

Aus der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative  
Intensivmedizin, Campus Benjamin Franklin der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Oral transmukosales Fentanylcitrat zur Schmerzbehandlung bei  
Monotrauma der Extremitäten

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Hans-Joachim von Hartrott

aus Berlin

Datum der Promotion: 05.12.2014

## **Widmung**

„Meistens belehrt uns erst der Verlust über den Wert der Dinge.“

Arthur Schopenhauer 1788-1860

Meiner Frau Anika und meinen Kindern Eilika, Titus, Yorc und Quinn.

1	Abstrakt .....	6
2	Einleitung.....	10
2.1	Mechanismen des akuten Schmerzes .....	10
2.2	Folgen akuter Schmerzen.....	11
2.3	Vergleich innerklinischer und prähospitaler Analgesie.....	12
2.4	Wirkmechanismen gängiger systemischer Analgetika.....	13
2.5	Prähospitale Versorgung akuter Schmerzen .....	14
2.6	Notfallmedizinische Versorgungsstruktur in Berlin.....	16
2.7	Actiq®.....	17
2.8	Herleitung der Fragestellung .....	17
2.9	Haupthypothese.....	18
2.10	Nebenhypothesen.....	19
3	Patienten, Material und Methoden .....	20
3.1	Studienklassifikation .....	20
3.2	Zielparameter.....	20
3.2.1	Primäre Zielparameter .....	20
3.2.2	Sekundäre Zielparameter .....	20
3.3	Genehmigung der Studie.....	21
3.4	Das Studienprotokoll.....	21
3.5	Studienablauf.....	22
3.5.1	Auswahl des Rettungsdienstes.....	22
3.5.2	Schulung des Rettungsdienstpersonals.....	22
3.5.3	Vorbereitung der Studienmedikation.....	23
3.5.4	Ausgabe der Studienmedikation .....	24
3.5.5	Einschluss von Patienten.....	24
3.5.6	Ausschluss von Patienten.....	24

3.5.7	Vorgehen der RA/RS2000 .....	25
3.5.8	Abbruchkriterien aufgrund medizinischer Gründe.....	26
3.5.9	Abbruchkriterien aufgrund formaler Gründe .....	26
3.5.10	Nachbereitung der Studienmedikation.....	27
3.5.11	Definitive Einwilligungserklärung .....	27
3.6	Fallzahlberechnung und statistische Auswertung.....	27
4	Ergebnisse.....	29
4.1	Probanden .....	29
4.2	Charakterisierung des Patientenkollektivs .....	29
4.3	Primäre Endpunkte .....	29
4.3.1	Beurteilung der subjektiven Transportfähigkeit.....	29
4.3.2	Beurteilung der Schmerzintensität .....	30
4.3.3	Notwendigkeit der NAW Nachalarmierung .....	30
4.4	Einsatzzeiten .....	30
4.5	Beurteilung der Vitalparameter und des Patientenkomforts.....	30
4.5.1	Blutdruck.....	31
4.5.2	Herzfrequenz .....	31
4.5.3	Periphere Sauerstoffsättigung .....	32
4.5.4	Atemfrequenz .....	32
4.5.5	Sedierung .....	33
4.5.6	Nausea und Emesis.....	33
4.5.7	Schmerzen im Verlauf .....	34
4.6	Arzneimittelverbrauch .....	35
4.7	Bewertung durch den Rettungsdienst.....	36
5	Diskussion .....	37
5.1	Primäre Endpunkte .....	37
5.1.1	Subjektive Transportfähigkeit und Schmerzintensität .....	37

5.1.2	Notwendigkeit der NAW Nachalarmierung .....	42
5.2	Sekundäre Endpunkte .....	43
5.2.1	Schmerzen im Verlauf .....	43
5.2.2	Patientensicherheit, periphere Sauerstoffsättigung und Atemfrequenz .....	44
5.2.3	Blutdruck und Herzfrequenz .....	45
5.2.4	Sedierung .....	46
5.2.5	Nausea und Emesis.....	48
5.2.6	Bewertung durch den Rettungsdienst.....	49
5.2.7	Matrixverbrauch .....	49
6	Limitationen und Implikationen für weiterführende Studien .....	51
7	Zusammenfassung Fazit .....	52
8	Literatur .....	54
9	Anhang .....	61
9.1	Notaufnahmeninformation .....	61
9.2	Patienteninformation.....	62
9.3	Studienprotokoll.....	66
9.4	Abkürzungsverzeichnis.....	68
9.5	Lebenslauf.....	71
9.6	Eidesstattliche Versicherung .....	72
9.7	Danksagung .....	73

# 1 Abstrakt

## Oral transmukosales Fentanylcitrat (OTFC) zur Schmerzbehandlung bei Monotrauma der Extremitäten

### Hintergrund:

Die prähospitalen Versorgung akuter Schmerzen im Rettungsdienst wird als mangelhaft eingeschätzt. Aufgrund unerwünschter Folgen akuter Schmerzen (bsp. hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos) und aus humanitären Gesichtspunkten heraus sollten Wege gefunden werden, akute Schmerzen auch prähospital zu behandeln. Die bei einfacheren Verletzungen eingesetzten Rettungsassistenten (RA) haben allerdings nur eine eingeschränkte Legitimation zur Medikamentengabe. Das oral transmukosal verabreichbare Fentanylcitrat (OTFC) ist analgetisch potent, benötigt keinen peripheren venösen Zugang, ist schnell wirksam und durch die patientenkontrollierte Applikation relativ sicher. Die Studie sollte untersuchen, ob OTFC durch RA im Rettungsdienst eingesetzt werden kann und ob es analgetisch effektiv und dabei sicher ist.

### Methodik:

Die Studie erfolgte prospektiv, randomisiert, doppelblind und placebokontrolliert. Eingeschlossen wurden volljährige Patienten mit Monotrauma der Extremitäten. Primäre Zielparameter: Beurteilung der subjektiven Transportfähigkeit, Schmerzintensität und Notwendigkeit einer Nachalarmierung. Sekundäre Zielparameter: Erfassung von Vitalparametern und Patientenkomfort. Die Studiendurchführung erfolgte nach einem standardisierten Protokoll und nach standardisierter Einweisung der RA. Bis zur Einlieferung in das Krankenhaus wurden von den Patienten in definierten Intervallen entsprechende Daten erfasst. Zur Gruppenvergleichbarkeit wurde das Gewicht der verbrauchten Arzneimittelmatrix ermittelt und eine Einschätzung des RA zur Wirksamkeit des jeweils eingesetzten Applikators erfragt.

### **Ergebnisse:**

49 vollständige Datensätze konnten dokumentiert werden (26 Verum- und 23 Placebogruppe). Die subjektive Transportfähigkeit war bei Placebo in 48% versus 31% bei Verum gegeben ( $p=0,221$ ). Die durchschnittliche Pain Intensity Difference (PID) vor und nach Lagerung betrug  $-0,17$  SKE für Placebo und für Verum  $-0,12$  SKE ( $p=0,659$ ). Die PID über den gesamten Beobachtungszeitraum lag  $2,0$  SKE (Verum) bzw.  $2,3$  SKE (Placebo) ( $p=0,653$ ). Die Einsatzzeiten waren ohne signifikanten Unterschied ( $p=0,587$ ). Die unerwünschten opioidbedingten Wirkungen waren in beiden Gruppen nicht signifikant verschieden: Sedierung ( $p=0,08$ ), Nausea ( $p=0,928$ ), ebenso der Matrixverbrauch ( $p=0,696$ ) und die Bewertung der Analgesie durch die RA ( $3,5$  vs.  $3$ ,  $p=0,199$ ).

### **Diskussion:**

OTFC ist durch RA in der Praxis gut anwendbar und analgetisch wirksam. In der Studie war diese Wirksamkeit nicht signifikant verschieden von der Wirkung des Placebo. Unter gegebenen Studienbedingungen war OTFC frei von unerwünschten Wirkungen, es sind aber größere Fallzahlen nötig, um die Sicherheit von OTFC im Rettungsdienst belegen zu können. Es ist zu diskutieren, ob die spezifischen (analgetischen) Wirkungen von OTFC durch die unspezifischen Kontextfaktoren in der Rettungssituation maskiert werden. Es ist daher zu schlussfolgern, dass für eine regelhafte Verwendung von OTFC im Rettungsdienst keine Indikation besteht, dass aber die empathische und zeitliche Zuwendung des RA als wichtiger Faktor zum schmerzreduzierten Transport nach Monotrauma gefordert und durch entsprechende Fortbildungsmaßnahmen der RA eingeführt werden sollte.

## **Oral transmucosal Fentanylcitrat (OTFC) for on site analgesia in monotraumatic injuries of the extremities**

### **Background:**

The prehospital care of acute pain by an emergency service is deemed to be insufficient. Due to the undesirable consequences of unrelieved acute pain such as the cardiovascular risk and (unnecessary) suffering, prehospital analgesia options should be evaluated. For legal reasons, in Germany paramedics (PM) do not use opioids. The oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) administered is a potent opioid analgesic, does not require a peripheral venous access, is efficient and because of its patient-controlled application relatively safe. The aim of the study was to evaluate the analgesic effects, practicability and safety of OTFC at the site of accident.

### **Methods:**

The study design was prospective, randomized, double-blind and placebo-controlled. Adult patients were included with monotrauma of the extremities. Primary outcome measures: assessment of subjective transport ability, pain intensity 0-10 NAS and need for physician assistance. Secondary outcome measures: monitoring of vital functions and patient comfort. The study procedure was performed according to a standardized protocol and after standardized instructions of the PM. Until the admission to the hospital appropriate data were collected from the patients at defined intervals. For comparability of the groups, the weight of the consumed drug matrix was determined and the PM assessed the effectiveness of the analgesia in each case.

### **Results:**

49 complete data sets were documented (26 verum and 23 placebo group). The subjective transport ability in placebo was 48 % versus 31% for active treatment ( $p = 0.221$ ). The average Pain Intensity Difference (PID) before and after positioning of the patient was -0.17 for placebo and -0.12 for verum ( $p = 0.659$ ). The PID over the entire observation period was 2 (verum) resp. 2.3 (placebo) ( $p = 0.653$ ). The times of care were not significantly different ( $p = 0.587$ ). The opioid -related adverse effects in both groups were not significantly different: sedation ( $p = 0.08$ ), nausea ( $p = 0.928$ ), as well as the matrix consumption ( $p = 0.696$ ) and the assessment of analgesia by the RA (3.5 vs. 3,  $p = 0.199$ ).



**Discussion:**

OTFC is in practice well applicable by PM and is effective in analgesia. In this study efficacy was not significantly different from the effect of placebo. OTFC was free of adverse effects, but determination of safety cannot be concluded due to the limited number of study subjects. The non-significant difference of OTFC and placebo are attributed to non-specific context factors (patient centered communication and reassurance by study design). It can be concluded that regular use of OTFC in the emergency service is not indicated, but that an empathic care of the PM should be recommended as an important unspecific factor for analgesia. This should be implemented in training curricula of PM.

## 2 Einleitung

### 2.1 Mechanismen des akuten Schmerzes

Akuter Schmerz zeichnet sich in aller Regel aus durch:

- Begrenzung auf den Ort der Schädigung
- Eindeutige Lokalisierbarkeit
- Kurze Dauer
- Sistierung nach Beseitigung der Gewebsschädigung.

Das sensorische Nervensystem empfängt Informationen aus der Umwelt über die Stimulation von peripheren Nervenfasern. Dabei werden die Reize zunächst in elektrische Signale gewandelt (Transduktion) und anschließend über spezifische Nervenfasern geleitet (Transmission). So gelangen sie zunächst zum Rückenmark und schließlich zum Gehirn. Hier erfolgt die Interpretation der Signale über assoziative Bahnen des Frontalhirns durch Verknüpfung mit früheren Erfahrungen und Erkenntnissen (Perzeption).

