Aus der Klinik für Anästhesiologie
(Prof. Dr. med. K. Meissner)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

# Intranasale Medikamentenapplikation zur Akutschmerztherapie und Analgosedierung bei Kindern – Implementierung und Anwendungsbeobachtung der Methode

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Nils Jacobsen

aus

Rendsburg

Göttingen 2022

| | |
|---|---|
| Dekan: | Prof. Dr. med. W. Brück |
| Referent/in: | Prof. Dr. med. C. B. Eich |
| Ko-Referent/in: | PD Dr. med. H. Lorenz |
| Drittreferent/in: | ……..……..…. |

Datum der mündlichen Prüfung: 17.08.2022

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Intranasale Medikamentenapplikation zur Akutschmerztherapie und Analgosedierung bei Kindern – Implementierung und Anwendungsbeobachtung der Methode an einem Kinderkrankenhaus" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den 27.01.2022

Die Daten, auf denen die vorliegende Arbeit basiert, wurden teilweise publiziert:

**Nemeth M, Jacobsen N**, Bantel C, Fieler M, Sümpelmann R, Eich C (2019): Intranasal analgesia and sedation in pediatric emergency care – a prospective observational study on the implementation of an institutional protocol in a tertiary children's hospital. Pediatr Emerg Care 35, 89-95

# Inhaltsverzeichnis

**I Abbildungsverzeichnis……..……..III**

**II Tabellenverzeichnis……IV**

**III Abkürzungsverzeichnis……V**

**1 Einleitung ..... 1**

1.1 Zielsetzung, Fragestellung und Konzeption der Studie ..... 5

1.2 Studienhypothesen ..... 6

1.3 Studienkonzeption ..... 6

1.4 Aktueller Wissensstand ..... 8

1.4.1 Anatomische und physiologische Grundlagen der intranasalen Medikamentenapplikation ..... 8

1.4.2 Pharmakologische Besonderheiten im Kindesalter ..... 9

1.4.3 Erläuterung pharmakologischer Besonderheiten der einzelnen Studienmedikamente. 11

**2 Material und Methoden ..... 14**

2.1 Studiensetting ..... 14

2.1.1 Kriterien zum Studieneinschluss ..... 14

2.1.2 Ausschlusskriterien ..... 14

2.1.3 Nüchternheit ..... 15

2.1.4 Rektale Ko-Administration ..... 15

2.1.5 Entscheidung über Studieneinschluss ..... 15

2.2 Studienablauf ..... 17

2.2.1 Vorbereitende Maßnahmen ..... 17

2.2.2 Abteilungsstruktur - Kollegium ..... 20

2.2.3 Schulungsmaßnahmen ..... 20

2.3 Kardiorespiratorische Überwachung und Monitoring der Patienten ..... 21

2.4 Erfassung von Schmerz, Sedierungsgrad und Patientenreaktivität bei Interventionen 22

2.4.1 Grundlagen der Schmerzerfassung ..... 22

2.4.2 Kindliche Unbehagens- und Schmerzskala (KUSS) nach Büttner und Finke, 2000..... 22

2.4.3 Faces Pain Scale – Revised (FPS-R, in der Modifikation nach Hicks) ..... 24

2.4.4 Numerische Rangskala ..... 25

2.4.5 Messung des Sedierungsgrades – University of Michigan Sedation Scale (UMSS nach Malviya, 2000) ..... 28

2.4.6 Messung der Patientenreaktivität – verhaltensbasierte Reaktivitätsskala (Powers et al. 2005; Chiaretti et al. 2011) ..... 29

2.5 Demographische Daten, medizinische Besonderheiten und Behandlungserfolg ..... 30

2.5.1 Demographische Daten ..... 30

2.5.2 Behandlungserfolg ..... 30

2.5.3 Medizinische Besonderheiten ..... 31

2.6 Studienmedikamente und Dosierungsempfehlung ..... 31

2.7 Indikationskatalog ..... 33

2.8 Behandlungserfolg ... 34
2.9 Nebenwirkungen und Komplikationen ... 35
2.9.1 Unerwünschte Ereignisse (engl. adverse event – AE) ... 35
2.9.2 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (engl. serious adverse events – SAE) ... 35
2.10 Datenerfassung der einzelnen Behandlungsergebnisse im Überblick ... 37
2.11 Datenerhebung und statistische Mittel ... 37

**3 Ergebnisse ... 38**

3.1 Patientendemographie ... 38
3.2 Indikationen ... 40
3.2.1 Akutschmerztherapie ... 40
3.2.2 Prozedurale Sedierung ... 40
3.3 Medikamentenauswahl ... 41
3.4 Behandlungsergebnisse der einzelnen Indikationsgruppen ... 44
3.4.1 Ergebnisse des Therapiearmes Akutschmerztherapie ... 44
3.4.2 Ergebnisse des Therapiearmes dringliche prozedurale Sedierung ... 50
3.5 Subtherapeutische Effekte – Therapieversagen ... 55
3.6 Unerwünschte Wirkungen ... 57
3.6.1 Unerwünschte Ereignisse (engl. adverse event – AE) ... 57
3.6.2 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (engl. serious adverse events – SAE) ... 57
3.7 Beurteilung der Anwender ... 57
3.7.1 Bewertung anhand zweier Beurteilungsskalen (binär und Likert-Skala) ... 57
3.7.2 Bewertung anhand Freitextantworten ... 59

**4 Diskussion ... 61**

4.1 Zentrale Ergebnisse ... 62
4.1.1 Intranasale Akutschmerztherapie ... 62
4.1.2 Dringliche prozedurale Sedierung ... 67
4.2 Diskussion der Methodik ... 74
4.3 Diskussion von Einzelergebnissen ... 74
4.3.1 Therapieversagen ... 74
4.3.2 Verfahrensbedingte unerwünschte Ereignisse ... 75
4.3.3 Einschätzung der betreuenden Kinderanästhesisten ... 76
4.3.4 Einschränkungen der intranasalen Therapie ... 77
4.4 Limitationen der Studie ... 80
4.5 Abschließende Beurteilung ... 81

**5 Zusammenfassung ... 82**

**6 Literaturverzeichnis ... 83**

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2-1 Entscheidungspfad zur INA-Therapie ..... 16
Abbildung 2-2 SOP INA - Deckblatt ..... 18
Abbildung 2-3 Überwachungsbogen "Intranasale Applikation von Notfallmedikamenten" ..... 19
Abbildung 2-4 Faces Pain Scale – Revised ..... 24
Abbildung 2-5 Numerische Rangskala ..... 25
Abbildung 2-6 Schmerzkarte Auf der Bult, Vorderseite ..... 27
Abbildung 2-7 Dosierungstabelle SOP ..... 32
Abbildung 3-1 Altersverteilung des Patientenkollektivs ..... 38
Abbildung 3-2 Gewichtsverteilung des Patientenkollektivs ..... 39
Abbildung 3-3 ASA-Klassifikation der Patienten ..... 39
Abbildung 3-4 Behandlungsanlässe und Medikamentenauswahl ..... 43
Abbildung 3-5 Medianer Wirkeintritt Akutschmerztherapie ..... 47
Abbildung 3-6 Veränderungen der Schmerzwerte vor und nach intranasaler Analgetikagabe . 48
Abbildung 3-7 Boxplotdiagramm zur prä- und post-INA Schmerzskala ..... 49
Abbildung 3-8 Medianer Wirkbeginn der Medikation im Indikationsarm Analgosedierung..... 54
Abbildung 3-9 Subtherapeutische Effekte, IN-Repetition und i.v.-Ergänzungstherapie - dringliche prozedurale Sedierung ..... 56
Abbildung 3-10 Verteilung der Likert-Items zur Einschätzung der Effektivität von INA..... 58
Abbildung 3-11 Likert-Bewertung zur Effektivität der intranasalen Schmerztherapie..... 59

# Tabellenverzeichnis

Tabelle 2-1 Kindliche Unbehagens- und Schmerzskala ... 23
Tabelle 2-2 University of Michigan Sedation Scale ... 28
Tabelle 2-3 Verhaltensbasierte Reaktivitätsskala ... 29
Tabelle 2-4 Dosierungsempfehlungen INA ... 31
Tabelle 2-5 Indikationstabelle INA ... 33
Tabelle 3-1 Indikationen für intranasale Medikamentenapplikationen ... 41
Tabelle 3-2 Medikamentenauswahl nach einzelnen Indikationsgruppen ... 42
Tabelle 3-3 Behandlungsergebnisse Akutschmerztherapie ... 45
Tabelle 3-4 Maximal erreichter Sedierungsgrad bei Analgosedierung im Indikationsarm Akutschmerztherapie ... 46
Tabelle 3-5 Dringliche prozedurale Sedierung - Wirkbeginn und maximaler Sedierungsgrad ... 51
Tabelle 3-6 Dringliche prozedurale Sedierung - maximaler Reaktivitätsgrad ... 53
Tabelle 3-7 Negative Freitextantworten zur IN-Therapie ... 60

# Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---|---|
| DGAI | Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin |
| FPS-R | *Faces Pain Scale - Revised* |
| IN(A) | Intranasal(e) Applikation |
| i.v. | Intravenös |
| KG | Körpergewicht |
| KUSS | Kindliche Unbehagens- und Schmerzskala |
| MAD | *Mucosal Atomization Device* |
| NRS | Numerische Rangskala |
| OSBD-R | *Observational Scale of Behavioral Distress-Revised* |
| PONV | *Postoperative Nausea and Vomiting* |
| $SpO_2$ | Pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung |
| SOP | *Standard Operating Procedure* |
| UMSS | *University of Michigan Sedation Scale* |
| VAS | Visuelle Analogskala |
| WAKKA | Wissenschaftlicher Arbeitskreis Kinderanästhesie der DGAI |
| WHO | World Health Organization |

# 1 Einleitung

Kinder, die unter starken Schmerzen leiden, z. B. im Rahmen einer Extremitätenfraktur, oder die sich einer schmerzhaften therapeutischen oder diagnostischen Maßnahme unterziehen, benötigen eine zügige und sichere Analgesie oder Analgosedierung. Untersuchungen zur Versorgungsrealität von Kindern im Vergleich zu erwachsenen Patienten zeigen jedoch, dass sie insgesamt seltener eine suffiziente Schmerztherapie erhalten. Es zeigte sich, dass nur 35% der Kinder mit starken Schmerzen in der Notaufnahme konsekutiv auch mit einem starken Analgetikum behandelt wurden. Je jünger die Kinder waren, desto größer wurde dieses offensichtliche Missverhältnis aus relevantem Schmerzempfinden und unzureichender Versorgung (Alexander und Manno 2003; Murphy et al. 2013).

Sowohl Ärzte als auch Pflegekräfte haben oftmals Angst vor dem Auftreten von Nebenwirkungen, sodass beispielsweise Pflegekräfte die Gabe potenter Medikamente (z. B. Opioide) zurückhalten, obwohl diese angeordnet sind (Mather und Mackie 1983). Es werden in großen Übersichtsarbeiten gerade im Neugeborenen- und Kleinkindalter relevante Arzneimittelnebenwirkungen beschrieben, allerdings finden sich unter den Medikamenten, die für schwerwiegende Nebenwirkungen als ursächlich identifiziert werden, überraschenderweise keine Opioide und aus der Gruppe der Sedativa nur die Inhalationsanästhetika (Moore et al. 2002).

Auch wenn die oben genannten Feststellungen zum Teil fast 40 Jahr alt sind, so ist doch die Unterversorgung von Kindern in Bezug auf die Schmerztherapie bis in die Gegenwart ein relevantes Problem. Bereits in den 1980er Jahren wurde hierfür der Begriff der Oligoanalgesie geprägt (Wilson und Pendleton 1989). Oligoanalgesie wird definiert als unzureichende Schmerztherapie, festgestellt anhand einer validierten Schmerzskala (s. u.), wobei entweder ein Absolutwert überschritten oder der relative Abfall unzureichend ist (Helm et al. 2020). Das Problem wurde auch in der nachfolgenden Zeit immer wieder adressiert und fand mitunter große mediale Beachtung. Jedoch wurde das so plakativ ausgerufene Ziel, die 2010er Jahre zu einer Dekade der Schmerzkontrolle und -forschung in den USA zu machen (Nelson 2003) und damit auch die pädiatrische Schmerztherapie wesentlich zu verbessern, nicht vollumfänglich erreicht (Correll et al. 2014).

Neuere Untersuchungen untermauern diese Probleme weiter, wie anhand einer retrospektiven Studie zur Schmerztherapie nach kindlichem Trauma in einer US-amerikanischen Notaufnahme demonstriert werden konnte (Day et al. 2020). Kinder mit dokumentiertem, behandlungsbedürftigem Schmerz nach Trauma erhielten nur in 51% überhaupt eine Schmerztherapie. Eine zügige Therapie erhielten hierbei am ehesten

diejenigen Patienten, die aufgrund eines Triage-Schemas als schwerer verletzt eingestuft wurden. 50% aller medikamentösen Therapien erfolgten durch eine orale Applikation von Nicht-Opioid-Analgetika. Die gemessene Zeit bis zur Etablierung eines i.v.-Zugangs lag im Durchschnitt bei zwei Stunden und 35 Minuten.

Auch in Deutschland konnte in einer großen Follow-Up-Umfrage gezeigt werden, dass es zwar über die Jahre zu Verbesserungen der Schmerztherapie bei Kindern gekommen ist, u. a. daran erkennbar, dass deutlich regelmäßigere Erhebungen der Schmerzstärke erfolgen. Weiterhin jedoch entspricht die Schmerztherapie zu häufig nicht den aktuellen Leitlinien und Standards (Emons et al. 2016).

Es erscheint unstrittig, dass eine adäquate Schmerztherapie eine Schlüsselaufgabe der Notfallmedizin ist. Auch in der Intensivmedizin gehört das Management von Analgesie und Sedierung zu den relevanten Qualitätsindikatoren. Gleichzeitig muss es für jeden Behandler ethischer und moralischer Selbstanspruch sein, die Schmerzen seiner Patienten zu lindern. Diese Forderung leitet sich u. a. direkt aus dem Genfer Ärztegelöbnis ab und stellt damit eine Basis ärztlicher Ethik dar (Weltärztebund 1948). Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) und die Fachverbände wiederum sehen eine suffiziente Schmerztherapie bei Kindern als ein Menschenrecht an, was die Bedeutsamkeit des Themas nochmals unterstreicht.

Schmerzen haben eine Vielzahl negativer Auswirkungen, einerseits physiologische Effekte mit direkter Auswirkung auf die Homöostase, anderseits psychologische Belastungen mit einem relevanten Einfluss auf die weitere Entwicklung des Kindes. Exemplarisch sei hier die schmerzbedingte sympathiko-adrenerge Reaktion des Körpers erwähnt. Diese führt über einen Hypermetabolismus zu einem erhöhten Sauerstoffverbrauch. Weiterhin kommt es zu einem Anstieg des zerebralen Blutflusses, was in der Endkonsequenz bei einem Schädelhirntrauma eine relevante Hirndrucksteigerung zur Folge haben kann. Eine verminderte periphere Hautdurchblutung kann das Risiko für postoperative Wundheilungsstörungen erhöhen. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Schmerzen zu einem Anstieg von Morbidität und Mortalität führen (Stork und Hofmann-Kiefer, 2009).

Die psychischen Auswirkungen sind nicht weniger relevant, besteht doch neben dem Risiko für das Auftreten von Angst, Vermeidungsverhalten und mangelnder Kooperation konsekutiv die hohe Gefahr einer Schmerzchronifizierung. Negative Erfahrungen bei Kindern aufgrund einer insuffizienten Schmerztherapie im Rahmen einer Notfallversorgung sind prägend für das weitere Leben und können die Einstellung zu ärztlicher Versorgung im

Allgemeinen negativ beeinflussen, z. B. in mangelnder Kooperation bei nachfolgenden ärztlichen Behandlungen (Fein et al. 2012).

Worin liegen nun die Schwierigkeiten begründet, dass Kinder immer noch zu häufig keine adäquate Analgesie oder Analgosedierung erhalten?

Eine Vielzahl von Erschwernissen sorgt dafür, dass Kinder häufig untertherapiert werden (Alexander et al. 2003). Oftmals ist es bei Kindern deutlich herausfordernder, einen venösen Zugang zu etablieren. Zuweilen gelingt dies auch dem Erfahrenen gar nicht. In der Folge kommt es zu einer eher zurückhaltenden Indikationsstellung für die Anlage eines i.v.-Zugangs, nicht zuletzt auch aufgrund der Tatsache, den Kindern durch diese Prozedur noch zusätzliche Schmerzen zuzufügen. Diese Angst ist nicht unbegründet, denn viele Kinder empfinden die Venenpunktion als das für sie unangenehmste und schmerzhafteste Erlebnis während ihres gesamten stationären Aufenthalts und ein negatives Ereignis im Kindesalter bietet die Gefahr ins Erwachsenenalter zu chronifizieren (Kennedy et al. 2008; Friedrichsdorf et al. 2018). Andererseits ist es je nach Patientenalter nicht trivial, Schmerzen bei Kindern überhaupt zu erheben. Es bestehen zudem teilweise deutliche Unsicherheiten über die für Kinder zugelassenen Medikamente und deren gewichtsadaptierter Dosierung. Dies und die damit verbundene Angst, Fehler zu machen, die für die Kinder zu ernsthaften Konsequenzen führen können und für den Anwender möglicherweise juristische Sanktionen bedeuten, werden regelmäßig als ursächlich angesehen. In der präklinischen Notfallmedizin kommt hinzu, dass die häufig kurzen Transportzeiten dazu verleiten, eine dringend indizierte Schmerztherapie in die Klinik zu verlagern (Browne et al. 2016; Whitley et al. 2017).

Im Gegensatz zur Praxis bei Erwachsenen, wo Analgetika häufig intravenös appliziert werden, werden in der Kindermedizin regelhaft andere Applikationswege genutzt, z. B. oral oder rektal. Dies ist deutlich weniger invasiv und in vielen Fällen auch ausreichend, was die Dauer bis zum Wirkeintritt und die Wirkstärke angeht. Bei akuten Notfällen oder dringender Versorgung, wie z. B. bei der Schmerztherapie hingegen ist dies oft keine adäquate Alternative. Insbesondere Pharmakokinetik sowie die Bioverfügbarkeit der Wirkstoffe sind nicht zuverlässig vorauszusehen. Dies gilt insbesondere beim kritisch kranken oder verletzten Kind, dessen Magenpassagezeit kaum einzuschätzen ist (Bricker et al. 1989).

Kinder sind häufig von unfallbedingten Verletzungen (z. B. Frakturen und Verbrühungen/Verbrennungen) betroffen, wobei ein Polytrauma im engeren Sinne nur selten auftritt. Das Verletzungsmuster differiert oft nach der Altersstruktur der Kinder, wobei z. B. Extremitätenfrakturen ab dem Schulkindalter zunehmen, wenn die Kinder am Straßenverkehr teilzunehmen beginnen (Auner und Marzi 2014). Bei nicht kritisch verletzten

und nicht vitalbedrohten Kindern ist die Anlage einer intraossären Kanüle in der Regel nicht indiziert. Für dieses Patientenkollektiv bietet sich die intranasale (IN) Medikamentengabe an (Deanovic und Weiss 2015).

In der Kinderakutmedizin hat sich in den letzten 20 Jahren die Suche nach einem probaten, alternativen Applikationsweg zunehmend auf die intranasale Gabe konzentriert (Sumpter und Anderson, 2013). Auch in der Erwachsenenmedizin findet sich inzwischen eine deutlich zunehmende Verwendung, zum Beispiel in der Palliativmedizin bei der Therapie von Tumordurchbruchschmerzen mit intranasalem Fentanyl oder der Einsatz von intranasalem Esketamin in der Psychiatrie bei der Behandlung von Patienten mit therapierefraktärer Depression und Suizidalität (Canuso et al. 2018).

Die Vorteile einer intranasalen Applikation basieren auf der geringen Invasivität und der - im Vergleich zu anderen wenig-invasiven Applikationsformen - verlässlicheren und rascheren Resorption des Wirkstoffs.

Die Datenlage zur intranasalen Medikamentengabe, insbesondere in der Notfallmedizin, ist inzwischen umfangreich, zumal im angloamerikanischen Sprachraum traditionell eine gewisse Zurückhaltung besteht, Medikamente rektal zu applizieren. Dies gilt sowohl für die Analgesie als auch für auch die Analgosedierung bei diagnostischen und interventionellen Prozeduren (Del Pizzo und Callahan 2014). Andere Arbeiten widmen sich der perioperativen Behandlung von Kindern, z. B. im Bereich der medikamentösen Prämedikation oder postoperativen Schmerztherapie und beschreiben ebenfalls gute Erfolge mit transmukosaler Applikation von Medikamenten (Schmidt et al. 2007; Abrams et al. 1993).

Trotz der insgesamt guten Datenlage zur intranasalen Analgesie und Analgosedierung, hat eine Veröffentlichung aus dem Jahr 2009 auf Basis eines interdisziplinären Konsensusprozesses Empfehlungen zur Versorgung des schwerbrandverletzten Kindes formuliert, die gänzlich auf die Erwähnung der IN-Therapie verzichten, gleichzeitig aber die intramuskuläre Gabe u. a. von Esketamin als obsolet betrachten (Jester et al. 2009). Für die Akutversorgung wird dabei u. a. auf die intraossäre Gabe verwiesen. Dies wurde auch in weiteren Veröffentlichungen in der Folgezeit unterstrichen: Kinder, die zur Aufrechterhaltung der Vitalfunktionen eine Medikamenten- und/oder Volumengabe benötigen, sollen frühzeitig mit einem intraossären Zugang versorgt werden (Eich et al. 2011). Diese Empfehlungen aus dem Jahr 2009 zeigen das Dilemma auf, das bei der Versorgung der Kinder auftreten kann: Die Basis für eine suffiziente Therapie scheint auf der Fähigkeit zu beruhen, einen invasiven Gefäßzugang zu etablieren.

Mather und Mackie schließen in ihrer wegweisenden Untersuchung zur postoperativen Schmerztherapie bei Kindern aus dem Jahr 1983 mit der Empfehlung an alle Behandler:

„Das medizinische Personal muss mit den neuesten Aspekten der Pharmakologie und Pharmakokinetik der verschriebenen Arzneimittel vertraut sein, damit das richtige Arzneimittel korrekt verordnet wird“ (übersetzt vom Verfasser nach Mather und Mackie, 1983, S. 281).

Zusammenfassend kann man feststellen, dass die Anlage eines intravenösen Zugangs die Anwender häufig vor große technische Schwierigkeiten stellt, daher unterbleibt oder zu spät erfolgt. Die intraossäre Gabe hingegen erscheint für nicht lebensbedrohlich erkrankte oder verletzte Kinder als zu invasiv. Die orale Gabe ist nicht zuverlässig genug in Bezug auf Resorption und Wirkeintritt. Und die rektale Gabe schließlich wird außerhalb des Säuglingsalters zumeist nicht akzeptiert, sodass die intranasale Medikamentengabe eine sinnvolle und angemessene Applikationsform darstellt.

Die Evidenz für INA in der Kindernotaufnahme ist begrenzt, sodass sich für uns eine klinische Anwendungsbeobachtung begleitend zur Einführung einer SOP zur intranasalen Applikation von Notfallmedikamenten (hier: Analgetika und Sedativa) als wissenschaftlich relevant darstellte.

## 1.1 Zielsetzung, Fragestellung und Konzeption der Studie

Ziel dieser Untersuchung war es, eine praxisnahe Kombination von intranasal zu applizierenden Analgetika und Sedativa, die in der pädiatrischen Akut- und Notfallmedizin bewährt sind, in einem breiten Spektrum von Indikationen auf ihre sichere Anwendbarkeit zu überprüfen. Mit Hilfe dieser Anwendungsbeobachtung sollte, im Sinne eines Pilotprojekts, eine neue interne Standard Operating Procedure (SOP) zur intranasalen Applikation von Notfallmedikamenten implementiert und begleitend evaluiert werden. Die Implementierung einer solchen SOP ist mit interdisziplinären und multiprofessionellen Herausforderungen verbunden und sollte in der täglichen notfallmedizinischen Versorgungsrealität eines spezialisierten Kinderkrankenhauses mit drei gängigen Substanzen und deren intranasaler Verwendung untersucht werden.

Zunächst gingen wir in unserem Behandlungskontext von folgenden drei Hypothesen aus.

## 1.2 Studienhypothesen

- Die intranasale Applikation von Fentanyl, Midazolam und Esketamin einzeln oder in Kombination für eine Verwendung im Bereich der Akutschmerztherapie und der dringlichen prozeduralen Analgosedierung bei Kindern ist sicher und effektiv durchzuführen.
- Unsere Anwendungsbeobachtung wird, auch wenn das nicht ihr primäres Ziel ist, keine relevanten neuen Ergebnisse in Bezug auf pharmakologische Aspekte wie Wirkeintritt, Wirkdauer und Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu Vorstudien ergeben. Jedoch erwarten wir, dass sich durch unser flexibles Auswahlregime der Medikamente einzelne besonders günstige Kombinationen zeigen.
- Wir gehen bei den Anwendern im ärztlichen und pflegerischen Kollegium von einer hohen Akzeptanz der intranasalen Applikation aus.

## 1.3 Studienkonzeption

Die Studienkonzeption erfolgte durch die Studienleitung. Studienleiter war Dr. Marcus Nemeth, sein Stellvertreter Prof. Dr. Christoph Eich. Nils Jacobsen begleitete die Studienkonzeption und beteiligte sich an der Erstellung der Überwachungs- und Dokumentationserfassungsbögen.

Wir konzeptionierten die Studie als prospektive, unverblindete, monozentrische Observationsstudie. Wir entschieden uns für dieses Studiendesign, da es uns ermöglichte, unsere neu erstellte Standard Operating Procedure (SOP) zur intranasalen Applikation von Analgetika und Sedativa praxisnah untersuchen zu können. Berücksichtigt werden sollten eine adäquate Auswahl an Einzelsubstanzen mit einem breiten Spektrum von Einzelindikationen, sodass dadurch eine Anwendung in nahezu allen Bereichen des Kinderkrankenhauses ermöglicht wird.

Da im Rahmen der Studie systematische Maßnahmen an Patienten beobachtet werden sollten, war ein positives Votum der zuständigen Ethikkommission erforderlich. Die ethische Zulässigkeit der Studie und ihres Studienprotokolls wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Hochschule Hannover genehmigt (Genehmigung Nr. 1635-2012). Eine Aufklärung und eine schriftliche Einwilligung waren nicht erforderlich.

Aufgrund der bestehenden Datenlage und der eigenen klinischen Erfahrung bestand die grundsätzliche Annahme, dass diese Therapieform sicher und erfolgversprechend ist. Da das Vorenthalten einer indizierten, suffizienten Schmerztherapie nachvollziehbarerweise kein positives Votum einer Ethikkommission fände und es sich konzeptionell ausschloss, die

Nichtüberlegenheit einer einzelnen Wirksubstanz gegenüber einer anderen aufzuzeigen, verzichteten wir auf eine Placebo-kontrollierte Kontrollgruppe. Methodisch erschien uns auch eine Vergleichsstudie mit einem intravenösen (i.v.) Therapieregime als nicht sinnvoll, da der primäre Verzicht auf die Anlage des i.v.-Zugangs besonderer Kern unserer kindgerechten Versorgungsstrategie war. Einzelne Applikationswege zu vergleichen war nicht Inhalt und Ziel der Arbeit. Vielmehr galt es innerhalb der einzelnen intranasalen Therapieregimes besondere Vorteile oder Nachteile einzelner Substanzen oder Kombinationen zu erkennen und für die Weiterentwicklung der SOP zu verwenden.

Aufgrund des nicht vergleichenden Designs dieser Anwendungsbeobachtung entschieden wir, nur Methoden der deskriptiven Statistik zur Anwendung zu bringen. Bei einer aus kalkulatorischen Gründen zu erwartenden deutlich höheren Anzahl an Anwendungen im Bereich der prozeduralen Analgosedierung konzeptionierten wir die Studie mit einer Gesamtanzahl von 50 bis 100 vollständig dokumentierten Anwendungen und beendeten die Studie nach Erreichen von 100 Anwendungen.

## 1.4 Aktueller Wissensstand

### 1.4.1 Anatomische und physiologische Grundlagen der intranasalen Medikamentenapplikation

Die physiologischen Funktionen der Nase umfassen:

- Geruchssinn
- Phonation
- Erwärmung und Befeuchtung der eingeatmeten Luft.

Die unterschiedlichen Funktionen der Nase werden auch anatomisch an verschiedenen Strukturen repräsentiert. Einem kleinen olfaktorischen Areal (Nervenendigungen des Nervus olfactorius am Dach der Nasenhöhle) für den Geruchssinn, steht das deutlich größere, gut vaskularisierte Schleimhautepithel der Nasenmuscheln gegenüber. Beide Bereiche haben dabei eine Bedeutung in der Resorption intranasal verabreichter Wirkstoffe.

In der Nasenhöhle werden für eingebrachte Flüssigkeiten drei Resorptionswege postuliert (Constatino et al. 2007; Pires et al. 2009):

1. Resorption über die Nasenschleimhaut.
2. Gastrointestinale Absorption durch Verschlucken.
3. Direkte Aufnahme in den Liquor cerebrospinalis über olfaktorische Nervenendigungen.

Lipophile Substanzen, vor allem solche mit kleiner Molekülgröße, können gut über die stark vaskularisierte Schleimhaut in den Blutkreislauf übergehen (Pires et al. 2009). Sie erreichen ähnlich einer i.v.-Gabe unter Umgehung des hepatischen First-Pass-Metabolismus schnell hohe Serumspiegel. Dies wird als ‚frühe Absorption' beschrieben.

Insbesondere bei Überschreitung der Resorptionskapazität der nasalen Mukosa werden gewisse Mengen des Wirkstoffs auch verschluckt bzw. durch den Zilienapparat aktiv in den Pharynx befördert. Diese Anteile werden im weiteren Verlauf gastrointestinal absorbiert, wobei dies pharmakologisch der ‚späten Absorption' entspricht (Constatino et al. 2007).

