

Studien-ID: KKSH-152
EudraCT-Nr.: 2019-001725-27

**Eine randomisierte, offene dreiarmlige Vergleichsstudie
bestehender moderner Verfahren der postoperativen
Schmerztherapie bei Patienten mit Knieendoprothesen**

Kurztitel: SchmerzKEP

Biometrischer Abschlussbericht

Version 01F, 6.8.2024

Leiter der klinischen Prüfung / Hauptprüfer

Dr. med. Lilit Flöther, Universitätsklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin,
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, 06097 Halle (Saale)

Datenmanagement, Monitoring, Safety Management, Biometrie

Koordinierungszentrum für Klinische Studien, Medizinische Fakultät,
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, 06097 Halle (Saale)

Biometrie

apl. Prof. Dr. rer. nat. Andreas Wienke, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg,
Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik, 06097 Halle

Sponsor

Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg,
vertreten durch den Kanzler, endvertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät,
vertreten durch den LKP Dr. med. Lilit Flöther

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	3
Tabellenverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	5
Studien-Synopse	6
1 Allgemeine Studieninformationen	11
1.1 Hintergrund, Rationale und Ziele der Studie	11
1.2 Prüfzentrum	13
1.3 Behandlungsdauer, Applikation und Dosis der Studienintervention.....	13
2 Methoden.....	15
2.1 Methodik der Randomisation	15
2.2 Software	15
2.3 Variablendefinitionen	15
2.3.1 Primärer Endpunkt	15
2.3.2 Sekundäre Endpunkte.....	15
2.4 Statistische Auswertungsverfahren	16
2.5 Protokollabweichungen.....	17
3 Patientenfluss	17
3.1 Studienzeitraum und Patienteneinschluss.....	17
3.2 Randomisation.....	18
3.3 Verblindung / Entblindung	18
3.4 Abbrüche / Drop-out / Protokollverletzer	18
3.5 Analysepopulationen / auswertbare Patienten	20
3.6 Flussdiagramm	22
4 Basisdaten	23
5 Wirksamkeitsanalysen	31
5.1 Primäre Analysen	31
5.2 Analysen sekundärer Endpunkte	34
5.3 Analysen zur Therapie-/Studien-Compliance	87
6 Sicherheitsanalysen	94
6.1 Unerwünschte Ereignisse	94
6.2 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	97
6.3 Tod	97
7 Zusammenfassung und Diskussion	98
8 Unterschriften	102
ANHANG	103
9 Literatur und relevante Dokumente	103
10 Tabellen	104
10.1 Unerwünschte Ereignisse	104
11 Datenanlistungen.....	109
11.1 Patientenfluss	109
11.2 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	116

Abbildungsverzeichnis

Abb. 3.1	Flussdiagramm	22
Abb. 5.1	Schmerzstärke NRS in Ruhe am Tag 3 nach OP, ITT n=80	32
Abb. 5.2	Schmerzstärke NRS in Ruhe am Tag 3 nach OP, PP n=61	32
Abb. 5.3	Schmerzstärke NRS in Ruhe Tag 1, 2 und 3 nach OP, ITT n=80	36
Abb. 5.4	Schmerzstärke NRS unter Belastung Tag 1, 2 und 3 nach OP, ITT n=80	38
Abb. 5.5	Mobilisierbarkeit: KSS Knee Score, ITT n=80.....	42
Abb. 5.6	Mobilisierbarkeit: KSS Function Score, ITT n=80	45
Abb. 5.7	Mobilisierbarkeit: Forgotten Joint Score FJS, ITT n=80.....	48
Abb. 5.8	Schmerzchronifizierung: Schmerzstärke NRS in Ruhe, ITT n=80.....	53
Abb. 5.9	Schmerzchronifizierung: Schmerzstärke NRS unter Belastung, ITT n=80.....	58
Abb. 5.10	SF-12 – Körperliche Skalenwerte, ITT n=80.....	69
Abb. 5.11	SF-12 – Psychische Skalenwerte, ITT n=80.....	72
Abb. 5.12	Leukozyten, ITT n=80	78
Abb. 5.13	CRP, ITT n=80	80
Abb. 5.14	Procalcitonin, ITT n=80	82
Abb. 5.15	IL-6, ITT n=80.....	84
Abb. 5.16	Dauer des stationären Aufenthaltes nach OP, ITT n=80	86

Tabellenverzeichnis

Tab. 3.1	Rekrutierung und Studiendauer	17
Tab. 3.2	Gründe für Studienende, randomisiert n=84	18
Tab. 3.3	Gründe für Therapieende, Safety n=80	19
Tab. 3.4	Studientherapie protokollentsprechend an Tag 1, 2 und 3 postoperativ, Safety n=80	20
Tab. 3.5	Studientherapie protokollentsprechend (ohne Berücksichtigung der OP), Safety n=80	20
Tab. 3.6	Randomisierte (n=84) und ausgewertete Patienten	20
Tab. 4.1	Geschlecht, ITT n=80.....	23
Tab. 4.2	Alter, ITT n=80	23
Tab. 4.3	Körpergewicht, ITT n=80.....	24
Tab. 4.4	Körpergröße, ITT n=80.....	24
Tab. 4.5	BMI, ITT n=80.....	24
Tab. 4.6	Schmerzstärke NRS in Ruhe, ITT n=80.....	25
Tab. 4.7	Schmerzstärke NRS unter Belastung, ITT n=80.....	25
Tab. 4.8	KSS Knee Score, ITT n=80.....	25
Tab. 4.9	KSS Function Score, ITT n=80	26
Tab. 4.10	SF-12 – Körperlicher Skalenwert, ITT n=80.....	26
Tab. 4.11	SF-12 – Psychischer Skalenwert, ITT n=80.....	26
Tab. 4.12	Hämoglobin, ITT n=80.....	27
Tab. 4.13	Hämatokrit, ITT n=80	27
Tab. 4.14	Thrombozyten, ITT n=80.....	27
Tab. 4.15	Leukozyten, ITT n=80	28
Tab. 4.16	Erythrozyten, ITT n=80.....	28
Tab. 4.17	MCV, ITT n=80	28
Tab. 4.18	MCH, ITT n=80.....	29
Tab. 4.19	MCHC, ITT n=80	29
Tab. 4.20	CRP, ITT n=80	29
Tab. 4.21	Procalcitonin, ITT n=80	30
Tab. 4.22	IL-6, ITT n=80.....	30
Tab. 5.1	Schmerzstärke NRS in Ruhe am Tag 3 nach OP.....	31
Tab. 5.2	Schmerzstärke NRS in Ruhe am Tag 3 nach OP: confirmatorische ITT-Analyse sowie zusätzliche PP-Analyse	33
Tab. 5.3	Schmerzstärke NRS in Ruhe am Tag 3 nach OP: ungeplante zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit Adjustierung nach Baseline-Schmerzstärke NRS in Ruhe	33
Tab. 5.4	Schmerzstärke NRS in Ruhe, ITT n=80.....	35
Tab. 5.5	Schmerzstärke NRS in Ruhe Tag 1, 2 und 3 nach OP, Mittelwertdifferenzen mit 95%-CI, ITT n=80.....	36

Tab. 5.6	Schmerzstärke NRS unter Belastung, ITT n=80.....	37
Tab. 5.7	Schmerzstärke NRS unter Belastung Tag 1, 2 und 3 nach OP, Mittelwertdifferenzen mit 95%-CI, ITT n=80.....	39
Tab. 5.8	Patientenzufriedenheit am Ende des stationären Aufenthaltes, ITT n=80	39
Tab. 5.9	Mobilisierbarkeit: KSS Knee Score (0-100), ITT n=80	41
Tab. 5.10	Mobilisierbarkeit: KSS Knee Score, Mittelwertdifferenzen mit 95%-CI, ITT n=80	43
Tab. 5.11	Mobilisierbarkeit: KSS Function Score (0-100), ITT n=80	44
Tab. 5.12	Mobilisierbarkeit: KSS Function Score, Mittelwertdifferenzen mit 95%-CI, ITT n=80.....	46
Tab. 5.13	Mobilisierbarkeit: Forgotten Joint Score FJS (0-100), ITT n=80	47
Tab. 5.14	Mobilisierbarkeit: Forgotten Joint Score FJS, Mittelwertdifferenzen mit 95%-CI, ITT n=80	49
Tab. 5.15	Schmerzchronifizierung: Schmerzstärke NRS in Ruhe, ITT n=80.....	50
Tab. 5.16	Schmerzchronifizierung: Schmerzstärke NRS in Ruhe, Mittelwertdifferenzen mit 95%-CI, ITT n=80	54
Tab. 5.17	Schmerzchronifizierung: Schmerzstärke NRS unter Belastung, ITT n=80.....	56
Tab. 5.18	Schmerzchronifizierung: Schmerzstärke NRS unter Belastung, Mittelwertdifferenzen mit 95%-CI, ITT n=80.....	59
Tab. 5.19	Analgetikabedarf: zusätzliche Analgetika, ITT n=80	61
Tab. 5.20	Analgetikabedarf: fortgesetzte Schmerztherapie nach Krankenhaus-Entlassung, ITT n=80	66
Tab. 5.21	Analgetikabedarf (zusammengefaßt): zusätzliche Analgetika (mindestens 1x), ITT n=80	67
Tab. 5.22	SF-12 – Körperliche Skalenwerte, ITT n=80	68
Tab. 5.23	SF-12 – Körperliche Skalenwerte, Mittelwertdifferenzen mit 95%-CI, ITT n=80	70
Tab. 5.24	SF-12 – Psychische Skalenwerte, ITT n=80	71
Tab. 5.25	SF-12 – Psychische Skalenwerte, Mittelwertdifferenzen mit 95%-CI, ITT n=80	73
Tab. 5.26	Leukozyten, ITT n=80	74
Tab. 5.27	CRP, ITT n=80	75
Tab. 5.28	Procalcitonin, ITT n=80	76
Tab. 5.29	IL-6, ITT n=80.....	77
Tab. 5.30	Leukozyten, geometrische Mittelwertverhältnisse GMR mit 95%-CI, ITT n=80	79
Tab. 5.31	CRP, geometrische Mittelwertverhältnisse GMR mit 95%-CI, ITT n=80	81
Tab. 5.32	Procalcitonin, geometrische Mittelwertverhältnisse GMR mit 95%-CI, ITT n=80	83
Tab. 5.33	IL-6, geometrische Mittelwertverhältnisse GMR mit 95%-CI, ITT n=80.....	85
Tab. 5.34	Dauer des stationären Aufenthaltes nach OP, ITT n=80	86
Tab. 5.35	Dauer des stationären Aufenthaltes nach OP, Mittelwertdifferenzen mit 95%-CI, ITT n=80	86
Tab. 5.36	Studientherapie am OP-Tag praeoperativ (Gruppe R), Safety/ITT n=26	87
Tab. 5.37	Operation, Safety/ITT n=80.....	87
Tab. 5.38	Studientherapie am OP-Tag perioperativ (Gruppe LO und Gruppe LZ), Safety/ITT n=54	87
Tab. 5.39	Studientherapie am OP-Tag postoperativ (Gruppe LO und Gruppe LZ), Safety/ITT n=54	88
Tab. 5.40	Studientherapie postoperativ: Oxycodon retard (Gruppe LO)	88
Tab. 5.41	Studientherapie postoperativ: Oxycodon akut (Gruppe LO)	89
Tab. 5.42	Studientherapie postoperativ: Zalviso/Sufentanil (Gruppe LZ)	91
Tab. 5.43	Studientherapie postoperativ: Ropivacain (Gruppe R)	92
Tab. 6.1	AEs nach SOC, Safety n=80.....	94
Tab. 6.2	AEs nach SOC, PT und Grad, Safety n=80	95
Tab. 10.1	AEs nach SOC, PT, Grad und Kausalität, Safety n=80	104
Tab. 11.1	Kriterien zur Bestimmung der Auswertungskollektive, Safety/ITT n=80	109
Tab. 11.2	Therapieende, Safety/ITT n=80	111
Tab. 11.3	Studienende, randomisiert n=85	114
Tab. 11.4	SAEs (MedDRA-Version 26.1 EN), Safety n=80	116

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse Event, unerwünschtes Ereignis
BMI	Body Mass Index
CI	Confidence Interval, Konfidenzintervall
CRF	Case Report Forms, Prüfbogen
E-/A-	Einschluss-/Ausschluss-
F	Female, weiblich
FJS	Forgotten Joint Score
GM	Geometric Mean, geometrisches Mittel
GMR	Geometric Mean Ratio, geometrisches Mittelwertverhältnis
ITT	Intention-To-Treat
KH	Krankenhaus
KSS	Knee Society Score
LLT	Lowest Level Term, Begriff niedrigster Ebene
LO	Lokalinfiltration + Oxycodon
LZ	Lokalinfiltration + Zalviso
M	Male, männlich
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities, Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
Min	Minimum
N	Anzahl
NMISS	Anzahl fehlender Werte
NRS	Numerische Rating-Skala
PCT	Procalcitonin
PP	Per-Protocol
PT	Preferred Term, bevorzugter Begriff
Q1	unteres Quartil
Q3	oberes Quartil
R	Regionalanästhesie
SAE	Serious Adverse Event, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SAP	Statistischer Analyseplan
SF-12	Short Form-12 Health Survey, Fragebogen zum Gesundheitszustand
SOC	System Organ Class, Systemorganklasse
STD	Standardabweichung

Studien-Synopse

Titel der Studie:	Eine randomisierte, offene dreiarmlige Vergleichsstudie bestehender moderner Verfahren der postoperativen Schmerztherapie bei Patienten mit Knieendoprothesen
Kurzbezeichnung der Studie:	SchmerzKEP
Indikation:	Postoperative Schmerztherapie nach Implantation einer Knieendoprothese
Primäres Ziel der Studie:	Prüfung des Einflusses der Interventionen auf die Schmerzstärke an Tag drei postoperativ
Sekundäre Ziele der Studie:	Untersuchung des Einflusses der Interventionen auf die Schmerzstärke an den 1. und 2. postoperativen Tagen, die Patientenzufriedenheit, die Mobilisierbarkeit, Schmerzchronifizierung und den Analgetikabedarf nach 3, 6 und 12 Monaten. Weiterhin sollen die Lebensqualität, Entzündungsparameter und die Dauer des stationären Aufenthaltes untersucht werden.
Studiendesign:	Monozentrische randomisierte, offene, dreiarmlige Parallelgruppen Phase IV-Studie

<p>Studienpopulation; E-/A-Kriterien:</p>	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Alter: ab 18 Jahre• unilaterale Knieendoprothese• American Society of Anesthesiologists (ASA-Score) 1 - 3• unterschriebene Einwilligungserklärung <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• andere Kunstgelenke an der unteren Extremität mit NRS > 4• Patienten nach stattgehabter Wirbelsäulen-OP• entzündliche Darmerkrankungen• dauerhafte Einnahme von Opioiden WHO Stufe III (länger als 6 Wochen vor der geplanten Operation)• klinisch relevantes obstruktives Schlafapnoe-Syndrom• Störungen der Knochenmarkfunktion (z. B. nach Zytostatikabehandlung) oder Erkrankungen des hämatopoetischen Systems• genetisch bedingter Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel• akute intermittierende hepatische Porphyrie• schwerwiegende Beeinträchtigung der Lungenfunktion, klinisch relevante COPD, Cor pulmonale• schweres Bronchialasthma, schwere Gerinnungsstörungen oder andere Kontraindikationen, die gegen die Anlage einer peripheren Nervenblockade sprechen• aktive peptische Ulzera oder gastrointestinale (GI) Blutungen• Allergien oder Unverträglichkeiten gegen Sufentanil und Oxycodon• Allergien oder Überempfindlichkeiten gegen Lokalnarkotika vom Amidtyp• Allergien oder Überempfindlichkeiten gegen die Wirkstoffe von Parecoxib und Metamizol• Allergie, Unverträglichkeit gegen Adrenalin• schwerwiegende Hypotonien, Arrhythmien und Bradykardieneigung• Dekompensierte oder nicht ausreichend therapierte
---	---

	<p>Herzinsuffizienz (NYHA III bis IV), klinisch neu gesicherte koronare Herzkrankheit in den letzten 6 Monaten bzw. periphere arterielle Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskuläre Ereignisse in den letzten 6 Monaten</p> <ul style="list-style-type: none"> • schwerwiegende Prostatahyperplasie und Gallenwegserkrankungen • Infektion an der Einstichstelle für die Regionalanästhesie • Leberzirrhose Child-Pugh Grad B und C • GFR < 30 • schwangere oder stillende Patientinnen • gebärfähige Frauen ohne Kontrazeption (Pearl Index <1); andere Verhütungsmittel wie z.B. natürliche Verhütung wird nicht als ausreichende Kontrazeption angesehen. • Ablehnung einer Punktion durch den Patienten • nicht einwilligungsfähige Patienten • Teilnahme an einer anderen Arzneimittel-Studie • Personen, die in einem Abhängigkeits- oder Beschäftigungsverhältnis zum Sponsor oder Prüfer stehen
Patientenzahl:	Geplant: 120 (40 Patienten pro Studienarm); tatsächlich: 85
Studienintervention/-therapie:	<p><u>1. Studienarm: Lokalinfiltration + Oxycodon (LO)</u></p> <p>Nach Einsatz der Prothese und vor Verschluss der Wunde erhalten die Patienten eine Lokalinfiltration in die Kniegelenkscapsel. Aus einer Mischung von 300mg Ropivacain und 0,75mg Adrenalin (150ml) werden 80ml in die dorsale und 70 ml in die ventrale Kapsel infiltriert. Bei Narkoseausleitung erhalten die Patienten unter Beachtung der Kontraindikationen 40mg Parecoxib oder 1g Metamizol als Kurzinfusion. Postoperativ im Laufe erhalten die Patienten, ergänzend zur intraoperativen LA-Infiltration zur Schmerztherapie, das folgende Oxycodonschema:</p> <p>Basisanalgesie 2 x tgl. 10 oder 20mg Oxycodon, bei NRS \geq4 zusätzlich Oxygesic akut 5 mg oder 10 mg p.o. maximal 4x/Tag, max. alle 4-6 h</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei Basisanalgesie mit Oxycodon ret. 10 mg \rightarrow 5 mg Oxygesic akut • bei Basisanalgesie mit Oxycodon ret. 20 mg \rightarrow 10 mg

	<p>Oxygesic akut</p> <p><u>2. Studienarm: Lokalinfiltration + Zalviso (LZ)</u></p> <p>Die Patienten erhalten nach Einsatz der Prothese und vor Verschluss der Wunde eine Lokalinfiltration in die Kniegelenkscapsel. Aus einer Mischung von 300mg Ropivacain und 0,75mg Adrenalin (150ml) werden 80ml in die dorsale und 70 ml in die ventrale Capsel infiltriert. Bei Narkoseausleitung erhalten die Patienten unter Beachtung der Kontraindikationen 40mg Parecoxib oder 1g Metamizol als Kurzinfusion. Postoperativ erhalten die Patienten im AWR zusätzlich zur intraoperativen LA-Infiltration sublinguales Sufentanil-PCA-System (Zalviso).</p> <p><u>3. Studienarm: Regionalanästhesie (R)</u></p> <p>Die Patienten erhalten vor Operationsbeginn einen N. femoralis Katheter und eine Blockade des N. ischiadicus in Form einer einmaligen Injektion eines langwirksamen Lokalanästhetikums (Femoralkatheter: 20 ml Ropivacain 0,2%; Ischiadikusblock: 10 ml Ropivacain 0,75%). Postoperativ wird der Femoralkatheter mit 6-10 mg pro Stunde Ropivacain bestückt. Bedarfsadaptierte Bolusgabe 5 ml (10 mg) mit einem Sperrintervall 30 min ist zur Behandlung von Schmerzspitzen durch den Patienten möglich.</p>
Primärer Endpunkt:	Schmerzstärke (NRS) am 3. postoperativen Tag
Sekundäre Endpunkte:	<ul style="list-style-type: none"> • Schmerzstärke (NRS 0-10) an den 1. und 2. postoperativen Tagen • Patientenzufriedenheit mittels für die Studie erstellten Fragebogen • Mobilisierbarkeit (Forgotten Joint Score (FJS), Knee Society Score) • Schmerzchronifizierung (NRS 0-10, Analgetikabedarf) • Lebensqualität (SF 12 – Fragebogen) • Inflammation (Entzündungsparameter BB, CRP, PCT, IL-6, klin. Untersuchung) • KH-Liegedauer (in Tagen)

Biometrie:	Das primäre Zielkriterium Schmerzstärke am dritten postoperativen Tag wird mittels zweier zweiseitiger t-Tests (Regional vs. Zalviso und Standard vs. Zalviso) auf Überlegenheit getestet. Dazu werden die mittleren Schmerzstärken (NRS 0-10) inklusive entsprechender 95% Konfidenzintervalle sowie Median und IQR für jede Behandlungsgruppe angegeben. Sekundäre metrische Variablen werden deskriptiv analysiert, kategoriale Variablen werden mittels absoluter und relativer Häufigkeiten beschrieben.
Studienzeitraum:	<u>Patientenbezogen:</u> Dauer der Therapie im Rahmen der Studie max. 5 Tage + Nachbeobachtungsdauer 12 Monate nach OP <u>Studienbezogen:</u> First patient in: 24.2.2020; Last patient in: 30.6.2022; Rekrutierungsdauer: 28 Monate für 85 Patienten (geplant 18 Monate für 120 Patienten); Last patient out: 22.5.2023

1 Allgemeine Studieninformationen

1.1 Hintergrund, Rationale und Ziele der Studie

Dieses Dokument beschreibt das Vorgehen und die Ergebnisse bei der statistischen Auswertung der SchmerzKEP-Studie ("Eine randomisierte, offene dreiarmlige Vergleichsstudie bestehender moderner Verfahren der postoperativen Schmerztherapie bei Patienten mit Knieendoprothesen"). Alle Analysen basieren auf den in den Statistik-Kapiteln des Prüfplanes fixierten Festlegungen.

Als Referenzdokumente dienen

- der Prüfplan vom 25.03.2021, Version V03F [1],
- die Layoutvorlage für den eCRF vom 12.7.2021, Version V03F [2],
- der Statistische Analyseplan vom 13.12.2023, Version V01F [3].

Datengrundlage ist der finale Datenexport aus der Datenbank vom 15.5.2024.

Bei dieser Studie handelte es sich um eine monozentrische, prospektive, randomisierte, offene, dreiarmlige Parallelgruppen-Phase-IV-Studie zur postoperativen Schmerztherapie bei Patienten mit Knieendoprothesen. Die genauen Ein- und Ausschlusskriterien wurden im Prüfplanabschnitt 4 beschrieben [1]. Es war geplant, insgesamt 120 Patienten einzuschließen und jeweils einem der drei folgenden Studienarme im Verhältnis 1:1:1 (40 Patienten pro Studienarm) randomisiert zuzuordnen:

1. Gruppe LO (Lokalinfiltration + Oxycodon)
2. Gruppe LZ (Lokalinfiltration + Zalviso)
3. Gruppe R (Regionalanästhesie)

Im Rahmen dieser Studie sollte als primäres Ziel der Einfluss von drei etablierten Verfahren der postoperativen Schmerztherapie auf die Schmerzstärke postoperativ nach dem Einsatz einer Knieendoprothese geprüft werden. Hierzu wurden die postoperativen Schmerzen am 3. postoperativen Tag in Ruhe und unter Belastung gemessen. Die postoperative Analgesie wurde mit Hilfe einer numerischen Ratingskala (NRS) evaluiert. Die Schmerzintensität wird hierbei durch den Betroffenen anhand einer numerischen Skala von 0 (kein Schmerz) bis 10 (maximal vorstellbarer Schmerz) selbst eingeschätzt. Dieses Messinstrument wird in den letzten S3-Leitlinien [4] als Routineverfahren für die postoperative Phase empfohlen. Details zur Studienrationale können dem Prüfplan [1] Abschnitt 1 entnommen werden.

Die sekundären Studienziele waren die Untersuchung des Einflusses der Interventionen auf Schmerzstärke an den Tagen eins und zwei postoperativ, Patientenzufriedenheit, Mobilisierbarkeit, Schmerzchronifizierung und Analgetikabedarf. Weiterhin sollten die

Lebensqualität, Entzündungsparameter und die Dauer des stationären Aufenthaltes analysiert werden.

Die postoperativen Schmerzen (NRS) am 1. und 2. postoperativen Tag wurden, wie am 3. postoperativen Tag, mit Hilfe einer numerischen Ratingskala (NRS) untersucht.

Zur Ermittlung der Patientenzufriedenheit sollten die Patienten am Ende des stationären Aufenthaltes ein globales Zufriedenheitsurteil abgeben, in dem acht Fragen zur allgemeinen Zufriedenheit mit der Schmerztherapie und dem Behandlungsteam beantwortet werden.

Die Mobilisierbarkeit wurde anhand des Forgotten Joint Score (FJS) sowie des Knee Society Rating bewertet. Der FJS wird mittels Fragebogen erhoben und dient zur Überprüfung der Wahrnehmung des Kunstgelenkes durch den Patienten im täglichen Leben. Beim Knee Society Clinical Rating System handelt es sich um ein international anerkanntes Bewertungssystem mit dem Ziel, das Kniegelenk zum einen in seinen qualitativ bzw. quantitativ messbaren Eigenschaften zu erfassen und zum anderen auf die funktionellen Aspekte im täglichen Leben des Patienten einzugehen. Der erste Teil des Bewertungssystems ist der Knee Score, bei dem maximal 100 Punkte zu erreichen sind. Er erfasst die Kriterien Schmerz, Bewegungsumfang sowie die Stabilität des Knies. Der zweite Teil ist der Function Score, welcher die Gehstrecke und das Verhalten der Patienten beim Treppensteigen evaluiert.

Die Lebensqualität wurde anhand des SF-12-Fragebogens ermittelt. Der SF-12 ist ein Instrument, das die gesundheitsbezogene Lebensqualität erfassen und messen kann. Der Fragebogen wird krankheitsübergreifend eingesetzt und hat sich zu einem Standardwerkzeug in der Evaluation der Lebensqualität etabliert. Eine positive Änderung der Werte spiegelt eine Verbesserung des Gesundheitszustands wider, wohingegen eine negative Veränderung eine Verschlechterung anzeigt.

Mögliche systemische Entzündungsreaktionen sollten durch die Bestimmung der Entzündungsparameter BB, CRP, PCT, IL-6 zusammen mit der Abnahme des Routinelabors untersucht werden. Eine lokale Wundkontrolle wurde durch Tastuntersuchung des Kniegelenkes durchgeführt.

Zur Schmerzchronifizierung wurden im Rahmen der regulären Termine der Nachbetreuung der Patienten durch die operierende Fachabteilung die Schmerzstärke mittels NRS sowie der Analgetikabedarf erfasst. Hierzu wurde besonderes Augenmerk auf den Vergleich zusätzlicher Analgetika gelegt, die parallel oder nach Abschluss der Behandlungsphase im Krankenhaus appliziert wurden. Wichtig war zudem der Anteil an Patienten, der mit einer fortgesetzten Schmerztherapie (Erfassung Opiode getrennt von Nicht-Opioid-Analgetika) aus dem Krankenhaus entlassen werden musste, bzw. zum Zeitpunkt Nachbefragung noch Analgetika benötigte.

Obstipation (Stuhlfrequenz von <3x/Woche) und Nachtschlaf (mittels 3er Rating Skala: guter Nachtschlaf, mäßiger Nachtschlaf, schlechter Nachtschlaf) waren während des gesamten stationären Aufenthalt mittels Patiententagebuch durch den Patienten selbst zu erfassen.

Zur Evaluierung der Sicherheit der drei Interventionsschemata sollten systematisch alle unerwünschten Ereignisse erhoben werden. Für jedes beobachtete Ereignis waren die Dauer und Schwere der Symptomatik, sowie eine Bewertung des Zusammenhangs mit dem angewendeten Schmerztherapieverfahren zu dokumentieren.

1.2 Prüfzentrum

Universitätsklinikum Halle (Saale)
Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
Ernst-Grube-Str. 40
06120 Halle (Saale)

1.3 Behandlungsdauer, Applikation und Dosis der Studienintervention

Patientenbezogen dauerte die Therapie regulär maximal 5 Tage. Nach der Operation war eine Nachbeobachtungsdauer von 12 Monaten vorgesehen. Folgende Behandlung war in den drei Studienarmen geplant:

Gruppe LO (Lokalinfiltration + Oxycodon)

Nach Einsatz der Prothese und vor Verschluss der Wunde sollten die Patienten eine Lokalinfiltration in die Kniegelenkscapsel erhalten. Aus einer Mischung von 300 mg Ropivacain und 0.75 mg Adrenalin (150 ml) waren 80 ml in die dorsale und 70 ml in die ventrale Capsel zu infiltrieren. Bei Narkoseausleitung sollten die Patienten unter Beachtung der Kontraindikationen 40 mg Parecoxib oder 1 g Metamizol als Kurzinfusion erhalten. Postoperativ sollten die Patienten, ergänzend zur intraoperativen LA-Infiltration zur Schmerztherapie, nach folgendem Oxycodonschema behandelt werden:

Basisanalgesie 2 x tgl. 10 oder 20 mg Oxycodon, bei NRS ≥ 4 zusätzlich Oxygesic akut 5 mg oder 10 mg p.o. maximal 4x/Tag, max. alle 4-6 h

- bei Basisanalgesie mit Oxycodon ret. 10 mg \rightarrow 5 mg Oxygesic akut
- bei Basisanalgesie mit Oxycodon ret. 20 mg \rightarrow 10 mg Oxygesic akut

Gruppe LZ (Lokalinfiltration + Zalviso)

Die Patienten sollten nach Einsatz der Prothese und vor Verschluss der Wunde eine Lokalinfiltration in die Kniegelenkscapsel erhalten. Aus einer Mischung von 300 mg Ropivacain und 0.75 mg Adrenalin (150ml) waren 80ml in die dorsale und 70 ml in die ventrale Capsel zu infiltrieren. Bei Narkoseausleitung sollten die Patienten unter Beachtung der Kontraindikationen 40 mg Parecoxib oder 1 g Metamizol als Kurzinfusion erhalten.

Postoperativ sollten die Patienten im AWR zusätzlich zur intraoperativen LA-Infiltration sublinguales Sufentanil-PCA-System (Zalviso) erhalten.

Gruppe R (Regionalanästhesie)

Die Patienten sollten vor Operationsbeginn einen N. femoralis Katheter und eine Blockade des N. ischiadicus in Form einer einmaligen Injektion eines langwirksamen Lokalanästhetikums (Femoraliskatheter: 20 ml Ropivacain 0.2%; Ischiadikusblock: 10 ml Ropivacain 0.75%) erhalten. Postoperativ war der Femoralkatheter mit 6-10 mg pro Stunde Ropivacain zu bestücken. Bedarfsadaptierte Bolusgabe 5 ml (10 mg) mit einem Sperrintervall 30 min war zur Behandlung von Schmerzspitzen durch den Patienten möglich.

Weitere Details zur Behandlung sind im Prüfplan [1] Abschnitt 6 zu finden.

2 Methoden

Die statistischen Methoden wurden im Statistischen Analyseplan SAP [3] beschrieben.

2.1 Methodik der Randomisation

Unter Verwendung der SAS-Prozedur PROC PLAN wurde eine Randomisationsliste aus permutierten Blöcken (mit Blocklänge 12) erstellt. Die drei Studienarme (LO, LZ und R) wurden im Verhältnis 1:1:1 zugeordnet. Die Randomisierung wurde online mit der Software secuTrial® durchgeführt.

2.2 Software

Für die statistische Auswertung wurde SAS 9.4 (Englisch) verwendet.

2.3 Variablendefinitionen

2.3.1 Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt war die Schmerzstärke an Tag 3 postoperativ gemessen auf der metrischen Ratingskala (NRS) in Ruhe.

2.3.2 Sekundäre Endpunkte

Sekundäre Endpunkte waren

- Schmerzstärke (NRS 0-10) an Tag 3 postoperativ unter Belastung und an den Tagen eins und zwei postoperativ in Ruhe und unter Belastung
- Patientenzufriedenheit: ermittelt anhand eines Fragebogens mit 8 Fragen am Ende des stationären Aufenthaltes, wobei jeweils die beiden mittleren Antwortmöglichkeiten, da in unlogischer Reihenfolge vorgegeben, zusammengefasst wurden
- Mobilisierbarkeit bei Krankenhaus-Entlassung sowie 3, 6 und 12 Monate nach Krankenhaus-Entlassung
 - Knee Society Score: Knee Score und Function Score (jeweils maximal 100) [5]
 - Forgotten Joint Score FJS (0-100)
- Schmerzchronifizierung: Schmerzstärke (NRS 0-10) in Ruhe und unter Belastung 2, 6 und 12h nach OP, Tag 1, 2, 3, 4 und 5 postoperativ, bei Krankenhaus-Entlassung sowie 3, 6 und 12 Monate nach Krankenhaus-Entlassung
- Analgetikabedarf:
 - zusätzliche Analgetika nein|ja, wenn ja: Opioide nein|ja|beides (Opioide und Nicht-Opioide), am OP-Tag und seit der letzten Visite an Tag 1, 2, 3, 4 und 5 postoperativ, bei Krankenhaus-Entlassung sowie 3, 6 und 12 Monate nach Krankenhaus-Entlassung, siehe eCRF [2], S. 12, 15, 18, 20, 23, 24, 27 und 35

- Fortgesetzte Schmerztherapie nach Krankenhaus-Entlassung nein|ja, wenn ja:
 - Opioides nein|ja|beides (Opioides und Nicht-Opioides), siehe eCRF [2], S. 27
- Lebensqualitätsfragebogen SF-12 (Short Form Health Survey): Körperliche und psychische Skalenwerte 3, 6 und 12 Monate nach Krankenhaus-Entlassung
- Entzündungsparameter Leukozyten, CRP, PCT und IL-6 an Tag 1 und 4 postoperativ sowie 3, 6 und 12 Monate nach Krankenhaus-Entlassung
- Dauer des stationären Aufenthaltes nach OP in Tagen: Datum Krankenhaus-Entlassung minus Datum OP

2.4 Statistische Auswertungsverfahren

Die primäre Analyse wurde konfirmatorisch in der Intention-to-treat (ITT)-Population und zusätzlich als Sensitivitätsanalyse in der Per-protocol (PP)-Population durchgeführt. Für den primären Endpunkt, Schmerzstärke in Ruhe 3 Tage nach OP, wurden für die zwei geplanten Vergleiche, Gruppe LZ vs. Gruppe LO und Gruppe LZ vs. Gruppe R, als Effektmaß die Mittelwertdifferenzen (Gruppe LZ minus Gruppe LO und Gruppe LZ minus Gruppe R) berechnet. Mittels zweier zweiseitiger t-Tests wurde auf Überlegenheit getestet. Um insgesamt das Signifikanzniveau von $\alpha=5\%$ einzuhalten, wurde mit Bonferroni-Korrektur für jeden Test das adjustierte Signifikanzniveau von $\alpha=2.5\%$ angewendet. Entsprechend wurden die 95%-Konfidenzintervalle für die beiden Mittelwertdifferenzen adjustiert, d.h. die 97.5%-Konfidenzintervalle angegeben. In einer ungeplanten zusätzlichen Sensitivitätsanalyse wurde nach den Ausgangswerten adjustiert, wofür ein allgemeines lineares Modell mit den Einflussgrößen Gruppe und Schmerzstärke in Ruhe zu Baseline verwendet wurde.

Die sekundären Endpunkte wurden deskriptiv in der ITT-Population ausgewertet. Für Schmerzstärke in Ruhe und unter Belastung, Knee Score, Function Score, Forgotten Joint Score, körperlichen und psychischen SF-12-Skalenwert, Leukozyten, CRP, Procalcitonin, IL-6 und Dauer des stationären Aufenthaltes wurden je Gruppe und ggf. Zeitpunkt Mittelwert mit Standardabweichung und 95%-Konfidenzintervall, Median, Minimum, Maximum, unteres und oberes Quartil berichtet. Die zeitlichen Verläufe wurden in Boxplots grafisch dargestellt. Darüberhinaus wurden die Mittelwertdifferenzen (Gruppe LZ minus Gruppe LO und Gruppe LZ minus Gruppe R und zusätzlich Gruppe R minus Gruppe LO) mit 95%-Konfidenzintervallen je Zeitpunkt berechnet und ebenfalls grafisch dargestellt. Hierzu wurden für Leukozyten, CRP, Procalcitonin und IL-6 die In-transformierten Werte verwendet. Diese Mittelwertdifferenzen wurden rücktransformiert, was die Verhältnisse der geometrischen Mittelwerte (GMR) ergab. Zusätzlich wurden auch die drei Mittelwertdifferenzen mit 95%-Konfidenzintervallen für Schmerzstärke in Ruhe 3 Tage nach OP berechnet. Für die kategorialen Variablen bezüglich Patientenzufriedenheit und Analgetikabedarf wurden absolute und relative Häufigkeiten angegeben.