Die peripheren Nervenfasern (Nozizeptoren) werden durch starke, potentiell schädigende Reize aktiviert. Werden Nozizeptoren durch mechanische, thermische oder chemische Reize stimuliert, erfolgt eine Depolarisation der Zellmembran<sup>[1]</sup>, unter anderem über die Aktivierung membranständiger Na<sup>+</sup> - und Ca<sup>2+</sup> - Ionenkanäle. Der molekulare Mechanismus ist noch ungeklärt. Neuere Untersuchungen zeigen allerdings verschiedene Eigenschaften und Funktionsweisen dieser Ionenkanäle auf<sup>[1, 2]</sup>.

Ein akuter, vorübergehender Schmerzreiz, wie z. B. das kurze Berühren einer heißen Herdplatte, sendet einen elektrischen Impuls an das zentrale Nervensystem und bewirkt das sofortige Zurückziehen der Hand, um größeren Schaden zu verhindern. Kommt es jedoch zu einem Gewebeschaden, in diesem Fall zu einer Verbrennung, so entwickelt sich eine lokale Entzündungsreaktion. Dabei werden aus den geschädigten Zellen z.B. Protonen, Radikale, ATP und Prostaglandine freigesetzt. Aus verletzten Gefäßen werden Kinine angeschwemmt, die enzymatisch in das stark schmerzreizende Bradykinin umgewandelt werden. Es kommt zur Migration von inflammatorischen Zellen wie Leukozyten, Makrophagen und Lymphozyten, die ihrerseits im Entzündungsgebiet Cytokine wie IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  und Entzündungsmediatoren wie Histamin, NGF und

Prostaglandine freisetzen. Aus den peripheren Nervenendigungen werden als Folge neurogener Reflexe im betroffenen Gebiet auch pro-inflammatorische Neuropeptide sezerniert. Diese „inflammatory soup“ führt zu einer über direkten Aktivierung von Ionenkanälen zur Exzitation der Zellmembran und zu einer Senkung der Reizschwelle (Periphere Sensitivierung). Zum anderen werden „schlafende“ Nozizeptoren aktiviert<sup>[3]</sup>. Im Ergebnis kommt es zu einer gesteigerten Schmerzreaktion (Hyperalgesie)<sup>[4, 5]</sup>.

Die vom Nozizeptor empfangenen Impulse werden in das Hinterhorn des Rückenmarks geleitet. Dort wird das elektrische Signal synaptisch auf ein zweites sensorisches Neuron übertragen. Dieses Neuron kann „nozizeptiv spezifisch“, ein „wide-dynamic-range“- oder Interneuron sein. Das nozizeptiv spezifische Neuron leitet hauptsächlich Schmerzimpulse weiter. Das „wide-dynamic-range“-Neuron transferiert Signale von nozizeptiven wie auch von nicht-nozizeptiven Nervenfasern. Die Interneurone wirken entweder exzitatorisch oder inhibitorisch auf eingehende Impulse. Insgesamt kommt es auf Hinterhornebene zu einer konvergenten Verschaltung der Neurone, d.h. die vergleichsweise hohe Anzahl peripherer Nozizeptoren trifft auf eine geringere Anzahl nachgeschalteter Nervenfasern. Dadurch erfolgt eine Projektion mehrerer kleiner rezeptiver Felder auf ein größeres rezeptives Feld. Als wichtige Relaisstationen kommen im Hinterhorn des Rückenmarks noch descendierende supraspinale Neurone hinzu, die den Reiz bei der synaptischen Übertragung im Zusammenspiel mit den anderen Nervenfasern kontextabhängig in vielseitiger Weise modulieren<sup>[6]</sup>. Hierbei spielen unter anderem auch Opiat- und Somatostatinrezeptoren eine Rolle, die dämpfend auf das Membranpotential einwirken und der Hyperalgesie entgegensteuern. Neben elektrophysiologischen und synaptischen Übertragungen lösen Schmerzreize auch strukturelle Veränderungen auf spinaler und supraspinaler Neuronenebene aus, die insbesondere bei der Entstehung von chronischen Schmerzen eine wichtige Rolle spielen. Solche strukturellen Veränderungen sind bei unbehandelten Schmerzen schon binnen Stunden nachweisbar<sup>[7, 8]</sup>.

## **2.2 Folgen akuter Schmerzen**

Schmerzen haben primär eine protektive Funktion für den Organismus. Unter anderem aktivieren sie über segmentale Reflexbahnen Muskelfasern und schützen damit den Körper vor weiterer Schädigung oder sie fördern über ein Schonverhalten des Organismus den Heilungsprozess. Sie können andererseits aber auch als

eigenständiger krankmachender Faktor die Morbidität und Mortalität des Individuums beeinflussen[9]. Beim chronischen Schmerz kann es unabhängig von einer Aktivität der Nozizeptoren zum Schmerzerleben kommen.

Die durch Schmerzen aktivierte Hypothalamus-Hypophysen-Achse führt zu einer vermehrten Ausschüttung kataboler Hormone (ACTH, Cortisol, Glucagon, Katecholamine) und drosselt anabole Hormone (Insulin, Testosteron, Wachstumsfaktoren)<sup>[10]</sup>. Als Folge kommt es zur Hyperglykämie, zu erhöhtem Proteinabbau, negativer Stickstoffbilanz und Immunsuppression. Darüber hinaus ist die Abgabe von Aldosteron und Vasopressin gesteigert und führt zu Natrium- und Wasserretention.

Die Hypophysen-Nebennieren-Achse wird ebenso durch Schmerzreize aktiviert. Als Folge wird aus dem Nebennierenmark Epinephrin freigesetzt welches über Hypertonie, Tachykardie und Steigerung der Herzarbeit zu einem erhöhten myokardialen Sauerstoffverbrauch führt. Dies stellt eine besondere Gefahr für Patienten mit eingeschränkter Koronarreserve dar. Des Weiteren kommt es über die sympathisch induzierte generalisierte Vasokonstriktion zu einer verminderten Mikroperfusion mit der Folge einer beeinträchtigten Wundheilung. Über segmentale Reflexbahnen wird der Muskeltonus gesteigert- ggf. bis hin zum Muskelkrampf der Atemmuskulatur, mit der Konsequenz einer Störung des Ventilations-/Perfusionsverhältnisses, bis hin zur Atelektasenbildung mit konsekutiver Pneumonie<sup>[9, 11]</sup>. Neben den zahlreichen negativen physiologischen Folgen, kommt es auch zu psychischen Beeinträchtigung des Patienten. Ein Circulus vitiosus aus Schmerz, Angst und Schlaflosigkeit setzt sich in Gang. Darüber hinaus kommt es zu Chronifizierungsprozessen, die zu einer irreversiblen Neuronenmodulation führen und damit zu dauerhaften Schmerzsyndromen<sup>[12, 13]</sup>.

### **2.3 Vergleich innerklinischer und prähospitaler Analgesie**

Zunehmende Erkenntnisse pathophysiologischer Konsequenzen des postoperativen Stresssyndroms haben die Bedeutung perioperativer Analgesie bewusst gemacht, so dass der Stellenwert einer evidenzbasierte perioperative Schmerztherapie bekannt ist und diese weit verbreitet eingesetzt wird. Dafür kommen systemische- wie auch regionale Analgesieverfahren zur Anwendung. Grundlage der systemischen Analgetikatherapie sind Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID) und Opiode. Bei

Intestinalversagen kann eine parenterale Gabe erfolgen, entweder als Dauerinfusion, oder als patientenkontrollierte Analgesie (PCA).

Zur Chronifizierungsprophylaxe und bei neuropathischen Schmerzqualitäten können auch die sogenannten Koanalgetika angewandt werden. Hierbei handelt es sich meist um Antidepressiva und/oder Antikonvulsiva.

Additiv oder die systemische Analgesie ersetzend werden unter stationären Bedingungen zur Verbesserung der postoperativen Mobilisation bei ausgesuchten Patienten Nervenblockaden durchgeführt. Diese können einzeitig oder als Katheteranalgesie, an peripheren Nerven (z.B. „Fußblock“), Nervenplexi (z.B. axillärer Plexus) oder rückenmarksnah (z.B. Epiduralanästhesie) durchgeführt werden. Aus mehreren Gründen werden Nervenblockaden im außerklinischen Rettungsdienst nicht eingesetzt: Diese Verfahren setzen Erfahrung in ihrem Umgang voraus und werden in der Regel fast ausschließlich von Anästhesisten beherrscht. Anästhesisten stellen jedoch nur einen Teil der Notärzte in Deutschland. Des Weiteren stellen Regionalanästhesien besondere Anforderungen an Sterilität und Lagerung des Patienten, die in Notfallsituationen nicht immer erfüllt werden können. Bei der relativ hohen Dichte an Notaufnahmen und den dadurch bedingten kurzen Anfahrtswegen, stehen die Dauer der Vorbereitung und die Anschlagzeit der Lokalanästhetika häufig nicht im Verhältnis zueinander. Die Regionalanästhesie ist nicht zuletzt aus medikolegalen Gründen im prähospitalen Bereich problematisch, da neurologische Schäden kaschiert werden könnten.

Auch Koanalgetika spielen in der prähospitalen Versorgung keine Rolle, da diese nur für spezielle – neuropathische - Schmerzsyndrome wirksam sind und meist einen längeren Zeitraum aufdosiert werden müssen bzw. einen zu langen Wirkungseintritt besitzen.

Aufgrund der eingeschränkten Möglichkeiten in der prähospitalen Notfallmedizin kommen daher letztlich nur Opioide oder NSAIDs – in speziellen Situationen auch der NMDA-Rezeptorantagonist Ketamin - zur Analgesie bei Akutschmerzen infrage. Die Applikation müsste aufgrund der notwendigen kurzen Anschlagzeit parenteral erfolgen.

## **2.4 Wirkmechanismen gängiger systemischer Analgetika**

Wichtige und weit verbreitete Analgetika in der präklinischen Versorgung akuter Schmerzen sind:

1. Nichtopioid-Analgetika (Nichtsteroidale Antirheumatika, Anilinderivate, Pyrazolderivate, Salicylate, etc.)
2. Opioide (Stark- und schwachwirksame Opioide)

Der am besten untersuchte Wirkmechanismus von Nichtopioid-Analgetika ist die Hemmung der Cyclooxygenase (COX). Durch die Hemmung der COX kommt es zu einer verminderten Produktion an Prostaglandinen. Andere, vor allem zentrale Mechanismen werden diskutiert und untersucht<sup>[14]</sup>.

In dem betroffenen Gewebe führen Prostaglandine über eine Bindung an spezifische Prostaglandinrezeptoren zu einer Hyperästhesie der Nervenendigungen. Nichtopioid-Analgetika reduzieren die Schmerzen, indem sie eine durch Prostaglandin induzierte Hyperästhesie mindern. Als Monotherapie werden Nichtopioid-Analgetika aufgrund ihrer geringen analgetischen Potenz nur bei mäßig starken Schmerzen eingesetzt. Bei stärkeren Schmerzen bedarf es zusätzlich potenterer Analgetika. Hier finden Opioide Anwendung. Opioide wirken an  $\mu$ -,  $\delta$ - und  $\kappa$ -Rezeptoren von peripheren und zentralen Neuronen. Diese Rezeptoren sind an G-Proteine gekoppelt. Durch die Aktivierung der Opioid-Rezeptoren kommt es zum einen zu einer Hemmung der Adenylatcyclase und hierüber sekundär zur Hemmung der cAMP-aktivierten Proteinkinase A, die wiederum weitere Phosphorylierungsreaktionen hemmt. Zum anderen wird ein Öffnen von Kaliumkanälen und ein Schließen von Kalziumkanälen bewirkt. Die daraus resultierenden Änderungen der Ionenströme vermindern die Erregbarkeit der Neuronen und die Freisetzung von Transmittern aus Nervenendigungen. Durch eine Aktivierung können alle drei Rezeptoren auf peripheren und zentralen Ebenen der Neuraxis eine Analgesie hervorrufen.

