50**, 470-471.

White, L. D., A. Hodge, R. Vlok, G. Hurtado, K. Eastern and T. M. Melhuish (2018). "Efficacy and adverse effects of buprenorphine in acute pain management: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials." Br J Anaesth **120**(4): 668-678.

Wong, S. S., N. L. Wilczynski and R. B. Haynes (2006). "Developing optimal search strategies for detecting clinically sound treatment studies in EMBASE." J Med Libr Assoc **94**(1): 41-47.

Woodhouse, A., A. F. T. Hobbes, L. E. Mather and M. Gibson (1996). "A comparison of morphine, pethidine and fentanyl in the postsurgical patient-controlled analgesia environment." Pain **64**(1): 115-121.

Yeh, Y. C., T. F. Lin, F. S. Lin, Y. P. Wang, C. J. Lin and W. Z. Sun (2008). "Combination of opioid agonist and agonist-antagonist: patient-controlled analgesia requirement and adverse events among different-ratio morphine and nalbuphine admixtures for postoperative pain." Br J Anaesth **101**(4): 542-548.

Zimmermann, A. R., D. Kibblewhite and J. Sleight (2002). "Comparison of morphine/droperidol and tramadol/droperidol mixture for patient controlled analgesia (PCA) after cardiac surgery: A prospective, randomised, double-blind study." Acute Pain **4**(2): 65-69.

## 10 Anhang

### 10.1 Tabelle ausgewerteter Volltexte

Author (year)	Journal	Title	Reason for exclusion
Akgul, A. et al. (2007)	<i>The journal of the Turkish Society of Algology</i>	Usage of remifentanil and fentanyl in intravenous patient-controlled sedo-analgesia	no extractable endpoint data
Alavi, S. et al. (2010)	Pakistan Journal of Medical Sciences	Intravenous sufentanil and morphine for post-cardiac surgery pain relief using patient-controlled analgesia (PCA) device: a randomized double-blind clinical trial	no extractable endpoint data
Alavi, S. et al. (2014)	<i>Asian cardiovascular &amp; thoracic annals</i>	Patient-controlled analgesia after coronary bypass: Remifentanil or sufentanil?	included
Ali, Y et al. (2009)	<i>Pain Medicine</i>	Pain control following laparoscopic bariatric surgeries: Which opioid?	conference abstract
Alon, E. et al. (1992)	Der Anaesthetist	A comparative study of morphine and pentazocine for postcesarean pain management in patients receiving patients-controlled analgesia: neonatal neurobehavioral outcomes	included
Amoushahi, A. et al. (2009)	Regional anesthesia and pain medicine	A comparative study of morphine and pentazocine for postcesarean pain management in patients receiving patients-controlled analgesia: neonatal neurobehavioral outcomes	only published as abstract
Anonymus (2000)	<i>European Journal of Anaesthesiology</i>	Erratum: A randomized double-blind study comparing piritramide with morphine for patient-controlled postoperative analgesia (European Journal of Anaesthesiology (2000) (19))	erratum on Döpfmer, U et al. (see below)
Anwari, J. S. et al. (2005)	Anaesthesia	Patient-controlled opioid analgesia for labour	comment on different study

Armory, P. et al. (2000)	<i>Br-J-Anaesth</i>	Comparison of morphine and pethidine administered by patient-controlled analgesia systems for postoperative pain relief after large bowel anastomosis [abstract]	no extractable endpoint data
Aygun, S. et al. (2004)	<i>European journal of gynaecological oncology</i>	Postoperative patient-controlled analgesia with intravenous tramadol, intravenous fentanyl, epidural tramadol and epidural ropivacaine+fentanyl combination	included
Baltali, S. et al. (2009)	Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia	The efficacy of intravenous patient-controlled remifentanil versus morphine anesthesia after coronary artery surgery	included
Bang, E. et al. (2008)	Anesthesia and Pain Medicine	Comparison of Morphine and Fentanyl IV-PCA in Gastrectomy Patient	included
Berg, A. et al. (1998)	<i>Br-J-Anaesth</i>	Tramadol infusion vs morphine PCA for post-caesarean section pain: a pilot study [abstract]	conference abstract
Blair, J. et al. (2001)	Anesthesiology	Patient-controlled analgesia for labor: a comparison of remifentanil and pethidine [abstract]	no extractable endpoint data
Breitfeld, C. et al. (2000)	Anesthesiology	Lower incidence of nausea with morphine compared to piritramide based intravenous patient-controlled analgesia (PCA)	article not found
Breitfeld, C. et al. (2003)	<i>British journal of anaesthesia</i>	Emetic effects of morphine and piritramide	included
Canatay, H. et al. (1995)	<i>Agri Dergisi</i>	Patient controlled analgesia in postoperative pain: Comparison of the effects between morphine and fentanyl. [Turkish]	article not found
Capogna, G. et al. (1989)	Minerva anesthesiologica	Continuous intravenous infusion with patient-controlled anesthesia for postoperative analgesia in cesarean section: morphine versus buprenorphine	article not found
Casali, R. et al. (2000)	Studio comparativo degli effetti del tramadolo e della morfina nel trattamento del dolore postoperatorio.	[Comparative study of the effects of morphine and tramadol in the treatment of postoperative pain]	included



Chang, K. et al. (2006)	<i>Acta anaesthesiologica Taiwanica : official journal of the Taiwan Society of Anesthesiologists</i>	Comparison of intravenous patient-controlled analgesia with buprenorphine versus morphine after lumbar spinal fusion--a prospective randomized clinical trial	included
Chen et al. (2016)	<i>International Journal of Clinical and Experimental Medicine</i>	The effect of hydromorphone for postoperative analgesia in children	no PCA
Choi, S. et al. (2003)	Korean Journal of Anesthesiology	Effects of Intravenous Patient Controlled Analgesia with Morphine, Meperidine or Fentanyl on Bowel Function after Gastrectomy	included
Christiansen, S. et al. (1987)	Current Therapeutic Research-Clinical and Experimental	NALBUPHINE IN PATIENT-CONTROLLED ANALGESIA - A COMPARISON WITH MORPHINE	retrospective study
Coda, B. et al. (1997)	<i>Pain</i>	Comparative efficacy of patient-controlled administration of morphine, hydromorphone, or sufentanil for the treatment of oral mucositis pain following bone marrow transplantation	included
Collins, J. et al. (1996)	The Journal of pediatrics	Patient-controlled analgesia for mucositis pain in children: a three-period crossover study comparing morphine and hydromorphone	no extractable endpoint data
DiGiusto, M. et al. (2014)	<i>Journal of Pain Research</i>	Patient-controlled analgesia in the pediatric population: morphine versus hydromorphone	no extractable endpoint data and opioid switch
Ding et al. (2016)	<i>Medicine</i>	Efficacy and tolerability of oxycodone versus fentanyl for intravenous patient-controlled analgesia after gastrointestinal laparotomy: A prospective, randomized, double-blind study	no equianalgesia
Dingus, D. et al. (1993)	<i>Surgery, gynecology &amp; obstetrics</i>	Buprenorphine versus morphine for patient-controlled analgesia after cholecystectomy	included
Döpfmer, U. et al. (2001)	<i>European journal of anaesthesiology</i>	A randomized controlled double-blind trial comparing piritramide and morphine for analgesia after hysterectomy	no extractable endpoint data
Douma, M. et al. (2010)	British journal of anaesthesia	Obstetric analgesia: a comparison of patient-controlled meperidine, remifentanyl, and fentanyl in labour	included

Ebneshahidi, A. et al. (2012)	<i>Journal of Research in Medical Sciences</i>	Efficacy and safety of morphine versus methadone for patient-controlled analgesia: a randomized clinical trial	included
Eisenach, J. et al. (1988)	<i>Anesthesiology</i>	Patient-controlled analgesia following cesarean section: a comparison with epidural and intramuscular narcotics	epidural vs intramuscular vs IV PCA
Erolcay, H. et al. (2003)	European journal of anaesthesiology	Intravenous patient-controlled analgesia after thoracotomy: a comparison of morphine with tramadol	included
Fanti, L. et al. (2009)	<i>American Journal of Gastroenterology</i>	Remifentanyl vs. Meperidine for Patient-Controlled Analgesia During Colonoscopy: A Randomized Double-Blind Trial (vol 104, pg 1119, 2009)	PCA vs different concept
Fanti, L. et al. (2013)	<i>Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver</i>	Two dosages of remifentanyl for patient-controlled analgesia vs. meperidine during colonoscopy: a prospective randomized controlled trial	PCA vs different concept
Frank, M. et al. (1987)	Anaesthesia	Nalbuphine for obstetric analgesia. A comparison of nalbuphine with pethidine for pain relief in labour when administered by patient-controlled analgesia (PCA)	included
Frater, R. et al. (1989)	<i>British journal of anaesthesia</i>	Analgesia-induced respiratory depression: comparison of meptazinol and morphine in the postoperative period	included
Ganapathy, S. et al. (1993)	<i>Anesthesiology</i>	PCA MORPHINE VERSUS FENTANYL - IMPACT ON POSTOPERATIVE CONFUSION IN THE ELDERLY	is Herrick et al. (1996), already included
Giannotti, C. et al. (1998)	<i>Minerva anesthesiologica</i>	[Postoperative analgesia with PCA in 300 patients. A comparison of four therapeutic regimes]	not randomised
Ginsberg, B. et al. (1995)	<i>Pain</i>	The influence of lockout intervals and drug selection on patient-controlled analgesia following gynecological surgery	group sizes unclear

Ginsberg, B. et al. (2000)	Journal of Pharmaceutical Care in Pain and Symptom Control	Assessment of the relative clinical utility of sufentanil and morphine administered by patient controlled analgesia pumps following abdominal hysterectomy	included
Glotzbach, K. et al. (2013)	<i>Pediatric Critical Care Medicine</i>	A comparative study of methadone or morphine for post-operative analgesia in infants and children undergoing congenital heart surgery	ongoing study (6th May 2017)
Gong, Z. et al. (2003)	<i>Chinese Journal of Anesthesiology</i>	Comparison of patient-controlled analgesia with buprenorphine versus morphine after abdominal hysterectomy	article not found
Gong, Z. et al. (2003)	<i>Chung-kuo i hsueh k'o hsueh tsa chih [Chinese medical sciences journal]</i>	Comparison of patient-controlled analgesia with tramadol vs morphine in patients undergoing abdominal gynecological surgery	included
Gong, Z. et al. (2004)	<i>Chinese Journal of Anesthesiology</i>	Comparison of patient-controlled analgesia with buprenorphine versus morphine after abdominal hysterectomy	article not found
Gong, Z. et al. (2004)	Chung-kuo i hsueh k'o hsueh tsa chih [Chinese medical sciences journal]	Comparison of patient-controlled analgesia with tramadol vs morphine in patients undergoing abdominal gynecological surgery	duplicate from 2003, already included
Gurbet, A. et al. (2004)	<i>Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia</i>	Comparison of analgesic effects of morphine, fentanyl, and remifentanyl with intravenous patient-controlled analgesia after cardiac surgery	included
Hackl, W. et al. (1986)	Anaesthesist	FENTANYL OR TRAMADOL IN PATIENT-CONTROLLED ANALGESIA FOR TREATMENT OF POSTOPERATIVE PAIN	included
Hadi, M. et al. (2006)	<i>The Medical journal of Malaysia</i>	A comparative study of intravenous patient-controlled analgesia morphine and tramadol in patients undergoing major operation	included
Han, C. et al. (2005)	<i>Journal of Xi'an Jiaotong University (Medical Sciences)</i>	Effects of different analgesic techniques on blood glucose, insulin and cortisol in post-hysterectomy patients. [Chinese]	article not found
Han, T. et al. (1996)	Korean Journal of Anesthesiology	Comparison of Butorphanol and Morphine Patient Controlled Analgesia after Gynecological Surgery	included

Harrison, D. et al. (1987)	Anesthesiology	A comparison of meperidine, morphine and oxymorphone for use in patient controlled analgesia following cesarean delivery	no extractable endpoint data
Hautman, B. et al. (1994)	Anesthesiology	ANALGESIC AND SIDE-EFFECTS OF PCA MORPHINE HYDROMORPHONE, AND SUFENTANIL FOR ORAL MUCOSITIS	no extractable endpoint data
Herrick, I. et al. (1996)	Anaesthesia	Postoperative cognitive impairment in the elderly: Choice of patient-controlled analgesia opioid	included
Hill, H. et al. (1992)	Pain	Patient-controlled analgesic infusions: alfentanil versus morphine	no extractable endpoint data and partially retrospective
Ho, S. et al. (1997)	<i>Acta anaesthesiologica Sinica</i>	The analgesic effect of PCA buprenorphine in Taiwan's gynecologic patients	included
Ho, S. et al. (1998)	<i>Acta anaesthesiologica Sinica</i>	Comparison of PCA nalbuphine and morphine in Chinese gynecologic patients	included
Hong, D. et al. (2008)	<i>Anesthesia and analgesia</i>	The side effects of morphine and hydromorphone patient-controlled analgesia	included
Howell, P. et al. (1995)	<i>Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie</i>	Patient-controlled analgesia following caesarean section under general anaesthesia: a comparison of fentanyl with morphine	included
Hullett, B. et al. (2006)	<i>Paediatric anaesthesia</i>	Tramadol vs morphine during adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea in children	no PCA
Hwang, B. et al. (2014)	<i>International journal of medical sciences</i>	Oxycodone vs. fentanyl patient-controlled analgesia after laparoscopic cholecystectomy	included
Hwang, J. et al. (1997)	<i>Korean Journal of Anesthesiology</i>	Comparison of Butorphanol with Morphine in Intravenous Patient Controlled Analgesia (PCA) for Postoperative Pain Relief	included
James, K. et al. (1997)	<i>International journal of obstetric anesthesia</i>	Patient-controlled analgesia following caesarean section: a comparison of morphine and meptazinol	no extractable endpoint data
Jung et al. (2016)	<i>Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology</i>	Comparison of the analgesic effect of patient-controlled oxycodone and fentanyl for pain management in patients undergoing colorectal surgery	observational study