Die Anzahl fehlender Werte wurde berichtet.

Die Sicherheitsanalysen wurden in der Safety-Population und ebenfalls deskriptiv durchgeführt. Die unerwünschten Ereignisse (AE) wurden mit dem Medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA®) unter Verwendung der englischen Version 26.1 codiert und nach Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und bevorzugtem Begriff (Preferred Term, PT) der MedDRA-Hierarchie zusammengefasst. Die Häufigkeit von AEs je Gruppe wurde insgesamt, nach CTC-Grad und Kausalität ermittelt.

2.5 Protokollabweichungen

Der Patient, bei dem die OP coronabedingt nicht erfolgte, wurde aus der ITT-Population ausgeschlossen.

Bezüglich des primären Endpunkts wurde eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der nach den Ausgangswerten adjustiert wurde.

Für die entsprechenden sekundären Endpunkte und für Schmerzstärke in Ruhe 3 Tage nach OP wurden die Mittelwertdifferenzen mit 95%-Konfidenzintervallen zusätzlich für Gruppe R minus Gruppe LO berechnet, geplant waren nur die Vergleiche von Gruppe LZ mit jeweils einer der beiden anderen Gruppen (siehe Prüfplan [1] Abschnitt 11.2).

Da mehr als $\frac{3}{4}$ der Werte für Schmerzstärke unter Belastung 2, 6 und 12h nach OP fehlten, wurden hierfür keine Mittelwertdifferenzen und keine Konfidenzintervalle ermittelt.

3 Patientenfluss

3.1 Studienzeitraum und Patienteneinschluss

Zwischen Februar 2020 und Juni 2022 wurden 85 Patienten (von geplant 120) im Prüfzentrum eingeschlossen (Tab. 3.1). Die Rekrutierung wurde vorzeitig beendet, da die Prüfmedikation Sufentanil/Zalviso nicht mehr erhältlich war. Der letzte Patient beendete die Studie im Mai 2023.

Tab. 3.1 Rekrutierung und Studiendauer

Rekrutierung und Studiendauer	
First patient in	24FEB2020
Last patient in	30JUN2022
Last patient out	22MAY2023
Rekrutierungsdauer [Monate]	28.2
Studiendauer [Monate]	38.9
Anzahl Patienten registriert	85

3.2 Randomisation

Insgesamt wurden 84 Patienten randomisiert, 28 je Gruppe. Die geplante Anzahl von 120 Patienten (40 je Gruppe) wurde nicht erreicht.

3.3 Verblindung / Entblindung

Da es sich um eine offene Studie handelte, fand keine Verblindung statt.

3.4 Abbrüche / Drop-out / Protokollverletzer

Ein Patient, der zu alt war, schied als Screening failure aus und wurde nicht randomisiert. Ein Patient in Gruppe LO wurde coronabedingt nicht operiert und erhielt auch keine andere Studienintervention. Ein Patient in Gruppe LZ widerrief vor Therapiebeginn seine Einwilligungserklärung. Bei einem Patienten in Gruppe R wurde nachträglich aber vor Therapiebeginn festgestellt, dass das Ausschlusskriterium "stattgehabte Wirbelsäulen-OP" zutraf (Screening failure). Bei einem anderen Patienten in Gruppe R wurde das andere, dringlichere Knie operiert, wo kein Schmerzkatheter angelegt worden war (Screening failure).

Tab. 3.2 Gründe für Studienende, randomisiert n=84

Studienende und Gründe für nichtreguläres Studienende		Gruppe LO n=28		Gruppe LZ n=28		Gruppe R n=28		Total n=84	
		N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Reguläres Studienende*	Nein	8	(29)	5	(18)	9	(32)	22	(26)
	Ja	20	(71)	23	(82)	19	(68)	62	(74)
AE/SAE	Nein	8	(29)	5	(18)	9	(32)	22	(26)
	Ja	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
Eintreten einer Schwangerschaft	Nein	8	(29)	5	(18)	9	(32)	22	(26)
	Ja	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
Lost to Follow-up (Kontaktverlust)	Nein	4	(14)	2	(7)	6	(21)	12	(14)
	Ja	4	(14)	3	(11)	3	(11)	10	(12)
Widerruf der Einwilligungserklärung	Nein	5	(18)	4	(14)	8	(29)	17	(20)
	Ja	3	(11)	1	(4)	1	(4)	5	(6)
Screening Failure	Nein	8	(29)	5	(18)	7	(25)	20	(24)
	Ja	0	(0)	0	(0)	2	(7)	2	(2)
Mangelnde Compliance	Nein	7	(25)	5	(18)	8	(29)	20	(24)
	Ja	1	(4)	0	(0)	1	(4)	2	(2)
Tod	Nein	8	(29)	5	(18)	9	(32)	22	(26)
	Ja	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
Sonstiges	Nein	4	(14)	4	(14)	3	(11)	11	(13)
	Ja	4	(14)	1	(4)	6	(21)	11	(13)

* Reguläres Studienende: 12 Monate nach KH-Entlassung nach Abschluss der letzten Visite

22 (8/5/9) der 84 (28/28/28) randomisierten Patienten (in Gruppe LO/LZ/R) erreichten nicht das reguläre Studienende (12 Monate nach KH-Entlassung nach Abschluss der letzten Visite). Die Gründe dafür waren neben sonstigen Gründen Loss to Follow-up (4/3/3 in Gruppe LO/LZ/R), Widerruf der Einwilligungserklärung (3/1/1), Screening failure (0/0/2) und mangelnde Compliance (1/0/1), siehe Abb. 3.1 und Tab. 3.2. Die Gründe sind detailliert patientenweise in Tab. 11.3 im Anhang aufgelistet.

Das reguläre Therapieende (am 3. postoperativen Tag nach letzter Einnahme) erreichten 34 (in Gruppe LO/LZ/R 10/6/18) der 80 (27/27/26) Patienten, die Studienintervention erhielten, nicht. Die häufigsten Gründe dafür fielen in die Kategorie "Sonstiges" (6/3/16), darunter ragte die Katheterdislokation in 10 Fällen in Gruppe R heraus (siehe die patientenweise Auflistung in Tab. 11.2 im Anhang). Weitere Gründe waren "Einnahme des Präparates beendet, da kein Bedarf mehr" (2/0/2), AE/SAE (1/1/1), mangelnde Wirksamkeit des Präparates im zugeteilten Therapiearm (1/1/1) und aktiver Abbruch des Patienten (0/2/0), siehe Abb. 3.1 und Tab. 3.3.

Tab. 3.3 Gründe für Therapieende, Safety n=80

Therapieende und Gründe für nichtreguläres Therapieende		Gruppe LO n=27		Gruppe LZ n=27		Gruppe R n=26		Total n=80	
		N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Reguläres Therapieende*	Nein	10	(37)	6	(22)	18	(69)	34	(43)
	Ja	17	(63)	21	(78)	8	(31)	46	(58)
Screening failure	Nein	10	(37)	6	(22)	18	(69)	34	(43)
	Ja	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
AE/SAE	Nein	9	(33)	5	(19)	17	(65)	31	(39)
	Ja	1	(4)	1	(4)	1	(4)	3	(4)
Eintreten einer Schwangerschaft	Nein	10	(37)	6	(22)	18	(69)	34	(43)
	Ja	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
Mangelnde Wirksamkeit des Präparates im zugeteilten Therapiearm	Nein	9	(33)	5	(19)	17	(65)	31	(39)
	Ja	1	(4)	1	(4)	1	(4)	3	(4)
Einnahme des Präparates beendet, da kein Bedarf mehr	Nein	8	(30)	6	(22)	16	(62)	30	(38)
	Ja	2	(7)	0	(0)	2	(8)	4	(5)
Aktiver Abbruch des Patienten	Nein	10	(37)	4	(15)	18	(69)	32	(40)
	Ja	0	(0)	2	(7)	0	(0)	2	(3)
Mangelnde Compliance	Nein	10	(37)	6	(22)	18	(69)	34	(43)
	Ja	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
Tod	Nein	10	(37)	6	(22)	18	(69)	34	(43)
	Ja	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
Sonstiges	Nein	4	(15)	3	(11)	2	(8)	9	(11)
	Ja	6	(22)	3	(11)	16	(62)	25	(31)

* Reguläres Therapieende: am 3. postoperativen Tag nach letzter Einnahme

19 (in Gruppe LO/LZ/R 3/4/12) dieser 80 (27/27/26) Patienten wurden nicht bis einschließlich des dritten postoperativen Tages dem Protokoll entsprechend behandelt, siehe Tab. 3.4 und Tab. 3.5.

Tab. 3.4 Studientherapie protokollentsprechend an Tag 1, 2 und 3 postoperativ, Safety n=80

Anzahl Tage postoperativ mit protokollentsprechender Behandlung*	Gruppe LO n=27		Gruppe LZ n=27		Gruppe R n=26		Total n=80	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Missing	.		1	(4)	4	(15)	5	(6)
1	.		2	(7)	4	(15)	6	(8)
2	3	(11)	1	(4)	4	(15)	8	(10)
3	24	(89)	23	(85)	14	(54)	61	(76)
Total	27	(100)	27	(100)	26	(100)	80	(100)

* gemäß Definition im SAP [3] Abschnitt 3

Tab. 3.5 Studientherapie protokollentsprechend (ohne Berücksichtigung der OP), Safety n=80

Studientherapie protokollentsprechend*	Gruppe LO n=27		Gruppe LZ n=27		Gruppe R n=26		Total n=80	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Nein	3	(11)	4	(15)	12	(46)	19	(24)
Ja	24	(89)	23	(85)	14	(54)	61	(76)
Total	27	(100)	27	(100)	26	(100)	80	(100)

* gemäß Definition im SAP [3] Abschnitt 3

3.5 Analysepopulationen / auswertbare Patienten

Tab. 3.6 Randomisierte (n=84) und ausgewertete Patienten

Patienteneinschluss und Auswertungskollektive	Gruppe LO	Gruppe LZ	Gruppe R	Total
	N	N	N	N
Randomisiert	28	28	28	84
Safety	27	27	26	80
ITT	27	27	26	80
PP	24	23	14	61

Die ITT-Population wurde aus den 80 (in Gruppe LO/LZ/R 27/27/26) randomisierten Patienten ohne Screening failure und mit Einwilligung, die operiert wurden, gebildet (Abb. 3.1 und Tab. 3.6). Die Safety-Population bestand aus den 80 (in Gruppe LO/LZ/R 27/27/26) Patienten, die mindestens einmal Prüfmedikation bzw. Studienbehandlung bekommen hatten. Zufälligerweise ergab es sich, dass ITT- und Safety-Population identisch waren.

Die PP-Population enthielt die 61 (in Gruppe LO/LZ/R 24/23/14) Patienten der ITT-Population ohne verletzte Ein-/Ausschlusskriterien, die bis einschließlich des dritten postoperativen Tages dem Protokoll entsprechend behandelt wurden. Letzteres wurde folgendermaßen definiert (im SAP [3] Abschnitt 3):

Für Gruppe LO:

- Operation=Ja und
- perioperativ: Lokalinfiltration in die Kniegelenkshöhle nach Protokoll durchgeführt=Ja und
- postoperativ: Kurzinfusion nach Protokoll=Ja (siehe eCRF [2], Seite 11) und
- Tag 1, 2 und 3 postoperativ: Oxycodon retard und akut eingenommen=Ja, es sei denn der Patient hatte keinen Bedarf oder wegen AE/SAE (siehe eCRF [2], S. 14)

Für Gruppe LZ:

- Operation=Ja und
- perioperativ: Lokalinfiltration in die Kniegelenkshöhle nach Protokoll durchgeführt=Ja und
- postoperativ: Kurzinfusion nach Protokoll=Ja (siehe eCRF [2], S. 11) und
- Tag 1, 2 und 3 postoperativ: Zalviso/Sufentanil eingenommen=Ja, es sei denn der Patient hatte keinen Bedarf oder wegen AE/SAE (siehe eCRF [2], S. 14)

Für Gruppe R:

- praeoperativ: N. femoralis Katheter nach Protokoll = Ja und Blockade N. ischiadicus nach Protokoll=Ja (siehe eCRF [2], S. 11) und
- Operation=Ja und
- Tag 1, 2 und 3 postoperativ: Ropivacain appliziert=Ja, es sei denn der Patient hatte keinen Bedarf oder wegen AE/SAE (siehe eCRF [2], S. 14)

In der ITT-Population kam keine Verletzung von Ein-/Ausschlusskriterien vor. Die konkreten Angaben hierzu sind für jeden Patienten im Einzelnen in Tab. 11.1 im Anhang aufgeführt.

3.6 Flussdiagramm

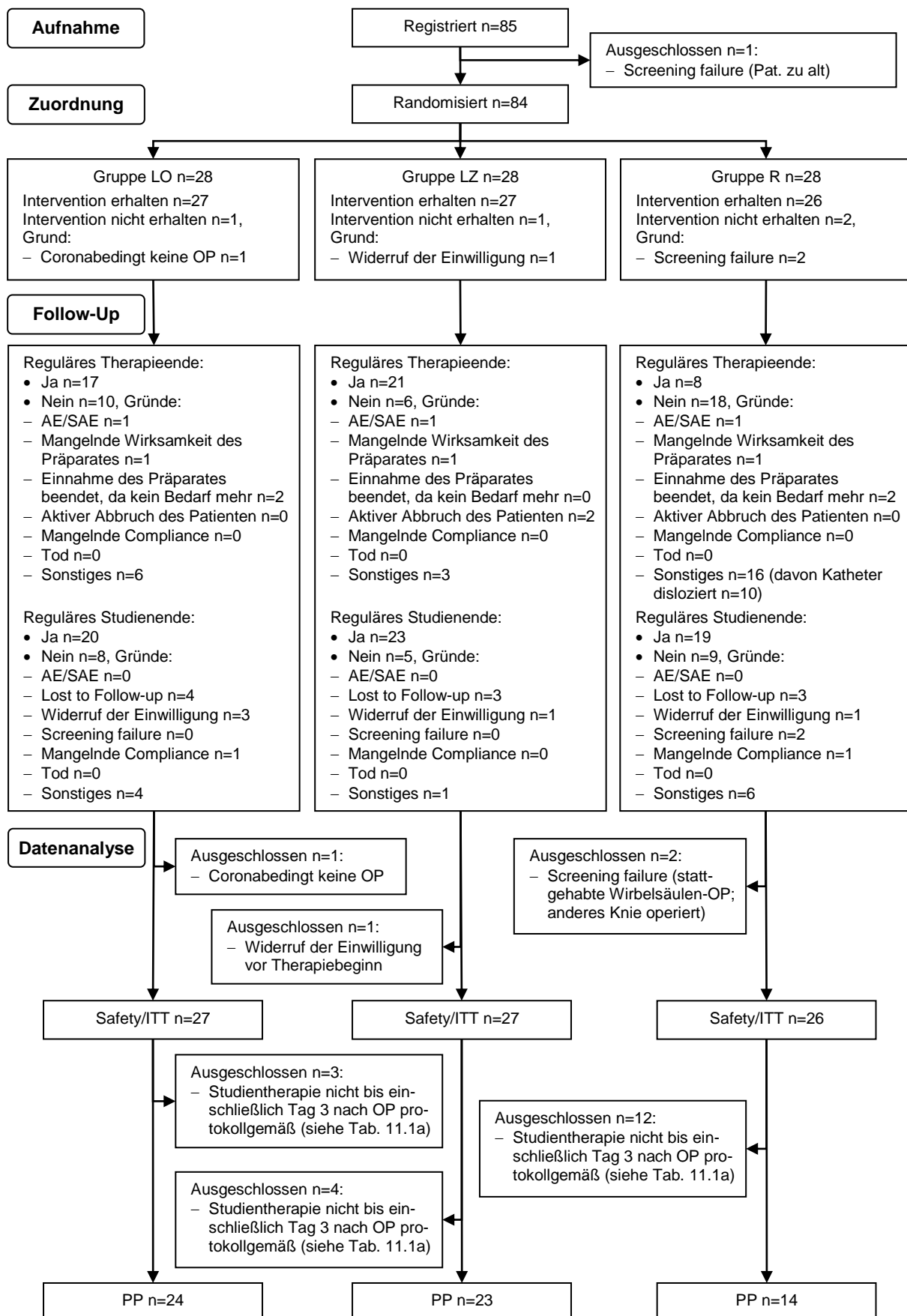


Abb. 3.1 Flussdiagramm

4 Basisdaten

Die ITT-Population, die zufälligerweise mit der Safety-Population identisch war, bestand aus 30 Männern und 50 Frauen im Alter von 38 bis 85 Jahren (Mittelwert \pm STD 65.3 ± 10.5 Jahre). In den Gruppen LO/LZ/R waren es 9/13/8 Männer und 18/14/18 Frauen mit einem Altersdurchschnitt von 65.4 ± 11.9 / 62.6 ± 9.2 / 68.0 ± 9.8 Jahren (Tab. 4.1 und Tab. 4.2).

Die Angaben zu Körpergewicht und Körpergröße können Tab. 4.3 und Tab. 4.4 entnommen werden. Der BMI betrug im Mittel \pm STD 31.5 ± 6.0 kg/m², in den Gruppen LO/LZ/R 32.2 ± 5.5 / 32.9 ± 6.3 / 29.4 ± 5.8 kg/m² (Tab. 4.5).

Die mittlere Schmerzstärke NRS lag in den Gruppen LO/LZ/R in Ruhe bei 3.7 ± 2.9 / 3.3 ± 2.6 / 2.8 ± 2.8 und unter Belastung bei 7.4 ± 2.1 / 7.6 ± 2.5 / 7.5 ± 1.8 (Tab. 4.6 bzw. Tab. 4.7). Der KSS Knee Score konnte bei 39 von 80 Patienten bestimmt werden (Tab. 4.8), der KSS Function Score bei 67 von 80 Patienten. Für letzteren ergab das Mittelwerte \pm STD von 56.5 ± 15.2 / 67.3 ± 13.3 / 58.0 ± 19.1 in den Gruppen LO/LZ/R (Tab. 4.9). Die Skalenwerte des SF-12 waren für 63 von 80 Patienten bestimmbar und betragen im Mittel \pm STD 32.3 ± 8.4 / 32.2 ± 7.5 / 32.4 ± 7.5 für den körperlichen und 48.0 ± 10.9 / 47.8 ± 11.8 / 51.4 ± 9.0 für den psychischen Skalenwert in den Gruppen LO/LZ/R (Tab. 4.10 bzw. Tab. 4.11).

Die Baselineangaben zu Hämoglobin, Hämatokrit, Thrombozyten, Leukozyten, Erythrozyten, MCV, MCH, MCHC, CRP, Procalcitonin und IL-6 sind in Tab. 4.12 bis Tab. 4.22 zusammengefasst.

Tab. 4.1 Geschlecht, ITT n=80

Geschlecht	Gruppe LO n=27		Gruppe LZ n=27		Gruppe R n=26		Total n=80	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Männlich	9	(33)	13	(48)	8	(31)	30	(38)
Weiblich	18	(67)	14	(52)	18	(69)	50	(63)
Total	27	(100)	27	(100)	26	(100)	80	(100)

Tab. 4.2 Alter, ITT n=80

Alter [yr]	Gruppe LO n=27	Gruppe LZ n=27	Gruppe R n=26	Total n=80
N	27	27	26	80
Mean	65.4	62.6	68.0	65.3
STD	11.9	9.2	9.8	10.5
Min	38	40	53	38
Q1	58.0	55.0	60.0	57.5
Median	63.0	63.0	68.0	64.5
Q3	76.0	68.0	77.0	73.5
Max	85	80	83	85

Tab. 4.3 Körpergewicht, ITT n=80

Gewicht [kg]	Gruppe LO n=27	Gruppe LZ n=27	Gruppe R n=26	Total n=80
N	27	27	26	80
Mean	92.4	97.1	85.2	91.7
STD	19.5	19.0	15.9	18.7
Min	62	62	60	60
Q1	80.0	85.0	73.0	80.0
Median	84.0	96.5	81.5	88.5
Q3	105.0	110.0	93.0	103.0
Max	135	140	116	140

Tab. 4.4 Körpergröße, ITT n=80

Größe [cm]	Gruppe LO n=27	Gruppe LZ n=27	Gruppe R n=26	Total n=80
N	27	27	26	80
Mean	169.3	172.3	170.5	170.7
STD	11.1	12.2	8.1	10.6
Min	149	155	156	149
Q1	163.0	164.0	165.0	164.0
Median	170.0	172.0	168.0	170.0
Q3	177.0	184.0	178.0	178.5
Max	190	198	187	198

Tab. 4.5 BMI, ITT n=80

BMI [kg/m ²]	Gruppe LO n=27	Gruppe LZ n=27	Gruppe R n=26	Total n=80
N	27	27	26	80
Mean	32.18	32.85	29.42	31.51
STD	5.52	6.30	5.77	5.99
Min	21.5	25.1	19.4	19.4
Q1	27.68	27.51	25.04	27.53
Median	31.24	31.31	28.34	30.64
Q3	35.08	37.32	32.95	34.59
Max	44.6	47.3	43.3	47.3

Tab. 4.6 Schmerzstärke NRS in Ruhe, ITT n=80

NRS in Ruhe (0-10)	Gruppe LO n=27	Gruppe LZ n=27	Gruppe R n=26	Total n=80
N	26	27	26	79
NMISS	1	0	0	1
Mean	3.7	3.3	2.8	3.3
STD	2.9	2.6	2.8	2.7
Min	0	0	0	0
Q1	1.0	0.0	0.0	0.0
Median	4.0	4.0	2.0	3.0
Q3	6.0	5.0	5.0	5.0
Max	9	8	10	10

Tab. 4.7 Schmerzstärke NRS unter Belastung, ITT n=80

NRS unter Belastung (0-10)	Gruppe LO n=27	Gruppe LZ n=27	Gruppe R n=26	Total n=80
N	24	27	24	75
NMISS	3	0	2	5
Mean	7.4	7.6	7.5	7.5
STD	2.1	2.5	1.8	2.2
Min	2	0	3	0
Q1	6.5	7.0	6.5	7.0
Median	8.0	8.0	8.0	8.0
Q3	9.0	9.0	9.0	9.0
Max	10	10	10	10

Tab. 4.8 KSS Knee Score, ITT n=80

KSS Knee Score	Gruppe LO n=27	Gruppe LZ n=27	Gruppe R n=26	Total n=80
N	12	14	13	39
NMISS	15	13	13	41
Mean	51.3	47.6	45.7	48.1
STD	17.2	14.0	24.0	18.4
Min	23	28	0	0
Q1	41.5	37.0	31.0	37.0
Median	48.0	45.0	48.0	47.0
Q3	58.0	56.0	60.0	58.0
Max	92	79	95	95

Tab. 4.9 KSS Function Score, ITT n=80

KSS Function Score	Gruppe LO n=27	Gruppe LZ n=27	Gruppe R n=26	Total n=80
N	23	24	20	67
NMISS	4	3	6	13
Mean	56.5	67.3	58.0	60.8
STD	15.2	13.3	19.1	16.3
Min	20	50	25	20
Q1	50.0	55.0	47.5	50.0
Median	60.0	70.0	55.0	60.0
Q3	70.0	80.0	70.0	70.0
Max	90	90	100	100

Tab. 4.10 SF-12 – Körperlicher Skalenwert, ITT n=80

SF-12 - Körperlicher Skalenwert	Gruppe LO n=27	Gruppe LZ n=27	Gruppe R n=26	Total n=80
N	22	19	22	63
NMISS	5	8	4	17
Mean	32.3	32.2	32.4	32.3
STD	8.4	7.5	7.5	7.7
Min	19	21	18	18
Q1	26.2	26.6	27.8	26.7
Median	32.2	31.1	30.9	31.2
Q3	37.6	40.0	35.7	37.7
Max	49	43	50	50

Tab. 4.11 SF-12 – Psychischer Skalenwert, ITT n=80

SF-12 - Psychischer Skalenwert	Gruppe LO n=27	Gruppe LZ n=27	Gruppe R n=26	Total n=80
N	22	19	22	63
NMISS	5	8	4	17
Mean	48.0	47.8	51.4	49.1
STD	10.9	11.8	9.0	10.5
Min	26	27	34	26
Q1	41.4	37.5	44.2	41.8
Median	49.0	51.5	51.4	50.6
Q3	56.8	54.9	59.8	58.2
Max	68	65	66	68

Tab. 4.12 Hämoglobin, ITT n=80

Hämoglobin [mmol/l]	Gruppe LO n=27	Gruppe LZ n=27	Gruppe R n=26	Total n=80
N	27	27	26	80
Mean	8.62	8.70	8.57	8.63
STD	0.66	0.68	0.74	0.69
Min	7.2	7.6	6.9	6.9
Q1	8.30	8.00	8.10	8.15
Median	8.60	8.90	8.65	8.70
Q3	9.10	9.20	9.00	9.10
Max	9.8	10.0	10.3	10.3

Tab. 4.13 Hämatokrit, ITT n=80

Hämatokrit [l/l]	Gruppe LO n=27	Gruppe LZ n=27	Gruppe R n=26	Total n=80
N	27	27	26	80
Mean	0.407	0.407	0.402	0.405
STD	0.032	0.030	0.034	0.032
Min	0.34	0.35	0.33	0.33
Q1	0.380	0.390	0.390	0.390
Median	0.410	0.410	0.405	0.410
Q3	0.430	0.430	0.420	0.425
Max	0.46	0.46	0.49	0.49

Tab. 4.14 Thrombozyten, ITT n=80

Thrombozyten [Gpt/l]	Gruppe LO n=27	Gruppe LZ n=27	Gruppe R n=26	Total n=80
N	27	27	26	80
Mean	273.3	275.7	248.8	266.2
STD	55.4	76.9	58.7	64.7
Min	178	126	146	126
Q1	220.0	216.0	216.0	216.5
Median	276.0	274.0	244.0	266.0
Q3	309.0	324.0	278.0	307.0
Max	381	455	432	455

Tab. 4.15 Leukozyten, ITT n=80

Leukozyten [Gpt/l]	Gruppe LO n=27	Gruppe LZ n=27	Gruppe R n=26	Total n=80
N	27	27	26	80
GM	7.15	7.35	6.75	7.08
Mean	7.39	7.61	6.96	7.32
STD	2.03	2.07	1.72	1.94
Min	5.0	4.4	3.7	3.7
Q1	5.70	6.01	5.71	5.95
Median	6.98	7.71	6.76	7.01
Q3	8.38	8.91	8.27	8.39
Max	12.2	13.8	10.7	13.8

Tab. 4.16 Erythrozyten, ITT n=80

Erythrozyten [Tpt/l]	Gruppe LO n=27	Gruppe LZ n=27	Gruppe R n=26	Total n=80
N	27	27	26	80
Mean	4.583	4.658	4.520	4.588
STD	0.390	0.407	0.430	0.408
Min	3.89	3.99	3.47	3.47
Q1	4.330	4.310	4.370	4.345
Median	4.570	4.650	4.545	4.585
Q3	4.950	4.940	4.760	4.870
Max	5.40	5.70	5.27	5.70

Tab. 4.17 MCV, ITT n=80

MCV [fl]	Gruppe LO n=27	Gruppe LZ n=27	Gruppe R n=26	Total n=80
N	27	27	26	80
Mean	88.8	87.6	89.2	88.5
STD	3.7	4.8	4.5	4.4
Min	81	79	82	79
Q1	86.0	84.0	86.0	86.0
Median	90.0	86.0	89.0	88.0
Q3	91.0	90.0	94.0	91.5
Max	99	98	96	99

Tab. 4.18 MCH, ITT n=80

MCH [fmol]	Gruppe LO n=27	Gruppe LZ n=27	Gruppe R n=26	Total n=80
N	27	27	26	80
Mean	1.885	1.874	1.900	1.886
STD	0.098	0.134	0.099	0.111
Min	1.70	1.58	1.74	1.58
Q1	1.800	1.800	1.840	1.810
Median	1.910	1.860	1.885	1.890
Q3	1.960	1.920	1.970	1.955
Max	2.09	2.16	2.07	2.16

Tab. 4.19 MCHC, ITT n=80

MCHC [mmol/l]	Gruppe LO n=27	Gruppe LZ n=27	Gruppe R n=26	Total n=80
N	27	27	26	80
Mean	21.26	21.39	21.35	21.33
STD	0.62	0.80	0.65	0.69
Min	19.4	19.9	19.8	19.4
Q1	21.00	20.90	21.00	21.00
Median	21.30	21.30	21.30	21.30
Q3	21.50	22.00	21.80	21.80
Max	22.8	22.9	22.7	22.9

Tab. 4.20 CRP, ITT n=80

CRP [mg/l]	Gruppe LO n=27	Gruppe LZ n=27	Gruppe R n=26	Total n=80
N	27	27	26	80
GM	2.53	2.42	2.04	2.33
Mean	4.64	4.20	3.38	4.09
STD	8.00	5.57	4.73	6.22
Min	0.6	0.6	0.6	0.6
Q1	1.00	1.10	1.00	1.10
Median	2.60	2.40	1.75	2.35
Q3	4.40	4.80	3.40	4.25
Max	42.2	24.4	23.9	42.2

Tab. 4.21 Procalcitonin, ITT n=80

Procalcitonin [ng/ml]	Gruppe LO n=27	Gruppe LZ n=27	Gruppe R n=26	Total n=80
N	22	22	20	64
NMISS	5	5	6	16
GM	0.031	0.037	0.033	0.033
Mean	0.035	0.041	0.038	0.038
STD	0.022	0.022	0.021	0.021
Min	0.02	0.02	0.02	0.02
Q1	0.020	0.030	0.020	0.020
Median	0.030	0.035	0.030	0.030
Q3	0.040	0.050	0.050	0.045
Max	0.10	0.11	0.08	0.11

Tab. 4.22 IL-6, ITT n=80

IL-6 [pg/ml]	Gruppe LO n=27	Gruppe LZ n=27	Gruppe R n=26	Total n=80
N	23	22	20	65
NMISS	4	5	6	15
GM	3.19	3.70	3.45	3.43
Mean	3.55	4.66	4.25	4.14
STD	1.85	4.03	4.06	3.41
Min	1.5	1.5	1.5	1.5
Q1	2.30	2.10	2.45	2.30
Median	3.20	3.15	3.10	3.10
Q3	4.00	5.30	4.45	4.50
Max	9.2	19.7	20.5	20.5

5 Wirksamkeitsanalysen

Die Wirksamkeitsanalysen wurden in der ITT- und bezüglich des primären Zielkriteriums zusätzlich als Sensitivitätsanalyse in der PP-Population durchgeführt.

5.1 Primäre Analysen

Primärer Endpunkt war die Schmerzstärke NRS in Ruhe an Tag 3 postoperativ. In der ITT-Population mit 80 Patienten (27/27/26 in den Gruppen LO/LZ/R) lag diese im Mittel [95%-Konfidenzintervall] in der Gruppe LO bei 1.6 [0.8,2.5], in der Gruppe LZ bei 2.0 [1.3,2.8] und in der Gruppe R mit einem fehlenden Wert bei 2.1 [1.2,3.0] (Tab. 5.1a und Abb. 5.1a); in der PP-Population mit 61 Patienten (24/23/14 in den Gruppen LO/LZ/R) in der Gruppe LO bei 1.4 [0.8,2.0], in der Gruppe LZ bei 2.1 [1.3,2.9] und in der Gruppe R bei 1.7 [0.4,3.0] (Tab. 5.1b und Abb. 5.2a).

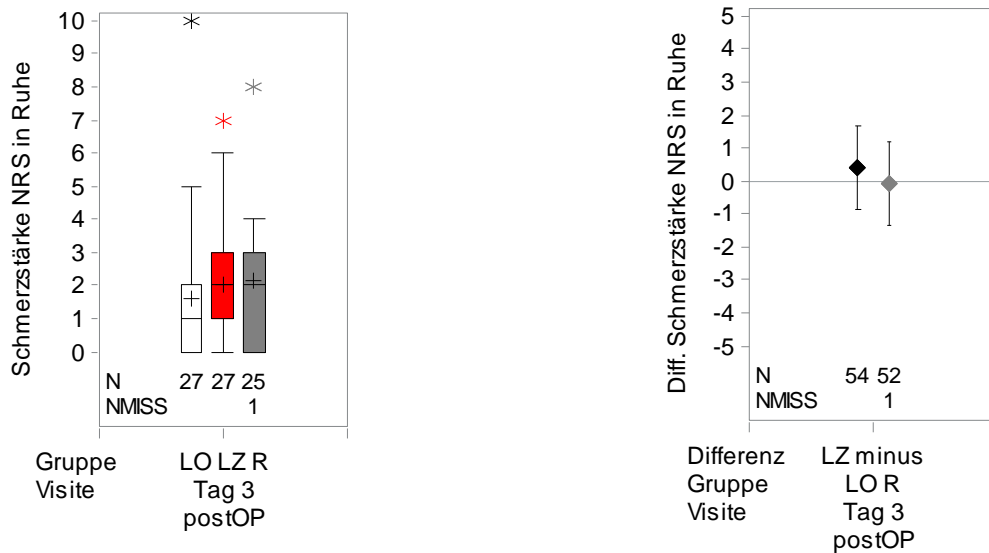
Tab. 5.1 Schmerzstärke NRS in Ruhe am Tag 3 nach OP

a. ITT n=80

NRS in Ruhe (0-10)	Gruppe LO n=27	Gruppe LZ n=27	Gruppe R n=26	Total n=80
N	27	27	25	79
NMISS	0	0	1	1
Mean	1.6	2.0	2.1	1.9
95%-CI	[0.8,2.5]	[1.3,2.8]	[1.2,3.0]	[1.5,2.4]
STD	2.2	1.8	2.1	2.0
Min	0	0	0	0
Q1	0.0	1.0	0.0	0.0
Median	1.0	2.0	2.0	2.0
Q3	2.0	3.0	3.0	3.0
Max	10	7	8	10

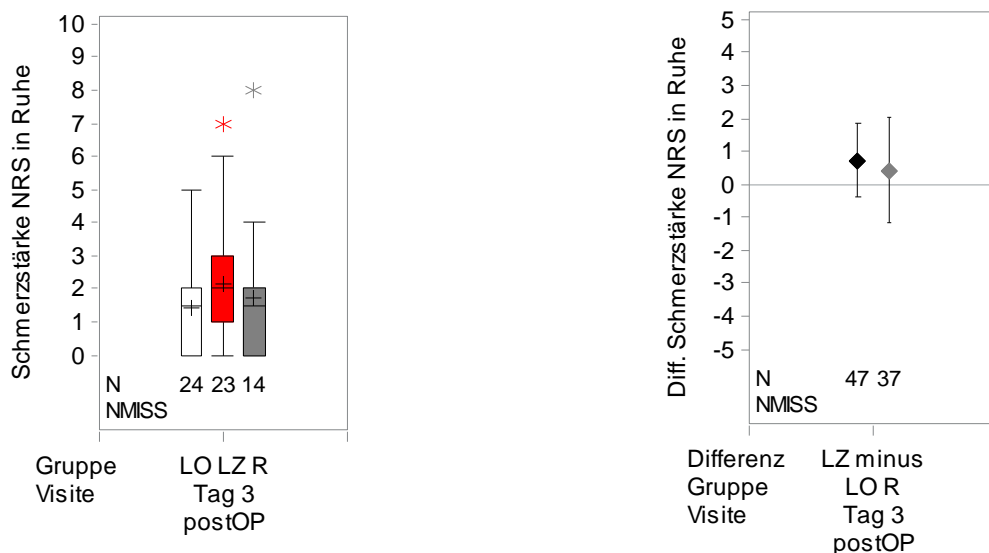
b. PP n=61

NRS in Ruhe (0-10)	Gruppe LO n=24	Gruppe LZ n=23	Gruppe R n=14	Total n=61
N	24	23	14	61
NMISS	0	0	0	0
Mean	1.4	2.1	1.7	1.8
95%-CI	[0.8,2.0]	[1.3,2.9]	[0.4,3.0]	[1.3,2.2]
STD	1.4	1.9	2.2	1.8
Min	0	0	0	0
Q1	0.0	1.0	0.0	0.0
Median	1.5	2.0	1.5	2.0
Q3	2.0	3.0	2.0	2.0
Max	5	7	8	8



a. Boxplots **b. Mittelwertdifferenzen mit 97.5% CI**

Abb. 5.1 Schmerzstärke NRS in Ruhe am Tag 3 nach OP, ITT n=80



a. Boxplots **b. Mittelwertdifferenzen mit 97.5% CI**

Abb. 5.2 Schmerzstärke NRS in Ruhe am Tag 3 nach OP, PP n=61

Für die zwei geplanten Vergleiche von Gruppe LZ mit Gruppe LO sowie Gruppe LZ mit Gruppe R wurden zwei zweiseitige t-Tests gemäß Bonferroni-Korrektur jeweils mit einem adjustierten Signifikanzniveau von $\alpha=2.5\%$ (um insgesamt $\alpha=5\%$ einzuhalten) angewendet (siehe auch Abschnitt 2.4). Die Mittelwertdifferenzen [97.5% CI] waren $0.4 [-0.9, 1.7]$ (zweiseitiger t-Test, $t=0.75$, $\alpha=0.025$, $p=0.459$, $n\text{ valide}=54$ von 54) bei Gruppe LZ minus Gruppe LO und $-0.1 [-1.4, 1.2]$ (zweiseitiger t-Test, $t=-0.15$, $\alpha=0.025$, $p=0.882$,

n valide=52 von 53) bei Gruppe LZ minus Gruppe R in der konfirmatorischen ITT-Analyse (Tab. 5.2a und Abb. 5.1b). In der zusätzlichen PP-Analyse waren die Mittelwertdifferenzen [97.5% CI] 0.7 [-0.4,1.8] (t=1.48, p=0.145, n valide=47 von 47) bei Gruppe LZ minus Gruppe LO und 0.4 [-1.2,2.0] (t=0.61, p=0.548, n valide 37 von 37) bei Gruppe LZ minus Gruppe R (Tab. 5.2b und Abb. 5.2b). Die ungeplante zusätzliche Sensitivitätsanalyse, in der nach den Ausgangswerten adjustiert wurde, lieferte ähnliche Ergebnisse (Tab. 5.3).