## **2.5 Prähospitaler Versorgung akuter Schmerzen**

Eine adäquate Schmerztherapie ist nicht nur aus humanitären, sondern auch aus pathophysiologischen Gesichtspunkten heraus eine grundlegende Aufgabe in der modernen Medizin. Innerklinisch, insbesondere in der perioperativen Versorgung, stehen daher viele effektive Schmerztherapieverfahren bereit. In der prähospitalen Versorgung gibt es bislang nur wenige Konzepte für eine effektive Analgesie, und selbst diese scheinen häufig insuffizient zu sein. Sogar in der Primärversorgung durch ärztliches Personal ist die Schmerztherapie oft mangelhaft<sup>[15-20]</sup>. Deutschland hat ein

hochentwickeltes System zur Notfallversorgung von Patienten mit akuten Erkrankungen oder Verletzungen. Außerdem existiert ein gut ausgebautes Netz an Krankenhäusern mit Notaufnahmen.

Akute Schmerzen sind einer der häufigsten Gründe für die Alarmierung des Rettungsdienstes<sup>[18, 21, 22]</sup>. Trotz der guten Infrastruktur ist die Schmerztherapie im Rettungsdienst mangelhaft<sup>[19, 21]</sup>. Neben nicht-medikamentösen Therapien, wie zum Beispiel Kühlung oder Immobilisierung, kommt zur Behandlung akuter Schmerzen ein breites Repertoire an Schmerzmedikamenten zum Einsatz. Die Auswahl des Analgetikums ist dabei abhängig von der Art und Stärke des Schmerzes aber auch von der Erfahrung und Fachrichtung des Arztes<sup>[21]</sup>. Ein ideales Schmerzmittel sollte folgende Eigenschaften besitzen:

- Einfache Anwendung (ohne venösen Zugang)
- Schneller Wirkungseintritt
- Analgetisch potent
- Gut steuerbar
- Patientenkontrolliert
- Geringe respiratorische und kardiozirkulatorische Nebenwirkungen
- Minimalmonitoring
- Gesetzliche Zulassung

Sowohl die Pharmakotherapie als auch invasive Maßnahmen, wie das Legen einer intravenösen Verweilkanüle, dürfen in Deutschland laut Gesetz ausschließlich von Ärzten ausgeführt werden. Während bei schwachen bis mäßig starken Schmerzen Nicht-Opioid-Analgetika und schwach wirksame Opioide wie Tramadol verabreicht werden, wird bei starken und stärksten Schmerzen in der Regel Morphin, Piritramid, Fentanyl oder Ketamin eingesetzt. In der prähospitalen Anwendung, bei starken Schmerzen, scheinen am häufigsten Morphin und Fentanyl eingesetzt zu werden<sup>[23-26]</sup>. Die Applikation erfolgt in der Regel intravenös und durch einen Arzt. In einigen Untersuchungen konnte allerdings gezeigt werden, dass auch Rettungsassistenten eine intravenöse Verabreichung erfolgreich und sicher durchführen können<sup>[25, 27]</sup>. Zur vereinfachten Applikation durch nichtärztliches Personal werden in letzter Zeit auch

alternative Applikationswege untersucht. Im Fokus steht hier vor allem intranasal verabreichtes Fentanyl<sup>[22, 26, 28]</sup>, das bereits viele Anforderungen an ein ideales Schmerzmittel erfüllt. Vergleichbare Eigenschaften scheint auch orales Transmukosales Fentanylcitrat (OTFC) zu haben<sup>[29]</sup>. An einen Applikator angebracht, kann es als Actiq® in Lutscherform patientenkontrolliert verabreicht werden, wobei die Dosierung in Abhängigkeit von der mukosalen Kontaktzeit ist. Erfahrungen im prähospitalen Einsatz gibt es unserer Kenntnis nach noch nicht.

## **2.6 Notfallmedizinische Versorgungsstruktur in Berlin**

Die medizinische Notfallversorgung in Berlin wird durch die Berliner Feuerwehr organisiert und über die Leitstelle der Berliner Feuerwehr koordiniert. Sie basiert auf zwei Säulen. Zum einen gibt es auf den Feuerwachen Rettungswagen (RTW), die mit Rettungsassistenten und Rettungssanitätern besetzt sind. Zum anderen gibt es an mehreren Berliner Krankenhäusern Notarztwagen (NAW) und Notarzt-einsatzfahrzeuge (NEF), die mit Rettungsassistenten und einem Notarzt besetzt sind. Bei einem eingehenden Notruf wird nach bestimmten Stichworten entschieden (z. B. Bewusstlosigkeit, Brustschmerz etc.), ob nur ein RTW alarmiert wird oder gleichzeitig im sogenannten „Rendez-Vous“-System ein NAW/NEF. Wird nur ein RTW alarmiert und die Besatzung des RTW findet vor Ort eine Situation vor, bei der ein Arzt benötigt wird (z. B. lebensbedrohlicher Notfall, starke Schmerzen etc.), so wird ein NAW/NEF nachalarmiert. Ein Rettungswagen wird in aller Regel durch zwei Rettungskräfte besetzt. In einigen Fällen befindet sich noch ein Rettungsdienstpraktikant mit auf dem Fahrzeug. Die Ausstattung eines RTW beschränkt sich auf eine Ausrüstung die zur Durchführung von Basismaßnahmen am Patienten ausgelegt ist. Unter anderem werden Sauerstoff, Beatmungsbeutel und -masken, halbautomatische Defibrillatoren etc. vorgehalten. Es werden keinerlei Medikamente mitgeführt. Zur Erstversorgung von Frakturen stehen Vakuummatratzen und verschiedene Schienen zur Verfügung.

Ein NAW unterscheidet sich im Wesentlichen von einem NEF dadurch, dass der NAW zum Patiententransport geeignet ist. Mittlerweile werden jedoch in Berlin weitestgehend NEF eingesetzt, da im „Rendez-Vous“-Verfahren auch immer ein zum Patiententransport geeigneter RTW vor Ort ist und gegebenenfalls den Notarzt und den Patienten aufnehmen kann. Die Notarztfahrzeuge halten neben weiteren technischen Geräten auch Medikamente zur Behandlung des Patienten vor. Hier liegt unter anderem



eine Auswahl verschiedener Schmerzmittel wie zum Beispiel Fentanyl, Morphin, S-Ketamin und Metamizol vor.

## **2.7 Actiq®**

Actiq® ist in Deutschland seit September 2001 für die Therapie von Durchbruchschmerzen bei Patienten mit chronischen Tumorschmerzen, die bereits eine Opioiddauertherapie erhalten, zugelassen. Es besteht aus einer gepressten Pulverarzneimittelmatrix, die an einen Applikator aus Kunststoff befestigt ist. Die therapeutisch genutzte Substanz in der Pulverarzneimittelmatrix ist Fentanyl-Citrat, ein 4-Aminopiperidin-Derivat. Durch das Reiben an der Wangenschleimhaut löst sich die Arzneimittelmatrix im Mundspeichel auf. Etwa 25% des Fentanyl-Citrates werden rasch über die Wangenschleimhaut und die sublinguale Schleimhaut resorbiert, so dass eine schmerzlindernde Wirkung schon innerhalb von fünf Minuten eintritt. Die höchsten Plasmaspiegel werden nach ungefähr 20 min erreicht. Die übrigen 75% des Wirkstoffes werden geschluckt und über den Gastrointestinaltrakt resorbiert. Hier unterliegt Fentanyl einem „First-Pass-Effekt“ (Abbau in der Leber), sodass nur noch 1/3 dieser Menge bioverfügbar ist. Die gesamte Bioverfügbarkeit entspricht also etwa 50% der Wirkstoffmenge<sup>[30]</sup>.

Fentanyl ist ein reiner Opioidagonist und hat eine hohe Affinität an  $\mu$ -Opioid-Rezeptoren<sup>[31]</sup>. Seine Potenz ist etwa 70- bis 100-fach höher als die von Morphin, d.h. die gleiche Wirkstärke wird mit geringeren Dosierungen erreicht. Die schnelle transmukosale Resorption lässt sich durch die hohe Lipophilie (Oktanol/Wasser-Quotient von 816 bei pH 7.4) und kleine Molekülgröße von Fentanyl erklären. Die Plasmakonzentrationen und die Geschwindigkeit des Wirkungseintrittes sind dabei deutlich höher als nach oraler Gabe und gastrointestinaler Resorption<sup>[30, 32]</sup>. Die typischen Nebenwirkungen von Fentanyl gleichen denen anderer Opioiden. Die relevantesten Nebenwirkungen sind Atemdepression, Sedierung, Emesis und Nausea, Hypotension, Bradykardie und Pruritus.

## **2.8 Herleitung der Fragestellung**

Die Optimierung der Versorgung präklinischer Patienten mit akuter Schmerzsymptomatik wird seit geraumer Zeit gefordert und immer wieder kontrovers diskutiert<sup>[19, 30]</sup>. Ein flächendeckendes, effektives Konzept gibt es nicht. Es scheitert an

den formaljuristischen Anforderungen sowie an der Qualifizierung des nichtärztlichen und ärztlichen Rettungsdienstpersonals. Aber selbst wenn die formaljuristischen Anforderungen erfüllt sind und ein Arzt den Patienten primär versorgen kann, scheint die Behandlung noch in vielen Fällen mangelhaft <sup>[19, 21]</sup>.

In der Klinik sind patientenkontrollierte Verfahren mittlerweile weit verbreitet und haben den Patientenkomfort sowie die Patientensicherheit verbessert. Dem Patienten steht damit eine an seinen Bedarf angepasste und stets abrufbare Methode zur Verfügung. Patientenkontrollierte Verfahren könnten auch die präklinische Versorgung verändern, da sie Überdosierungen unwahrscheinlicher machen und so auch gegebenenfalls ohne Anwesenheit eines Arztes verabreicht werden könnten. Um die formaljuristische Hürde im Zusammenhang intravenöser Gaben zu umgehen, würden sich in der präklinischen Versorgung Methoden anbieten, die ohne venösen Zugang auskommen.

Ein Medikament, das den obengenannten Anforderungen gerecht wird, steht mit dem Oral-Transmukosalen-Fentanyl-Citrat (OTFC) zur Verfügung. Als Actiq® ist es in „Lutscherform“ verfügbar. Es wurden bereits mehrere Untersuchungen über die Sicherheit und gute Effektivität von OTFC im klinischen Einsatz durchgeführt <sup>[33, 34]</sup>. In den gängigen Literaturdatenbanken sind keine Untersuchungen über den Einsatz von OTFC in der präklinischen Versorgung von Patienten mit akuten Schmerzen gelistet. Um zu klären ob, der präklinische Einsatz von OTFC durch nicht-ärztliches Personal sinnvoll ist und ob Patienten davon profitierten könnten, wurde diese Untersuchung initiiert. Die dabei zugrunde gelegten Hypothesen sind folgende:

## **2.9 Haupthypothese**

H1: Es wurde angenommen, dass sich die subjektive Transportfähigkeit (siehe 3.2.1) von Patienten, denen OTFC von nicht-ärztlichem Personal als Analgetikum verabreicht wurde, im Vergleich zu Patienten, die mit einem Plazebo behandelt wurden, deutlich erhöht. Als klinisch bedeutsam wurde eine um ein Drittel höhere subjektive Transportfähigkeit zugrunde gelegt.

## **2.10 Nebenhypothesen**

H2: Es wurde erwartet, dass sich die Schmerzintensität bei mit OTFC behandelten Patienten während Lagerung und Transport um mindestens die Hälfte gegenüber der mit Plazebo behandelten Probanden reduzieren lässt.