Kalso, E. et al. (1991)	<i>Acta Anaesthesiologica Scandinavica</i>	INTRAVENOUS MORPHINE AND OXYCODONE FOR PAIN AFTER ABDOMINAL-SURGERY	no PCA
Kang, D. et al. (1999)	Journal of the Korean Pain Society	Patient-controlled analgesia using fentanyl or butorphanol mixed with ketorolac after tonsillectomy in children [Korean]	unequal distribution of antiemetics and coanalgetics
Kang, D. et al. (2013)	Anesthesia and Pain Medicine	A comparison of fentanyl and morphine for patient controlled analgesia after laparoscopic cholecystectomy	unequal distribution of antiemetics and coanalgetics
Karl, H. et al. (2012)	Pain medicine	Controlled trial of morphine vs hydromorphone for patient-controlled analgesia in children with postoperative pain	no extractable endpoint data and funded by pharmaceutical company
Kim DK et al. (2017)	<i>Journal of korean neurosurgical society</i>	Comparison of the effects of sufentanil and fentanyl intravenous patient controlled analgesia after lumbar fusion	included
Kim NS et al. (2017a)	<i>Korean journal of anesthesiology</i>	A comparison of oxycodone and fentanyl in intravenous patient-controlled analgesia after laparoscopic hysterectomy	no equianalgesia
Kim NS et al. (2017b)	<i>Medicine</i>	Oxycodone versus fentanyl for intravenous patient-controlled analgesia after laparoscopic supracervical hysterectomy: a prospective, randomized, double-blind study	no equianalgesia
Kim, H. et al. (2008)	<i>Cardiovascular and Interventional Radiology</i>	Pain Levels Within 24 Hours After UFE: A Comparison of Morphine and Fentanyl Patient-Controlled Analgesia	no randomised
Kim, N. et al. (2015)	<i>Korean journal of anesthesiology</i>	A comparison of oxycodone and fentanyl in intravenous patient-controlled analgesia after laparoscopic hysterectomy	no equianalgesia
Kucukemre, F. et al. (2005)	<i>European journal of anaesthesiology</i>	Remifentanyl compared with morphine for postoperative patient-controlled analgesia after major abdominal surgery: a randomized controlled trial'	included

Kurt, E, et al. (1998)	<i>Agri : Agri (Algoloji) Derneği'nin Yayın organidir [Journal of the Turkish Society of Algology]</i>	'Effects of iv. morphine and fentanyl via patient controlled analgesia on early stage respiratory function tests in thoracotomy patients. [Turkish]'	no extractable endpoint data
Kwon et al. (2017)	<i>Pain research &amp; management</i>	A comparison of oxycodone and alfentanil in intravenous patient-controlled analgesia with a time-scheduled decremental infusion after laparoscopic cholecystectomy	included
Larijani, G et al. (2005)	<i>Pharmacotherapy</i>	Pain evaluation in patients receiving intravenous patient-controlled analgesia after surgery'	observational study
Lee, B. et al. (1997)	<i>Korean Journal of Anesthesiology</i>	Morphine and Meperidine Analgesic Effect Using Intravenous PCA of Intramuscular Diclofenac after Cesarean Section'	included
Lee, H. et al. (1996)	<i>Korean Journal of Anesthesiology</i>	Comparison Morphine with Meperidine in PCA Intravenously for Post-operative Pain Control after Cesarean Section'	included
Lee, J. et al. (1999)	<i>Korean Journal of Anesthesiology</i>	Analgesic Effect and Postoperative Cognitive Impairment of Patient Controlled Analgesia in Postoperative Elderly'	included
Lehmann, K. et al. (1991)	<i>Journal of clinical anesthesia</i>	'Postoperative pain management and respiratory depression after thoracotomy: a comparison of intramuscular piritramide and intravenous patient-controlled analgesia using fentanyl or buprenorphine'	side effects not reported individually
Lenz, H. et al. (2009)	<i>Anesthesia and analgesia</i>	'A comparison of intravenous oxycodone and intravenous morphine in patient-controlled postoperative analgesia after laparoscopic hysterectomy'	no extractable endpoint data
Leong, W. et al. (2011)	<i>Anesthesia and Analgesia</i>	A comparison between remifentanyl and meperidine for labor analgesia: A systematic review	systematic review
Li et al. (2017)	<i>Journal of cancer research and therapeutics</i>	Oxycodone versus dezocine for postoperative analgesia in patients with cervical cancer treated with radical surgery	no equianalgesia

Li, W. et al. (2008)	<i>Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment</i>	Effects of sufentanil and morphine on T-lymphocyte subsets during postoperative analgesia in malignant bone tumor radical correction patients	article not found
Lin, C. et al. (2006)	<i>Nan fang yi ke da xue xue bao = Journal of Southern Medical University</i>	Patient-controlled intravenous analgesia with sufentanil and fentanyl after thoracotomy: a comparative study	included
Lipszyc, M. et al. (2011)	<i>British journal of anaesthesia</i>	'Remifentanil patient-controlled analgesia effect-site target-controlled infusion compared with morphine patient-controlled analgesia for treatment of acute pain after uterine artery embolization'	target controlled infusion, no equianalgesia
Martínez, J. et al. (1993)	<i>Revista Española de Anestesiología y Reanimación</i>	Postoperative analgesia with PCA: tramadol versus morphine salts'	article not found
Marwah, R. et al. (2012)	<i>Canadian Journal of Anesthesia- Journal Canadien D Anesthesie</i>	Remifentanil versus fentanyl for intravenous patient-controlled labour analgesia: an observational study'	retrospective study
Mather, L. et al. (1997)	<i>Pain Reviews</i>	Pharmacokinetics of opioids in the context of patient controlled analgesia'	no extractable endpoint data, pharmacokinetics-review
Mazanikov, M. et al. (2012)	<i>Endoscopy</i>	'Patient-controlled sedation for ERCP: a randomized double-blind comparison of alfentanil and remifentanil'	included
McAteer, E. et al. (1986)	<i>British Journal of Anaesthesia</i>	PATIENT CONTROLLED ANALGESIA IN LABOR - A COMPARISON OF NALBUPHINE AND PETHIDINE'	conference abstract
Mogol, E. et al. (2001)	<i>Agri</i>	The comparison of morphine, meperidine and metamizol by patient controlled analgesia in the early postoperative period. [Turkish]	published as abstract only
Moriano, E. et al. (1992)	<i>Revista Española de Anestesiología y Reanimación</i>	Comparative study between fentanyl and alfentanil in postoperative analgesia with continuous infusion plus PCA'	article not found
Morley-Forster, P. et al. (2000)	<i>Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie</i>	'A comparison of patient-controlled analgesia fentanyl and alfentanil for labour analgesia'	no equianalgesia

Mphanza, T. et al. (1998)	<i>Br-J-Anaesth</i>	'A comparison of PCA pethidine, nalbuphine and tramadol for anaesthesia-free extracorporeal shock wave lithotripsy [abstract]'	no extractable endpoint data
Murphy, J. et al. (2010)	<i>Journal of opioid management</i>	'Comparison of the postoperative analgesic efficacy of intravenous patient-controlled analgesia with tramadol to intravenous patient-controlled analgesia with opioids'	systematic review
Naguib, M. et al. (1998)	<i>Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie</i>	'Perioperative antinociceptive effects of tramadol. A prospective, randomized, double-blind comparison with morphine'	included
Navas, J, et al. (1996)	<i>Revista de la Sociedad Espanola del Dolor</i>	Management of orthopaedic postoperative pain with morphine vs tramadol with i.v. continuous infusion pump plus PCA'	article not found
Neto, J. et al. (2014)	<i>Journal of anesthesia</i>	'Methadone patient-controlled analgesia for postoperative pain: a randomized, controlled, double-blind study'	no equianalgesia
Ng, K. et al. (1998)	<i>European journal of anaesthesiology</i>	Increased nausea and dizziness when using tramadol for postoperative patient-controlled analgesia (PCA) compared with morphine after intraoperative loading with morphine'	no extractable endpoint data
Ng, K. et al. (2006)	<i>Journal of clinical anesthesia</i>	A comparison of postoperative cognitive function and pain relief with fentanyl or tramadol patient-controlled analgesia'	included
Niv, D. et al. (1995)	<i>European journal of pain (London, England)</i>	Morphine versus nalbuphine for postoperative pain relief using the patient-controlled analgesia method'	journal published after 1997, wrong database entry
Oifa, S. et al. (2009)	<i>Clinical therapeutics</i>	'Effects of intravenous patient-controlled analgesia with buprenorphine and morphine alone and in combination during the first 12 postoperative hours: a randomized, double-blind, four-arm trial in adults undergoing abdominal surgery'	included
Orbach-Zinger, S. et al. (2012)	<i>Journal of clinical anesthesia</i>	'Tramadol-metoclopramide or remifentanyl for patient-controlled analgesia during second trimester abortion: a double-blinded, randomized controlled trial'	unequal distribution of antiemetics



Oudot, C. et al. (2011)	<i>Bulletin du cancer</i>	'PCA analgesia for children with chemotherapy-related mucositis: a double-blind randomized comparison of morphine and pethidine'	article not found
Ozalevli, M. et al. (2005)	<i>Pediatric Anesthesia</i>	'Comparison of morphine and tramadol by patient-controlled analgesia for postoperative analgesia after tonsillectomy in children'	no extractable endpoint data
Oztekin, D. et al. (2006)	<i>Yakugaku zasshi : Journal of the Pharmaceutical Society of Japan</i>	'Postoperative effects of opioid analgesics administered via continuous perfusion and patient controlled analgesia after open heart surgery'	no extractable endpoint data
Ozyalcin, S. et al. (1997)	<i>Turk Anesteziyoloji Ve Reanimasyon</i>	Intravenous PCA with tramadol, pethidine, morphine and fentanyl for postoperative pain. <ORIGINAL> POSTOPERATIF ANALJEZIDE TRAMADOL, PETIDIN, MORFIN VE FENTANIL ILE INTRAVENOZ PCA'	article not found
Pandele, G. et al. (1989)	<i>Annales francaises d'anesthesie et de reanimation</i>	'Patient-controlled postoperative analgesia with nalbuphine or pentazocine. A comparative study. <ORIGINAL> COMPARAISON DE LA NALBUPHINE ET DE LA PENTAZOCINE DANS LE TRAITEMENT DE LA DOULEUR POSTOPERATOIRE PAR AUTO-ADMINISTRATION'	no equianalgesia
Pang, W. et al. (1999)	<i>Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie</i>	'Comparison of patient-controlled analgesia (PCA) with tramadol or morphine'	included
Parameswara, G. et al. (2012)	<i>British Journal of Anaesthesia</i>	Intravenous patient controlled postoperative analgesia: Does fentanyl cause acute tolerance?	no equianalgesia
Park, J. et al. (2015)	<i>Korean journal of anesthesiology</i>	Comparison of oxycodone and fentanyl for postoperative patient-controlled analgesia after laparoscopic gynecological surgery'	included
Park, J. et al. (2017)	<i>Korean journal of anesthesiology</i>	Comparison of oxycodone and fentanyl for postoperative patient-controlled analgesia after laparoscopic gynecological surgery'	duplicate, already included
Plummer, J. et al. (1995)	<i>Br-J-Anaesth</i>	Comparison of morphine and pethidine given by PCA for postoperative pain [abstract]'	conference abstract

Plummer, J. et al. (1997)	<i>Anesthesia and analgesia</i>	Morphine patient-controlled analgesia is superior to meperidine patient-controlled analgesia for postoperative pain'	no extractable endpoint data
Rapp, S. et al. (1996)	<i>Anesthesia and analgesia</i>	A multidimensional comparison of morphine and hydromorphone patient-controlled analgesia'	included
Reedy, M. et al. (1988)	<i>Acute care</i>	Double-blind comparison of butorphanol and morphine in patient-controlled analgesia'	12 patients, unequally distributed surgical procedures
Robinson, S. et al. (1991)	<i>Anaesthesia</i>	'Morphine compared with diamorphine. A comparison of dose requirements and side-effects after hip surgery'	included
Saracoglu, A. et al. (2010)	<i>Advances in Clinical and Experimental Medicine</i>	'The Effectivity of Fentanyl Versus Tramadol as Intravenous Patient-Controlled Analgesia After Cesarean Section'	no extractable endpoint data
Saracoglu, K. et al. (2012)	<i>Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacký, Olomouc, Czechoslovakia</i>	'Comparative study of intravenous opioid consumption in the postoperative period'	no extractable endpoint data
Schupfer, G. et al. (2000)	<i>Anesthesiology</i>	PCA with Tramadol versus morphine: Results of a multicenter study'	meeting abstract
Sebastian, H. (2014)	<i>Schmerz</i>	'Piritramide versus oxycodone for patient-controlled intravenous analgesia. Opioid-induced side effects'	retrospective study
Seo et al. (2017)	<i>Anesth pain med</i>	A comparison of oxycodone and fentanyl in the management of early postoperative pain and for patient-controlled analgesia after total abdominal hysterectomy	60 minutes follow up, no equianalgesia
Shamim, F. et al. (2006)	<i>JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association</i>	'Comparison between tramadol and pethidine in patient controlled intravenous analgesia'	no extractable endpoint data