Tab. 5.2 Schmerzstärke NRS in Ruhe am Tag 3 nach OP: konfirmatorische ITT-Analyse sowie zusätzliche PP-Analyse

a. konfirmatorische ITT-Analyse, ITT n=80

NRS in Ruhe Tag 3 nach OP	Gruppe LZ		Gruppe LO		Gruppe R		Differenz MW [97.5% CI]*	T-Test		
	N	NMISS	N	NMISS	N	NMISS		t	DF	p
Gruppe LZ - LO	27	0	27	0	.	.	0.4 [-0.9,1.7]	0.75	52	0.459
Gruppe LZ - R	27	0	.	.	25	1	-0.1 [-1.4,1.2]	-0.15	50	0.882

b. zusätzliche PP-Analyse, PP n=61

NRS in Ruhe Tag 3 nach OP	Gruppe LZ		Gruppe LO		Gruppe R		Differenz MW [97.5% CI]*	T-Test		
	N	NMISS	N	NMISS	N	NMISS		t	DF	p
Gruppe LZ - LO	23	0	24	0	.	.	0.7 [-0.4,1.8]	1.48	45	0.145
Gruppe LZ - R	23	0	.	.	14	0	0.4 [-1.2,2.0]	0.61	35	0.548

* adjustiertes 95% CI entsprechend alpha=2.5% nach Bonferroni-Korrektur, um bei 2 Tests insgesamt ein Signifikanzniveau von 5% einzuhalten

Tab. 5.3 Schmerzstärke NRS in Ruhe am Tag 3 nach OP: ungeplante zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit Adjustierung nach Baseline-Schmerzstärke NRS in Ruhe

a. konfirmatorische ITT-Analyse, ITT n=80

NRS in Ruhe Tag 3 nach OP	N	NMISS	Differenz (Baseline adjustiert)		
			MW	[97.5% CI]*	p
Gruppe LZ - LO	53	1	0.5	[-0.8,1.7]	0.84
Gruppe LZ - R	52	1	-0.2	[-1.5,1.1]	0.771

b. zusätzliche PP-Analyse, PP n=61

NRS in Ruhe Tag 3 nach OP	N	NMISS	Differenz (Baseline adjustiert)		
			MW	[97.5% CI]*	p
Gruppe LZ - LO	46	1	0.7	[-0.4,1.8]	0.163
Gruppe LZ - R	37	0	0.3	[-1.3,2.0]	0.627

* adjustiertes 95% CI entsprechend alpha=2.5% nach Bonferroni-Korrektur, um bei 2 Tests insgesamt ein Signifikanzniveau von 5% einzuhalten

5.2 Analysen sekundärer Endpunkte

Die sekundären Endpunkte

- Schmerzstärke (NRS 0-10) an Tag 3 postoperativ unter Belastung und an den Tagen eins und zwei postoperativ in Ruhe und unter Belastung
- Patientenzufriedenheit
- Mobilisierbarkeit bei Krankenhaus-Entlassung sowie 3, 6 und 12 Monate nach Krankenhaus-Entlassung
 - Knee Society Score: Knee Score und Function Score (jeweils maximal 100)
 - Forgotten Joint Score FJS (0-100)
- Schmerzchronifizierung: Schmerzstärke (NRS 0-10) in Ruhe und unter Belastung 2, 6 und 12h nach OP, Tag 1, 2, 3, 4 und 5 postoperativ, bei Krankenhaus-Entlassung sowie 3, 6 und 12 Monate nach Krankenhaus-Entlassung
- Analgetikabedarf:
 - zusätzliche Analgetika am OP-Tag und seit der letzten Visite an Tag 1, 2, 3, 4 und 5 postoperativ, bei Krankenhaus-Entlassung sowie 3, 6 und 12 Monate nach Krankenhaus-Entlassung
 - Fortgesetzte Schmerztherapie nach Krankenhaus-Entlassung
- Lebensqualitätsfragebogen SF-12: Körperliche und psychische Skalenwerte 3, 6 und 12 Monate nach Krankenhaus-Entlassung
- Entzündungsparameter Leukozyten, CRP, PCT und IL-6 an Tag 1 und 4 postoperativ sowie 3, 6 und 12 Monate nach Krankenhaus-Entlassung
- Dauer des stationären Aufenthaltes nach OP in Tagen

wurden im Folgenden deskriptiv ausgewertet. Zusätzlich zu den geplanten Vergleichen von Gruppe LZ jeweils mit Gruppe LO und Gruppe R wurde auch Gruppe R mit Gruppe LO verglichen.

Die Schmerzstärke NRS in Ruhe und unter Belastung an den Tagen 1, 2 und 3 postoperativ wird in Tab. 5.4 bzw. Tab. 5.6 beschrieben und in Abb. 5.3 bzw. Abb. 5.4 grafisch dargestellt. Die zugehörigen Gruppenvergleiche zeigen Tab. 5.5 und Tab. 5.7.

Die Schmerzstärke NRS unter Belastung an Tag 3 postoperativ lag im Mittel [95%-CI] in Gruppe LO bei 4.3 [3.4,5.2] (n=27), in Gruppe LZ bei 3.7 [2.9,4.6] (n=27) und in Gruppe R mit einem Missing bei 4.1 [3.1,5.1] (n=25) in der ITT-Population (Tab. 5.6c). Die Mittelwertdifferenzen [95%-CI] zwischen den Gruppen betragen -0.6 [-1.8,0.6] (n valide=54 von 54) für Gruppe LZ minus Gruppe LO, -0.4 [-1.7,0.9] (n valide 52 von 53) für Gruppe LZ minus Gruppe R und -0.2 [-1.5,1.1] (n valide 52 von 53) für Gruppe R minus Gruppe LO (Tab. 5.7c).

Tab. 5.4 Schmerzstärke NRS in Ruhe, ITT n=80**a. Tag 1 nach OP**

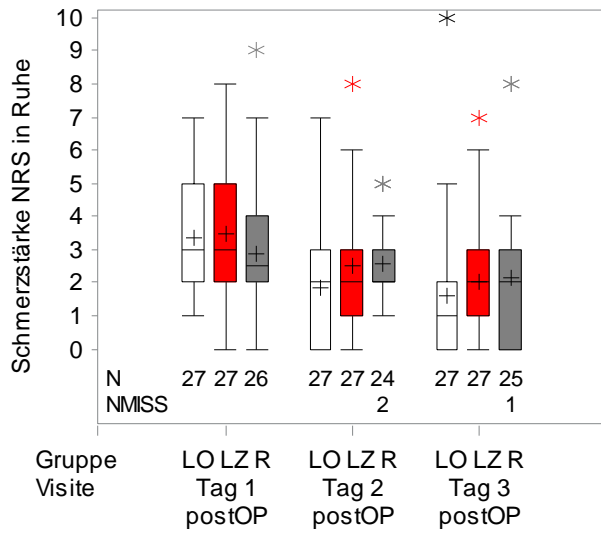
NRS in Ruhe (0-10)	Gruppe LO n=27	Gruppe LZ n=27	Gruppe R n=26	Total n=80
N	27	27	26	80
NMISS	0	0	0	0
Mean	3.4	3.5	2.8	3.2
95%-CI	[2.7, 4.1]	[2.6, 4.3]	[2.0, 3.7]	[2.8, 3.7]
STD	1.8	2.1	2.1	2.0
Min	1	0	0	0
Q1	2.0	2.0	2.0	2.0
Median	3.0	3.0	2.5	3.0
Q3	5.0	5.0	4.0	4.0
Max	7	8	9	9

b. Tag 2 nach OP

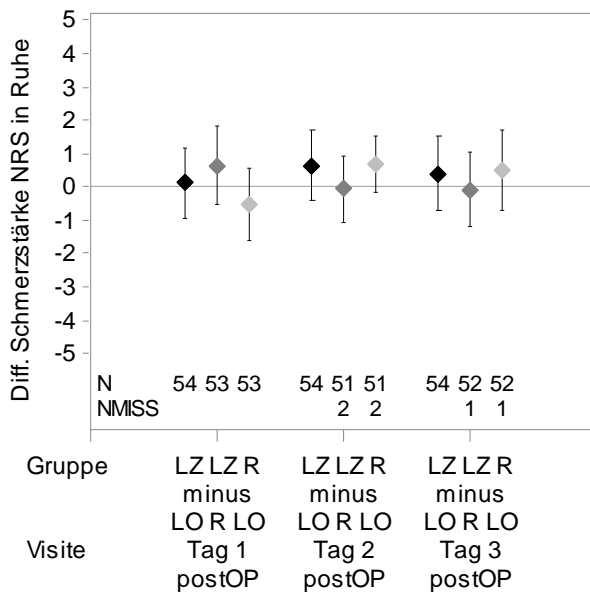
NRS in Ruhe (0-10)	Gruppe LO n=27	Gruppe LZ n=27	Gruppe R n=26	Total n=80
N	27	27	24	78
NMISS	0	0	2	2
Mean	1.9	2.5	2.5	2.3
95%-CI	[1.2, 2.5]	[1.7, 3.3]	[2.0, 3.1]	[1.9, 2.7]
STD	1.7	2.1	1.2	1.7
Min	0	0	1	0
Q1	0.0	1.0	2.0	1.0
Median	2.0	2.0	2.0	2.0
Q3	3.0	3.0	3.0	3.0
Max	7	8	5	8

c. Tag 3 nach OP

NRS in Ruhe (0-10)	Gruppe LO n=27	Gruppe LZ n=27	Gruppe R n=26	Total n=80
N	27	27	25	79
NMISS	0	0	1	1
Mean	1.6	2.0	2.1	1.9
95%-CI	[0.8, 2.5]	[1.3, 2.8]	[1.2, 3.0]	[1.5, 2.4]
STD	2.2	1.8	2.1	2.0
Min	0	0	0	0
Q1	0.0	1.0	0.0	0.0
Median	1.0	2.0	2.0	2.0
Q3	2.0	3.0	3.0	3.0
Max	10	7	8	10



a. Boxplots



b. Mittelwertdifferenzen mit 95% CI

Abb. 5.3 Schmerzstärke NRS in Ruhe Tag 1, 2 und 3 nach OP, ITT n=80

Tab. 5.5 Schmerzstärke NRS in Ruhe Tag 1, 2 und 3 nach OP, Mittelwertdifferenzen mit 95%-CI, ITT n=80

a. Tag 1 nach OP

Differenz	Gruppe LZ		Gruppe LO		Gruppe R		Differenz MW [95% CI]
	N	NMISS	N	NMISS	N	NMISS	
Gruppe LZ - LO	27	0	27	0	.	.	0.1 [-1.0, 1.2]
Gruppe LZ - R	27	0	.	.	26	0	0.6 [-0.5, 1.8]
Gruppe R - LO	.	.	27	0	26	0	-0.5 [-1.6, 0.6]

b. Tag 2 nach OP

NRS in Ruhe	Gruppe LZ		Gruppe LO		Gruppe R		Differenz
Differenz	N	NMISS	N	NMISS	N	NMISS	MW [95% CI]
Gruppe LZ - LO	27	0	27	0	.	.	0.6 [-0.4,1.7]
Gruppe LZ - R	27	0	.	.	24	2	-0.1 [-1.0,0.9]
Gruppe R - LO	.	.	27	0	24	2	0.7 [-0.2,1.5]

c. Tag 3 nach OP (im Prüfplan nicht geplante Analyse, siehe Abschnitt 5.1)

NRS in Ruhe	Gruppe LZ		Gruppe LO		Gruppe R		Differenz
Differenz	N	NMISS	N	NMISS	N	NMISS	MW [95% CI]
Gruppe LZ - LO	27	0	27	0	.	.	0.4 [-0.7,1.5]
Gruppe LZ - R	27	0	.	.	25	1	-0.1 [-1.2,1.0]
Gruppe R - LO	.	.	27	0	25	1	0.5 [-0.7,1.7]

Tab. 5.6 Schmerzstärke NRS unter Belastung, ITT n=80

a. Tag 1 nach OP

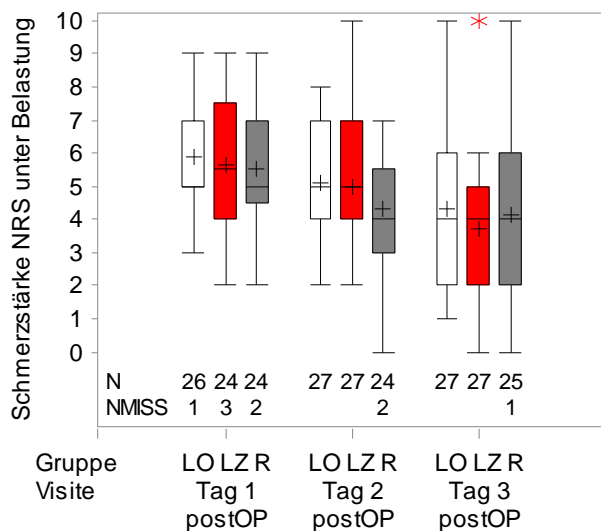
NRS unter Belastung (0-10)	Gruppe LO n=27	Gruppe LZ n=27	Gruppe R n=26	Total n=80
N	26	24	24	74
NMISS	1	3	2	6
Mean	5.9	5.6	5.5	5.7
95%-CI	[5.2,6.6]	[4.8,6.5]	[4.7,6.3]	[5.3,6.1]
STD	1.7	2.0	1.9	1.8
Min	3	2	2	2
Q1	5.0	4.0	4.5	5.0
Median	5.0	5.5	5.0	5.0
Q3	7.0	7.5	7.0	7.0
Max	9	9	9	9

b. Tag 2 nach OP

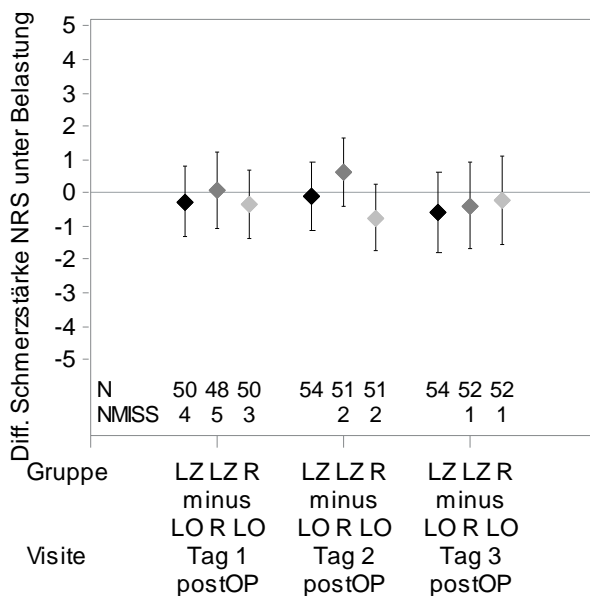
NRS unter Belastung (0-10)	Gruppe LO n=27	Gruppe LZ n=27	Gruppe R n=26	Total n=80
N	27	27	24	78
NMISS	0	0	2	2
Mean	5.1	5.0	4.3	4.8
95%-CI	[4.3,5.8]	[4.2,5.7]	[3.6,5.0]	[4.4,5.2]
STD	1.9	1.9	1.7	1.8
Min	2	2	0	0
Q1	4.0	4.0	3.0	4.0
Median	5.0	5.0	4.0	4.0
Q3	7.0	7.0	5.5	6.0
Max	8	10	7	10

c. Tag 3 nach OP

NRS unter Belastung (0-10)	Gruppe LO n=27	Gruppe LZ n=27	Gruppe R n=26	Total n=80
N	27	27	25	79
NMISS	0	0	1	1
Mean	4.3	3.7	4.1	4.1
95%-CI	[3.4, 5.2]	[2.9, 4.6]	[3.1, 5.1]	[3.6, 4.6]
STD	2.3	2.1	2.5	2.3
Min	1	0	0	0
Q1	2.0	2.0	2.0	2.0
Median	4.0	4.0	4.0	4.0
Q3	6.0	5.0	6.0	5.0
Max	10	10	10	10



a. Boxplots



b. Mittelwertdifferenzen mit 95% CI

Abb. 5.4 Schmerzstärke NRS unter Belastung Tag 1, 2 und 3 nach OP, ITT n=80

Tab. 5.7 Schmerzstärke NRS unter Belastung Tag 1, 2 und 3 nach OP, Mittelwertdifferenzen mit 95%-CI, ITT n=80

a. Tag 1 nach OP

NRS unter Belastung	Gruppe LZ		Gruppe LO		Gruppe R		Differenz	
	N	NMISS	N	NMISS	N	NMISS	MW	[95% CI]
Gruppe LZ - LO	24	3	26	1	.	.	-0.3	[-1.3, 0.8]
Gruppe LZ - R	24	3	.	.	24	2	0.1	[-1.0, 1.2]
Gruppe R - LO	.	.	26	1	24	2	-0.3	[-1.4, 0.7]

b. Tag 2 nach OP

NRS unter Belastung	Gruppe LZ		Gruppe LO		Gruppe R		Differenz	
	N	NMISS	N	NMISS	N	NMISS	MW	[95% CI]
Gruppe LZ - LO	27	0	27	0	.	.	-0.1	[-1.2, 0.9]
Gruppe LZ - R	27	0	.	.	24	2	0.6	[-0.4, 1.6]
Gruppe R - LO	.	.	27	0	24	2	-0.7	[-1.7, 0.3]

c. Tag 3 nach OP

NRS unter Belastung	Gruppe LZ		Gruppe LO		Gruppe R		Differenz	
	N	NMISS	N	NMISS	N	NMISS	MW	[95% CI]
Gruppe LZ - LO	27	0	27	0	.	.	-0.6	[-1.8, 0.6]
Gruppe LZ - R	27	0	.	.	25	1	-0.4	[-1.7, 0.9]
Gruppe R - LO	.	.	27	0	25	1	-0.2	[-1.5, 1.1]

Die Ergebnisse aus dem Fragebogen zur Patientenzufriedenheit am Ende des stationären Aufenthaltes werden in Tab. 5.8 zusammengefasst. Dabei fällt der Anteil an Missings auf, besonders in Gruppe R.

Tab. 5.8 Patientenzufriedenheit am Ende des stationären Aufenthaltes, ITT n=80

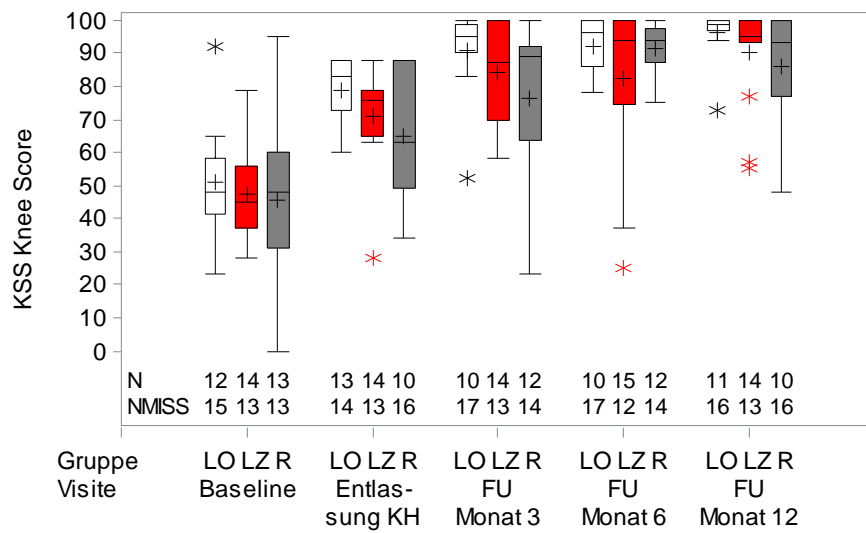
Patientenbewertung am Ende des stationären Aufenthaltes		Gruppe LO n=27		Gruppe LZ n=27		Gruppe R n=26		Total n=80	
		N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
1. Ich wurde von den Ärzten ausreichend und gut verständlich über den geplanten Eingriff informiert.	Missing	6	(22)	4	(15)	8	(31)	18	(23)
	Trifft nicht/nie zu	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
	Trifft selten/weniger/ weitgehend zu	2	(7)	2	(7)	4	(15)	8	(10)
	Trifft voll/immer zu	19	(70)	21	(78)	14	(54)	54	(68)
	Total	27	(100)	27	(100)	26	(100)	80	(100)

Patientenbewertung am Ende des stationären Aufenthaltes		Gruppe LO n=27		Gruppe LZ n=27		Gruppe R n=26		Total n=80	
		N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
2. Ich war nach dem Eingriff schnell wieder orientiert und konnte mich gut verständlich äußern.	Missing	5	(19)	4	(15)	9	(35)	18	(23)
	Trifft nicht/nie zu	1	(4)	1	(4)	0	(0)	2	(3)
	Trifft selten/weniger/ weitgehend zu	3	(11)	5	(19)	4	(15)	12	(15)
	Trifft voll/immer zu	18	(67)	17	(63)	13	(50)	48	(60)
	Total	27	(100)	27	(100)	26	(100)	80	(100)
3. Ich erhielt nach dem Eingriff ausreichende Informationen über den Verlauf und das Ergebnis.	Missing	5	(19)	4	(15)	8	(31)	17	(21)
	Trifft nicht/nie zu	0	(0)	1	(4)	1	(4)	2	(3)
	Trifft selten/weniger/ weitgehend zu	7	(26)	5	(19)	4	(15)	16	(20)
	Trifft voll/immer zu	15	(56)	17	(63)	13	(50)	45	(56)
	Total	27	(100)	27	(100)	26	(100)	80	(100)
4. Ich hatte starke Schmerzen im Operationsgebiet.	Missing	5	(19)	4	(15)	9	(35)	18	(23)
	Trifft nicht/nie zu	5	(19)	6	(22)	5	(19)	16	(20)
	Trifft selten/weniger/ weitgehend zu	8	(30)	10	(37)	10	(38)	28	(35)
	Trifft voll/immer zu	9	(33)	7	(26)	2	(8)	18	(23)
	Total	27	(100)	27	(100)	26	(100)	80	(100)
5. Ich hatte starke Schmerzen an anderen Körperstellen.	Missing	5	(19)	4	(15)	9	(35)	18	(23)
	Trifft nicht/nie zu	16	(59)	15	(56)	10	(38)	41	(51)
	Trifft selten/weniger/ weitgehend zu	5	(19)	5	(19)	6	(23)	16	(20)
	Trifft voll/immer zu	1	(4)	3	(11)	1	(4)	5	(6)
	Total	27	(100)	27	(100)	26	(100)	80	(100)
6. Meine Schmerzen waren außer Kontrolle und hätten noch besser behandelt werden müssen.	Missing	5	(19)	4	(15)	8	(31)	17	(21)
	Trifft nicht/nie zu	17	(63)	12	(44)	12	(46)	41	(51)
	Trifft selten/weniger/ weitgehend zu	3	(11)	8	(30)	5	(19)	16	(20)
	Trifft voll/immer zu	2	(7)	3	(11)	1	(4)	6	(8)
	Total	27	(100)	27	(100)	26	(100)	80	(100)
7. Die Patienten werden vom Personal ernst genommen und fühlen sich nie ausgeliefert oder hilflos.	Missing	5	(19)	4	(15)	8	(31)	17	(21)
	Trifft nicht/nie zu	3	(11)	1	(4)	2	(8)	6	(8)
	Trifft selten/weniger/ weitgehend zu	2	(7)	6	(22)	4	(15)	12	(15)
	Trifft voll/immer zu	17	(63)	16	(59)	12	(46)	45	(56)
	Total	27	(100)	27	(100)	26	(100)	80	(100)
8. Meine Beschwerden wurden ausreichend beachtet und behandelt.	Missing	5	(19)	4	(15)	8	(31)	17	(21)
	Trifft nicht/nie zu	1	(4)	0	(0)	1	(4)	2	(3)
	Trifft selten/weniger/ weitgehend zu	3	(11)	5	(19)	3	(12)	11	(14)
	Trifft voll/immer zu	18	(67)	18	(67)	14	(54)	50	(63)
	Total	27	(100)	27	(100)	26	(100)	80	(100)

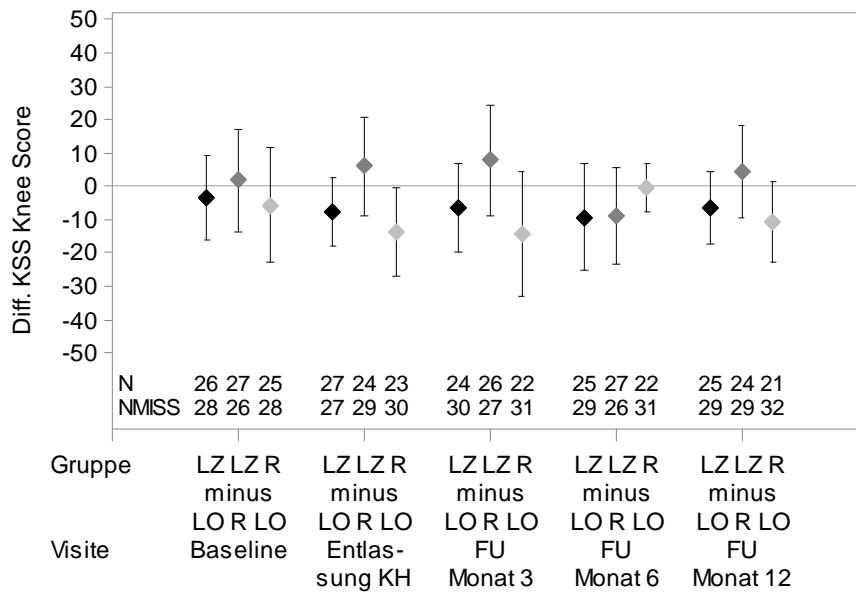
Die Mobilisierbarkeit sollte mittels KSS Knee Score und Function Score sowie Forgotten Joint Score quantifiziert werden. KSS Knee Score und Function Score sowie Forgotten Joint Score wurden zwar ausgewertet, siehe Tab. 5.9 bis Tab. 5.14 und Abb. 5.5 bis Abb. 5.7. Jedoch ist aufgrund der großen Anzahl von fehlenden Werten, bei denen kaum „Missing at random“ angenommen werden kann, von verzerrten Ergebnissen auszugehen.

Tab. 5.9 Mobilisierbarkeit: KSS Knee Score (0-100), ITT n=80

	KSS Knee Score	N	NMiss	Mean	95%-LCL	95%-UCL	Std	Min	Q1	Median	Q3	Max
Gruppe LO	Baseline	12	15	51.3	40.3	62.2	17.2	23	41.5	48.0	58.0	92
	Entlassung KH	13	14	78.8	72.2	85.4	10.9	60	73.0	83.0	88.0	88
	FU Monat 3	10	17	90.7	80.3	101.1	14.6	52	90.0	95.0	99.0	100
	FU Monat 6	10	17	91.9	85.7	98.1	8.7	78	86.0	96.0	100.0	100
	FU Monat 12	11	16	96.4	91.0	101.7	8.0	73	97.0	99.0	100.0	100
Gruppe LZ	Baseline	14	13	47.6	39.5	55.7	14.0	28	37.0	45.0	56.0	79
	Entlassung KH	14	13	71.1	62.5	79.8	15.0	28	65.0	76.0	79.0	88
	FU Monat 3	14	13	84.1	75.0	93.2	15.8	58	70.0	87.0	100.0	100
	FU Monat 6	15	12	82.6	69.7	95.5	23.3	25	74.4	94.0	100.0	100
	FU Monat 12	14	13	90.1	81.0	99.1	15.6	55	93.0	95.0	100.0	100
Gruppe R	Baseline	13	13	45.7	31.2	60.2	24.0	0	31.0	48.0	60.0	95
	Entlassung KH	10	16	65.2	51.2	79.2	19.6	34	49.0	63.0	88.0	88
	FU Monat 3	12	14	76.4	60.7	92.0	24.7	23	64.0	89.0	92.0	100
	FU Monat 6	12	14	91.4	86.3	96.5	8.0	75	87.5	94.0	97.5	100
	FU Monat 12	10	16	85.8	73.6	98.0	17.1	48	77.0	93.0	100.0	100
Total	Baseline	39	41	48.1	42.1	54.1	18.4	0	37.0	47.0	58.0	95
	Entlassung KH	37	43	72.2	67.0	77.5	15.7	28	63.0	78.0	84.0	88
	FU Monat 3	36	44	83.4	76.9	89.9	19.3	23	76.0	90.0	99.0	100
	FU Monat 6	37	43	88.0	82.5	93.5	16.4	25	85.0	94.0	99.0	100
	FU Monat 12	35	45	90.8	85.9	95.8	14.4	48	91.0	97.0	100.0	100



a. Boxplots



b. Mittelwertdifferenzen mit 95% CI

Abb. 5.5 Mobilisierbarkeit: KSS Knee Score, ITT n=80

Tab. 5.10 Mobilisierbarkeit: KSS Knee Score, Mittelwertdifferenzen mit 95%-CI, ITT n=80**a. Gruppe LZ minus Gruppe LO, ITT n=54**

KSS Knee Score Visite	Gruppe LZ		Gruppe LO		Differenz	
	N	NMISS	N	NMISS	MW	[95% CI]
Baseline	14	13	12	15	-3.6	[-16.3, 9.0]
Entlassung KH	14	13	13	14	-7.6	[-18.1, 2.9]
FU Monat 3	14	13	10	17	-6.6	[-19.7, 6.6]
FU Monat 6	15	12	10	17	-9.3	[-25.3, 6.8]
FU Monat 12	14	13	11	16	-6.3	[-17.0, 4.4]

b. Gruppe LZ minus Gruppe R, ITT n=53

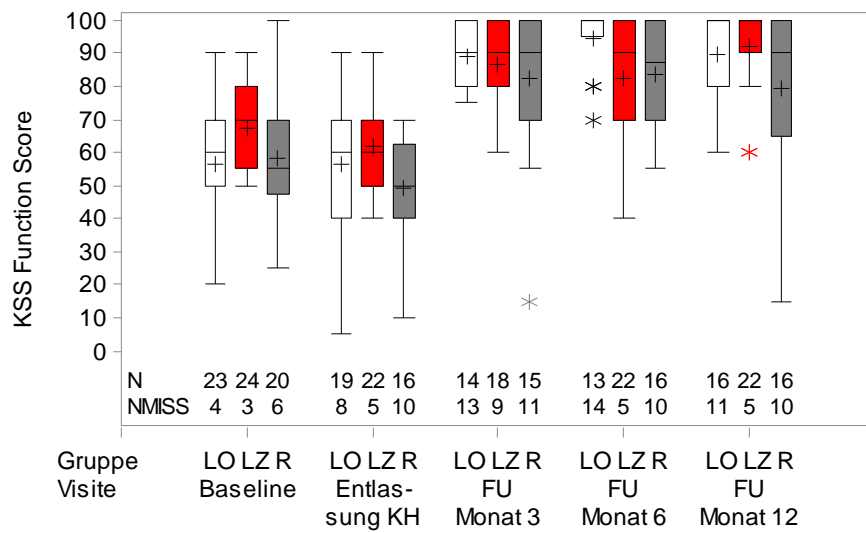
KSS Knee Score Visite	Gruppe LZ		Gruppe R		Differenz	
	N	NMISS	N	NMISS	MW	[95% CI]
Baseline	14	13	13	13	1.9	[-13.5, 17.3]
Entlassung KH	14	13	10	16	5.9	[-8.7, 20.6]
FU Monat 3	14	13	12	14	7.8	[-8.7, 24.3]
FU Monat 6	15	12	12	14	-8.8	[-23.3, 5.8]
FU Monat 12	14	13	10	16	4.3	[-9.7, 18.2]

c. Gruppe R minus Gruppe LO, ITT n=53

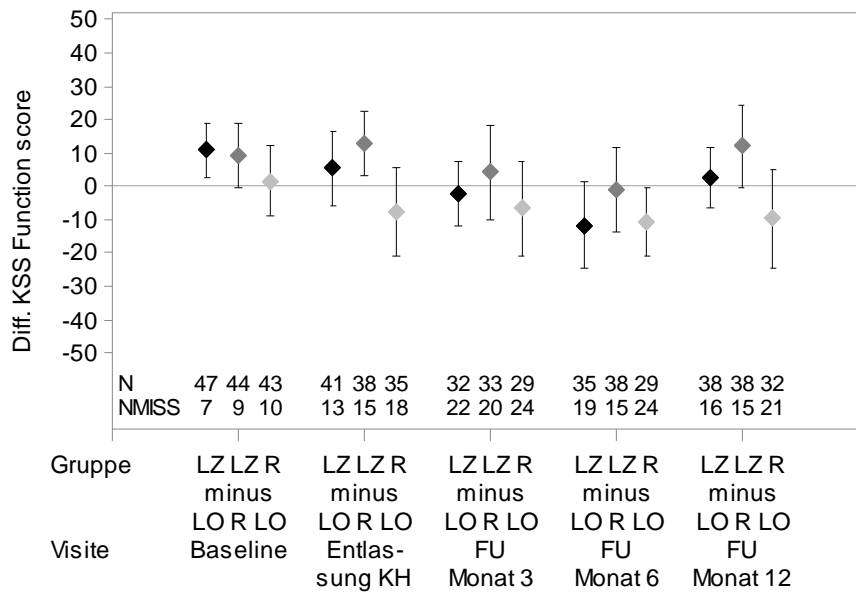
KSS Knee Score Visite	Gruppe R		Gruppe LO		Differenz	
	N	NMISS	N	NMISS	MW	[95% CI]
Baseline	13	13	12	15	-5.6	[-22.9, 11.8]
Entlassung KH	10	16	13	14	-13.6	[-26.9, -0.2]
FU Monat 3	12	14	10	17	-14.4	[-32.9, 4.2]
FU Monat 6	12	14	10	17	-0.5	[-7.9, 7.0]
FU Monat 12	10	16	11	16	-10.6	[-22.6, 1.4]