H3: Es wurde erwartet, dass sich die Häufigkeit von Nachalarmierungen zur akuten Schmerztherapie durch einen Arzt um die Hälfte reduzieren lässt, wenn der Patient OTFC erhalten hat.

### **3 Patienten, Material und Methoden**

#### **3.1 Studienklassifikation**

Die Studie erfolgte prospektiv, randomisiert und doppelblind.

#### **3.2 Zielparameter**

##### **3.2.1 Primäre Zielparameter**

1. Subjektive Transportfähigkeit: Die Patienten wurden nach Erträglichkeit des Belastungsschmerzes befragt (ja/nein).  
Die subjektive Transportfähigkeit wurde angenommen bei einer subjektiven Schmerzangabe auf einer Numerischen Analogskala von 0-10 (NAS)  $\leq 5$  bei Lagerung und Transport.
2. Schmerzintensität: Diese wurde unmittelbar vor und nach Lagerungsmaßnahmen mittels NAS evaluiert.
3. Nachalarmierung: Die Notwendigkeit der Nachalarmierung eines Notarztes zur Schmerztherapie bei Transportunfähigkeit wegen intolerabler Schmerzen wurde erfragt (ja/nein).

##### **3.2.2 Sekundäre Zielparameter**

Die Darstellung der folgenden sekundären Zielparameter erfolgte deskriptiv:

1. Verbrauch an Plazebo (Matrix bestehend aus hydrierter Dextrane mit synthetischem Beerenaroma und Magnesiumstearat zur Stabilisierung) bzw. OTFC durch Ermittlung der Differenz zwischen Ausgangsgewicht vor Gebrauch und Abschlussgewicht nach Gebrauch des Applikators (mg Plazebomatrix bzw. OTFC-Matrix).
2. Schmerzintensität (NAS) an den Messpunkten 0 min, 2½ min, 5 min, 7½ min, 10 min, 12½ min während der Studiensubstanzapplikation; zum Zeitpunkt der Lagerung und nach 0 min, 5 min, 10 min sowie 15 min beim Transport und bei Ankunft in der Rettungsstelle.
3. Übelkeit und Erbrechen (Salomäki-Score): 0 = keine Übelkeit, 1 = geringe Übelkeit, 2 = behandlungsbedürftige Übelkeit, 3 = Erbrechen.
4. Sedierungsgrad (Ready-Score): 0 = wach, 1 = leicht erweckbar, 2 = schwer erweckbar, 3 = komatös, X = Schlaf.

5. Blutdruck: Maximale und minimale systolische und diastolische Blutdruckwerte (mm Hg) an oben genannten Messzeitpunkten (s. 2).
6. Herzfrequenz: Maximale und minimale Herzfrequenz  $\text{min}^{-1}$  an oben genannten Messzeitpunkten (s. 2)
7. Atemfrequenz: Maximale und minimale Atemfrequenz  $\text{min}^{-1}$  an oben genannten Messzeitpunkten (s. 2).
8. SaO<sub>2</sub>: Minimale und durchschnittliche periphere Sauerstoffsättigung plethysmographisch gemessen am Finger bei Insufflation von 2 l Sauerstoff an o.g. Messzeitpunkten (s. 2).
9. Einsatzdauer: Zeit vom Eintreffen der Rettungssanitäter 2000 (RS 2000) oder Rettungsassistenten (RA) am Unfallort bis zum Eintreffen in Erster Hilfe (min), ermittelt aus der Zeit von der ersten Notation von Messwerten auf dem Studienprotokoll, bis zum Zeitpunkt der zuletzt notierten Messwerte zum Zeitpunkt der Patientenübergabe im Krankenhaus.
10. Bewertung des eingesetzten OTFC durch die RS 2000/RA: Nützlichkeit in Noten eins (sehr gut) bis sechs (ungenügend).

### **3.3 Genehmigung der Studie**

Nach Vorlage des Prüfplans bei der Ethikkommission der Charité-Campus Benjamin Franklin im Jahr 2003 bestanden keine Bedenken gegen die Durchführung der Studie. Die Bundesopiumstelle genehmigte den Antrag zur Betäubungsmittelabgabe zu Studienzwecken. Für alle teilnehmenden Patienten wurde eine Versicherung gemäß Arzneimittelgesetz abgeschlossen.

### **3.4 Das Studienprotokoll**

Das Studienprotokoll unterteilt sich in drei Teile:

Der erste Teil diente der Erfassung der relevanten Patientendaten, der Identifikationsdaten des Rettungsdienstverantwortlichen sowie der Randomnummer des verwendeten Umschlags mit der Studienmedikation. Des Weiteren wurde neben einer Checkliste über Ein- und Ausschlusskriterien auch eine NAS zur Bestimmung der Schmerzintensität verwendet.

Im zweiten Teil wurde ein standardisierter Text für die vorläufige, am Unfallort zu verwendende Einverständniserklärung verwendet sowie eine Kurzanleitung zum Umgang mit der Studienmedikation für die RA/RS2000.

Die erste Tabelle diente der Erfassung von Vitalparametern, Schmerzniveau, Vigilanz und Nausea vor und nach Gabe der Studiensubstanz. Die zweite Tabelle erfasste die Schmerzintensität bei der Lagerung und die jeweilige Lagerungsart. Des Weiteren war hier die Angabe einer Notarznachalarmierung möglich, wenn eine Lagerung schmerzbedingt nicht möglich war. Die dritte Tabelle glich der ersten Tabelle, nur dass sich die Erfassungszeitpunkte unterschieden. Die Erfassung der Parameter begann hier mit dem ersten Messzeitpunkt nach der Lagerung und endete bei der Abschlussmessung bei Eintreffen im weiterversorgenden Krankenhaus.

Im letzten Teil des Studienprotokolls wurde der Name des angefahrenen Krankenhauses notiert. Außerdem wurden die Kontaktdaten der Studienärzte angegeben, mit der Bitte um Benachrichtigung. Am Ende des dritten Teiles befand sich eine Skala mit Schulnoten von eins bis sechs zur abschließenden Bewertung der Studienmedikation durch die RA/RS2000.

## **3.5 Studienablauf**

### **3.5.1 Auswahl des Rettungsdienstes**

Nach Information und Einwilligung des Landesbranddirektors und des verantwortlichen Arztes der Berliner Feuerwehr sowie des Rettungsdienstverantwortlichen der Johanniter-Unfallhilfe wurden folgende Feuerwehrewachen als Einsatzstützpunkte ausgewählt: Steglitz, Zehlendorf, Lichterfelde, Charlottenburg (Suarez), Kreuzberg und Friedrichshain.

### **3.5.2 Schulung des Rettungsdienstpersonals**

An den Schulungen zur Studiendurchführung nahmen 31 Rettungsdienstverantwortliche der Berliner Feuerwehr und 17 Rettungsdienstverantwortliche der Johanniter-Unfallhilfe teil. Voraussetzung für die Teilnahme des Rettungsdienstpersonals war eine Mindestqualifikation als Rettungssanitäter mit 2000 Stunden Berufserfahrung (RS2000) oder als Rettungsassistent (RA). Für die Durchführung der Studie war die Anwesenheit von mindestens einem geschulten RS2000/RA Voraussetzung.

Die Schulung umfasste folgende Inhalte:

- Versorgung einfacher Frakturen.
- Anleitung zum Umgang mit dem Studienprotokoll.
- Orientierende Übersicht über die Wirkweise von Actiq®.
- Anleitung zum Umgang mit möglichen Nebenwirkungen von Actiq®.
- Anleitung zum Umgang mit den Betäubungsmittelvorschriften.

Diese Fortbildung wurde im Bedarfsfall auch für einzelne RA und RS2000 wiederholt.

### **3.5.3 Vorbereitung der Studienmedikation**

Über die Apotheke der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin wurden von der Firma Cephalon GmbH (Landsberger Str. 94 D- 80339 München) Actiq®-Applikatoren mit einer Dosierung von 800µg Fentanyl, entsprechend 1285,2 µg Fentanyl-Citrat verwendet sowie im Aussehen und Geschmack identische Plazebo-Applikatoren (Identische Arzneimittelmatrix ohne Wirkstoff) bezogen. Die Dosierungsangaben bzw. Plazebomarkierungen auf den Applikatoren wurden von einer an der Studie unbeteiligten Person mit Hilfe einer Feile unkenntlich gemacht und einzeln auf einer Präzisionswaage (Typ HR 200, A&D Europe GmbH Im Leuschnerpark 4 D-64347 Griesheim) ausgewogen. Diese Person verpackte nach einer Viererblockrandomisierung durch das Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin entweder zwei Plazebo- oder zwei Verum-Applikatoren in Umschlägen, die in einer fortlaufenden Reihenfolge nummeriert wurden. Die Gruppenzuordnung wurde auf einer Randomisierungsliste dokumentiert, die bis zum Studienabschluss unter Verschluss blieb. Die verklebten Umschläge konnten ohne Zerstörung nicht geöffnet werden. Die verschlossenen Umschläge wurden zusätzlich von der zentralen Sterilisationsabteilung der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin in durchsichtige Umschläge eingeschweißt, die üblicherweise der Verpackung sterilisierter Instrumenten dienen. Die Aufbewahrung der Studienmedikation erfolgte in einem Safe für Betäubungsmittel im Benjamin Franklin Schmerzzentrum der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin.

### **3.5.4 Ausgabe der Studienmedikation**

Jeweils drei Umschläge mit der Studienmedikation wurden auf einer Rettungswache in einem Wertsachentresor unter Verschluss vorgehalten. Die Zuteilung der Umschläge erfolgte konsekutiv entsprechend einer aufsteigenden Zahlenreihe. Der Wachleiter hatte einen Schlüssel zum Tresor und gab diesen, falls ein befugter RA/RS2000 auf dem Rettungsmittel eingesetzt war, weiter. Der Schlüssel blieb solange bei dem geschulten RA/RS2000 in Verwahrung, bis er entweder wieder dem Wachleiter übergeben werden konnte oder ein anderer befugter RA/RS2000 den Schlüssel übernahm.

### **3.5.5 Einschluss von Patienten**

Der Patienteneinschluss erfolgte durch einen eingewiesenen, diensthabenden RA/RS2000. In die Studie eingeschlossen wurde jeder volljährige Patient bis 75 Jahre, der sich zur Teilnahme bereit erklärte und folgende Kriterien erfüllte:

- Monotrauma einer Extremität mit hochgradigem Verdacht auf eine Fraktur
- Schmerzintensität NAS  $\geq 4$
- orientiert zu Person, Ort und Zeit
- Systolischer Blutdruck  $\geq 120$  mm Hg (bzw.  $\geq 110$  mm Hg, sofern anamnestisch ein symptomloser niedrigerer Blutdruck bekannt war).

### **3.5.6 Ausschluss von Patienten**

Bei Vorliegen folgender Kriterien wurden die Patienten nicht in die Studie aufgenommen:

- Bekannte Fentanylunverträglichkeit
- höhergradige koronare Herzerkrankung (Nitroglycerin-pflichtig)
- bradykarde Herzrhythmusstörungen
- obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom
- schwere Leber- oder Niereninsuffizienz
- sauerstoffpflichtige Lungenerkrankung
- Opiatdauermedikation
- Alkohol- oder Drogenabusus
- Schwangerschaft



- Notwendigkeit der sofortigen Nachalarmierung des Notarztes (z.B. bei schwerem Unfall oder akuter vitaler Bedrohung).