Der dritte Aufnahmeweg ist als eine direkte Resorption über die Nervenendigungen des N. olfactorius direkt in den Liquor cerebrospinalis beschrieben, unter Umgehung der Blut-

Hirn-Schranke. Die Aufnahme der Moleküle kann hier sowohl transzellulär, parazellulär und mittels direktem neuronalem Transport erfolgen (Bhise et al. 2008).

Je nach Art der Verabreichung von Medikamenten sind verschiedene Grade an Bioverfügbarkeit möglich, wobei die höchste Bioverfügbarkeit bei der i.v.-Applikation liegt. Ein peroral verabreichtes Medikament wird zunächst durch die Leber metabolisiert, es resultiert eine verringerte Bioverfügbarkeit.

Die intranasale Medikamentengabe nimmt eine Mittelstellung aufgrund der o. g. verschiedenen Resorptionsmechanismen ein. In einer Studie zur Pharmakokinetik intranasaler Medikamentenapplikationen erreichten Sufentanil und Ketamin ihre maximale Plasmakonzentration innerhalb von 15 Minuten (Nielsen et al. 2014).

Die oben genannten pharmakokinetischen Besonderheiten sowie die Beachtung der anatomischen und physiologischen Grundlagen sind bedeutsam für die Auswahl der intranasal zu verwendenden Arzneistoffe. Kleine Molekülgrößen, Lösungen mit physiologischem pH-Wert sowie die Relevanz der Volumenlimitation stehen hierbei im Vordergrund (Constantino et al. 2007). Um die Volumenlimitation einzuhalten, erfordert dies bei einigen Substanzen die Auswahl von entsprechend hochkonzentrierten Lösungen, die in dieser Konzentration in der klinischen Routine seltener Verwendung finden und zum Teil speziell hergestellt werden (Wolfe et al. 2010; Girrbach et al. 2018).

### 1.4.2 Pharmakologische Besonderheiten im Kindesalter

Die Arzneitherapie bei Kindern weist einige Besonderheiten auf. Kinder werden auch heutzutage oft noch als „therapeutic or pharmaceutical orphans“, therapeutische Waisenkinder (zitiert nach Shirkey 1963, übersetzt durch Verfasser) beschrieben. Diese 1963 getroffene Aussage im Nachgang zur Thalidomid-Katastrophe gilt mit Einschränkungen noch immer. Das ist u. a. daran erkennbar, dass 80% der Medikamente keine Zulassung für pädiatrische Patienten haben. Dies zwingt die Behandler in ihrer täglichen Praxis regelhaft zum sog. Off-Label-Use, also der Anwendung für Indikationen, Altersgruppen oder Applikationsformen jenseits der Zulassung (Koch 2008). Neben der grundsätzlichen Unsicherheit kann dies für die Behandler zu haftungsrechtlichen Bedenken führen, da sie selbst für auftretende Nebenwirkungen haftbar sind, wobei „ein bestimmungsgemäßer“ Gebrauch hiervon ausgenommen ist (vgl. § 84 Abs. 1 Arzneimittelgesetz). Umso mehr fordert dieser Sachverhalt zur Arbeit auf Basis etablierter Leitlinien, Empfehlungen oder Verfahrensanweisungen sowie intensiver Forschung auf.

Auch in unsere Studie erfolgte die intranasale Anwendung der drei Substanzen im Sinne eines Off-Label-Use. Wir haben unsere Medikamentenauswahl u. a. darauf gegründet, dass es sich um langfristig bekannte, auch für Kinder aller Altersgruppen international gängige Medikamente handelt, mit der die anwendenden Ärztinnen und Ärzte umfassende klinische Erfahrung besitzen.

### 1.4.3 Erläuterung pharmakologischer Besonderheiten der einzelnen Studienmedikamente

#### 1.4.3.1 Fentanyl

Das Opioid Fentanyl ist ein starker Agonist am μ-Opioid-Rezeptor. Seine ausgeprägte Lipophilie lässt es zügig das ZNS erreichen. Pharmakokinetische Besonderheit ist die lange Plasmahalbwertszeit, die mit 2 – 4 Stunden beschrieben wird. Die klinische Wirkdauer von Fentanyl beträgt hingegen 30 – 45 min. Die deutliche längere Plasmahalbwertzeit resultiert aus Rückverteilung aus dem ZNS in das periphere Gewebe. Indikationen für Fentanyl liegen primär in der Analgesie bei Narkosen und in der Intensivmedizin sowie als Akutschmerzmittel in der Notfallmedizin, wobei hier für die intravenöse Gabe keine Zulassung außerhalb der Intensivmedizin besteht. Es findet in der Notfallmedizin breite Verwendung. Fentanyl hat eine hohe analgetische Potenz, die 70 – 100fach über derjenigen der Referenzsubstanz Morphin liegt. Es ist ein auch in der Kinderanästhesie seit Jahrzehnten gängiges Opioid. Fentanyl verursacht, wie alle stark wirksamen Opioide, als gefährlichste unerwünschte Wirkung eine dosisabhängige Atemdepression, sodass nach Gabe von Fentanyl die kontinuierliche Überwachung der Vitalfunktionen verpflichtend ist (Larsen, 2018, S. 75 – 76). Aufgrund der hohen Lipophilie und der guten Gewebegängigkeit kommen neben der intravenösen Applikationsform auch die bukkale, transdermale, sublinguale und intranasale Darreichungsformen zur Anwendung (Fink und Hellwig 2010, S. 382 – 386; Fachinformation Fentanyl Ratiopharm, Stand 03/2019, abgerufen am 15.04.2020).
Fentanyl eignet sich weiterhin gut in der Behandlung sog. Durchbruchsschmerzen im palliativen Kontext (Fath 2010).
Die gängige Dosierung für eine intranasale Gabe im Bereich der Pädiatrie liegt bei 1,5 – 2 μg/kg KG (Jöhr 2019). Die Dosisempfehlung in unserer SOP betrug 2 μg/kg KG.

#### 1.4.3.2 Midazolam

Midazolam ist ein kurzwirksames, wasserlösliches Benzodiazepin und wurde 1984 klinisch eingeführt (Larsen 2018, S. 61). Benzodiazepine sind Moleküle mit gleichem chemischen Grundgerüst und gleichem Wirkmechanismus, der Stimulation am $GABA_A$-Rezeptor. Die Hauptunterschiede der einzelnen Substanzen liegen vor allem in der Wirkdauer und Indikation. Der $GABA_A$-Rezeptor ist der bedeutendste inhibitorische Rezeptor im ZNS, was bedeutet, dass Benzodiazepine eine zentral dämpfende Wirkung aufweisen. Midazolam wirkt mit steigender Dosis anxiolytisch, sedierend und letztlich narkotisierend. Flankierend besteht eine antikonvulsive und muskelrelaxierende Wirkung (Fink und Hellweg 2010, S. 382 – 383).

Ein Gefahrenpotential ist bedingt durch die dosisabhängige Atemdepression, insbesondere in der Kombination mit Opiaten. Zudem relevant ist seine mnestische Wirkung (Jöhr 2019). Es findet heutzutage breite Verwendung im Bereich der Anästhesie, Intensiv- und Notfallmedizin, u. a. als Medikament zur medikamentösen Prämedikation, wobei hier seine kurze Halbwertzeit von ein bis drei Stunden im Kindesalter Überhänge trotz hoher Dosierungen zu vermeiden hilft (Jöhr 2019). Es ist über eine Vielzahl von Wegen applizierbar, u. a. per os, intravenös, rektal und auch intranasal. Das Midazolam-Molekül liegt in Wasser mit einem niedrigen pH-Wert von 3,0 – 3,6 vor, was chemisch zur Folge hat, dass sich die Ringstruktur des Imidazolrings öffnet und die Wasserlöslichkeit der Substanz verbessert. Für die Anwendung auf Schleimhäuten hat dies jedoch zur Konsequenz, dass es dort zu einer Reizung führt. Das Nebenwirkungsspektrum von Midazolam umfasst weiterhin paradoxe Reaktionen, wobei hierbei ein stimulierender Effekt nach Applikation von Midazolam gemeint ist. Der rektale Weg ist bei kleineren Kindern klinisch gut nutzbar und erzielt nachgewiesen schnell ausreichende Plasmaspiegel (Saint-Maurice 1986; Clausen et al. 1988). Dieser geht gehäuft mit psychischer und motorischer Erregung einher. In der klinischen Realität steht beim pädiatrischen Patientenkollektiv jedoch eher das sog. pädiatrische Emergence-Delir im Vordergrund, also eine akute Bewusstseinsstörung nach Allgemeinanästhesie oder Analgosedierung. Hierbei gibt es in der gängigen Literatur unterschiedliche Ansichten über Nutzen oder Schaden von Benzodiazepinen, wobei ein angstfreies Einschlafen, ggf. flankierend unterstützt in Form einer medikamentösen Prämedikation mit Midazolam, als sehr nutzbringend angesehen wird (Kramer et al. 2018).
Die gängige Dosierung für eine Prämedikation mit Midazolam liegt bei 0,5 mg (bis 1,0 mg) kg/KG bei oraler und rektaler Applikation, wobei in der Regel nicht mehr als 10 oder ggf. 15 mg Gesamtdosis verabreicht werden. Intranasal werden zur Prämedikation etwas geringere Dosen verabreicht, Jöhr empfiehlt hier 0,4 mg/kg KG (Jöhr 2019). Intravenös werden 0,1 mg/kg KG gängiger Weise empfohlen.

Die o. g. empfohlenen Dosierungen rangieren dabei alle um klinisch gängige Dosierung von 0,5 mg/kg KG, sodass wir einheitlich diese Dosierung in der SOP verwendet haben (Busley 2019 in Rossaint, Zwißler, Werner, S. 255 – 266; Fachinformation Midazolam, abgerufen am 15.04.2020).

#### 1.4.3.3 Ketamin und Esketamin

Ketamin wurde erstmals im Jahre 1962 als Ersatz des aufgrund seiner Nebenwirkungen klinisch wenig geschätzten Narkosemedikamentes Phencyclidin synthetisiert. Es ist ein

kompetitiver Antagonist am NMDA-Rezeptor. Es wurde 1970 zugelassen und fand aufgrund seiner für die Notfallmedizin günstigen Eigenschaften, vor allem dem Erhalt der Spontanatmung sowie einer eher kreislaufstabilisierenden Wirkung, zunächst Verwendung bei Kriegsverletzungen im Vietnamkrieg. Ketamin ist eine chirales Cyclohexanonderivat, d. h. die Atome liegen in zwei räumlichen Anordnungsformen vor (sog. Stereochemie). Diese sogenannten R‘ oder S‘ Enantiomere haben mitunter deutlich unterschiedliche Wirkstärken und ein unterschiedliches Spektrum an unerwünschten Nebenwirkungen. Normales Ketamin ist ein Razemat, d. h. eine 1:1 Mischung der beiden Isomere. S’Ketamin, dessen internationaler Freiname gem. WHO Esketamin lautet, ist das reine S’Enantiomer. Esketamin ist bei gleicher Dosis ca. doppelt so stark wirksam wie das Razemat (Adams und Werner 1997). Die Indikation für Ketamin ist die Anästhesie und die Analgesie, insbesondere im Notfall. Andere intravenös applizierbare Anästhetika haben keine oder nur eine sehr geringe analgetische Potenz, während Ketamin als Monotherapeutikum zur Narkoseinduktion ohne Ko-Administration einer z. B. opiatbasierten Analgesie zugelassen ist. Die nach Ketaminapplikation ausgelöste Anästhesie wird als dissoziative Anästhesie beschrieben. Dissoziation beschreibt dabei das „Auseinanderfallen“ von psychischen Funktionen, u. a. der Wahrnehmung und von körperlichen Empfindungen wie Schmerz. Jedoch kommt es nicht zu einer vollständigen Ausschaltung des Bewusstseins, wie es bei anderen Allgemeinanästhetika der Fall ist. Dies bedeutet gegenüber diesen den Vorteil, dass die Schutzreflexe erhalten bleiben. Nachteilig sind die resultierenden Nebenwirkungen, die sich v. a. in Pseudohalluzinationen, Alpträumen und z. B. motorischer Unruhe ausdrücken können. Ketamin kann i.v., i.m., oral und intranasal verwendet werden (Fachinformation Ketanest-S, abgerufen am 15.04.2020). Die intranasale (IN) Verwendung von Esketamin erfreut sich in der Erwachsenmedizin zuletzt hoher Beliebtheit, da IN-Esketamin ein erfolgversprechender Ansatz in der Therapie der therapierefraktären Depression u. a. bei suizidalen Patienten zu sein scheint (Canuso et al. 2018). Auch im Bereich der Anästhesie und Schmerztherapie scheint gerade in der Verbrennungsmedizin bei rezidivierenden Prozeduren wie Verbandwechseln Esketamin vorteilhaft gegenüber Opiaten einsetzbar (Barrett et al. 2020).

Eine gängige Dosierung von Esketamin zur intranasalen Schmerztherapie ist 3 – 5 mg/kg KG (Jöhr 2019). Wir haben uns daher für die mittlere Dosierung von 4 mg/kg KG Esketamin intranasal entschieden.

# 2 Material und Methoden

## 2.1 Studiensetting

Wir führten eine prospektive, klinische Observationsstudie durch, in deren Rahmen die Einführung einer institutionellen Verfahrensanweisung (Standard Operating Procedure, SOP) zur intranasalen Medikamentenapplikation bei Kindern untersucht werden sollte. Die Prüfung der ethischen Zulässigkeit der Studie und ihres Studienprotokolls erfolgte durch die Ethikkommission der Medizinischen Hochschule Hannover (Genehmigung Nr. 1635-2012). Die Studie erfolgte als Anwendungsbeobachtung und war monozentrisch. Besondere Aufmerksamkeit sollte hierbei die Praktikabilität und Effektivität dieser Art der Medikamentenapplikationen in Notfallsituationen finden. Der Untersuchungszeitraum umfasste acht Monate, beginnend am 01. Dezember 2012 und endend am 31. Juli 2013. Die Untersuchung erfolgte im Kinder- und Jugendkrankenhaus Auf der Bult in Hannover, Deutschland. Hierbei handelt es sich um ein spezialisiertes Kinderkrankenhaus der Schwerpunktversorgung, das zugleich medizinisches Lehrkrankenhaus der Medizinischen Hochschule Hannover ist.

### 2.1.1 Kriterien zum Studieneinschluss

In die Studie eingeschlossen wurden Kinder im Alter von 0 – 17 Jahren, die entweder eine Akutschmerztherapie aufgrund starker Schmerzen nach Trauma bedurften, oder bei denen die Indikation für eine dringlich erforderliche, prozedurale Analgosedierung im Rahmen schmerzhafter medizinischer Prozeduren bestand.

Entsprechend wurden die Kinder in die folgenden zwei Behandlungsgruppen eingeteilt:

a) Akutschmerztherapie
b) Analgosedierung.

### 2.1.2 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien waren wie folgt definiert:

- Ablehnung der Behandlung durch die der Eltern.
- Störung der Vitalfunktion, u. a. eine bereits bestehende, als relevant anzusehende Vigilanzstörung, die hier als Glasgow-Coma-Scale-Wert < zwölf Punkte definiert wurde, weiterhin eine Ateminsuffizienz oder eine arterielle Hypotension bzw. ein bestehender Schock.
- Weitere Ausschlusskriterien waren eine höhergradige Risikokonstellation beim

Kind, definiert als ASA-Klassifikation (Saklad 1941) > drei sowie
- eine bekannte oder vermutete Allergie auf die Studienmedikamente,
- anatomische Besonderheiten z. B. vorbekannte nasale Obstruktionen oder nasale Verletzungen/Blutungen
- und definitionsgemäß das vor Behandlungsbeginn bereits ein venöser Zugang etabliert wurde.

### 2.1.3 Nüchternheit

Eine Besonderheit bestand in Bezug auf die Nüchternheit: Nicht-Nüchternheit (definiert durch die zum Studienzeitpunkt gültigen Leitlinien der European Society of Anaesthesiology, ESA) (Smith et al. 2011), die sonst vor sedierenden Maßnahmen gefordert wird, wurde explizit nicht als Ausschlusskriterium festgelegt, da es sich hier um notfallmedizinische Maßnahmen handelte, die naturgemäß keinen zeitlichen Aufschub erlaubten. Die anästhesiologischen Nüchternheitsregelungen sahen u. a. vor, dass zwei Stunden Karenz vor anästhesiologischen Prozeduren für klare Flüssigkeiten wie Tee oder Wasser, vier Stunden für Milchnahrung bei Säuglingen und sechs Stunden für feste Nahrung einzuhalten waren. Die Einhaltung der Karenz wurde bei uns nicht verlangt. Auch unter Beachtung der neuen, deutlich liberaleren Nüchternheitskriterien, die im Jahr 2018 konsentiert wurden, hat diese Feststellung bestand (Thomas et al. 2018).

### 2.1.4 Rektale Ko-Administration

Um die im Kinder- und Jugendkrankenhaus Auf der Bult gängige Praxis der oralen oder ggf. rektalen Prämedikation mit Midazolam nicht zu behindern, wurde entschieden, dies nicht als Ausschlusskriterium festzulegen, sondern vielmehr sich die gute Applikationsfähigkeit zu Nutze zu machen und orale oder rektale Vorweggaben von Midazolam zu erlauben.

### 2.1.5 Entscheidung über Studieneinschluss

Die Entscheidung, welches Kind entsprechend den obengenannten Kriterien für eine Studienteilnahme infrage kam, wurde vom jeweiligen für die Versorgung zuständigen Kinderanästhesisten festgelegt.

Das genaue Procedere zum Studieneinschluss ist im folgenden Entscheidungspfad (Abbildung 2-1) genauer spezifiziert.

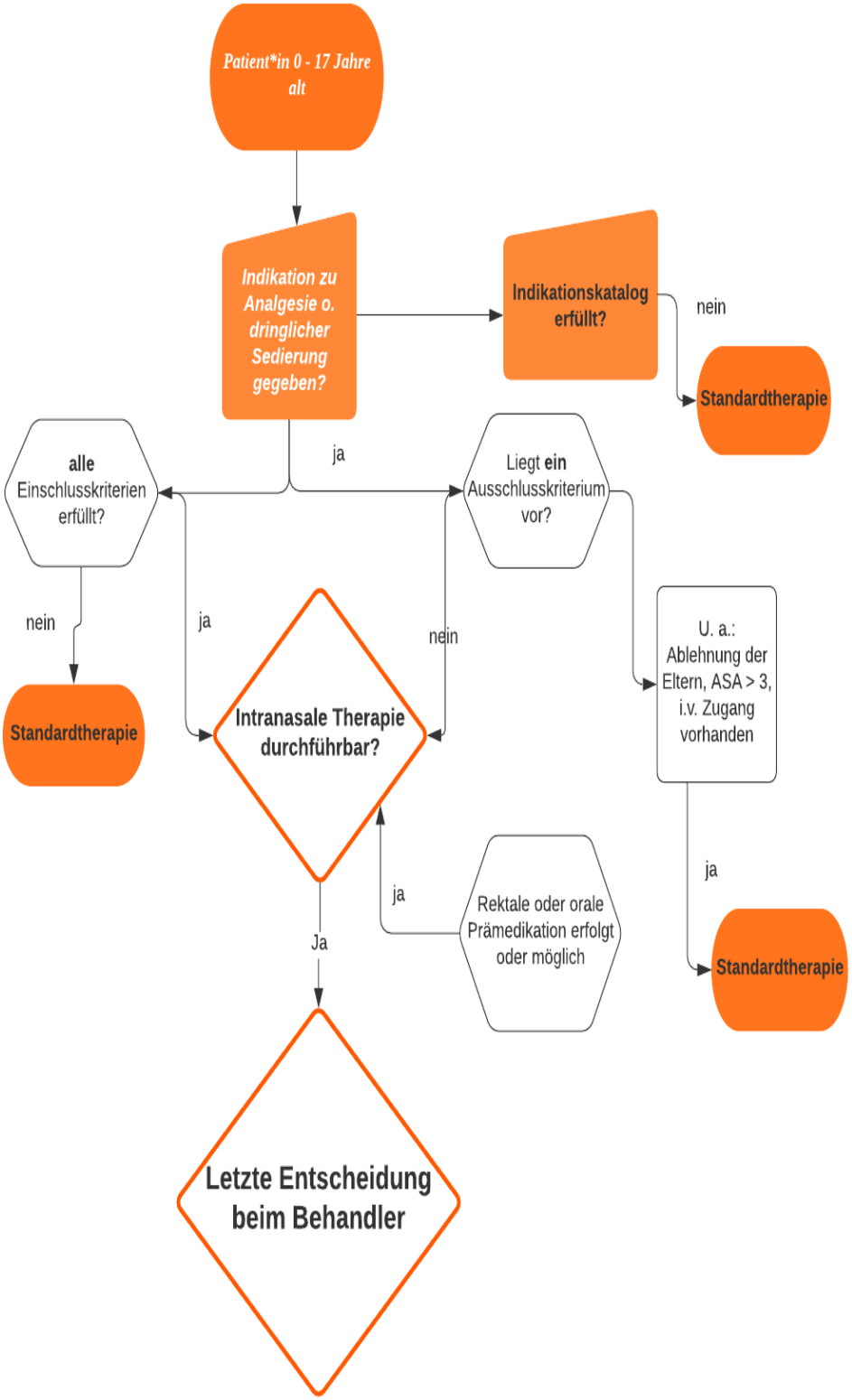



Abbildung 2-1 Entscheidungspfad zur INA-Therapie

## 2.2 Studienablauf

### 2.2.1 Vorbereitende Maßnahmen

Vor Beginn der Studie war eine interne Standard Operating Procedure (SOP) zur intranasalen Medikamentenapplikation für die Akutschmerztherapie und zur dringlichen Analgosedierung erstellt worden (Abb. 2-2) Dies erfolgte anhand einer umfassenden Literaturrecherche und in Kooperation mit Experten aus dem Wissenschaftlichen Arbeitskreis Kinderanästhesie (WAKKA) der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), die ähnliche Verfahrensempfehlungen für ihre Kliniken erarbeiteten. Als Studienmedikamente, die im Rahmen der o. g. Akutschmerztherapie oder Analgosedierung eingesetzt werden sollten, wurden festgelegt:

- Fentanyl,
- Midazolam und
- Esketamin.

In der SOP werden die drei Medikamente mit ihren jeweiligen Indikationen und einer Dosierungstabelle, die die gewichtsadaptierte Dosierung des jeweiligen Medikaments angibt, beschrieben. Medikamentöse Strategien für die jeweilige Indikation werden benannt. Die SOP beinhaltete zudem Hinweise zur technischen Durchführung der intranasalen (IN) Medikamentenapplikation (u. a. Verwendung des MAD®-Systems (LMA, Bonn, Deutschland), zur unverdünnten Applikation der möglichst hochkonzentrierten Medikamente sowie zur Vorbereitung des Kindes, seiner Angehörigen und der weiteren Mitarbeiter, inkl. der notwendigen Kopffixierung und des ggf. erforderlichen Verteilens der Gesamtdosis auf beide Nasenlöcher. Maßgaben zur Überwachungspflicht der Studienpatienten wurden gegeben und werden im Folgenden gesondert erläutert. Der Verweis auf eine etablierte Verfahrensanweisung zur Ermittlung und Dokumentation der Entlassungsfähigkeit von Patienten aus Akutversorgungsbereichen (Checkliste) beschließt die Leitlinie.

Zur Überwachung der Patienten und Erhebung der studienrelevanten Daten wurde ein Überwachungsbogen (s. Abb. 2-3) erstellt, der bei jeder Anwendung im Rahmen der Studie auszufüllen war. Ausgefüllt wurde der Bogen analog zu einer üblichen Anästhesiedokumentation von den versorgenden Kinderanästhesisten während der Intervention. Die Bögen wurden fortlaufend zentral gesammelt und die Daten in einer entsprechend programmierten Excel-Tabelle eingegeben und ausgewertet (Microsoft Excel 2007, Microsoft Corporation, Redmond, USA)

ANÄSTHESIE, KINDERINTENSIV-
UND NOTFALLMEDIZIN

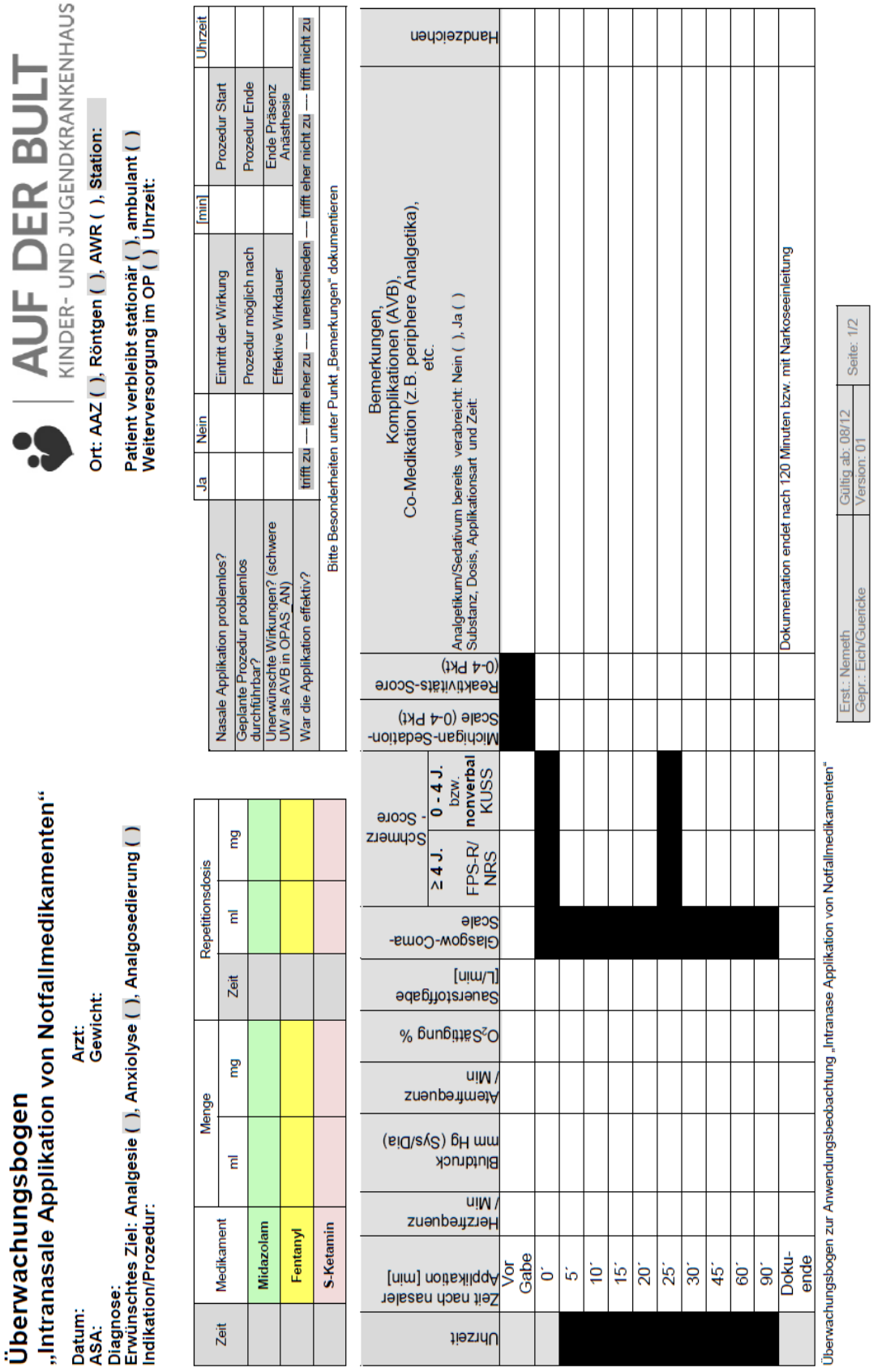
AUF DER BULT
KINDER- UND JUGEND-KRANKENHAUS

**Interdisziplinäre SOP zur**
**intranasalen Applikation von Notfallmedikamenten**
**außerhalb des OP und der Intensivstation** *(interne Pilotphase)*

**NB: Während der internen Pilotphase erfolgt die intranasale Applikation der unten genannten Notfallmedikamente *ausschließlich durch einen Anästhesisten*!**
**Die intranasale Applikation dieser Notfallmedikamente ist eine sog. *„Off-label-Anwendung“*.**

| | | |
|---|---|---|
| **Midazolam** | **0,5 mg/kg zur Sedierung** [1] | **(0,1 ml/kg)** |
| | Ampulle: 1 ml mit 5 mg *oder* 3 ml mit 15 mg | → 5 mg/ml |
| **Fentanyl** | **2,0 µg/kg zur Analgesie** | **(0,04 ml/kg)** |
| | Ampulle: 2 ml mit 100 µg | → 50 µg/ml |
| **S-Ketamin** | **4,0 mg/kg zur Analgosedierung** | **(0,16 ml/kg)** |
| | Ampulle: 2 ml mit 50 mg! | → 25 mg/ml! |

Abbildung 2-2 SOP INA - Deckblatt



**Überwachungsbogen**
**„Intranasale Applikation von Notfallmedikamenten“**

AUF DER BULT
KINDER- UND JUGENDKRANKENHAUS

**Datum:** **Arzt:**
**ASA:** **Gewicht:**
**Diagnose:**
**Erwünschtes Ziel: Analgesie ( ), Anxiolyse ( ), Analgosedierung ( )**
**Indikation/Prozedur:**

**Ort: AAZ ( ), Röntgen ( ), AWR ( ), Station:**

**Patient verbleibt stationär ( ), ambulant ( )**
**Weiterversorgung im OP ( ) Uhrzeit:**

| Zeit | Medikament | Menge ml | Menge mg | Repetitionsdosis Zeit | Repetitionsdosis ml | Repetitionsdosis mg |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Midazolam | | | | | |
| | Fentanyl | | | | | |
| | S-Ketamin | | | | | |

| | Ja | Nein | | [min] | Uhrzeit |
|---|---|---|---|---|---|
| Nasale Applikation problemlos? | | | Eintritt der Wirkung | | Prozedur Start |
| Geplante Prozedur problemlos durchführbar? | | | Prozedur möglich nach | | Prozedur Ende |
| Unerwünschte Wirkungen? (schwere UW als AVB in OPAS AN) | | | Effektive Wirkdauer | | Ende Präsenz Anästhesie |
| War die Applikation effektiv? | trifft zu — trifft eher zu — unentschieden — trifft eher nicht zu — trifft nicht zu | | | | |

Bitte Besonderheiten unter Punkt „Bemerkungen“ dokumentieren

| Uhrzeit | Zeit nach nasaler Applikation [min] | Herzfrequenz / Min | Blutdruck mm Hg (Sys/Dia) | Atemfrequenz / Min | $O_2$-Sättigung % | Sauerstoffgabe [L/min] | Glasgow-Coma-Scale | Schmerz-Score ≥ 4 J. FPS-R/ NRS | Schmerz-Score 0 - 4 J. bzw. nonverbal KUSS | Michigan-Sedation-Scale (0-4 Pkt) | Reaktivitäts-Score (0-4 Pkt) | Bemerkungen, Komplikationen (AVB), Co-Medikation (z.B. periphere Analgetika), etc. Analgetikum/Sedativum bereits verabreicht: Nein ( ), Ja ( ) Substanz, Dosis, Applikationsart und Zeit: | Handzeichen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Vor Gabe | | | | | | | | | | | | |
| | 0´ | | | | | | | | | | | | |
| | 5´ | | | | | | | | | | | | |
| | 10´ | | | | | | | | | | | | |
| | 15´ | | | | | | | | | | | | |
| | 20´ | | | | | | | | | | | | |
| | 25´ | | | | | | | | | | | | |
| | 30´ | | | | | | | | | | | | |
| | 45´ | | | | | | | | | | | | |
| | 60´ | | | | | | | | | | | | |
| | 90´ | | | | | | | | | | | | |
| | Doku-ende | | | | | | | | | | | Dokumentation endet nach 120 Minuten bzw. mit Narkoseeinleitung | |

Überwachungsbogen zur Anwendungsbeobachtung „Intranase Applikation von Notfallmedikamenten“

Erst.: Nemeth | Gültig ab: 08/12 | Seite: 1/2
Gepr.: Eich/Guericke | Version: 01

Abbildung 2-3 Überwachungsbogen "Intranasale Applikation von Notfallmedikamenten"

Neben epidemiologischen Daten, der jeweiligen Indikation zur intranasalen Medikamentenapplikation und dem oder den ausgewählten Medikamenten erfolgte eine Erfassung der Vitalparameter zur kardiorespiratorischen Überwachung.
Es erfolgt zudem eine dezidierte qualitative Einschätzung seitens des betreuenden Kinderanästhesisten zur klinischen Wirksamkeit der Maßnahme. Zur Objektivierbarkeit des Therapieerfolgs erfolgte eine Abfrage bzw. Einschätzung des Schmerzes anhand zweier validierter Skalen zur Schmerzerfassung, die altersentsprechend angewandt wurden. Insbesondere für die Analgosedierungen galt es den Sedierungsgrad sowie die Patientenreaktion auf medizinische Maßnahmen zu objektivieren, da dies eine Aussage über die Praktikabilität und Effektivität der Technik ermöglicht (s. u.).