Tab. 5.11 Mobilisierbarkeit: KSS Function Score (0-100), ITT n=80

	KSS Function Score	N	NMiss	Mean	95%-LCL	95%-UCL	Std	Min	Q1	Median	Q3	Max
Gruppe LO	Baseline	23	4	56.5	50.0	63.1	15.2	20	50.0	60.0	70.0	90
	Entlassung KH	19	8	56.6	46.2	67.0	21.5	5	40.0	60.0	70.0	90
	FU Monat 3	14	13	88.9	83.8	94.0	8.8	75	80.0	90.0	100.0	100
	FU Monat 6	13	14	94.2	88.0	100.5	10.4	70	95.0	100.0	100.0	100
	FU Monat 12	16	11	89.4	81.5	97.3	14.8	60	80.0	100.0	100.0	100
Gruppe LZ	Baseline	24	3	67.3	61.7	72.9	13.3	50	55.0	70.0	80.0	90
	Entlassung KH	22	5	62.0	56.1	68.0	13.4	40	50.0	60.0	70.0	90
	FU Monat 3	18	9	86.7	79.0	94.3	15.3	60	80.0	90.0	100.0	100
	FU Monat 6	22	5	82.5	72.9	92.1	21.6	40	70.0	90.0	100.0	100
	FU Monat 12	22	5	91.8	86.2	97.4	12.6	60	90.0	100.0	100.0	100
Gruppe R	Baseline	20	6	58.0	49.1	66.9	19.1	25	47.5	55.0	70.0	100
	Entlassung KH	16	10	49.1	40.4	57.7	16.3	10	40.0	50.0	62.5	70
	FU Monat 3	15	11	82.3	68.9	95.8	24.3	15	70.0	90.0	100.0	100
	FU Monat 6	16	10	83.4	75.2	91.7	15.5	55	70.0	87.5	100.0	100
	FU Monat 12	16	10	79.7	66.6	92.8	24.6	15	65.0	90.0	100.0	100
Total	Baseline	67	13	60.8	56.8	64.8	16.3	20	50.0	60.0	70.0	100
	Entlassung KH	57	23	56.6	51.9	61.3	17.8	5	50.0	60.0	70.0	90
	FU Monat 3	47	33	86.0	80.9	91.0	17.2	15	80.0	90.0	100.0	100
	FU Monat 6	51	29	85.8	80.8	90.8	17.8	40	70.0	90.0	100.0	100
	FU Monat 12	54	26	87.5	82.6	92.4	18.0	15	80.0	100.0	100.0	100



a. Boxplots



b. Mittelwertdifferenzen mit 95% CI

Abb. 5.6 Mobilisierbarkeit: KSS Function Score, ITT n=80

Tab. 5.12 Mobilisierbarkeit: KSS Function Score, Mittelwertdifferenzen mit 95%-CI, ITT n=80**a. Gruppe LZ minus Gruppe LO, ITT n=54**

KSS Function Score	Gruppe LZ		Gruppe LO		Differenz	
	N	NMISS	N	NMISS	MW	[95% CI]
Baseline	24	3	23	4	10.8	[2.4, 19.1]
Entlassung KH	22	5	19	8	5.5	[-5.7, 16.6]
FU Monat 3	18	9	14	13	-2.3	[-11.7, 7.1]
FU Monat 6	22	5	13	14	-11.7	[-24.8, 1.3]
FU Monat 12	22	5	16	11	2.4	[-6.6, 11.5]

b. Gruppe LZ minus Gruppe R, ITT n=53

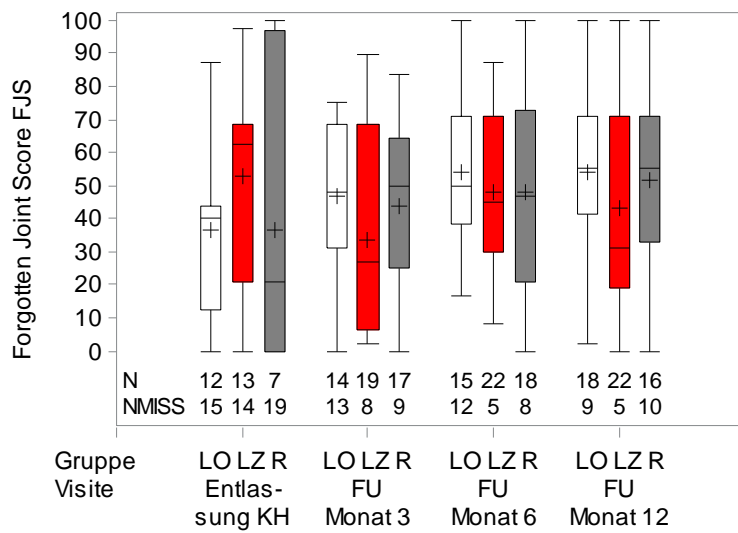
KSS Function Score	Gruppe LZ		Gruppe R		Differenz	
	N	NMISS	N	NMISS	MW	[95% CI]
Baseline	24	3	20	6	9.3	[-0.6, 19.2]
Entlassung KH	22	5	16	10	13.0	[3.2, 22.8]
FU Monat 3	18	9	15	11	4.3	[-9.9, 18.5]
FU Monat 6	22	5	16	10	-0.9	[-13.8, 11.9]
FU Monat 12	22	5	16	10	12.1	[-0.2, 24.5]

c. Gruppe R minus Gruppe LO, ITT n=53

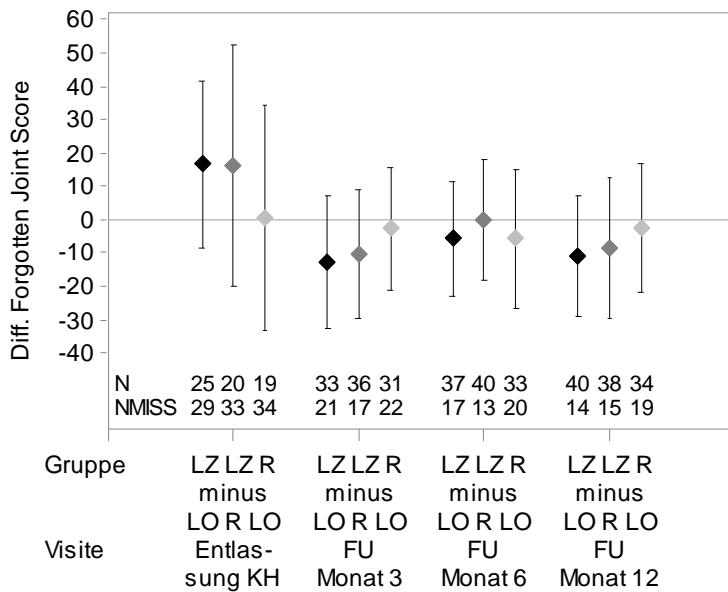
KSS Function Score	Gruppe R		Gruppe LO		Differenz	
	N	NMISS	N	NMISS	MW	[95% CI]
Baseline	20	6	23	4	1.5	[-9.1, 12.0]
Entlassung KH	16	10	19	8	-7.5	[-20.9, 5.8]
FU Monat 3	15	11	14	13	-6.6	[-20.7, 7.6]
FU Monat 6	16	10	13	14	-10.8	[-21.1, -0.5]
FU Monat 12	16	10	16	11	-9.7	[-24.3, 5.0]

Tab. 5.13 Mobilisierbarkeit: Forgotten Joint Score FJS (0-100), ITT n=80

Forgotten Joint Score	N	NMiss	Mean	95%-LCL	95%-UCL	Std	Min	Q1	Median	Q3	Max
Gruppe LO											
Entlassung KH	12	15	36.4	19.4	53.4	26.8	0	12.2	40.2	43.8	88
FU Monat 3	14	13	46.6	33.4	59.7	22.8	0	31.3	47.9	68.8	75
FU Monat 6	15	12	53.8	39.5	68.2	25.9	17	38.6	50.0	70.8	100
FU Monat 12	18	9	54.2	42.9	65.5	22.7	2	41.7	55.2	70.8	100
Gruppe LZ											
Entlassung KH	13	14	52.9	33.2	72.7	32.7	0	20.8	62.5	68.8	98
FU Monat 3	19	8	33.8	19.2	48.3	30.2	2	6.3	27.1	68.8	90
FU Monat 6	22	5	48.0	37.1	59.0	24.7	8	30.0	44.8	70.8	88
FU Monat 12	22	5	43.4	29.4	57.3	31.5	0	18.8	31.3	70.8	100
Gruppe R											
Entlassung KH	7	19	36.8	-3.2	76.7	43.2	0	0.0	20.8	96.9	100
FU Monat 3	17	9	43.9	30.2	57.6	26.6	0	25.0	50.0	64.6	83
FU Monat 6	18	8	48.1	32.2	64.1	32.1	0	20.8	46.9	72.9	100
FU Monat 12	16	10	51.9	34.6	69.1	32.3	0	32.9	55.3	70.7	100
Total											
Entlassung KH	32	48	43.2	31.2	55.1	33.1	0	15.6	41.7	67.7	100
FU Monat 3	50	30	40.8	33.1	48.5	27.1	0	18.2	41.7	68.2	90
FU Monat 6	55	25	49.6	42.3	57.0	27.2	0	25.0	47.9	70.8	100
FU Monat 12	56	24	49.3	41.5	57.1	29.1	0	26.0	53.2	70.8	100



a. Boxplots



b. Mittelwertdifferenzen mit 95% CI

Abb. 5.7 Mobilisierbarkeit: Forgotten Joint Score FJS, ITT n=80

Tab. 5.14 Mobilisierbarkeit: Vergessene Joint Score FJS, Mittelwertdifferenzen mit 95%-CI, ITT n=80**a. Gruppe LZ minus Gruppe LO, ITT n=54**

Vergessene Joint Score	Gruppe LZ		Gruppe LO		Differenz MW [95% CI]
	N	NMISS	N	NMISS	
Entlassung KH	13	14	12	15	16.6 [-8.3,41.4]
FU Monat 3	19	8	14	13	-12.8 [-32.4,6.9]
FU Monat 6	22	5	15	12	-5.8 [-22.9,11.3]
FU Monat 12	22	5	18	9	-10.8 [-28.8,7.2]

b. Gruppe LZ minus Gruppe R, ITT n=53

Vergessene Joint Score	Gruppe LZ		Gruppe R		Differenz MW [95% CI]
	N	NMISS	N	NMISS	
Entlassung KH	13	14	7	19	16.2 [-19.8,52.2]
FU Monat 3	19	8	17	9	-10.1 [-29.5,9.3]
FU Monat 6	22	5	18	8	-0.1 [-18.3,18.1]
FU Monat 12	22	5	16	10	-8.5 [-29.7,12.7]

c. Gruppe R minus Gruppe LO, ITT n=53

Vergessene Joint Score	Gruppe R		Gruppe LO		Differenz MW [95% CI]
	N	NMISS	N	NMISS	
Entlassung KH	7	19	12	15	0.4 [-33.3,34.0]
FU Monat 3	17	9	14	13	-2.6 [-21.1,15.8]
FU Monat 6	18	8	15	12	-5.7 [-26.7,15.3]
FU Monat 12	16	10	18	9	-2.3 [-21.6,17.0]

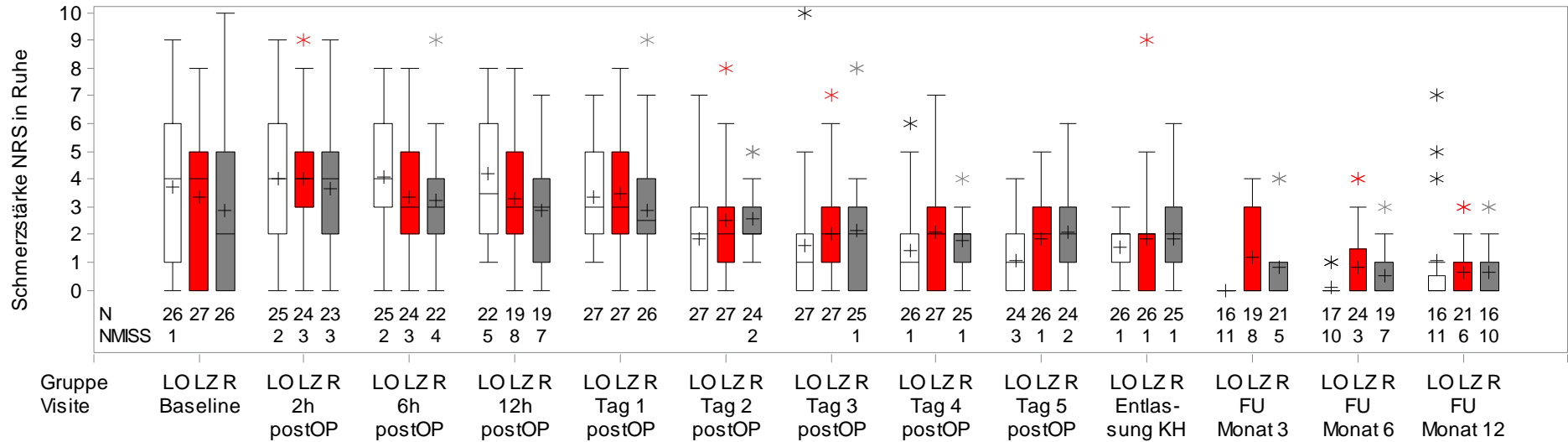
Die Schmerzchronifizierung, d.h. die Schmerzstärke NRS im zeitlichen Verlauf, wird in Tab. 5.15, Tab. 5.16 und Abb. 5.8 in Ruhe und Tab. 5.17, Tab. 5.18 und Abb. 5.9 unter Belastung beschrieben. Auch hierbei ist der mitunter hohe Anteil fehlender Werte, insbesondere 2, 6 und 12h nach OP und im Follow-up, unbedingt bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.

Tab. 5.15 Schmerzchronifizierung: Schmerzstärke NRS in Ruhe, ITT n=80

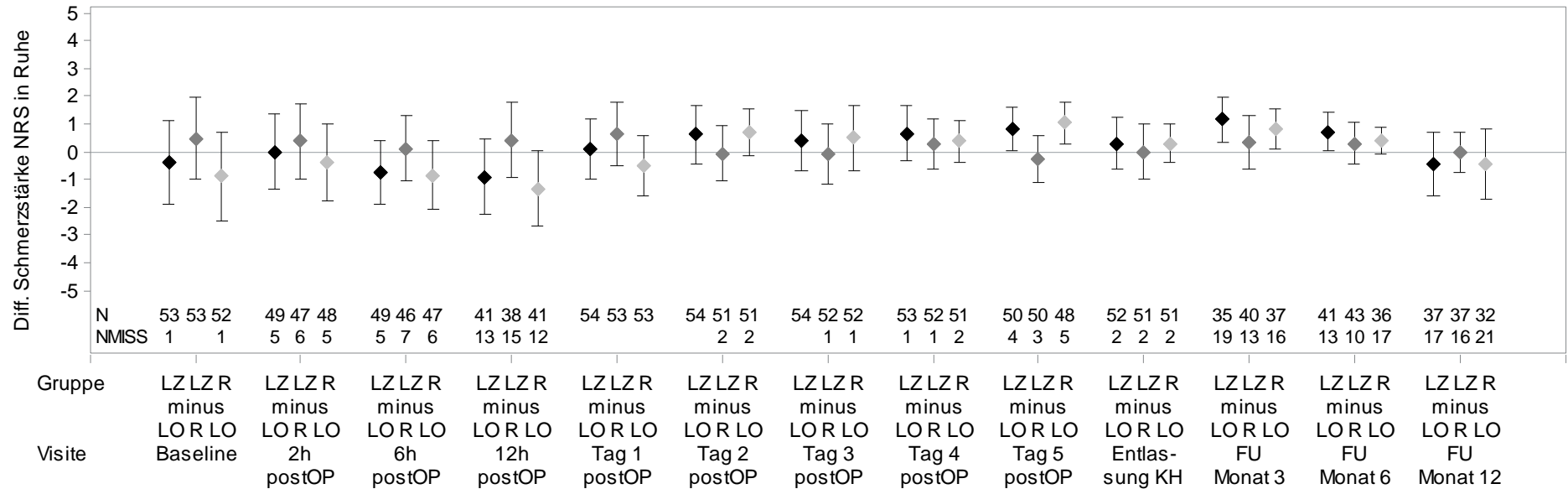
	NRS in Ruhe (0-10)	N	NMiss	Mean	95%-LCL	95%-UCL	Std	Min	Q1	Median	Q3	Max
Gruppe	Baseline	26	1	3.7	2.6	4.9	2.9	0	1.0	4.0	6.0	9
LO	Tag 0: 2h nach OP*	25	2	4.0	3.0	5.1	2.5	0	2.0	4.0	6.0	9
	Tag 0: 6h nach OP	25	2	4.1	3.2	5.0	2.1	0	3.0	4.0	6.0	8
	Tag 0: 12h nach OP	22	5	4.2	3.2	5.2	2.2	1	2.0	3.5	6.0	8
	Tag 1 nach OP	27	0	3.4	2.7	4.1	1.8	1	2.0	3.0	5.0	7
	Tag 2 nach OP	27	0	1.9	1.2	2.5	1.7	0	0.0	2.0	3.0	7
	Tag 3 nach OP	27	0	1.6	0.8	2.5	2.2	0	0.0	1.0	2.0	10
	Tag 4 nach OP	26	1	1.4	0.8	2.1	1.6	0	0.0	1.0	2.0	6
	Tag 5 nach OP	24	3	1.0	0.6	1.5	1.2	0	0.0	1.0	2.0	4
	Entlassung KH	26	1	1.5	1.1	2.0	1.1	0	1.0	2.0	2.0	3
	FU Monat 3	16	11	0.0	.	.	0.0	0	0.0	0.0	0.0	0
	FU Monat 6	17	10	0.1	-0.1	0.3	0.3	0	0.0	0.0	0.0	1
	FU Monat 12	16	11	1.1	-0.1	2.2	2.2	0	0.0	0.0	0.5	7

	NRS in Ruhe (0-10)	N	NMiss	Mean	95%-LCL	95%-UCL	Std	Min	Q1	Median	Q3	Max
Gruppe LZ	Baseline	27	0	3.3	2.3	4.4	2.6	0	0.0	4.0	5.0	8
	Tag 0: 2h nach OP*	24	3	4.0	3.1	5.0	2.3	0	3.0	4.0	5.0	9
	Tag 0: 6h nach OP	24	3	3.3	2.5	4.1	1.9	0	2.0	3.0	5.0	8
	Tag 0: 12h nach OP	19	8	3.3	2.3	4.3	2.1	0	2.0	3.0	5.0	8
	Tag 1 nach OP	27	0	3.5	2.6	4.3	2.1	0	2.0	3.0	5.0	8
	Tag 2 nach OP	27	0	2.5	1.7	3.3	2.1	0	1.0	2.0	3.0	8
	Tag 3 nach OP	27	0	2.0	1.3	2.8	1.8	0	1.0	2.0	3.0	7
	Tag 4 nach OP	27	0	2.1	1.3	2.9	2.0	0	0.0	2.0	3.0	7
	Tag 5 nach OP	26	1	1.8	1.2	2.5	1.6	0	0.0	2.0	3.0	5
	Entlassung KH	26	1	1.8	1.0	2.7	2.1	0	0.0	2.0	2.0	9
	FU Monat 3	19	8	1.2	0.4	1.9	1.6	0	0.0	0.0	3.0	4
	FU Monat 6	24	3	0.8	0.3	1.4	1.4	0	0.0	0.0	1.5	4
	FU Monat 12	21	6	0.6	0.1	1.1	1.1	0	0.0	0.0	1.0	3
Gruppe R	Baseline	26	0	2.8	1.7	4.0	2.8	0	0.0	2.0	5.0	10
	Tag 0: 2h nach OP*	23	3	3.7	2.6	4.7	2.3	0	2.0	4.0	5.0	9
	Tag 0: 6h nach OP	22	4	3.2	2.3	4.1	2.0	0	2.0	3.0	4.0	9
	Tag 0: 12h nach OP	19	7	2.8	1.8	3.8	2.1	0	1.0	3.0	4.0	7
	Tag 1 nach OP	26	0	2.8	2.0	3.7	2.1	0	2.0	2.5	4.0	9
	Tag 2 nach OP	24	2	2.5	2.0	3.1	1.2	1	2.0	2.0	3.0	5
	Tag 3 nach OP	25	1	2.1	1.2	3.0	2.1	0	0.0	2.0	3.0	8
	Tag 4 nach OP	25	1	1.8	1.4	2.2	1.0	0	1.0	2.0	2.0	4
	Tag 5 nach OP	24	2	2.1	1.5	2.7	1.4	0	1.0	2.0	3.0	6
	Entlassung KH	25	1	1.8	1.3	2.4	1.3	0	1.0	2.0	3.0	6
	FU Monat 3	21	5	0.8	0.2	1.4	1.4	0	0.0	0.0	1.0	4
	FU Monat 6	19	7	0.5	0.1	1.0	0.9	0	0.0	0.0	1.0	3
	FU Monat 12	16	10	0.6	0.0	1.2	1.1	0	0.0	0.0	1.0	3

NRS in Ruhe (0-10)		N	NMiss	Mean	95%-LCL	95%-UCL	Std	Min	Q1	Median	Q3	Max
Total	Baseline	79	1	3.3	2.7	3.9	2.7	0	0.0	3.0	5.0	10
	Tag 0: 2h nach OP*	72	8	3.9	3.4	4.5	2.3	0	2.0	4.0	5.0	9
	Tag 0: 6h nach OP	71	9	3.6	3.1	4.0	2.0	0	2.0	3.0	5.0	9
	Tag 0: 12h nach OP	60	20	3.5	2.9	4.0	2.2	0	2.0	3.0	5.0	8
	Tag 1 nach OP	80	0	3.2	2.8	3.7	2.0	0	2.0	3.0	4.0	9
	Tag 2 nach OP	78	2	2.3	1.9	2.7	1.7	0	1.0	2.0	3.0	8
	Tag 3 nach OP	79	1	1.9	1.5	2.4	2.0	0	0.0	2.0	3.0	10
	Tag 4 nach OP	78	2	1.8	1.4	2.1	1.6	0	0.0	2.0	2.0	7
	Tag 5 nach OP	74	6	1.7	1.3	2.0	1.4	0	0.0	2.0	2.0	6
	Entlassung KH	77	3	1.7	1.4	2.1	1.6	0	1.0	2.0	2.0	9
	FU Monat 3	56	24	0.7	0.3	1.0	1.3	0	0.0	0.0	1.0	4
	FU Monat 6	60	20	0.5	0.3	0.8	1.0	0	0.0	0.0	1.0	4
	FU Monat 12	53	27	0.8	0.3	1.2	1.5	0	0.0	0.0	1.0	7



a. Boxplots



b. Mittelwertdifferenzen mit 95% CI

Abb. 5.8 Schmerzchronifizierung: Schmerzstärke NRS in Ruhe, ITT n=80

Tab. 5.16 Schmerzchronifizierung: Schmerzstärke NRS in Ruhe, Mittelwertdifferenzen mit 95%-CI, ITT n=80

a. Gruppe LZ minus Gruppe LO, ITT n=54

NRS in Ruhe Visite	Gruppe LZ		Gruppe LO		Differenz	
	N	NMISS	N	NMISS	MW	[95% CI]
Baseline	27	0	26	1	-0.4	[-1.9,1.1]
Tag 0: 2h nach OP*	24	3	25	2	0.0	[-1.4,1.4]
Tag 0: 6h nach OP	24	3	25	2	-0.7	[-1.9,0.4]
Tag 0: 12h nach OP	19	8	22	5	-0.9	[-2.3,0.4]
Tag 1 nach OP	27	0	27	0	0.1	[-1.0,1.2]
Tag 2 nach OP	27	0	27	0	0.6	[-0.4,1.7]
Tag 3 nach OP	27	0	27	0	0.4	[-0.7,1.5]
Tag 4 nach OP	27	0	26	1	0.7	[-0.4,1.7]
Tag 5 nach OP	26	1	24	3	0.8	[0.0,1.6]
Entlassung KH	26	1	26	1	0.3	[-0.6,1.2]
FU Monat 3	19	8	16	11	1.2	[0.4,2.0]
FU Monat 6	24	3	17	10	0.7	[0.0,1.4]
FU Monat 12	21	6	16	11	-0.4	[-1.6,0.7]

b. Gruppe LZ minus Gruppe R, ITT n=53

NRS in Ruhe Visite	Gruppe LZ		Gruppe R		Differenz	
	N	NMISS	N	NMISS	MW	[95% CI]
Baseline	27	0	26	0	0.5	[-1.0,2.0]
Tag 0: 2h nach OP*	24	3	23	3	0.4	[-1.0,1.7]
Tag 0: 6h nach OP	24	3	22	4	0.1	[-1.1,1.3]
Tag 0: 12h nach OP	19	8	19	7	0.4	[-0.9,1.8]
Tag 1 nach OP	27	0	26	0	0.6	[-0.5,1.8]
Tag 2 nach OP	27	0	24	2	-0.1	[-1.0,0.9]
Tag 3 nach OP	27	0	25	1	-0.1	[-1.2,1.0]
Tag 4 nach OP	27	0	25	1	0.3	[-0.6,1.2]
Tag 5 nach OP	26	1	24	2	-0.2	[-1.1,0.6]
Entlassung KH	26	1	25	1	0.0	[-1.0,1.0]
FU Monat 3	19	8	21	5	0.3	[-0.6,1.3]
FU Monat 6	24	3	19	7	0.3	[-0.4,1.0]
FU Monat 12	21	6	16	10	-0.0	[-0.7,0.7]

c. Gruppe R minus Gruppe LO, ITT n=53

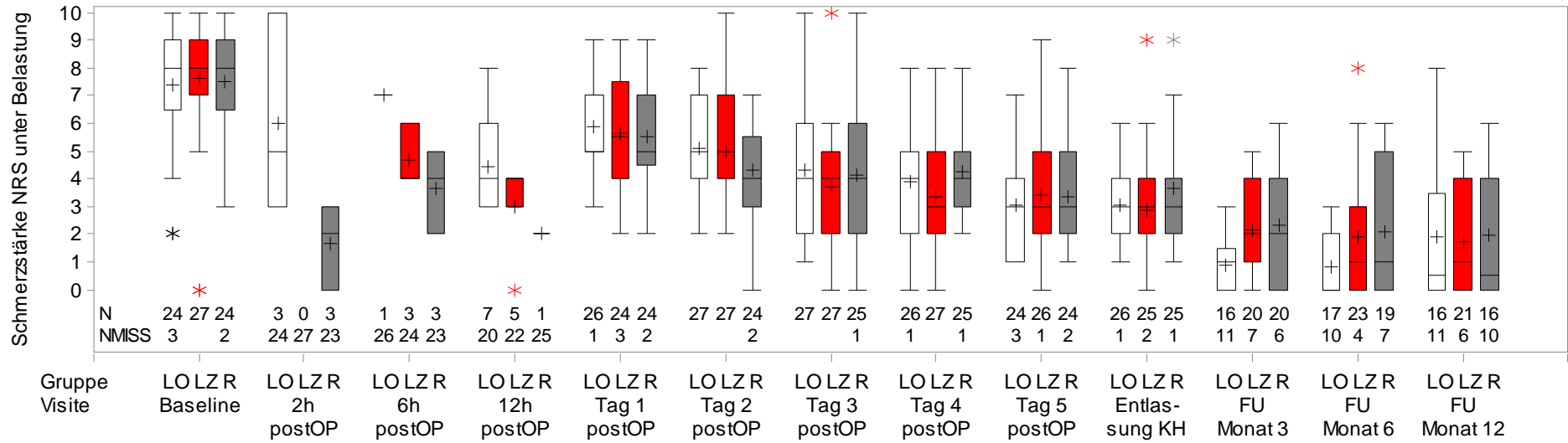
Visite	Gruppe R		Gruppe LO		Differenz	
	N	NMISS	N	NMISS	MW	[95% CI]
Baseline	26	0	26	1	-0.9	[-2.5,0.7]
Tag 0: 2h nach OP*	23	3	25	2	-0.4	[-1.8,1.0]
Tag 0: 6h nach OP	22	4	25	2	-0.9	[-2.1,0.4]
Tag 0: 12h nach OP	19	7	22	5	-1.3	[-2.7,0.0]
Tag 1 nach OP	26	0	27	0	-0.5	[-1.6,0.6]
Tag 2 nach OP	24	2	27	0	0.7	[-0.2,1.5]
Tag 3 nach OP	25	1	27	0	0.5	[-0.7,1.7]
Tag 4 nach OP	25	1	26	1	0.4	[-0.4,1.1]
Tag 5 nach OP	24	2	24	3	1.0	[0.3,1.8]
Entlassung KH	25	1	26	1	0.3	[-0.4,1.0]
FU Monat 3	21	5	16	11	0.8	[0.1,1.5]
FU Monat 6	19	7	17	10	0.4	[-0.1,0.9]
FU Monat 12	16	10	16	11	-0.4	[-1.7,0.8]

* oder bei Verlegung auf Station

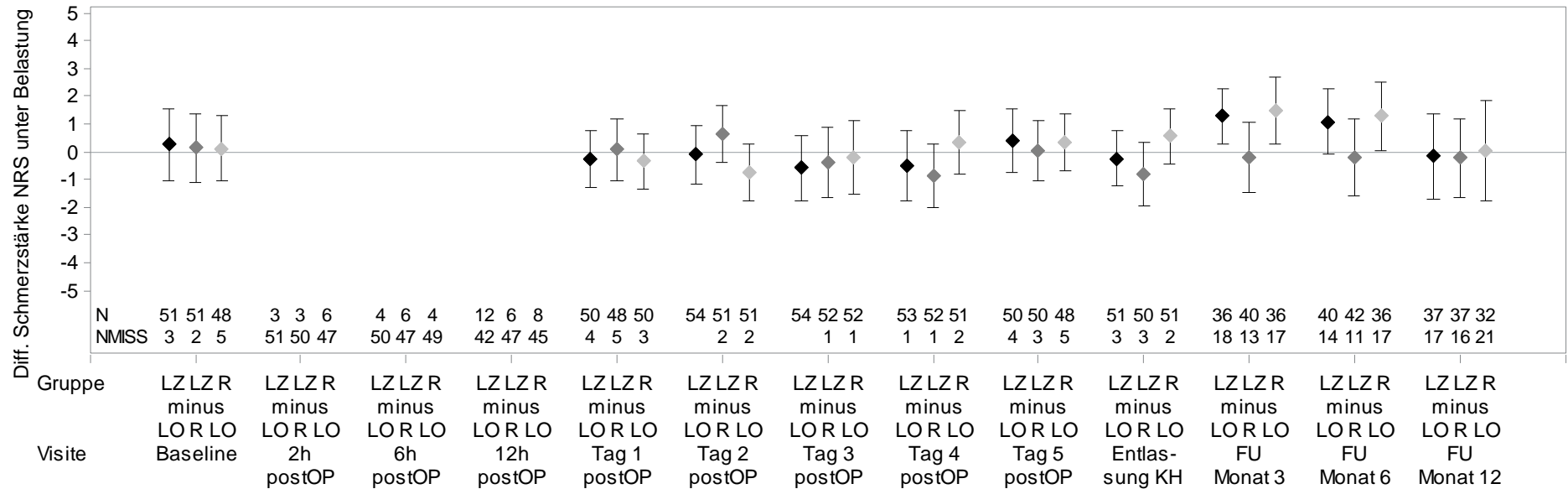
Tab. 5.17 Schmerzchronifizierung: Schmerzstärke NRS unter Belastung, ITT n=80

	NRS unter Belastung (0-10)	N	NMiss	Mean	95%-LCL	95%-UCL	Std	Min	Q1	Median	Q3	Max
Gruppe LO	Baseline	24	3	7.4	6.5	8.3	2.1	2	6.5	8.0	9.0	10
	Tag 0: 2h nach OP*	3	24	6.0	.	.	3.6	3	3.0	5.0	10.0	10
	Tag 0: 6h nach OP	1	26	7.0	.	.	.	7	7.0	7.0	7.0	7
	Tag 0: 12h nach OP	7	20	4.4	.	.	1.9	3	3.0	4.0	6.0	8
	Tag 1 nach OP	26	1	5.9	5.2	6.6	1.7	3	5.0	5.0	7.0	9
	Tag 2 nach OP	27	0	5.1	4.3	5.8	1.9	2	4.0	5.0	7.0	8
	Tag 3 nach OP	27	0	4.3	3.4	5.2	2.3	1	2.0	4.0	6.0	10
	Tag 4 nach OP	26	1	3.9	3.0	4.8	2.3	0	2.0	4.0	5.0	8
	Tag 5 nach OP	24	3	3.0	2.2	3.8	1.9	1	1.0	3.0	4.0	7
	Entlassung KH	26	1	3.1	2.5	3.7	1.5	1	2.0	3.0	4.0	6
	FU Monat 3	16	11	0.9	0.4	1.4	1.0	0	0.0	1.0	1.5	3
	FU Monat 6	17	10	0.8	0.2	1.4	1.1	0	0.0	0.0	2.0	3
	FU Monat 12	16	11	1.9	0.4	3.3	2.7	0	0.0	0.5	3.5	8
Gruppe LZ	Baseline	27	0	7.6	6.6	8.6	2.5	0	7.0	8.0	9.0	10
	Tag 0: 2h nach OP*	0	27
	Tag 0: 6h nach OP	3	24	4.7	.	.	1.2	4	4.0	4.0	6.0	6
	Tag 0: 12h nach OP	5	22	3.0	.	.	1.7	0	3.0	4.0	4.0	4
	Tag 1 nach OP	24	3	5.6	4.8	6.5	2.0	2	4.0	5.5	7.5	9
	Tag 2 nach OP	27	0	5.0	4.2	5.7	1.9	2	4.0	5.0	7.0	10
	Tag 3 nach OP	27	0	3.7	2.9	4.6	2.1	0	2.0	4.0	5.0	10
	Tag 4 nach OP	27	0	3.4	2.5	4.3	2.3	0	2.0	3.0	5.0	8
	Tag 5 nach OP	26	1	3.4	2.6	4.3	2.2	0	2.0	3.0	5.0	9
	Entlassung KH	25	2	2.8	2.0	3.7	2.0	0	2.0	3.0	4.0	9
	FU Monat 3	20	7	2.2	1.3	3.0	1.7	0	1.0	2.0	4.0	5
	FU Monat 6	23	4	1.9	1.0	2.8	2.1	0	0.0	1.0	3.0	8
	FU Monat 12	21	6	1.7	0.8	2.6	1.9	0	0.0	1.0	4.0	5