### **3.5.7 Vorgehen der RA/RS2000**

Jede der initial für die Zusammenarbeit identifizierte Rettungswache erhielt neben einem Ausgabebuch für die Medikamente einen Ordner mit Studienprotokollen und Informationsschreiben für die Rettungsstellen. War ein autorisierter RA/RS2000 im Dienst, so deponierte er für seine Dienstzeit einen Studienumschlag mit Studienprotokoll und Informationsschreiben im Handschuhfach des Einsatzfahrzeuges. Das Handschuhfach wurde verschlossen und war nur mit dem Fahrzeugschlüssel zu öffnen.

Die Patientenversorgung erfolgte nach Studienprotokoll. Nachdem sich das Rettungsdienstpersonal mit Namen und Funktion vorgestellt und den Patienten zu seinen Beschwerden befragt hatte, wurde der Name des Rettungsdienstverantwortlichen, der Patientennamen und die Randomisierungsnummer der Studienmedikation auf dem Studienprotokoll notiert. Die tabellarische Checkliste der Ein- bzw. Ausschlusskriterien wurde anschließend mit dem Patienten durchgegangen. Parallel erfolgte die erste Erfassung der Vitalparameter SaO<sub>2</sub>, Herzfrequenz, Blutdruck, Atemfrequenz, und Schmerzintensität. Allen Probanden wurde 2 l/min Sauerstoff via Nasensonde insuffliert.

Durch Vorlesen eines standardisierten Textes wurde der Proband zu Studienablauf und Studienziel aufgeklärt. Wenn der Proband zur Teilnahme bereit war, wurde die vorläufige Einverständniserklärung durch seine Unterschrift eingeholt. War der Proband nicht in der Lage zu unterschreiben, wurde dies durch den Rettungsdienstverantwortlichen (mit Vermerk „als Zeuge“) vorgenommen. Anschließend erfolgte die Aushändigung eines Applikators aus dem Studienumschlag mit der niedrigsten mitgeführten Randomnummer an den Probanden. Ab Beginn der Medikamenteneinnahme wurden 2,5-minutenweise die unter 3.2.2 genannten Parameter erhoben (Nichteintrag war als „identisch zu vorheriger Messung“ definiert). Nach Erreichen einer ausreichenden Schmerzkontrolle wie unter 3.2.1 beschrieben, spätestens nach 12,5 Minuten, wurde der Applikator wieder zurückgenommen und in den Umschlag eingelegt sowie die Lagerung auf die Trage und in das Rettungsfahrzeug vorgenommen. Hierbei wurde die Lagerungsart sowie die Schmerzintensität auf einer

NAS notiert. Außerdem wurde vermerkt, wenn eine Lagerung schmerzbedingt nicht möglich war und ein Notarzt nachalarmiert werden musste. Während des Patiententransportes in das versorgende Krankenhaus wurden oben genannte Parameter alle fünf Minuten erfasst und dokumentiert. Nach Eintreffen im Krankenhaus wurde der Name des Krankenhauses auf dem Studienverlaufsdokument notiert und einer der Studienärzte informiert. Außerdem bewertete der RA/RS2000 die „Nützlichkeit“ des eingesetzten Applikator mit Schulnoten Eins bis Sechs. Die RA/RS2000 übergaben, nach Erreichen der Ersten Hilfe, den Mitarbeiter/ Innen der Rettungsstellen ein Informationsschreiben über den Inhalt der Studie und mögliche Konsequenzen für die weitere Therapie. Auf dem Informationsschreiben waren ebenso die Kontaktdaten zu den Studienärzten notiert. Verwendete Applikatoren wurden in dem im Wertsachentresor befindlichen Ausgabebuch mit der Randomisierungsnummer, dem Patientennamen, der Unterschrift des Ausgebenden sowie dem Ausgabedatum dokumentiert. Die gebrauchten Medikamente blieben bis zur Entgegennahme durch den Studienarzt im Wertsachentresor unter Verschluss. Der Studienarzt zeichnete dann nach Rückgabe des gebrauchten Applikators die Angaben im Ausgangsbuch gegen.

### **3.5.8 Abbruchkriterien aufgrund medizinischer Gründe**

Bei Vorliegen folgender Kriterien wurde die Studie abgebrochen und der Notarzt nachalarmiert:

- Herstellung der Transportfähigkeit schmerzbedingt innerhalb von 15 min nicht möglich
- Atemfunktionsstörung ( $\text{SaO}_2 < 85\%$  oder  $\text{AF} < 8$ )
- Kreislaufdestabilisierung (systolischer Blutdruck  $< 90\text{mm Hg}$  oder  $> 200\text{mm Hg}$ , Herzfrequenz  $< 45/\text{min}$  oder  $> 140/\text{min}$ ).

Bei einer Atemfunktionsstörung und/oder Kreislaufdestabilisierung waren die RA/RS2000 angewiesen, eine assistierte oder wenn nötig kontrollierte Maskenoxigenierung (15 l/min Sauerstoff) mit Kommandoatmung durchzuführen.

### **3.5.9 Abbruchkriterien aufgrund formaler Gründe**

- Verlust der Studienmedikation nach Beginn der Applikation (bei Verschmutzung oder Bruch des Applikators).
- Widerruf der Einwilligung durch den Probanden in die Teilnahme an der Studie.

### **3.5.10 Nachbereitung der Studienmedikation**

Die gebrauchten Applikatoren wurden durch einen Studienarzt eingesammelt und durch neue Studienmedikation ersetzt. Die gebrauchte Medikation wurde dann durch den leitenden Studienarzt in einem Safe unter Verschluss gehalten. Nach Abschluss der Studie wurde das Gewicht der verbrauchten Studienmedikation auf derselben Analysewaage (Typ HR 200, A&D Europe GmbH Im Leuschnerpark 4 D-64347 Griesheim) wie bei Studienbeginn ermittelt.

### **3.5.11 Definitive Einwilligungserklärung**

Die Patienten wurden von den Studienärzten im versorgenden Krankenhaus aufgesucht und nochmals ärztlich über die Studie aufgeklärt und informiert. Da die erste Einwilligung in der Notsituation des Probanden medikolegal anfechtbar ist, wurde die schriftliche Einwilligungserklärung später erneuert. War der Patient bereits ambulant entlassen, so erfolgte die Aufklärung telefonisch. Die Aufzeichnungen von Patienten, die in die Erfassung ihrer Daten nicht einwilligten, wurden datenschutzgerecht vernichtet, so dass keine weitere Verwendung der Studiendaten erfolgen konnte.

## **3.6 Fallzahlberechnung und statistische Auswertung**

Für die Fallzahlberechnung wurde eine hierarchische Auswertung der primären Zielparameter zugrunde gelegt, nämlich mit der Auswertungsreihenfolge „subjektive Transportfähigkeit“, „Schmerzintensität“ und „Nachalarmierung“. Eine klinisch bedeutsame Differenz der Transportfähigkeit wurde bei Verwendung des Verums mit 50% mehr Transportfähigkeit im Vergleich Verum zu Placebo angenommen. Bei einem angenommenen  $\alpha$ -Fehler von 0,05 und einer Power von 0,8 wurden bei einer einseitigen Testung je Gruppe 23 Probanden errechnet.

Die Beurteilung von Unterschieden der Patientengruppen für qualitative Merkmale erfolgte mit dem t-Test.

Für alle erhobenen Vitalparameter wurde Normalverteilung getestet und die Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet. Hinsichtlich des primären Zielkriteriums wurde bei Verwendung eines potenten Analgetikums und des in der Schmerzforschung bekannten Placebo- bzw. Kontexteffektes jeweils eine Verschlechterung der Schmerzintensität ausgeschlossen, so dass die Testung einseitig erfolgen konnte. Die „subjektive Transportfähigkeit“ ist eine dichotome

Entscheidungsfrage, so dass die Auswertung mit dem X<sup>2</sup>-Test erfolgen konnte. Die „Schmerzintensität“ wurde als Mittelwerte der Schmerzniveaus in der Plazebo und Verumgruppe vor und nach Lagerung des Patienten gemessen und mit dem Mann-Whitney U-Test auf Signifikanz überprüft. Die „Nachalarmierung“ wurde als einfache dichotome Entscheidung mit dem X<sup>2</sup>-Test auf Signifikanz überprüft. Unerwünschte Wirkungen und Behandlungszeiten wurden deskriptiv erfasst, da die Gruppengröße für eine statistische Auswertung dieser Ereignisse nicht ausreichte.

Statistisch signifikante Unterschiede wurden bei  $p \leq 0.05$  angenommen.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Probanden

Zwischen 2007 und 2009 wurden 53 Patienten erfasst, von denen 49 in die Studie eingeschlossen werden konnten. Ein Patient wurde aus der Studie ausgeschlossen, da er angab Alkohol vor dem Unfall konsumiert zu haben. Bei einem weiteren Patienten war das Studienprotokoll durch eine unzureichende Dokumentation verletzt. Zwei Patienten zogen ihre vorläufige Einverständniserklärung in die Studie nach der Zweitaufklärung zurück. Die Gründe hierfür waren in einem Fall die „Unzufriedenheit mit der medizinischen Versorgung am Unfallort“, da erst nach 12,5 Minuten ein Notarzt bei unzureichender Schmerzlinderung zur Schmerztherapie nachalarmiert wurde. Im anderen Fall wollte der Proband nicht an einer medizinischen Studie teilnehmen, aus Angst ein „gläserner Patient“ zu werden. Insgesamt konnten damit vier Datensätze nicht für die Studie ausgewertet werden. Die Datensätze wurden datenschutzgerecht entsorgt.

### 4.2 Charakterisierung des Patientenkollektivs

	Verum	Placebo	(n)	p=
Gruppe	26	23	49	
Medianes Alter (Jahre)	37	45	38	0,197
Männlich	9	7	49	0,761
Weiblich	17	16		0,761
Verletzung OE	5	7	40	0,502
Verletzung UE	15	13		0,502

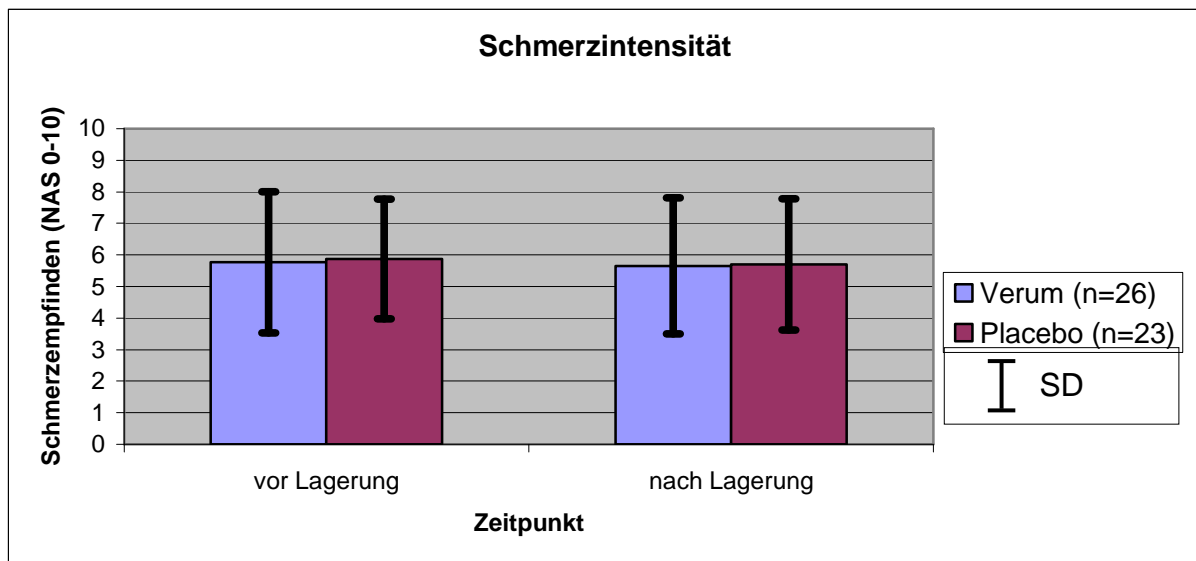
Von den 49 auswertbaren Datensätzen verteilten sich 26 auf die Verumgruppe und 23 auf die Vergleichsgruppe. Die Gruppen waren hinsichtlich Alter, Geschlechtsverteilung und Verletzungslokalisation nicht signifikant verschieden.