### 2.2.2 Abteilungsstruktur - Kollegium

Die Abteilung Anästhesie, Kinderintensiv- und Notfallmedizin des Kinder- und Jugendkrankenhauses Auf der Bult in Hannover bestand zum Studienzeitpunkt aus insgesamt 13 Ärztinnen und Ärzten, dem Chefarzt Prof. Dr. med. C. Eich, vier Oberärzten und acht Fachärzten (bzw. Assistenzärzten mit Facharztreife). Die pflegerische Besetzung erfolgt durch insgesamt 36 Pflegekräfte im Operationsbereich und auf der Intensivstation. Die Abteilung erbringt im Jahr ca. 5.000 Narkosen bei jeglichen kindlichen Risikokonstellationen, versorgt auf einer interdisziplinären Kinderintensivstation die Intensivtherapie-bedürftigen, operativen und nicht-operativen Kinder jenseits des Neugeborenenalters und stellt die hausinternen Notfall- und Schmerzteams. Durch Beteiligung am Notarztdienst der Stadt Hannover sind die ärztlichen Kollegen auch regelhaft in die Erwachsenenmedizin eingebunden.

### 2.2.3 Schulungsmaßnahmen

Vor Beginn der Studienphase erfolgten im Herbst 2012 mehrere interne Fortbildungen für die ärztlichen und pflegerischen Mitarbeiter der Abteilung, in denen sie mit dem Ablauf der Studie, dem Studienprotokoll und der einzusetzenden Technik (soweit nicht bereits bekannt) vertraut gemacht wurden. Besonderes Augenmerk lag zudem in der genauen Dokumentation, vornehmlich auf die verwendeten validierten Skalen zur Erfassung von Schmerzstärke und Sedierungstiefe. Die SOP selbst wurde dabei stets reflektiert und die in ihr enthaltenen Informationen inkl. der Dosierungstabelle wurden besprochen. Während der achtmonatigen Studienphase wurden diese Fortbildungen regelhaft wiederholt, um eine kontinuierlich hohe Durchdringung aufrecht zu erhalten.

## 2.3 Kardiorespiratorische Überwachung und Monitoring der Patienten

Eine kontinuierliche und engmaschige Überwachung der Vitalparameter war bei jedem Studienpatienten während einer Intervention obligat. Hierzu gehörte eine

- kontinuierliche Messung der Sauerstoffsättigung ($SpO_2$),
- dauerhafte Messung der Herzfrequenz durch Ableitung eines Elektrokardiogramms (EKG),
- Atemfrequenz (AF, welche manuell auszuzählen ist) und
- eine rhythmische oszillometrische Messung des arteriellen Blutdrucks (NIBP).

Gemäß Studienprotokoll hatte ein Kinderanästhesist (bzw. eine kinderanästhesiologische Pflegekraft) bis zum Abklingen der sedierenden Effekte durchgehend beim Kind zu verbleiben, bevor es entweder auf eine periphere Station verlegt oder ggf. in Obhut der Eltern nach Hause entlassen werden konnte. In Fall einer ambulanten Versorgung nach intranasaler Analgesie bzw. Analgosedierung erfolgte die Überwachung im Kinderkrankenhaus für mindestens 90 Minuten. Die Einschätzung und Dokumentation der Entlassfähigkeit erfolgten unter Verwendung der hausinternen Checkliste für die ambulante bzw. tagesklinische Versorgung nach Narkose bzw. Sedierung.

## 2.4 Erfassung von Schmerz, Sedierungsgrad und Patientenreaktivität bei Interventionen

### 2.4.1 Grundlagen der Schmerzerfassung

Die Erfassung von Schmerz dient dem Ziel, eine subjektive Empfindung messbar und damit vergleichbar zu machen. Es besteht heutzutage ein breites Angebot an einzelnen Skalen wobei auf Anwendbarkeit für die jeweilige Altersgruppe zu achten ist. Grundsätzlich gibt es zwei Gruppen von Schmerzskalen, die wir beide in unserer Arbeit verwendet haben: einerseits die Fremdbeurteilungs- und andererseits die Selbstbeurteilungsskalen. Gerade die Besonderheit im Säuglings- und Kleinkindalter, in dem der Schmerz nicht durch die Patienten in seiner Intensität quantifiziert werden kann, zwingt hierbei zur Verwendung von Schmerzerfassungs-Skalen, die auf Fremdeinschätzung durch Beobachtung beruhen (Wagner et al. 2015, S. 77 – 100).

Im Folgenden sollen die für die Durchführung unserer Arbeit genutzten Schmerzskalen, die im deutschen Sprachraum validiert sind, näher betrachtet werden. Für die Schmerzerfassung und entsprechende therapeutische Optionen ist allen pflegerischen und ärztlichen Mitarbeitern des Kinder- und Jugendkrankenhaus Auf der Bult eine durch die Abteilung Anästhesie, Kinderintensiv- und Notfallmedizin erstellte und abteilungsübergreifend konsentierte Schmerzkarte zur Verfügung gestellt worden (Abb. 2-5).

### 2.4.2 Kindliche Unbehagens- und Schmerzskala (KUSS) nach Büttner und Finke, 2000

Für die jüngsten Patienten im Alter von null bis vier Jahren verwendeten wir die Kindliche Unbehagen- und Schmerzskala (KUSS) nach Büttner und Finke (2000). Es handelt sich um eine validierte Schmerzskala für Kleinkinder, die im deutschsprachigen Raum weit verbreitet und auch im Kinder- und Jugendkrankenhaus Auf der Bult seit langem in der Schmerzerfassung etabliert ist. Sie ermöglicht anhand von fünf einfach vorzunehmenden Beobachtungen des Kindes einen Gesamtpunktwert von null bis zehn zu erheben, der die Schmerzintensität vergleichbar einer Numerischen Rangskala (s. u.) wiedergibt.

Die KUSS-Skala beinhaltet die u.g. fünf Kategorien (Tabelle 2-1), wobei für jede von diesen nur eine Antwort zulässig ist, die mit null bis zwei Punkten bewertet wird. Die Beobachtung der Kinder erfolgt über 15 Sekunden, ein Wecken schlafender Kinder ist nicht erforderlich. Eine Schmerztherapie ist bei ≥ vier Punkten indiziert. Höhere Punktwerte implizieren hierbei eine höhere Dringlichkeit. Zu beachten ist hierbei jedoch, dass relevante Grundbedürfnisse

des Kindes gestillt sein müssen. U. a. sind Hunger, Durst, Langeweile oder eine Trennung von Bezugspersonen möglichst zu vermeiden (Büttner und Finke, 2000).

Tabelle 2-1 Kindliche Unbehagens- und Schmerzskala

| **Beobachtung** | **Bewertung** | **Punktewert** |
|---|---|---|
| Weinen | Gar nicht | 0 |
| | Stöhnen, Jammern, Wimmern | 1 |
| | Schreien | 2 |
| Gesichtsausdruck | Entspannt, lächelt | 0 |
| | Mund verzerrt | 1 |
| | Mund und Augen grimassiert | 2 |
| Rumpfhaltung | Neutral | 0 |
| | Unstet | 1 |
| | Aufbäumen, krümmen | 2 |
| Beinhaltung | Neutral | 0 |
| | Strampelnd, tretend | 1 |
| | An den Körper gezogen | 2 |
| Motorische Unruhe | Nicht vorhanden | 0 |
| | Mäßig | 1 |
| | Ruhelos | 2 |

### 2.4.3 Faces Pain Scale – Revised (FPS-R, in der Modifikation nach Hicks)

Der Schmerz bei älteren Kindern im Alter von vier bis etwa acht Jahren wurde anhand des Faces Pain Scale - Revised Beurteilungsschemas erhoben (Abb. 2-4) (Hicks et al. 2001). Das Kind betrachtet hierbei insgesamt fünf Gesichter mit von links nach rechts zunehmender mimischer Schmerzentäußerung (von Baeyer 2006). Eine kurze Erklärung über die Bedeutung anhand der ins Deutsche übersetzten Anwendungserläuterung ist dabei notwendig. Anschließend soll sich das Kind selbstständig dem Gesicht zuordnen, das die jeweils höchste Übereinstimmung mit dem eigenen Schmerzzustand aufweist. Jedem dieser Gesichter wird eine gerade Zahl aufsteigend von null bis zehn zugeordnet. Die revidierte Form des FPS korreliert dabei eng mit den Punktwerten der Numerischen Rangskala (NRS), was eine gute Vergleichbarkeit der Ergebnisse ermöglicht.

Die Revision der FPS lag darin begründet, dass in der Ursprungsform eine weinende Person am rechten Rand platziert war, was aufgrund gewisser Rollenstereotype („Jungen weinen nicht“) dazu geführt hat, dass vor allem Jungen auch bei stärksten Schmerzen nicht dieses Bild gewählt haben (Hicks et al. 2001). In der jetzigen Form ist durch das Grimassieren der Gesichter eine neutralere Ausgestaltung geschaffen worden.

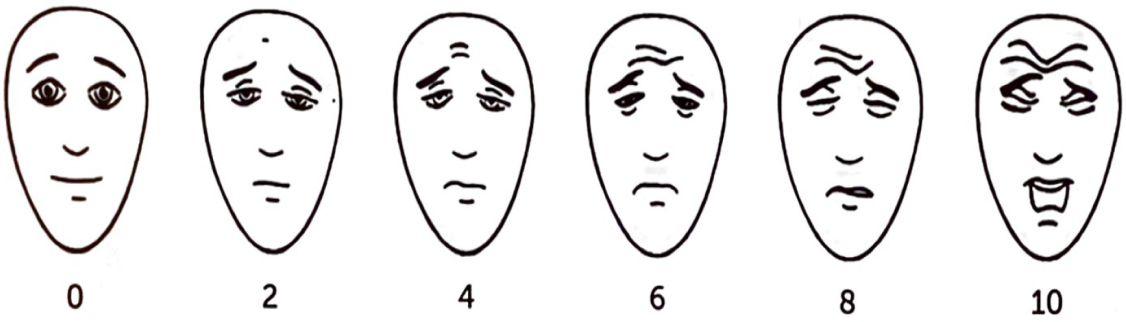



Abbildung 2-4 Faces Pain Scale – Revised
Pain 2001 © International Association for the Study of Pain, hier entnommen der Schmerzkarte des Kinder- und Jugendkrankenhauses Auf der Bult, Hannover

### 2.4.4 Numerische Rangskala

Ab einem Lebensalter von ca. acht Jahren kann, wie bei Erwachsenen, auch eine Numerische Rangskala zur Schmerzselbsteinschätzung eingesetzt werden (Bailey et al. 2010). Numerische Rangskalen sind eindimensionale metrische Ordinalskalen. Patienten können darüber die Intensität anhand einer Zahlenfolge von null (d. h. keinerlei Schmerzen) bis in diesem Falle zehn (stärkster vorstellbarer Schmerz) definieren.

0 = Kein Schmerz stärkst möglicher Schmerz = 10
Abbildung 2-5 Numerische Rangskala

Um eine Sicherheit über die Therapiebedürftigkeit akuter Schmerzen zu erhalten, sind Zielwerte zu etablieren, auch um eine Ergebniskontrolle zu ermöglichen. Wir sahen Schmerzwerte von ≥ vier als mittelstarken Schmerz an, bei dem eine Therapieindikation besteht. Schmerzen mit einem Zahlenwert ≥ sechs wurden von uns analog zur gängigen Lehrmeinung als starker Schmerz angesehen (Breivik et al. 2008). Den Zielwert für die analgetische Behandlung der Kinder definierten wir konsekutiv als ≤ drei, basierend auf der Numerischen Rangskala. Dies galt entsprechend für die altersadjustierten Schmerzskalen KUSS und FPS-R. Eine Schmerzintensität von ≤ drei wird von den Patienten im Allgemeinen als ein noch erträglicher Schmerz beschrieben, bei dem keine Intervention notwendig ist. Mit unserer Entscheidung, eine durchschnittliche Schmerzintensität von NRS ≤ drei als einerseits aus Sicht des Patienten als nicht sofort therapiebedürftig und andererseits nach erfolgter Schmerztherapie als adäquate schmerztherapeutische Versorgung festzulegen, stehen wir in langjährig definiertem internationalen Konsens (Acute Pain Management Guideline 1992).

Die von uns formulierten Cut-Off-Werte stehen weiterhin im Einklang mit den Handlungsempfehlungen zur postoperativen Schmerztherapie des Wissenschaftlichen Arbeitskreises Kinderanästhesie (Rakow et al. 2007).

Da die Schmerzbeurteilung nach Numerischer Rangskala nicht nur im Akutschmerzbereich ihre Bedeutung hat, kann auch die im Bereich der chronischen Schmerztherapie formulierte Aussage, dass eine Veränderung der Schmerzskala um einen einzigen Punkt sowohl nach

oben als auch nach unten für Kinder eine wesentliche Veränderung darstellt, als Begründung für eine engmaschige und genaue Schmerzbeurteilung gewertet werden (Wagner et al. 2015).

ANÄSTHESIE, KINDERINTENSIV- UND NOTFALLMEDIZIN

AUF DER BULT
KINDER- UND JUGENDKRANKENHAUS

## Interdisziplinäres Schmerzkonzept

### Schmerzmessung

KUSS (Kindliche Unbehagen- und Schmerzskala) nach Büttner
Schmerzmessung (0–4 Jahre), auch für mehrfach behinderte oder andere nonverbale Patienten einsetzbar

| Beobachtung | Bewertung | Punkte |
|---|---|---|
| **Weinen** | Gar nicht<br>Stöhnen, Jammern, Wimmern<br>Schreien | 0<br>1<br>2 |
| **Gesichtsausdruck** | Entspannt, lächelt<br>Mund verzerrt<br>Mund und Augen grimassiert | 0<br>1<br>2 |
| **Rumpfhaltung** | Neutral<br>Unstet<br>Aufbäumen, Krümmen | 0<br>1<br>2 |
| **Beinhaltung** | Neutral<br>Strampelnd, tretend<br>An den Körper gezogen | 0<br>1<br>2 |
| **Motorische Unruhe** | Nicht vorhanden<br>Mäßig<br>Ruhelos | 0<br>1<br>2 |

Für jede Variable ist nur eine Aussage zulässig. Die Dauer der Beobachtung beträgt 15 Sekunden. Es sind nur Daten aus dieser Zeit festzuhalten, auch wenn sich das Verhalten des Kindes danach ändert. Wiederholte Beobachtungen in festen Zeitabständen sind aussagekräftiger als eine Einzelbeobachtung. Zu jeder Beobachtung gehört die Kontrolle des Wachheitsgrades. Ein schlafendes Kind hat keinen akuten analgetischen Therapiebedarf. Eine Schmerzmedikation ist ab einem summierten Wert von ≥ 4 erforderlich. Mit steigender Punktzahl nimmt die Dringlichkeit zu.

Diese Gesichter zeigen, wie weh etwas tun kann. Dieses Gesicht hier (ganz links) zeigt, dass es gar nicht weh tut. Die anderen Gesichter zeigen, dass es mehr und mehr weh tut (auf die Gesichter der Reihe nach zeigen) bis hin zu diesem Gesicht, das zeigt, dass es ganz stark weh tut. Zeig mir mal das Gesicht, dass am besten zeigt, wie sehr es dir gerade weh tut.

Vergeben Sie die Punkte 0, 2, 4, 6, 8 oder 10 für die Gesichter von links nach rechts, so dass 0 = kein Schmerz und 10 = sehr starker Schmerz bedeutet. Vermeiden Sie Worte wie glücklich und traurig. Ziel dieser Skala ist es zu messen, wie viel Schmerz die Kinder haben und nicht wie ihr Gesichtsausdruck ist.

### Numerische Ratingskala

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

| Schmerzstufen | keine | leicht | mittel | stark |
|---|---|---|---|---|
| 10<br>9<br>8<br>7<br>6<br>5<br>4<br>3<br>2<br>1<br>0 | bei Bedarf | Nicht-Opioid | schwaches Opioid<br>+<br>Nicht-Opioid | starkes Opioid<br>+<br>Nicht-Opioid |
| **Primäre Schmerztherapie** | | | | |
| **Medikamente** | | Metamizol<br>Ibuprofen<br>Diclofenac<br>(Paracetamol) | Nalbuphin oder Tramadol<br>+<br>Nicht-Opioid-Analgetikum | Piritramid oder Oxycodon<br>+<br>Nicht-Opioid-Analgetikum |
| **Schmerzkontrolle** | alle 4–6 Stunden | alle 3–4 Stunden | alle 2 Stunden | alle 2 Stunden |
| **Erfolgskontrolle** | | nach 20 Minuten | nach 20 Minuten | nach 20 Minuten |
| **Überwachung** | | keine | Sgl.< 1 Jahr Pulsoximeter<br>Monitor mit AF | Pulsoximeter<br>Monitor mit AF<br>Zentralüberwachung |

**Standing Order:** Examiniertes Pflegepersonal darf bei leichten Schmerzen – auch ohne Rücksprache mit dem Arzt – aber mit entsprechender Dokumentation, die dafür vorgesehenen Medikamente (laut Schema) einsetzen. Innerhalb von 24 Stunden muss dieses von einem Arzt abgezeichnet werden. Auf **Allergien** oder **Kontraindikationen** ist zu achten. Bei **mittleren bis starken Schmerzen** ist der **Arzt** zu konsultieren.

Bei erhöhem Blutungsrisiko: Metamizol (ggf. Paracetamol). **Bei starken Schmerzen oder bei Notfällen Anästhesie benachrichtigen – Tel.: 4466 oder Notfalltelefon 9299. PCA und Katheterverfahren werden exklusiv von der Abt. Anästhesie, Kinderintensiv- und Notfallmedizin betreut!**

Abbildung 2-6 Schmerzkarte Auf der Bult, Vorderseite

### 2.4.5 Messung des Sedierungsgrades – University of Michigan Sedation Scale (UMSS nach Malviya, 2000)

Die UMSS wurde von uns zur Messung der Sedierungstiefe herangezogen. Die Skala bietet neben einfacher Anwendbarkeit den weiteren Vorteil, dass sie für die Sedierung im Kindesalter validiert ist. Sie teilt den jeweiligen Sedierungsgrad in fünf Stufen ein, wobei ein ansteigender Zahlenwert mit einer Zunahme an Sedierung verbunden ist.

Tabelle 2-2 University of Michigan Sedation Scale

| **Sedierungsgrad** | **Klinische Ausdrucksform** |
|---|---|
| 0 | Wach und aufmerksam |
| 1 | Minimal sediert: müde / schläfrig, angemessene Antwort auf verbale Konversation und / oder Ton |
| 2 | Mäßig sediert: schläfrig / schlafend,<br>leicht erregt durch leichte taktile Stimulation oder einen einfachen verbalen Befehl |
| 3 | Tief sediert: Tiefschlaf, erregbar nur bei starker körperlicher Stimulation |
| 4 | Nicht erweckbar |

Zielkorridor für eine erfolgreiche prozedurale Sedierung war ein Punktwert zwischen null und drei, wobei der genaue Zielwert einerseits vom Kind und seinem Verhalten selbst abhängig war und andererseits die jeweilige Prozedur die Tiefe der Sedierung mitbestimmte. Offensichtlich kooperative Kinder, die in erster Linie eine analgetische Versorgung benötigten, konnten daher anders medikamentös versorgt werden, als dies bei agitierten und ggf. unkooperativen Kindern der Fall war. In jedem Fall galt es zu vermeiden, dass die Kinder den Grad vier nach UMSS erreichten und damit überhaupt nicht mehr erweckbar waren. Wir legten fest, dass der jeweils höchste erzielte Punktwert den tiefsten Sedierungsgrad

determinierte und entsprechend zur Bemessung des Erfolgs der Maßnahme heranzuziehen war.

### 2.4.6 Messung der Patientenreaktivität – verhaltensbasierte Reaktivitätsskala (Powers et al. 2005; Chiaretti et al. 2011)

Wir erhoben weiterhin die Werte der Patientenreaktivität während prozeduraler Sedierungen. Dies geschah unter der Vorstellung, dass neben dem eigentlichen Patientenkomfort auch die Durchführbarkeit der jeweiligen chirurgischen oder therapeutischen Maßnahme ein Erfolgskriterium für die Sedierung darstellt und als unabhängiger Parameter zu erfassen ist. Verwendung fand dabei eine verhaltensbasierte Reaktivitätsskala, die bereits in mehreren vorhergehenden Arbeiten Verwendung fand (Powers et al. 2005; Chiaretti et al. 2011). Während null anzeigt, dass die Maßnahme noch nicht begonnen wurde, zeigte ein zunehmender Zahlenwert reziprok eine abnehmende Reaktivität des Kindes.

Tabelle 2-3 Verhaltensbasierte Reaktivitätsskala

| **Grad der Reaktivität** | **Klinische Ausdrucksform** |
|---|---|
| 0 | Maßnahme nicht begonnen |
| 1 | Deutlich erkennbare Bewegungen, die die Behandlung unmöglich machen |
| 2 | Reaktionen, die die Behandlung stören |
| 3 | Geringfügige Reaktionen des Kindes, die nicht störend sind |
| 4 | Keine Reaktionen |

Bei der Reaktivität der Kinder legten wir fest, dass Zahlenwerte bis 2 als unzureichend anzusehen waren und hier nicht von einer suffizienten Therapie ausgegangen werden kann. Zusammenfassend wurde von uns ein Therapieversagen im Rahmen einer prozeduralen Sedierung definiert, wenn der Grad der Sedierung gemäß UMSS Sedierungscore 0 oder 4 betrug und / oder ein Reaktivitätsgrad < 3 dokumentiert wurde.

## 2.5 Demographische Daten, medizinische Besonderheiten und Behandlungserfolg

### 2.5.1 Demographische Daten

Bei den von uns eingeschlossenen Patienten erfolgte neben der o. g. Erfassung von Vitalwerten und Schmerz-, Sedierungs- und Reaktivitätsgraden auch eine Erfassung der folgenden demographischen Daten, um eine bessere Beurteilung auch nach einzelnen Subgruppen zu ermöglichen:

- Geschlecht
- Alter
- Gewicht
- ASA Status

### 2.5.2 Behandlungserfolg

Bei unserer Studie lag der Untersuchungsschwerpunkt auf der klinischen Nutzbarkeit und einfachen Anwendbarkeit für eine große Anzahl an Behandlungsanlässen. Dem verantwortlichen Kinderanästhesisten wurde auf dem Überwachungsbogen auf einem gesonderten Feld die Möglichkeit gegeben, seine klinische Einschätzung zum Behandlungserfolg zu dokumentieren.

Dies geschah mittels zwei Befragungen, zu einen der Möglichkeit, drei Feststellungen binär mit ja oder nein zu entscheiden.

Es war anzukreuzen, ob die

- intranasale Applikation problemlos war,
- die geplante Prozedur problemlos durchführbar war und
- ob unerwünschte Arzneimittelwirkungen auftraten.

Zum anderen konnten das persönliche Empfinden über die Effektivität der intranasalen Applikation anhand eines Items vom Likert-Typ

trifft zu – trifft eher zu – unentschieden – trifft eher nicht zu – trifft nicht zu

bewertet werden (Likert 1932).

### 2.5.3 Medizinische Besonderheiten

Um den erfahrenen Kinderanästhesisten zu ermöglichen, auch wichtige Kontextinformationen mitzuteilen, die möglicherweise den Therapierfolg beeinflussten, entschieden wir uns, ausreichend Platz für die freie Bewertung der jeweiligen Maßnahme zu lassen (Abbildung 2-1). Zudem waren die Kollegen aufgefordert, relevante Ko-Medikationen und Komplikationen zu erfassen. Komplikationen waren in der Form einer AVB (Anästhesie-Verlaufsbeobachtung) aufzuführen. Dabei handelt es um ein unerwünschtes/ungeplantes Ereignis, das während der anästhesiologischen Zuständigkeit neu auftritt und Anlass zur Intervention gibt und zu Morbidität oder Mortalität führt bzw. ohne Intervention hätte führen können (Heinrichs 1997).

## 2.6 Studienmedikamente und Dosierungsempfehlung

Wie bereits oben beschrieben, hatten wir uns für drei ausgewählte und im klinischen Kontext gut untersuchte Medikamente entschieden: Fentanyl, Midazolam und Esketamin.
Für die Behandlung wurden den behandelnden Kollegen sowohl Dosierungsrichtlinien als auch ein Indikationskatalog an die Hand gegeben.

Tabelle 2-4 Dosierungsempfehlungen INA

| **Medikament** | **Dosierung je kg Körpergewicht** | **Dosierung in ml** |
|---|---|---|
| Fentanyl | 2,0 µg/kg zur Analgesie<br>Ampulle: 2ml mit 100 µg | (0,04 ml/kg)<br>á 50 µg/ml |
| Midazolam | 0,5 mg/kg zur Sedierung<br>Ampulle: 3ml mit 15mg | (0,1 ml/kg)<br>á 5 mg/ml |
| Esketamin | 4,0 mg/kg zur Analgosedierung<br>Ampulle: 2 ml mit 50mg | (0,16 ml/kg)<br>á 25 mg/ml |

Es wurde zudem darauf hingewiesen, dass zur reinen Analgesie nur die halbe Dosierung von Esketamin verabreicht werden soll.

| | | Midazolam [1] | | Fentanyl | | S-Ketamin [2] | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Alter (Jahre) | Gewicht (kg) | Sedierung | | Analgesie | | Analgosedierung | |
| | | ml [3] | mg | ml [3] | µg | ml [3] | mg |
| 0 | 3 | 0,4 | 1,5 | 0,3 | 6 | 0,6 | 12 |
| < 1 | 6 | 0,7 | 3,0 | 0,4 | 12 | 1,2 | 24 |
| 1 | 10 | 1,1 | 5,0 | 0,5 | 20 | 1,8 | 40 |
| 2 | 14 | 1,5 | 7,0 | 0,7 | 28 | 2,4 | 52 |
| 3 | 16 | 1,7 | 8,0 | 0,8 | 32 | 2,8 | 64 |
| 4 | 18 | 1,9 | 9,0 | 0,9 | 36 | 3,2 | 72 |
| 5 | 20 | 2,1 | 10,0 | 0,9 | 40 | 3,4 | 80 |
| 6 | 22 | 2,3 | 11,0 | 1,0 | 44 | 3,8 | 88 |
| 7 | 24 | 2,5 | 12,0 | 1,1 | 48 | 4,2 | 96 |
| 8 | 26 | 2,7 | 13,0 | 1,2 | 52 | 4,4 | 104 |
| 9 | 28 | 2,9 | 14,0 | 1,3 | 56 | 4,8 | 112 |
| 10 | 30 | 3,0 | 15,0 | 1,3 | 60 | 5,0 | 120 |
| 11 | 32 | 3,0 | 15,0 | 1,4 | 64 | 5,4 | 128 |
| 12 | 34 | 3,0 | 15,0 | 1,5 | 68 | 5,8 | 136 |
| > 12 | 40 | 3,0 | 15,0 | 1,7 | 80 | 6,6 | 160 |
| > 12 | > 50 | 3,0 | 15,0 | 2,0 | 100 | 8,0 | 200 |

Abbildung 2-7 Dosierungstabelle SOP

(Landsleitner et al. 2012, mit freundlicher Genehmigung)

Legende:

[1] als nicht-intravenös appliziertes Antikonvulsivum sollte im Kinder- und Jugendkrankenhaus (KJK) AUF DER BULT primär bukkales Midazolam verwendet werden

[2] zur reinen Analgesie mit S-Ketamin nur die halbe Dosis verwenden

[3] Volumen aufgerundet zzgl. 0,1 ml Totraumvolumen des MAD

Die o. g. Dosierungstabelle ermöglichte in Kenntnis des Gewichts eine einfache und sichere Festlegung des zu verabreichenden Wirkstoffs in Millilitern. Dies ist in der Kinderanästhesiologie und Kindernotfallmedizin gängige Praxis, um im Rahmen der gewichtsadjustierten Medikamentenapplikation Dosierungsfehler zu vermeiden.