NRS unter Belastung (0-10)		N	NMiss	Mean	95%-LCL	95%-UCL	Std	Min	Q1	Median	Q3	Max
Gruppe R	Baseline	24	2	7.5	6.7	8.3	1.8	3	6.5	8.0	9.0	10
	Tag 0: 2h nach OP*	3	23	1.7	.	.	1.5	0	0.0	2.0	3.0	3
	Tag 0: 6h nach OP	3	23	3.7	.	.	1.5	2	2.0	4.0	5.0	5
	Tag 0: 12h nach OP	1	25	2.0	.	.	.	2	2.0	2.0	2.0	2
	Tag 1 nach OP	24	2	5.5	4.7	6.3	1.9	2	4.5	5.0	7.0	9
	Tag 2 nach OP	24	2	4.3	3.6	5.0	1.7	0	3.0	4.0	5.5	7
	Tag 3 nach OP	25	1	4.1	3.1	5.1	2.5	0	2.0	4.0	6.0	10
	Tag 4 nach OP	25	1	4.2	3.5	5.0	1.7	2	3.0	4.0	5.0	8
	Tag 5 nach OP	24	2	3.4	2.7	4.1	1.6	1	2.0	3.0	5.0	8
	Entlassung KH	25	1	3.6	2.8	4.5	2.0	1	2.0	3.0	4.0	9
	FU Monat 3	20	6	2.4	1.3	3.4	2.2	0	0.0	2.0	4.0	6
	FU Monat 6	19	7	2.1	1.0	3.2	2.3	0	0.0	1.0	5.0	6
	FU Monat 12	16	10	1.9	0.7	3.2	2.3	0	0.0	0.5	4.0	6
Total	Baseline	75	5	7.5	7.0	8.0	2.2	0	7.0	8.0	9.0	10
	Tag 0: 2h nach OP*	6	74	3.8	.	.	3.4	0	2.0	3.0	5.0	10
	Tag 0: 6h nach OP	7	73	4.6	.	.	1.6	2	4.0	4.0	6.0	7
	Tag 0: 12h nach OP	13	67	3.7	.	.	1.9	0	3.0	4.0	4.0	8
	Tag 1 nach OP	74	6	5.7	5.3	6.1	1.8	2	5.0	5.0	7.0	9
	Tag 2 nach OP	78	2	4.8	4.4	5.2	1.8	0	4.0	4.0	6.0	10
	Tag 3 nach OP	79	1	4.1	3.6	4.6	2.3	0	2.0	4.0	5.0	10
	Tag 4 nach OP	78	2	3.8	3.3	4.3	2.1	0	2.0	4.0	5.0	8
	Tag 5 nach OP	74	6	3.3	2.8	3.7	1.9	0	2.0	3.0	5.0	9
	Entlassung KH	76	4	3.2	2.8	3.6	1.9	0	2.0	3.0	4.0	9
	FU Monat 3	56	24	1.9	1.4	2.3	1.8	0	0.0	1.0	3.0	6
	FU Monat 6	59	21	1.7	1.1	2.2	2.0	0	0.0	1.0	3.0	8
	FU Monat 12	53	27	1.8	1.2	2.4	2.2	0	0.0	1.0	4.0	8



a. Boxplots



b. Mittelwertdifferenzen mit 95% CI

Abb. 5.9 Schmerzchronifizierung: Schmerzstärke NRS unter Belastung, ITT n=80

Tab. 5.18 Schmerzchronifizierung: Schmerzstärke NRS unter Belastung, Mittelwertdifferenzen mit 95%-CI, ITT n=80

a. Gruppe LZ minus Gruppe LO, ITT n=54

NRS unter Belastung	Gruppe LZ		Gruppe LO		Differenz	
	N	NMISS	N	NMISS	MW	[95% CI]
Baseline	27	0	24	3	0.3	[-1.1,1.6]
Tag 0: 2h nach OP*	0	27	3	24	-	
Tag 0: 6h nach OP	3	24	1	26	-	
Tag 0: 12h nach OP	5	22	7	20	-	
Tag 1 nach OP	24	3	26	1	-0.3	[-1.3,0.8]
Tag 2 nach OP	27	0	27	0	-0.1	[-1.2,0.9]
Tag 3 nach OP	27	0	27	0	-0.6	[-1.8,0.6]
Tag 4 nach OP	27	0	26	1	-0.5	[-1.8,0.7]
Tag 5 nach OP	26	1	24	3	0.4	[-0.8,1.5]
Entlassung KH	25	2	26	1	-0.2	[-1.2,0.8]
FU Monat 3	20	7	16	11	1.3	[0.3,2.3]
FU Monat 6	23	4	17	10	1.1	[-0.1,2.2]
FU Monat 12	21	6	16	11	-0.2	[-1.7,1.4]

b. Gruppe LZ minus Gruppe R, ITT n=53

NRS unter Belastung	Gruppe LZ		Gruppe R		Differenz	
	N	NMISS	N	NMISS	MW	[95% CI]
Baseline	27	0	24	2	0.1	[-1.1,1.4]
Tag 0: 2h nach OP*	0	27	3	23	-	
Tag 0: 6h nach OP	3	24	3	23	-	
Tag 0: 12h nach OP	5	22	1	25	-	
Tag 1 nach OP	24	3	24	2	0.1	[-1.0,1.2]
Tag 2 nach OP	27	0	24	2	0.6	[-0.4,1.6]
Tag 3 nach OP	27	0	25	1	-0.4	[-1.7,0.9]
Tag 4 nach OP	27	0	25	1	-0.9	[-2.0,0.3]
Tag 5 nach OP	26	1	24	2	0.0	[-1.0,1.1]
Entlassung KH	25	2	25	1	-0.8	[-1.9,0.3]
FU Monat 3	20	7	20	6	-0.2	[-1.5,1.1]
FU Monat 6	23	4	19	7	-0.2	[-1.6,1.2]
FU Monat 12	21	6	16	10	-0.2	[-1.6,1.2]

c. Gruppe R minus Gruppe LO, ITT n=53

NRS in Ruhe Visite	Gruppe R		Gruppe LO		Differenz	
	N	NMISS	N	NMISS	MW	[95% CI]
Baseline	24	2	24	3	0.1	[-1.0,1.3]
Tag 0: 2h nach OP*	3	23	3	24	-	
Tag 0: 6h nach OP	3	23	1	26	-	
Tag 0: 12h nach OP	1	25	7	20	-	
Tag 1 nach OP	24	2	26	1	-0.3	[-1.4,0.7]
Tag 2 nach OP	24	2	27	0	-0.7	[-1.7,0.3]
Tag 3 nach OP	25	1	27	0	-0.2	[-1.5,1.1]
Tag 4 nach OP	25	1	26	1	0.4	[-0.8,1.5]
Tag 5 nach OP	24	2	24	3	0.3	[-0.7,1.4]
Entlassung KH	25	1	26	1	0.6	[-0.4,1.6]
FU Monat 3	20	6	16	11	1.5	[0.3,2.7]
FU Monat 6	19	7	17	10	1.3	[0.0,2.5]
FU Monat 12	16	10	16	11	0.1	[-1.7,1.9]

* oder bei Verlegung auf Station

Der Bedarf an zusätzlichen Analgetika im zeitlichen Verlauf und die fortgesetzte Schmerztherapie nach Krankenhaus-Entlassung sind Tab. 5.19 bzw. Tab. 5.20 zu entnehmen. Eine Zusammenfassung enthält Tab. 5.21. So hatten alle 80 Patienten mindestens einmal Bedarf an zusätzlichen Analgetika im Krankenhaus, wobei in den Gruppen LO/LZ/R 16/10/13 von 27/27/26 Patienten sowohl Opioide als auch Nicht-Opioide erhielten, 11/17/12 Patienten keine Opioide erhielten und 0/0/1 Patient nur Opioide erhielt.

Tab. 5.19 Analgetikabedarf: zusätzliche Analgetika, ITT n=80

Analgetikabedarf			Gruppe LO n=27		Gruppe LZ n=27		Gruppe R n=26		Total n=80		
			N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
Tag 0: OP	Zusätzliche Analgetika (seit letzter Visite)	Missing	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	
		Nein	7	(26)	6	(22)	10	(38)	23	(29)	
		Ja	20	(74)	21	(78)	16	(62)	57	(71)	
		Total	27	(100)	27	(100)	26	(100)	80	(100)	
	Opioide	Nein	15	(56)	17	(63)	9	(35)	41	(51)	
		Ja	1	(4)	1	(4)	2	(8)	4	(5)	
		Beides (Opioide und Nicht-Opioide)	4	(15)	3	(11)	5	(19)	12	(15)	
	Ibuprofen	Nein	9	(33)	10	(37)	12	(46)	31	(39)	
		Ja	11	(41)	11	(41)	4	(15)	26	(33)	
	Arcoxia	Nein	19	(70)	19	(70)	16	(62)	54	(68)	
		Ja	1	(4)	2	(7)	0	(0)	3	(4)	
	Metamizol	Nein	12	(44)	10	(37)	5	(19)	27	(34)	
		Ja	8	(30)	11	(41)	11	(42)	30	(38)	
	Paracetamol	Nein	19	(70)	20	(74)	15	(58)	54	(68)	
		Ja	1	(4)	1	(4)	1	(4)	3	(4)	
	Sonstige	Nein	16	(59)	16	(59)	9	(35)	41	(51)	
		Ja	4	(15)	5	(19)	7	(27)	16	(20)	
	Tag 1 nach OP	Zusätzliche Analgetika (seit letzter Visite)	Missing	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
			Nein	3	(11)	2	(7)	2	(8)	7	(9)
			Ja	24	(89)	25	(93)	24	(92)	73	(91)
Total			27	(100)	27	(100)	26	(100)	80	(100)	
Opioide		Nein	21	(78)	21	(78)	16	(62)	58	(73)	
		Ja	0	(0)	2	(7)	3	(12)	5	(6)	
		Beides (Opioide und Nicht-Opioide)	3	(11)	2	(7)	5	(19)	10	(13)	
Ibuprofen		Nein	10	(37)	11	(41)	16	(62)	37	(46)	
		Ja	14	(52)	14	(52)	8	(31)	36	(45)	
Arcoxia		Nein	21	(78)	20	(74)	21	(81)	62	(78)	
		Ja	3	(11)	5	(19)	3	(12)	11	(14)	
Metamizol		Nein	6	(22)	7	(26)	7	(27)	20	(25)	
		Ja	18	(67)	18	(67)	17	(65)	53	(66)	
Paracetamol		Nein	22	(81)	24	(89)	24	(92)	70	(88)	
		Ja	2	(7)	1	(4)	0	(0)	3	(4)	
Sonstige		Nein	21	(78)	18	(67)	17	(65)	56	(70)	
		Ja	3	(11)	7	(26)	7	(27)	17	(21)	

Analgetikabedarf			Gruppe LO n=27		Gruppe LZ n=27		Gruppe R n=26		Total n=80	
			N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Tag 2 nach OP	Zusätzliche Analgetika (seit letzter Visite)	Missing	0	(0)	0	(0)	1	(4)	1	(1)
		Nein	2	(7)	2	(7)	1	(4)	5	(6)
		Ja	25	(93)	25	(93)	24	(92)	74	(93)
		Total	27	(100)	27	(100)	26	(100)	80	(100)
	Opioide	Nein	24	(89)	22	(81)	14	(54)	60	(75)
		Ja	0	(0)	0	(0)	3	(12)	3	(4)
		Beides (Opioide und Nicht-Opioide)	1	(4)	3	(11)	7	(27)	11	(14)
	Ibuprofen	Nein	12	(44)	13	(48)	16	(62)	41	(51)
		Ja	13	(48)	12	(44)	8	(31)	33	(41)
	Arcoxia	Nein	21	(78)	19	(70)	20	(77)	60	(75)
		Ja	4	(15)	6	(22)	4	(15)	14	(18)
	Metamizol	Nein	11	(41)	5	(19)	6	(23)	22	(28)
		Ja	14	(52)	20	(74)	18	(69)	52	(65)
	Paracetamol	Nein	25	(93)	24	(89)	23	(88)	72	(90)
		Ja	0	(0)	1	(4)	1	(4)	2	(3)
	Sonstige	Nein	24	(89)	19	(70)	14	(54)	57	(71)
		Ja	1	(4)	6	(22)	10	(38)	17	(21)
	Tag 3 nach OP	Zusätzliche Analgetika (seit letzter Visite)	Missing	0	(0)	0	(0)	1	(4)	1
Nein			2	(7)	1	(4)	0	(0)	3	(4)
Ja			25	(93)	26	(96)	25	(96)	76	(95)
Total			27	(100)	27	(100)	26	(100)	80	(100)
Opioide		Nein	25	(93)	22	(81)	16	(62)	63	(79)
		Ja	0	(0)	0	(0)	3	(12)	3	(4)
		Beides (Opioide und Nicht-Opioide)	0	(0)	4	(15)	6	(23)	10	(13)
Ibuprofen		Nein	12	(44)	16	(59)	18	(69)	46	(58)
		Ja	13	(48)	10	(37)	7	(27)	30	(38)
Arcoxia		Nein	20	(74)	18	(67)	20	(77)	58	(73)
		Ja	5	(19)	8	(30)	5	(19)	18	(23)
Metamizol		Nein	11	(41)	4	(15)	6	(23)	21	(26)
		Ja	14	(52)	22	(81)	19	(73)	55	(69)
Paracetamol		Nein	24	(89)	24	(89)	25	(96)	73	(91)
		Ja	1	(4)	2	(7)	0	(0)	3	(4)
Sonstige		Nein	23	(85)	20	(74)	17	(65)	60	(75)
		Ja	2	(7)	6	(22)	8	(31)	16	(20)

Analgetikabedarf			Gruppe LO n=27		Gruppe LZ n=27		Gruppe R n=26		Total n=80		
			N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
Tag 4 nach OP	Zusätzliche Analgetika (seit letzter Visite)	Missing	0	(0)	0	(0)	1	(4)	1	(1)	
		Nein	2	(7)	0	(0)	0	(0)	2	(3)	
		Ja	25	(93)	27	(100)	25	(96)	77	(96)	
		Total	27	(100)	27	(100)	26	(100)	80	(100)	
	Opioide	Nein	16	(59)	23	(85)	19	(73)	58	(73)	
		Ja	1	(4)	0	(0)	1	(4)	2	(3)	
		Beides (Opioide und Nicht-Opioide)	8	(30)	4	(15)	5	(19)	17	(21)	
	Ibuprofen	Nein	13	(48)	16	(59)	19	(73)	48	(60)	
		Ja	12	(44)	11	(41)	6	(23)	29	(36)	
	Arcoxia	Nein	21	(78)	19	(70)	20	(77)	60	(75)	
		Ja	4	(15)	8	(30)	5	(19)	17	(21)	
	Metamizol	Nein	12	(44)	7	(26)	7	(27)	26	(33)	
		Ja	13	(48)	20	(74)	18	(69)	51	(64)	
	Paracetamol	Nein	24	(89)	25	(93)	24	(92)	73	(91)	
		Ja	1	(4)	2	(7)	1	(4)	4	(5)	
	Sonstige	Nein	15	(56)	20	(74)	17	(65)	52	(65)	
		Ja	10	(37)	7	(26)	8	(31)	25	(31)	
	Tag 5 nach OP	Zusätzliche Analgetika (seit letzter Visite)	Missing	2	(7)	0	(0)	1	(4)	3	(4)
			Nein	0	(0)	0	(0)	1	(4)	1	(1)
			Ja	25	(93)	27	(100)	24	(92)	76	(95)
Total			27	(100)	27	(100)	26	(100)	80	(100)	
Opioide		Nein	15	(56)	24	(89)	15	(58)	54	(68)	
		Ja	2	(7)	0	(0)	1	(4)	3	(4)	
		Beides (Opioide und Nicht-Opioide)	8	(30)	3	(11)	8	(31)	19	(24)	
Ibuprofen		Nein	14	(52)	16	(59)	19	(73)	49	(61)	
		Ja	11	(41)	11	(41)	5	(19)	27	(34)	
Arcoxia		Nein	20	(74)	18	(67)	19	(73)	57	(71)	
		Ja	5	(19)	9	(33)	5	(19)	19	(24)	
Metamizol		Nein	12	(44)	6	(22)	6	(23)	24	(30)	
		Ja	13	(48)	21	(78)	18	(69)	52	(65)	
Paracetamol		Nein	25	(93)	26	(96)	23	(88)	74	(93)	
		Ja	0	(0)	1	(4)	1	(4)	2	(3)	
Sonstige		Nein	16	(59)	22	(81)	14	(54)	52	(65)	
		Ja	9	(33)	5	(19)	10	(38)	24	(30)	

Analgetikabedarf			Gruppe LO n=27		Gruppe LZ n=27		Gruppe R n=26		Total n=80	
			N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Entlassung KH	Zusätzliche Analgetika (seit letzter Visite)	Missing	1	(4)	0	(0)	1	(4)	2	(3)
		Nein	1	(4)	1	(4)	2	(8)	4	(5)
		Ja	25	(93)	26	(96)	23	(88)	74	(93)
		Total	27	(100)	27	(100)	26	(100)	80	(100)
	Opioide	Nein	18	(67)	23	(85)	18	(69)	59	(74)
		Ja	0	(0)	0	(0)	3	(12)	3	(4)
		Beides (Opioide und Nicht-Opioide)	7	(26)	3	(11)	2	(8)	12	(15)
	Ibuprofen	Nein	14	(52)	15	(56)	17	(65)	46	(58)
		Ja	11	(41)	11	(41)	6	(23)	28	(35)
	Arcoxia	Nein	20	(74)	15	(56)	19	(73)	54	(68)
		Ja	5	(19)	11	(41)	4	(15)	20	(25)
	Metamizol	Nein	13	(48)	7	(26)	7	(27)	27	(34)
		Ja	12	(44)	19	(70)	16	(62)	47	(59)
	Paracetamol	Nein	25	(93)	25	(93)	23	(88)	73	(91)
		Ja	0	(0)	1	(4)	0	(0)	1	(1)
	Sonstige	Nein	18	(67)	21	(78)	18	(69)	57	(71)
		Ja	7	(26)	5	(19)	5	(19)	17	(21)
	FU Monat 3	Zusätzliche Analgetika (seit letzter Visite)	Missing	7	(26)	6	(22)	6	(23)	19
Nein			15	(56)	12	(44)	15	(58)	42	(53)
Ja			5	(19)	9	(33)	5	(19)	19	(24)
Total			27	(100)	27	(100)	26	(100)	80	(100)
Opioide		Nein	5	(19)	8	(30)	5	(19)	18	(23)
		Ja	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
		Beides (Opioide und Nicht-Opioide)	0	(0)	1	(4)	0	(0)	1	(1)
Ibuprofen		Nein	2	(7)	5	(19)	3	(12)	10	(13)
		Ja	3	(11)	4	(15)	2	(8)	9	(11)
Arcoxia		Nein	4	(15)	9	(33)	5	(19)	18	(23)
		Ja	1	(4)	0	(0)	0	(0)	1	(1)
Metamizol		Nein	3	(11)	5	(19)	3	(12)	11	(14)
		Ja	2	(7)	4	(15)	2	(8)	8	(10)
Paracetamol		Nein	4	(15)	9	(33)	4	(15)	17	(21)
		Ja	1	(4)	0	(0)	1	(4)	2	(3)
Sonstige		Nein	5	(19)	4	(15)	4	(15)	13	(16)
		Ja	0	(0)	5	(19)	1	(4)	6	(8)

Analgetikabedarf			Gruppe LO n=27		Gruppe LZ n=27		Gruppe R n=26		Total n=80	
			N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
FU Monat 6	Zusätzliche Analgetika (seit letzter Visite)	Missing	6	(22)	3	(11)	6	(23)	15	(19)
		Nein	19	(70)	20	(74)	17	(65)	56	(70)
		Ja	2	(7)	4	(15)	3	(12)	9	(11)
		Total	27	(100)	27	(100)	26	(100)	80	(100)
	Opioide	Nein	2	(7)	4	(15)	3	(12)	9	(11)
		Ja	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
		Beides (Opioide und Nicht-Opioide)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
	Ibuprofen	Nein	2	(7)	2	(7)	0	(0)	4	(5)
		Ja	0	(0)	2	(7)	3	(12)	5	(6)
	Arcoxia	Nein	2	(7)	3	(11)	2	(8)	7	(9)
		Ja	0	(0)	1	(4)	1	(4)	2	(3)
	Metamizol	Nein	0	(0)	3	(11)	3	(12)	6	(8)
		Ja	2	(7)	1	(4)	0	(0)	3	(4)
	Paracetamol	Nein	2	(7)	4	(15)	3	(12)	9	(11)
		Ja	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
	Sonstige	Nein	2	(7)	4	(15)	2	(8)	8	(10)
		Ja	0	(0)	0	(0)	1	(4)	1	(1)
	FU Monat 12	Zusätzliche Analgetika (seit letzter Visite)	Missing	6	(22)	3	(11)	8	(31)	17
Nein			17	(63)	22	(81)	13	(50)	52	(65)
Ja			4	(15)	2	(7)	5	(19)	11	(14)
Total			27	(100)	27	(100)	26	(100)	80	(100)
Opioide		Nein	2	(7)	1	(4)	4	(15)	7	(9)
		Ja	2	(7)	0	(0)	1	(4)	3	(4)
		Beides (Opioide und Nicht-Opioide)	0	(0)	1	(4)	0	(0)	1	(1)
Ibuprofen		Nein	2	(7)	1	(4)	3	(12)	6	(8)
		Ja	2	(7)	1	(4)	2	(8)	5	(6)
Arcoxia		Nein	4	(15)	2	(7)	5	(19)	11	(14)
		Ja	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
Metamizol		Nein	4	(15)	1	(4)	4	(15)	9	(11)
		Ja	0	(0)	1	(4)	1	(4)	2	(3)
Paracetamol		Nein	4	(15)	2	(7)	5	(19)	11	(14)
		Ja	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
Sonstige		Nein	2	(7)	0	(0)	1	(4)	3	(4)
		Ja	2	(7)	2	(7)	4	(15)	8	(10)

Tab. 5.20 Analgetikabedarf: fortgesetzte Schmerztherapie nach Krankenhaus-Entlassung, ITT n=80

Entlassmedikation	Analgetika	Gruppe LO n=27		Gruppe LZ n=27		Gruppe R n=26		Total n=80	
		N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Fortgesetzte Schmerztherapie nach KH-Entlassung	Missing	1	(4)	0	(0)	1	(4)	2	(3)
	Nein	1	(4)	0	(0)	0	(0)	1	(1)
	Ja	25	(93)	27	(100)	25	(96)	77	(96)
	Total	27	(100)	27	(100)	26	(100)	80	(100)
Opioide	Nein	20	(74)	26	(96)	18	(69)	64	(80)
	Ja	0	(0)	0	(0)	2	(8)	2	(3)
	Beides (Opioide und Nicht-Opioide)	5	(19)	1	(4)	5	(19)	11	(14)
Ibuprofen	Nein	15	(56)	16	(59)	16	(62)	47	(59)
	Ja	10	(37)	11	(41)	9	(35)	30	(38)
Arcoxia	Nein	19	(70)	17	(63)	20	(77)	56	(70)
	Ja	6	(22)	10	(37)	5	(19)	21	(26)
Metamizol	Nein	12	(44)	6	(22)	9	(35)	27	(34)
	Ja	13	(48)	21	(78)	16	(62)	50	(63)
Paracetamol	Nein	24	(89)	26	(96)	25	(96)	75	(94)
	Ja	1	(4)	1	(4)	0	(0)	2	(3)
Sonstige	Nein	21	(78)	25	(93)	18	(69)	64	(80)
	Ja	4	(15)	2	(7)	7	(27)	13	(16)

Tab. 5.21 Analgetikabedarf (zusammengefaßt): zusätzliche Analgetika (mindestens 1x), ITT n=80

a. im Krankenhaus

Analgetikabedarf im KH		Gruppe LO n=27		Gruppe LZ n=27		Gruppe R n=26		Total n=80	
		N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Zusätzliche Analgetika	Nein	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
	Ja	27	(100)	27	(100)	26	(100)	80	(100)
	Total	27	(100)	27	(100)	26	(100)	80	(100)
Opioide	Nein	11	(41)	17	(63)	12	(46)	40	(50)
	Ja	0	(0)	0	(0)	1	(4)	1	(1)
	Beides (Opioide und Nicht-Opioide)	16	(59)	10	(37)	13	(50)	39	(49)

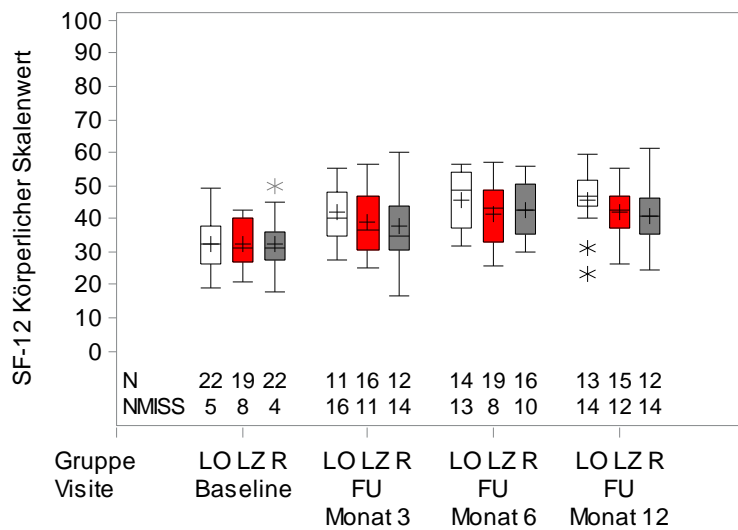
b. nach Krankenhaus-Entlassung

Analgetikabedarf im FU nach KH-Entlassung		Gruppe LO n=27		Gruppe LZ n=27		Gruppe R n=26		Total n=80	
		N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Zusätzliche Analgetika	Missing	2	(7)	1	(4)	2	(8)	5	(6)
	Nein	15	(56)	15	(56)	16	(62)	46	(58)
	Ja	10	(37)	11	(41)	8	(31)	29	(36)
	Total	27	(100)	27	(100)	26	(100)	80	(100)
Opioide	Nein	8	(30)	9	(33)	7	(27)	24	(30)
	Ja	2	(7)	0	(0)	1	(4)	3	(4)
	Beides (Opioide und Nicht-Opioide)	0	(0)	2	(7)	0	(0)	2	(3)

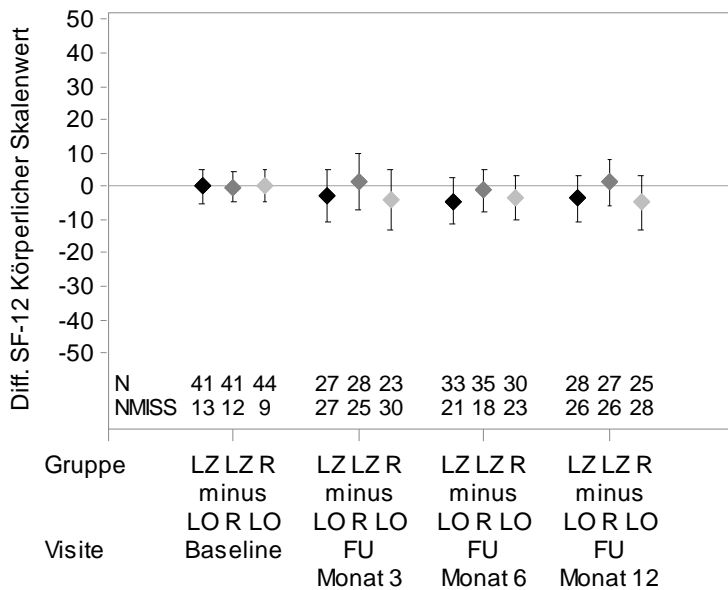
Die Anzahl fehlender Werte bei den SF-12-Skalenwerten ist erheblich, was die Aussagekraft der Ergebnisse arg beeinträchtigt (Tab. 5.22, Tab. 5.23 und Abb. 5.10 für körperliche Skalenwerte und Tab. 5.24, Tab. 5.25 und Abb. 5.11 für psychische Skalenwerte).

Tab. 5.22 SF-12 – Körperliche Skalenwerte, ITT n=80

SF-12 - Körperlicher Skalenwert		N	NMiss	Mean	95%-LCL	95%-UCL	Std	Min	Q1	Median	Q3	Max
Gruppe LO	Baseline	22	5	32.3	28.6	36.1	8.4	19	26.2	32.2	37.6	49
	FU Monat 3	11	16	41.8	36.0	47.6	8.6	28	34.8	40.3	48.1	56
	FU Monat 6	14	13	45.8	40.6	51.0	9.0	32	37.0	48.9	53.8	57
	FU Monat 12	13	14	45.8	39.8	51.8	10.0	23	43.8	47.0	51.6	60
Gruppe LZ	Baseline	19	8	32.2	28.6	35.9	7.5	21	26.6	31.1	40.0	43
	FU Monat 3	16	11	38.9	33.6	44.2	10.0	25	30.4	36.5	47.0	57
	FU Monat 6	19	8	41.4	36.7	46.1	9.8	26	33.0	43.3	48.7	57
	FU Monat 12	15	12	42.2	37.9	46.5	7.7	26	36.9	42.4	47.0	56
Gruppe R	Baseline	22	4	32.4	29.1	35.7	7.5	18	27.8	30.9	35.7	50
	FU Monat 3	12	14	37.6	29.9	45.4	12.2	17	30.6	35.0	43.5	60
	FU Monat 6	16	10	42.5	37.9	47.1	8.7	30	35.2	42.4	50.4	56
	FU Monat 12	12	14	41.0	34.7	47.2	9.8	25	35.4	40.6	46.4	61
Total	Baseline	63	17	32.3	30.4	34.3	7.7	18	26.7	31.2	37.7	50
	FU Monat 3	39	41	39.3	36.0	42.6	10.2	17	31.5	37.6	47.5	60
	FU Monat 6	49	31	43.0	40.4	45.7	9.2	26	34.9	44.2	51.6	57
	FU Monat 12	40	40	43.0	40.1	45.9	9.1	23	37.4	43.8	49.4	61



a. Boxplots



b. Mittelwertdifferenzen mit 95% CI

Abb. 5.10 SF-12 – Körperliche Skalenwerte, ITT n=80

Tab. 5.23 SF-12 – Körperliche Skalenwerte, Mittelwertdifferenzen mit 95%-CI, ITT n=80**a. Gruppe LZ minus Gruppe LO, ITT n=54**

Visite	SF-12 - Körperlicher Skalenwert				Differenz	
	N	NMISS	N	NMISS	MW	[95% CI]
Baseline	19	8	22	5	-0.1	[-5.2, 5.0]
FU Monat 3	16	11	11	16	-2.8	[-10.5, 4.8]
FU Monat 6	19	8	14	13	-4.4	[-11.2, 2.4]
FU Monat 12	15	12	13	14	-3.6	[-10.5, 3.3]

b. Gruppe LZ minus Gruppe R, ITT n=53

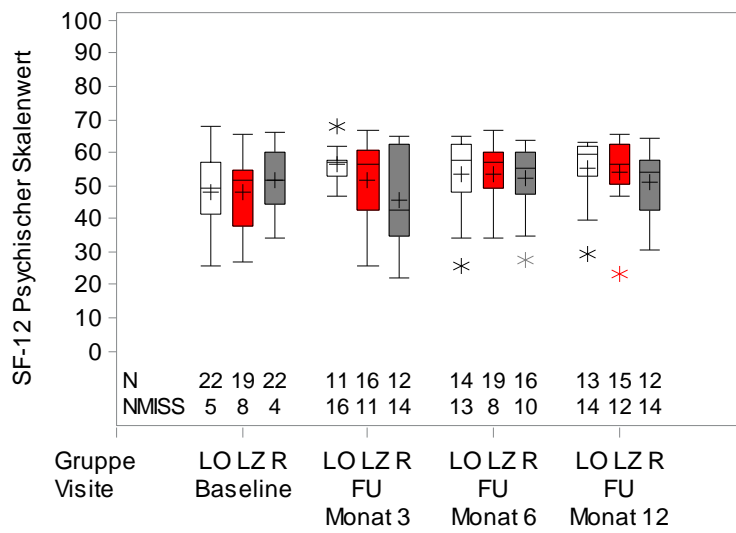
Visite	SF-12 - Körperlicher Skalenwert				Differenz	
	N	NMISS	N	NMISS	MW	[95% CI]
Baseline	19	8	22	4	-0.1	[-4.9, 4.6]
FU Monat 3	16	11	12	14	1.3	[-7.3, 9.9]
FU Monat 6	19	8	16	10	-1.1	[-7.5, 5.3]
FU Monat 12	15	12	12	14	1.2	[-5.7, 8.2]

c. Gruppe R minus Gruppe LO, ITT n=53

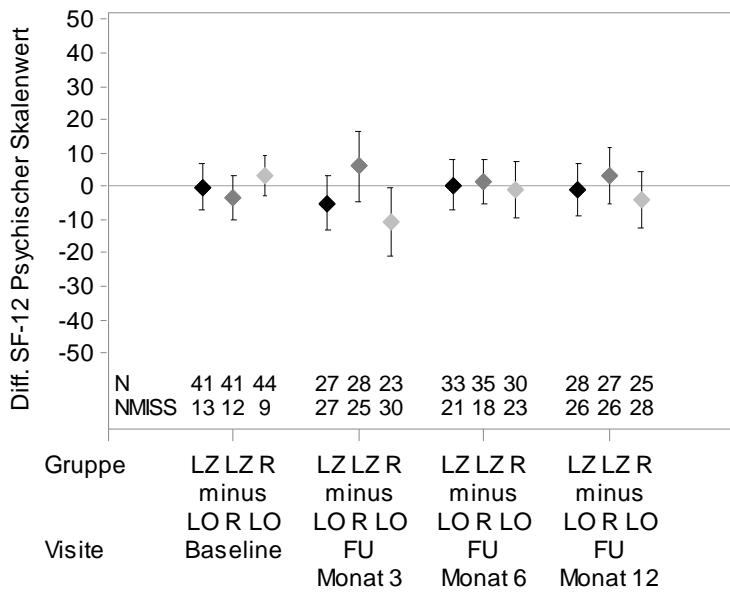
Visite	SF-12 - Körperlicher Skalenwert				Differenz	
	N	NMISS	N	NMISS	MW	[95% CI]
Baseline	22	4	22	5	0.0	[-4.8, 4.9]
FU Monat 3	12	14	11	16	-4.1	[-13.4, 5.1]
FU Monat 6	16	10	14	13	-3.3	[-9.9, 3.3]
FU Monat 12	12	14	13	14	-4.8	[-13.0, 3.3]

Tab. 5.24 SF-12 – Psychische Skalenwerte, ITT n=80

SF-12 – Psychischer Skalenwert		N	NMiss	Mean	95%-LCL	95%-UCL	Std	Min	Q1	Median	Q3	Max
Gruppe LO	Baseline	22	5	48.0	43.2	52.8	10.9	26	41.4	49.0	56.8	68
	FU Monat 3	11	16	56.5	52.9	60.2	5.5	47	52.7	56.8	57.8	68
	FU Monat 6	14	13	53.3	46.3	60.4	12.2	25	48.1	57.9	62.2	65
	FU Monat 12	13	14	55.0	48.9	61.1	10.1	29	52.9	59.4	62.0	63
Gruppe LZ	Baseline	19	8	47.8	42.1	53.6	11.8	27	37.5	51.5	54.9	65
	FU Monat 3	16	11	51.5	45.0	58.1	12.3	26	42.4	56.2	60.7	67
	FU Monat 6	19	8	53.6	49.3	57.9	9.0	34	49.1	57.3	60.2	67
	FU Monat 12	15	12	54.1	48.3	59.9	10.5	23	50.4	56.5	62.8	65
Gruppe R	Baseline	22	4	51.4	47.4	55.3	9.0	34	44.2	51.4	59.8	66
	FU Monat 3	12	14	45.6	35.8	55.4	15.5	22	34.5	42.8	62.4	65
	FU Monat 6	16	10	52.3	46.6	57.9	10.6	27	47.2	55.0	60.0	64
	FU Monat 12	12	14	50.9	44.3	57.6	10.5	30	42.4	54.0	57.6	64
Total	Baseline	63	17	49.1	46.5	51.8	10.5	26	41.8	50.6	58.2	68
	FU Monat 3	39	41	51.1	47.1	55.1	12.4	22	38.8	55.9	60.8	68
	FU Monat 6	49	31	53.1	50.1	56.0	10.3	25	48.5	57.3	60.2	67
	FU Monat 12	40	40	53.4	50.2	56.7	10.3	23	50.6	56.6	61.4	65



a. Boxplots



b. Mittelwertdifferenzen mit 95% CI

Abb. 5.11 SF-12 – Psychische Skalenwerte, ITT n=80

Tab. 5.25 SF-12 – Psychische Skalenwerte, Mittelwertdifferenzen mit 95%-CI, ITT n=80**a. Gruppe LZ minus Gruppe LO, ITT n=54**

Visite	SF-12 - Psychischer Skalenwert		Gruppe LZ		Gruppe LO		Differenz	
	N	NMISS	N	NMISS	N	NMISS	MW	[95% CI]
Baseline	19	8	22	5			-0.2	[-7.3, 7.0]
FU Monat 3	16	11	11	16			-5.0	[-13.2, 3.2]
FU Monat 6	19	8	14	13			0.3	[-7.2, 7.8]
FU Monat 12	15	12	13	14			-0.9	[-9.0, 7.1]

b. Gruppe LZ minus Gruppe R, ITT n=53

Visite	SF-12 - Psychischer Skalenwert		Gruppe LZ		Gruppe R		Differenz	
	N	NMISS	N	NMISS	N	NMISS	MW	[95% CI]
Baseline	19	8	22	4			-3.5	[-10.1, 3.1]
FU Monat 3	16	11	12	14			6.0	[-4.8, 16.7]
FU Monat 6	19	8	16	10			1.3	[-5.4, 8.1]
FU Monat 12	15	12	12	14			3.1	[-5.3, 11.5]

c. Gruppe R minus Gruppe LO, ITT n=53

Visite	SF-12 - Psychischer Skalenwert		Gruppe R		Gruppe LO		Differenz	
	N	NMISS	N	NMISS	N	NMISS	MW	[95% CI]
Baseline	22	4	22	5			3.4	[-2.7, 9.4]
FU Monat 3	12	14	11	16			-11.0	[-21.2, -0.7]
FU Monat 6	16	10	14	13			-1.1	[-9.6, 7.4]
FU Monat 12	12	14	13	14			-4.1	[-12.6, 4.5]

Die Entzündungsparameter Leukozyten, CRP, Procalcitonin und IL-6 werden in den folgenden Tabellen (Tab. 5.26 bis Tab. 5.33) und Abbildungen (Abb. 5.12 bis Abb. 5.15) ausgewertet. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist ebenfalls besonderes Augenmerk auf die jeweilige Anzahl an Missings zu legen.