### 4.3 Primäre Endpunkte

#### 4.3.1 Beurteilung der subjektiven Transportfähigkeit

Ein NAS von  $< 6$  nach Gabe der Studienmedikation war als „Transportfähigkeit“ definiert worden. Dies traf für 30,8% der Probanden in der Verumgruppe und 47,8% in der Placebogruppe zu. Der Unterschied zwischen den Gruppen war nicht signifikant ( $p=0,221$ ).

### 4.3.2 Beurteilung der Schmerzintensität



**Abbildung 1**

Die Abbildung zeigt die Schmerzintensität der beiden Studiengruppen auf einer numerischen Analogskala (0-10) unmittelbar vor und nach der Lagerung der verletzten Extremität nach Gabe der Studienmedikation.

Es kam in beiden Gruppen zu keiner signifikanten Schmerzreduktion nach Gabe der Studiensubstanz ( $p=0,815$ ).

### 4.3.3 Notwendigkeit der NAW Nachalarmierung

Es wurde nur in einem Fall – in der Placebogruppe - das NEF mit der Indikation „Schmerztherapie“ nachalarmiert.

## 4.4 Einsatzzeiten

**Tabelle 1** Zeit von Entfernung des Applikators bis zum Eintreffen im Krankenhaus

Eintreffzeiten in Krankenhaus (Minuten)	≤ 5	5 bis 10	10 bis 15	≥ 15
Verum (n)	5	14	5	2
Placebo (n)	8	8	5	2

Die durchschnittlichen Eintreffzeiten in beiden Gruppen waren nicht signifikant verschieden ( $p=0,587$ ).

## 4.5 Beurteilung der Vitalparameter und des Patientenkomforts

Um die Sicherheit und den Patientenkomfort zu dokumentieren, wurden über den gesamten Beobachtungszeitraum in den unter 3.2.2 genannten Zeitabständen

Blutdruck, Herzfrequenz, periphere Sauerstoffsättigung, Atemfrequenz, Sedierungsgrad, Übelkeit und Erbrechen sowie Schmerzniveau gemessen bzw. erfragt.

#### 4.5.1 Blutdruck

Über den gesamten Betrachtungszeitraum gab es keine Messergebnisse außerhalb der definierten Normwerte. Bei keinem Probanden wurde daher eine Intervention notwendig.

In der OTFC-Gruppe lag der minimal gemessene systolischen Blutdruck bei 99 mm Hg und der maximal gemessene bei 200 mm Hg (Mittelwert 142 mm Hg, SD 26,93). Der diastolische Blutdruck war minimal 40 mm Hg und maximal 110 mm Hg (Mittelwert 84 mm Hg, SD  $\pm$  14,32). In der Plazebogruppe lag der minimal gemessene systolische Blutdruck bei 100 mm Hg und der maximal gemessene bei 200 mm Hg (Mittelwert 138 mm Hg, SD  $\pm$  20,98). Die diastolischen Werte reichten von 40 mm Hg bis 115 mm Hg (Mittelwert 82 mm Hg, SD  $\pm$  11,97).

Die Signifikanzprüfung der erfassten Vitalparameter wurde aufgrund wechselnder und unterschiedlicher Gruppengrößen nur an Zeitpunkten vorgenommen, an denen alle Probanden erfasst wurden. In vorliegender Arbeit wurde dies zu den Zeitpunkten der ersten Messung (pt0) und zum Zeitpunkt der letzten Messung (ptz) vorgenommen. Die Blutdruckwerte in beiden Gruppen waren an diesen Zeitpunkten vergleichbar (RR systolisch pt0 = 0,11, ptz = 0,41; RR; diastolisch pt0 = 0,25, ptz = 0,21).

**Tabelle 2** Durchschnittliche systolische (BP sys) und diastolische (BP dias) Blutdruckwerte mit Standardabweichung (SD)

Zeit (min)		0	2,5	5	7,5	10	12,5	Lagerung			
		0	5	10	15						
Verum	BP sys (mmHg) mean [SD]	146 [24,82]	144 [25,75]	147 [28,54]	148 [25,84]	146 [29,17]	149 [33,74]	142 [30,56]	135 [23,88]	121 [20,8]	141 [22,63]
	BP dias (mmHg) mean [SD]	88 [14,62]	85 [15,4]	86 [13,12]	86 [14,98]	87 [16,53]	91 [17,32]	81 [13,86]	81 [14,9]	74 [9,76]	78 [18,38]
	n=	26	22	19	9	7	8	19	21	8	2
Placebo	BP sys (mmHg) mean [SD]	136 [18,12]	140 [22,25]	139 [20,79]	147 [27,67]	134 [17,23]	134 [16,72]	138 [26,88]	132 [18,22]	150 [17,61]	150 [29]
	BP dias (mmHg) mean [SD]	83 [10,83]	84 [13,2]	84 [12,31]	86 [16,74]	75 [15,05]	81 [5,81]	82 [8,97]	80 [11,84]	80 [9,79]	70 [13,44]
	n=	23	20	18	11	9	5	16	12	8	2

#### 4.5.2 Herzfrequenz

Die Herzfrequenzen in der Verumgruppe lagen zwischen 55/min und 116/min. Der durchschnittliche Wert aller Messungen über die Untersuchungszeit betrug 86/min.

In der Plazebogruppe wurden Herzfrequenzen von 45/min bis 125/min gemessen. Es wurde in der Plazebogruppe einmalig ein Wert im Zielkrankenhaus von 160/min gemessen. Ob es sich hierbei um einen Messfehler handelte konnte im

Nachhinein nicht geklärt werden. Der Mittelwert aller Herzfrequenzbestimmungen in der Vergleichsgruppe betrug 80/min. Das Verhalten der Herzfrequenz bei der ersten Messung (pt0) 0,74 und bei der letzten Messung (ptz) 0,78 ist in beiden Gruppen vergleichbar.

**Tabelle 3** Durchschnittliche Herzfrequenz  $\text{min}^{-1}$  (HF (bpm)) mit Standardabweichung (SD)

	Zeit (min)						Lagerung	Lagerung				
	0	2,5	5	7,5	10	12,5		0	5	10	15	ZielKH
Verum	HF (bpm) mean [SD]	86 [16,92]	84 [17,36]	84 [15,1]	90 [14,66]	91 [13,06]	94 [11,62]	83 [16,34]	84 [15,35]	83 [10,35]	88 [14,85]	83 [15,86]
	n=	25	25	20	12	9	7	19	22	8	2	14
Placebo	HF (bpm) mean [SD]	84 [21,78]	82 [21,29]	81 [17,88]	80 [12,98]	83 [18,43]	87 [20,6]	79 [15,34]	78 [16,56]	75 [15,3]	65 [16,26]	80 [26,38]
	n=	23	21	20	12	9	5	17	13	9	2	13

### 4.5.3 Periphere Sauerstoffsättigung

Im Studienzeitraum war es bei keinem Probanden erforderlich, eine assistierte oder kontrollierte Beatmung durchzuführen. Bei einem Probanden in der Verumgruppe wurde einmalig eine minimale SaO<sub>2</sub> von 86% gemessen. Nach Erhöhung der Sauerstoffinsufflation auf 4 l/min stieg die SaO<sub>2</sub> auf 96% an.

In der Verumgruppe lag der niedrigste SaO<sub>2</sub>-Wert bei 86% und der höchste bei 100% (Mittelwert 97%, SD  $\pm$  1,82). In der Placebogruppe wurden SaO<sub>2</sub>-Werte von minimal 92% bis maximal 100% gemessen (Mittelwert 97%, SD  $\pm$  2,21).

Das Verhalten der peripheren Sauerstoffsättigung war in beiden Gruppen vergleichbar (pt0 = 0,96; ptz = 0,57).

**Tabelle 4** Durchschnittliche pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung SaO<sub>2</sub> (%) mit Standardabweichung (SD)

	Zeit (min)						Lagerung	Lagerung				
	0	2,5	5	7,5	10	12,5		0	5	10	15	ZielKH
Verum	SaO <sub>2</sub> (%) mean [SD]	97 [1,7]	97 [1,51]	98 [1,46]	97 [1,66]	97 [2,03]	97 [1,73]	97 [3]	97 [1,52]	96 [1,51]	99 [2,12]	97 [1,56]
	n=	23	24	20	13	8	7	19	22	8	2	14
Placebo	SaO <sub>2</sub> (%) mean [SD]	97 [1,87]	97 [1,97]	97 [2,11]	97 [2,59]	97 [2,77]	98 [2,87]	97 [2,21]	96 [2,14]	96 [2,42]	97 [4,24]	96 [2,27]
	n=	22	20	19	11	8	4	17	13	9	2	12

### 4.5.4 Atemfrequenz

Die Mittelwerte der Atemfrequenz lagen in der Verumgruppe bei 14  $\text{min}^{-1}$  (SD  $\pm$  2,73) und in der Placebogruppe bei 16  $\text{min}^{-1}$  (SD  $\pm$  2,91). Die Frequenzen in der Verumgruppe lagen zwischen 10  $\text{min}^{-1}$  und 30  $\text{min}^{-1}$ . In der Placebogruppe wurden Frequenzen zwischen 12  $\text{min}^{-1}$  und 25  $\text{min}^{-1}$  gemessen. Die Atemfrequenz über den Beobachtungszeitraum unterschied sich zwischen den Gruppen nicht signifikant (pt0 = 0,07; ptz = 0,19).

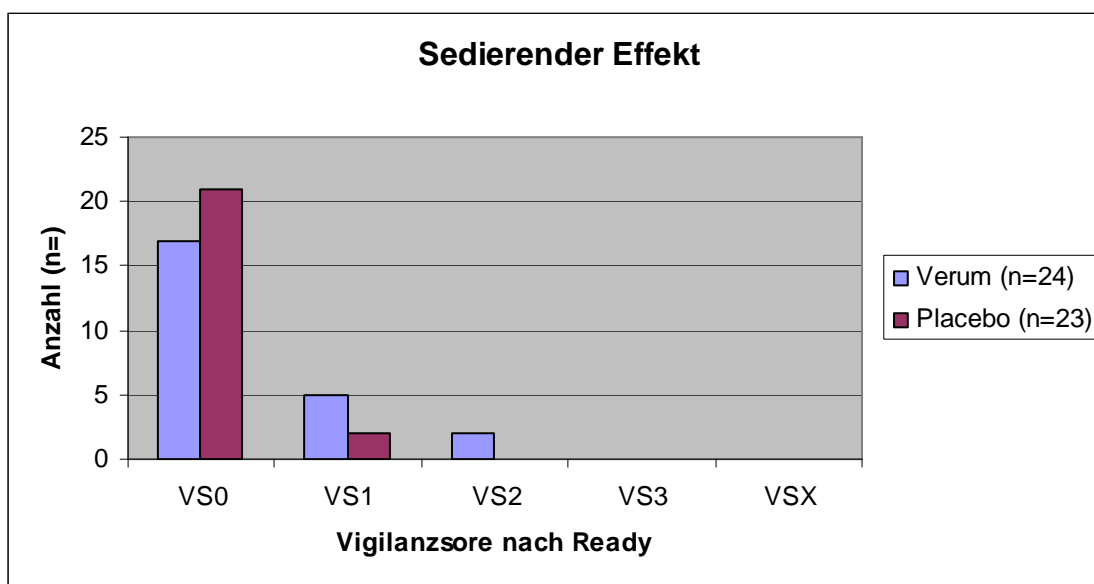


**Tabelle 5** Durchschnittliche Atemfrequenz (AF) min<sup>-1</sup> mit Standardabweichung (SD)

	Zeit (min)	0	2,5	5	7,5	10	12,5		0	5	10	15	ZielKH
Verum	AF (min <sup>-1</sup> ) mean (SD)	14 [4,22]	14 [2,27]	14 [2,99]	13 [2,39]	14 [2,73]	13 [3,2]	Legierung	13 [2,46]	13 [2,1]	13 [1]	12 [0]	14 [2,53]
	n=	18	17	15	8	6	4		13	16	4	2	8
Placebo	AF (min <sup>-1</sup> ) mean (SD)	17 [3,94]	17 [3,24]	16 [2,84]	15 [2,33]	14 [2,34]	14 [3]	Legierung	16 [2,52]	16 [2,47]	17 [2,51]	18 [2,83]	16 [2,31]
	n=	17	16	14	9	7	4		15	11	7	2	10