Es wurden zudem bei primärem Therapieversagen eine einmalige Wiederholungsgabe an intranasaler Therapie mit der halben Ausgangsdosis zugelassen.

## 2.7 Indikationskatalog

Mit Hilfe der folgenden Tabelle wurden Empfehlungen zur gängigen Medikamentenauswahl für die jeweiligen Prozeduren gegeben, von denen nach Maßgabe des versorgenden Kinderanästhesisten abgewichen werden durfte.

Tabelle 2-5 Indikationstabelle INA

| **Beispielindikation** | **Fentanyl (Analgesie)** | **Midazolam (Sedierung)** | **Esketamin (Analgosedierung)** |
|---|---|---|---|
| (erschwerte) Anlage eines peripher-venösen Zugangs | | x | (ggf. in Kombination mit Midazolam) |
| Versorgung kleinerer Wunden, ggf. mit Lokalanästhesie | | x | (ggf. in Kombination mit Midazolam) |
| Frakturen (Untersuchung, Röntgen, Gips/Schienung) | x | | |
| Dislozierte Frakturen (Untersuchung, Röntgen, vor Reposition, Schienung) | (x) | x | x |
| Gipsspaltung, Gipsentfernung | | x | |
| Akutschmerztherapie bei Trauma (z. B. Verbrennung/Verbrühung) | x | (in Kombination mit Esketamin) | (in Kombination mit Midazolam) |

## 2.8 Behandlungserfolg

Für die beiden Indikationsgruppen Akutschmerztherapie sowie dringliche prozedurale Analgosedierung wurden jeweils spezifische Erfolgsmarker festgelegt, die den Behandlungserfolg oder -misserfolg beschreiben sollten. Es handelte sich dabei um die o. g. validierten Skalen, die spezifisch auf die jeweilige Indikation angewendet wurden. Im Rahmen der Akutschmerztherapie wurde daher v. a. auf die Veränderung der Schmerzintensität, in der Gruppe der prozeduralen Analgosedierung auf die Ergebnisse von Sedierungsgrad und Patientenreaktivität geachtet.

In der Indikationsgruppe Akutschmerztherapie wurden ein Schmerzwert vor Beginn der intranasalen Therapie und ein Wert nach Beendigung der intranasalen Gabe erfasst. Zudem wurde der Sedierungsgrad gemessen, um die sedierende Wirkung einer Schmerztherapie miterfassen zu können. In Kenntnis der Pharmakokinetik der eingesetzten Medikamente waren erste relevante Veränderungen nach fünf Minuten zu erwarten.

In der Gruppe der Analgosedierung erfolgte keine Schmerzmessung.

In beiden Indikationsgruppen wurde die mediane Dauer bis zum vorab definierten Wirkbeginn (d. h. Erreichen eines vordefinierten Wertes des jeweiligen Scores) erfasst. Bei beiden Gruppen wurden weiterhin Fälle der nichtausreichenden Wirkung (initiales Therapieversagen) erfasst sowie die jeweils notwendige therapeutische Reaktion darauf. Nebenwirkungen wurden ebenfalls bei beiden Indikationsgruppen dokumentiert (s. u.).

## 2.9 Nebenwirkungen und Komplikationen

Orientiert an den im Rahmen der Rechtsverordnung zur „Guten Klinischen Praxis“ (engl. Good Clinical Practice (GCP) bei klinischen Arzneimittelstudien definierten Kategorien von Nebenwirkungen, entschieden wir uns für eine analoge Kategorisierung möglicher Medikamentennebenwirkungen.

Die Unterscheidung in unserer Studie erfolgte in unerwünschte Ereignisse (engl. adverse events, AE) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (engl. serious adverse events, SAE) unterschieden.

### 2.9.1 Unerwünschte Ereignisse (engl. adverse event – AE)

Definition: „Unerwünschtes Ereignis ist jedes nachteilige Vorkommnis, das einer betroffenen Person widerfährt, der ein Prüfparat verabreicht wurde, und das nicht notwendigerweise in ursächlichem Zusammenhang mit dieser Behandlung steht.“ (Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung - GCP-V, Satz (6)).

Beispielhaft ist von uns im Rahmen der Studienkonzeption und Literaturrecherche hierfür nasales Brennen und geäußerte Unzufriedenheit des Kindes (z. B. bei Geschmackssensationen o. ä.) während der Prozedur festgelegt worden. Nach Ende der intranasalen Medikamentenapplikation stattgehabte Übelkeit und Erbrechen wurden ebenfalls in diese Gruppe subsummiert, sofern keine Einschränkungen der Vitalfunktionen damit einhergingen.

### 2.9.2 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (engl. serious adverse events – SAE)

Definition: „Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis oder schwerwiegende Nebenwirkung ist jedes unerwünschte Ereignis oder jede Nebenwirkung, dass oder die tödlich oder lebensbedrohlich ist, eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich macht oder zu bleibender oder zu schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt oder eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler zur Folge hat.“ (Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung - GCP-V Satz (8)).

Hierunter subsummierten wir kritische Medikamentennebenwirkungen, die zu den folgenden als kritisch angesehenen Veränderungen der Vitalfunktionen führten:

- Apnoe oder Hypopnoe,
- Hypoxie mit Abfall der Sauerstoffsättigungswerte auf ≤ 92%,
- Bradykardie,
- Hypotension sowie
- der Verlust der Schutzreflexe.

## 2.10 Datenerfassung der einzelnen Behandlungsergebnisse im Überblick

Für die beiden Indikationsgruppen wurden zusammenfassend die folgenden Ergebnisdaten erfasst:

- Wirkungsbeginn
  - Median und Interquartilsabstand
- Schmerzintensität (nur für die Gruppe der Akutschmerztherapie)
  - Median und Interquartilsabstand
  - Ausgangswert
  - Endwert nach intranasaler Schmerztherapie
- Sedierungsgrad (für beide Indikationsgruppen)
  - Jeweils Anzahl der Patienten in den jeweiligen Sedierungsstadien 0-4
- Reaktivitätsgrad (nur für die Gruppe der prozeduralen Sedierung)
  - Jeweils Anzahl der Patienten in den jeweiligen Reaktivitätsstadien 1-4
- Nichtausreichende Wirkung
  - Anzahl
- Intranasale Repetitionsgaben
  - Anzahl
- i.v.-Supplementierung
  - Anzahl

Dies erfolgte jeweils für die einzelnen möglichen Medikamentenkombinationen als auch für die Gesamtheit der durchgeführten intranasalen Medikamentenapplikationen.

## 2.11 Datenerhebung und statistische Mittel

Nach primärer Erhebung der pseudonymisierten Daten auf dem oben gezeigten Dokumentationsbogen erfolgte die Übertragung derselben in ein Tabellenkalkulationsprogramm (Excel 2007, Microsoft Corporation, Redmond, USA). Wo angebracht, wurden zunächst Mittelwerte und Standardabweichungen errechnet. Sofern es sinnvoll erschien, wurden ein Median und konsekutiv Interquartilsabstände bestimmt. Die weitere statistische Analyse erfolgte mit dem Programm Prism 5 (GraphPad Software, La Jolla, USA). Die interferentielle Statistik bei nicht-parametrischen Daten wurde durch Wilcoxon-Rangsummentest errechnet, die Veränderung der jeweiligen Scores durch einen Wilcoxon-Test geprüft. Das Signifikanzniveau legten wir mit einem p-Wert von 0,05 fest.

# 3 Ergebnisse

Die in den o. g. Überwachungsbögen erfassten Ergebnisse wurden in Excel 2007 erfasst und ausgewertet, wobei ich die folgenden Kategorien wählte:

- Patientendemographie
- Indikationsspektrum
- Medikamentenauswahl
- Behandlungsergebnisse der einzelnen Indikationsgruppen
- unerwünschte Wirkungen.

## 3.1 Patientendemographie

Wie im Studienantrag festgelegt, wurde die insgesamt als Obergrenze vorgesehene Anzahl von 100 Kindern eingeschlossen. Das Alter variierte dabei von 0,3 bis 16 Jahren (Abbildung 3-1). Das mediane Alter betrug hierbei 5,5 Jahre mit einer Interquartilsbreite von +/- 4,1 Jahren. Es wurden nur zwei Säuglinge eingeschlossen, 54% der Patienten rekrutierten sich aus dem Kleinkindalter. 44% der Kinder gehörten zum Schulkind- und Adoleszentenalter. (Abb. 3-1) Die Geschlechtsverteilung zeigte eine leichte Tendenz zum männlichen Geschlecht. Es wurden 58 Jungen und 42 Mädchen behandelt.

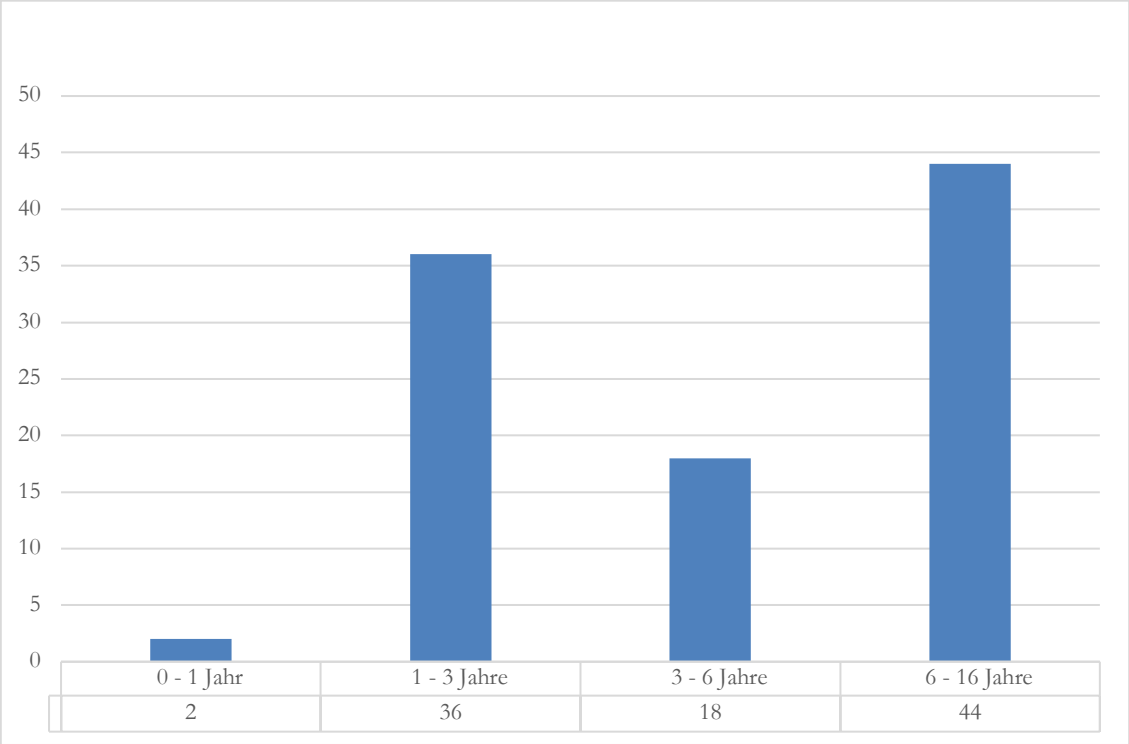



Abbildung 3-1 Altersverteilung des Patientenkollektivs

<u>Legende:</u>
Abszisse Altersgruppe
Ordinate Anzahl der Fälle

Die Kinder zeigten in ihrer Gewichtsverteilung eine dem Kleinkindalter entsprechende Häufung bei 10 – 25 kg KG (Kromeyer-Hauschild et al. 2001) (Abbildung 3-2).

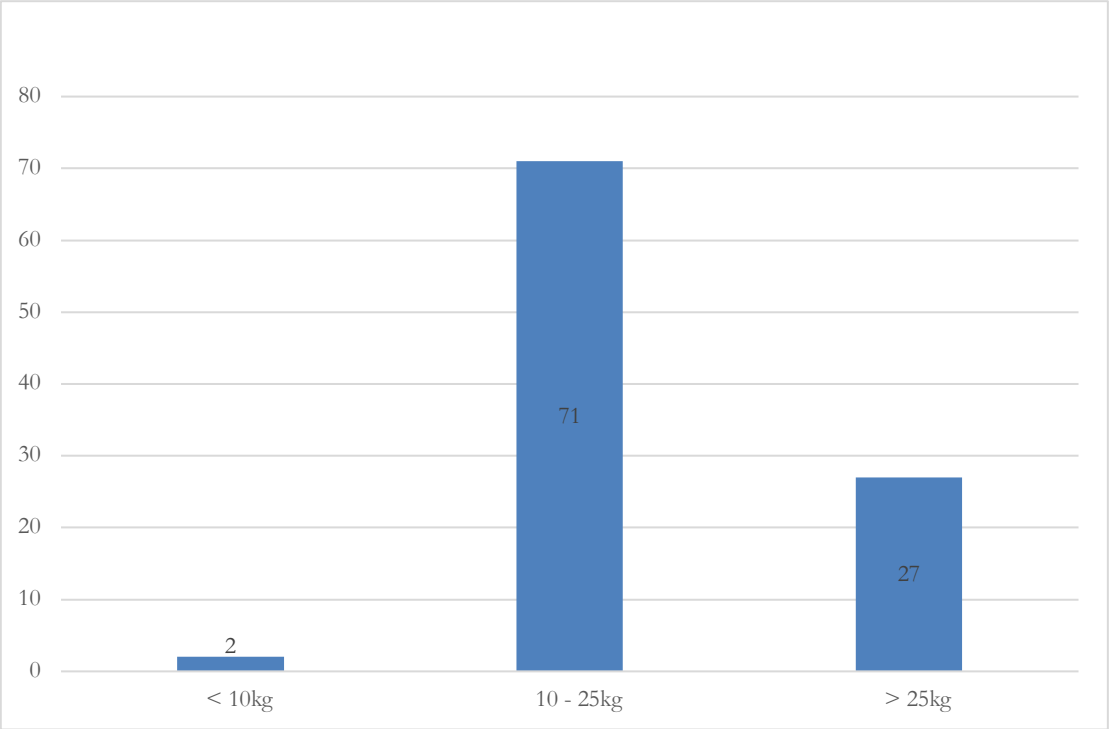



Abbildung 3-2 Gewichtsverteilung des Patientenkollektivs

Legende:
Abszisse: Patientengewicht in kg
Ordinate: Anzahl der Fälle

Die ermittelte ASA-Klassifikation zeigte überwiegend gesunde Kinder, nur 29% hatten einen ASA-Status > eins, nur vier Kinder wurden in einen ASA-Status von drei eingestuft, was gemäß der Klassifikation eine schwere Allgemeinerkrankung anzeigt (Abbildung 3-3).

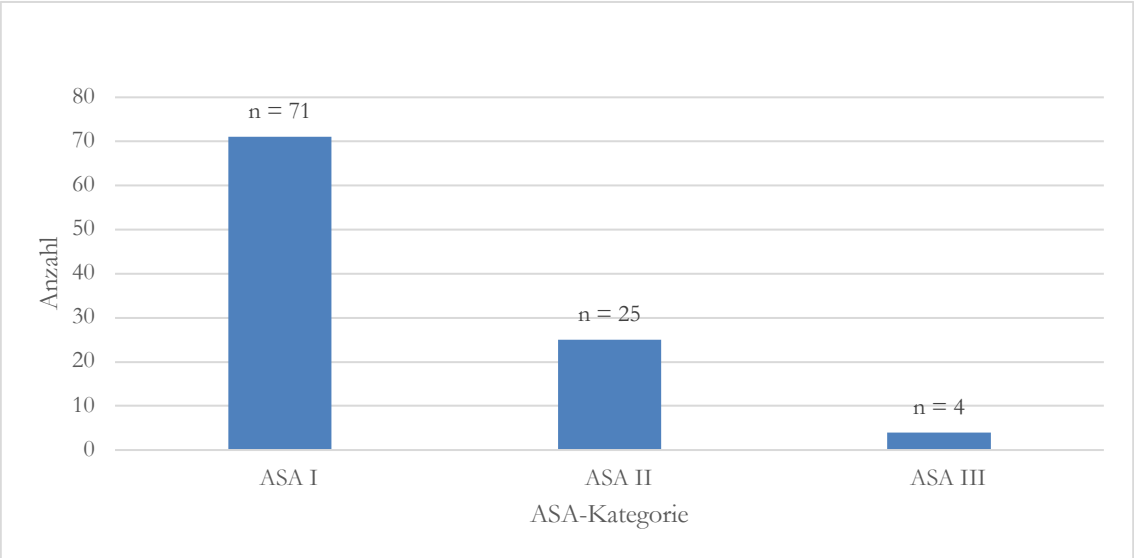



Abbildung 3-3 ASA-Klassifikation der Patienten

Legende zu Abbildung 3-3:
Abszisse: ASA-Klassifikation der Patienten
Ordinate: Anzahl der Fälle

## 3.2 Indikationen

Bei allen Interventionen wurden die beiden Behandlungsschwerpunkte Akutschmerztherapie oder dringliche prozedurale Analgosedierung festgelegt. Insgesamt ergaben sich für die Akutschmerztherapie 34 Anwendungen, entsprechend für die Analgosedierung 66 Behandlungsfälle.

### 3.2.1 Akutschmerztherapie

Eine Akutschmerztherapie wurde in n = 32 Fällen zur Frakturversorgung sowie bei zwei brandverletzten Kindern durchgeführt. Die Anwendungen fanden der Indikation entsprechend sämtlich in der Notaufnahme des Krankenhauses statt. (Tabelle 3-1)

### 3.2.2 Prozedurale Sedierung

Von den insgesamt 66 Behandlungen wurden 29 bei Wundversorgungen, 20 bei Verbandwechseln, sechs zur Anlage eines intravenösen Zugangs, fünf zur zeitkritischen medikamentösen Prämedikation, drei zur Lumbalpunktion, zwei für Röntgenuntersuchungen und eine zur Anlage einer Magensonde verwendet. Die Anwendungen fanden hier an unterschiedlichen Orten, u. a. auf Station, in der Notaufnahme, auf der Intensivstation und im Anästhesievorbereitungsraum statt (Tabelle 3-1; Abbildung 3-4).

Tabelle 3-1 Indikationen für intranasale Medikamentenapplikationen

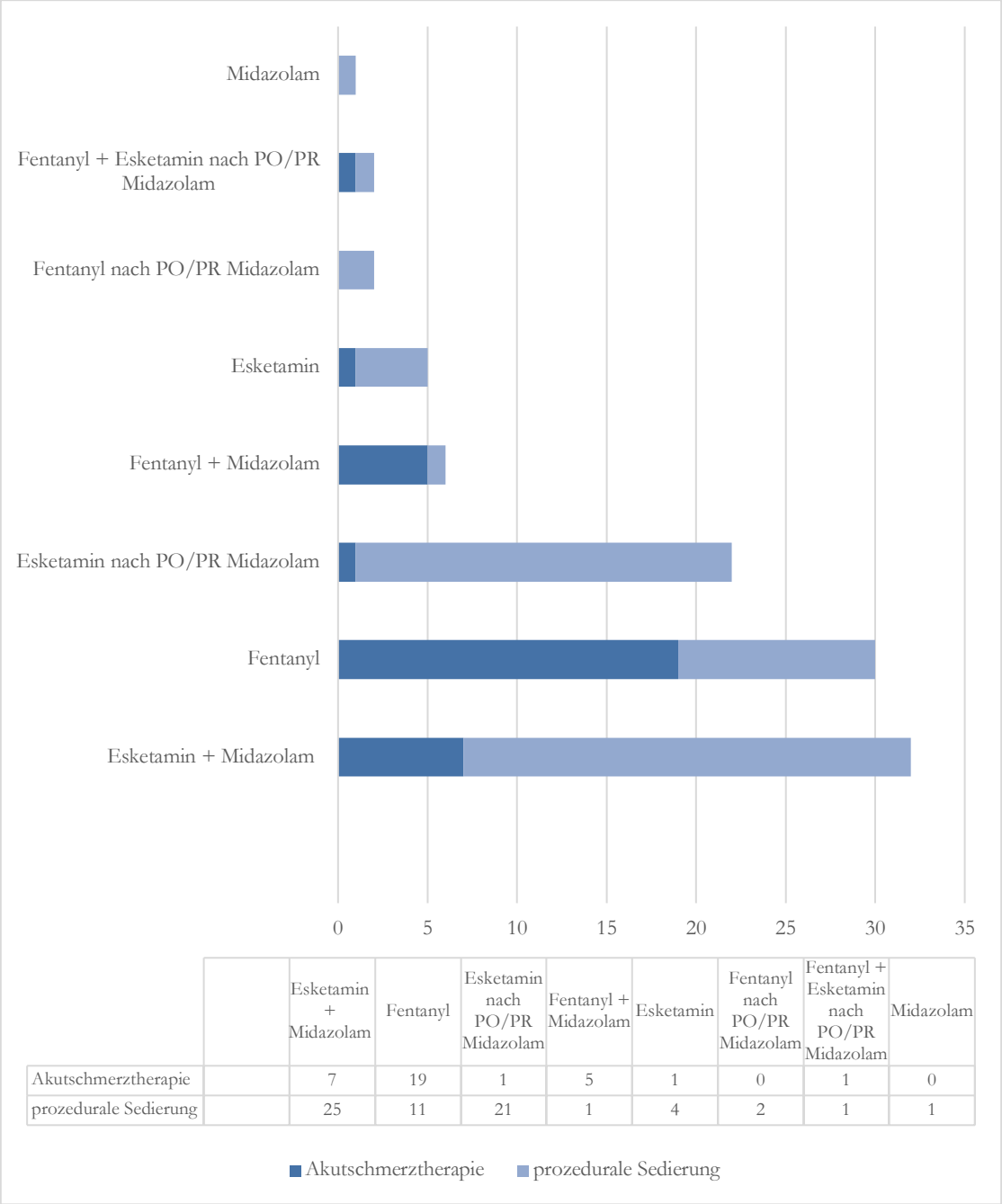
| **Indikation** | **Akutschmerztherapie** | **Analgo-sedierung** | **Gesamtanzahl** |
|---|---|---|---|
| Frakturversorgung | 32 | 0 | |
| Brandverletzungen | 2 | 0 | |
| **Summe Akutschmerztherapie** | **34** | | |
| Wundversorgung | 0 | 29 | |
| Verbandwechsel | 0 | 20 | |
| Anlage eines i.v.-Zugangs | 0 | 6 | |
| Lumbalpunktion | 0 | 3 | |
| Röntgenuntersuchungen | 0 | 2 | |
| Anlage einer Magensonde | 0 | 1 | |
| **Summe prozedurale Sedierung** | | **66** | |
| **Gesamtanzahl** | | | **100** |

## 3.3 Medikamentenauswahl

Die am häufigsten gewählte Medikamentenauswahl war die Kombination von Esketamin mit Midazolam in insgesamt 32 Fällen, Fentanyl als Monotherapie in 30 Fällen und Esketamin nach oraler oder rektaler Vorweggabe von Midazolam in 22 Fällen. Weitere Gaben in deutlich reduzierter Häufigkeit waren Fentanyl in Kombination mit Midazolam in sechs Fällen, Esketamin als Monotherapie in fünf Behandlungen, Fentanyl nach oraler oder rektaler Vorweggabe von Midazolam in zwei Einsätzen, die Kombination von Fentanyl und Esketamin nach oraler oder rektaler Vorweggabe von Midazolam in zwei Fällen und die Monotherapie mit intranasalem Midazolam in einem Fall (Tabelle 3-2; Abbildung 3-4).

Tabelle 3-2 Medikamentenauswahl nach einzelnen Indikationsgruppen

| **Medikamente** | **Indikationsarm, Anzahl der jeweiligen Anwendungen** | | **Gesamtanzahl der Anwendungen** |
|---|---|---|---|
| | **Akutschmerztherapie** | **Analgosedierung** | |
| Esketamin und Midazolam | 7 | 25 | 32 |
| Fentanyl | 19 | 11 | 30 |
| Esketamin nach oraler oder rektaler Gabe von Midazolam | 1 | 21 | 22 |
| Fentanyl und Midazolam | 5 | 1 | 6 |
| Esketamin | 1 | 4 | 5 |
| Fentanyl nach oraler oder rektaler Gabe von Midazolam | --- | 2 | 2 |
| Fentanyl + Esketamin nach oraler oder rektaler Gabe von Midazolam | 1 | 1 | 2 |
| Midazolam | --- | 1 | 1 |
| **Summe** | **34** | **66** | **100** |




| | Esketamin + Midazolam | Fentanyl | Esketamin nach PO/PR Midazolam | Fentanyl + Midazolam | Esketamin | Fentanyl nach PO/PR Midazolam | Fentanyl + Esketamin nach PO/PR Midazolam | Midazolam |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Akutschmerztherapie | 7 | 19 | 1 | 5 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| prozedurale Sedierung | 25 | 11 | 21 | 1 | 4 | 2 | 1 | 1 |

Abbildung 3-4 Behandlungsanlässe und Medikamentenauswahl

<u>Legende</u>:
Abszisse: = Anzahl der jeweiligen Medikamentenauswahl
Ordinate: = Indikation

## 3.4 Behandlungsergebnisse der einzelnen Indikationsgruppen

Die Behandlungsergebnisse wurden anhand der o. g. Skalen durch den behandelnden Kinderanästhesisten erfasst, wobei je nach Therapiearm spezifische Schwerpunkte gesetzt wurden.

### 3.4.1 Ergebnisse des Therapiearmes Akutschmerztherapie

In dieser Therapiegruppe, die insgesamt 34 Anwendungen umfasste, standen neben dem Wirkungsbeginn der IN-Therapie auch die Ausgangs- und Endwerte der Schmerzskalen im Vordergrund, sodass sich das ergebende Delta (hier: Delta-P) Ausdruck für die erzielte Veränderung des Wertes ist. Die ggf. flankierend eintretende Sedierung wurde miterfasst (Tabelle 3-4). Nichtausreichende Therapie werde ich im Verlauf gesondert darstellen.

Tabelle 3-3 Behandlungsergebnisse Akutschmerztherapie

| **Messung** | **Größe** | **Fentanyl (n = 19)** | **Esketamin + Midazolam (n = 7)** | **Fentanyl + Midazolam (n = 5)** | **Esketamin (n = 1)** | **Esketamin nach PO / PR Midazolam (n = 1)** | **Esketamin + Fentanyl nach PO/ PR Midazolam (n = 1)** | **Gesamt (Median, Interquartils-abstand)** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Wirkungsbeginn, Median + IQR | min | 5 (2 – 15) | 6 (4 – 10) | 5 (3 – 15) | 12 | 10 | 5 | 5 (2 – 15) |
| Ausgangswert Schmerz (basierend auf NRS o. ä.) | ganze Zahl | 6 (2 – 10) | 6 (2 – 9) | 6 (4 – 10) | 2 | 4 | 6 | 6 (2 – 10) |
| Schmerzscore nach IN-Schmerztherapie | ganze Zahl | 2 (0 – 6) | 2 (0 – 3) | 2 (2 – 4) | 0 | 3 | 0 | 2 (0 – 6) |
| Veränderung der Schmerzskala (= Delta-P) | ganze Zahl | 4 (0 – 10) | 4 (2 – 9) | 4 (0 – 8) | 2 | 1 | 6 | 4 (0 – 10) |

Legende zu Tabelle 3-3:
PO = perorale Applikation von Midazolam
PR = rektale Applikation von Midazolam
+ = Kombination zweier Substanzen
IQR = Interquartilsabstand
Schmerzwerte werden in entsprechenden altersadjustierten Schmerzskalen ausgedrückt, Veränderungen sind jeweils nur ganzzahlig möglich.

Tabelle 3-4 Maximal erreichter Sedierungsgrad bei Analgosedierung im Indikationsarm Akutschmerztherapie

| **Maximaler Sedierungsgrad Akutschmerz-Therapie** | **F** | **E + M** | **F + M** | **E** | **E nach PO / PR M** | **E + F nach PM / PO M** | **Prozent** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 0 | 14 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 15 (44%) |
| 1 | 4 | 5 | 3 | 0 | 1 | 0 | 13 (38%) |
| 2 | 1 | 2 | 1 | 1 | 0 | 1 | 6 (18%) |
| 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 (0%) |
| 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 (0%) |
| **Summe** | **19** | **7** | **5** | **1** | **1** | **1** | **34 (100%)** |

Legende:
Sedierungsgrad anhand University of Michigan-Sedation-Scale nach Malviya
F = Fentanyl
E = Esketamin
M = Midazolam
PO = perorale Applikation von Midazolam
PR = rektale Applikation von Midazolam
+ = Kombination zweier Substanzen

#### 3.4.1.1 Therapieerfolg

Der Erfolg der intranasalen Schmerztherapie bemisst sich an verschiedenen Kriterien. Zu diesen gehört ein angemessen rascher Wirkeintritt der Analgosedierung. Wir hatten hier einen zeitnahen Wirkeintritt nach fünf Minuten definiert. Entscheidender Faktor einer suffizienten Schmerztherapie ist jedoch vor allem ein signifikanter Abfall des Schmerzwerts und das Erzielen einer Schmerzfreiheit bzw. eines Schmerzwerts, der als ausreichend niedrig angesehen wird.

Abbildung 3-5 zeigt den medianen Wirkeintritt für sämtliche einzelnen Medikamentenkombinationen im Behandlungsarm Akutschmerztherapie auf.