Sheidler, V. et al. (1987)	<i>Proceedings of the American Society of Clinical Oncology</i>	Methadone and morphine produce analgesia of equal duration: a patient controlled analgesia study [abstract]'	unequal pain stimulus (cancer), 18 patients, all pretreated with opioids, doses unequally distributed between groups (factor 3)
Silvasti, M. et al. (1998a)	<i>Br-J-Anaesth</i>	Comparison of morphine and tramadol in patient-controlled analgesia after microvascular breast reconstruction [abstract]'	conference abstract
Silvasti, M. et al. (1998b)	<i>Acta anaesthesiologica Scandinavica</i>	'Comparison of analgesic efficacy of oxycodone and morphine in postoperative intravenous patient-controlled analgesia'	included
Silvasti, M. et al. (1999)	<i>European journal of anaesthesiology</i>	Efficacy and side effects of tramadol versus oxycodone for patient-controlled analgesia after maxillofacial surgery'	included
Silvasti, M. et al. (2000)	<i>European journal of anaesthesiology</i>	'Comparison of intravenous patient-controlled analgesia with tramadol versus morphine after microvascular breast reconstruction'	included
Sinatra, R. et al. (1989a)	<i>Anesthesiology</i>	An evaluation of morphine and oxymorphone administered via patient-controlled analgesia (PCA) or PCA plus basal infusion in postcesarean-delivery patients'	included
Sinatra, R. et al. (1989b)	<i>Anesthesiology</i>	'A comparison of morphine, meperidine, and oxymorphone as utilized in patient-controlled analgesia following cesarean delivery'	included
Solhi et al. (2016)	<i>Open Access Emergency Medicine</i>	Meperidine (Pethidine) versus morphine in acute pain management of opioid-dependent patients	no equianalgesia
Sousa, A. et al. (2014)	<i>Supportive Care in Cancer</i>	'Safety profile of intravenous patient-controlled analgesia for breakthrough pain in cancer patients: a case series study'	retrospective study

Sprigge, J. and Otton, Pe (1983)	<i>Canadian Anaesthetists Society Journal</i>	'Nalbuphine versus meperidine for postoperative analgesia: A double-blind comparison using the patient controlled analgesic technique'	included
Stamer, U. et al. (1997)	<i>European journal of anaesthesiology</i>	'Tramadol in the management of post-operative pain: a double-blind, placebo- and active drug-controlled study'	included
Stanley, G. et al. (1996)	<i>British journal of anaesthesia</i>	'Dose requirements, efficacy and side effects of morphine and pethidine delivered by patient-controlled analgesia after gynaecological surgery'	included
Sudheer, P. et al. (2007)	<i>Anaesthesia</i>	'Comparison of the analgesic efficacy and respiratory effects of morphine, tramadol and codeine after craniotomy'	no equianalgesia
Sultan, S. et al. (2014)	<i>Saudi journal of anaesthesia</i>	'Patient-controlled sedation with propofol/remifentanyl versus propofol/alfentanil for patients undergoing outpatient colonoscopy, a randomized, controlled double-blind study'	no extractable endpoint data
Sumpelmann, R. et al. (1996)	<i>Anaesthesist</i>	Clonidine vs piritramide for patient-controlled analgesia'	clonidine not opioid
Sun et al. (2014)	<i>International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics</i>	Effects of postoperative analgesia with the combination of tramadol and lornoxicam on serum inflammatory cytokines in patients with gastric cancer	included
Takil, A. et al. (2000)	<i>Turk Anesteziyoloji ve Reanimasyon</i>	'A comparison of tramadol with morphine for intravenous patient controlled analgesia. [Turkish]'	article not found
Tekgul, Z. et al. (2013)	<i>Nobel Medicus</i>	COMPARISON OF THE EFFICACY OF LORNOXICAM, MEPERIDINE AND MORPHINE WITH PATIENT CONTROLLED ANALGESIA METHOD AFTER LUMBAR DISK HERNIA SURGERY'	included
Teter, K. et al. (1990)	<i>Orthopedic nursing</i>	'Patient controlled analgesia and GI dysfunction'	no extractable endpoint data
Thakore, B. et al. (2009)	<i>Acute Pain</i>	'Comparison of fentanyl and butorphanol for postoperative pain relief with intravenous patient controlled analgesia'	unequal distribution of antiemetics

Torres, L. et al. (1993)	<i>Revista Española de Anestesiología y Reanimación</i>	Intravenous PCA for postoperative pain: a comparison of morphine, metamizole and buprenorphine'	included
Unlugenc, H. et al. (2008)	<i>Anesthesia and analgesia</i>	'A comparative study of the analgesic effect of patient-controlled morphine, pethidine, and tramadol for postoperative pain management after abdominal hysterectomy'	included
Unlugenc, H. et al. (2009)	<i>Journal of opioid management</i>	Comparison of the effect of adding remifentanyl to patient-controlled tramadol or morphine for postoperative analgesia after major abdominal surgery'	included
Usta, B. et al. (2011)	<i>Journal of clinical gastroenterology</i>	Patient-controlled analgesia and sedation with alfentanil versus fentanyl for colonoscopy: a randomized double blind study'	colonoscopy interval only, with midazolam at nurses discretion
Ved, S. et al. (1988)	<i>Southern Medical Journal</i>	PATIENT CONTROLLED ANALGESIA WITH SUFENTANIL COMPARED TO MORPHINE'	conference abstract
Ved, S. et al. (1989)	<i>Clinical Journal of Pain</i>	SUFENTANIL AND ALFENTANIL PATTERN OF CONSUMPTION DURING PATIENT-CONTROLLED ANALGESIA - A COMPARISON WITH MORPHINE'	included
Vetter, T. et al. (1992)	<i>Journal of pain and symptom management</i>	Pediatric patient-controlled analgesia with morphine versus meperidine'	no equianalgesia
Volikas, I. et al. (2001)	<i>International journal of obstetric anesthesia</i>	A comparison of pethidine and remifentanyl patient-controlled analgesia in labour	unequal distribution of antiemetics
Wang, S. et al. (2008)	<i>Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research</i>	Effects of analgesia with morphine or tramadol on T-lymphocyte subsets after total knee replacement	unequal distribution of antiemetics
Wang, Z. et al. (2006)	<i>Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry</i>	'Which has the least immunity depression during postoperative analgesia--morphine, tramadol, or tramadol with lornoxicam?'	included
Ward, S. et al. (2002)	<i>International Journal of Obstetric Anesthesia</i>	'Comparison of pethidine and remifentanyl patient-controlled analgesia in labour'	correspondence
Watt, J. et al. (1995)	<i>Anaesthesia</i>	'Fentanyl versus morphine for patient-controlled analgesia'	included

Welchew, E. et al. (1985)	<i>Anaesthesia</i>	'Patient-controlled postoperative analgesia with alfentanil. Adaptive, on-demand intravenous alfentanil or pethidine compared double-blind for postoperative pain'	very small and no extractable endpoint data
Woodhouse, A. et al. (1996)	<i>Pain</i>	'A comparison of morphine, pethidine and fentanyl in the postsurgical patient-controlled analgesia environment'	included
Woodhouse, A. et al. (1997a)	<i>Anaesthesia</i>	Nausea and vomiting in the postoperative patient-controlled analgesia environment	review article
Woodhouse, A. et al. (1999)	<i>Pain</i>	Intra-subject variability in post-operative patient-controlled analgesia (PCA): is the patient equally satisfied with morphine, pethidine and fentanyl?'	opioid switch study
Woodhouse, A. et al. (1997b)	<i>Anaesthesia</i>	'The influence of age upon opioid analgesic use in the patient-controlled analgesia (PCA) environment'	retrospective study
Xie, C. et al. (2008)	<i>Chinese Journal of New Drugs</i>	Analgesic effect of tramadol combined with fentanyl in patients after total hysterectomy. [Chinese]	article not found
Xu, X. et al. (2013)	<i>European journal of anaesthesiology</i>	The efficacy and safety of oxycodone hydrochloride injection for postoperative analgesia: A prospective, randomised, blinded, multicentre, positive-controlled clinical trial	only published as abstract
Yeh, Y. et al. (2008)	<i>British journal of anaesthesia</i>	Combination of opioid agonist and agonist-antagonist: patient-controlled analgesia requirement and adverse events among different-ratio morphine and nalbuphine admixtures for postoperative pain	included
Zimmermann, A. et al. (2002)	<i>Acute Pain</i>	Comparison of morphine/droperidol and tramadol/droperidol mixture for patient controlled analgesia (PCA) after cardiac surgery: a prospective, randomised, double-blind study	included

## 10.2 Bias Tabelle

<b>Alavi, (2014)</b>	
Methods	24h parallel
Patients	249 patients, 57,01y +/- 13,76 , coronary artery bypass grafting
Interventions	Remifentanil PCA vs Sufentanil PCA Remifentanil: 25 µg/ml, CI: 5 ml/h, Demand: 1 ml, Lockout 15 min Sufentanil: 2 µg/ml, CI: 4 ml/h, Demand: 1 ml, Lockout 15 min
Endpoints	Pain (NRS, FPS,VAS,BRS), side effects (respiratory depression, pruritus, nausea, vomiting)
Comment	Very short, evaluation of side effects not described, differences in pain scores < 1,5 (NRS)
<b>Risk of bias</b>	
Random generation sequence (selection bias)	Balanced randomization method, unclear risk
Allocation concealment (selection bias)	Randomly assigned, unclear risk
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Neither the patients nor investigators had any information regarding the type of medication administered, low risk
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)	Not specified, unclear risk
Selective reporting (reporting bias)	All endpoints reported, low risk
Other bias	unequal groups (no. of patients), evaluation of side effects not described, unclear risk
<b>Alon (1992)</b>	
Methods	Parallel, 5h
Patients	40 ASA I-II patients, abdominal hysterectomy only, no history of drug abuse, no allergies to study drugs
Interventions	PCA Tramadol vs PCA Nalbupine

	Tramadol: loading 50mg, basal rate 25mg/h, bolus 25mg Nalbuphine: loading 10mg, basal rate 5mg/h, bolus 5mg Lockout for both 30min
Endpoints	VAS pain, sedation, well-being, blood pressure, heart rate, pulse oximetry, acceptance of the method
Comment	Pain scores: graphs differ <1,5 VAS at all time points

#### **Risk of bias**

Random sequence generation (selection bias)	Via randomization list by observer, low risk
Allocation concealment (selection bias)	Via randomization list by observer, unclear risk
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Drug solutions prepared by observer, explicitly to grant double-blinding, low risk
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)	No dropouts, low risk
Selective reporting (reporting bias)	All endpoints reported, low risk
Other bias	None, low risk

#### **Aygun (2004)**

Methods	24h, parallel
Patients	80 patients, ASA I-II, 18-60y, elective lower abdominal surgery
Interventions	Tramadol ivPCA vs fentanyl ivPCA (vs Tramadol epidural vs fentanyl epidural + ropivacaine) Tramadol: Loading 50 mg, CI: 5 mg/h Demand: 20 mg, Lockout 15 min, Fentanyl: Loading: 15 µg, CI: 10 µg/h Demand: 25 µg, Lockout 10 min,
Endpoints	Vital signs, urinary retention, pruritus, pain, sedation, motor block, nausea
Comment	Differences in pain scores < 0,5 (NRS)

#### **Risk of bias**



Random generation sequence (selection bias)	Randomly allocated, unclear risk
Allocation concealment (selection bias)	Not described, unclear risk
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Double-blind fashion, low risk
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)	Not specified, unclear risk
Selective reporting (reporting bias)	All endpoints reported, low risk
Other bias	Low risk

### **Baltali (2009)**

Methods	24h parallel
Patients	60 patients, 49-66y, ASA II-III, elective primary CABG
Interventions	Remifentanil PCA vs Morphine PCA Remifentanil: CI: 0.05 µg/kg/min, Demand: 0.25 µg/kg, Lockout 5 min; Morphine: CI: 0,3 mg/h (presumably per kilogram), Demand: 1 mg, Lockout 5 min
Endpoints	Pain (NRS), sedation (RSS), vital signs, adverse events (nausea, vomiting, muscle rigidity, apnea, respiratory depression, bradycardia)
Comment	Only first 24h, after 24h tramadol was added to PCA, equal pain scores at rest, slide differences (NRS 2) at 12 and 24 h during coughing, equal thereafter

### **Risk of bias**

Random generation sequence (selection bias)	Closed envelope technique, randomly divided, low risk
Allocation concealment (selection bias)	Closed envelope technique, low risk
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Double-blind manner, all patients blinded to their treatment group, low risk
Incomplete outcome data	2 drop outs due to severe agitation or required

addressed (attrition bias)	reoperation for bleeding, low risk
Selective reporting (reporting bias)	All endpoints reported, low risk
Other bias	Low risk

### **Bang (2008)**

Methods	Parallel, 48h
Patients	52 ASA I-II patients, scheduled for gastrectomy, 18-70y, Serum Creatinine <2.0mg/dl, no impaired hepatic function, no pregnancy, no breastfeeding, no drug addiction or inability to understand PCA usage.
Interventions	Morphine PCA vs Fentanyl PCA 2mg Morphine bolus, lockout 10min, loading 5mg 20µg Fentanyl bolus, lockout 10min, loading 50µg
Endpoints	Side effects (nausea and vomiting as score, sedation as score, dizziness as score, headache as score, respiratory depression, pruritus as score, urinary retention as score), VAS pain, VAS satisfaction, amount of drug used
Comment	Pain scores: difference <1 at all time points (rest and movement)

### **Risk of bias**

Random sequence generation (selection bias)	Randomization not described, only that it was done, unclear risk
Allocation concealment (selection bias)	Not described, probably concealed, unclear risk
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Not described, unclear risk
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)	2 dropouts, 1 due to severe dizziness, 1 due to hypotension, fever and ICU treatment, unclear risk
Selective reporting (reporting bias)	All endpoints reported, low risk
Other bias	None, low risk

### **Breitfeld (2003)**

Methods	96h parallel
Patients	500 patients, 18-87y, ASA I-III,

	abdominal/orthopaedic/gynaecological/obstetric surgery
Interventions	Piritramide PCA vs Morphine PCA Piritramide: Demand: 1,5 mg, Lockout 10 min Morphine: Demand: 1,5 mg, Lockout 10 min
Endpoints	Pain NRS, side effects (nausea, vomiting, pruritus, sedation), satisfaction NRS
Comment	Good data, but probably bias, differences in pain scores < 1 (NRS) at all time points

<b>Risk of bias</b>	
Random sequence generation (selection bias)	Computer-generated random list, low risk
Allocation concealment (selection bias)	Randomly allocated, computer-generated random list, low risk
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Double blinded, low risk
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)	Not specified, unclear risk
Selective reporting (reporting bias)	All endpoints reported, low risk
Other bias	Unequal anesthesia, surgery shorter in piritramide group, Unclear risk

<b>Casali (2000)</b>	
Methods	Parallel, 18h
Patients	88 patients, abdominal surgery (gastrectomy, hemicolectomy), at least 90 minutes of surgery, no allergic drugs, no hepatic/renal/cardiovascular or respiratory dysfunction
Interventions	PCA Morphine vs PCA Tramadol Morphine: 1mg/ml, loading 0,05mg/kg, baseline 1,5mg, 0,2ml Tramadol: 10mg/ml, loading 0,5mg/kg, baseline 1,5mg, 0,2ml Lockout 30min

Endpoints	VAS pain, sedation, respiratory depression, cardio parameters, side effects (nausea, vomiting, drowsiness, hallucinations)
Comment	Long lockout, but equianalgesia still achieved. 88 patients cover 2 dropouts.