Tab. 5.26 Leukozyten, ITT n=80

	Leukozyten [Gpt/1]	N	NMiss	GM	95%-LCL*	95%-UCL*	Mean	Std	Min	Q1	Median	Q3	Max
Gruppe LO	Baseline	27	0	7.15	6.45	7.92	7.39	2.03	5.0	5.70	6.98	8.38	12.2
	Tag 1 nach OP	26	1	11.24	10.11	12.50	11.63	3.17	6.7	9.49	10.64	12.79	18.9
	Tag 4 nach OP	24	3	7.92	7.03	8.93	8.23	2.35	4.7	6.55	7.88	9.89	13.7
	FU Monat 3	11	16	7.56	6.44	8.88	7.75	1.77	5.2	6.05	8.04	9.41	10.1
	FU Monat 6	14	13	7.09	6.30	7.98	7.24	1.60	5.1	5.85	7.06	7.72	11.6
	FU Monat 12	14	13	7.65	6.53	8.97	7.93	2.21	5.1	6.60	7.58	9.50	12.7
Gruppe LZ	Baseline	27	0	7.35	6.60	8.17	7.61	2.07	4.4	6.01	7.71	8.91	13.8
	Tag 1 nach OP	26	1	12.05	10.87	13.37	12.43	3.11	7.8	9.85	12.70	15.30	18.3
	Tag 4 nach OP	24	3	7.60	6.74	8.57	7.88	2.12	3.3	6.81	7.73	8.56	13.2
	FU Monat 3	16	11	7.84	6.96	8.82	8.03	1.90	5.7	6.64	7.91	8.30	12.3
	FU Monat 6	23	4	7.66	6.95	8.43	7.84	1.74	5.2	6.40	8.09	8.99	12.2
	FU Monat 12	21	6	7.89	7.08	8.79	8.10	1.93	5.1	6.97	7.73	9.50	11.7
Gruppe R	Baseline	26	0	6.75	6.10	7.47	6.96	1.72	3.7	5.71	6.76	8.27	10.7
	Tag 1 nach OP	25	1	10.47	9.37	11.68	10.83	2.92	6.3	8.48	10.87	12.35	19.1
	Tag 4 nach OP	25	1	7.06	6.33	7.88	7.30	1.94	4.3	5.83	7.51	8.58	12.2
	FU Monat 3	13	13	7.93	7.07	8.90	8.06	1.45	5.3	7.05	8.31	8.84	10.5
	FU Monat 6	14	12	6.72	5.99	7.54	6.84	1.32	4.7	5.78	7.19	7.52	9.2
	FU Monat 12	15	11	6.66	5.63	7.88	6.94	2.02	3.5	5.29	6.70	8.20	10.7
Total	Baseline	80	0	7.08	6.68	7.50	7.32	1.94	3.7	5.95	7.01	8.39	13.8
	Tag 1 nach OP	77	3	11.25	10.59	11.94	11.64	3.10	6.3	9.57	10.93	13.23	19.1
	Tag 4 nach OP	73	7	7.51	7.04	8.02	7.80	2.14	3.3	6.35	7.72	8.74	13.7
	FU Monat 3	40	40	7.79	7.28	8.34	7.96	1.69	5.2	6.60	8.11	8.99	12.3
	FU Monat 6	51	29	7.23	6.81	7.68	7.40	1.63	4.7	6.20	7.26	8.39	12.2
	FU Monat 12	50	30	7.43	6.88	8.04	7.71	2.06	3.5	6.28	7.47	9.16	12.7

* des GM

Tab. 5.27 CRP, ITT n=80

	CRP [mg/l]	N	NMiss	GM	95%-LCL*	95%-UCL*	Mean	Std	Min	Q1	Median	Q3	Max
Gruppe LO	Baseline	27	0	2.53	1.70	3.78	4.64	8.00	0.6	1.00	2.60	4.40	42.2
	Tag 1 nach OP	17	10	31.86	23.18	43.77	37.79	22.65	11.5	22.20	32.10	53.90	96.7
	Tag 4 nach OP	25	2	79.86	63.29	100.77	91.15	44.60	16.1	59.80	85.50	118.10	209.7
	FU Monat 3	11	16	2.00	1.07	3.73	3.15	3.96	0.6	1.00	1.60	4.20	14.4
	FU Monat 6	14	13	3.00	1.38	6.56	9.71	22.61	0.6	1.60	1.90	7.70	86.9
	FU Monat 12	14	13	4.05	2.58	6.34	5.27	3.92	1.0	2.70	3.80	7.10	13.2
Gruppe LZ	Baseline	27	0	2.42	1.62	3.63	4.20	5.57	0.6	1.10	2.40	4.80	24.4
	Tag 1 nach OP	18	9	39.22	27.26	56.42	49.31	33.39	10.1	21.80	45.80	65.90	142.8
	Tag 4 nach OP	23	4	64.22	51.03	80.82	73.29	41.32	15.8	53.10	61.80	87.90	203.7
	FU Monat 3	16	11	2.58	1.62	4.08	3.75	3.93	0.6	1.35	2.40	4.95	16.2
	FU Monat 6	23	4	2.11	1.46	3.05	3.08	3.51	0.6	1.10	2.30	3.70	17.2
	FU Monat 12	21	6	2.35	1.46	3.79	4.82	10.11	0.6	1.00	2.60	4.30	48.3
Gruppe R	Baseline	26	0	2.04	1.39	2.99	3.38	4.73	0.6	1.00	1.75	3.40	23.9
	Tag 1 nach OP	16	10	38.63	28.94	51.56	43.49	19.05	13.7	27.25	41.35	59.65	68.8
	Tag 4 nach OP	25	1	62.27	46.93	82.62	76.40	50.37	15.3	53.00	64.30	81.90	229.6
	FU Monat 3	13	13	2.40	1.32	4.36	3.71	3.49	0.7	0.90	2.00	6.90	10.4
	FU Monat 6	14	12	2.21	1.10	4.44	5.55	11.67	0.6	1.00	1.90	4.20	45.4
	FU Monat 12	15	11	1.61	1.12	2.31	1.98	1.43	0.6	1.00	1.50	2.30	5.4
Total	Baseline	80	0	2.33	1.87	2.90	4.09	6.22	0.6	1.10	2.35	4.25	42.2
	Tag 1 nach OP	51	29	36.42	30.47	43.52	43.64	25.99	10.1	21.80	40.40	58.10	142.8
	Tag 4 nach OP	73	7	68.47	59.51	78.78	80.47	45.74	15.3	54.80	67.30	93.00	229.6
	FU Monat 3	40	40	2.35	1.76	3.14	3.57	3.71	0.6	1.10	2.30	4.35	16.2
	FU Monat 6	51	29	2.36	1.73	3.20	5.58	13.47	0.6	1.10	2.20	4.20	86.9
	FU Monat 12	50	30	2.44	1.88	3.18	4.10	6.96	0.6	1.20	2.45	4.30	48.3

* des GM

Tab. 5.28 Procalcitonin, ITT n=80

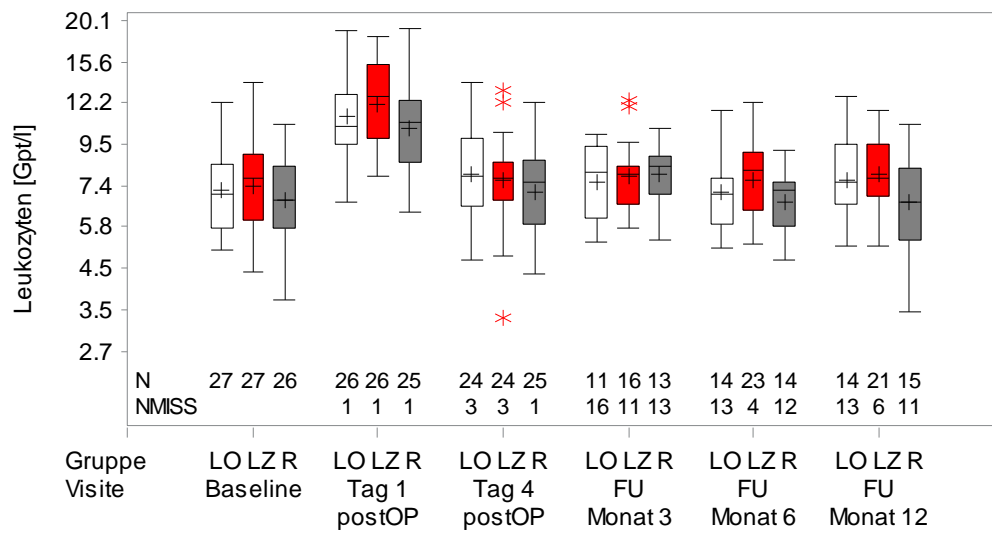
Procalcitonin [ng/ml]	N	NMiss	GM	95%-LCL*	95%-UCL*	Mean	Std	Min	Q1	Median	Q3	Max
Gruppe LO												
Baseline	22	5	0.031	0.025	0.038	0.035	0.022	0.02	0.020	0.030	0.040	0.10
Tag 1 nach OP	18	9	0.065	0.050	0.085	0.074	0.041	0.02	0.050	0.065	0.100	0.19
Tag 4 nach OP	12	15	0.058	0.042	0.079	0.065	0.036	0.03	0.040	0.050	0.090	0.14
FU Monat 3	11	16	0.024	0.021	0.028	0.025	0.005	0.02	0.020	0.020	0.030	0.03
FU Monat 6	12	15	0.036	0.026	0.049	0.041	0.029	0.02	0.030	0.030	0.040	0.13
FU Monat 12	14	13	0.033	0.025	0.043	0.036	0.018	0.02	0.020	0.030	0.040	0.07
Gruppe LZ												
Baseline	22	5	0.037	0.030	0.045	0.041	0.022	0.02	0.030	0.035	0.050	0.11
Tag 1 nach OP	19	8	0.112	0.053	0.234	1.642	6.627	0.03	0.050	0.080	0.140	29.00
Tag 4 nach OP	16	11	0.052	0.038	0.072	0.061	0.037	0.02	0.040	0.050	0.070	0.16
FU Monat 3	16	11	0.050	0.026	0.098	0.256	0.839	0.02	0.030	0.035	0.055	3.40
FU Monat 6	22	5	0.041	0.024	0.068	0.240	0.952	0.02	0.020	0.030	0.050	4.50
FU Monat 12	21	6	0.040	0.030	0.053	0.049	0.039	0.02	0.030	0.040	0.050	0.18
Gruppe R												
Baseline	20	6	0.033	0.026	0.042	0.038	0.021	0.02	0.020	0.030	0.050	0.08
Tag 1 nach OP	17	9	0.078	0.057	0.109	0.095	0.061	0.03	0.040	0.070	0.140	0.24
Tag 4 nach OP	19	7	0.060	0.045	0.080	0.070	0.039	0.02	0.040	0.060	0.100	0.14
FU Monat 3	12	14	0.032	0.025	0.039	0.033	0.012	0.02	0.025	0.030	0.040	0.06
FU Monat 6	14	12	0.030	0.023	0.040	0.034	0.019	0.02	0.020	0.025	0.040	0.08
FU Monat 12	15	11	0.034	0.027	0.043	0.037	0.015	0.02	0.020	0.030	0.050	0.07
Total												
Baseline	64	16	0.033	0.030	0.038	0.038	0.021	0.02	0.020	0.030	0.045	0.11
Tag 1 nach OP	54	26	0.083	0.063	0.111	0.632	3.935	0.02	0.050	0.070	0.110	29.00
Tag 4 nach OP	47	33	0.056	0.048	0.067	0.066	0.037	0.02	0.040	0.050	0.090	0.16
FU Monat 3	39	41	0.035	0.027	0.047	0.122	0.539	0.02	0.020	0.030	0.040	3.40
FU Monat 6	48	32	0.036	0.028	0.046	0.130	0.645	0.02	0.020	0.030	0.040	4.50
FU Monat 12	50	30	0.036	0.031	0.042	0.042	0.029	0.02	0.020	0.030	0.050	0.18

* des GM

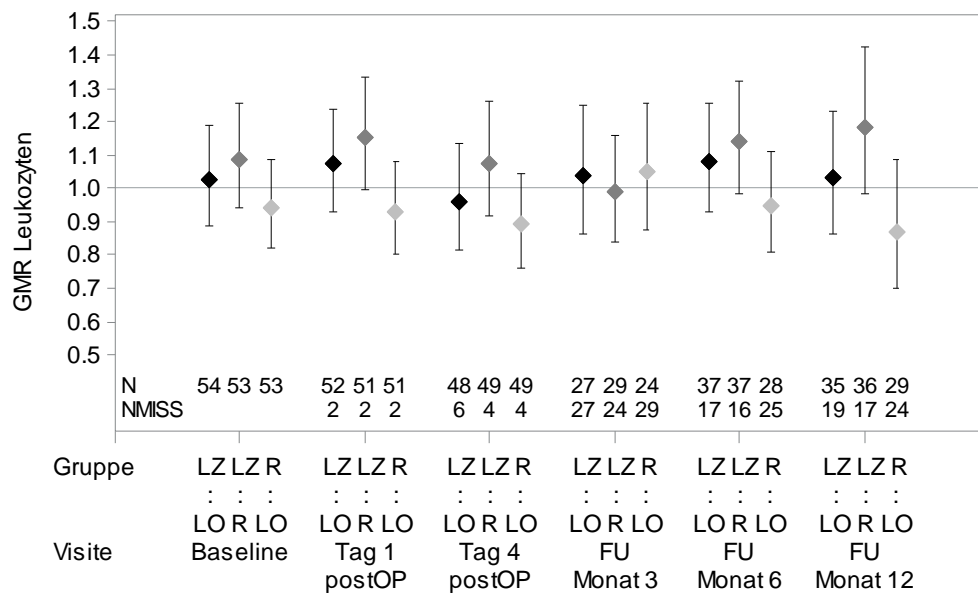
Tab. 5.29 IL-6, ITT n=80

	IL-6 [pg/ml]	N	NMiss	GM	95%-LCL*	95%-UCL*	Mean	Std	Min	Q1	Median	Q3	Max
Gruppe LO	Baseline	23	4	3.19	2.61	3.89	3.55	1.85	1.5	2.30	3.20	4.00	9.2
	Tag 1 nach OP	18	9	64.11	47.95	85.72	75.99	50.81	24.6	41.50	62.30	94.10	228.0
	Tag 4 nach OP	12	15	24.09	14.69	39.51	33.38	35.88	6.4	17.15	20.15	32.80	139.0
	FU Monat 3	11	16	4.98	3.98	6.22	5.30	2.47	3.9	3.90	4.50	5.60	12.5
	FU Monat 6	12	15	4.38	2.96	6.49	5.68	6.32	2.5	3.15	3.60	5.10	25.4
	FU Monat 12	14	13	4.69	3.63	6.06	5.21	2.89	2.7	3.30	4.30	5.40	13.2
Gruppe LZ	Baseline	22	5	3.70	2.77	4.93	4.66	4.03	1.5	2.10	3.15	5.30	19.7
	Tag 1 nach OP	20	7	49.48	22.41	109.25	85.69	77.39	0.1	39.45	54.70	110.00	353.0
	Tag 4 nach OP	16	11	16.22	12.31	21.36	18.41	9.95	6.9	11.05	15.75	23.75	44.3
	FU Monat 3	16	11	3.28	1.58	6.81	5.03	4.01	<0.1	2.80	4.10	5.30	17.0
	FU Monat 6	23	4	3.40	1.98	5.82	4.84	3.38	<0.1	2.60	3.70	5.90	14.1
	FU Monat 12	21	6	4.22	3.40	5.25	4.69	2.19	1.8	3.00	4.60	5.90	10.1
Gruppe R	Baseline	20	6	3.45	2.64	4.52	4.25	4.06	1.5	2.45	3.10	4.45	20.5
	Tag 1 nach OP	17	9	74.14	59.28	92.72	80.80	33.78	34.1	55.60	77.70	114.00	143.0
	Tag 4 nach OP	19	7	17.96	13.97	23.09	20.73	13.23	7.7	13.30	18.50	20.40	61.5
	FU Monat 3	12	14	4.89	3.47	6.87	5.62	3.40	1.8	3.80	4.55	5.75	13.4
	FU Monat 6	14	12	4.14	2.98	5.75	4.91	3.63	1.5	3.00	3.80	5.60	16.2
	FU Monat 12	15	11	3.06	2.08	4.51	3.73	2.39	0.5	2.30	3.00	4.70	10.4
Total	Baseline	65	15	3.43	2.99	3.95	4.14	3.41	1.5	2.30	3.10	4.50	20.5
	Tag 1 nach OP	55	25	61.03	45.38	82.06	81.00	57.22	0.1	44.00	63.20	108.00	353.0
	Tag 4 nach OP	47	33	18.70	15.67	22.31	23.17	21.12	6.4	12.90	18.50	24.20	139.0
	FU Monat 3	39	41	4.17	3.07	5.67	5.29	3.37	<0.1	3.60	4.50	5.60	17.0
	FU Monat 6	49	31	3.83	2.91	5.02	5.06	4.25	<0.1	3.00	3.70	5.60	25.4
	FU Monat 12	50	30	3.95	3.37	4.63	4.55	2.48	0.5	2.90	4.15	5.40	13.2

* des GM



a. Boxplots



b. Geometrische Mittelwertverhältnisse GMR mit 95% CI

Abb. 5.12 Leukozyten, ITT n=80

Tab. 5.30 Leukozyten, geometrische Mittelwertverhältnisse GMR mit 95%-CI, ITT n=80**a. Gruppe LZ / Gruppe LO, ITT n=54**

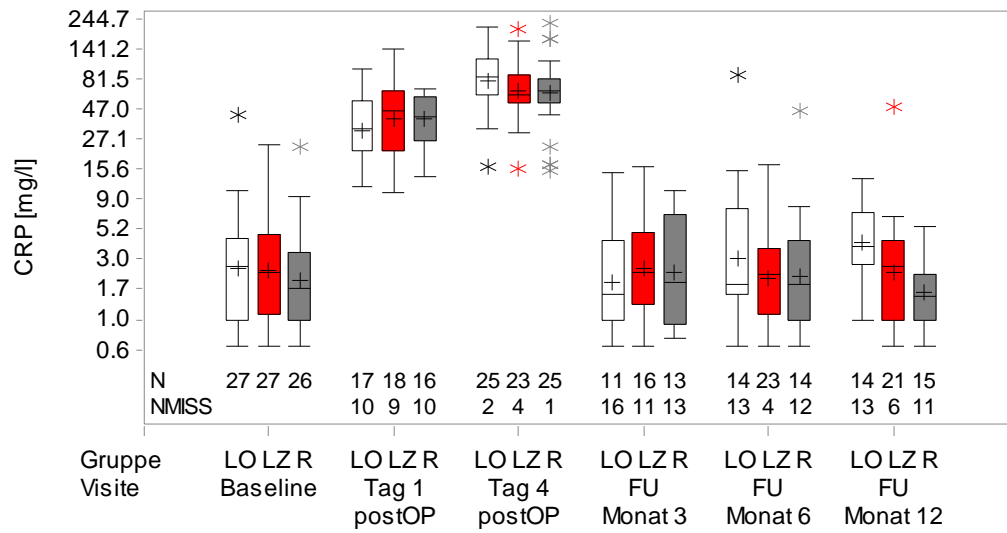
Visite	Gruppe LZ		Gruppe LO		Verhältnis (LZ/LO)	
	N	NMISS	N	NMISS	GMR	[95% CI]
Baseline	27	0	27	0	1.03	[0.89,1.19]
Tag 1 nach OP	26	1	26	1	1.07	[0.93,1.24]
Tag 4 nach OP	24	3	24	3	0.96	[0.81,1.13]
FU Monat 3	16	11	11	16	1.04	[0.86,1.25]
FU Monat 6	23	4	14	13	1.08	[0.93,1.25]
FU Monat 12	21	6	14	13	1.03	[0.86,1.23]

b. Gruppe LZ / Gruppe R, ITT n=53

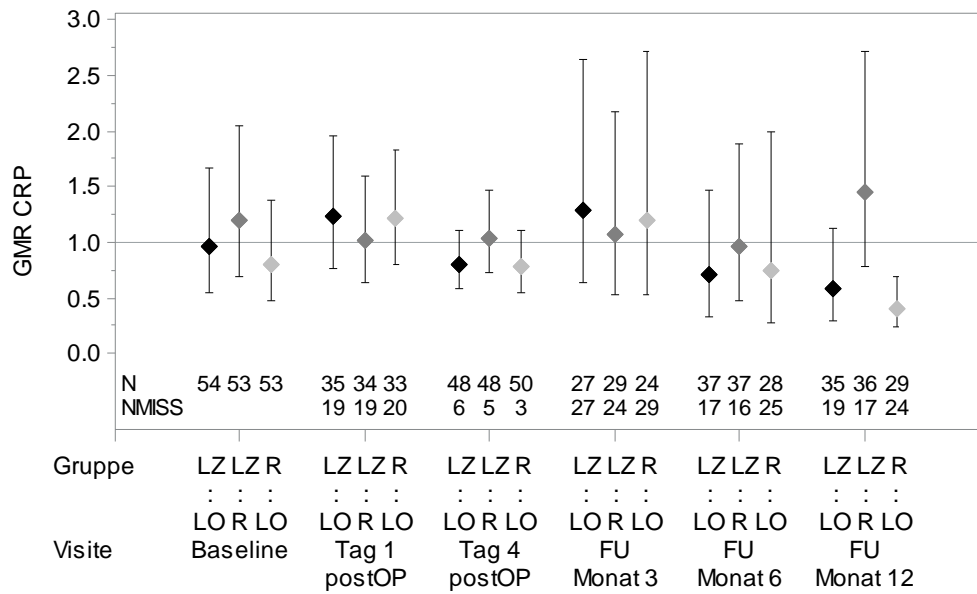
Visite	Gruppe LZ		Gruppe R		Verhältnis (LZ/R)	
	N	NMISS	N	NMISS	GMR	[95% CI]
Baseline	27	0	26	0	1.09	[0.94,1.26]
Tag 1 nach OP	26	1	25	1	1.15	[0.99,1.33]
Tag 4 nach OP	24	3	25	1	1.08	[0.92,1.26]
FU Monat 3	16	11	13	13	0.99	[0.84,1.16]
FU Monat 6	23	4	14	12	1.14	[0.98,1.32]
FU Monat 12	21	6	15	11	1.18	[0.99,1.42]

c. Gruppe R / Gruppe LO, ITT n=53

Visite	Gruppe R		Gruppe LO		Verhältnis (R/LO)	
	N	NMISS	N	NMISS	GMR	[95% CI]
Baseline	26	0	27	0	0.94	[0.82,1.09]
Tag 1 nach OP	25	1	26	1	0.93	[0.80,1.08]
Tag 4 nach OP	25	1	24	3	0.89	[0.76,1.04]
FU Monat 3	13	13	11	16	1.05	[0.87,1.26]
FU Monat 6	14	12	14	13	0.95	[0.81,1.11]
FU Monat 12	15	11	14	13	0.87	[0.70,1.09]



a. Boxplots



b. Geometrische Mittelwertverhältnisse GMR mit 95% CI

Abb. 5.13 CRP, ITT n=80

Tab. 5.31 CRP, geometrische Mittelwertverhältnisse GMR mit 95%-CI, ITT n=80**a. Gruppe LZ / Gruppe LO, ITT n=54**

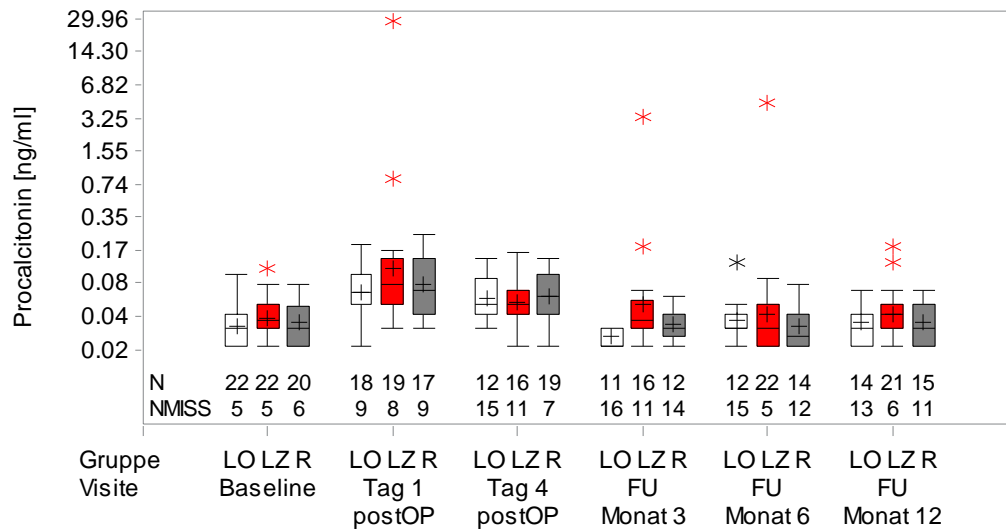
Visite	Gruppe LZ		Gruppe LO		Verhältnis (LZ/LO)	
	N	NMISS	N	NMISS	GMR	[95% CI]
Baseline	27	0	27	0	0.96	[0.55,1.67]
Tag 1 nach OP	18	9	17	10	1.23	[0.77,1.96]
Tag 4 nach OP	23	4	25	2	0.80	[0.58,1.11]
FU Monat 3	16	11	11	16	1.29	[0.63,2.64]
FU Monat 6	23	4	14	13	0.70	[0.34,1.46]
FU Monat 12	21	6	14	13	0.58	[0.30,1.13]

b. Gruppe LZ / Gruppe R, ITT n=53

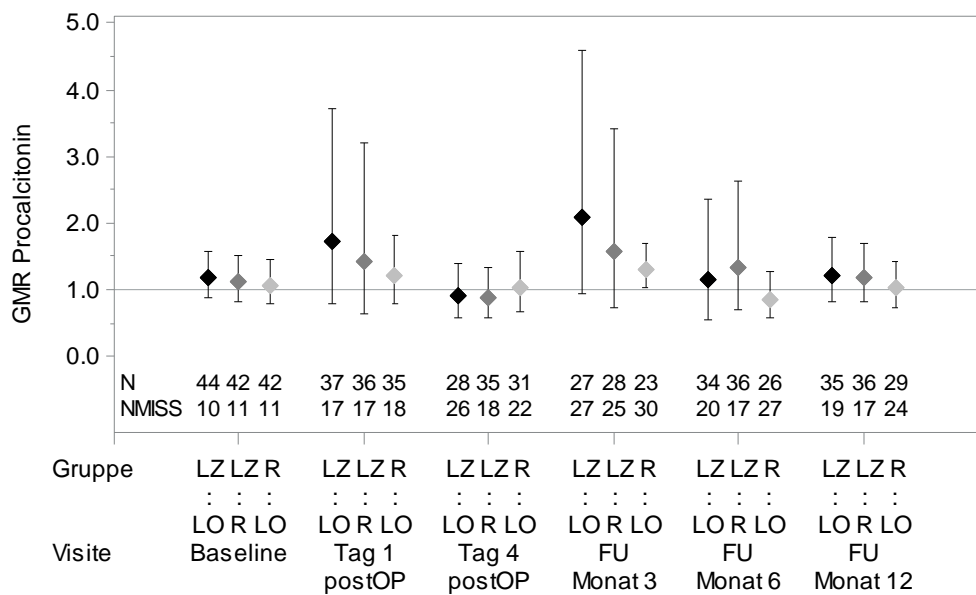
Visite	Gruppe LZ		Gruppe R		Verhältnis (LZ/R)	
	N	NMISS	N	NMISS	GMR	[95% CI]
Baseline	27	0	26	0	1.19	[0.69,2.05]
Tag 1 nach OP	18	9	16	10	1.02	[0.64,1.60]
Tag 4 nach OP	23	4	25	1	1.03	[0.72,1.48]
FU Monat 3	16	11	13	13	1.07	[0.53,2.17]
FU Monat 6	23	4	14	12	0.95	[0.48,1.89]
FU Monat 12	21	6	15	11	1.46	[0.78,2.72]

c. Gruppe R / Gruppe LO, ITT n=53

Visite	Gruppe R		Gruppe LO		Verhältnis (R/LO)	
	N	NMISS	N	NMISS	GMR	[95% CI]
Baseline	26	0	27	0	0.80	[0.47,1.38]
Tag 1 nach OP	16	10	17	10	1.21	[0.80,1.83]
Tag 4 nach OP	25	1	25	2	0.78	[0.55,1.11]
FU Monat 3	13	13	11	16	1.20	[0.53,2.72]
FU Monat 6	14	12	14	13	0.74	[0.27,1.99]
FU Monat 12	15	11	14	13	0.40	[0.23,0.69]



a. Boxplots



b. Geometrische Mittelwertverhältnisse GMR mit 95% CI

Abb. 5.14 Procalcitonin, ITT n=80

Tab. 5.32 Procalcitonin, geometrische Mittelwertverhältnisse GMR mit 95%-CI, ITT n=80**a. Gruppe LZ / Gruppe LO, ITT n=54**

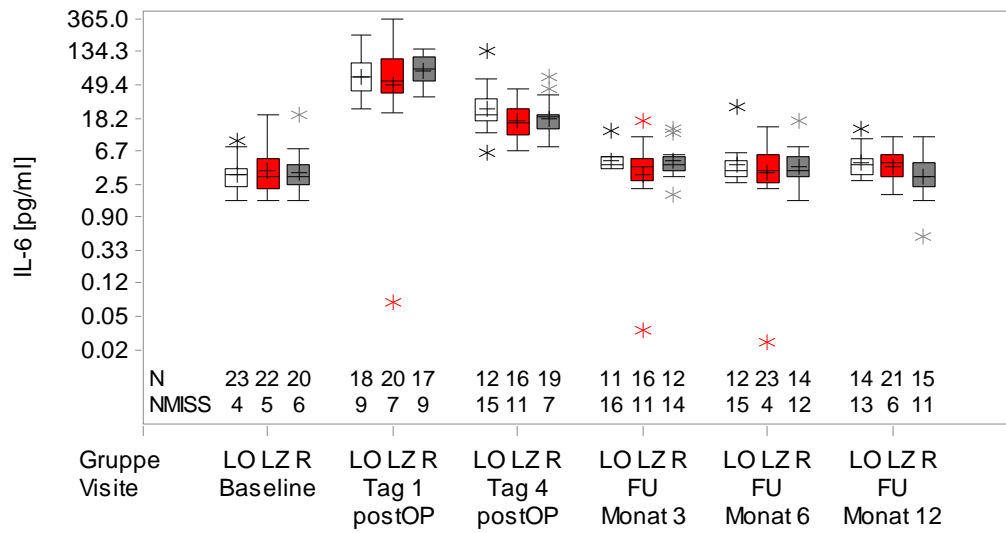
Visite	Gruppe LZ		Gruppe LO		Verhältnis (LZ/LO)	
	N	NMISS	N	NMISS	GMR	[95% CI]
Baseline	22	5	22	5	1.18	[0.89,1.57]
Tag 1 nach OP	19	8	18	9	1.71	[0.79,3.72]
Tag 4 nach OP	16	11	12	15	0.90	[0.58,1.40]
FU Monat 3	16	11	11	16	2.09	[0.95,4.60]
FU Monat 6	22	5	12	15	1.15	[0.55,2.37]
FU Monat 12	21	6	14	13	1.21	[0.82,1.78]

b. Gruppe LZ / Gruppe R, ITT n=53

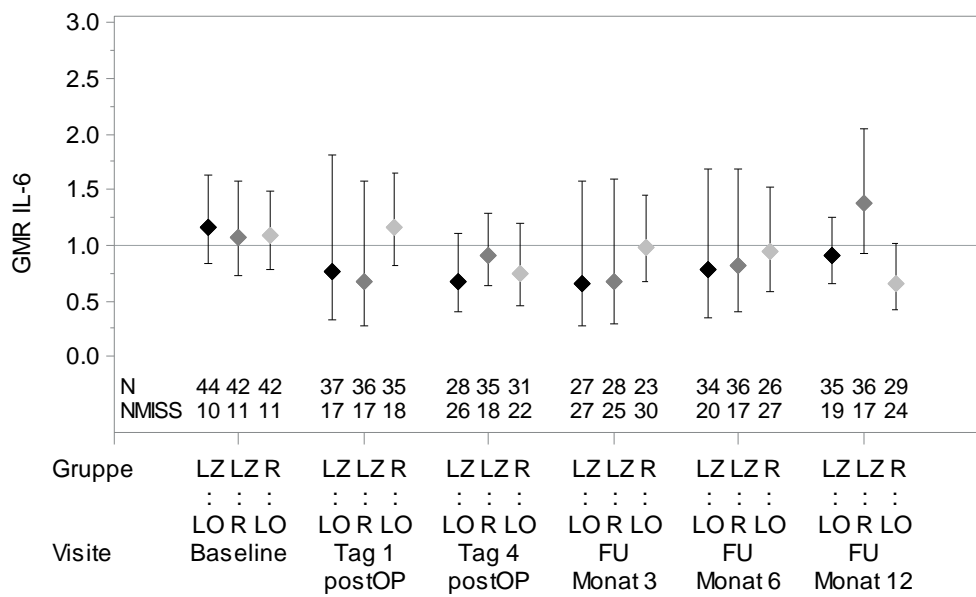
Visite	Gruppe LZ		Gruppe R		Verhältnis (LZ/R)	
	N	NMISS	N	NMISS	GMR	[95% CI]
Baseline	22	5	20	6	1.11	[0.82,1.51]
Tag 1 nach OP	19	8	17	9	1.42	[0.63,3.21]
Tag 4 nach OP	16	11	19	7	0.87	[0.58,1.32]
FU Monat 3	16	11	12	14	1.59	[0.74,3.42]
FU Monat 6	22	5	14	12	1.34	[0.68,2.64]
FU Monat 12	21	6	15	11	1.18	[0.82,1.71]

c. Gruppe R / Gruppe LO, ITT n=53

Visite	Gruppe R		Gruppe LO		Verhältnis (R/LO)	
	N	NMISS	N	NMISS	GMR	[95% CI]
Baseline	20	6	22	5	1.06	[0.78,1.45]
Tag 1 nach OP	17	9	18	9	1.20	[0.80,1.80]
Tag 4 nach OP	19	7	12	15	1.03	[0.68,1.58]
FU Monat 3	12	14	11	16	1.31	[1.03,1.69]
FU Monat 6	14	12	12	15	0.85	[0.57,1.27]
FU Monat 12	15	11	14	13	1.02	[0.74,1.42]



a. Boxplots



b. Geometrische Mittelwertverhältnisse GMR mit 95% CI

Abb. 5.15 IL-6, ITT n=80

Tab. 5.33 IL-6, geometrische Mittelwertverhältnisse GMR mit 95%-CI, ITT n=80**a. Gruppe LZ / Gruppe LO, ITT n=54**

Visite	Gruppe LZ		Gruppe LO		Verhältnis (LZ/LO)	
	N	NMISS	N	NMISS	GMR	[95% CI]
Baseline	22	5	23	4	1.16	[0.83,1.63]
Tag 1 nach OP	20	7	18	9	0.77	[0.33,1.81]
Tag 4 nach OP	16	11	12	15	0.67	[0.41,1.11]
FU Monat 3	16	11	11	16	0.66	[0.28,1.58]
FU Monat 6	23	4	12	15	0.78	[0.36,1.69]
FU Monat 12	21	6	14	13	0.90	[0.65,1.25]

b. Gruppe LZ / Gruppe R, ITT n=53

Visite	Gruppe LZ		Gruppe R		Verhältnis (LZ/R)	
	N	NMISS	N	NMISS	GMR	[95% CI]
Baseline	22	5	20	6	1.07	[0.73,1.57]
Tag 1 nach OP	20	7	17	9	0.67	[0.28,1.57]
Tag 4 nach OP	16	11	19	7	0.90	[0.63,1.29]
FU Monat 3	16	11	12	14	0.67	[0.28,1.59]
FU Monat 6	23	4	14	12	0.82	[0.40,1.69]
FU Monat 12	21	6	15	11	1.38	[0.93,2.06]

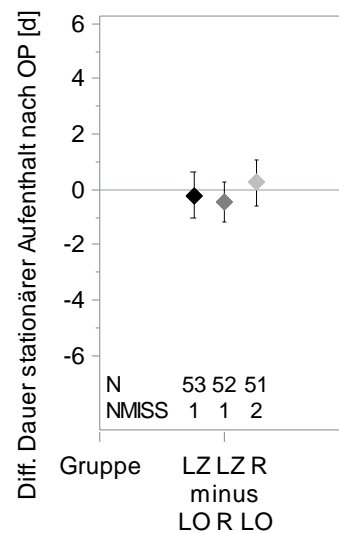
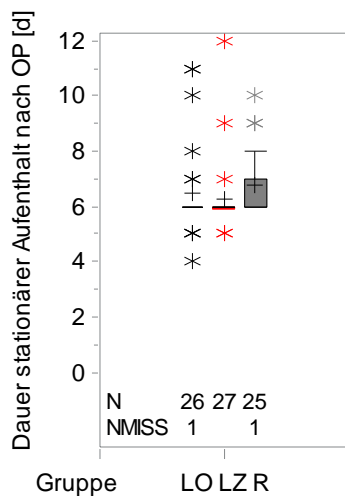
c. Gruppe R / Gruppe LO, ITT n=53

Visite	Gruppe R		Gruppe LO		Verhältnis (R/LO)	
	N	NMISS	N	NMISS	GMR	[95% CI]
Baseline	20	6	23	4	1.08	[0.79,1.49]
Tag 1 nach OP	17	9	18	9	1.16	[0.81,1.65]
Tag 4 nach OP	19	7	12	15	0.75	[0.46,1.20]
FU Monat 3	12	14	11	16	0.98	[0.66,1.45]
FU Monat 6	14	12	12	15	0.94	[0.58,1.53]
FU Monat 12	15	11	14	13	0.65	[0.42,1.02]

Nach der OP blieben die Patienten der Gruppen LO/LZ/R im Mittel [95%-CI] 6.5 [5.8,7.2] / 6.3 [5.8,6.8] / 6.8 [6.3,7.3] Tage im Krankenhaus (Tab. 5.34, Tab. 5.35 und Abb. 5.16).