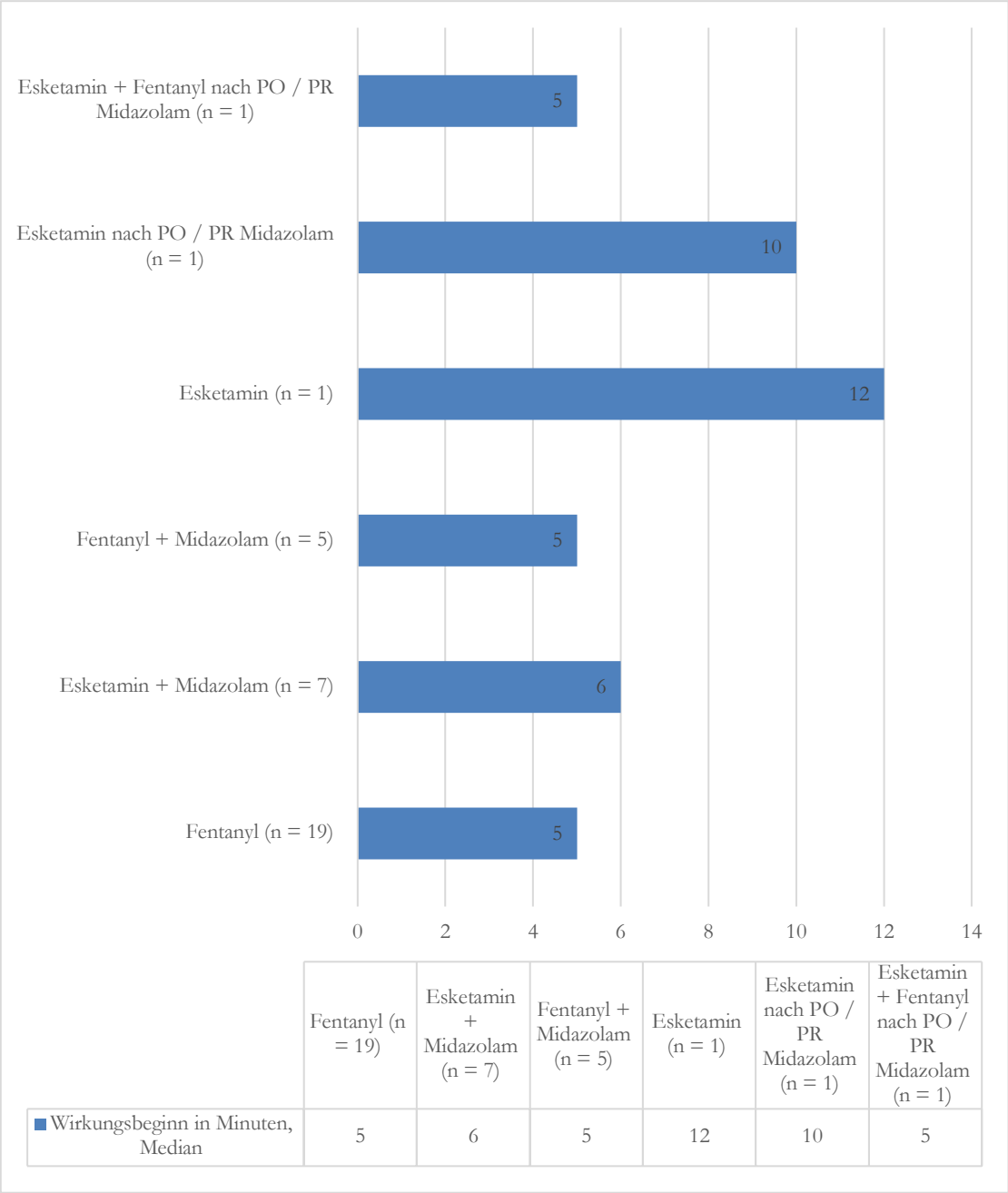



Abbildung 3-5 Medianer Wirkeintritt Akutschmerztherapie

Legende zu Abbildung 3-5:
Abszisse: Wirkungsbeginn IN-Schmerztherapie in Minuten
Ordinate: jeweils gewählte Medikament / Kombination
PO = perorale Applikation von Midazolam
PR = rektale Applikation von Midazolam
\+ = Kombination zweier Substanzen

Der mediane Wirkeintritt für Fentanyl lag bei 5 Minuten (Interquartilsbreite 2 – 15 Minuten).

Der mediane Wirkeintritt für Esketamin und Midazolam lag bei 6 Minuten (Interquartilsabstand 4 – 10 Minuten).

Der mediane Wirkeintritt für Fentanyl und Midazolam lag bei 5 Minuten (Interquartilsabstand 3 – 15 Minuten).

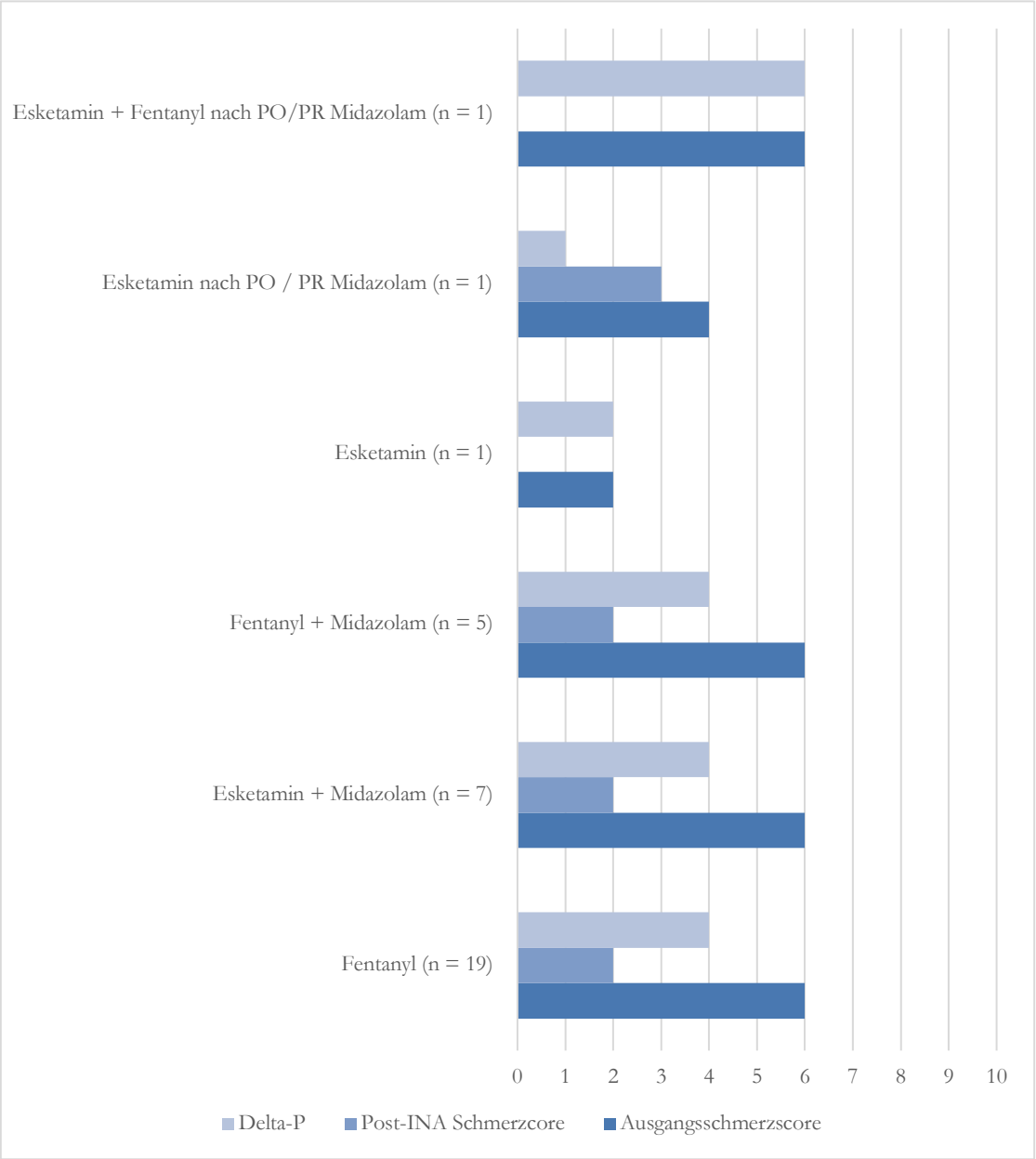



Abbildung 3-6 Veränderungen der Schmerzwerte vor und nach intranasaler Analgetikagabe

Legende zu Abbildung 3-6:

Abszisse: Schmerzskala im Median (Schmerzskala altersadaptiert und ggf. in die elfstufige NRS umgerechnet)
Ordinate: gewählte Medikamentenkombination
E = Esketamin
M = Midazolam
PO = perorale Applikation von Midazolam
PR = rektale Applikation von Midazolam
\+ = Kombination zweier Substanzen

Es zeigte sich bei allen angewandten Medikamentenkombinationen ein Abfall des Schmerzwerts. Der Ausgangswert lag bei hierbei im Median bei sechs Punkten (Interquartilsabstand zwei bis zehn), der mediane Abfall betrug vier Punkte. Der post-INA Schmerzwert lag im Median bei zwei Punkten (Interquartilsabstand null bis sechs).

Abfall des erhobenen Schmerzwerts: Im Rahmen der statistischen Untersuchungen wurde zudem errechnet, ob der Rückgang des medianen Schmerzwerts statistisch signifikant war (Boxplot).

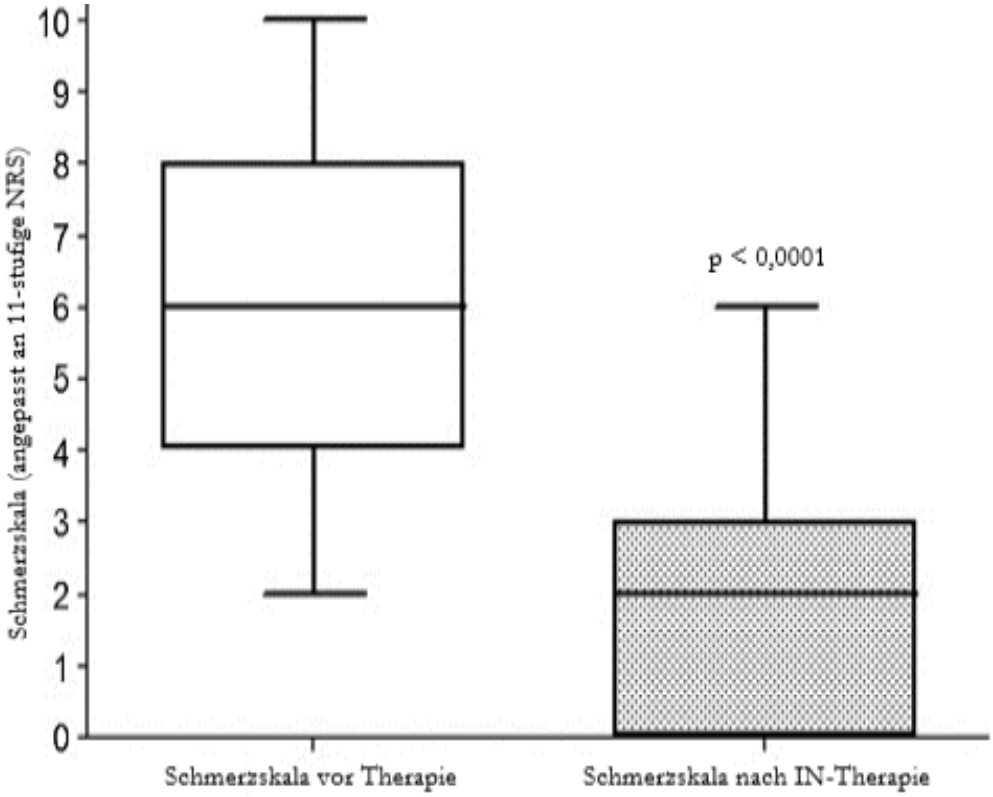



Abbildung 3-7 Boxplotdiagramm zur prä- und post-INA Schmerzskala

Legende:

Abszisse: prä-INA Schmerzskala und post-INA Schmerzskala

Ordinate: Schmerzwert, elfstufig von 0 – 10

Der Boxplot zeigt die Schmerzwerte zu Beginn vor Therapiebeginn und den minimalen Schmerzwert nach intranasaler Applikation (INA) (post-INA). Dargestellt sind der Medianwert (horizontale Linie), der Interquartilbereich (oberer und unterer Rand des Kastens) und die Ausdehnung (=Range, anhand der Antenne).

Vor Beginn der Maßnahme lag der von den Patienten angegebene oder durch Beobachtung erhobene Wert im Median bei sechs. Nach der intranasalen Medikamentenapplikation lag er im Median bei zwei, was wiederum als akzeptabel betrachtet wird und auch gemäß SOP und Studienprotokoll keine weitere Therapie erfordert. Einschränkend muss Erwähnung finden, dass es auch Anwendungen mit nicht suffizientem analgetischem Effekt gab (siehe Kapitel 5.5).
Da es sich bei den in beiden Stichproben um eine nicht normalverteilte Verteilung der Variablen handelte, entschieden wir als nicht-parametrische statistische Testung einen Wilcoxon-Rangsummentest durchzuführen.
Der durchgeführte Wilcoxon-Test weist auf einen signifikanten Unterschied in der Schmerzbewertung nach durchgeführter intranasaler Schmerztherapie hin, der p-Wert liegt dabei bei < 0,0001.

#### 3.4.1.2 Sedierung im Rahmen der Akutschmerztherapie

Für die Akutschmerztherapie erfolgte zusätzlich eine Erfassung des Sedierungsgrads, da einige Substanzen, insbesondere Esketamin und Midazolam, auch primär zur Sedierung eingesetzt werden. Es wurde, da es sich hierbei eher um eine Nebenwirkung der Medikamente handelt, kein fester Wert als Cut-Off-Kriterium festgelegt.
Sedierende Begleiteffekte erreichten die UMSS Grade 0 (Wachheit), 1 (minimale Sedierung) und 2 (mäßige Sedierung). Höhergradige Sedierungen oder das Auftreten von Bewusstlosigkeit traten nicht auf.

### 3.4.2 Ergebnisse des Therapiearmes dringliche prozedurale Sedierung

Im Therapiearm dringliche prozedurale Sedierung wurden 66 Behandlungsfälle eingeschlossen. Hierbei wurden neben bereits bekannten Scores auch andere Messwerte erhoben, u. a. die Patientenreaktivität. Die Tabellen 3-5 und 3-6 zeigen die Ergebnisse im Einzelnen.

Tabelle 3-5 Dringliche prozedurale Sedierung - Wirkbeginn und maximaler Sedierungsgrad

| **Größe** | **Esketamin + Midazolam (n = 25)** | **Esketamin nach PO / PR Midazolam (n = 21)** | **Fentanyl (n = 11)** | **Esketamin (n = 4)** | **Fentanyl nach PO / PR Midazolam (n = 2)** | **Fentanyl + Midazolam (n = 1)** | **Esketamin + Fentanyl nach PO / PR Midazolam (n = 1)** | **Midazolam (n = 1)** | **Gesamt (n = 66) [IQ-R] oder [%]** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Wirkungs-beginn, Median + (Range) | 2 (2 – 15) | 5 (3 – 15) | 5 (3 – 15) | 10 (10 – 12) | 10 (10) | 10 | 3 | 4 | 5 (2-15) |
| Maximaler Sedierungs-grad | | | | | | | | | |
| 0 | 2 | 1 | 4 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 (12%) |
| 1 | 7 | 10 | 6 | 1 | 2 | 1 | 1 | 0 | 28 (42%) |
| 2 | 11 | 8 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 23 (35%) |
| 3 | 5 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 (11%) |
| 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 (0%) |

Legende zu Tabelle 3-5:

| | |
|---|---|
| G | = Größe oder Messeinheit |
| F | = Fentanyl |
| E | = Esketamin |
| M | = Midazolam |
| PO | = perorale Applikation von Midazolam |
| PR | = rektale Applikation von Midazolam |
| + | = Kombination zweier Substanzen |
| IQR | = Interquartilsabstand |
| UMSS | = University of Michigan Sedation Scale |
| R | = Range, engl., für die statistische Spannweite |
| % | = Prozentwert der einzelnen Sedierungs- oder Reaktivitätskategorie |

Tabelle 3-6 Dringliche prozedurale Sedierung - maximaler Reaktivitätsgrad

| **Größe** | **Esketamin und Midazolam (n = 25)** | **Esketamin nach Midazolam per os oder rektal (n = 21)** | **Fentanyl (n = 11)** | **Esketamin (n = 4)** | **Fentanyl nach Midazolam per os oder rektal (n = 2)** | **Fentanyl und Midazolam (n = 1)** | **Esketamin und Fentanyl nach Midazolam per os oder rektal (n = 1)** | **Midazolam (n = 1)** | **Gesamt (n = 66) [Bereich] oder [%]** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Maximaler Reaktivitäts-grad | | | | | | | | | |
| 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (3%) |
| 2 | 3 | 3 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 9 (14%) |
| 3 | 12 | 11 | 8 | 1 | 2 | 0 | 0 | 1 | 35 (53%) |
| 4 | 7 | 5 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 15 (23%) |
| Nicht verfügbare Daten | | | | | | | | | 5 (7%) |

Legende zu Tabelle 3-6:
RS = Reaktivitätsskala
R = Range, engl., für die statistische Spannweite, also der Streuung der Werte
% = Prozentwert der einzelnen Sedierungs- oder Reaktivitätskategorie

#### 3.4.2.1 Wirkungsbeginn dringliche Analgosedierung

Gerade bei dringlichen Prozeduren ist es bedeutsam, dass sie zeitnah beginnen können. Klinisch werden dringliche Eingriffe als nicht aufzuschiebend definiert und sind innerhalb von Stunden zu beginnen. Unser Anspruch hier war deutlich restriktiver und entspricht eher der Anforderung an Notfalleingriffe, die zumeist innerhalb weniger Minuten beginnen müssen (Sectio caesarea oder Schockraumversorgung) (Bauer et al. 2020). Der mediane Wirkbeginn unserer Therapien über alle Medikamentenkombinationen hinweg lag bei fünf Minuten, was klinisch adäquat erscheint (Abbildung 3-7), wobei die interindividuelle Streuung, bezogen auf den Wirkbeginn, mit 2 – 15 min sehr groß war.

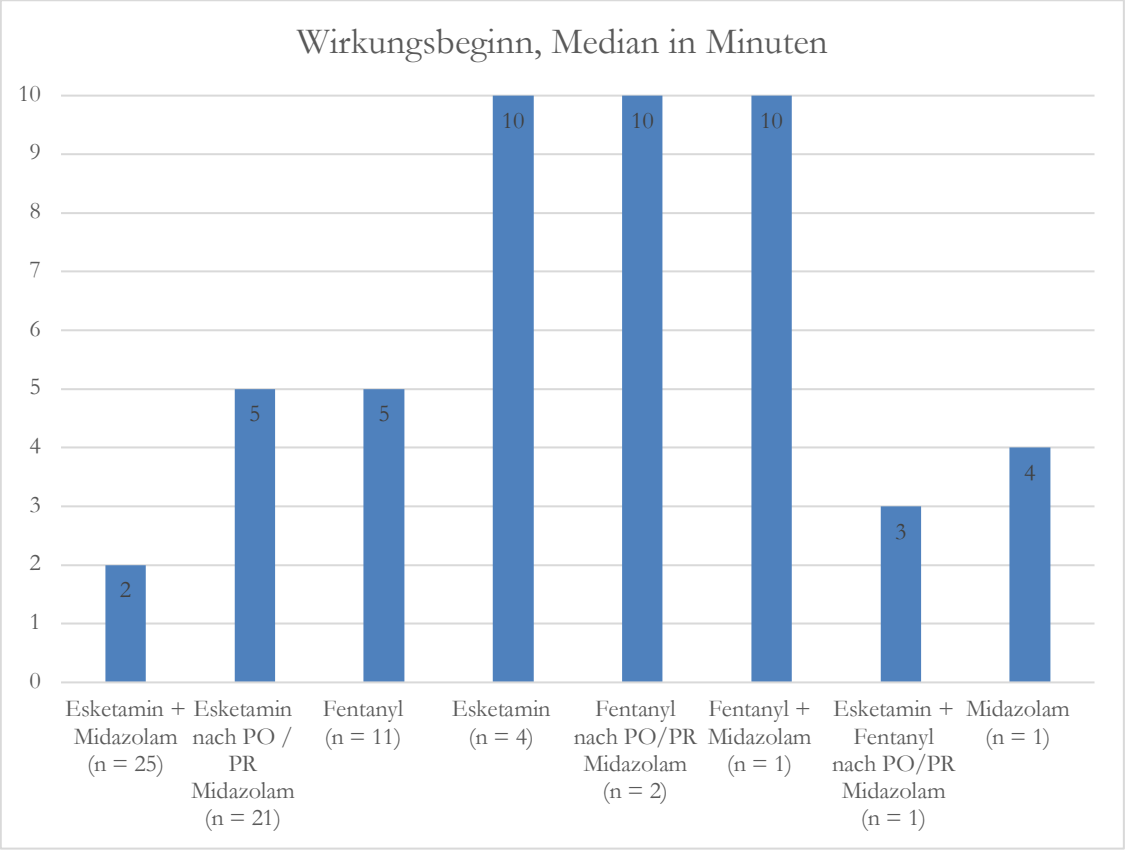



Abbildung 3-8 Medianer Wirkbeginn der Medikation im Indikationsarm Analgosedierung

Legende:
Abszisse: Medikamentenauswahl im Indikationsarm Analgosedierung (n = 66)
Ordinate: Wirkeintritt in Minuten
PO = perorale Applikation von Midazolam
PR = rektale Applikation von Midazolam
\+ = Kombination zweier Substanzen

## 3.5 Subtherapeutische Effekte – Therapieversagen

Das primäre Therapieversagen war, wie zuvor beschrieben, vor allem durch Nichterreichen oder Überschreiten eines adäquaten Wertes für Schmerz, Sedierung und Reaktivität definiert. Insgesamt wurde bei 18% der Behandlungsfälle über beide Indikationsarme ein primäres Therapieversagen beobachtet. Es konnte jedoch in 13 von 18 Fällen durch eine intranasale Repetition mit der gemäß SOP zulässigen halben Ausgangsdosis suffizient therapiert werden. In fünf von 100 Fällen war eine intravenöse Supplementation notwendig. Dies kann als definitives Therapieversagen angesehen werden, wobei einschränkend von den Kollegen kommentierend in der Freitextantwort erwähnt wurde, dass in diesen Fällen zumindest die stress- und schmerzarme Anlage des peripheren venösen Zugangs möglich war.

In der Akutschmerztherapie zeigte sich eine nichtausreichende Wirkung in fünf von 34 Anwendungen, d. h. in 15% der gesamten Anwendungen. In drei der fünf IN-Schmerztherapien erfolgte eine intranasale Repetitionsgabe, zweimal wurde intravenös supplementiert.

In der Gruppe der prozeduralen Analgosedierungen waren 13 der 66 Patienten primär nicht ausreichend therapiert, dies entspricht einem primären Therapieversagen von 20%. Es zeigte sich dabei jedoch keine auffällige Häufung einzelner Medikamente oder Medikamentenkonstellationen. Zwar waren Analgosedierungen mit Esketamin und Midazolam am häufigsten betroffen, dies war aber auch die am häufigsten gewählte Medikamentenapplikation. In zehn Fällen erfolgte eine intranasale Repetitionsgabe, dreimal wurde eine intravenöse Therapie eingeleitet (Abbildung 3-9).

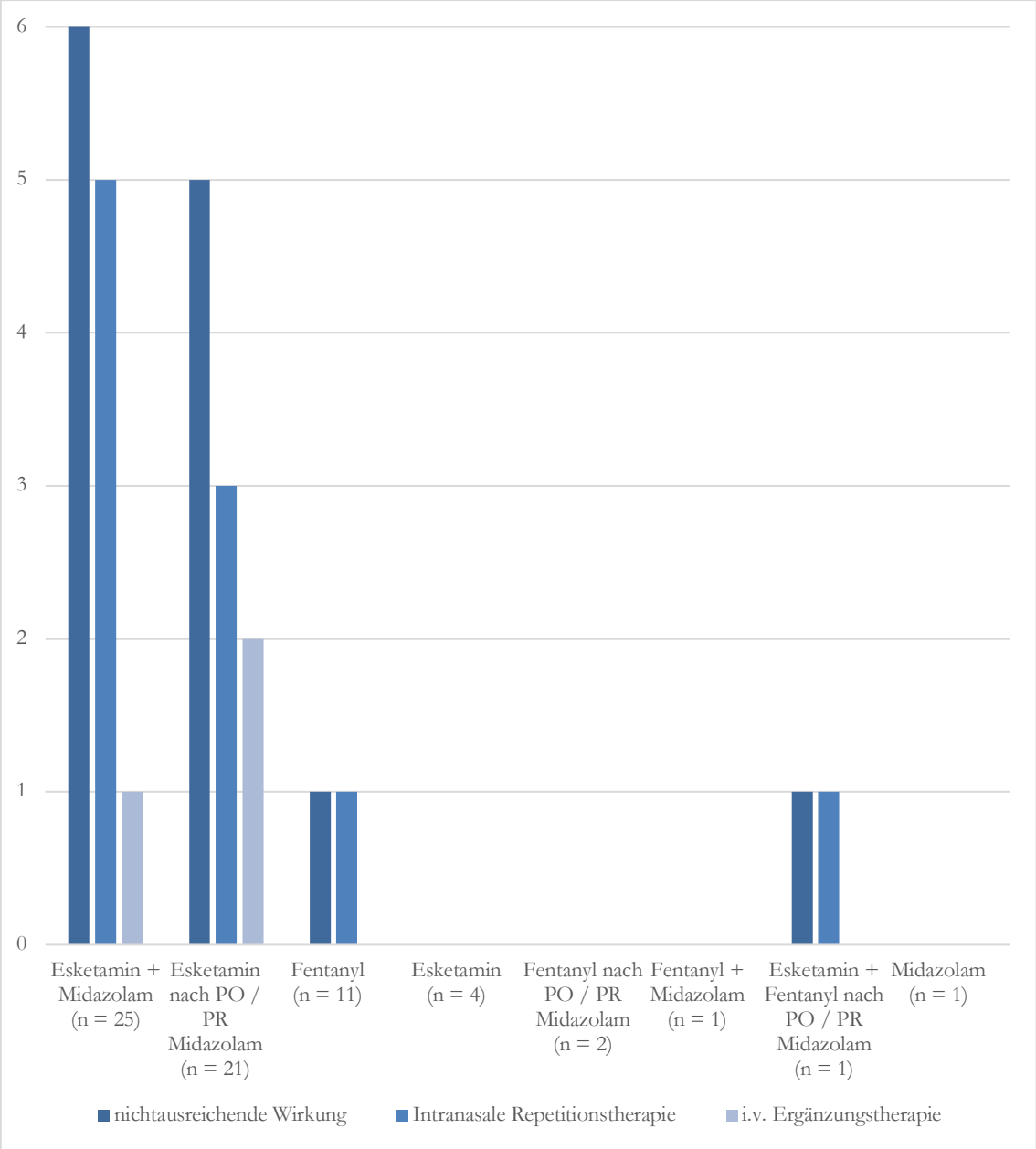



Abbildung 3-9 Subtherapeutische Effekte, IN-Repetition und i.v.-Ergänzungstherapie - dringliche prozedurale Sedierung

Legende:
Abszisse: (primäres) Therapieversagen bei jeweiliger Therapie, genutzte Rescue-Therapie
Ordinate: Anzahl der jeweiligen Fälle

## 3.6 Unerwünschte Wirkungen

### 3.6.1 Unerwünschte Ereignisse (engl. adverse event – AE)

Vier unerwünschte Ereignisse wurden protokolliert. Zweimal bei insgesamt 39 Anwendungen wurde nach Applikation von Midazolam von den Kindern ein intranasales Brennen beschrieben (5,1% der Anwendungen). Zwei Patienten zeigten kurze Zeit nach Medikamentengabe transiente Übelkeit und Erbrechen.

### 3.6.2 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (engl. serious adverse events – SAE)

Es traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf. Insbesondere traten keine Aspirationen und keine Atemdepression auf.

## 3.7 Beurteilung der Anwender

Ein wichtiger Aspekt zur Erfolgsbewertung unserer neu eingeführten SOP war die Einschätzung der Ärztinnen und Ärzte, ob die intranasale Medikamentenapplikation problemlos ablief, die notwendige Prozedur problemlos durchgeführt werden konnte und ob wesentliche unerwünschte Nebenwirkungen aufgetreten sind. Abschließend durften die Mitarbeiter auf Basis einer Likert-Skala beurteilen, ob die Maßnahme effektiv gewesen ist. Die versorgenden Kolleginnen und Kollegen wurden aktiv angehalten, von den Freitextantworten zur qualitativen Einschätzung der Maßnahmen Gebrauch zu machen.

### 3.7.1 Bewertung anhand zweier Beurteilungsskalen (binär und Likert-Skala)

Die binäre Bewertung zur erfolgreichen IN-Therapie wurde dabei in insgesamt 92 Fällen beantwortet. Die Beantwortung des Likert-Items erfolgte in 91 Fällen.

In der direkten Befragung, ob die Anwendung erfolgreich war, wurde dies von den 14 beteiligten Ärztinnen und Ärzten in 85 Fällen mit ja beantwortet, nur in sieben Fällen mit nein. Dies ergibt es eine Zustimmung von 93,4% zur intranasalen Medikamentenapplikation bezogen auf die Gesamtzahl der beantworteten Bögen.

In 83 Fällen beantworteten die Ärztinnen und Ärzten die Frage, ob die geplante Prozedur ihrer Ansicht nach problemlos durchführbar war. Die Kolleginnen und Kollegen gaben in 68 Fällen an, dass dies der Fall gewesen sei. Dies entspricht einer Quote von 82%. In 15 Fällen beantworteten sie die Frage mit nein, was 18% der beantworteten Bögen entspricht.