### 4.5.5 Sedierung

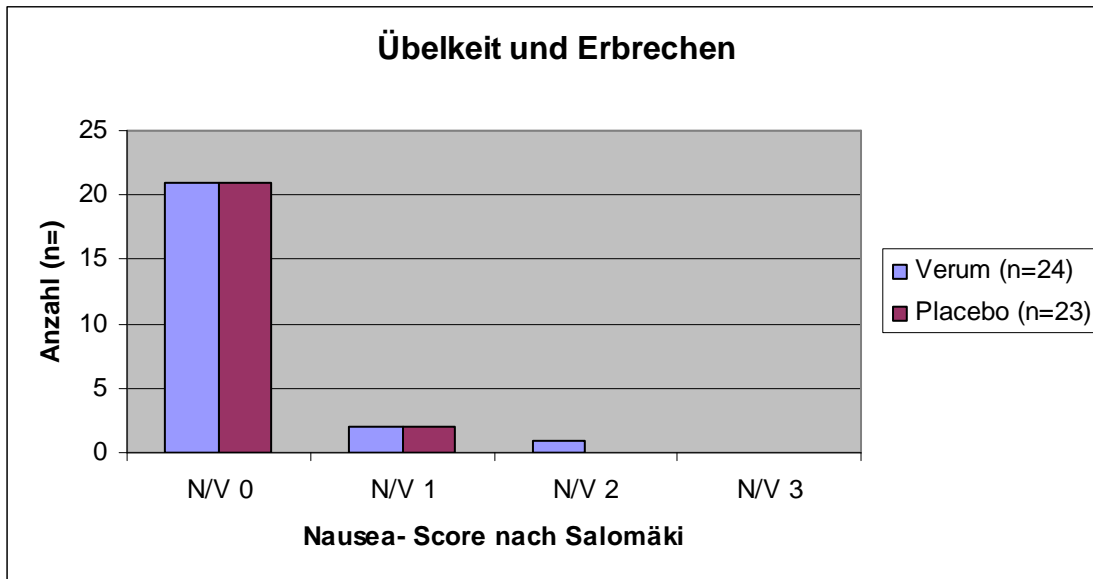
Zur Überprüfung der Vigilanz wurde der Ready-Score verwendet (siehe Abb.3). Die Sedierungstiefe war in beiden Gruppen nicht signifikant verschieden ( $p=0,08$ ). Eine „relevante“ Sedierungstiefe von 2 wurde zweimal in der Verumgruppe gemessen. Eine tiefere Sedierung wurde in keiner Gruppe gemessen.



**Abbildung 3** Ready-Score (Messung über den gesamten Studienverlauf): 0= wach, 1= leicht erweckbar, 2= schwer erweckbar, 3= komatös, X= physiologischer Schlaf. Dargestellt ist die absolute Anzahl an Probanden (n).

### 4.5.6 Nausea und Emesis

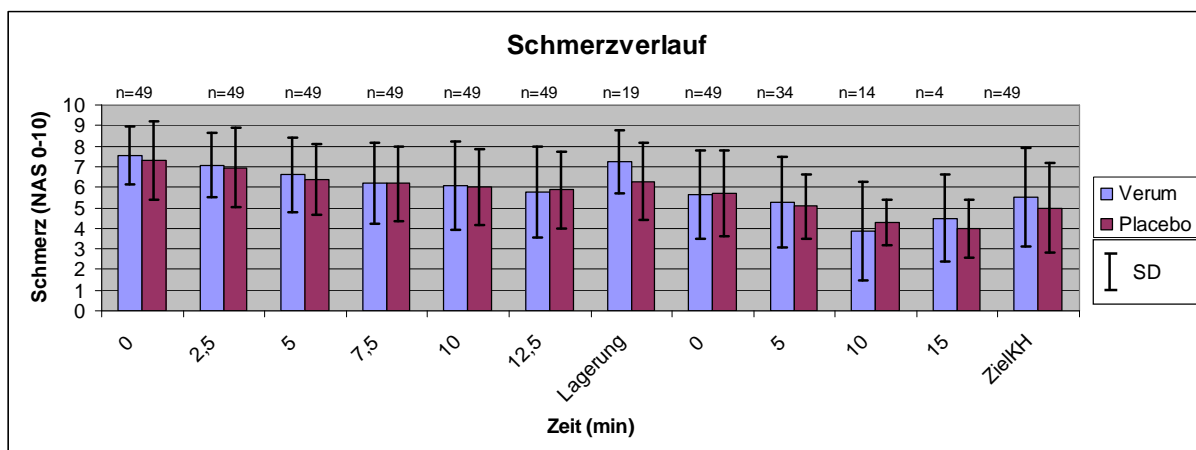
Zur Ermittlung von Nausea wurde der Score nach Salomäki angewandt (siehe Abb.4). In der Verumgruppe wurde in 87,5% und in der Placebogruppe in 91,3% der Fälle ein Salomäki-Score = 0 gemessen. Eine behandlungsbedürftige Übelkeit trat einmal ausschließlich in der Verumgruppe auf. Erbrechen wurde bei keinem Probanden dokumentiert. Ein signifikanter Gruppenunterschied war nicht festzustellen ( $p = 0,92$ ).



**Abbildung 4** Salomäki-Score über den gesamten Studienverlauf: 0 = keine Übelkeit, 1 = leichte Übelkeit, 2 = behandlungsbedürftige Übelkeit, 3 = Erbrechen. Dargestellt ist die absolute Anzahl an Probanden (n).

#### 4.5.7 Schmerzen im Verlauf

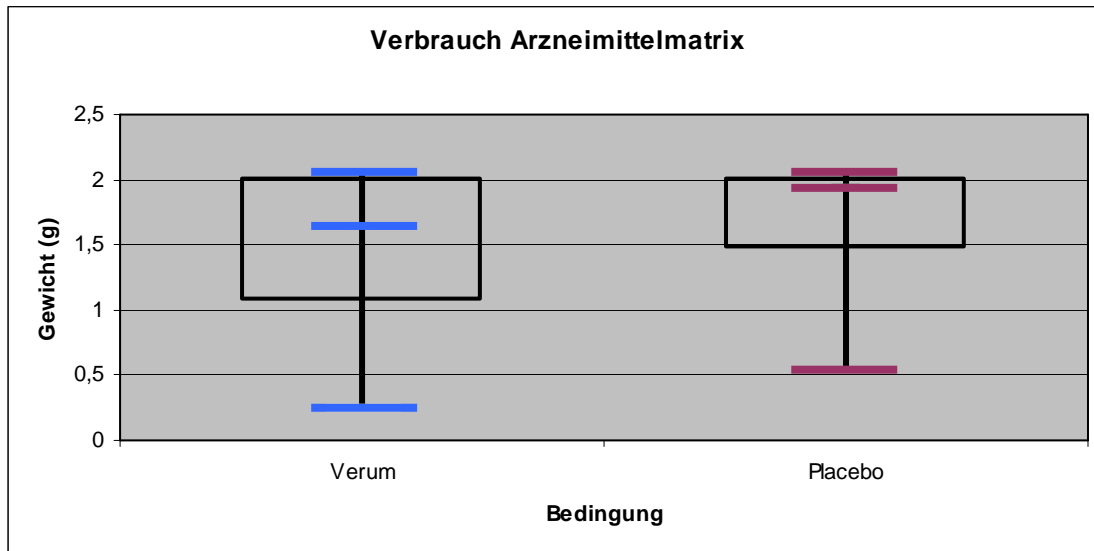
Die durchschnittliche Schmerzintensität aller Probanden sank auf der NAS von 7,4 bei der Erstmessung auf 5,3 bei der letztmaligen Messung. Die durchschnittliche Pain Intensity Difference (PID) betrug 2,1. In der Verumgruppe war die PID 2 und in der Plazebogruppe betrug die PID 2,3. Die Schmerzreduktion vom ersten zum letzten Messzeitpunkt war für beide Gruppen signifikant (Verum  $p = 0,00$ ; Placebo  $p = 0,00$ ). Im Gruppenvergleich war die Schmerzreduktion über den Untersuchungszeitraum nicht signifikant ( $p = 0,99$ ).



**Abbildung 5** Subjektive Schmerzintensität (NAS) über den Beobachtungszeitraum. Die Mittelwerte beider Gruppen im Vergleich mit Standardabweichung (SD).

## 4.6 Arzneimittelverbrauch

Der Matrixverbrauch unterschied sich in beiden Gruppen nicht signifikant ( $p = 0,22$ ).

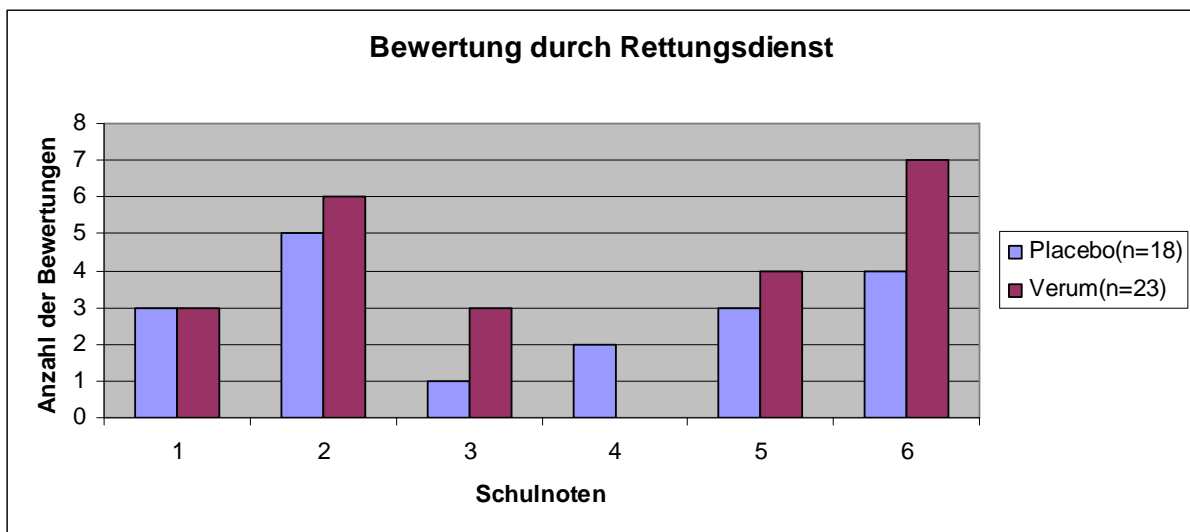


**Abbildung 6** Vergleich des Verbrauchs an Arzneimittelmatrix Verum versus Placebo

Der ermittelte mediane Matrixverbrauch lag bei 1,63 g in der Verumgruppe und bei 1,94 g in der Placebogruppe. Der Wertebereich der applizierten Matrix reichte in der Verumgruppe von 0,28 g bis 2,04 g und in der Placebogruppe von 0,55 g bis 2,03 g.