Tab. 5.34 Dauer des stationären Aufenthaltes nach OP, ITT n=80

Dauer stationärer Aufenthalt [d]	Gruppe LO n=27	Gruppe LZ n=27	Gruppe R n=26	Total n=80
N	26	27	25	78
NMISS	1	0	1	2
Mean	6.5	6.3	6.8	6.5
95%-CI	[5.8, 7.2]	[5.8, 6.8]	[6.3, 7.3]	[6.2, 6.8]
STD	1.7	1.3	1.2	1.4
Min	4	5	6	4
Q1	6.0	6.0	6.0	6.0
Median	6.0	6.0	6.0	6.0
Q3	6.0	6.0	7.0	6.0
Max	11	12	10	12



a. Boxplots

b. Mittelwertdifferenzen mit 95% CI

Abb. 5.16 Dauer des stationären Aufenthaltes nach OP, ITT n=80

Tab. 5.35 Dauer des stationären Aufenthaltes nach OP, Mittelwertdifferenzen mit 95%-CI, ITT n=80

Dauer stationärer Aufenthalt nach OP [d]	Gruppe LZ		Gruppe LO		Gruppe R		Differenz	
Differenz	N	NMISS	N	NMISS	N	NMISS	MW	[95% CI]
Gruppe LZ - LO	27	0	26	1	.	.	-0.2	[-1.0, 0.6]
Gruppe LZ - R	27	0	.	.	25	1	-0.5	[-1.2, 0.2]
Gruppe R - LO	.	.	26	1	25	1	0.3	[-0.6, 1.1]

5.3 Analysen zur Therapie-/Studien-Compliance

Alle 80 Patienten der Safety/ITT-Population wurden operiert (Tab. 5.37). Die folgenden Tabellen geben eine Übersicht zu den einzelnen Abschnitten der Studientherapie: präoperativ am Tag der OP für Gruppe R (Tab. 5.36); perioperativ und postoperativ am Tag der OP für Gruppe LO und Gruppe LZ (Tab. 5.38 bzw. Tab. 5.39); postoperativ an den Tagen 1, 2 und 3 nach OP mit Oxycodon retard und akut für Gruppe LO (Tab. 5.40 bzw. Tab. 5.41), mit Zalviso/Sufentanil für Gruppe LZ (Tab. 5.42) und mit Ropivacain für Gruppe R (Tab. 5.43). Zur Studiencompliance siehe auch Abschnitt 3.4.

Tab. 5.36 Studientherapie am OP-Tag praeoperativ (Gruppe R), Safety/ITT n=26

Tag OP: praeoperativ (Gruppe R)		Gruppe R n=26	
		N	(%)
N. femoralis Katheter nach Protokoll	Nein	2	(8)
	Ja	24	(92)
	Total	26	(100)
Blockade N. ischiadicus nach Protokoll	Nein	1	(4)
	Ja	25	(96)
	Total	26	(100)

Tab. 5.37 Operation, Safety/ITT n=80

Operation	Gruppe LO n=27		Gruppe LZ n=27		Gruppe R n=26		Total n=80	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Nein	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
Ja	27	(100)	27	(100)	26	(100)	80	(100)
Total	27	(100)	27	(100)	26	(100)	80	(100)

Tab. 5.38 Studientherapie am OP-Tag perioperativ (Gruppe LO und Gruppe LZ), Safety/ITT n=54

Tag OP: perioperativ - Lokalinfiltration in die Kniegelenkscapsel nach Protokoll (Gruppe LO und LZ)	Gruppe LO n=27		Gruppe LZ n=27	
	N	(%)	N	(%)
Nein	0	(0)	0	(0)
Ja	27	(100)	27	(100)
Total	27	(100)	27	(100)

Tab. 5.39 Studientherapie am OP-Tag postoperativ (Gruppe LO und Gruppe LZ), Safety/ITT n=54

Tag OP: postoperativ - Kurzinfusion nach Protokoll (Gruppe LO und LZ)	Gruppe LO n=27		Gruppe LZ n=27	
	N	(%)	N	(%)
Nein	0	(0)	1	(4)
Ja	27	(100)	26	(96)
Total	27	(100)	27	(100)

Tab. 5.40 Studientherapie postoperativ: Oxycodon retard (Gruppe LO)**a. Safety/ITT n=27**

Oxycodon retard (Gruppe LO)			Gruppe LO n=27	
			N	(%)
Tag 1 nach OP	Oxycodon retard eingenommen	Nein	2	(7)
		Ja	25	(93)
		Total	27	(100)
Wenn nein, Grund		Patient hat Einnahme abgelehnt	0	(0)
		Patient hatte keinen Bedarf	1	(4)
		AE/SAE	0	(0)
		Sonstiges	1	(4)
		Total	2	(7)
Tag 2 nach OP	Oxycodon retard eingenommen	Nein	1	(4)
		Ja	26	(96)
		Total	27	(100)
Wenn nein, Grund		Patient hat Einnahme abgelehnt	0	(0)
		Patient hatte keinen Bedarf	0	(0)
		AE/SAE	1	(4)
		Sonstiges	0	(0)
		Total	1	(4)
Tag 3 nach OP	Oxycodon retard eingenommen	Nein	4	(15)
		Ja	23	(85)
		Total	27	(100)
Wenn nein, Grund		Patient hat Einnahme abgelehnt	0	(0)
		Patient hatte keinen Bedarf	2	(7)
		AE/SAE	1	(4)
		Sonstiges	1	(4)

b. PP n=24

Oxycodon retard (Gruppe LO)			Gruppe LO n=24	
			N	(%)
Tag 1 nach OP	Oxycodon retard eingenommen	Nein	1	(4)
		Ja	23	(96)
		Total	24	(100)
	Wenn nein, Grund	Patient hat Einnahme abgelehnt	0	(0)
		Patient hatte keinen Bedarf	1	(4)
		AE/SAE	0	(0)
		Sonstiges	0	(0)
	Tag 2 nach OP	Oxycodon retard eingenommen	Nein	1
Ja			23	(96)
Total			24	(100)
Wenn nein, Grund		Patient hat Einnahme abgelehnt	0	(0)
		Patient hatte keinen Bedarf	0	(0)
		AE/SAE	1	(4)
		Sonstiges	0	(0)
Tag 3 nach OP		Oxycodon retard eingenommen	Nein	3
	Ja		21	(88)
	Total		24	(100)
	Wenn nein, Grund	Patient hat Einnahme abgelehnt	0	(0)
		Patient hatte keinen Bedarf	2	(8)
		AE/SAE	1	(4)
		Sonstiges	0	(0)

Tab. 5.41 Studientherapie postoperativ: Oxycodon akut (Gruppe LO)

a. Safety/ITT n=27

Oxycodon akut (Gruppe LO)			Gruppe LO n=27	
			N	(%)
Tag 1 nach OP	Oxycodon akut eingenommen	Nein	4	(15)
		Ja	23	(85)
		Total	27	(100)
	Wenn nein, Grund	Patient hat Einnahme abgelehnt	0	(0)
		Patient hatte keinen Bedarf	4	(15)
		AE/SAE	0	(0)
		Sonstiges	0	(0)
	Tag 2 nach OP	Oxycodon akut eingenommen	Nein	14
Ja			13	(48)
Total			27	(100)
Wenn nein, Grund		Patient hat Einnahme abgelehnt	0	(0)
		Patient hatte keinen Bedarf	13	(48)
		AE/SAE	1	(4)
		Sonstiges	0	(0)

Oxycodon akut (Gruppe LO)			Gruppe LO n=27	
			N	(%)
Tag 3 nach OP	Oxycodon akut eingenommen	Nein	20	(74)
		Ja	7	(26)
		Total	27	(100)
Wenn nein, Grund		Patient hat Einnahme abgelehnt	0	(0)
		Patient hatte keinen Bedarf	17	(63)
		AE/SAE	1	(4)
		Sonstiges	2	(7)

b. PP n=24

Oxycodon akut (Gruppe LO)			Gruppe LO n=24	
			N	(%)
Tag 1 nach OP	Oxycodon akut eingenommen	Nein	4	(17)
		Ja	20	(83)
		Total	24	(100)
Wenn nein, Grund		Patient hat Einnahme abgelehnt	0	(0)
		Patient hatte keinen Bedarf	4	(17)
		AE/SAE	0	(0)
		Sonstiges	0	(0)
Tag 2 nach OP	Oxycodon akut eingenommen	Nein	12	(50)
		Ja	12	(50)
		Total	24	(100)
Wenn nein, Grund		Patient hat Einnahme abgelehnt	0	(0)
		Patient hatte keinen Bedarf	11	(46)
		AE/SAE	1	(4)
		Sonstiges	0	(0)
Tag 3 nach OP	Oxycodon akut eingenommen	Nein	17	(71)
		Ja	7	(29)
		Total	24	(100)
Wenn nein, Grund		Patient hat Einnahme abgelehnt	0	(0)
		Patient hatte keinen Bedarf	16	(67)
		AE/SAE	1	(4)
		Sonstiges	0	(0)

Tab. 5.42 Studientherapie postoperativ: Zalviso/Sufentanil (Gruppe LZ)

a. Safety/ITT n=27

Zalviso/Sufentanil (Gruppe LZ)			Gruppe LZ n=27		
			N	(%)	
Tag 1 nach OP	Zalviso/Sufentanil eingenommen	Nein	1	(4)	
		Ja	26	(96)	
		Total	27	(100)	
	Wenn nein, Grund	Patient hat Einnahme abgelehnt	0	(0)	
		Patient hatte keinen Bedarf	0	(0)	
		AE/SAE	0	(0)	
		Sonstiges	1	(4)	
	Tag 2 nach OP	Zalviso/Sufentanil eingenommen	Nein	3	(11)
			Ja	24	(89)
Total			27	(100)	
Wenn nein, Grund		Patient hat Einnahme abgelehnt	0	(0)	
		Patient hatte keinen Bedarf	0	(0)	
		AE/SAE	0	(0)	
		Sonstiges	3	(11)	
Tag 3 nach OP		Zalviso/Sufentanil eingenommen	Nein	10	(37)
			Ja	17	(63)
	Total		27	(100)	
	Wenn nein, Grund	Patient hat Einnahme abgelehnt	0	(0)	
		Patient hatte keinen Bedarf	5	(19)	
		AE/SAE	1	(4)	
		Sonstiges	4	(15)	

b. PP n=23

Zalviso/Sufentanil (Gruppe LZ)			Gruppe LZ n=23	
			N	(%)
Tag 1 nach OP	Zalviso/Sufentanil eingenommen	Nein	0	(0)
		Ja	23	(100)
		Total	23	(100)
	Wenn nein, Grund	Patient hat Einnahme abgelehnt	0	(0)
		Patient hatte keinen Bedarf	0	(0)
		AE/SAE	0	(0)
Tag 2 nach OP	Zalviso/Sufentanil eingenommen	Nein	0	(0)
		Ja	23	(100)
		Total	23	(100)
	Wenn nein, Grund	Patient hat Einnahme abgelehnt	0	(0)
		Patient hatte keinen Bedarf	0	(0)
		AE/SAE	0	(0)
		Sonstiges	0	(0)

Zalviso/Sufentanil (Gruppe LZ)			Gruppe LZ n=23	
			N	(%)
Tag 3 nach OP	Zalviso/Sufentanil eingenommen	Nein	6	(26)
		Ja	17	(74)
		Total	23	(100)
Wenn nein, Grund		Patient hat Einnahme abgelehnt	0	(0)
		Patient hatte keinen Bedarf	5	(22)
		AE/SAE	1	(4)
		Sonstiges	0	(0)

Tab. 5.43 Studientherapie postoperativ: Ropivacain (Gruppe R)

a. Safety/ITT n=26

Ropivacain (Gruppe R)			Gruppe R n=26	
			N	(%)
Tag 1 nach OP	Ropivacain appliziert	Nein	4	(15)
		Ja	22	(85)
		Total	26	(100)
Wenn nein, Grund		Patient hat Einnahme abgelehnt	0	(0)
		Patient hatte keinen Bedarf	0	(0)
		AE/SAE	0	(0)
		Sonstiges	4	(15)
Tag 2 nach OP	Ropivacain appliziert	Missing	1	(4)
		Nein	8	(31)
		Ja	17	(65)
Wenn nein, Grund		Total	26	(100)
		Patient hat Einnahme abgelehnt	0	(0)
		Patient hatte keinen Bedarf	1	(4)
		AE/SAE	0	(0)
		Sonstiges	7	(27)
Tag 3 nach OP	Ropivacain appliziert	Missing	1	(4)
		Nein	15	(58)
		Ja	10	(38)
Wenn nein, Grund		Total	26	(100)
		Patient hat Einnahme abgelehnt	0	(0)
		Patient hatte keinen Bedarf	3	(12)
		AE/SAE	1	(4)
		Sonstiges	11	(42)

b. PP n=14

Ropivacain (Gruppe R)			Gruppe R n=14	
			N	(%)
Tag 1 nach OP	Ropivacain appliziert	Nein	0	(0)
		Ja	14	(100)
		Total	14	(100)
	Wenn nein, Grund	Patient hat Einnahme abgelehnt	0	(0)
		Patient hatte keinen Bedarf	0	(0)
		AE/SAE	0	(0)
Sonstiges		0	(0)	
Tag 2 nach OP	Ropivacain appliziert	Nein	1	(7)
		Ja	13	(93)
		Total	14	(100)
	Wenn nein, Grund	Patient hat Einnahme abgelehnt	0	(0)
		Patient hatte keinen Bedarf	1	(7)
		AE/SAE	0	(0)
Sonstiges		0	(0)	
Tag 3 nach OP	Ropivacain appliziert	Nein	4	(29)
		Ja	10	(71)
		Total	14	(100)
	Wenn nein, Grund	Patient hat Einnahme abgelehnt	0	(0)
		Patient hatte keinen Bedarf	3	(21)
		AE/SAE	1	(7)
Sonstiges		0	(0)	

6 Sicherheitsanalysen

Die Sicherheitsanalysen wurden in der Safety-Population, die sich zufälligerweise aus den 80 Patienten der ITT-Population zusammensetzte, durchgeführt.

6.1 Unerwünschte Ereignisse

Die AEs wurden mit MedDRA® (Version 26.1, englisch) codiert und nach Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und bevorzugtem Begriff (Preferred Term, PT) der MedDRA-Hierarchie zusammengefasst.

Tab. 6.1 AEs nach SOC, Safety n=80
N: Anzahl der Patienten mit AE, N AE: Anzahl der AEs

Adverse Events by System Organ Class (SOC)	Gruppe LO n=27		Gruppe LZ n=27		Gruppe R n=26		Total n=80	
	N	N AE	N	N AE	N	N AE	N	N AE
Any AE	13	20	8	11	6	6	27	37
Infections and infestations	0	0	1	1	1	1	2	2
Psychiatric disorders	1	1	0	0	0	0	1	1
Nervous system disorders	0	0	2	2	0	0	2	2
Ear and labyrinth disorders	1	1	0	0	0	0	1	1
Cardiac disorders	1	1	0	0	0	0	1	1
Vascular disorders	1	1	0	0	1	1	2	2
Gastrointestinal disorders	7	9	4	5	1	1	12	15
Skin and subcutaneous tissue disorders	1	1	0	0	0	0	1	1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1	1	0	0	2	2	3	3
Renal and urinary disorders	3	3	1	1	0	0	4	4
Investigations	1	1	1	1	1	1	3	3
Injury, poisoning and procedural complications	1	1	0	0	0	0	1	1
Product issues	0	0	1	1	0	0	1	1

In den Gruppen LO/LZ/R wurden für 13/8/6 von 27/27/26 Patienten insgesamt 20/11/6 AEs dokumentiert (Tab. 6.1 und Tab. 6.2). Für keinen Patienten wurde mehr als ein AE je PT-Ebene berichtet. Die häufigsten AEs waren in Gruppe LO Nausea (5), Constipation und Acute kidney injury (je 3), in Gruppe LZ Constipation (3) und Nausea (2) und in Gruppe R Muscular weakness (2). AEs mit Grad 4 und 5 kamen nicht vor. Die AEs mit Grad 3 waren Acute kidney injury bei 2 Patienten in Gruppe LO und Device malfunction bei einem Patienten in Gruppe LZ.

Die Anzahl der AEs sowie die Anzahl der Patienten mit AE nach Grad und Kausalität der Studienmedikation enthält Tab. 10.1 im Anhang. Die Kausalität von Oxycodon akut und retard wurde bei 6 bzw. 11 AEs (Gruppe LO) mit "related (reasonable possibility)" bewertet,

ebenso die von Sufentanil bei 5 AEs (Gruppe LZ) und die von Ropivacain bei 2 AEs (Gruppe R). Im Einzelnen waren das Constipation und Nausea (je 2), Vertigo und Acute kidney injury (je 1) bzgl. Oxycodon akut; Nausea (4), Constipation (3), Palpitations, Vertigo, Acute kidney injury und Hypertension (je 1) bzgl. Oxycodon retard; Constipation und Nausea (je 2) und Dizziness (1) bzgl. Sufentanil; Nausea und Muscular weakness (je 1) bzgl. Ropivacain. Unter diesen AEs hatte einzig Acute kidney injury (1) in Gruppe LO den Grad 3 (mit Kausalität zu Oxycodon akut und retard).

Tab. 6.2 AEs nach SOC, PT und Grad, Safety n=80

N: Anzahl der Patienten mit AE, N AE: Anzahl der AEs

Adverse Events by SOC, PT and Grade			Gruppe LO n=27		Gruppe LZ n=27		Gruppe R n=26		Total n=80	
			N	N AE	N	N AE	N	N AE	N	N AE
Any AE	Grade 1	10	13	8	9	3	3	21	25	
	Grade 2	3	4	1	1	2	2	6	7	
	Grade 3	2	2	1	1	0	0	3	3	
	Unknown	1	1	0	0	1	1	2	2	
	All AEs	13	20	8	11	6	6	27	37	
Infections and infestations	Grade 1	0	0	1	1	1	1	2	2	
	All AEs	0	0	1	1	1	1	2	2	
COVID-19	Grade 1	0	0	1	1	1	1	2	2	
	All AEs	0	0	1	1	1	1	2	2	
Psychiatric disorders	Grade 2	1	1	0	0	0	0	1	1	
	All AEs	1	1	0	0	0	0	1	1	
Confusional state	Grade 2	1	1	0	0	0	0	1	1	
	All AEs	1	1	0	0	0	0	1	1	
Nervous system disorders	Grade 1	0	0	2	2	0	0	2	2	
	All AEs	0	0	2	2	0	0	2	2	
Dizziness	Grade 1	0	0	1	1	0	0	1	1	
	All AEs	0	0	1	1	0	0	1	1	
Syncope	Grade 1	0	0	1	1	0	0	1	1	
	All AEs	0	0	1	1	0	0	1	1	
Ear and labyrinth disorders	Grade 1	1	1	0	0	0	0	1	1	
	All AEs	1	1	0	0	0	0	1	1	
Vertigo	Grade 1	1	1	0	0	0	0	1	1	
	All AEs	1	1	0	0	0	0	1	1	
Cardiac disorders	Grade 1	1	1	0	0	0	0	1	1	
	All AEs	1	1	0	0	0	0	1	1	
Palpitations	Grade 1	1	1	0	0	0	0	1	1	
	All AEs	1	1	0	0	0	0	1	1	

Adverse Events by SOC, PT and Grade			Gruppe LO n=27		Gruppe LZ n=27		Gruppe R n=26		Total n=80	
			N	AE	N	AE	N	AE	N	AE
Vascular disorders	Grade 1	1	1	0	0	1	1	2	2	
	All AEs	1	1	0	0	1	1	2	2	
	Hypertension	Grade 1	1	1	0	0	0	0	1	1
		All AEs	1	1	0	0	0	0	1	1
	Thrombosis	Grade 1	0	0	0	0	1	1	1	1
All AEs		0	0	0	0	1	1	1	1	
Gastrointestinal disorders	Grade 1	7	9	4	4	0	0	11	13	
	Grade 2	0	0	1	1	0	0	1	1	
	Unknown	0	0	0	0	1	1	1	1	
	All AEs	7	9	4	5	1	1	12	15	
	Constipation	Grade 1	3	3	2	2	0	0	5	5
		Grade 2	0	0	1	1	0	0	1	1
		All AEs	3	3	3	3	0	0	6	6
	Diarrhoea	Grade 1	1	1	0	0	0	0	1	1
		All AEs	1	1	0	0	0	0	1	1
	Nausea	Grade 1	5	5	2	2	0	0	7	7
		Unknown	0	0	0	0	1	1	1	1
		All AEs	5	5	2	2	1	1	8	8
	Skin and subcutaneous tissue disorders	Grade 1	1	1	0	0	0	0	1	1
		All AEs	1	1	0	0	0	0	1	1
		Erythema	Grade 1	1	1	0	0	0	0	1
All AEs			1	1	0	0	0	0	1	1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Grade 2	1	1	0	0	2	2	3	3	
	All AEs	1	1	0	0	2	2	3	3	
	Haemarthrosis	Grade 2	1	1	0	0	0	0	1	1
		All AEs	1	1	0	0	0	0	1	1
	Muscular weakness	Grade 2	0	0	0	0	2	2	2	2
		All AEs	0	0	0	0	2	2	2	2
Renal and urinary disorders	Grade 1	0	0	1	1	0	0	1	1	
	Grade 2	1	1	0	0	0	0	1	1	
	Grade 3	2	2	0	0	0	0	2	2	
	All AEs	3	3	1	1	0	0	4	4	
	Acute kidney injury	Grade 1	0	0	1	1	0	0	1	1
		Grade 2	1	1	0	0	0	0	1	1
		Grade 3	2	2	0	0	0	0	2	2
		All AEs	3	3	1	1	0	0	4	4

Adverse Events by SOC, PT and Grade			Gruppe LO n=27		Gruppe LZ n=27		Gruppe R n=26		Total n=80	
			N	AE	N	AE	N	AE	N	AE
Investigations	Grade 1	0	0	1	1	1	1	2	2	
	Grade 2	1	1	0	0	0	0	1	1	
	All AEs	1	1	1	1	1	1	3	3	
Body temperature increased	Grade 1	0	0	1	1	0	0	1	1	
	All AEs	0	0	1	1	0	0	1	1	
C-reactive protein increased	Grade 1	0	0	0	0	1	1	1	1	
	All AEs	0	0	0	0	1	1	1	1	
Inflammatory marker increased	Grade 2	1	1	0	0	0	0	1	1	
	All AEs	1	1	0	0	0	0	1	1	
Injury, poisoning and procedural complications	Unknown	1	1	0	0	0	0	1	1	
	All AEs	1	1	0	0	0	0	1	1	
Musculoskeletal procedural complication	Unknown	1	1	0	0	0	0	1	1	
	All AEs	1	1	0	0	0	0	1	1	
Product issues	Grade 3	0	0	1	1	0	0	1	1	
	All AEs	0	0	1	1	0	0	1	1	
Device malfunction	Grade 3	0	0	1	1	0	0	1	1	
	All AEs	0	0	1	1	0	0	1	1	

6.2 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Insgesamt hatten 3 von 80 Patienten je ein SAE mit Grad 3. Das betraf 2 Patienten in Gruppe LO mit Acute kidney injury und einen Patienten in Gruppe LZ mit Device malfunction (Tab. 11.4 im Anhang)

6.3 Tod

Es traten keine Todesfälle auf.

7 Zusammenfassung und Diskussion

Im Rahmen dieser monozentrischen, prospektiven, randomisierten, offenen, dreiarmligen Parallelgruppen-Phase-IV-Studie sollte als primäres Ziel der Einfluss von drei etablierten Verfahren der postoperativen Schmerztherapie auf die Schmerzstärke postoperativ nach dem Einsatz einer Knieendoprothese geprüft werden. Primäre Zielgröße war die Schmerzstärke gemessen auf der metrischen Ratingskala (NRS) an Tag 3 postoperativ in Ruhe. Sekundäre Zielgrößen waren die Schmerzstärke an Tag 3 postoperativ unter Belastung und an den Tagen 1 und 2 postoperativ in Ruhe und unter Belastung, die Patientenzufriedenheit am Ende des stationären Aufenthaltes, KSS Knee Score und Function Score sowie Forgotten Joint Score (zur Mobilisierbarkeit), die Schmerzstärke im zeitlichen Verlauf bis 12 Monate nach Krankenhaus-Entlassung (zur Schmerzchronifizierung), der Analgetikabedarf, die Lebensqualität anhand SF-12, die Entzündungsparameter Leukozyten, CRP, Procalcitonin und IL-6 sowie die Dauer des stationären Aufenthaltes nach OP.

Die geplante Fallzahl von 120 Patienten (40 je Gruppe) wurde nicht erreicht. Nach Einschluss des 85. Patienten wurde die Rekrutierung vorzeitig beendet, weil die Prüfmedikation Sufentanil/Zalviso nicht mehr erhältlich war. 84 Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 in die Gruppen LO (Lokalinfiltration + Oxycodon), LZ (Lokalinfiltration + Sufentanil/Zalviso) und R (Regionalanästhesie mit Ropivacain) randomisiert (28 je Gruppe). Ein Patient schied aus Altersgründen als Screening failure vorher aus. Ein Patient in Gruppe LO wurde coronabedingt nicht operiert und erhielt auch keine andere Studienintervention. Ein Patient in Gruppe LZ widerrief vor Therapiebeginn seine Einwilligungserklärung. Zwei Patienten in Gruppe R wurden als Screening failure vor Therapiebeginn ausgeschlossen. Die übrigen 80 Patienten (27/27/26 in den Gruppen LO/LZ/R) bildeten die ITT-Population, und weil sie alle mindestens einmal Prüfmedikation bzw. Studienbehandlung erhalten hatten, auch die Safety-Population. In der PP-Population verblieben die 61 (24/23/14 in den Gruppen LO/LZ/R) Patienten der ITT-Population die keine Ein-/Ausschlusskriterien verletzten und bis einschließlich des dritten postoperativen Tages dem Protokoll entsprechend behandelt worden waren. 22 (8/5/9) der 84 (28/28/28) randomisierten Patienten (in Gruppe LO/LZ/R) erreichten nicht das reguläre Studienende 12 Monate nach KH-Entlassung. Die Gründe dafür waren neben sonstigen Gründen Loss to Follow-up (4/3/3 in Gruppe LO/LZ/R), Widerruf der Einwilligungserklärung (3/1/1), Screening failure (0/0/2) und mangelnde Compliance (1/0/1). 34 (10/6/18) der 80 (27/27/26) Patienten (in Gruppe LO/LZ/R) mit Therapiebeginn beendeten die Therapie nicht regulär. Die häufigsten Gründe dafür in Gruppe R hingen mit dem Katheter zusammen, der disloziert (n=10) oder nicht gelegt worden war (n=1) oder beeinträchtigte (n=1).

Die ITT/Safety-Population bestand in den Gruppen LO/LZ/R aus 9/13/8 Männer und 18/14/18 Frauen mit einem Altersdurchschnitt \pm STD von 65.4 ± 11.9 / 62.6 ± 9.2 / 68.0 ± 9.8 Jahren.

Zu Baseline lag die mittlere Schmerzstärke NRS in den Gruppen LO/LZ/R in Ruhe bei 3.7 ± 2.9 / 3.3 ± 2.6 / 2.8 ± 2.8 und unter Belastung bei 7.4 ± 2.1 / 7.6 ± 2.5 / 7.5 ± 1.8 .

Der primäre Endpunkt, die Schmerzstärke NRS in Ruhe an Tag 3 postoperativ, lag in der ITT-Population mit 80 Patienten (27/27/26 in Gruppe LO/LZ/R) im Mittel [95%-CI] in Gruppe LO bei 1.6 [0.8,2.5] (STD=2.2), in Gruppe LZ bei 2.0 [1.3,2.8] (STD=1.8) und in Gruppe R mit einem Missing bei 2.1 [1.2,3.0] (STD=2.1); in der PP-Population mit 61 Patienten (24/23/14 in Gruppe LO/LZ/R) in Gruppe LO bei 1.4 [0.8,2.0] (STD=1.4), in Gruppe LZ bei 2.1 [1.3,2.9] (STD=1.9) und in Gruppe R bei 1.7 [0.4,3.0] (STD=2.2). Bei der Fallzahlschätzung waren 2.71 (STD=0.67) für Gruppe LO, 1.21 (STD=0.94) für Gruppe LZ und 2.57 (SD=2.23) für Gruppe R angenommen worden (Prüfplan [1] Abschnitt 11.2). Für die zwei geplanten Vergleiche von Gruppe LZ mit Gruppe LO sowie Gruppe LZ mit Gruppe R wurde mittels zweier zweiseitiger t-Tests auf Überlegenheit getestet gemäß Bonferroni-Korrektur jeweils mit einem adjustierten Signifikanzniveau von $\alpha=2.5\%$ (um insgesamt $\alpha=5\%$ einzuhalten). Die konfirmatorische Analyse in der ITT-Population ergab Mittelwertdifferenzen [97.5% CI] von 0.4 [-0.9,1.7] (zweiseitiger t-Test, $t=0.75$, $\alpha=0.025$, $p=0.459$, n valide=54 von 54) bei Gruppe LZ minus Gruppe LO und -0.1 [-1.4,1.2] (zweiseitiger t-Test, $t=-0.15$, $\alpha=0.025$, $p=0.882$, n valide=52 von 53) bei Gruppe LZ minus Gruppe R. In der zusätzlichen Analyse in der PP-Population waren die Mittelwertdifferenzen [97.5% CI] 0.7 [-0.4,1.8] ($t=1.48$, $p=0.145$, n valide=47 von 47) bei Gruppe LZ minus Gruppe LO und 0.4 [-1.2,2.0] ($t=0.61$, $p=0.548$, n valide 37 von 37) bei Gruppe LZ minus Gruppe R. Eine ungeplante zusätzliche Sensitivitätsanalyse, in der nach den Ausgangswerten adjustiert wurde, lieferte ähnliche Ergebnisse. Es konnten keine Überlegenheit der Gruppe LZ und auch sonst keine relevanten Unterschiede zwischen Gruppe LZ und Gruppe LO bzw. Gruppe R gefunden werden.

Die sekundären Endpunkte wurden deskriptiv in der ITT-Population ausgewertet. Zusätzlich wurden die Gruppen R und LO verglichen. Die Mittelwertdifferenz [95%-CI] der Schmerzstärke NRS in Ruhe an Tag 3 postoperativ für Gruppe R minus Gruppe LO war 0.5 [-0.7,1.7] (n valide=52 von 53). Die Schmerzstärke NRS unter Belastung an Tag 3 postoperativ lag im Mittel [95%-CI] in Gruppe LO bei 4.3 [3.4,5.2] (n=27), in Gruppe LZ bei 3.7 [2.9,4.6] (n=27) und in Gruppe R mit einem Missing bei 4.1 [3.1,5.1] (n=25). Die Mittelwertdifferenzen [95%-CI] zwischen den Gruppen betragen -0.6 [-1.8,0.6] (n valide=54 von 54) für Gruppe LZ minus Gruppe LO, -0.4 [-1.7,0.9] (n valide 52 von 53) für Gruppe LZ minus Gruppe R und -0.2 [-1.5,1.1] (n valide 52 von 53) für Gruppe R minus Gruppe LO. Beim Fragebogen zur Patientenzufriedenheit am Ende des stationären Aufenthaltes war der Anteil an Missings besonders in Gruppe R auffällig. KSS Knee und Function Scores, Forgotten Joint Scores und SF-12-Skalenwerte konnten aufgrund fehlender Werte häufig nicht berechnet werden. Die Anzahl fehlender Werte bei der Schmerzstärke im Follow-up und bei den Entzündungs-

parametern war ebenfalls beträchtlich. Es kann nicht davon ausgegangen werden, dass es sich um zufällige Missings handelt, die die Ergebnisse nicht verzerren würden. Das beeinträchtigt die sinnvolle Interpretierbarkeit und Aussagekraft der Ergebnisse. Wesentliche Unterschiede zwischen den Gruppen konnten nicht ausgemacht werden. Alle 80 Patienten hatten mindestens einmal Bedarf an zusätzlichen Analgetika im Krankenhaus. Das waren in Gruppe LO/LZ/R sowohl Opioide als auch Nicht-Opioide bei 16/10/13 von 27/27/26 Patienten, nur Nicht-Opioide bei 11/17/12 Patienten und nur Opioide bei 0/0/1 Patient. Die Dauer des stationären Aufenthaltes nach OP (in Gruppe LO/LZ/R im Mittel [95%-CI] 6.5 [5.8,7.2] / 6.3 [5.8,6.8] / 6.8 [6.3,7.3] Tag mit n valide 26/27/25 von 27/27/26) unterschied sich ebenfalls nur geringfügig zwischen den Gruppen mit Mittelwertdifferenzen [95%-CI] von -0.2 [-1.0,0.6] Tagen für Gruppe LZ minus LO (n valide 53 von 54), -0.5 [-1.2,0.2] Tagen für Gruppe LZ minus R (n valide 52 von 53) und 0.3 [-0.6,1.1] Tagen für Gruppe R minus LO (n valide 51 von 53).