#### **Risk of bias**

Random sequence generation (selection bias)	Randomization not described in detail, only that it was done
Allocation concealment (selection bias)	Not described, unclear risk
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Single blind method, high risk
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)	No dropouts, low risk
Selective reporting (reporting bias)	All endpoints reported, low risk
Other bias	None, low risk

#### **Chang, Ky (2006)**

Methods	48 h parallel
Patients	50 patients, 20-65y, ASA I-III, elective posterior lumbar spinal fusion
Interventions	Morphine PCA vs Buprenorphine PCA Morphine: Demand: 1 mg, Lockout: 5 min Buprenorphine: Demand: 0,03 mg, Lockout: 5 min
Endpoints	Pain VAS, cumulative dose, conscious change, vital signs, adverse events (nausea, vomiting, pruritus, difficulty in voiding with distended urinary bladder after removing Foley catheter, dizziness and sleepy, respiratory depression), sedation (ramsay scale at 3 or higher was oversedation)
Comment	differences in pain scores 0,1 (NRS) at rest and 0,3 at evoked by sitting

#### **Risk of bias**

Random sequence generation (selection bias)	Not described, unclear risk
Allocation concealment (selection bias)	Randomly assigned by means of a computer, low risk

Blinding of participants and personnel (performance bias)	Anesthesiologists, patients and data collectors were all blinded to the regiminal PCA solution used, low risk
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)	1 drop out due to severe dizziness and incompilance, unclear risk
Selective reporting (reporting bias)	Sedation not reported in detail, unclear risk
Other bias	Low risk

### **Choi (2003)**

Methods	Parallel, 72h
Patients	60 ASA I-II patients scheduled for elective gastrectomy, 20-70y,
Interventions	PCA Morphine vs PCA Pethidine/Meperidine vs PCA Fentanyl Morphine: 3mg/ml, bolus=0,5ml, basal rate=0,5ml/h, lockout=15min Meperidine: 15mg/ml, same bolus, same rate, same lockout Fentanyl: 30µg/ml, same bolus, same rate, same lockout
Endpoints	NRS pain, time to passage of first flatus, side effects (nausea/vomiting, pruritus, respiratory depression, sedation)
Comment	Pain score difference <1, changing lead

### **Risk of bias**

Random sequence generation (selection bias)	Not described but probably done, unclear risk
Allocation concealment (selection bias)	Not described but probably done, unclear risk
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Double-blind method mentioned, low risk
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)	No dropouts, low risk
Selective reporting (reporting bias)	All endpoints reported, low risk
Other bias	None, low risk

### **Coda (1997)**

Methods	4d, parallel
Patients	119 patients, 18-55yr, oral mucositis pain after bone marrow transplantation

Interventions	Morphine PCA vs Hydromorphone PCA vs Sufentanil PCA Morphine: 5 mg/mg Hydromorphone: 1 mg/ml Sufentanil: 5 µg/ml Program: equivalent of 15 µg/kg Morphine, Lockout 10 min, +/- basal rate of 50% of average hourly requirement during last 24h. During nighttime patients were offered higher basal rates (75-100% of average hourly requirement), further bolus dose adjustments were possible
Endpoints	100mm VAS (Pain, nausea, mood, sedation, itching, ability to concentrate, sleep), drug consumption, OMRS, time to treatment failure,
Comment	Unspecified drop outs, high risk of bias, differences in pain scores < 2 (NRS) at all time points, with changing lead

#### **Risk of bias**

Random generation (selection bias)	sequence (selection bias)	Computer-generated randomization scheme, low risk
Allocation (selection bias)	concealment (selection bias)	Computer-generated randomization scheme, low risk
Blinding of participants and personnel (performance bias)		Double-blind, study opioids were supplied by the pharmacy, low risk
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)		19 drop-outs, some of which due to side effects, plus 13 patients not included in analysis because they did not meet the criteria of developing mucositis or staying on PCA long enough, therefore potentially even more dropouts, overall high risk
Selective (reporting bias)	reporting	All endpoints reported, low risk
Other bias		Low risk

#### **Dingus (1993)**

Methods	Parallel, up to 48h
Patients	Open cholecystectomy only, 57 consecutive patients
Interventions	PCA Morphine vs PCA Buprenorphine Morphine: loading 2-4mg, bolus 1mg, lockout 6min Buprenorphine: loading 0,1-0,3mg, bolus 0,1mg, lockout 15min
Endpoints	Pain score, side effects (pruritus, nausea and vomiting,

	urinary retention), discharge times, bowel sounds, first flatus, first meal
Comment	Pain scores fairly similar (only reported as frequency histogram), a lot of patients discontinued PCA on the second day after surgery and the surgeon on the ward was allowed to prescribe oral oxycodone
<b>Risk of bias</b>	
Random sequence generation (selection bias)	Random numbers table, low risk
Allocation concealment (selection bias)	Random numbers table, unclear risk
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Not described, unclear risk
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)	8 dropouts, 4 due to further surgical exploration of the bile duct, 4 withdrew due to side effects (3 nausea and vomiting, 1 pruritus, all in the buprenorphine group and counted in the statistic), unclear risk
Selective reporting (reporting bias)	All endpoints reported, low risk
Other bias	None, low risk

### **Douma (2010)**

Methods	Measurements recorded every 30 min for time to delivery
Patients	180 women, ASA I-II, in an active stage of labour requesting analgesia other than epidural
Interventions	Meperidine PCA vs Fentanyl PCA vs Remifentanyl PCA Meperidine: Loading: 49,5 mg, Demand: 5 mg, Lockout 10 min, overall limit: 200 mg; Fentanyl: Loading: 50 µg, Demand: 20 µg, Lockout 5 min, Limit: 240 µg/h Remifentanyl: Loading: 40 µg, Demand: 40 µg, Lockout 2 min, Limit: 1200 µg/h
Endpoints	Pain VAS, sedation, overall satisfaction, side effects (nausea, vomiting, itching), fetal heart rate, uterine activity, APGAR, NACS
Comment	Labour study, differences in pain scores < 2 (NRS), with changing lead, Bronovo research funding

<b>Risk of bias</b>		
Random generation (selection bias)	sequence (selection bias)	Computer-generated random sequence, low risk
Allocation (selection bias)	concealment	Numbered envelopes, low risk
Blinding of participants and personnel (performance bias)		Medication was prepared and blinded by hospital pharmacy, blinded observers, low risk
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)		21 drop outs due to delivery within 1h after randomization, unclear risk
Selective reporting (reporting bias)	reporting	All endpoints reported, low risk
Other bias		none, low risk

<b>Ebneshahidi (2012)</b>	
Methods	24h parallel, at 0,1,3,5,9 and 24h
Patients	400 patients, 39,9y +/- 15,5, elective surgery (most cesarean section)
Interventions	Morphine PCA vs Methadone PCA Morphine: 0,5 mg/h basal rate Methadone: 0,25 mg/h basal rate; boluses 1ml, Lockout 15 min, solutions not described
Endpoints	Pain NRS, satisfaction NRS, sedation, incidence of nausea/vomiting and pruritus
Comment	blinding not specified! Differences in pain scores < 0,7 (NRS)

<b>Risk of bias</b>		
Random generation (selection bias)	sequence (selection bias)	block randomization, low risk
Allocation (selection bias)	concealment	random table allocation, low risk
Blinding of participants and personnel (performance bias)		Not specified, unclear risk
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)		No drop outs, low risk



Selective reporting (reporting bias)	All endpoints reported, low risk
Other bias	Low risk

### **Erolcay (2003)**

Methods	24h parallel, at 2,4,6,12 and 24h
Patients	44 patients, ASA I-III, thoracotomy
Interventions	Morphine PCA vs Tramadol PCA Morphine: 2mg/2ml, Lockout 10 min Tramadol: 20mg/2ml, Lockout 10 min
Endpoints	Pain VAS, vital signs, side effects (nausea, vomiting, sedation, pruritus), drug consumption
Comment	Reporting bias? Differences in pain scores < 0,5 (NRS)

### **Risk of bias**

Random sequence generation (selection bias)	Randomly allocated to one of two groups, unclear risk
Allocation concealment (selection bias)	Randomly allocated, unclear risk
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Study drug was prepared and labeled as "study opioid" by the attending anaesthetist, low risk
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)	4 drop outs due to reoperation, respiratory insufficiency and refusing cooperation, unclear risk
Selective reporting (reporting bias)	Sedation not in detail, unclear risk
Other bias	Low risk

### **Frank (1987)**

Methods	Half-hourly, parallel
Patients	60 woman, ASA I, pain relief in labour
Interventions	Nalbuphine PCA vs Pethidine PCA Nalbuphine: Demand: 3 mg, Lockout 10 min, incremental up to 18 mg/h Pethidine:

	Demand: 15 mg, Lockout 10 min, incremental up to 90 mg/h
Endpoints	Side effects (sedation, vomiting), satisfaction, arterial blood pressure, ventilator rate, fetal parameters,
Comment	Labour study, Differences in pain scores < 1 (NRS)
<b>Risk of bias</b>	
Random generation (selection bias)	Randomly allocated into two groups, unclear risk
Allocation concealment (selection bias)	Randomly allocated, unclear risk
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Double blind, low risk
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)	1 drop out due to inadequate analgesia, unclear risk
Selective reporting (reporting bias)	Sedation not reported, high risk
Other bias	Low risk

#### **Frater (1989)**

Methods	24h parallel, at 2,4,8,16 and 24h
Patients	63 patients, 50-80y, ASA I-II, elective total hip replacement
Interventions	Morphine PCA vs Meptazinol PCA Morphine: Demand: 2 mg, 10 min Lockout, Limit: 12 mg/h Meptazinol: Demand: 20 mg, 10 min Lockout, Limit: 120 mg/h
Endpoints	Pain, nausea, sedation, dizziness, vital signs,
Comment	Unequal number of patients at each time doing the assessment, Differences in pain scores < 0,2 (5-point rating scale)
<b>Risk of bias</b>	
Random generation (selection bias)	Allocated randomly, unclear risk
Allocation concealment (selection bias)	Allocated randomly, unclear risk

Blinding of participants and personnel (performance bias)	Observer who was unaware of analgesic given, low risk
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)	14 drop outs due to recording less than 18h or long acting sedative drugs were administered, unclear risk
Selective reporting (reporting bias)	All endpoints reported, low risk
Other bias	Low risk

### **Ginsberg (2000)**

Methods	24h parallel, at 10,20,30,60 min and at 4,20,24h
Patients	43 women, ASA I-III, elective abdominal hysterectomy
Interventions	Morphine PCA vs Sufentanil PCA Morphine: Demand: 0,02 mg/kg, Lockout 8 min Sufentanil: Demand: 0,05 µg/kg, Lockout 8 min before start, titration to VAS <50 mm
Endpoints	Pain VAS, drug use, side effects (nausea, vomiting, pruritus, respiratory depression, urinary retention)
Comment	Nausea drop outs, Differences in pain scores < 2,5 (NRS) with changing lead

### **Risk of bias**

Random sequence generation (selection bias)	Assigned by a randomization table, low risk
Allocation concealment (selection bias)	Randomization table, low risk
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Drugs prepared by pharmacy in unmarked syringes, independent investigator, low risk
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)	3 drop outs, 1 due to severe bronchospasm, 1 in each group due to severe nausea and vomiting, low risk
Selective reporting (reporting bias)	All endpoints reported, low risk
Other bias	Low risk

### **Gong (2003)**

Methods	Parallel, 24h
Patients	59 female patients, hysterectomy/hysteromyomectomy,