Die Frage nach dem Auftreten unerwünschter Wirkungen wurde in 95 Fällen beantwortet, bei Fehlen der Antwort erfolgte eine konkrete Nachfrage, sodass hier vollständige Kenntnis über das Auftreten von (S)AEs bestand. Es wurden die bereits genannten vier

unerwünschten Wirkungen angegeben. Dies wurde von uns bei der jeweiligen Einzelsubstanz subsummiert. Die Meldung einer schweren unerwünschten Wirkung (SAE), die eine sekundäre Meldung gemäß AVB (Anästhesieverlaufsbeobachtung) der Abteilung bedeutet hätte, erfolgte nicht.

Die Effektivität der IN-Applikation wurde anhand einer fünfstufigen Likert-Skala abgefragt: trifft zu – trifft eher zu – unentschieden – trifft eher nicht zu – trifft nicht zu.

Die Ärztinnen und Ärzte waren in über 80% der Ansicht, dass es zutrifft bzw. eher zutrifft, dass die intranasale Therapie effektiv gewesen ist.

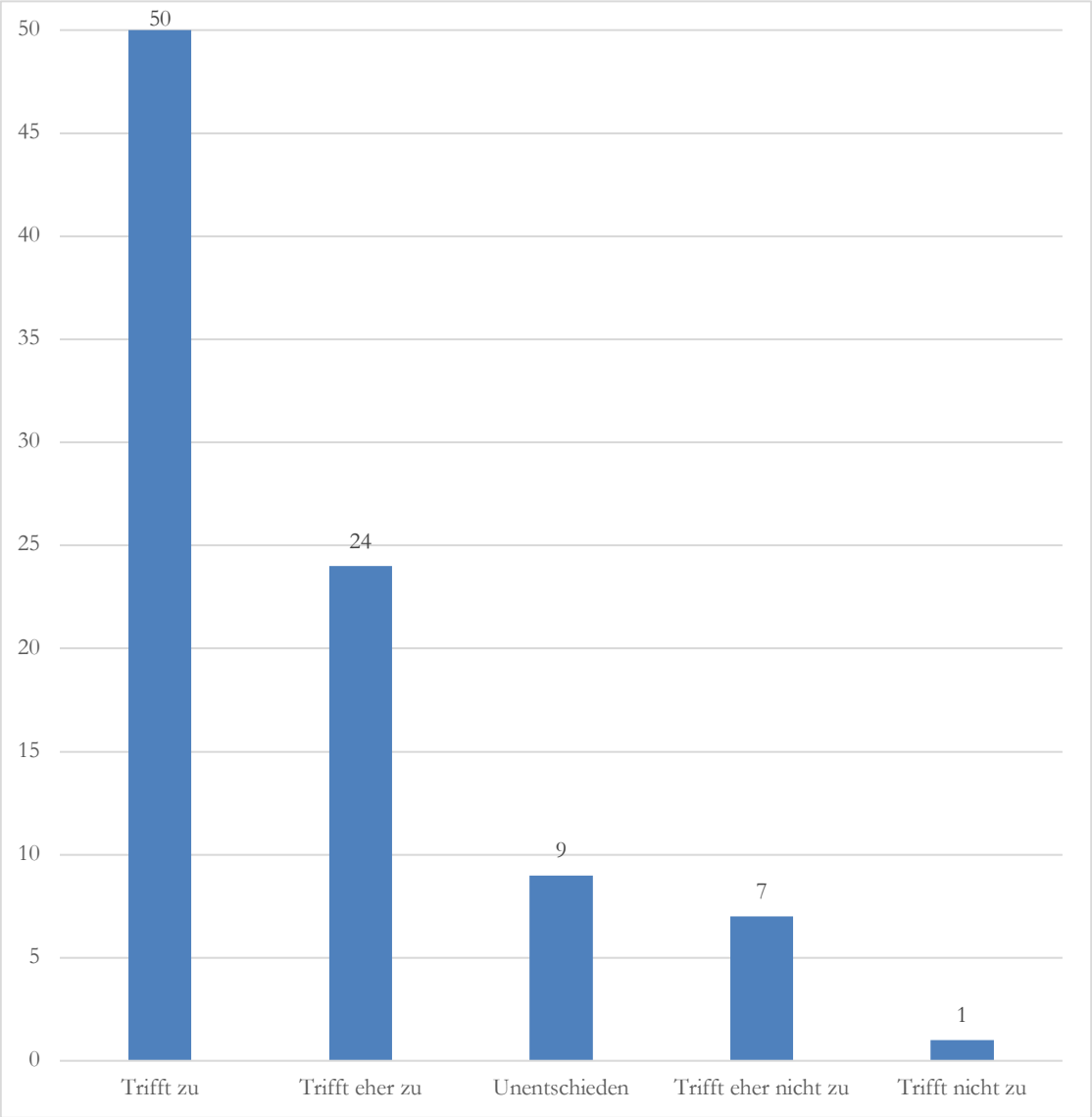



Abbildung 3-10 Verteilung der Likert-Items zur Einschätzung der Effektivität von INA

Legende:
Abszisse: Likert-Item (Zustimmung von links nach rechts abnehmend)
Ordinate: Anzahl der jeweiligen Bewertungen

Aufgegliedert auf die einzelnen Altersstufen der behandelten Kinder zeigten sich keine spezifischen Häufungen der persönlichen Zufriedenheit mit intranasalen Therapien bezogen auf die einzelnen Altersgruppen.

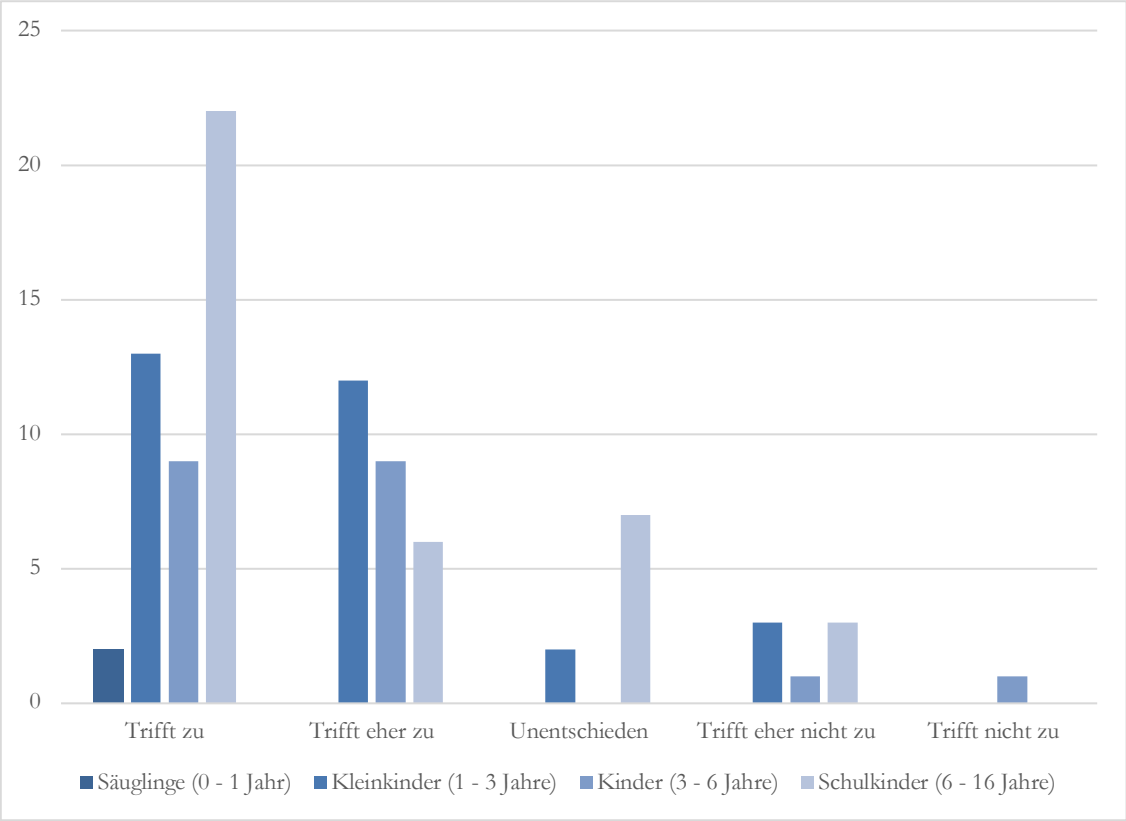



Abbildung 3-11 Likert-Bewertung zur Effektivität der intranasalen Schmerztherapie

Legende:
Abszisse: Likert-Item (Zustimmung von links nach rechts abnehmend), aufgegliedert nach Patientenalter in Jahren
Ordinate: Anzahl der jeweiligen Bewertungen

### 3.7.2 Bewertung anhand Freitextantworten

Insgesamt erfolgten 27 Rückmeldungen in Form von Freitextantworten seitens der betreuenden Kollegen. Dies entspricht einer Rücklaufquote von 27,8% aller ausgewerteten Bögen. 2/3 der Antworten waren positiv, ein Drittel negativ. Die positiven Bewertungen waren regelhaft eher global und gaben eine erfolgreiche Sedierung, Analgesie oder den ungestörten Ablauf der zugrundeliegenden Prozedur an. Es wurden jedoch auch neun explizit negative Bewertungen im Freitext angegeben (Tabelle 3-7).

Die negativen Bewertungen wurden einerseits bei den bereits oben genannten vier unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen gegeben, andererseits wurden auch sonstige prozedurspezifische Hinweise gegeben (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7 Negative Freitextantworten zur IN-Therapie

| **Ärztliche Rückmeldung** | **Einordnung der Rückmeldung** | **zusätzliche Information / Angabe** |
|---|---|---|
| Applikation "ekelig" | Patientendiskomfort | Midazolamtherapie |
| Applikation "ekelig" | Patientendiskomfort | Midazolam |
| Kind erbricht | UAW | keine SAE, da Schutzreflexe erhalten |
| Kind agitiert nach Narkoseausleitung | frgl. UAW / Emergence-Delir | IN-Nutzung zur Prämedikation |
| nasale Applikation brennt | UAW | |
| Kind schläfrig nach Prozedur | UAW | |
| Fentanyl nicht ausreichend | Dosierungsregime | |
| Injektionsvolumen sehr hoch | Dosierungsregime | Fentanyl |
| Kind erbricht | UAW | Kein SAE, da Schutzreflexe erhalten |

Legende:
UAW = unerwünschte Arzneimittelwirkung

Die Freitextantworten sind chronologisch sortiert und vom Verfasser nach einzelnen Subgruppen sortiert worden.
Es finden sich innerhalb der neun negativen Rückmeldungen Aussagen über Patientendiskomfort, unerwünschte Arzneimittelwirkungen und das Dosierungsregime. Die behandelnden Ärzte geben auch in den Freitexten an, dass es zu keinem Ausfall der Schutzreflexe bei den sich erbrechenden Kindern gekommen ist.

# 4 Diskussion

Die von uns durchgeführte prospektive, klinische Observationsstudie diente der Überprüfung einer neu eingeführten Standard Operating Procedure (SOP) zur intranasalen Medikamentenapplikation (INA) im Rahmen der Akutschmerztherapie und der dringlichen prozeduralen Sedierung. Wir konnten zeigen, dass die intranasale Anwendung von Fentanyl, Midazolam und Esketamin zur akuten Schmerztherapie und Analgosedierung bei Kindern im Alter von 0 – 16 Jahren einfach, sicher und effektiv ist. Die INA ist für eine große Anzahl verschiedener Indikationen sinnvoll und einfach nutzbar. Die Inzidenz unerwünschter Wirkungen war gering. Schwere Nebenwirkungen traten nicht auf.

Es konnten Kinder in allen Altersstufen, vom Säugling bis hin zum Jugendlichen, behandelt werden, ohne dass relevante altersspezifische Einschränkungen erkennbar wurden. Eine geringe Fallzahl in der Altersgruppe der Säuglinge (n = 2) lässt hier allerdings keine robusten Schlüsse zu. Zudem lag der Schwerpunkt unseres Patientenkollektivs in der Gruppe der Kleinkinder (zwei bis sechs Jahre), sodass hier die Volumenlimitation einer INA, die insbesondere bei größeren Kindern und Jugendlichen relevant werden kann, keine so große Rolle gespielt hat. Unsere Ergebnisse mit einem statistisch signifikanten Abfall des Schmerzscores weisen jedoch darauf hin, dass eine Anwendung im Säuglingsalter vor allem im Bereich der Akutschmerztherapie eine sichere und effektive Option ist. Bei in diesem Alter häufig vorkommenden Verletzungen, wie z. B. Verbrühungen und der regelhaft deutlich erhöhten Schwierigkeit der Anlage eines i.v.-Zugangs erscheint die INA als praktikable Lösung naheliegend, da vor allem die Altersgruppe der Säuglinge von einer analgetischen Unterversorgung betroffen ist (Murphy et al. 2013).

## 4.1 Zentrale Ergebnisse

### 4.1.1 Intranasale Akutschmerztherapie

Im Therapiearm Akutschmerztherapie stellte sich die INA als effektiv heraus. Die mediane Schmerzskala der Kinder lag vor Beginn der Therapie bei sechs, was gemäß der gängigen Lehrmeinung starken Schmerzen entspricht, die eine dringende Schmerztherapie erfordern. Durch IN-Therapie konnte dieser im Median um vier Punkte auf einen Wert von zwei gesenkt werden. Dies stellt einen akzeptablen Wert dar, der von den Patienten im Allgemeinen als noch akzeptable Schmerzstärke wahrgenommen wird (Rakow et al. 2007).

Der Therapiearm der Akutschmerztherapie war sowohl im Indikationsspektrum wie auch in der Medikamentenauswahl eher homogen. Fast ausschließlich wurden Kindern mit Frakturen behandelt (32 von 34 Anwendungen). Die beiden anderen Behandlungen betrafen die Akutversorgung von Kindern mit thermischen Verletzungen. Das am häufigsten für die Akutschmerztherapie gewählte Medikament war Fentanyl. Es zeigte sich, dass die intranasale Applikation von Fentanyl zu einer raschen und suffizienten Analgesie führte. Unsere Ergebnisse decken sich mit der vorhandenen Studienlage (Regan et al. 2013). Borland et al. (2007) verglichen in einer prospektiven, randomisierten, doppelt-verblindeten und Placebo-kontrollierten Studie 67 Kinder im Alter von 7 bis 15 Jahre mit geschlossenen Frakturen der oberen und unteren Extremität, die in der Notaufnahme behandelt wurden und entweder intravenöses Morphin oder intranasales Fentanyl erhielten. Die Kinder erhielten zur Analgesie 0,1 mg/kg intravenöses Morphin oder 1,7 µg/kg intranasales Fentanyl. Zur Volumenreduktion wurde hochkonzentriertes Fentanyl mit 150 µg/ml verwendet. Primäre Endpunkte waren der Abfall der Schmerzscores nach vordefinierten Zeiten. Es zeigten sich keine Unterschiede im Schmerzniveau. Es traten keine relevanten Nebenwirkungen auf. Drei Kinder in der Fentanyl-Gruppe beschrieben einen schlechten Geschmack. Zusammenfassend sehen die Autoren intranasales Fentanyl als effektiv für die Schmerztherapie bei Extremitätenfrakturen an.

Unsere Studienergebnisse stehen im Einklang damit bezüglich der Analgesie bei der Versorgung von Frakturen. Mit einer geringfügig höheren Ausgangsdosis von 2 µg/kg sahen auch wir eine suffiziente Versorgung der Kinder mit einem signifikanten Abfall des Schmerzscores nach Therapie.

Die von Borland et al. (2007) regelhaft verwendete erhöhte Fentanyl-Konzentration von 150 µg/ml stand bei uns nicht zur Verfügung und war aufgrund unserer Patientenkollektivs (bezogen auf Alter und Gewicht) auch im Allgemeinen nicht notwendig, nur eine einzige

negative Rückmeldung aus dem Kreis der Anwender beschreibt ein relativ hohes Injektionsvolumen, was bei älteren Kindern eine Limitation von INA bedeuten kann.
Mudd (2011) zeigte in einer Metaanalyse basierend auf zwölf Studien, die insgesamt 1743 Kinder eingeschlossen haben, dass die intranasale Applikation von Fentanyl im Vergleich zur oralen, intramuskulären und sogar zur intravenösen Gabe gleichwertig oder überlegen war. Gleichwertigkeit wurde hier unter anderem durch vergleichbaren Abfall der Schmerzskala und ähnliche Häufigkeit an Nebenwirkungen definiert, die Zufriedenheit der Anwender war in einer Studie bei INA von Fentanyl sogar höher.
Zwei weitere randomisierte Studien, die die Schmerztherapie in Notfallaufnahmen von Krankenhäusern untersuchten, zeigten einen Zeitvorteil im Vergleich zur intravenösen Opioidtherapie (Borland et al. 2008; Holdgate et al. 2010) - unter Berücksichtigung des Zeitaufwands für die Anlage eines venösen Zugangs.
Schoolman-Anderson et al. (2018) wiesen in einer mit unserer Studie vergleichbaren Untersuchung zur Implementierung eines Triage-basierten Schmerztherapieprotokolls mit intranasalem Fentanyl in einer Notaufnahme nach, dass die intranasale Gabe die Anlage unnötiger i.v.-Zugänge vermied und von Eltern und Kindern der i.v.-Medikation vorgezogen wurde. Die Schmerztherapie war insgesamt vergleichbar effektiv.
In unserer Studie erwies sich die intranasale Gabe von Esketamin als gute und sichere Alternative zum Fentanyl. Vorteilhaft scheint zu sein, dass Esketamin eine im Vergleich zum Fentanyl ähnliche Anschlagszeit aufweist, wobei sich jedoch die Bandbreite der Anschlagzeiten nicht so groß wie beim Fentanyl zeigte. Dies könnte einen Vorteil darstellen. Einschränkend bei der Bewertung ist die in fast allen Fällen durchgeführte Kombination mit Midazolam als weitere, zu berücksichtigende Variable zu erwähnen. Ähnlich wie dies bei der i.v.-Gabe von Esketamin klinisch üblich ist, haben die Kollegen auch hier in fast allen Einsätzen diese Kombination durchgeführt, ggf. auch als orale oder rektale Gabe vorweg. Dies geschah unter der Vorstellung, die bekannten Nebenwirkungen einer dissoziativen Anästhesie, wie Alpträume, Halluzinationen und der gestörten Aufwachreaktion abzumildern.

Die Studienlage zur intranasalen Applikation von Ketamin oder auch Esketamin war zum Zeitpunkt der Durchführung unserer Studie eingeschränkt, was sich zuletzt jedoch deutlich verbessert hat. In der Konzeption unserer Untersuchung mussten wir uns daher in erster Linie auf Studien aus der Erwachsenenmedizin stützen. Andolfatto et al. (2013) beschrieben in einer prospektiven Beobachtungsstudie an 40 Patienten eine schnelle und suffiziente Analgesie durch intranasales Ketamin. In einer randomisierten Single-Center-Studie haben

Shimonovich et al. (2016) die intranasale Therapie von Ketamin mit der i.v.- und i.m.-Gabe von Morphin in der Notaufnahme eines Level-I-Traumacenters verglichen. Hierbei zeigte sich eine gleichwertige Reduktion des Schmerzscores und eine vergleichbare Anschlagzeit.

Im PICHFORK-Trial (Pain in Children Fentanyl or Ketamine) wurde randomisiert und doppelt verblindet die Effektivität einer intranasalen Schmerztherapie mit Ketamin und Fentanyl verglichen, wobei sich die Patientendemographie nur wenig von der unserer Studie unterschied. Anders als in unserem Protokoll hatten die Kollegen jedoch eine subhypnotische Dosierung von 1 – 1,5 mg/kg KG Ketamin-Razemat verwandt. In dieser Studie wurde bei den mit Ketamin behandelten Patienten ein hoher Anteil an Medikamentennebenwirkungen beschrieben, wobei es sich vor allem um Schwindel und Schläfrigkeit im Sinne einer Dysphorie handelte. Bezogen auf die analgetische Qualität wiesen die beiden Behandlungsarme dabei eine ähnliche Reduktion des Schmerzniveaus gemessen anhand der VAS auf (Graudins et al. 2015). Limitierend ist jedoch darauf zu verweisen, dass im Rahmen des Studienprotokolls des PICHFORK-Trials eine routinemäßige Ko-Administration mit Ibuprofen erfolgte, sodass die alleinige Wirkung intranasaler Analgesie nur eingeschränkt beurteilbar war. In unserer Studie haben wir eine deutlich höhere Dosierung von 4 mg/kg KG Esketamin gewählt und die beschriebenen sedierenden und psychomimetischen Effekte zugunsten des höherwertigem Behandlungsziel einer effektiven Analgesie bei starken Schmerzzuständen in Kauf genommen.

Die Gruppe um Reynolds et al. (2017) nutzte einen ähnlichen Ansatz wie im PICHFORK–Trial. Sie randomisierte 82 Kinder mit traumatisch bedingtem Extremitätenschmerz in zwei Studienarme mit intranasaler Gabe von entweder Ketamin oder Fentanyl. Ziel der Untersuchung war der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit von Ketamin gegenüber Fentanyl. Die Kinder waren im Schnitt etwas älter als in unserer Studienpopulation (4 – 17 Jahre); Säuglinge wurden nicht eingeschlossen, da die Kinder die Schmerzintensität verbalisieren mussten. Konsekutiv war daher auch, anders als bei uns, die vollständige Wachheit (GCS 15) Einschlusskriterium. Die Medikamentendosierungen wurden auch in dieser Untersuchung niedriger gewählt (Ketamin 1 mg/kg KG, Fentanyl 1,5 µg/kg KG). Einschränkend ist zu erwähnen, dass auch in dieser Untersuchung eine routinemäßige Ko-Applikation von Ibuprofen bzw. Paracetamol erfolgte. Im Ergebnis zeigten sich keine relevanten Unterschiede in der Höhe des Abfalls der Schmerzskalen in beiden Studienarmen. Die Studienautoren verweisen auf eine gewisse Häufung an unerwünschten Wirkungen in der Ketamingruppe, wobei es sich auch hier um Schwindel und Schläfrigkeit handelte.

Interventionen aufgrund schwerwiegender Ereignisse waren nicht erforderlich. Das eigentliche Studienziel, der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit von Ketamin gegenüber Fentanyl, sehen die Autoren auch in ihrer Studie nicht erreicht und fordern aufgrund der zu geringen Kohortengröße größer angelegte Folgeuntersuchungen.

Diesen Ansatz verfolgte kurz darauf die PRIME-Studie in der Gruppe um Frey et al. (2019). Erneut wurde in einer doppelt-verblindeten Studie die Nicht-Unterlegenheit von intranasalem Ketamin gegen Fentanyl getestet. Auch hierbei wurden Kinder mit Extremitätenschmerz traumatischer Genese eingeschlossen. Unter Beachtung der Limitationen der vorgenannten Studien wurde versucht, durch strengere Patientenauswahl und ein verbessertes Studienprotokoll noch exakter den eigentlichen Zielparameter zu untersuchen. Dies induzierte, die Patientenpopulation auf Kinder zwischen 8 und 17 Jahren festzulegen, um die Nutzung einer einzigen Schmerzskala, hier der visuellen Analogskala (VAS) zu ermöglichen. Weiterhin wurde ein intensiviertes Dosisregime angewandt, wobei Ketamin mit 1,5 mg/kg und Fentanyl mit 2 µg/kg dosiert wurde. Auf Basis der Ergebnisse des PICHFORK–Trials und in Kenntnis der geringstmöglichen Unterscheidungsqualität in einer visuellen Analogskala für Kinder wurden die Größe des Patientenkollektivs festgelegt und konsekutiv 85 Patienten eingeschlossen. 43 Kinder wurden in die Ketamin- und 42 in die Fentanylgruppe randomisiert. Der primäre Outcome-Parameter war die Schmerzskala (bzw. deren Abfall) 30 Minuten nach Therapiebeginn. Es zeigte sich für diesen, aber auch alle anderen Messzeiträume (15 – 30 – 60 Minuten) kein signifikanter Unterschied im Ausmaß des Abfalls der Schmerzskala. Damit konnte eine Nicht-Unterlegenheit für intranasales Ketamin gegenüber Fentanyl nachgewiesen werden. Der in der PRIME – Studie wie auch in unserer Untersuchung erhobene Michigan-Sedation-Score zur Quantifizierung des Sedierungsgrades erreichte in beiden Gruppen nie mehr als zwei, was einer mäßigen Sedierung als Nebeneffekt entspricht. Ein tendenzielles Übergewicht lag dabei auch hier auf Ketamin. Analog zu unseren Erhebungen und den weiteren genannten Untersuchungen fielen auch in dieser Studie keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auf. Die Rate an leichten Nebenwirkungen, die allesamt vorübergehend waren und zumeist zeitnah nach Applikation auftraten, war vergleichbar und trat mit 75% überwiegend in der Ketamin-Gruppe auf.

Die angeführten Studien bestätigen, obwohl sie z. T. eine andere Zielsetzung verfolgten, unsere Ergebnisse im Bereich der Akutschmerztherapie in Bezug auf die gewählten Substanzen sowie auf deren Dosierung und auf die erzielten Ergebnisse. Die qualitativ sehr

hochwertige PRIME–Studie zeigt jedoch aufgrund ihres strikten Studienprotokolls mit Fokus auf Nicht-Überlegenheit auch entsprechende Limitationen auf. Die Verwendung von nur einer einzigen Schmerzskala, in diesem Falle der VAS, führt zur Eingrenzung des Studienkollektives auf Schulkinder ab acht Jahren. Damit ist ein wichtiger Teil des pädiatrischen Patientenkollektivs, der auch gemäß aktueller Literatur (Correll et al. 2014) am häufigsten von einer nicht-suffizienten Schmerztherapie betroffen ist, ausgeblendet. Da wir in unserer Studie die insgesamt drei verwendeten, altersadäquaten Schmerzskalen einzeln betrachteten, wird der Effekt der Überschätzung des Schmerzniveaus relativierbar. Natürlich sahen auch wir die Probleme insbesondere im Bereich der Umrechnung bzw. Übertragung des Faces Pain Scale-Revised (FPS-R), also aus einer sechsstufigen Skala hin zu einer elfstufigen wie der der Numerischen Rangskala (NRS). Trotzdem sehen wir in unserer Studie einen relevanten Vorteil, die Gesamtheit der Patienten eines Kinderkrankenhauses eingeschlossen zu haben. Auch war zur Zielerreichung bei uns, ähnlich der PRIME-Studie, keine supplementäre Therapie mit Nicht-Opiaten vorgeschrieben oder erforderlich, was wir in erster Linie auf unser eher intensives Dosiskonzept zurückführen, wobei wir uns hier in den Ergebnissen von Frey et al. (2019) bestätigt sehen. Die erlaubte Kombination einzelner Substanzen hat nach unserer Auffassung weiter zu dieser Zielerreichung beigetragen.

Ein auffälliger Unterschied besteht in der Verwendung des Ketamin-Razemats in den US-amerikanischen Studien. Möglicherweise ist hier der Grund für die häufigeren Nebenwirkungen, insbesondere Schwindel und Verwirrtheit, zu finden. Unser höherer Dosiseinsatz von 4,0 mg/kg hat möglicherweise über die schnellere Erreichung eines hohen Plasmaspiegels ein Übriges dazu beigetragen, diese Nebenwirkungsinzidenz gering zu halten.

Es lässt sich abschließend festhalten, dass wir die Studienziele im Bereich der akuten Schmerztherapie erreicht haben. Neben einer signifikanten Reduktion der jeweiligen Schmerzskalen war auch eine hohe Verlässlichkeit der intranasalen Therapie gegeben, sodass nur in drei Fällen subtherapeutische Ergebnisse auffielen. Diese konnten zudem zumeist mit einer intranasalen Repetitionsgabe behandelt werden. Fast ausschließlich wurden Kinder mit Frakturen behandelt (32 von 34 Anwendungen). Die beiden anderen Behandlungen betrafen die Akutversorgung von Kindern mit thermischen Verletzungen. Das am häufigste gewählte Medikament für die Akutschmerztherapie war Fentanyl. Es zeigte sich, dass die intranasale Applikation von Fentanyl zu einer raschen und suffizienten Analgesie führte. Unsere Ergebnisse decken sich mit der vorhandenen Studienlage (Regan et al. 2013).

### 4.1.2 Dringliche prozedurale Sedierung

In der Behandlungsgruppe dringliche prozedurale Analgosedierung war die intranasale Therapie in einem weiten Spektrum an Indikationen gut nutzbar. Es konnte bei überwiegend mäßig bis kaum sedierten Patienten eine suffiziente Durchführung der notwendigen Maßnahme, basierend auf der gemessenen Reaktivitätsskala nach Chiaretti, wie oben erwähnt, erzielt werden.

Während es in der Auswahl der Medikamente im Rahmen der Akutschmerztherapie eine relative klare Festlegung auf einzelne Substanzen (v. a. Fentanyl) gab, stellte sich in der Gruppe der dringlichen prozeduralen Analgosedierungen ein auf den ersten Blick deutlich heterogeneres Bild (vgl. Tabelle 3-2) dar. In den insgesamt 66 Anwendungen fanden diverse Medikamentenkombinationen Verwendung. Am häufigsten wurde die Kombination aus Esketamin und Midazolam eingesetzt. Die Anzahl der Fälle, in denen die nach Studienprotokoll ebenfalls mögliche orale oder rektale Applikation mit Midazolam durchgeführt wurde, war dabei annähernd vergleichbar der Gruppe mit intranasaler Midazolam-Gabe.