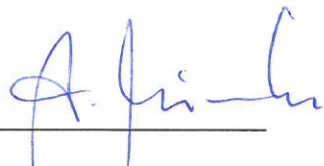
In der Safety-Population wurden in Gruppe LO/LZ/R für 13/8/6 von 27/27/26 Patienten insgesamt 20/11/6 AEs dokumentiert. Die häufigsten AEs waren in Gruppe LO Nausea (5), Constipation und Acute kidney injury (je 3), in Gruppe LZ Constipation (3) und Nausea (2) und in Gruppe R Muscular weakness (2). AEs mit Grad 4 und 5 kamen nicht vor. Die AEs mit Grad 3 waren Acute kidney injury bei 2 Patienten in Gruppe LO und Device malfunction bei einem Patienten in Gruppe LZ. Die Kausalität von Oxycodon akut und retard wurde bei 6 bzw. 11 AEs (Gruppe LO) mit "related (reasonable possibility)" bewertet, ebenso die von Sufentanil bei 5 AEs (Gruppe LZ) und die von Ropivacain bei 2 AEs (Gruppe R). Im Einzelnen waren das Constipation und Nausea (je 2), Vertigo und Acute kidney injury (je 1) bzgl. Oxycodon akut; Nausea (4), Constipation (3), Palpitations, Vertigo, Acute kidney injury und Hypertension (je 1) bzgl. Oxycodon retard; Constipation und Nausea (je 2) und Dizziness (1) bzgl. Sufentanil; Nausea und Muscular weakness (je 1) bzgl. Ropivacain. Unter diesen AEs hatte einzig Acute kidney injury (1) in Gruppe LO den Grad 3 (mit Kausalität zu Oxycodon akut und retard). Insgesamt hatten 3 von 80 Patienten je ein SAE mit Grad 3. Das betraf 2 Patienten in Gruppe LO mit Acute kidney injury und einen Patienten in Gruppe LZ mit Device malfunction. Todesfälle traten nicht auf.

Im Rahmen dieser Studie konnten keine relevanten Unterschiede zwischen den drei Verfahren der postoperativen Schmerztherapie bezüglich ihres Einflusses auf die Schmerzstärke postoperativ nach Einsatz einer Knieendoprothese gezeigt werden. Auch die sekundären Zielkriterien betreffend deutete nichts auf wesentliche Unterschiede hin, was teilweise an den zahlreichen Missings gelegen haben mag. Beim Verfahren der Regionalanästhesie mit Ropivacain (Gruppe R) schien die Behandlung an sich problematisch gewesen zu sein, da Katheter oft dislozierten. Das ursprünglich besonders interessierende Verfahren der Lokalinfiltration + Sufentanil/Zalviso (Gruppe LZ) erübrigte sich, als die

Prüfmedikation Sufentanil/Zalviso nicht mehr erhältlich war, was auch zum vorzeitigen Rekrutierungsende dieser Studie führte.


8 Unterschriften

apl. Prof. Dr. Andreas Wienke, Biometriker

12.8.2024 
Datum, Unterschrift

Bestätigt:

Dr. Lilit Flöther, LKP, für den Sponsor


Digital
unterschrieben von
Flöther Lilit
Datum: 2024.08.06
08:30:03 +02'00'
Datum, Unterschrift

ANHANG

9 Literatur und relevante Dokumente

- [1] Prüfplan: Eine randomisierte, offene dreiarmlige Vergleichsstudie bestehender moderner Verfahren der postoperativen Schmerztherapie bei Patienten mit Knieendoprothesen. Version: V03F, 25.03.2021
- [2] Layoutvorlage für eCRF: Eine randomisierte, offene dreiarmlige Vergleichsstudie bestehender moderner Verfahren der postoperativen Schmerztherapie bei Patienten mit Knieendoprothesen. V03 F (2021-07-12)
- [3] Statistischer Analyseplan: Eine randomisierte, offene dreiarmlige Vergleichsstudie bestehender moderner Verfahren der postoperativen Schmerztherapie bei Patienten mit Knieendoprothesen. Version 01F, 13.12.2023
- [4] S3-Leitlinie Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen. Version: 4.0, 01.09.2021
- [5] Insall JN, Dorr LD, Scott RD, Scott WN. Rationale of the Knee Society clinical rating system. 1989(248):13-4

10 Tabellen

10.1 Unerwünschte Ereignisse

Tab. 10.1 AEs nach SOC, PT, Grad und Kausalität, Safety n=80

N: Anzahl der Patienten mit AE, N AE: Anzahl der AEs

a. Gruppe LO, Safety n=27

Adverse Events by SOC, PT and Grade		Gruppe LO n=27											
		Causality Oxycodon akut						Causality Oxycodon retard					
		Related		Not related		All AEs		Related		Not related		All AEs	
		N	N AE	N	N AE	N	N AE	N	N AE	N	N AE	N	N AE
Any AE	Grade 1	4	5	6	8	10	13	8	10	3	3	10	13
	Grade 2	.	.	3	4	3	4	.	.	3	4	3	4
	Grade 3	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	2	2
	Unknown	.	.	1	1	1	1	.	.	1	1	1	1
	All AEs	5	6	8	14	13	20	9	11	6	9	13	20
Psychiatric disorders	Grade 2	.	.	1	1	1	1	.	.	1	1	1	1
	All AEs	.	.	1	1	1	1	.	.	1	1	1	1
Confusional state	Grade 2	.	.	1	1	1	1	.	.	1	1	1	1
	All AEs	.	.	1	1	1	1	.	.	1	1	1	1
Ear and labyrinth disorders	Grade 1	1	1	.	.	1	1	1	1	.	.	1	1
	All AEs	1	1	.	.	1	1	1	1	.	.	1	1
Vertigo	Grade 1	1	1	.	.	1	1	1	1	.	.	1	1
	All AEs	1	1	.	.	1	1	1	1	.	.	1	1
Cardiac disorders	Grade 1	.	.	1	1	1	1	1	1	.	.	1	1
	All AEs	.	.	1	1	1	1	1	1	.	.	1	1
Palpitations	Grade 1	.	.	1	1	1	1	1	1	.	.	1	1
	All AEs	.	.	1	1	1	1	1	1	.	.	1	1

Adverse Events by SOC, PT and Grade		Gruppe LO n=27											
		Causality Oxycodone akut						Causality Oxycodone retard					
		Related		Not related		All AEs		Related		Not related		All AEs	
		N	AE	N	AE	N	AE	N	AE	N	AE	N	AE
Vascular disorders	Grade 1	.	.	1	1	1	1	1	1	.	.	1	1
	All AEs	.	.	1	1	1	1	1	1	.	.	1	1
Hypertension	Grade 1	.	.	1	1	1	1	1	1	.	.	1	1
	All AEs	.	.	1	1	1	1	1	1	.	.	1	1
Gastrointestinal disorders	Grade 1	3	4	4	5	7	9	6	7	2	2	7	9
	All AEs	3	4	4	5	7	9	6	7	2	2	7	9
Constipation	Grade 1	2	2	1	1	3	3	3	3	.	.	3	3
	All AEs	2	2	1	1	3	3	3	3	.	.	3	3
Diarrhoea	Grade 1	.	.	1	1	1	1	.	.	1	1	1	1
	All AEs	.	.	1	1	1	1	.	.	1	1	1	1
Nausea	Grade 1	2	2	3	3	5	5	4	4	1	1	5	5
	All AEs	2	2	3	3	5	5	4	4	1	1	5	5
Skin and subcutaneous tissue disorders	Grade 1	.	.	1	1	1	1	.	.	1	1	1	1
	All AEs	.	.	1	1	1	1	.	.	1	1	1	1
Erythema	Grade 1	.	.	1	1	1	1	.	.	1	1	1	1
	All AEs	.	.	1	1	1	1	.	.	1	1	1	1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Grade 2	.	.	1	1	1	1	.	.	1	1	1	1
	All AEs	.	.	1	1	1	1	.	.	1	1	1	1
Haemarthrosis	Grade 2	.	.	1	1	1	1	.	.	1	1	1	1
	All AEs	.	.	1	1	1	1	.	.	1	1	1	1
Renal and urinary disorders	Grade 2	.	.	1	1	1	1	.	.	1	1	1	1
	Grade 3	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	2	2
All AEs	Grade 3	1	1	2	2	3	3	1	1	2	2	3	3
	All AEs	1	1	2	2	3	3	1	1	2	2	3	3
Acute kidney injury	Grade 2	.	.	1	1	1	1	.	.	1	1	1	1
	Grade 3	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	2	2
All AEs	1	1	2	2	3	3	1	1	2	2	3	3	

Adverse Events by SOC, PT and Grade		Gruppe LO n=27											
		Causality Oxycodon akut						Causality Oxycodon retard					
		Related		Not related		All AEs		Related		Not related		All AEs	
		N	AE	N	AE	N	AE	N	AE	N	AE	N	AE
Investigations	Grade 2	.	.	1	1	1	1	.	.	1	1	1	1
	All AEs	.	.	1	1	1	1	.	.	1	1	1	1
Inflammatory marker increased	Grade 2	.	.	1	1	1	1	.	.	1	1	1	1
	All AEs	.	.	1	1	1	1	.	.	1	1	1	1
Injury, poisoning and procedural complications	Unknown	.	.	1	1	1	1	.	.	1	1	1	1
	All AEs	.	.	1	1	1	1	.	.	1	1	1	1
Musculoskeletal procedural complication	Unknown	.	.	1	1	1	1	.	.	1	1	1	1
	All AEs	.	.	1	1	1	1	.	.	1	1	1	1

b. Gruppe LZ, Safety n=27

Adverse Events by SOC, PT and Grade		Gruppe LZ n=27							
		Causality Sufentanil							
		Related		Not related		All AEs			
N	AE	N	AE	N	AE	N	AE	N	AE
Any AE	Grade 1	4	4	4	5	8	9		
	Grade 2	1	1	.	.	1	1		
	Grade 3	.	.	1	1	1	1		
	All AEs	4	5	4	6	8	11		
Infections and infestations	Grade 1	.	.	1	1	1	1		
	All AEs	.	.	1	1	1	1		
COVID-19	Grade 1	.	.	1	1	1	1		
	All AEs	.	.	1	1	1	1		

Adverse Events by SOC, PT and Grade		Gruppe LZ n=27						
		Causality Sufentanil						
		Related		Not related		All AEs		
		N	AE	N	AE	N	AE	
Nervous system disorders	Grade 1	1	1	1	1	2	2	
	All AEs	1	1	1	1	2	2	
	Dizziness	Grade 1	1	1	.	.	1	1
	All AEs	1	1	.	.	1	1	
Syncope	Grade 1	.	.	1	1	1	1	
	All AEs	.	.	1	1	1	1	
	Gastrointestinal disorders	Grade 1	3	3	1	1	4	4
		Grade 2	1	1	.	.	1	1
All AEs		3	4	1	1	4	5	
Constipation		Grade 1	1	1	1	1	2	2
Nausea	Grade 2	1	1	.	.	1	1	
	All AEs	2	2	1	1	3	3	
	Grade 1	2	2	.	.	2	2	
	All AEs	2	2	.	.	2	2	
Renal and urinary disorders	Grade 1	.	.	1	1	1	1	
	All AEs	.	.	1	1	1	1	
	Acute kidney injury	Grade 1	.	.	1	1	1	1
	All AEs	.	.	1	1	1	1	
Investigations	Grade 1	.	.	1	1	1	1	
	All AEs	.	.	1	1	1	1	
	Body temperature increased	Grade 1	.	.	1	1	1	1
	All AEs	.	.	1	1	1	1	
Product issues	Grade 3	.	.	1	1	1	1	
	All AEs	.	.	1	1	1	1	
	Device malfunction	Grade 3	.	.	1	1	1	1
	All AEs	.	.	1	1	1	1	

c. Gruppe R, Safety n=26

Adverse Events by SOC, PT and Grade		Gruppe R n=26					
		Causality Ropivacain					
		Related		Not related		All AEs	
		N	AE	N	AE	N	AE
Any AE	Grade 1	.	.	3	3	3	3
	Grade 2	1	1	1	1	2	2
	Unknown	1	1	.	.	1	1
	All AEs	2	2	4	4	6	6
Infections and infestations	Grade 1	.	.	1	1	1	1
	All AEs	.	.	1	1	1	1
COVID-19	Grade 1	.	.	1	1	1	1
	All AEs	.	.	1	1	1	1
Vascular disorders	Grade 1	.	.	1	1	1	1
	All AEs	.	.	1	1	1	1
Thrombosis	Grade 1	.	.	1	1	1	1
	All AEs	.	.	1	1	1	1
Gastrointestinal disorders	Unknown	1	1	.	.	1	1
	All AEs	1	1	.	.	1	1
Nausea	Unknown	1	1	.	.	1	1
	All AEs	1	1	.	.	1	1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Grade 2	1	1	1	1	2	2
	All AEs	1	1	1	1	2	2
Muscular weakness	Grade 2	1	1	1	1	2	2
	All AEs	1	1	1	1	2	2
Investigations	Grade 1	.	.	1	1	1	1
	All AEs	.	.	1	1	1	1
C-reactive protein increased	Grade 1	.	.	1	1	1	1
	All AEs	.	.	1	1	1	1

11 Datenanlistungen

11.1 Patientenfluss

Tab. 11.1 Kriterien zur Bestimmung der Auswertungskollektive, Safety/ITT n=80

a. ausgeschlossen aus PP n=19

Arm	PATID	Age [yr]	Sex	OP	mind. 1x Prüf-medikation bzw. Studien-behandlung**	Safety	I/E exception	Lokalinfiltration in Kniegelenks-kapsel nach Protokoll	Kurz-infusion nach Protokoll	N. femoralis Katheter nach Protokoll	Blockade N. ischiadicus nach Protokoll	Anzahl Tage PP* nach OP	Studientherapie protokoll-entsprechend*	PP
LO	01-007	67	F	Ja	Y	Y	N	Ja	Ja	.	.	2	N	N
	01-017	69	F	Ja	Y	Y	N	Ja	Ja	.	.	2	N	N
	01-050	65	M	Ja	Y	Y	N	Ja	Ja	.	.	2	N	N
LZ	01-013	58	F	Ja	Y	Y	N	Ja	Ja	.	.	.	N	N
	01-038	68	M	Ja	Y	Y	N	Ja	Nein	.	.	1	N	N
	01-049	57	F	Ja	Y	Y	N	Ja	Ja	.	.	2	N	N
	01-082	55	F	Ja	Y	Y	N	Ja	Ja	.	.	1	N	N
R	01-002	55	F	Ja	Y	Y	N	.	.	Ja	Ja	2	N	N
	01-006	57	M	Ja	Y	Y	N	.	.	Ja	Ja	.	N	N
	01-009	60	F	Ja	Y	Y	N	.	.	Ja	Ja	.	N	N
	01-033	72	M	Ja	Y	Y	N	.	.	Ja	Ja	1	N	N
	01-045	78	F	Ja	Y	Y	N	.	.	Ja	Ja	1	N	N
	01-055	64	M	Ja	Y	Y	N	.	.	Ja	Ja	2	N	N
	01-057	69	M	Ja	Y	Y	N	.	.	Ja	Ja	2	N	N
	01-059	77	F	Ja	Y	Y	N	.	.	Ja	Ja	2	N	N
	01-065	67	M	Ja	Y	Y	N	.	.	Nein	Ja	.	N	N
	01-071	72	F	Ja	Y	Y	N	.	.	Ja	Ja	1	N	N
	01-075	83	M	Ja	Y	Y	N	.	.	Ja	Ja	1	N	N
01-079	76	F	Ja	N	Y	N	.	.	Nein	Nein	.	N	N	

b. PP n=61

Arm	PATID	Age [yr]	Sex	OP	mind. 1x Prüf-medikation bzw. Studien-behandlung**	Safety	I/E exception	Lokalinfiltration in Kniegelenks-kapsel nach Protokoll	Kurz-infusion nach Protokoll	N. femoralis Katheter nach Protokoll	Blockade N. ischiadicus nach Protokoll	Anzahl Tage PP* nach OP	Studientherapie protokoll-entsprechend*	PP
LO	01-003	78	F	Ja	Y	Y	N	Ja	Ja	.	.	3	Y	Y
	01-005	58	F	Ja	Y	Y	N	Ja	Ja	.	.	3	Y	Y
	01-010	79	F	Ja	Y	Y	N	Ja	Ja	.	.	3	Y	Y
	01-021	54	F	Ja	Y	Y	N	Ja	Ja	.	.	3	Y	Y
	01-025	62	M	Ja	Y	Y	N	Ja	Ja	.	.	3	Y	Y
	01-028	50	F	Ja	Y	Y	N	Ja	Ja	.	.	3	Y	Y
	01-030	59	M	Ja	Y	Y	N	Ja	Ja	.	.	3	Y	Y
	01-031	51	F	Ja	Y	Y	N	Ja	Ja	.	.	3	Y	Y
	01-037	63	F	Ja	Y	Y	N	Ja	Ja	.	.	3	Y	Y
	01-040	68	F	Ja	Y	Y	N	Ja	Ja	.	.	3	Y	Y
	01-041	59	M	Ja	Y	Y	N	Ja	Ja	.	.	3	Y	Y
	01-044	85	M	Ja	Y	Y	N	Ja	Ja	.	.	3	Y	Y
	01-046	76	M	Ja	Y	Y	N	Ja	Ja	.	.	3	Y	Y
	01-051	72	M	Ja	Y	Y	N	Ja	Ja	.	.	3	Y	Y
	01-054	63	F	Ja	Y	Y	N	Ja	Ja	.	.	3	Y	Y
	01-058	81	F	Ja	Y	Y	N	Ja	Ja	.	.	3	Y	Y
	01-062	52	F	Ja	Y	Y	N	Ja	Ja	.	.	3	Y	Y
	01-067	62	M	Ja	Y	Y	N	Ja	Ja	.	.	3	Y	Y
	01-070	80	F	Ja	Y	Y	N	Ja	Ja	.	.	3	Y	Y
	01-072	54	F	Ja	Y	Y	N	Ja	Ja	.	.	3	Y	Y
	01-074	76	M	Ja	Y	Y	N	Ja	Ja	.	.	3	Y	Y
	01-077	38	F	Ja	Y	Y	N	Ja	Ja	.	.	3	Y	Y
	01-078	84	F	Ja	Y	Y	N	Ja	Ja	.	.	3	Y	Y
	01-084	60	F	Ja	Y	Y	N	Ja	Ja	.	.	3	Y	Y
LZ	01-011	62	M	Ja	Y	Y	N	Ja	Ja	.	.	3	Y	Y
	01-012	50	M	Ja	Y	Y	N	Ja	Ja	.	.	3	Y	Y
	01-016	53	F	Ja	Y	Y	N	Ja	Ja	.	.	3	Y	Y
	01-018	61	F	Ja	Y	Y	N	Ja	Ja	.	.	3	Y	Y
	01-020	74	M	Ja	Y	Y	N	Ja	Ja	.	.	3	Y	Y
	01-022	73	M	Ja	Y	Y	N	Ja	Ja	.	.	3	Y	Y
	01-027	63	F	Ja	Y	Y	N	Ja	Ja	.	.	3	Y	Y
	01-029	66	M	Ja	Y	Y	N	Ja	Ja	.	.	3	Y	Y
	01-032	60	F	Ja	Y	Y	N	Ja	Ja	.	.	3	Y	Y
	01-036	78	F	Ja	Y	Y	N	Ja	Ja	.	.	3	Y	Y
	01-043	65	M	Ja	Y	Y	N	Ja	Ja	.	.	3	Y	Y
	01-047	52	F	Ja	Y	Y	N	Ja	Ja	.	.	3	Y	Y
	01-052	53	M	Ja	Y	Y	N	Ja	Ja	.	.	3	Y	Y

Arm	PATID	Age [yr]	Sex	OP	mind. 1x Prüf-medikation bzw. Studien-behandlung**	Safety	I/E exception	Lokalinfiltration in Kniegelenks-kapsel nach Protokoll	Kurz-infusion nach Protokoll	N. femoralis Katheter nach Protokoll	Blockade N. ischiadicus nach Protokoll	Anzahl Tage PP* nach OP	Studientherapie protokoll-entsprechend*	PP
	01-056	40	M	Ja	Y	Y	N	Ja	Ja	.	.	3	Y	Y
	01-060	71	F	Ja	Y	Y	N	Ja	Ja	.	.	3	Y	Y
	01-061	62	M	Ja	Y	Y	N	Ja	Ja	.	.	3	Y	Y
	01-063	67	F	Ja	Y	Y	N	Ja	Ja	.	.	3	Y	Y
	01-064	63	M	Ja	Y	Y	N	Ja	Ja	.	.	3	Y	Y
	01-066	80	M	Ja	Y	Y	N	Ja	Ja	.	.	3	Y	Y
	01-069	67	F	Ja	Y	Y	N	Ja	Ja	.	.	3	Y	Y
	01-076	65	F	Ja	Y	Y	N	Ja	Ja	.	.	3	Y	Y
	01-080	54	M	Ja	Y	Y	N	Ja	Ja	.	.	3	Y	Y
	01-085	72	F	Ja	Y	Y	N	Ja	Ja	.	.	3	Y	Y
R	01-004	63	M	Ja	Y	Y	N	.	.	Ja	Ja	3	Y	Y
	01-014	53	M	Ja	Y	Y	N	.	.	Ja	Ja	3	Y	Y
	01-015	80	F	Ja	Y	Y	N	.	.	Ja	Ja	3	Y	Y
	01-019	60	F	Ja	Y	Y	N	.	.	Ja	Ja	3	Y	Y
	01-024	77	F	Ja	Y	Y	N	.	.	Ja	Ja	3	Y	Y
	01-026	61	F	Ja	Y	Y	N	.	.	Ja	Ja	3	Y	Y
	01-034	53	F	Ja	Y	Y	N	.	.	Ja	Ja	3	Y	Y
	01-035	82	F	Ja	Y	Y	N	.	.	Ja	Ja	3	Y	Y
	01-048	56	F	Ja	Y	Y	N	.	.	Ja	Ja	3	Y	Y
	01-053	67	F	Ja	Y	Y	N	.	.	Ja	Ja	3	Y	Y
	01-068	56	F	Ja	Y	Y	N	.	.	Ja	Ja	3	Y	Y
	01-073	78	F	Ja	Y	Y	N	.	.	Ja	Ja	3	Y	Y
	01-081	72	F	Ja	Y	Y	N	.	.	Ja	Ja	3	Y	Y
	01-083	79	F	Ja	Y	Y	N	.	.	Ja	Ja	3	Y	Y

* siehe Definition im SAP [3] Abschnitt 3

** außer OP

Tab. 11.2 Therapieende, Safety/ITT n=80

Arm	PATID	Age [yr]	Sex	Tag OP	Tag EOT	Reguläres EOT*	Grund für Abbruch der Therapie	Tag KH-Entlassung
LO	01-003	78	F	8	11	Ja		14
	01-005	58	F	2	5	Ja		8
	01-007	67	F	1	4	Ja		.
	01-010	79	F	4	7	Nein	Einnahme des Präparates beendet, da kein Bedarf mehr	15
	01-017	69	F	2	7	Nein	Therapie bis Tag 5 post OP fortgeführt	8
	01-021	54	F	3	7	Nein	Verlängerung der Therapie bis Tag 4 post OP	7

Arm	PATID	Age [yr]	Sex	Tag OP	Tag EOT	Reguläres EOT*	Grund für Abbruch der Therapie	Tag KH-Entlassung
	01-025	62	M	7	10	Ja		12
	01-028	50	F	2	5	Ja		8
	01-030	59	M	2	5	Ja		7
	01-031	51	F	4	7	Ja		10
	01-037	63	F	2	5	Ja		8
	01-040	68	F	2	6	Nein	Die Pat. hat bis zum 4. postop. Tag (3.7.2021) Oxycodon erhalten.	8
	01-041	59	M	4	8	Nein	Verlängerung bis Tag 5 post OP	10
	01-044	85	M	4	7	Ja		10
	01-046	76	M	4	7	Ja		15
	01-050	65	M	2	5	Ja		9
	01-051	72	M	2	5	Ja		8
	01-054	63	F	4	7	Ja		10
	01-058	81	F	2	5	Ja		8
	01-062	52	F	4	9	Nein	Verlängerung bis Tag 5 post OP	10
	01-067	62	M	4	7	Ja		10
	01-070	80	F	2	3	Nein	AE/SAE	12
	01-072	54	F	2	8	Nein	Mangelnde Wirksamkeit des Präparates im zugeteilten Therapiearm	8
	01-074	76	M	4	11	Nein	Schmerzen	12
	01-077	38	F	2	4	Nein	Einnahme des Präparates beendet, da kein Bedarf mehr	7
	01-078	84	F	2	5	Ja		9
	01-084	60	F	2	5	Ja		8
LZ	01-011	62	M	6	9	Ja		12
	01-012	50	M	2	5	Ja		8
	01-013	58	F	3	3	Nein	Fehler am Applikationssystem	15
	01-016	53	F	2	5	Ja		8
	01-018	61	F	2	5	Ja		8
	01-020	74	M	7	10	Ja		16
	01-022	73	M	2	5	Ja		7
	01-027	63	F	1	4	Ja		6
	01-029	66	M	2	5	Ja		8
	01-032	60	F	2	5	Ja		8
	01-036	78	F	170	173	Ja		176
	01-038	68	M	2	3	Nein	Mangelnde Wirksamkeit des Präparates im zugeteilten Therapiearm; Aktiver Abbruch des Patienten (Bereitschaft zur Teilnahme an Follow-Up)	8
	01-043	65	M	2	5	Ja		8
	01-047	52	F	4	8	Nein	Verlängerung der Therapie bis Tag 4 post OP, da erst Tag1 post OP begonnen	10
	01-049	57	F	4	6	Nein	Gerät defekt	10
	01-052	53	M	2	5	Ja		8
	01-056	40	M	4	7	Ja		11
	01-060	71	F	2	5	Ja		8

Arm	PATID	Age [yr]	Sex	Tag OP	Tag EOT	Reguläres EOT*	Grund für Abbruch der Therapie	Tag KH- Entlassung
	01-061	62	M	4	7	Ja		10
	01-063	67	F	2	5	Ja		8
	01-064	63	M	2	4	Nein	AE/SAE	8
	01-066	80	M	1	4	Ja		7
	01-069	67	F	3	6	Ja		9
	01-076	65	F	2	5	Ja		8
	01-080	54	M	2	5	Ja		8
	01-082	55	F	2	3	Nein	Aktiver Abbruch des Patienten (Bereitschaft zur Teilnahme an Follow-Up)	8
	01-085	72	F	7	11	Ja		13
R	01-002	55	F	5	7	Nein	Katheter disloziert	11
	01-004	63	M	6	8	Nein	Einnahme des Präparates beendet, da kein Bedarf mehr; Patient benötigt Katheter nicht mehr, Beeinträchtigung durch Katheter	12
	01-006	57	M	6	7	Nein	Katheter disloziert	.
	01-009	60	F	6	7	Nein	Katheter disloziert	12
	01-014	53	M	4	7	Ja		13
	01-015	80	F	5	9	Nein	AE/SAE	11
	01-019	60	F	1	4	Ja		8
	01-024	77	F	42	44	Nein	Einnahme des Präparates beendet, da kein Bedarf mehr	48
	01-026	61	F	1	4	Ja		7
	01-033	72	M	2	3	Nein	Katheter läuft para, disloziert	8
	01-034	53	F	4	8	Nein	Verlängerung therapie	10
	01-035	82	F	5	8	Ja		11
	01-045	78	F	4	5	Nein	Katheter disloziert	12
	01-048	56	F	2	7	Nein	Verlängerung der Therapie bis Tag 5 post OP	8
	01-053	67	F	15	18	Ja		21
	01-055	64	M	2	4	Nein	Katheterdislokation, damit keine suffiziente Schmerztherapie mehr	8
	01-057	69	M	4	7	Nein	Mangelnde Wirksamkeit des Präparates im zugeteilten Therapiarm; Entfernung Katheter bei Mangelnder Wirksamkeit	12
	01-059	77	F	2	4	Nein	Katheterdislokation	8
	01-065	67	M	2	2	Nein	perioperative Katheterdislokation	8
	01-068	56	F	1	6	Nein	Verlängerung bis Tag 5 post OP	8
	01-071	72	F	2	3	Nein	Katheter disloziert	8
	01-073	78	F	19	22	Ja		28
	01-075	83	M	2	3	Nein	Katheter disloziert	12
	01-079	76	F	8	8	Nein	es wurde kein Katheter gelegt	16
	01-081	72	F	1	4	Ja		7
	01-083	79	F	2	5	Ja		9

* Reguläres Therapieende: am 3. postoperativen Tag nach letzter Einnahme

Tab. 11.3 Studienende, randomisiert n=85**a. ausgeschlossen aus Safety/ITT n=5**

Arm	PATID	Age [yr]	Sex	Tag	Reguläres Studienende*	Grund für Studienabbruch	Status
.	01-008	81	F	.	Nein	Screening failure; Screeningfailure Pat. zu alt	Lebt
LO	01-023	54	F	598	Nein	OP coronabedingt nicht erfolgt	Lebt
LZ	01-001	61	M	2	Nein	Widerruf der Einwilligungserklärung	Lebt
R	01-039	55	F	1	Nein	Screening failure; nach Einschluss und Randomisation, stattgehabte Wirbelsäulen OP identifiziert	Lebt
	01-042	74	F	2	Nein	Screening failure; Es wurde das andere dringlichere Knie operiert, wo kein Schmerzkatheter angelegt	Lebt

b. Safety/ITT n=80

Arm	PATID	Age [yr]	Sex	Tag	Reguläres Studienende*	Grund für Studienabbruch	Status
LO	01-003	78	F	378	Ja		Lebt
	01-005	58	F	351	Ja		Lebt
	01-007	67	F	5	Nein	Widerruf der Einwilligungserklärung; Mangelnde Compliance des Patienten; Patient wünscht keine weitere Teilnahme und möchte andere Schmerztherapie	Lebt
	01-010	79	F	126	Nein	Widerruf der Einwilligungserklärung; Patientin wünscht keine weitere teilnahme an der Studie	Lebt
	01-017	69	F	421	Ja		Lebt
	01-021	54	F	511	Nein	Loss to Follow-Up (Kontaktverlust)	Lost to FU
	01-025	62	M	100	Nein	Widerruf der Einwilligungserklärung; Patient lehnt weitere Studienteilnahme ab, ohne Angabe von Gründen	Lebt
	01-028	50	F	400	Ja		Lebt
	01-030	59	M	372	Ja		Lebt
	01-031	51	F	369	Ja		Lebt
	01-037	63	F	541	Ja		Lebt
	01-040	68	F	372	Ja		Lebt
	01-041	59	M	390	Ja		Lebt
	01-044	85	M	361	Ja		Lebt
	01-046	76	M	446	Ja		Lebt
	01-050	65	M	385	Ja		Lebt
	01-051	72	M	32	Nein	Loss to Follow-Up (Kontaktverlust)	Lost to FU
	01-054	63	F	376	Ja		Lebt
	01-058	81	F	204	Nein	Loss to Follow-Up (Kontaktverlust)	Lost to FU
	01-062	52	F	389	Ja		Lebt
	01-067	62	M	369	Ja		Lebt
	01-070	80	F	421	Ja		Lebt
	01-072	54	F	388	Ja		Lebt
	01-074	76	M	398	Ja		Lebt

Arm	PATID	Age [yr]	Sex	Tag	Reguläres Studienende*	Grund für Studienabbruch	Status
	01-077	38	F	357	Ja		Lebt
	01-078	84	F	351	Ja		Lebt
	01-084	60	F	203	Nein	Loss to Follow-Up (Kontaktverlust)	Lebt
LZ	01-011	62	M	455	Ja		Lebt
	01-012	50	M	340	Ja		Lebt
	01-013	58	F	15	Nein	Fehler am Applikationssystem	Lebt
	01-016	53	F	365	Ja		Lebt
	01-018	61	F	343	Ja		Lebt
	01-020	74	M	187	Nein	Loss to Follow-Up (Kontaktverlust)	Lost to FU
	01-022	73	M	365	Ja		Lebt
	01-027	63	F	368	Ja		Lebt
	01-029	66	M	407	Ja		Lebt
	01-032	60	F	372	Ja		Lebt
	01-036	78	F	532	Ja		Lebt
	01-038	68	M	374	Ja		Lebt
	01-043	65	M	323	Ja		Lebt
	01-047	52	F	383	Ja		Lebt
	01-049	57	F	383	Ja		Lebt
	01-052	53	M	400	Ja		Lebt
	01-056	40	M	229	Nein	Loss to Follow-Up (Kontaktverlust)	Lost to FU
	01-060	71	F	351	Ja		Lebt
	01-061	62	M	389	Ja		Lebt
	01-063	67	F	372	Ja		Lebt
	01-064	63	M	365	Ja		Lebt
	01-066	80	M	336	Ja		Lebt
	01-069	67	F	379	Ja		Lebt
	01-076	65	F	386	Ja		Lebt
	01-080	54	M	364	Ja		Lebt
	01-082	55	F	367	Ja		Lebt
	01-085	72	F	226	Nein	Loss to Follow-Up (Kontaktverlust)	Lebt
R	01-002	55	F	426	Ja		Lebt
	01-004	63	M	383	Ja		Lebt
	01-006	57	M	7	Nein	Katheter disloziert	Lebt
	01-009	60	F	109	Nein	Katheter bereits nach wenigen Stunden disloziert, Auswertung nicht möglich	Lebt
	01-014	53	M	168	Nein	Loss to Follow-Up (Kontaktverlust)	Lost to FU
	01-015	80	F	333	Ja		Lebt
	01-019	60	F	191	Nein	Loss to Follow-Up (Kontaktverlust)	Lost to FU
	01-024	77	F	413	Nein	Loss to Follow-Up (Kontaktverlust)	Lebt
	01-026	61	F	378	Ja		Lebt
	01-033	72	M	355	Ja		Lebt

Arm	PATID	Age [yr]	Sex	Tag	Reguläres Studienende*	Grund für Studienabbruch	Status
	01-034	53	F	425	Ja		Lebt
	01-035	82	F	368	Ja		Lebt
	01-045	78	F	16	Nein	Katheter wurde am 27.7.21 gezogen, da disloziert.	Lebt
	01-048	56	F	393	Ja		Lebt
	01-053	67	F	385	Ja		Lebt
	01-055	64	M	378	Ja		Lebt
	01-057	69	M	361	Ja		Lebt
	01-059	77	F	358	Ja		Lebt
	01-065	67	M	350	Ja		Lebt
	01-068	56	F	363	Ja		Lebt
	01-071	72	F	413	Ja		Lebt
	01-073	78	F	405	Ja		Lebt
	01-075	83	M	330	Ja		Lebt
	01-079	76	F	378	Ja		Lebt
	01-081	72	F	382	Ja		Lebt
	01-083	79	F	143	Nein	Widerruf der Einwilligungserklärung; Mangelnde Compliance des Patienten; lehnt beim Follow-Up-Termin nach 3Monaten eine weitere Studienteilnahme ab	Lebt

* Reguläres Studienende: 12 Monate nach KH-Entlassung nach Abschluss der letzten Visite

11.2 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tab. 11.4 SAEs (MedDRA-Version 26.1 EN), Safety n=80

Arm	PATID	Age [yr]	Sex	AE as reported	Preferred Term (PT)	CTC Grade	Start Day	End Day	Causality*	SAE	Outcome	Action taken for trial medication*	Action taken for AE
IO	01-050	65	M	acute renal failure	Acute kidney injury	3	2	8	Oa: related; Or: related	Yes	recovered/ resolved	Oa: dose reduced; Or: dose reduced	intensive care
	01-054	63	F	acute renal failure	Acute kidney injury	3	8	26	Oa: not related; Or: not related	Yes	recovered/ resolved	Oa: not applicable; Or: not applicable	break antihypetensic
LZ	01-038	68	M	painful prothesis malfunction, inlay change	Device malfunction	3	103	324	S: not related	Yes	recovered/ resolved	S: dose not changed	Revision