	25-57y
Interventions	PCA Morphine vs PCA Tramadol Morphine: 2,5mg/ml, 0,5ml bolus, lockout 5min, no refill Tramadol: 25mg/ml, 0,5ml bolus, lockout 5min, no refill
Endpoints	VAS pain, "patient impression of analgesia", side effects (nausea, vomiting, dizziness, somnolence, pruritus, respiratory depression, bleeding, hepatic and renal function parameters), dose ratios
Comment	Methodical flaws, but equianalgetic PCA, randomized, with some extractable data for nausea and vomiting
<b>Risk of bias</b>	
Random sequence generation (selection bias)	Randomization method not described, only that it was done, unclear risk
Allocation concealment (selection bias)	Not described, unclear risk
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Not described, unclear risk
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)	Presumably 1 dropout, not further described, unclear risk
Selective reporting (reporting bias)	Very selective reporting, pruritus, dizziness/somnolence (sedation) not reported despite announced, high risk
Other bias	None, low risk

#### **Gurbet (2004)**

Methods	24h parallel, at 30 min, 1,2,4,12,24h
Patients	75 patients, 55-62y, ASA I-III, elective OPCAB
Interventions	Morphine PCA vs Fentanyl PCA vs Remifentanyl PCA Morphine: CI: 0,3 mg/h, Demand: 1 mg, Lockout: 5 min Fentanyl: CI: 1 µg/kg/h, Demand: 10 µg, Lockout: 5 min Remifentanyl: CI: 0,05 µg/kg/min, Demand: 0,5 µg/kg, Lockout: 5 min
Endpoints	Pain VAS, sedation (RSS), side effects (nausea, vomiting, itching, respiratory depression, bradycardia)
Comment	Differences in pain scores < 1 (NRS) with changing lead
<b>Risk of bias</b>	
Random sequence generation (selection bias)	Preoperatively randomized into 3 groups, unclear risk

Allocation concealment (selection bias)	Preoperatively randomized, probably done, unclear risk
Blinding of participants and personnel (performance bias)	double blind, data were recorded by a pain clinic nurse who had no knowledge about infusion solutions, low risk
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)	No drop outs reported, low risk
Selective reporting (reporting bias)	All endpoints reported, low risk
Other bias	Low risk

### **Hackl, W. (1986)**

Methods	6 h parallel
Patients	17 patients, 30-65y, ASA I-II, elective cholecystectomy
Interventions	Fentanyl PCA vs Tramadol PCA Fentanyl: CI: 0,054 mg/h, Demand: 0,009 mg Tramadol: CI: 12 mg/h, Demand: 20 mg
Endpoints	Vital signs, beta-endorphine plasma level, analgesic plasma levels, pain VAS, nausea/vomiting
Comment	Pain score differences < 1,5 NRS

### **Risk of bias**

Random sequence generation (selection bias)	Not specified, only that it was done, unclear risk
Allocation concealment (selection bias)	Not specified, only that it was done, unclear risk
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Not specified, unclear risk
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)	No drop outs, low risk
Selective reporting (reporting bias)	All endpoints reported, low risk
Other bias	Low risk

### **Hadi (2006)**

Methods	48h parallel
Patients	160 patients, 18-55y, ASA I-II, major operation
Interventions	Morphine PCA vs Tramadol PCA Morphine: Loading: 0,1 mg/kg up to 10mg, Demand: 1 mg, Lockout: 10 min Tramadol: Loading: 2,5 mg/kg up to 100 mg, Demand: 10 mg, Lockout: 10 min
Endpoints	Pain, nausea, vomiting, pruritus, demand and gain, sedation
Comment	sedation score not described, blinding not described, pain scale not described but equal pain scores shown in figures

#### **Risk of bias**

Random sequence generation (selection bias)	Closed envelope techniques, low risk
Allocation concealment (selection bias)	Closed envelopes, low risk
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Not described in detail, probably done, unclear risk
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)	No drop outs reported, low risk
Selective reporting (reporting bias)	All endpoints reported, low risk
Other bias	Low risk

#### **Han (1996)**

Methods	Parallel, 24h
Patients	38 ASA I-II patients, gynecological surgery only
Interventions	PCA Morphine vs PCA Butorphanol Morphine: 1mg bolus with lockout 6min Butorphanol: 0,2mg bolus with lockout 6min
Endpoints	Hemodynamic parameters, pain score, satisfaction (score), side effects (nausea and vomiting, pruritus, dizziness, headache, respiratory depression), need for rescue analgesia, amount of drug used
Comment	Pain score difference <1 with changing lead

<b>Risk of bias</b>		
Random generation (selection bias)	sequence (selection bias)	Randomization not described, only that it was done, unclear risk
Allocation (selection bias)	concealment (selection bias)	Not described, probably concealed, unclear risk
Blinding of participants and personnel (performance bias)		Patients were blinded, personnel not described, unclear risk
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)		No dropouts, low risk
Selective reporting (reporting bias)		All endpoints reported, low risk
Other bias		None, low risk

### **Ho, St (1997)**

Methods	48 h parallel
Patients	50 women, 34-57y, ASA I-II, abdominal total hysterectomy under spinal anesthesia
Interventions	Morphine PCA vs Buprenorphine PCA Morphine: Demand: 1 mg, Lockout: 10 min Buprenorphine: Demand: 0,05 mg, Lockout: 10 min
Endpoints	Demand and delivery of analgesics, pain VAS, vital signs, respiratory depression, nausea, vomiting and pruritus,
Comment	differences in pain scores < 1 (NRS) at all time points with changing lead

### **Risk of bias**

Random generation (selection bias)	sequence (selection bias)	Closed envelopes, low risk
Allocation (selection bias)	concealment (selection bias)	Randomly assigned by a table of random numbers, low risk
Blinding of participants and personnel (performance bias)		Double-blind design, patients and investigators did not know the content of medications, low risk
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)		3 drop outs due to cannula loss, machine failure, or syringes not being replaced because of staff problems, unclear risk
Selective reporting (reporting bias)		All endpoints reported, low risk

Other bias	Low risk
------------	----------

### Ho, St (1998)

Methods	48 h parallel
Patients	60 women, 34-58y, ASA I-II, elective abdominal hysterectomy or myomectomy
Interventions	Morphine PCA vs Nalbuphine PCA Morphine: Loading: 2 mg, Demand: 1 mg, Lockout: 10 min Nalbuphine: Loading: 2 mg, Demand: 1 mg, Lockout: 10 min
Endpoints	Analgesic doses, pain scores, vital signs, respiratory depression, nausea, vomiting, pruritus, dizziness
Comment	differences in pain scores < 1 (NRS) at all time points with changing lead

### Risk of bias

Random generation bias	sequence (selection bias)	Table of random numbers, low risk
Allocation (selection bias)	concealment	Not described, unclear risk
Blinding of participants and personnel (performance bias)		Patients and investigators were not involved in postoperative pain management, low risk
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)		5 drop outs due to cannula loss, machine failure or empty syringe not being replaced because of staff problems, unclear risk
Selective (reporting bias)	reporting	All endpoints reported, low risk
Other bias		Low risk

### Herrick (1996)

Methods	120h parallel
Patients	96 patients, 65-85y, elective hip or knee arthroplasty
Interventions	Fentanyl PCA vs Morphine PCA Fentanyl: Demand: 10 µg, Lockout: 6 min



	Morphine: Demand: 1 mg, Lockout: 6 min
Endpoints	Cognitive function (MMSE, SPMSQ score), Pain VAS, drug use, side effects (nausea, vomiting, pruritus, urinary retention, respiratory depression, sedation)
Comment	Differences in pain scores < 1 (NRS) with changing lead

#### Risk of bias

Random sequence generation (selection bias)	Randomly allocated, probably done, unclear risk
Allocation concealment (selection bias)	Not described, probably done, unclear risk
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Anaesthetist blinded to pca drug, Data recorded by independent member of study team, low risk
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)	40 exclusions due to pre-established criteria, low risk
Selective reporting (reporting bias)	All endpoints reported, low risk
Other bias	Anesthesia not standardized, high risk

#### Hong (2008)

Methods	Parallel, 8h at 0, 1 and 8h
Patients	50 ASA I-II patients, 18-60yr, lower abdominal and pelvic surgery, no chronic pain, morbid obesity (BMI>30), sleep apnea, hepatic or renal disease, alcoholism or medication altering the effect of opioids including rifampicin, barbiturates, phenytoin and benzodiazepines
Interventions	PCA Morphine vs. PCA Hydromorphone Morphine: Demand: 1 mg, Lockout: 6 min Hydromorphone: Demand: 0,2 mg, Lockout: 6 min
Endpoints	NRS pain, side effects profile (sedation (Ramsey scale), nausea and vomiting, pruritus, pupil size), satisfaction (NRS 0-10)
Comment	Overall well performed study, Differences in pain scores < 1 (NRS)

#### Risk of bias

Random sequence	Computer generated randomization, low risk
-----------------	--------------------------------------------

generation (selection bias)	
Allocation concealment (selection bias)	Computer generated randomization, low risk
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Medications prepared by research pharmacy and blinded to patients, investigators and staff, low risk
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)	No drop-outs, low risk
Selective reporting (reporting bias)	All endpoints reported, low risk
Other bias	Low risk

### Howell (1995)

Methods	Parallel, 48h at 2, 4, 8, 16, 24 and 48h
Patients	37 patients, caesarian section under general anesthesia, no allergies to study drugs, no morbid obesity, no cholestasis of pregnancy
Interventions	PCA Morphine vs. PCA Fentanyl Morphine: Loading: 2 mg increments until minimal pain, Demand: 1 mg, Lockout: 10 min Fentanyl: Loading: 50 µg increments until minimal pain, Demand: 25 µg, Lockout: 10 min
Endpoints	VAS for several parameters (pain, itching, nausea (vomiting) sleepiness, satisfaction)
Comment	1 patient in each group was a known intravenous drug addict, 1 patient in each group had pre-eclampsia, Differences in pain scores < 2 (NRS) with changing lead

### Risk of bias

Random sequence generation (selection bias)	patients were randomly assigned, unclear risk
Allocation concealment (selection bias)	Not described, unclear risk
Blinding of participants and personnel (performance bias)	A second anesthetist prepared and connected the PCA pump to maintain the double blind nature of the study, probably done, low risk
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)	1 drop-out described, that patient was very unsatisfied with the concept of analgesia, no reason described,

	high risk
Selective reporting (reporting bias)	All endpoints reported, not well though, low risk
Other bias	Intravenously drug abusing patient in each group, unclear risk

### Hwang (1997)

Methods	Parallel, 48h
Patients	40 ASA I-II, total abdominal hysterectomy, 30-50y, 50-70kg, no hypersensitivity to study drugs, no severe heart disease
Interventions	PCA Morphine vs PCA Butorphanol Morphine: 0,05mg/kg bolus, lockout 8min Butorphanol: 0,004mg/kg bolus, lockout 8min
Endpoints	Side effects (nausea and vomiting, sedation score, pruritus, urinary retention, respiratory depression), satisfaction score, amount of drug used
Comment	Third group with 20 more patients was not of interest for this analysis (receiving mixture of both opioids) Pain scores: difference <1,5 without changing lead

### Risk of bias

Random sequence generation (selection bias)	Randomization not described, only that it was done, unclear risk
Allocation concealment (selection bias)	Not described, probably concealed, unclear risk
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Not described, unclear risk
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)	No dropouts, low risk
Selective reporting (reporting bias)	All endpoints reported, low risk
Other bias	None, low risk

### Hwang (2014)

Methods	Parallel, 24h
Patients	86 ASA I-II patients, laparoscopic cholecystectomy only, 18-65yr, no psychological disorder, chronic pain, preoperative analgesic drug use or use of antidepressants, gabapentin, pregabalin or carbamazepine, as well as no severe organ dysfunction
Interventions	PCA Oxycodone + Ketorolac vs. PCA Fentanyl + Ketorolac

	Oxycodone: Demand: 1 mg, Lockout: 6 min Fentanyl: Demand: 10 µg, Lockout: 6 min
Endpoints	NRS pain, patients satisfaction (5-point scale), sedation score (Ramsay), side effects (nausea and vomiting, pruritus, headache, shivering, respiratory depression)
Comment	Differences in pain scores < 1 (NRS)
<b>Risk of bias</b>	
Random generation sequence (selection bias)	patients were randomly divided into two groups, unclear risk
Allocation concealment (selection bias)	Not described, unclear risk
Blinding of participants and personnel (performance bias)	a blinded observer assessed, probably partially blinded, unclear risk
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)	5 drop-outs, 2 due to early discharge, 3 due to strong emesis, high risk
Selective reporting (reporting bias)	All endpoints reported, low risk
Other bias	Low risk

### Kim, Dk (2017)

Methods	24 h parallel
Patients	42 patients, 30-70y, ASA I-III, elective lumbar fusion surgery at one or two levels
Interventions	Fentanyl PCA vs Sufentanil PCA
Endpoints	pain NRS, side effects (nausea, vomiting, pruritus, headache, hypotension, sedation, respiratory depression)
Comment	Pain score differences <0,5 NRS at all time points
<b>Risk of bias</b>	
Random generation sequence (selection bias)	Random sequence generation (selection bias)
Allocation concealment (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)

(performance bias)	
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)	Incomplete outcome data addressed (attrition bias)
Selective reporting (reporting bias)	Selective reporting (reporting bias)
Other bias	Other bias

### **Kwon (2017)**

Methods	48 h parallel
Patients	86 patients, 18-70y, ASA I-II, laparoscopic cholecystectomy
Interventions	Alfentanil PCA vs Oxycodone PCA
Endpoints	Pain VAS, cumulative dose, sedation, adverse effects (nausea, vomiting, dizziness, headache, pruritus, respiratory depression, difficulty voiding), satisfaction
Comment	Pain score differences <0,5 VAS at all time points at rest and at coughing