Die häufigsten Interventionen, bei denen eine dringliche Analgosedierung erforderlich war, waren chirurgische Wundversorgungen, also Prozeduren, die in aller Regel schmerzhaft sind und zur Erzielung eines guten Ergebnisses ein ausreichend kooperatives, immobiles Kind erfordern. Hier ist die analgosedative Wirkung des Esketamins explizit erwünscht. Die intranasale Administration von Midazolam und Esketamin war Gegenstand einiger Voruntersuchungen im Bereich der sog. kleinen Chirurgie, aber auch für zahnmedizinische Interventionen. Tsze et al. (2012) haben in einer kleinen Untersuchung mit zwölf eingeschlossenen Patienten zur Wundversorgung jeweils 3 – 6 – 9 mg/kg Ketamin-Razemat intranasal verabreicht und dabei festgestellt, dass nur bei Patienten aus der Gruppe der höchsten Dosierung eine ausreichende Sedierungstiefe erzielbar war. Unser vergleichsweiser hoher Dosisansatz wird durch diese Daten unterstützt. Lane und Schunk (2008) wiederum führten eine retrospektive Untersuchung an 205 pädiatrischen Patienten im Alter von einem Monat bis fünf Jahren durch, die eine intranasale Sedierung mit Midazolam in einer Notaufnahme erhalten hatten. Bei den fast ausschließlich für Wundversorgung notwendigen Sedierungen konnte ein akzeptabler Sedierungsgrad erreicht werden. Nebenwirkungen traten in der allein mit Midazolam behandelten Gruppe nicht auf, wobei das nasale Brennen als gängigste Nebenwirkung des intranasal applizierten, salzsauren Midazolams aufgrund des retrospektiven Charakters der Arbeit nicht zuverlässig nachvollzogen werden konnte. Eine standardisierte Schmerztherapie ist in der Studie nicht beschrieben, und der Verzicht auf die

analgetische Komponente erscheint aus heutiger Sicht fragwürdig. Bei den wenigen Therapieversagern wurde in erster Linie intramuskuläres Ketamin verabreicht, was eine sicher mögliche Variante darstellt, jedoch auch mit Nachteilen verbunden ist. So ist im Vergleich zur INA mit einer verlängerten Latenz bis zum Wirkbeginn zu rechnen, eine zusätzliche Traumatisierung der Kinder durch die intramuskuläre Injektion jedoch zumindest nicht auszuschließen.

Nielsen et al. (2013) haben 50 Kinder im medianen Alter von neun Jahren (0,8 – 17 Jahre) im Rahmen von prozeduralen Analgosedierungen, u. a. bei der Entfernung von (Thorax-) Drainagen, Verbandwechseln bei Verbrennungen, Anlage von i.v.-Zugängen nicht-randomisiert untersucht. Patientenkollektiv und Indikationsspektrum waren ähnlich gelagert, auffällig anders ist in dieser Arbeit u. a. die Tatsache, dass zwölf der Kinder bereits mit einem liegenden zentralvenösen Katheter instrumentiert waren. Begründet wurde dies, da neben der reinen klinischen Wirksamkeit auch pharmakokinetische Fragestellungen im Vordergrund standen. Die Autoren verwendeten zur INA dabei eine speziell zu Studienzwecken hergestellte Mischung aus Sufentanil und Ketamin, jeweils appliziert mit 0,5 µg/kg KG Sufentanil und 0,5 mg/kg KG Ketamin-Razemat. Im Ergebnis zeigte sich eine hohe Akzeptanz bei den Kindern und es kam auch hier zu einem Abfall der Schmerzscores auf akzeptable Werte. Nebenwirkungen fielen auch in dieser Studie nicht auf, und der gemessene Sedierungsgrad war minimal. Die erreichte Bioverfügbarkeit beider Substanzen war geringer als erwartet, wobei die Autoren u. a. die Patientenpositionierung dafür verantwortlich machen. Vorstudien seien mit anästhesierten und in Rückenlage befindlichen Kindern durchgeführt worden, anders als hier, wo diese wach gewesen seien und aufrecht saßen und dabei einen höheren Anteil der Wirksubstanzen verschluckt haben könnten. Das Erreichen der Dosismaxima war bei Sufentanil mit 13,8 min und bei Ketamin nach 8,5 min zügig und ermöglichte einen Maßnahmenbeginn nach 16 Minuten im Median. Wir sahen bei unseren ausschließlich mit Esketamin analgosedierten Kindern (n = 4) eine mediane Zeit von zehn Minuten bis zum (klinisch detektierten) Wirkungsbeginn. Weiterhin stützt die Arbeit die These einer repetitiven intranasalen Gabe nach ca. 15 min bei Nicht-Erreichen eines ausreichenden Sedierungs- und/oder Schmerzgrades.

Verbandwechsel waren mit 20 von 66 Anwendungen die zweitgrößte Gruppe unseres Studienkollektivs. Sie erfolgten in erster Linie bei Kindern mit thermischen Verletzungen. Die Gruppe der brandverletzten Kinder und die für sie notwendige Analgosedierung bei seriellen Verbandwechseln ist in einer Vielzahl von Arbeiten untersucht worden. Die Gruppe

um Borland et al. (2005) hat einen Vergleich zwischen oral appliziertem Morphin und intranasalem Fentanyl durchgeführt und konnten in dieser doppelt verblindeten Studie an 24 Patienten zeigen, dass IN-Fentanyl verglichen zu oral verabreichtem Morphin bei Verbandwechseln gleichwertig ist. Die Kinder waren aufgefordert, retrospektiv ihren größten Schmerz, den sie während der Prozedur erlebt hatten, zu quantifizieren. Zudem wurde sekundär die Zeit bis zur Wiederherstellung der normalen Aktivität erhoben, die zwar in der IN-Fentanyl-Gruppe im Trend länger war, jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied zeigte. Nebenwirkungen wie Abfälle der Sauerstoffsättigung fielen nicht auf. Die Kollegen empfehlen daher die Verwendung für diese Indikation, ggf. kombiniert mit einer Basismedikation aus oralem Morphin. Problematisch hinsichtlich der Beurteilung der Effektivität ist in jener Studie das Fehlen eines Ausgangsschmerzniveaus, sodass bei einem maximal angegebenen Schmerzniveau von 3,5 Unsicherheit über die tatsächliche Wirkstärke besteht.
Wir konnten in unserer Untersuchung feststellen, dass Prozeduren, die in erster Linie schmerzhaft sind und bei denen die Kinder im Allgemeinen kooperativ sind, gut mit IN-Fentanyl versorgt werden können. Die Kinder waren regelhaft wach (UMSS-Grade 0 – 1) und die Prozeduren konnten schmerzfrei und ohne abwehrende Bewegungen durchgeführt werden. Besonders ängstliche Kinder schienen eher von der Verwendung von Esketamin zu profitieren.

Eine systematische Übersicht von Poonai et al. (2017) listet sieben randomisierte Studien auf, die insgesamt 264 Kinder von 0 bis 14 Jahren für prozedurale Analgosedierungen unter Nutzung von intranasalem Ketamin eingeschlossen haben. Die Studien weisen in der Summe eine große Heterogenität in Dosierung, Applikationsart und der möglichen Ko-Administration von Midazolam auf. Indikationen für die prozeduralen Analgosedierungen lagen in Zahneingriffen, Wundversorgungen und Magenspiegelungen. Zielparameter für die Übersichtsarbeit war gleichlautend zu unserem Ansatz die Effektivität der Analgosedierung. Weiterhin wurden Zeitraum bis Wirkbeginn, Wirkdauer und Anwendungskomfort extrahiert.

Das Auftreten von Nebenwirkungen wurde ebenfalls untersucht. Es zeigte sich in sechs der sieben Studien eine adäquate Sedierungstiefe und bezogen auf die Gesamtheit der Patienten waren 85% als mit IN-Ketamin ausreichend sediert beschrieben, sodass die Prozedur möglich war. Vier der Studien formulierten Vorteile für die intranasale Gabe, wobei die einzelnen Kontrollgruppen stark differierten. Die anderen Studien sahen eher neutrale

Ergebnisse. Die Besonderheit für die Autoren liegt hierbei in der bereits zitierten Arbeit von Tsze et al. (2008), in der hohe Dosierungen für Ketamin (hier 9 mg/kg KG) favorisiert wurden. Die Ko-Administration von Midazolam wurde in zwei der Untersuchungen genutzt und als günstige Kombination beschrieben.

Der Wirkeintritt der Sedierung wurde in fünf Studien beschrieben und lag im Median zwischen 3,6 und 11 Minuten, was vergleichbar zu unseren Daten einerseits in der Esketamin-Monotherapie und andererseits in der Ko-Administration mit Midazolam liegt. Zwei der Studien nutzten validierte Schmerzskalen und konnten bei ihren Prozeduren feststellen, dass intranasales Ketamin eine adäquate Analgesie garantiert.

Nebenwirkungen wurden in sechs der Studien beschrieben und betrafen vor allem Übelkeit und Erbrechen, wobei dies ein Ausmaß von 10% der Patienten erreichte. Dies lag auch deutlich über unseren Ergebnissen. Einmal wurde eine gestörte Aufwachreaktion beschrieben, wobei das nicht valide quantifiziert wurde. Nur eine einzige Studie zeigte kurzzeitige und selbstlimitierende Abfälle der Sauerstoffsättigung.

Auffällig erscheint, dass in keiner der Studien eine Rescue-Therapie Erwähnung fand, was bei dem großen und heterogenem Studienkollektiv zu erwarten gewesen wäre. Die Autoren fordern hier zurecht, dies in Folgestudien aufzunehmen und auszuwerten. In der Zusammenschau konnten die Autoren einige interessante Aspekte herausarbeiten, die teilweise im Gleichklang, teilweise auch entgegengesetzt zu unseren Studienergebnissen stehen. Die Studien liefern eine breite Streuung zum Wirkbeginn der intranasalen Analgosedierung mit Ketamin. Dies basiert u. a. darauf, dass dieser Zeitpunkt unterschiedlich definiert war. Die längste Dauer lag dabei bei elf Minuten. Nur die kleine Studienkohorte von drei Patienten bei Tsze et al. (2012) lieferte wiederum Daten zur Dauer der Sedierung. Die Patienten, die mit 9 mg/kg KG IN-Ketamin behandelt wurden, dies annähernd äquivalent zu den von uns gewählten 4 mg/kg KG Esketamin, waren für 42 bis 69 Minuten sediert.

Die Ko-Administration von Benzodiazepinen, hier Midazolam, fand besondere Aufmerksamkeit und wurde durch die Autoren in erster Linie auf Basis großer Metaanalysen bewertet. Die relative klare Aussage, dass Benzodiazepine in Ko-Administration mit IN-Ketamin nicht zu einer Vermeidung von gestörten Aufwachreaktionen (sog. Emergence delir) führen, gleichwohl aber eine Risikoerhöhung für Atemwegskomplikationen bieten,

konnten wir auf Basis unserer Daten nicht nachvollziehen. Zudem räumen die Autoren ein, dass die Häufigkeit von gestörten Aufwachreaktionen um den Faktor drei über denen von großen Vorstudien für die intravenöse Analgosedierung mit Ketamin liegen. Dass es über die vorgenannten Nebenwirkungen nicht zu relevanten Atemwegsnebenwirkungen gekommen ist, steht dabei im Einklang zu den Erfahrungen mit der intravenösen Ketamin-Therapie und untermauert zudem unsere Studienergebnisse, dass intranasales Esketamin eine sichere Therapieform darstellt.

Die Tatsache, dass nur drei Studien explizit die Verwendung eines Mucosal Atomization Devices (MAD) zur Feinzerstäubung angeben, lässt die Gefahr vermuten, dass es bei Nutzung einfacher Spritzen bereits vor Überschreitung der sonst als Dosislimitation regelhaft angegebenen 0,5 – 1,0 ml Wirksubstanz zu einem Verschlucken derselben kommt. Dies impliziert die Gefahr, dass hiermit die gastrale bzw. intestinale Resorption in den Vordergrund tritt, was konsekutiv die aufgenommene Dosis bzw. die Anschlagsdauer und Wirkstärke beeinflusst. Auch wenn die Applikation via Nasentropfen beschrieben ist, sollte heutzutage die Verwendung eines MAD, wie wir es in unserer Studie vorgegeben hatten, zur besseren Wirkstoffaufnahme Standard sein. Nasentropfen werden in einer der Quellstudien auch als schlechter toleriert beschrieben. Obgleich in dieser Übersichtsarbeit Sedierungen und deren Qualität im Vordergrund standen, beschreiben die Autoren die von manchen dieser Studien gefundene gute analgetische Potenz von intranasal verabreichtem Ketamin als deutlichen Vorteil in der Verwendung dieser Substanz (Poonai et al. 2017).

Diese Einschätzung können wir gerade für schmerzhafte Prozeduren uneingeschränkt teilen. Die Verwendung von intranasalem Fentanyl für prozedurale Analgesie ohne Sedierungsbedarf war ebenfalls Ziel von Untersuchungen, beispielhaft Fenster et al. (2018), und erfolgte im Rahmen einer randomisierten Vergleichsstudie mit intravenös appliziertem Morphin bei Inzisionen von Hautabszessen. Diese Studie nimmt, trotz mehrerer Limitationen, eine Vielzahl von Aspekten auf, die auch bei uns auffällig waren und zeigt sich aufgrund ihres Studiendesigns in einer Mittelstellung zwischen unser beiden Indikationsarmen, der Akutschmerztherapie und der dringlichen prozeduralen Analgosedierung. Die Kollegen nutzen als primären Outcomeparameter den Observational Scale of Behavioral Distress-Revised (kurz: OSBD-R), eine für Kinder und junge Erwachsene zwischen zwei und 20 Jahren validierten Beobachtungsskala mit acht operationalisierten Verhaltensmustern, vergesellschaftet mit Schmerz und Angst (Jay et al. 1983). Das jeweilige Summenergebnis ist prozedurspezifisch, da abhängig von der Anzahl

der notwendigen Behandlungsschritte, sodass zur Vergleichbarkeit der Ergebnisse in dieser Studie als Prozedur die Inzision eines Hautabszesses ausgewählt wurde. Die Patienten erhielten 2 µg/kg KG Fentanyl intranasal oder 0,1 mg/kg KG Morphin i.v. Das insgesamt kleine Patientenkollektiv von 20 Patienten zeigte, basierend auf dem OSBD-R, eine Überlegenheit von intranasalem Fentanyl, bezogen auf die Gesamtprozedur, und eine Nicht-Unterlegenheit gegenüber Morphin in Bezug auf die Analgesie nach Prozedurende und vor Prozedurbeginn. Nebenwirkungen traten nur bei einer mit i.v. Morphin behandelten Patientin auf, die in Bauchlage bis zu einer SpO2 von 84% entsättigte, was allein nach taktiler Stimulation sistierte. In der Fentanylgruppe war derartiges nicht zu erkennen. Dies und die Summe der weiteren Ergebnisse lässt die Autoren folgern, dass Fentanyl gegenüber Morphin nicht nur gleichwertig, sondern diesem bei prozeduraler Analgesie überlegen sein könnte.

Die Arbeit von Fenster et al. (2018) weist einige Auffälligkeiten auf, die unsere Studienergebnisse stützen und dabei mitunter die bestehende Unschärfe zwischen prozeduraler Analgosedierung und Akutschmerztherapie aufzeigen. Es erfolgte eine flankierende Schmerzquantifizierung prä- und postinterventionell, wobei dies für das gesamte Patientenkollektiv, das zwischen 5 und 17 Jahren alt war, unter Nutzung des FPS-R durchgeführt wurde. Interessanterweise lag der Ausgangswert der Schmerzskala bei der IN-Gruppe mit sechs höher als in der i.v.-Behandlungsgruppe, die einen initialen Wert von vier aufwies, was jedoch nicht signifikant war. Nach Gabe des Analgetikums erfolgte eine weitere Selbsteinschätzung, die jetzt einen Wert von zwei für IN und weiterhin vier für Morphin anzeigte, was für IN-Fentanyl exakt dessen entspricht, was wir im Bereich der Akutschmerztherapie gesehen haben. Noch auffälliger und zudem auch statistisch signifikant ist das Ergebnis direkt postinterventionell, wobei die IN-behandelten Patienten einen moderaten Anstieg auf vier aufweisen, während die bei i.v. Morphin bei maximalen zehn Punkten liegt, was verwundert, aber u. a. möglicherweise auf der Anschlagskinetik von Morphin und der Dosislimitation auf 8 mg Morphin begründet liegen könnte. Nach weiteren zehn Minuten sind die Werte wieder normalisiert, zeigen aber dennoch Vorteile für IN-Fentanyl. Insgesamt erweist sich intranasales Fentanyl nach Meinung der Autoren als sinnvolle Option für schmerzhafte Prozeduren, die nur eine geringe Sedierungskomponente benötigen, was unterstützt, dass auch bei uns 11 von 66 Analgosedierungen mit einer Fentanyl-Monotherapie durchgeführt worden sind.

Die Gruppe um Tsze et al. (2016) widmete sich im Rahmen einer weiteren Arbeit in einer randomisierten Studie bei prozeduraler Sedierung mit Midazolam der Suche nach dem

optimalen Applikationsvolumen und untersuchte dies mit der auch von uns verwendeten Konzentration von 5 mg/ml. Es wurden drei Studienarme gebildet, bei denen jeweils 0,2 ml, 0,5 ml und 1,0 ml je Nasenloch appliziert wurden. Kinder im Alter von einem bis sieben Jahren, die eine Notaufnahme zur Wundversorgung bei einfachen Verletzungen aufsuchten, wurden eingeschlossen. Neben einer lokalen Betäubung mit Xylocain-Gel erfolgte die Sedierung mit entsprechenden Volumina an Midazolam, wobei die adäquate Zieldosierung gewichtsadaptiert bei üblichen 0,5 mg/kg KG lag und beide Nasenlöcher im Wechsel genutzt wurden, unter Einhaltung einer Pause von zehn Sekunden in der Verwendung des gleichen Nasenlochs. 99 Kinder eingeschlossen, ergab sich im Ergebnis zwar ein statistisch signifikanter Unterschied in der Zeit bis zum Erreichen des UMSS (University of Michigan Sedation Scale, s.o.) Grad eins, einer minimalen Sedierung. Die Subgruppenanalyse zeigte eine gewisse Präferenz für die Verwendung von 0,5 ml Einzelvolumen je Nasenloch, wobei das Erreichen eines UMSS Grad eins hier in 0,9 min eher gelang als bei Verwendung von 1,0 ml je Nasenloch, was jedoch klinisch unbedeutend erscheint. Generell zeigten sich auch für alle sekundären Outcomeparameter wie Zeit bis zum Maßnahmenbeginn oder dem Diskomfort der Patienten während der Maßnahme keine relevanten Unterschiede. Die Studie unterstreicht jedoch eine bereits bei der Konzeption unserer Untersuchung gängige Praxis, bis zu 1 ml Volumen als Einzeldosis eines Medikamentes je Nasenloch zu applizieren. Sofern das gesamte zu applizierende Volumen kleiner als 1,0 ml liegt, wird vermutet, dass eine Aufteilung der Gabe auf beide Nasenlöcher vorteilhaft sein könnte, u. a. aufgrund Ausnutzens der kompletten Resorptionsfläche. Der vermutete Vorteil kleinerer Dosen von 0,2 oder 0,3 ml, das Vermeiden von Verschlucken der Wirksubstanz, bestätigte sich nicht. Die Befragung der Anwender über die Benutzerfreundlichkeit zeigte wenig überraschend auf, dass die Aufteilung auf kleinere Einzelvolumina für die Anwender wesentlich unpraktischer ist als die von 0,5 ml oder mehr.

Abschließend lässt sich auch für die Gruppe der dringlichen prozeduralen Analgosedierung feststellen, dass die von uns definierten Studienziele erreicht werden konnten. Es konnte eine ausreichende Sedierung erzielt werden, zu tiefe Sedierungen (definiert als UMSS > drei) wurden vermieden. Es wurden akzeptable Reaktivitätscores erreicht, zumindest jedoch konnten die Prozeduren ungestört durchgeführt werden.

## 4.2 Diskussion der Methodik

Das von uns ausgewählte Patientenkollektiv entspricht in Größe und Zusammensetzung vergleichbaren Arbeiten zur intranasalen Schmerztherapie bei Kindern bzw. übertrifft diese in der Anzahl der eingeschlossenen Patienten sogar. Zudem umfasst unsere Arbeit das gesamte Altersspektrum. Die Studiendauer, die insgesamt acht Monaten umfasste, macht es unwahrscheinlich, relevante jahreszeitliche Auffälligkeiten in den Indikationen zu überschätzen (z. B. mehr Stürze im Winter, mehr Verbrennungen im Sommer). Die gewählten Ein- und Ausschlusskriterien sind vergleichbar zu denen anderen Untersuchungen, wobei sie mitunter etwas liberaler imponieren als von anderen Arbeitsgruppen definiert, z. B. was den verlangten Bewusstseinsgrad (GCS) anbetrifft. Die von uns gewählten Messparameter bzgl. Schmerz, Reaktivität und Sedierungsgrad sind gängig und finden ubiquitär im klinischen Kontext Verwendung. Die Auswahl der Testsubstanzen und die gewählten Dosierungen basierten auf in der Kinderanästhesiologie und Kindernotfallmedizin gängigen Substanzen, wobei die Kenntnis gewisser Limitationen aus Vorstudien zum Beispiel die großzügigeren Dosisansätze begründeten. Datenerhebung, -erfassung und statistische Mittel erscheinen dem Studienkollektiv angemessen.

## 4.3 Diskussion von Einzelergebnissen

Hierbei möchte ich gesondert Stellung nehmen zu den vier Aspekten

- Therapieversagen
- Verfahrensbedingte, unerwünschte Ereignissen (SAE und AE)
- Einschätzung der betreuenden Kinderanästhesisten
- Einschränkung der intranasalen Therapie

### 4.3.1 Therapieversagen

Wir sahen in unserer Studie insgesamt nur in 5% ein echtes Therapieversagen, definiert als Notwendigkeit für eine Therapiekonversion in eine i.v.-Therapie. Dies erscheint akzeptabel, v. a. unter der Vorstellung der häufig schwierigen Anlage eines i.v.-Zugangs mit der zusätzlichen Traumatisierung für das Kind. Zudem konnte in diesen Fällen deutlich stress- und schmerzärmer ein i.v. -Zugang etabliert werden, sodass die intranasale Gabe, auch wenn sie allein nicht suffizient war, so doch zumindest für die weitere Versorgung eine relevante Erleichterung darstellte.

Der Wirkeintritt für die intranasale Medikamentenapplikation war im Allgemeinen sehr zügig, im Median trat nach fünf Minuten eine suffiziente Wirkung ein. Jedoch zeigte sich eine große Varianz, sodass in manchen Fällen bis zu 15 Minuten bis zu einer suffizienten

Wirkung verstrichen. Insgesamt gibt es nur wenig Indikationen, die das Abwarten einer solchen Zeitperiode nicht rechtfertigen, insbesondere dann nicht, wenn es sich um elektive oder semielektive Maßnahmen, wie z. B. im Rahmen einer dringlichen prozeduralen Analgosedierung für einen Verbandwechsel handelt. Zudem muss auch immer die Anlagedauer eines i.v.-Zugangs mit ins Kalkül gezogen werden, so wie die Gefahr, im Rahmen von Fehlpunktionen das Kind weiter zu traumatisieren und damit die gesamte Prozedur zu verlängern. Einschränkend bleibt zu erwähnen, dass die INA bzgl. des Wirkeintritts, anders als bei einer intravenösen Injektion, nicht im gleichen Maße kalkulierbar ist. Es bleibt daher also im Ermessen des einzelnen Behandlers, die entsprechende Wartezeit abzuwarten.

### 4.3.2 Verfahrensbedingte unerwünschte Ereignisse

Diese Gruppe der Arzneimittel-assoziierten Nebenwirkungen ist wie oben genannt in die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SAE) und die unerwünschten Ereignisse (AE) unterteilt.

In unserer Studie traten keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auf, die der o. g. Definition entsprachen und zu einer potenziell vitalen Gefährdung unserer Patienten führten. Diese gänzliche Abwesenheit von SAEs deckt sich mit der von mir bereits umfassend diskutierten Studienlage. Auch die beschriebene Metaanalyse, sowohl für Esketamin als auch für Fentanyl, stützt die These, dass ein Auftreten von SAEs unwahrscheinlich ist.

In unserer Untersuchung fielen einige wenige unerwünschte Ereignisse auf. Es handelte sich dabei um zweimalig nasales Brennen, was einer vergleichsweisen geringen Inzidenz von 5,1% entspricht. Dies steht im Gegensatz zur gängigen Studienlage, die hier ein deutlich relevanteres Problem erkennt (Fantacci et al. 2018). Basierend auf dem stark azidischen pH von 5 erscheint nasales Brennen zwangsläufig. Wir haben in Kenntnis der Problematik bereits a priori Strategien zur Vermeidung bzw. Reduktion dieser Problematik genutzt. Einerseits haben wir bei kombiniertem Einsatz der Medikamente Fentanyl oder Esketamin mit Midazolam in einer Spritze aufgezogen, was einen Verdünnungseffekt mit sich bringt, da der pH-Wert von Esketamin bei 7,5 liegt.

Andererseits litten die Kinder in der Gruppe der Akutschmerztherapie unter starken Schmerzen (medianer Schmerzscore von sechs Punkten), sodass möglicherweise diese Nebenwirkung nicht so stark ins Gewicht fiel. Das gleiche trifft auf den Therapiearm der dringlichen prozeduralen Analgosedierung zu, in dem ebenfalls häufig primär schmerzhafte

Prozeduren durchgeführt wurden (hier in erster Linie Kinder mit thermischen Verletzungen).

Eine weitere in der Literatur empfohlene Möglichkeit zur Reduktion des nasalen Brennens liegt in der Vorgabe von Lidocain-Nasenspray (Chiaretti et al. 2011). Eine randomisierte Studie konnte dies Placebo-kontrolliert nachweisen und sieht neben einem signifikanten Rückgang der Schmerzen bei der Applikation auch als relevant an, dass dadurch die Akzeptanz der INA von Eltern und Kindern steigt. Interessanterweise zeigen die Kinder in der Kontrollgruppe bei alleiniger Midazolam-Gabe, die hier für Zahneingriffe sediert wurden, teilweise Schmerzwerte um durchschnittlich acht auf Basis der Wong-Baker Gesichtsskala (Khalil und Rhaslan, 2020).

Wir sahen als weiteres unerwünschtes Ereignis in zwei Fällen Erbrechen. Das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen wird in der Literatur teilweise auch als SAE gewertet. Unsere Studiendokumentation zeigte hierbei, dass es sich um transiente Ereignisse bei noch nicht bzw. wenig sedierten Kindern handelte, deren Schutzreflexe vollständig erhalten waren. Da es ohne weiteren Interventionsbedarf möglich war, die Behandlung fortzusetzen und die Vitalfunktion stabil blieben, klassifizierten wir diese Nebenwirkungen als AE.

Da jedoch stets Aspirationsgefahr besteht, wenn Patienten kurz nach Analgosedierung erbrechen, bleibt die Erkenntnis, dass eine adäquate Betreuung der Kinder, bestehend aus einem kontinuierlichem Vitaldaten-Monitoring und der stets verfügbaren Interventionsbereitschaft zur invasiven Sicherung der Atemwege, konstitutiv für die Durchführung solcher Therapien sind.

### 4.3.3 Einschätzung der betreuenden Kinderanästhesisten

Die Zustimmungsrate der durchführenden Ärztinnen und Ärzte zur intranasalen Schmerztherapie war durchgehend hoch - sowohl in der binären Auswahlmethode als auch im Likert-Test. Naturgemäß gilt es bei diesen Befragungsformen Limitationen zu beachten, wie unter anderem den Vorwurf des sog. Einwilligungsbias in Bezug auf die Likert-Skala. Das bedeutet, dass es zu wahllosen Zustimmungen, d. h. einer Tendenz zu „Ja-Sagen“ zu der vorgegebenen Antwort kommt (Ray 1983). Generell stehen aber die Antworten, wie sie gegeben waren, in Kongruenz zu den erhobenen primären Ergebnisparametern. Zudem sind auch die Freitextantworten mehrheitlich positiv und stützen diese Bewertung. Die hohe

Nutzung dieser Bewertungsmöglichkeiten und der Freitextantworten sind Hinweise auf eine hohe Durchdringung innerhalb der Abteilung, die auf der kontinuierlichen Schulung basierte.

Diese positive Bewertung erscheint nicht verwunderlich, da die Kollegen aufgrund ihrer langjährigen Berufstätigkeit im Schwerpunkt Kinderanästhesie und Kinderintensivmedizin mit den zugrundeliegenden Problemen, insbesondere der schwierigen Anlage eines intravenösen Zugangs, regelhaft konfrontiert sind. Dies gilt trotz der ausgewiesenen Expertise der Kollegen. Zudem ist z. B. die Induktion einer Allgemeinanästhesie mit volatilen Anästhetika ohne primäres Vorhandensein eines venösen Zugangs bei Kindern gängig und wird bei entsprechender Erfahrung und materieller Ausstattung auch in schwierigen Konstellationen akzeptiert (Eich et al. 2016), sodass es für die Kollegen eine geübte Praxis ist, Sedierungsmaßnahmen ohne einen primär liegenden i.v.-Zugang zu beginnen.

Weiterhin zeigen die Bewertungen keine relevanten Altersunterschiede auf, was schlussendlich die These stützt, dass die intranasale Medikamentengabe für das gesamte pädiatrische Patientenkollektiv eine sinnvolle Therapieform darstellt.
Die negativen Freitextantworten beschreiben in erster Linie bereits an anderer Stelle genannte unerwünschte Arzneimittelwirkungen und sind hierbei dahingehend hilfreich, diese als minderschwere Nebenwirkungen einzuordnen, was wiederum kongruent zu den stabilen Vitalparametern erscheint.

### 4.3.4 Einschränkungen der intranasalen Therapie

Die intranasale Applikation weist Limitationen und Nachteile auf, die zumeist vorbekannt sind und auch von uns im Rahmen unserer Untersuchung gefunden wurden. Anders als bei der intravenösen Gabe von Medikamenten besteht hier immer die Gefahr, dass Wirksubstanz nicht bzw. nur verzögert resorbiert wird. Dies basiert darauf, dass ab Überschreiten der Höchstmengen, die je nach Literaturquelle zwischen 150 µl und 1ml liegen (Hjortkjaer et al. 1999; Tsze et al. 2016), Wirksubstanz verschluckt wird und dann gastral bzw. intestinal in unvorhersehbarer Weise resorbiert wird, was die mitunter stark differierende Zeitdauer bis zum Wirkeintritt erklären mag. Die unterschiedlichen Dosisangaben resultieren u. a. daraus, dass unterschiedliche Applikationsformen (Nasentropfen oder Mukosalvernebler) zum Einsatz kommen.

In unserer Untersuchung zeigte sich eine Spanne von 2 bis 15 Minuten bis zum Wirkeintritt, was sich mit Untersuchungen deckt, die Plasmaspiegelbestimmungen

vorgenommen haben (Nielsen et al. 2014). Auffällig ist hierbei stets die große Streubreite, die sich mit unserer klinischen Bewertung deckt. Die Gruppe um Weber et al. (2004) hat nach intranasaler Administration von Esketamin Plasmaspitzenspiegel im Median nach 18 Minuten gesehen, wobei die Spanne hier bei 13 Minuten lag. Dies ist als Nachteil für IN-Applikationen zu werten, wobei der mediane Wirkbeginn in unserer Untersuchung von fünf Minuten sicher für die klinische Routine akzeptabel erscheint. In unserer Studie zeigte sich darüber hinaus kein relevanter Unterschied zwischen den einzelnen Medikamentenkonstellationen, wobei sich in der Gruppe der Monotherapien ein leichter Vorteil für Fentanyl zeigte.

In 13 % aller Anwendungen waren nasale Repetitionsgaben notwendig, was in Kongruenz zur bestehenden Studienlage steht (Weber et al. 2003). Wir haben in diesem Falle eine Repetitionsgabe mit halber Ausgangsdosis angewendet. Da die Pharmakokinetik bei repetitiven Applikationen zunehmend unübersehbar wird, sind derartige Ansätze streng zu begrenzen, um nicht im Verlauf einen Überhang oder das Auftreten unerwünschter oder gefährlicher unerwünschter Wirkungen zu induzieren. Hier kann jedoch bei einem flexiblen Therapieansatz der Charme der intranasalen Therapie liegen. Sie ermöglicht zunächst eine gewisse Stabilisierung der initial unkontrollierten Schmerzsituation und schafft günstigere Bedingungen, um ohne zusätzliche Traumatisierung einen i.v.-Zugang zu etablieren, der dann eine kontrollierte, titrierende Weiterführung der Analgosedierung ermöglicht.

Ein weiterer Nachteil der INA ist die mit der Volumenlimitierung einhergehende Erfordernis, hochkonzentrierte Lösungen bereitzustellen, was, wie oben beschrieben, für einige Substanzen schwierig ist bzw. die Verwendung anderer Zubereitungen erforderlich machen kann. Unter Verwendung von Mukosalverneblern ist in der Regel ein Dosisvolumen von 0,5 ml – 1 ml je Nasenloch instillierbar, was je nach Gewicht die entsprechende Konzentration des Medikaments erfordert. In unserem Kontext war bei pädiatrischen Patienten hier keine Problematik erkennbar, in der Erwachsenenmedizin können hier größere Schwierigkeiten auftreten. Es liegt auf der Hand, dass die Therapieform INA bei größeren Kindern und Jugendlichen in einem anderen Studienkontext möglicherweise häufiger zu subtherapeutischen Effekten bzw. Therapieversagen aufgrund der Volumen- bzw. Dosisbegrenzung führt. Selbst wenn sämtliche Möglichkeiten der Optimierung wie Aufteilen der Applikation auf beide Nasenlöcher und Nutzung hochpotenter Formulierungen genutzt werden, so wird es ab einem gewissen Körpergewicht zu einer „Deckelung“ der verfügbaren Mengen kommen

müssen. Für die Klientel, für die wir jedoch diese Therapie in erster Linie favorisieren, die kleinen Kinder, bei denen andere Applikationswege als zu schwierig, langwierig oder auch als zu invasiv imponieren, spielt dieses Problem jedoch keine relevante Rolle.

## 4.4 Limitationen der Studie

Unsere Studie weist aufgrund ihres Charakters und der ihr zugrundliegenden Zielrichtung mehrere Limitationen auf.

Zunächst handelt es sich um eine Beobachtungsstudie, wobei der durchführende Kinderanästhesist gleichsam für die Bewertung der Maßnahme zuständig war. Dies stellt im Vergleich zu einer Studienkonzeption mit unabhängigem Beobachter einen Nachteil da. Zudem lag die Arzneimittelauswahl ebenfalls in seiner Hand, wobei die Regelungen der SOP mit ihrem Indikationskatalog Beachtung finden mussten und Regelungen für den Fall eines primären Therapieversagen getroffen waren. Eine Verzerrung besteht darin, dass möglicherweise einzelne Anwender stets die von ihnen bevorzugte Medikamentenauswahl verwendet haben. Die parallele Betreuung des Kindes und Bestimmung der einzelnen Scores mag die Datenqualität beeinflusst haben, wobei die Assistenz durch entsprechend geschulte Pflegekräfte die ärztlichen Kolleginnen und Kollegen entlastet hat.

Unsere Studie war explizit keine randomisierte Studie, die dem Vergleich der Überlegenheit oder Nicht-Überlegenheit einer einzelnen Testsubstanz gegenüber der jeweils anderen diente. Dafür bestanden bezogen auf die Anzahl der eingeschlossenen Patienten zu viele mögliche Medikamentenkombinationen.

Wir verzichteten auf eine Kontrollgruppe, die entweder Placebo-kontrolliert oder mit einem anderen Therapieverfahren, z. B. der standardisierten Therapie, aller Wahrscheinlichkeit also intravenös versorgt worden wäre. Eine Placebo-Kontrolle erschien uns aus ethischen Aspekten nicht verantwortbar und hätte auf Basis des aktuellen Wissenstands keinen zusätzlichen Erkenntnisgewinn bedeutet.

Ein Vergleich mit einer intravenösen Therapie hätte zwar einerseits tatsächlich der Beantwortung der Frage gedient, ob der Gesamtprozess mit Anlage eines intravenösen Zugangs der möglicherweisen schnelleren Anschlagszeit einer i.v.-Gabe wiederum ihren Vorteil geraubt hätte. Jedoch wäre diese zusätzliche Traumatisierung der Kinder mit einer möglicherweise relevanten Verzerrung der konsekutiven Schmerzbewertung einhergegangen.

Unsere Arbeit diente der Evaluation einer neu eingeführten SOP und der Gesamtschau, ob dieses Therapieinstrument im Umfeld eines Kinderkrankenhauses mit einer Vielzahl an Behandlungsanlässen funktioniert. Unter dieser Perspektive erscheint die Inkaufnahme der beschriebenen Limitationen für uns akzeptabel.

## 4.5 Abschließende Beurteilung

Unsere Untersuchung zeigte, dass die intranasale Applikation Analgetika und Sedativa gemäß der vorliegenden SOP in den ausgewählten Indikationen, den möglichen Medikamentenkombinationen und den von uns gewählten Dosisansätzen praktikabel, effektiv und sicher ist.

Die Behandlungsziele konnten in den meisten Fällen erreicht werden. Bei nicht-ausreichender bzw. subtherapeutischer Wirkung war die vorgegebene intranasale Rescue-Medikation nützlich und in der Regel ausreichend.

Es traten keine schwerwiegenden unerwünschten Nebenwirkungen auf, insbesondere sahen wir keine Beeinträchtigung von Atmung und Kreislauf. Wenige unerwünschte Wirkungen betrafen vor allem Übelkeit und Erbrechen, wie es häufig auch nach i.v.-Therapie auftritt, sowie nasales Brennen bei der INA von Midazolam. Hier können gezielte Maßnahmen zu einer weiteren Reduktion dieser Nebenwirkungen beitragen.

Die intranasale Medikamentenapplikation von Fentanyl, Midazolam und Esketamin ist somit eine praktikable, effektive und sichere Alternative bei Kindern ohne (primär) vorhandenen intravenösen Zugang.

# 5 Zusammenfassung

Kinder benötigen bei Verletzungen oder bei dringlichen Interventionen eine suffiziente Analgesie oder Analgosedierung, die ihnen jedoch nicht selten vorenthalten wird. Dies resultiert nicht zuletzt aus technischen Herausforderungen, wie der erschwerten und ggf. traumatisierenden Anlage eines Venenzugangs. Die intranasale Applikation (INA) stellt hierbei eine mögliche Alternative dar.

Wir führten von 2012 bis 2013 über acht Monate eine prospektive Beobachtungsstudie im Rahmen der Einführung einer neu erstellten SOP zur intranasalen Medikamentenapplikation am Kinder- und Jugendkrankenhaus Auf der Bult in Hannover durch. Als Studienmedikamente wählten wir Fentanyl, Midazolam und Esketamin oder Kombinationen aus diesen Medikamenten. Als primäre Erfolgsparameter wählten wir altersadjustierte Schmerz-, Sedierungs- und Reaktivitätsskalen aus. Sekundär erfassten wir unerwünschte Arzneimittelwirkungen und die Bewertungen der Anwender.

Es wurden 100 Kinder im Alter von 0 bis 16 Jahren eingeschlossen, es handelte sich um 58 Jungen und 42 Mädchen mit einem medianen Alter von 5,5 Jahren (Interquartilsabstand +/- 4,1 Jahre). 34 Kinder erhielten eine Akutschmerztherapie, insbesondere bei Frakturen oder Verbrennungen. 66 Kinder wurden für dringliche prozedurale Analgosedierungen eingeschlossen, zumeist bei Verbandwechseln und Wundversorgungen. Der Wirkbeginn der intranasalen Therapie war mit 5 min im Median zügig, zeigte jedoch eine größere Schwankungsbreite (2 – 15 Minuten). Im Rahmen der Akutschmerztherapie reduzierte sich der Schmerzscore im Median signifikant um vier Punkte von 6 auf 2 ($p < 0{,}0001$). Am häufigsten wurde Fentanyl appliziert, gefolgt von Esketamin, zumeist kombiniert mit Midazolam. Im Rahmen der dringlichen Analgosedierung wurde ein akzeptabler Grad an Patientenimmobilität erreicht, verbunden mit nur geringer bis mäßiger Sedierung und ohne Übersedierung. Hierzu erfolgte zumeist die Kombination von Esketamin und Midazolam, teilweise wurde das Midazolam zuvor als orale oder rektale Prämedikation verabreicht. In der gesamten Untersuchung wurden keine schweren unerwünschten Wirkungen mit kardiorespiratorischer Depression berichtet. Als unerwünschte Nebenwirkungen traten jeweils zwei Fälle von nasalem Brennen sowie Übelkeit und Erbrechen auf. Die Anwender beschrieben in über 80% der Antworten die Therapie als effektiv.

Die durchgeführte Studie zeigte, dass die in der SOP aufgeführten Behandlungskonzepte zur intranasalen Analgesie und Analgosedierung praktikabel, effektiv und sicher und in einem breiten Indikationsspektrum anwendbar waren. Die intranasale Applikation stellt somit eine empfehlenswerte Alternative für diese Indikationen bei Kindern ohne venösen Zugang dar.

# 6 Literaturverzeichnis

Abrams R, Morrison JE, Villasenor A, Hencmann D, Da Fonseca M, Mueller W (1993): Safety and effectiveness of intranasal administration of sedative medications (ketamine, midazolam, or sufentanil) for urgent brief pediatric dental procedures. Anesth Prog 40, 63 – 66

Acute Pain Management Guideline Panel (1992): Acute pain management: operative or medical procedures and trauma. Clinical practice guideline AHCPR Publication No. 92-0032

Adams H, Werner C (1997): Vom Razemat zum Eutomer: (S)-Ketamin Renaissance einer Substanz? Anaesthesist 46, 1026 – 1042

Alexander J, Manno, M (2003): Underuse of analgesia in very young pediatric patients with isolated painful injuries. Ann Emerg Med 41, 617 – 622

Andolfatto G, Willman E, Joo D, Miller P, Wong WB, Koehn M, Dobson R, Angus E, Moadebi S (2013): Intranasal ketamine for analgesia in the emergency department: a prospective observational series. Acad Emerg Med 20, 1050 – 1054

Arzneimittelgesetz (1961): Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (AMG) vom 16. Mai 1961, letzte Neufassung vom 24. August 1976, Neubekanntmachung vom 12. Dezember 2005, letzte Änderung durch: Art. 3c G vom 10. Februar 2020, §84 Gefährdungshaftung

Auner B, Marzi, I (2014): Polytrauma des Kindes. Chirurg 85, 451 – 464

Bailey B, Daoust, R., Doyon-Trottier, E, Dauphin-Pierre, S, Gravel, J (2010): Validation and properties of the verbal numeric scale in children with acute pain. Pain 149, 216 – 221

Barrett W, Buxhoeveden M, Dhillon S (2020): Ketamine: a versatile tool for anesthesia and analgesia. Curr Opin Anaesthesiol 33, 633 – 638

Bauer M, Auhuber TC, Kraus R, Rüggeberg J, Wardemann K, Müller P, Taube C, Diemer M, Schuster M (2020): Glossar perioperativer Prozesszeiten und Kennzahlen. Eine gemeinsame Empfehlung von BDA, BDC, VOPM, VOPMÖ, ÖGARI und SFOPM. Anästh Intensivmed 61, 516 – 531

Bhise SB, Yadav AV, Avachat AM, Malayandi R (2008): Bioavailability of nasal dosage forms. Asian J Pharm 2, 201 – 2015

Borland M, Jacobs I, King B, O'Brien D (2007): A randomized controlled trial comparing intranasal fentanyl to intravenous morphine for managing acute pain in children in the emergency department. Ann Emerg Med 49, 335 – 340

Borland ML, Bergesio R, Pascoe EM, Turner S, Woodger S (2005): Intranasal fentanyl is an equivalent analgesic to oral morphine in pediatric burns patients for dressing changes: a randomized double blind crossover study. Burns 31, 831 – 837

Borland ML, Clark LJ, Esson A (2008): Comparative review of the clinical use of intranasal fentanyl versus morphine in a paediatric emergency department. Emerg Med Australas 20, 515 – 520
Korrigierte Version erschienen in Emerg Med Australas 2009, 2, 166 [Dosierungsfehler]
Korrigierte Version erschienen in Emerg Med Australas 2009, 3, 246 [Dosierungsfehler]

Breivik H, Borchgrevink PC, Allen SM, Rosseland LA, Romundstad L, Breivik Hals EK, Kvarstein G, Stubhaug A (2008): Assessment of pain. Br J Anesth 101, 17 – 24

Bricker SRW, McLuckie A, Nightingale DA (1989): Gastric aspirates after trauma in children. Anesthesia 44, 721 – 724

Browne LR, Studnek JR, Shah MI, Brousseau DC, Guse CE, Lerner EB (2016): Prehospital Opioid Administration in the Emergency Care of Injured Children. Prehosp Emerg Care 20, 59 – 65

Büttner W, Finke W (2000): Analysis of behavioral and physiological parameters for the assessment of postoperative analgesic demand in newborns, infants and young children: a comprehensive report on seven consecutive studies. Paediatr Anaesth 10, 303 – 318

Canuso CM, Singh JB, Fedgchin M, Alphs L, Lane R, Lim P, Pinter C, Hough D, Sanacora G, Manji H et al. (2018): Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine for the Rapid Reduction of Symptoms of Depression and Suicidality in Patients at Imminent Risk for Suicide: Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. Am J Psychiatry 175, 620 – 630

Chiaretti A, Barone G, Rigante D, Ruggiero A, Pierri F, Barbi E, Barone G, Riccardi R (2011): Intranasal lidocaine and midazolam for procedural sedation in children. Arch Dis Child 96, 160 – 163

Clausen TG, Hansen PB, Larsen F, Rasmussen SN, Dixon JS, Crevoisier C (1988): Pharmacokinetics of midazolam and alpha-hydroxy-midazolam following rectal and intravenous administration. Br J Clin Pharmacol 25, 457 – 463

Correll DJ, Vlassakov KV, Kissin I (2014): No evidence of real progress in treatment of acute pain, 1993 – 2012; scientometric analysis. J Pain Res 7, 199 – 210

Costantino HR, Illum L, Brandt G, Johnson PH, Quay SC (2007): Intranasal delivery: physicochemical and therapeutic aspects. Int J Pharm 337, 1 – 24

Day LM, Huang R, Okada PJ (2020): Management of Pain After Pediatric Trauma. Pediatr Emerg Care 36, 33 – 37

Deanovic D, Weiss M (2015): Intranasale Medikamentenapplikation im Rettungsdienst bei Kindern. Notfall Rettungsmed 18, 606 – 611

Del Pizzo J, Callahan, JM (2014): Intranasal medications in pediatric emergency medicine. Pediatr Emerg Care 30, 496 – 501

Eich C, Nicolai T, Hammer J, Deitmer T, Schmittenbecher P, Schubert KP, Laschat M, Sittel C, Claßen M, Becke K et al. (2016): Interdisziplinäre Versorgung von Kindern nach Fremdkörperaspiration und Fremdkörperingestion. Laryngorhinotologie 95, 321–331

Eich C, Weiss M, Neuhaus D, Philippi-Höhne C, Landsleitner B, Becke K (2011): Handlungsempfehlung zur intraossären Infusion in der Kinderanästhesie. Anasth Intensivmed 52, 46 – 52

Emons MI, Petzke F, Stamer UM, Meißner W, Koschwitz R, Erlenwein J (2016): Current practice of acute pain management in children-a national follow-up survey in Germany. Paediatr Anaesth 26, 883 – 890

Fachinformation Fentanyl (2019): https://www.ratiopharm.de/assets/products/de/label/Fentanyl-ratiopharm%2050%20Mikrogrammml%20Injektionslosung%20-%203.pdf?pzn =2922577, abgerufen am 15.04.2020

Fachinformation Midazolam (2018): https://www.roche.de>dok>Dormicum-reg-Injektionsloesung-fachinfo-022018, abgerufen am 15.04.2020

Fachinformation Ketanest-S (2019): https://www.pfizermed.de/fileadmin/produktdatenbank/pdf/001435_freigabe.pdf, abgerufen am 15.04.2020

Fantacci C, Fabrizio GC, Ferrara P, Franceschi F, Chiaretti A (2018): Intranasal drug administration for procedural sedation in children admitted to pediatric Emergency Room. Eur Rev Med Pharmacol Sci 22, 217 – 222

Fath, R (2010): Fentanyl als Nasenspray, Dt. Ärzteblatt 107, 203

Fein JA, Zempsky WT, Cravero JP (2012): Relief of pain and anxiety in pediatric patients in emergency medical systems. Pediatrics 130, 1391 – 1405

Fenster DB, Dayan PS, Babineau J, Aponte-Patel L, Tsze DS (2018): Randomized Trial of Intranasal Fentanyl versus Intravenous Morphine for Abscess Incision and Drainage. Pediatr Emerg Care 34, 607 – 612

Fink H, Hellwig R: Schlafstörungen In: Lemmer B, Brune K (Hrsg.): Pharmakotherapie - Klinische Pharmakologie, 14., überarbeitete Auflage, Springer, Heidelberg 2010

Frey TM, Todd AF, Caruso M, Zhang Y, Mittiga MR (2019): Effect of Intranasal Ketamine vs. Fentanyl in Pain Reduction for Extremity Injury in Children. JAMA Pediatr 173, 140 – 146

Friedrichsdorf, S, Eull D, Weidner C, Postier A (2018): A hospital-wide initiative to eliminate or reduce needle pain in children using lean methodology. PAIN Rep 3, e671

Girrbach FF, Bernhard M, Hammer N, Bercker S (2018): Intranasale Medikamentengabe im Rettungsdienst. Notfall Rettungsmed 21, 120 – 128

Graudins A, Meek R, Egerton-Warburton D, Oakley E, Seith R (2015): The PICHFORK (Pain in Children Fentanyl or Ketamine) trial: a randomized controlled trial comparing intranasal ketamine and fentanyl for the relief of moderate to severe pain in children with limb injuries. Ann Emerg Med 65, 248 – 254

Heinrichs W, Baldering HJ, Köhler A (1997): Externe Qualitätssicherung in der Anästhesie. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 32, 361 – 364

Helm M, Hossfeld B, Braun B, Werner D, Peter L, Kulla M (2020): Oligoanalgesia in Patients with an initial Glasgow Coma Scale Score ≥8 in a Physician-staffed Helicopter Emergency Medical Service. Anesth and Analg 130, 176 – 186

Hicks CL, von Baeyer CL, Spafford PA, van Korlaar I, Goodenough B (2001): The Faces Pain Scale–Revised: toward a common metric in pediatric pain measurement. Pain 93, 173 – 183

Holdgate A, Cao A, Lo KM (2010): The implementation of intranasal fentanyl for children in a mixed adult and pediatric emergency department reduces time to analgesic administration. Acad Emerg Med 17, 214 – 217

Hjortjkaer RK, Bechgard E, Gizurarson S, Suzdak C, McDonald P, Greenough RJ (1999): Single- and repeated-dose local toxicity in the nasal cavity of rabbits after intranasal administration of different glycols for formulations containing benzodiazepines. J Pharm Pharmacol 51, 377 – 83

Kennedy RM, Luhmann J, Zempsky WT (2008): Clinical implications of unmanaged needle-insertion pain and distress in children. Pediatrics 122, 130 – 133

Jay SM, Ozolins M, Elliot CH, Caldwell S (1983): Assessment of childrens's distress during painful medical procedures, Health Psychol 2, 133 – 147

Jester I, Hennenberger A, Demirakca S, Waag KL, Rapp HJ (2009): Schmerztherapie – Schwerpunkt Brandverletzungen, Monatsschr Kinderheilkd 157,147 – 154

Jöhr, M: Kinderanästhesie, 9. Auflage, Elsevier Verlag, München 2019

Khalil W, Rhaslan N (2020): The effectiveness of topical lidocaine in relieving pain related to intranasal midazolam sedation: a randomized, placebo-controlled clinical trial. Quintessence Int 51, 162 – 167

Koch P (2008): Off-Label Use in der Kinderheilkunde. Die medizinethische Bewertung der zulassungsüberschreitenden Arzneimitteltherapie unter Berücksichtigung der Meinung der Eltern. Med. Diss. Göttingen 2008

Kramer S, Krebs M, Spies C, Shahab G, Höhne C, Becke K, Eich C, Hoeft A, Wermelt J, Ellerkmann, RK (2018): Drama im Aufwachraum: pädiatrisches Emergence-Delir. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzthe 53, 766 – 776

Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D, Geller F, Geiß HC, von Hippel A, Jaeger U, Johnsen D, Korte W, Menner K et al. (2001): Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. Monatsschrift Kinderheilkd 149, 807 – 818

Lane RD, Schunk JE (2008): Atomized intranasal midazolam use for minor procedures in the pediatric emergency department. Pediatr Emerg Care 24, 300 – 303

Larsen R: Anästhesie. 11. Auflage; Elsevier, München 2018

Likert, R (1932): A technique for the measurement of attitudes. Arch Sci Psychol 22, 5 – 53

Malviya S, Voepel-Lewis T, Tait AR, Merkel S, Tremper K, Naughton N (2002): Depth of sedation in children undergoing computed tomography: validity and reliability of the University of Michigan Sedation Scale (UMSS). Br J Anaesth 88, 241 – 245

Mather L, Mackie J (1983): The incidence of postoperative pain in children. Pain 15, 271 – 282

Moore TJ, Weiss SR, Kaplan S, Blaisdell CJ (2002): Reported adverse drug events in infants and children under 2 years of age. Pediatrics 110, e53

Mudd, S (2011): Intranasal fentanyl for pain management in children: a systematic review of the literature. J Pediatr Health Care 25, 316 – 322

Murphy A, Barrett M, Cronin J, Mccoy S, Larkin P, Brenner M, Wakai A, O'Sullivan R (2013): A qualitative study of the barriers to prehospital management of acute pain in children. Emerg Med J 0, 1 – 6

Nelson R (2003): Decade of pain control and research gets into gear in USA. Lancet 362, 1129

Nielsen BN, Friis SM, Rømsing J, Schmiegelow K, Anderson BJ, Ferreiros N, Labocha S, Henneberg SW (2014): Intranasal sufentanil/ketamine analgesia in children. Paediatr Anaesth 24, 170 – 180

Pires A, Fortuna A, Alves G, Falcão A (2009): Intranasal drug delivery: how, why and what for. J Pharm Sci 12, 288 – 311

Poonai N, Canton K, Ali S, Hendrickx S, Shah A, Miller M, Joubert G, Rieder M, Hartling L (2017): Intranasal ketamine for procedural sedation in children: A systematic review. PLOS ONE 12, e0173253

Powers KS, Nazarian EB, Tapyrik SA, Kohli SM, Yin H, Van Der Jagt EW, Sullivan JS, Rubenstein JS (2005): Bispectral Index as a Guide for Titration of Propofol During Procedural Sedation Among Children. Pediatrics 115, 1666 – 1674

Rakow H, Finke W, Mutze K, Reich A, Reinhold P, Strauß JM (2007): Handlungsempfehlung zur perioperativen Schmerztherapie bei Kindern. Anästh Intensivmed 48, 99 – 103

Ray JR (1983): Reviving the Problem of Acquiescent Response Bias. J Soc Psychol 121, 81 – 96

Regan L, Chapman AR, Celnik A, Lumsden L, Al-Soufi R, McCullough NP (2013): Nose and vein, speed and pain: comparing the use of intranasal diamorphine and intravenous morphine in a Scottish paediatric emergency department. Emerg Med J 30, 49 – 52

Reynolds SL, Bryant KK, Studnek JR, Hogg M, Dunn C, Templin MA, Moore CG, Young JR, Walker KR, Runyon MS (2017): Randomized controlled feasibility trial of intranasal ketamine compared to intranasal fentanyl for analgesia in children with suspected extremity fractures. Acad Emerg Med 24, 1430 – 1440

Rossaint R, Werner C, Zwißler B (Hrsg.): Die Anästhesiologie. 4. Auflage, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg 2019

Saint-Maurice C, Meistelman C, Rey E, Esteve C, de Lauture D, Olive G (1986): The pharmacokinetics of rectal midazolam for premedication in children. Anesthesiology 65, 536 – 538

Saklad M (1941): Grading Of Patients For Surgical Procedures. Anesthesiology, 2 281 – 284

Schmidt AP, Valinetti EA, Bandeira D, Bertacchi MF, Simoes CM, Auler JO jr., (2007): Effects of preanesthetic administration of midazolam, clonidine, or dexmedetomidine on postoperative pain and anxiety in children. Paediatr Anaesth 17, 667 – 674

Schoolman-Anderson K, Lane RD, Schunk JE, Mecham N, Thomas R, Adelgais K (2018): Pediatric emergency department triage-based pain guideline utilizing intranasal fentanyl: Effect of implementation. Am J Emerg Med 36, 1603 – 1607

Shimonovich S, Gigi R, Shapira A, Sarig-Meth T, Nadav D, Rozenek M, Halpern P (2016): Intranasal ketamine for acute traumatic pain in the Emergency Department: a prospective, randomized clinical trial of efficacy and safety. BMC Emerg Med 16, 43

Shirkey HC (1963): Conference of Professional and Scientific Societies, Chicago. Commission on Drug Safety, Chicago, IL, USA, 27.-28.06.1963

Smith I, Kranke P, Murat I, Smith A, O'sullivan G, Søreide E, Spies C (2011): Perioperative fasting in adults and children: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. Eur J Anaesthesiol 28, 556 – 569

Sumpter A, Anderson BJ (2013): Unraveling Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Infants and Children. Curr Anesthesiol Rep 3, 27 – 36

Stork B, Hofmann-Kiefer K (2009): Analgesia as an important component of emergency care. Anaesthesist 58, 639 – 48

Tsze DS, Steele DW, Machan JT, Akhlaghi F, Linakis JG (2012): Intranasal ketamine for procedural sedation in pediatric laceration repair: a preliminary report. Pediatr Emerg Care 28, 767 – 770

Tsze DS, Ieni M, Fenster DB, Babineau J, Kriger J, Bruce L, Dayan PS (2016): Optimal Volume of Administration of Intranasal Midazolam in Children: A Randomized Clinical Trial. Ann Emerg Med 69, 600 – 609

Thomas M, Morrison C, Newton R, Schindler E (2018): Consensus statement on clear fluids fasting for elective pediatric general anesthesia. Paediatr Anaesth 28, 411 – 414

Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung - GCP-V); § 3 Begriffsbestimmungen; https://www.gesetze-im-internet.de/gcp-v/__3.html, abgerufen am 15.04.2020

Von Baeyer CL (2006): Children's self-reports of pain intensity: Scale selection, limitations and interpretation. Pain Res Manage 2006 11, 157 – 162

Wagner J, Hechler T, Hünseler C, Zernikow B In: Zernikow B (Hrsg.): Schmerztherapie bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen, Springer Verlag, Berlin und Heidelberg, 2015

Weber F, Wulf H, Gruber M, Biallas R (2004): S-ketamine and s-norketamine plasma concentrations after nasal and iv administration in anesthetized children. Paediatr Anaesth 14, 983 – 988

Weber F, Wulf H, Saeidi (2003): Premedication with nasal s-ketamine and midazolam provides good conditions for induction of anesthesia in preschool children. Can J Anaesth 50, 470 – 475

Weltärztebund (1948): Deklaration von Genf, verabschiedet von der 2. Generalversammlung des Weltärztebundes, Genf, Schweiz, September 1948, zuletzt revidiert von der 68.

Generalversammlung des Weltärztebundes, Chicago, Vereinigte Staaten von Amerika, Oktober 2017, offizielle und genehmigte deutschsprachige Übersetzung

Whitley DE, Li T, Jones C, Cushman JT, Williams DM, Shah MN (2017): An Assessment of Newly Identified Barriers to and Enablers for Prehospital Pediatric Pain Management. Pediatr Emerg Care 33, 381 – 387

Wilson JE, Pendleton J (1989): Oligoanalgesia in the emergency department. Am J Emerg Med. 7, 620 – 623

Wolfe TR, Braude DA (2010): Intranasal medication delivery for children: a brief review and update. Pediatrics 126, 532 – 537

# 7 Danksagung

Mein erster Dank gilt den Mitarbeitern der Abteilung für Anästhesie, Kinderintensiv- und Notfallmedizin des Kinder- und Jugendkrankenhauses Auf der Bult in Hannover für ihre aktive und langjährige Unterstützung dieser Forschungsarbeit.

Herzlich möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Marcus Nemeth bedanken, dieser hat mir als Betreuer im Rahmen der Untersuchung stets zur Seite gestanden, seine kritischen Anmerkungen zu diesem Manuskript waren mir eine wertvolle Hilfe.

Ein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Christoph Bernhard Eich, einerseits für die Gewährung des Themas, andererseits aber auch für die langjährige und fortwährende Unterstützung in der Erstellung dieser Arbeit.