### **Risk of bias**

Random sequence generation (selection bias)	randomization software, low risk
Allocation concealment (selection bias)	Randomized to treatment via randomization software, low risk
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Double blind manner, not specified, low risk
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)	3 drop outs due to open laparotomy (2 in group alfentanil, 1 in group oxycodone), 1 drop out in group oxycodone due to incorrect operation of PCA device low risk
Selective reporting (reporting bias)	All endpoints reported, low risk
Other bias	Low risk

### **Kucukemre (2005)**

Methods	Parallel, 24h, at 1, 2, 4, 6, 12, 18, 24
Patients	69 ASA I-II, major abdominal surgery (cholecystectomy, colectomy, radical hysterectomy,

	laparotomy), 18-65yr, BMI<30, no use of sedatives, analgesics, steroids, antiepileptic drugs, antidepressants; no neurological, psychiatric, metabolic, endocrine, renal or hepatic disorders, no allergies to study drugs, no history of abdominal surgery
Interventions	PCA Morphine vs. PCA Remifentanyl Morphine: Loading: 5 mg, CI: 5 µg/min, Demand: 1 mg, Lockout: 15 min Remifentanyl: Loading: 45 µg, CI: 1 µg/min, Demand: 15 µg, Lockout: 10 min
Endpoints	Pulse, respiration rates, blood pressure, blood gases (pH, PaO <sub>2</sub> , PaCO <sub>2</sub> ) oxygen saturation, sedation (Ramsay Sedation Scale), VAS pain, nausea and vomiting, shivering, drug consumption
Comment	Extensive information on Material and Methods, Results, Differences in pain scores < 1 (NRS) with changing lead

#### **Risk of bias**

Random sequence generation (selection bias)	Computer-generated numbers, 1:1 group ratio in blocks of eight, low risk
Allocation concealment (selection bias)	Sealed envelopes, low risk
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Not described, probably not done, high risk
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)	13 eligible patients during the study interval were missed due to high workload, 69 patients completed the protocol, of which 9 dropped out due to protocol violations, high risk
Selective reporting (reporting bias)	All endpoints reported, low risk
Other bias	Low risk

#### **Lee, Jh (1999)**

Methods	48 h parallel
Patients	45 patients, 63-72y, ASA I-II, upper abdominal surgery
Interventions	Morphine PCA vs Fentanyl PCA vs Meperidine PCA Morphine: Loading: 0,06 mg/kg, Demand: 1 mg/0,5

	cc, Lockout: 10 min Fentanyl: Loading: 0,6 µg/kg, Demand: 10 µg/0,5 cc, Lockout: 10 min Meperidine: Loading: 0,6 mg/kg, Demand: 10 mg/0,5 cc, Lockout: 10 min
Endpoints	Pain VAS, doses, adverse effects (nausea and vomiting, pruritus, sedation, urinary retention, dizziness, respiratory depression), satisfaction, cognitive ability (MMSE, SPMSQ)
Comment	differences in pain scores < 1,5 (NRS) at all time points with changing lead

#### **Risk of bias**

Random generation sequence (selection bias)	Not described, unclear risk
Allocation concealment (selection bias)	Randomly divided into two groups, unclear risk
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Not mentioned, unclear risk
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)	No drop outs specified, low risk
Selective reporting (reporting bias)	All endpoints reported, low risk
Other bias	Low risk

#### **Lee, Bh (1997)**

Methods	48 h parallel
Patients	180 woman, 25-37y, cesarean section
Interventions	Morphine PCA vs Meperidine PCA (vs Morphine + Diclofenac vs Meperidine + Diclofenac)
Endpoints	Opioid doses, pain NRS, satisfaction, side effects (respiratory depression, pruritus, nausea, urinary retention, dizziness)
Comment	differences in pain scores < 2 (NRS) at all time points with changing lead

#### **Risk of bias**

Random generation sequence (selection bias)	Not described, unclear risk
Allocation concealment (selection bias)	Randomly divided into 4 groups, unclear risk
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Not mentioned, unclear risk
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)	No drop outs specified, low risk
Selective reporting (reporting bias)	All endpoints reported, low risk
Other bias	Low risk

### **Lee, Hw (1996)**

Methods	48 h parallel
Patients	100 women, 24-32y, ASA I, Cesarean section
Interventions	Morphine PCA vs Meperidine PCA
Endpoints	Pain VAS, side effects (nausea, vomiting, pruritus, urinary retention, pheromone inhibition) satisfaction
Comment	differences in pain scores < 0,5 (NRS) at all time points

### **Risk of bias**

Random generation sequence (selection bias)	Not described, unclear risk
Allocation concealment (selection bias)	Randomly divided into 2 groups, unclear risk
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Not mentioned, unclear risk
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)	No drop outs specified, low risk
Selective reporting (reporting bias)	All endpoints reported, low risk
Other bias	Low risk

### **Lin (2006)**



Methods	Parallel, 48h
Patients	60 ASA I-II patients, 20-60y, thoracotomy
Interventions	PCA Fentanyl vs PCA Sufentanil Fentanyl: 10µg/ml, 2,5ml/h, 2,5ml bolus, lockout 15min Sufentanil: 1µg/ml, 2,5ml/h, 2,5ml bolus, lockout 15min
Endpoints	VAS pain, cumulative dose, sedation, side effects (nausea and vomiting), blood pressure, SpO2, respiratory rate, ECG
Comment	Pain scores: <1 difference, no changing lead

#### Risk of bias

Random generation sequence (selection bias)	Randomization method not described, only that it was done, unclear risk
Allocation concealment (selection bias)	Not described, unclear risk
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Not described, unclear risk
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)	No dropouts, low risk
Selective reporting (reporting bias)	All endpoints reported, low risk
Other bias	None, low risk

#### Mazanikow (2011)

Methods	Parallel, during ERCP
Patients	81 ASA I-II patients, 18-70yr, no allergies to study drugs, no history of drug abuse
Interventions	PCS Remifentanyl with Propofol vs. 2 different concentrations of Alfentanil with Propofol (PCS) Remifentanyl: Demand: 0,01 mg, no Lockout Alfentanil A1: Demand: 0,04 mg, no Lockout Alfentanil A2: Demand: 0,08 mg, no Lockout
Endpoints	Sedative consumed, patients and endoscopist satisfaction, heart rate, oxygen saturation, blood pressure, pain intensity (4-point scale), nausea and vomiting, sedation scale

Comment	Except for Sedation, risk ratios for side effects like nausea and vomiting or respiratory depression should be related to the opioid used, therefore eligible for inclusion, Differences in pain scores < 0,25 (NRS)
---------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

#### **Risk of bias**

Random sequence generation (selection bias)	Randomization and preparation of envelopes done by one of the researchers, unclear risk
Allocation concealment (selection bias)	Envelopes prepared by one of the researchers, unclear risk
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Patients and staff participating were blinded to the opioid administered, low risk
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)	9 patients that met the criteria were not included "for other reasons", high risk
Selective reporting (reporting bias)	All endpoints reported, low risk
Other bias	Low risk

#### **Naguib (1998)**

Methods	Parallel, 24h
Patients	100 ASA I-II patients, 18-51yr, elective laparoscopic cholecystectomy, no pregnancy, drug abuse, monoamine oxidase inhibitor treatment, no allergies to study drugs
Interventions	PCA Morphine vs. PCA Tramadol Morphine: Demand: 1,6 mg, Lockout: 5 min Tramadol: Demand: 16 mg, Lockout: 5 min
Endpoints	Pain (VAS), respiratory rate, side effects (nausea and vomiting, dizziness, sedation, dry mouth, sweating, headache), heart rate, blood pressure
Comment	Differences in pain scores < 1,5 (NRS), as far as interpretable from the figures

#### **Risk of bias**

Random sequence generation (selection bias)	Patients randomly allocated into two groups, unclear risk
Allocation concealment (selection bias)	Not described, unclear risk
Blinding of participants	Identical syringes with a coded label prepared by a

and personnel (performance bias)	pharmacist, low risk
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)	No drop-outs, low risk
Selective reporting (reporting bias)	All endpoints reported, low risk
Other bias	Low risk

### **Ng (2006)**

Methods	Parallel, 48h
Patients	31 ASA I-III patients enrolled, elective colorectal operations, no allergies to study drugs, no history of alcohol or substance abuse, no pregnancy or lactation, no cognitive impairment
Interventions	PCA Fentanyl vs. PCA Tramadol Fentanyl: Demand: 10 µg, Lockout: 5 min Tramadol: Demand: 20 mg, Lockout: 5 min
Endpoints	Primary outcomes were cognitive function measured by Mini-Mental State Exam and Benton Visual Retention Test, secondary outcomes were nausea/vomiting, dizziness, NRS pain, patient satisfaction (% excellent), amount of drug consumed
Comment	Differences in pain scores < 1,6 (NRS) with changing lead

### **Risk of bias**

Random sequence generation (selection bias)	Sealed envelopes, drawn by anesthetist, low risk
Allocation concealment (selection bias)	Sealed envelopes, low risk
Blinding of participants and personnel (performance bias)	After randomization, patients were unblinded to the anesthetist who prepared the study drug and performed the general anesthesia. Prepared syringes were not labeled and a blinded research assistant collected the data, high risk
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)	1 drop-out due to protocol violations, unclear risk
Selective reporting (reporting bias)	All endpoints reported, low risk
Other bias	Low risk

### **Oifa, S (2009)**

Methods	12 h, parallel,
Patients	120 patients, 18-80y, ASA I-III, gastrectomy, large bowel resection or partial pancreatectomy
Interventions	Buprenorphine basal + PCA vs Morphine basal + PCA (vs BUP basal + MO PCA vs MO basal + BUP PCA)  Buprenorphine: CI: 0,4 µg/kg/h, Demand: 0,15 µg/kg, Lockout: 7 min  Morphine: CI: 10 µg/kg/h, Demand: 5 µg/kg, Lockout: 7 min
Endpoints	Pain VAS, opioid amount, sedation VAS, satisfaction VAS, vital signs, adverse effects (PONV, pruritus, respiratory depression)
Comment	Differences in pain scores < 2 (NRS), with changing lead

#### **Risk of bias**

Random generation (selection bias)	sequence (selection bias)	Computer-generated list, low risk
Allocation (selection bias)	concealment	Computer-generated list, low risk
Blinding of participants and personnel (performance bias)		Physician blinded to study drug allocation, patients not described, probably done, low risk
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)		6 drop outs due to postop ICU admission, surgery cancelled (cardiac arrest), intra- and postop bleeding, hemodynamic instability, low risk
Selective reporting (reporting bias)	reporting	All endpoints reported, low risk
Other bias		Low risk

#### **Pang, Ww (1999)**

Methods	48h parallel
Patients	80 adults, 52-90y, total hip or total knee arthroplasty
Interventions	Tramadol PCA vs Morphine PCA  Tramadol: Demand: 30 mg, Lockout: 10 min Morphine: Demand: 1 mg, Lockout: 10 min
Endpoints	Pain VAS, satisfaction, analgesic use, vital signs, side

	effects (nausea, vomiting, dizziness, sedation, pruritus, dry mouth)
Comment	Differences in pain scores < 2 (NRS) with changing lead
<b>Risk of bias</b>	
Random generation sequence (selection bias)	Randomly assigned, unclear risk
Allocation concealment (selection bias)	Not described, unclear risk
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Double-blind, Anesthesiologist blinded to the identity of the drug, low risk
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)	No drop outs reported, low risk
Selective reporting (reporting bias)	All endpoints reported, low risk
Other bias	Low risk

**Park, Joong-Ho (2015)**

Methods	48h parallel, (1,6,24,48)
Patients	74 female patients, 20-60y, ASA I-II, elective total laparoscopic hysterectomy/myomectomy under general anesthesia
Interventions	Oxycodone PCA vs Fentanyl PCA Oxycodone: CI: 0,9 mg/h, Demand: 0,9 mg, Lockout: 15 min Fentanyl: CI: 15 µg/h, Demand: 15 µg, Lockout: 15 min
Endpoints	Cumulative dose, Pain VAS, adverse effects (nausea, vomiting, dizziness, headache, sedation), satisfaction
Comment	good data but some risks, Differences in pain scores < 1 (NRS) at rest and < 2 (NRS) at movement
<b>Risk of bias</b>	
Random generation sequence (selection bias)	Randomization table, low risk
Allocation concealment (selection bias)	Randomly assigned, randomization table used, low risk

Blinding of participants and personnel (performance bias)	Not described, probably done, unclear risk
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)	3 drop outs due to severe postoperative nausea, vomiting and dizziness, 2 drop outs due to operation shift to open laparotomy high risk
Selective reporting (reporting bias)	All endpoints reported, low risk
Other bias	Oxycodone potency ratio changed, unclear risk

### **Rapp, S.E. (1996)**

Methods	24h parallel
Patients	61 patients, 18-65y, lower abdominal or pelvic surgery
Interventions	Morphine PCA vs Hydromorphone PCA
Endpoints	Opioid usage, pain VRS, cognitive and mood, treatment, side effects (nausea, vomiting, pruritus, pain on injection, sleep disturbance, headache)
Comment	drop outs nausea+pruritus, missing PCA dosages, Differences in pain scores 0,2 (NRS) at rest, Differences in pain scores 0,7 (NRS) at coughing

### **Risk of bias**

Random sequence generation (selection bias)	Computer-generated randomization table, low risk
Allocation concealment (selection bias)	Computer-generated randomization table, low risk
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Patients, caregivers, and observers were blinded to the drug administered, low risk
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)	4 drop outs due to recalcitrant side effects (nausea+pruritus), high risk
Selective reporting (reporting bias)	All endpoints reported, low risk
Other bias	PCA dosages not specified, Sex difference and significant difference in age between the two study groups, high risk

<b>Robinson (1991)</b>	
Methods	Parallel 24h
Patients	40 ASA I-II, 44-88y, total hip replacement only
Interventions	Morphine PCA vs. Diamorphine PCA Morphine: Loading: 2 mg increments of Morphine until pain free, Demand: 2 mg, Lockout: 10 minutes Diamorphine: Loading: 2 mg increments of Morphine until pain free, Demand: 1 mg, Lockout: 10 minutes
Endpoints	Nausea and vomiting, sedation, well-being, VAS pain
Comment	Some risks of bias, pain rating in categories, equal distributed, p=0,74
<b>Risk of bias</b>	
Random sequence generation (selection bias)	patients were allocated randomly, unclear risk
Allocation concealment (selection bias)	Not described, unclear risk
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Probably not done, high risk
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)	4 patients dropped out due to protocol violations, unclear risk
Selective reporting (reporting bias)	All outcomes reported, low risk
Other bias	Antiemetics were given "at the discretion of the nursing staff", also not equally distributed among the 2 groups, high risk
<b>Seo (2017)</b>	
Methods	24 h parallel
Patients	56 women, 37-68y, ASA I-II, elective total abdominal hysterectomy
Interventions	Oxycodone PCA vs Fentanyl PCA Oxycodone: CI: 0,02 mg/kg/h, Demand: 0,01 mg/kg,

	Lockout: 15 min Fentanyl: CI: 0,2 µg/kg/h, Demand: 0,1 µg /kg, Lockout: 15 min
Endpoints	Pain VAS, cumulative doses, sedation, side effects (PONV, itching, sensation, headache, dizziness)
Comment	Pain score differences 1,5 NRS maximum
<b>Risk of bias</b>	
Random sequence generation (selection bias)	Not described, unclear risk
Allocation concealment (selection bias)	Randomly allocated to two groups, unclear risk
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Double-blind manner, Anesthesiologist unaware of opioid allocation, low risk
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)	No drop outs specified, low risk
Selective reporting (reporting bias)	Only PONV in reported side effects, itching, headache, sensation and dizziness missing, only missing significance specified, unclear risk
Other bias	Low risk

### **Silvasti (1998b)**

Methods	Parallel, 24h
Patients	50 ASA I-III plastic reconstruction of the breast or major operation of the vertebrae
Interventions	PCA Morphine vs. PCA Oxycodone Morphine: Demand: 45 µg/kg, Lockout: 5 min Oxycodone: Demand: 30 µg/kg, Lockout: 5 min
Endpoints	VAS, opioid consumption, nausea and vomiting, pruritus, sedation, urinary retention, respiratory depression, plasma-concentration at 3 and 24h
Comment	1 patient withdrawn due to malfunction of the PCA device, Differences in pain scores < 0,8 (NRS) at rest
<b>Risk of bias</b>	
Random sequence generation (selection bias)	Randomly assigned, unclear risk



Allocation concealment (selection bias)	Not described, unclear risk
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Patients, anesthetists and nurses were all blinded, low risk
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)	1 dropout due to malfunction of the pump, unclear risk
Selective reporting (reporting bias)	all endpoints reported, low risk
Other bias	Low risk

### **Silvasti, M. (1999)**

Methods	Parallel, before and after loading, then at 2h after commencing PCA (at rest and during activity) and at 21.00 hours and 09.00 hours the next morning
Patients	54 ASA I-II, 12- 54 y, maxillofacial surgery (osteotomies)
Interventions	Tramadol PCA vs Oxycodone PCA Tramadol: Loading: 10 mg every 2 min until pain free, Demand: 300 µg/kg, Lockout: 5 min Oxycodone: Loading: 1 mg every 2 min until pain free, Demand: 30 µg/kg, Lockout: 5 min
Endpoints	VRS pain, VAS pain, satisfaction of pain relief, side effects (nausea and vomiting, sedation, pruritus, respiratory depression), requirements
Comment	Sedation missing, Differences in pain scores < 1 (NRS)

### **Risk of bias**

Random sequence generation (selection bias)	Randomly assigned by sealed envelope method, low risk
Allocation concealment (selection bias)	Sealed envelope method, low risk
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Double blinded fashion, low risk
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)	1 drop out due to insufficient analgesia, 1 drop out due to intractable pruritus, 1 Patient transcended the 4 h limit of apparatus, 2 patients did not use PCA during study, unclear risk
Selective reporting (reporting bias)	Missed results of sedation events, 4-point verbal scale of adverse reaction (sedation included) not reported, high

	risk
Other bias	Low risk

### **Silvasti, M. (2000)**

Methods	Parallel, 36h
Patients	60 ASA I-III women, transverse rectus abdominis musculocutaneous (TRAM) flap after mastectomy (some years earlier)
Interventions	Tramadol PCA vs Morphine PCA Tramadol: Loading: 10 mg every 2 min until pain free, Demand: 450 µg/kg, Lockout: 5 min Morphine: Loading: 1 mg every 2 min until pain free, Demand: 45 µg/kg, Lockout: 5 min
Endpoints	VAS Pain, VRS Pain, Satisfaction, side effects (nausea, vomiting, pruritus, abdominal pain, sedation, respiratory depression), psychomotor recovery
Comment	Differences in pain scores < 1,2 (NRS) with changing lead

### **Risk of bias**

Random sequence generation (selection bias)	Sealed envelopes, low risk
Allocation concealment (selection bias)	Sealed envelopes, low risk
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Syringe content blinded from staff and patients, low risk
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)	10 drop outs due to prolonged nausea and vomiting, high risk
Selective reporting (reporting bias)	All endpoints reported, low risk
Other bias	Low risk

### **Sinatra (1989a)**

Methods	24h follow-up, group PCA alone first, then group PCA + basal infusion
Patients	64 ASA I-II patients, not history of substance abuse, caesarian delivery with PDA only
Interventions	PCA vs. PCA + basal infusion = Primary endpoint (n=64), side effects = Secondary endpoint (Morphine vs.

	Oxymorphone) Morphine: Loading: 1,5 mg increments as required, (BI: 0,6 mg/h), Demand: 1,8 mg, Lockout: 8 min Oxymorphone: Loading: 0,25 mg increments as required, (BI: 0,1 mg/h), Demand: 0,3 mg, Lockout: 8 min
Endpoints	VAS (primary), side effects (nausea and vomiting, pruritus, sedation, satisfaction
Comment	Differences in pain scores 2 (NRS) with changing lead

### **Risk of bias**

Random sequence generation (selection bias)	Mechanism for randomization not described, only that it was done, unclear risk
Allocation concealment (selection bias)	Not described, unclear risk
Blinding of participants and personnel (performance bias)	PCA delivery type not blinded, opioid unlabeled and at all times blinded. Regarding side effects, low risk
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)	All patients completed the protocol, low risk
Selective reporting (reporting bias)	Every endpoint reported, low risk
Other bias	Low risk

### **Sinatra (1989b)**

Methods	Parallel for 24h, at 1h, 2h, 4h, then every 4h
Patients	75 ASA I-II, no drug abuse, only caesarian deliveries with epidural anesthesia
Interventions	Morphine PCA vs. Meperidine PCA vs. Oxymorphone PCA Morphine: Loading: 6mg, Demand: 1,8 mg, Lockout: 8 min Meperidine: Loading: 60 mg, Demand: 18 mg, Lockout: 8 min Oxymorphone: Loading: 1 mg, Demand: 0,3 mg, Lockout: 8 min
Endpoints	VAS, satisfaction, total drug consumption relative to injection demands, sedation, nausea and vomiting, restlessness and anxiety, pruritus, severe respiratory

	depression (none)
Comment	Differences in pain scores < 2 (NRS) with changing lead
<b>Risk of bias</b>	
Random sequence generation (selection bias)	Randomization table, low risk
Allocation concealment (selection bias)	Randomization table, low risk
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Patients, anesthesiologists and nurses remained blinded, low risk
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)	All patients completed the protocol, low risk
Selective reporting (reporting bias)	all endpoints reported, low risk
Other bias	Low risk

### **Sprigge (1983)**

Methods	Parallel, 4 hours
Patients	18 patients, 28-52 years old, mostly female, abdominal surgery only
Interventions	PCA Meperidine vs. PCA Nalbuphine Meperidine: Demand: 20 mg, Lockout: 15 min Nalbuphine: Demand: 3 mg, Lockout: 15 min
Endpoints	Drowsiness, nausea and vomiting, dysphoria
Comment	Small study, Differences in pain scores 2 (NRS) with changing lead

### **Risk of bias**

Random sequence generation (selection bias)	Patients were randomly assigned, unclear risk
Allocation concealment (selection bias)	Not described, unclear risk
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blind to both the patient and observer, low risk
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)	No drop-outs, low risk
Selective reporting (reporting bias)	Only usable data for nausea and vomiting, other endpoints not reported per group, only in total and not very precisely, high risk

Other bias	Low sample size, male/female ratio unequal, high risk
------------	-------------------------------------------------------

### Stamer (1997)

Methods	48 h parallel, prior initial bolus, then at 15,30,60 min, then hourly for 7 hours, then every 5 h
Patients	180 patients >18y, ASA I-III, elective intra-abdominal gynaecological or abdominal surgery
Interventions	Tramadol PCA vs Morphine PCA vs Placebo PCA Tramadol: Loading: up to 100 mg, Demand: 20 mg, Lockout: 5 min Morphine: Initial bolus: 10 mg, Demand: 2 mg, Lockout: 5 min
Endpoints	VAS pain, blood pressure, heart rate, respiratory rate, satisfaction, vigilance (5-point scale), adverse events
Comment	Differences in pain scores < 0,2 (NRS)

### Risk of bias

Random sequence generation (selection bias)	Randomized to treatment, unclear risk
Allocation concealment (selection bias)	Not described, unclear risk
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Study drugs packaged and administered unaware of its contents, Nurse-blinding not specified, double-blind medication, but after 48h only half of patients still double blinded, high risk
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)	6 drop outs due to technical failure of the PCA device, 3 drop outs due to post-operative bleeding requiring surgical intervention, 7 drop outs due to design violation, 1 drop outs due to non-compliance, 2 drop outs due to respiratory depression not excluded in reported adverse events?  High risk
Selective reporting (reporting bias)	Adverse events not in detail, only nausea and vomiting (number of cases unclear), high risk
Other bias	Low risk

### Stanley (1996)

Methods	Parallel, 24h
Patients	40 ASA I-II, 20-65yr, total abdominal hysterectomy only
Interventions	PCA Morphine vs. PCA Pethidine Morphine: Loading: 1 mg every 2-4 min until patients satisfaction, Demand: 2 mg, Lockout: 10 min Pethidine: Loading: 10 mg every 2-4 min until patients satisfaction, Demand: 20 mg, Lockout: 10 min
Endpoints	Sedation VAS, nausea and vomiting VAS, Satisfaction VAS, drug consumption, antiemetics consumption, pain VAS, pain/nausea/satisfaction 3-point score at 24h
Comment	Exceptionally well reported and presumably performed, but sadly one nausea patient withdrawn due to nausea, Differences in pain scores < 1,0 (NRS)

#### Risk of bias

Random generation (selection bias)	sequence (selection bias)	Sealed envelopes, randomly drawn, low risk
Allocation (selection bias)	concealment	Sealed envelopes, low risk
Blinding of participants and personnel (performance bias)	of participants and personnel	Syringe content blinded from staff and patients, low risk
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)		1 patient in morphine group withdrawn due to extreme nausea and vomiting, 4 patients withdrawn due to strong postoperative confusion, high risk
Selective (reporting bias)	reporting	All endpoints reported, low risk
Other bias		Low risk

#### Tekgul, Z.T. (2013)

Methods	24 h parallel
Patients	60 patients, 18-60y, ASA I-II, lumbar disc herniation operation
Interventions	Morphine PCA vs Meperidine PCA (vs Lornoxicam PCA) Morphine: Loading: 4 mg, CI: 0,3 mg/h, Demand: 1 mg, Lockout: 15 min Meperdidine: Loading: 20 mg CI: 3 mg/h Demand: 10 mg, Lockout: 15 min
Endpoints	Vital signs, pain VAS score, side effects (nausea, vomiting, pruritus, sedation, distension and urinary retention)

Comment	differences in pain scores 0,5 (NRS)
<b>Risk of bias</b>	
Random sequence generation (selection bias)	Prepared cases, low risk
Allocation concealment (selection bias)	Random number list, low risk
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Not mentioned, unclear risk
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)	No drop outs specified, low risk
Selective reporting (reporting bias)	All endpoints reported, low risk
Other bias	Low risk

### **Torres (1993)**

Methods	Parallel, 48h
Patients	150 patients, low abdominal surgery
Interventions	PCA Morphine vs PCA Buprenorphine vs PCA Metamizole Morphine: 5mg loading, 1,2mg bolus, lockout 30min, max. 40mg/24h Buprenorphine: 0,15mg loading, 0,04mg bolus, lockout 30min, max. 1,2mg/24h
Endpoints	Side effects (respiratory depression, sedation, nausea, vomiting, pruritus, perspiration), pain score, drug amount used
Comment	Pain scores only per day, on the first day very equal, second day some difference, but the possibility to achieve sufficient analgesia was given.

### **Risk of bias**

Random sequence generation (selection bias)	Randomization method not described, only that it was done, unclear risk
Allocation concealment (selection bias)	Not described, unclear risk
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Not described, unclear risk
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)	No dropouts, low risk
Selective reporting (reporting bias)	Perspiration not reported, unclear risk
Other bias	None, low risk

### **Unlugenc, Hakki (2009)**

Methods	24 h parallel
Patients	140 patients, 23-73y, ASA I-III, elective major abdominal surgery

Interventions	Morphine PCA vs Tramadol PCA (vs Morphine + Remifentanil PCA vs Tramadol + Remifentanil PCA) Morphine: Demand: 0,02 mg/kg, Lockout: 10 min Tramadol: Demand: 0,2 mg/kg, Lockout: 10 min
Endpoints	Discomfort, vital signs, sedation, pain scores, drug consumption, side effects (nausea, vomiting, respiratory depression, pruritus, bradycardia, shivering)
Comment	differences in pain scores < 1,5 (NRS) at all time points with changing lead
<b>Risk of bias</b>	
Random sequence generation (selection bias)	Prepared packages, low risk
Allocation concealment (selection bias)	Computer-generated random numbers, low risk
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Patients and investigators blinded to the medication, low risk
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)	2 drop outs due to inadequate data collection, 5 drop outs due to protocol violation, high risk
Selective reporting (reporting bias)	All endpoints reported, low risk
Other bias	Low risk

#### **Unlugenc (2008)**

Methods	Parallel, 24h, 0, 1, 2, 6, 12, 24h
Patients	126 ASA I-II, 34-63yr, abdominal hysterectomy, no allergies to opioids, able to use PCA, no chronic pain or long-term opioid use.
Interventions	Morphine PCA vs. Pethidine PCA, vs. Tramadol PCA Morphine: Loading: 0,1 mg/kg, Demand: 0,02 mg/kg, Lockout: 10 min Pethidine: Loading: 1 mg/kg, Demand: 0,2 mg/kg, Lockout: 10 min Tramadol: Loading: 1 mg/kg, Demand: 0,2 mg/kg, Lockout: 10 min
Endpoints	VRS pain (0-10), sedation (5-point scale), blood pressure, heart rate, respiratory rate, peripheral oxygen saturation, shivering, pruritus, nausea and vomiting, respiratory depression
Comment	Differences in pain scores < 1,0 (NRS) with changing lead



<b>Risk of bias</b>	
Random sequence generation (selection bias)	Computer-generated numbers, low risk
Allocation concealment (selection bias)	Computer generated numbers, low risk
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Identical syringes with a coded label, low risk
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)	8 withdrawals; due to protocol violation and incomplete data collection, high risk
Selective reporting (reporting bias)	Hemodynamic parameters, not reported, unclear risk
Other bias	Low risk

<b>Ved (1989)</b>	
Methods	24h, parallel
Patients	30 ASA I-III, 20-65yr, abdominal surgery, <2x ideal body weight, no kidney or liver disease.
Interventions	PCA Morphine vs. PCA Alfentanil vs. PCA Sufentanil
Endpoints	Satisfaction, VAS pain, sedation, nausea and vomiting, blood pressure, oxygen saturation, transcutaneous CO <sub>2</sub>
Comment	Few patients, Differences in pain scores 2 (NRS) with changing lead

<b>Risk of bias</b>	
Random sequence generation (selection bias)	Randomly assigned, unclear risk
Allocation concealment (selection bias)	Not described, unclear risk
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Partially blinded, high risk
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)	5 of 30 patients dropped out due to insufficient analgesia, high risk
Selective reporting (reporting bias)	All endpoints reported, low risk
Other bias	Low risk

**Wang (2006)**

Methods	72h parallel
Patients	45 patients, 26-60y, ASA I-II, gastric cancer surgeries under general anesthesia
Interventions	PCIA Morphine vs PCIA Tramadol vs PCIA Tramadol + Lornoxicam  Morphine: Loading: 0,1 mg/kg, CI: 0,5 ml/h, Demand: 0,7 ml/h, Lockout: 6 min  Tramadol: Loading: 1,3 mg/kg, CI: 0,5 ml/h, Demand: 0,7 ml/h, Lockout: 6 min
Endpoints	Pain VAS + BCS, percentage of total lymphocytes (immunity), side effects (urinary retention, drowsiness, nausea and vomiting)
Comment	Differences in pain scores < 0,2 (NRS)

**Risk of bias**

Random sequence generation (selection bias)	Randomly allocated into 3 groups, unclear risk
Allocation concealment (selection bias)	Not described, unclear risk
Blinding of participants and personnel (performance bias)	probably not done, high risk
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)	1 drop out due to blood transfusion during surgery, low risk
Selective reporting (reporting bias)	All endpoints reported, low risk
Other bias	Low risk

**Watt (1995)**

Methods	Parallel, 48h, every 4h
Patients	30 patients, elective gynecological surgery via transverse abdominal incision
Interventions	PCA Morphine vs. PCA Fentanyl  Morphine: Demand: 1 mg, Lockout: 6 min  Fentanyl: Demand: 0,02 mg, Lockout: 6 min
Endpoints	Pain scores at rest and at movement (VAS), drug consumption, respiratory rate, nausea and vomiting,

	pruritus, sedation
Comment	Short report, Differences in pain scores < 0,1 (NRS)
<b>Risk of bias</b>	
Random sequence generation (selection bias)	Patients were randomly allocated, unclear risk
Allocation concealment (selection bias)	Not described, unclear risk
Blinding of participants and personnel (performance bias)	double blinded fashion, low risk
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)	1 drop-out due to urticarial rash, presumably allergic and not typical pruritus, unclear risk
Selective reporting (reporting bias)	All endpoints reported, low risk
Other bias	Short report, unclear risk

#### **Woodhouse (1996)**

Methods	Parallel, 48h, every 4h
Patients	60 patients, ASA I-II, 20-70yr, within 15% of ideal body weight, normal renal and liver function, no allergies to study drugs, no opioid use for chronic pain, no monoamine oxidase inhibitor use in the past 14 days
Interventions	PCA Morphine vs. PCA Pethidine vs. PCA Fentanyl Morphine: Demand: 1-2 mg, Lockout: 5 min Pethidine: Demand: 10-20 mg, Lockout: 5 min Fentanyl: Demand: 10-20 mg, Lockout: 5 min
Endpoints	Nausea and vomiting, pruritus, drowsiness, muscular irritation, irritability, confusion, patient satisfaction, total drug consumption
Comment	Kruskal-Wallis ANOVA did not show differences in pain scores

#### **Risk of bias**

Random sequence generation (selection bias)	Computer-generated random numbers, allocated by observer, low risk
Allocation concealment (selection bias)	Computer-generated random numbers, allocated by observer, low risk
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Coded syringes prepared by the observer, low risk

Incomplete outcome data addressed (attrition bias)	4 drop outs due to protocol violations, 1 drop out due to lack of use of PCA, unclear risk
Selective reporting (reporting bias)	All endpoints reported, low risk
Other bias	Pain scores not shown in detail, only that they did not differ at 12h, 24h, and 48h postoperatively, unclear risk

### **Yeh (2008)**

Methods	Parallel, 24h, 1, 2, 4, 24h
Patients	Subgroup (124/311) of 18-65yr, female ASA I-II, gynecologic surgery (total abdominal hysterectomy, myomectomy, excision of ovarian tumor), no drug abuse, chronic pain or psychiatric disorders, no pregnant women
Interventions	PCA Morphine vs. PCA Nalbuphine Morphine: Loading: 3 mg, Demand: 1 mg, Lockout: 5 min Nalbuphine: Loading: 3 mg, Demand: 1 mg, Lockout: 5 min
Endpoints	Nausea and vomiting, pruritus, dizziness, hypotension, respiratory depression, allergic reactions, bronchospasm, unconsciousness
Comment	Differences in pain scores 1 (NRS)

### **Risk of bias**

Random sequence generation (selection bias)	Computer-generated random numbers table, low risk
Allocation concealment (selection bias)	Computer-generated random numbers table, low risk
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Patients and investigators were blinded to the randomization, low risk
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)	1 dropout due to fever, 1 dropout due to severe headache, unclear risk
Selective reporting (reporting bias)	All endpoints reported but not in detail, low risk
Other bias	Low risk

### **Zimmermann (2002)**

Methods	24h parallel
Patients	40 patients, CABG and/or valve replacement surgery

Interventions	morphine/droperidol PCA vs tramadol/droperidol PCA Morphine: Demand: 1-2 mg, Lockout: 6 min Tramadol: Demand: 10-20 mg, Lockout: 6 min
Endpoints	Sedation, nausea, pain VRS, satisfaction (QoR Score), PCA - dose and -time, Pruritus
Comment	Differences in pain scores 0,6 (NRS) at rest and 0,8 (NRS) at movement
<b>Risk of bias</b>	
Random sequence generation (selection bias)	Number randomly allocated, low risk
Allocation concealment (selection bias)	Closed envelope, low risk
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinded investigator, low risk
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)	1 drop out due to insufficient analgesia, unclear risk
Selective reporting (reporting bias)	All endpoints reported, low risk
Other bias	No restriction in anti-emetic use, high risk

### 10.3 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Damen/Herren:

Adamkiewicz, Ahrens, Alter, Apitzsch, Arndt, Bartsch, Baum, Bette, A. Becker, K. Becker, S. Becker, Bein, Best, Bien, Bliemel, Bohlander, Bösner, Brehm, Brendel, Bücking, Burchert, Cetin, Czubayko, Daut, Decher, Denzer, Depboylu, Dettmeyer, Dinges, Dodel, Donner-Banzhoff, Eberhart, Eickmann, Eggers, Eggert, El-Zayat, Eming, Engenhardt-Cabillic, Eschbach, Feldmann, Feuser, Frink, Fritz, Frohme, Fuchs-Winkelmann, Gallmeier, Gebhardt, Geisthoff, Geks, Goos, Görg, Gress, Greulich, Grgic, Grimm, Grosse, Häußermann, Heers, Hegele, Hertl, A. Heverhagen, Heyse, Hildebrandt, Hilt, Hofmann, Holland, Holzer, Hoyer, Hundt, Irsusi, Jacob, Jansen, Jerrentrup, Josephs, Kalder, Kamp-Becker, Kann, Kanngießler, Karatolios, Kaufmann, Keil, Kemkes-Matthes, Kinscherf, Kircher, Kirschbaum, Kirtschig, Klauss, Knecht, Koczulla, Köhler, Kömhoff, König, Koolman, Kruse, Kühnert, Lechler, Lill, Leonhard, Lohoff, Lüsebrink, Luster, Mahnken, Maier, Mandic, Markus, Menzler, Mirow, Mittag, Moll, Moosdorf, Morin, R. Müller, Mueller, Mutters, Neff, Nenadic, Neubauer, Neumüller, Nikolaizik, Nimsky, Nockher, Oberkircher, Oberwinkler, Olbert, Oliver, Otero, Pagenstecher, Pankuweit, Parahuleva, Peterlein, Pfützner, Plant, Preisig-Müller, Printz, Reese, Renz, Repp, del Rey, Richter, Rost, Ruchholtz, Rüscher, Sachs, Sattler, Schäfer, Schieffer, Schiffmann, Schneider, Schratt, Schulze, Schütt, Schütz, Schwarzmeier, Seitz, Sekundo, Sevinc, Sharkova, Skrobek, Sommer, Stahl, Steiniger, Stief, Strik, Stuck, Swaid, Tackenberg, Teymoortash, Thieme, Timmermann, Torossian, Tschaidse, Verburg, Vogelmeier, Vogt, Vorwerk, Wächstershäuser, Wagner, Wahl, Waldmann, Wallot, Weber, Weihe, Werner, Westermann, Wiesmann, Wilhelm, Wissniowski, Wolf, Worzfeld, Wrocklage, Wulff, Zentgraf, Ziller

## 10.4 Danksagung

Ich möchte allen von ganzem Herzen danken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Dabei gilt ganz besonderer Dank meinem Doktorvater Prof. Dr. Leopold Eberhart für die Überlassung des Themas und die Ermöglichung dieser Arbeit, aber auch für die stets zuverlässige und freundliche Unterstützung. Die gut organisierten Workshops und der stetige Austausch im Team zusammen mit anderen Doktoranden haben mir bei der Realisierung dieser Arbeit sehr geholfen.

Einen großen Anteil am Erfolg dieser Arbeit und daher ein ganz besonderer Dank gebührt Dr. Hanns Christian Dinges für die inspirierende Zusammenarbeit bei der Durchführung dieser Netzwerk-Metaanalyse, für die fachliche Unterstützung sowie seine Mühen bei der Korrektur und seiner kontinuierlichen Motivation.

Weiter möchte ich Frau Dr. Gerta Rücker für ihre Unterstützung in der statistischen Auswertung dieser Arbeit danken, sowie Tilo Koch, Gesa Kix, Veronika Wagner und Marion Riehl für ihre Hilfe bei der Artikelbeschaffung.

Ebenso möchte ich meiner Familie danken, insbesondere meinen lieben Eltern Rosemarie und Theodor Otto für ihre stets bedingungslose Unterstützung und ihren Rat in allen Lebenslagen, meiner Schwester Christina für ihre Unterstützung und ihre wertvollen Erfahrungen, die mir als kleiner Bruder das Leben leichter machen. Ein großer Dank gebührt auch

meinen Großeltern für ihre unglaubliche Großzügigkeit und Unterstützung sowie ihr stets offenes Ohr.

Von ganzem Herzen möchte ich meiner Freundin Sarah danken, für die bedingungslose Liebe und den Rückhalt, für ihre Geduld und stetige Motivation sowie für ihre positive Einstellung und ihre ansteckende Lebensfreude, die mir, nicht nur während meines Studiums und der Anfertigung dieser Arbeit, sondern jeden einzelnen Tag Antrieb und Energie gibt.

Außerdem möchte ich meinen Freunden Marc-Oliver, Malte, Sepp, Benni, Korbi, Tilmann, Julien, der legendären Hirschberg WG mit Nadine und Janina, der zweiten Mannschaft von Blau Gelb Marburg und dem ASP Team sowie allen anderen, die ich an dieser Stelle nicht alle erwähnen kann, für ihre Unterstützung und die unvergessliche Zeit in Marburg danken.