## 4.7 Bewertung durch den Rettungsdienst

Die Bewertung des Applikatoreinsatzes durch den Rettungsdienst zeigte eine durchschnittliche Note (1 = sehr gut bis 6 = ungenügend) von 3,74 (SD  $\pm$  1,96) in der Verumgruppe und 3,06 (SD  $\pm$  1,43) in der Placebogruppe. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ( $p = 0,199$ ).



**Abbildung 7** Einschätzung des RA/RS2000 zur Wirksamkeit des jeweils eingesetzten Applikators mit Schulnoten 1-6. Dargestellt sind absolute Zahlen für jeden eingesetzten Applikator.

## **5 Diskussion**

Zusammengefasst zeigte sich nach Auswertung von 49 vollständigen Datensätzen keine signifikante Steigerung der subjektiven Transportfähigkeit in der OTFC-Gruppe gegenüber der Placebogruppe. Auch konnte kein Vorteil des OTFC hinsichtlich der Schmerzintensität und Notarznachalarmierung festgestellt werden. Somit wurde die Haupthypothese, dass OTFC die Häufigkeit der subjektiven Transportfähigkeit um mindestens ein Drittel gegenüber Placebo steigern kann, nicht bestätigt. Auch die zweite Haupthypothese, dass OTFC die Schmerzintensität um 50% gegenüber Placebo reduzieren kann, konnte nicht bestätigt werden. Auch die dritte Haupthypothese, dass sich mit OTFC die Häufigkeit zur Nachalarmierung für Schmerztherapie um die Hälfte reduzieren lässt, konnte nicht bestätigt werden.

Die sekundären Zielparameter Einsatzzeiten, Vitalparameter, Patientenkomfort, Matrixverbrauch und Bewertung durch den Rettungsdienst waren in beiden Untersuchungsgruppen vergleichbar.

### **5.1 Primäre Endpunkte**

#### **5.1.1 Subjektive Transportfähigkeit und Schmerzintensität**

Der primäre Zielparameter einer verbesserten subjektiven Transportfähigkeit in der OTFC-Gruppe konnte nicht bestätigt werden, da die Placebomedikation unter gegebenen Studienbedingungen eine vergleichbare analgetische Wirkung erreichte. Demgegenüber stehen placebokontrollierte Studien mit OTFC von Farer et al. oder Feld, die einen signifikanten analgetischen Vorteil des OTFC gegenüber der Placebomedikation zeigten<sup>[35, 36]</sup>. Die analgetische Wirkstärke von OTFC in anderen Untersuchungen an Tumorpatienten mit Durchbruchschmerzen oder postoperativen Patienten war vergleichbar mit der von intravenösem Morphin<sup>[37, 38], 42]</sup>. Angesichts des fehlenden Überlegenheitsnachweises von OTFC gegenüber Placebo in der vorliegenden Untersuchung, muss die Vergleichbarkeit mit den genannten Studien diskutiert werden. Aufgrund der speziellen Untersuchungssituation könnte man davon ausgehen, dass es neben der spezifischen Medikamentenwirkung unspezifische Faktoren gab, die die Analgesie beeinflusst haben. Diese könnten so groß gewesen sein, dass sie den spezifischen Effekt des OTFC maskierten.

In der klinischen Forschung gibt es gerade in jüngerer Zeit ein großes Interesse in der Erforschung sogenannter Plazebo- bzw. Kontexteffekte<sup>[39-41]</sup> und bedeutsame Erkenntnisse auf diesem Gebiet. In pharmakologischen Untersuchungen werden zur Bestimmung der spezifischen Medikamentenwirkung Scheinmedikamente in vergleichbarer Darreichungsform jedoch ohne Wirkstoffe verwendet. Diese Vergleichssubstanzen nennt man Plazebo. Nicht nur das Plazebo selbst beeinflusst den Probanden, sondern eine Vielzahl von Faktoren in der gesamten Untersuchungssituation. Eine Übersicht über die Wertigkeit dieser sogenannten Kontextfaktoren in klinischen Untersuchungen geben Di Blasi et al.<sup>[39]</sup>. Hiernach sind unter anderem folgende Faktoren von Bedeutung:

- Untersuchungsumgebung
- Patienten-Untersucher-Beziehung
- Medikamentenverabreichung
- Eigenschaften des Patienten
- Eigenschaften des Untersuchers.

Diese Faktoren werden, wie im Folgenden dargelegt, in notfallmedizinischen Studien im Vergleich zu Studien im Krankenhaus besonders betont, ohne dass jedoch ihren möglichen Auswirkungen auf die Studienergebnisse besondere Beachtung geschenkt wurde. Bounes et al. führten in einer Untersuchung einige Aspekte an<sup>[23]</sup>. Zur Untersuchungsumgebung bemerkten sie, dass sich der Proband -im Gegensatz zu Untersuchungen in einer Krankenhausumgebung- in einer unerwartet eingetretenen Notfallsituation befindet. Dies könnte zusätzliche Ängste, Ungewissheit und Stress mit folgendem Einfluss auf das Schmerzerleben verursachen, was wiederum das Schmerzerleben beeinflusste. Hierzu wiesen die Autoren auf eine Untersuchung von Meredith et al.<sup>[42]</sup> hin, in der die Abhängigkeit von Ängsten auf das Schmerzerleben gezeigt wird. Bounes et al. betonten jedoch hinsichtlich der Patienten-Untersucher-Beziehung auch, dass der präklinische Patient individuell von drei Personen (Arzt, Pflegepersonal und Rettungsassistent) versorgt wird. Da der Patient somit mit seinem Schmerz im Fokus steht, kann die Schmerztherapie in der Regel schneller erfolgen, als in der Notaufnahme. Dadurch steigen die Patienten- und Behandlerzufriedenheit mit einem reduzierten Angst- und Stressempfinden und konsekutiv verändertem Schmerzerleben.

Der Einfluss der Untersuchungsumgebung wird in einer Pionierarbeit der Plazeboforschung "The powerful Plazebo" von HK Beecher dargestellt, wobei Beecher von der alleinigen Wirkung des Plazebos ausging und weitere wichtige Faktoren, die den Plazeboeffekt beeinflussen, nicht einbezog<sup>[43]</sup>. Die Arbeit basiert auf Beobachtungen in einem Feldlazarett im zweiten Weltkrieg<sup>[44]</sup>. In dem Feldlazarett herrschte ein Mangel an Analgetika. So bekamen die verwundeten Soldaten statt Morphin eine Kochsalzlösung, mit dem Ergebnis, dass es zu einer vergleichbaren Analgesie kam. Betrachtet man hier die Untersuchungsumgebung, so kamen die verwundeten Soldaten von einem Schlachtfeld, wo sie Angst um Leib und Leben haben mussten, in eine sichere Umgebung. Hierzu könnte man die Patienten in unserer Untersuchung vergleichen, die gerade verunfallt waren und sich ebenso in einer Situation befanden, in der sie unter einer besonderen Belastung litten, bis sie durch die Rettungsassistenten versorgt wurden.

Dass eine intensivierete Patienten-Untersucher-Beziehung Einfluss auf den Schmerzverlauf hat, zeigen Bounes et al. in einer präklinischen Untersuchung. Bei der Applikation verschiedener Dosierungen von Morphin gab es keine signifikante Dosis-Wirkungsbeziehung<sup>[23]</sup>. Vielmehr war eine ausreichende Schmerzreduktion von der wiederholten Gabe gleicher Volumina abhängig. Signifikante Dosis-Wirkungsbeziehungen konnten aber sehr wohl in Untersuchungen an postoperativen und gesunden Probanden in einer Krankenhausumgebung gezeigt werden <sup>[45, 46]</sup>. Bounes et al. kamen in ihrer notfallmedizinischen Untersuchung zu dem Schluss, dass es sinnvoller sein könnte den Patienten mehrere niedrigdosierte Boli titrierend zu applizieren, statt einer einmaligen gewichtsadaptierten Dosis. Hierdurch würde die Patienten-Untersucher-Beziehung betont.

Auch in der vorliegenden Untersuchung kam es zu einem betonten Patienten-Untersucher-Kontakt, da das Untersuchungsprotokoll vorsah, dass der Patient in relativ kleinen Zeitintervallen nach seinem Befinden befragt wurde und die Applikation des Analgetikums bis zu 12½ Minuten dauerte. Eine Untersuchung von Birnbaum et al.<sup>[47]</sup> kam zu einem ähnlichen Ergebnis. Es wurden zwei Gruppen von Patienten mit starken Schmerzen in einer Rettungsstelle untersucht. Jeder Proband erhielt zunächst einen Bolus von 0,1 mg/kg Körpergewicht Morphin. Nach 30 min erhielt die eine Gruppe erneut 0,05 mg/kg Morphin und die andere Gruppe ein gleiches Volumen Kochsalzlösung. Die Reevaluation des Schmerzniveaus nach erneuten 30 min zeigte

ein gesunkenes Schmerzniveau in beiden Gruppen, jedoch nur einen klinisch nicht relevanten Unterschied von NAS 0,4 zwischen den Gruppen. Auch hier könnte die Zuwendung bedeutender für das Schmerzempfinden gewesen sein als die Menge des applizierten Wirkstoffes.

Ein wichtiger und hier noch nicht erwähnter Kontextfaktor für präklinische Untersuchungen betrifft die Medikamentenverabreichung. Diese findet in präklinischen Studien immer „offen“ statt. So fanden Colloca et al.<sup>[48]</sup>, dass Analgetika in ihrer Wirkung viel ausgeprägter waren, wenn sie offen und mit dem Hinweis auf ihre starke Wirksamkeit gegeben wurden. Gerade in unserer Untersuchung wurde dieser Kontext sehr unterstrichen, da der Patient aktiv in die Verabreichung eingebunden war und ihm der Hinweis gegeben wurde, dass es ein starkwirksames, morphinähnliches Mittel sei. Colloca et al. zeigten auch, dass die Analgesie schneller nachließ, wenn die Analgetikagabe offensichtlich gestoppt wurde<sup>[48]</sup>.

Die Unterseuchereigenschaften spielen im notfallmedizinischen Umfeld ebenso eine wichtige Rolle. So konnten Bounes et al. zeigen, dass der einzige prädiktive Wert für eine suffiziente Schmerztherapie arztbesetzte Fahrzeuge waren<sup>[15]</sup>. Die Applikationsart, die verabreichte Initialdosis oder eine kumulative Opioiddosis konnten dabei nicht als verlässlicher Einflußfaktor identifiziert werden. Die Autoren kamen unter anderem zu dem Schluss, dass der Erfolg der prähospitalen Schmerztherapie von einer fundierten Ausbildung des Rettungsdienstpersonals wie auch von gut ausgestatteten Einsatzfahrzeugen abhängig ist. Arztbesetzte Fahrzeuge kamen unter unseren Studienbedingungen nicht zum Einsatz, so konnte die Einflussgröße eines arztbesetzten Fahrzeuges auch nicht gezeigt werden. Jedoch wurden die Rettungsassistenten in Vorbereitung auf die Studie im Umgang mit Analgetika und der Versorgung von Frakturen speziell geschult, so dass davon ausgegangen werden könnte, dass die Rettungsassistenten eine besondere Sicherheit ausstrahlten. Des Weiteren forderte das Studienprotokoll eine überdurchschnittliche Verweilzeit am Patienten, so dass man davon ausgehen könnte, dass es unter den gegebenen Studienbedingungen zu einer ungewöhnlichen Untersucherempathie gekommen sein könnte.

Neben dem Einfluss von Kontextfaktoren unterscheiden sich Probanden schmerztherapeutischer Untersuchungen in einer hospitalen Umgebung von solchen in einem präklinischen Umfeld häufig dadurch, dass sie entweder relativ gesund und nicht



vorbehandelt sind oder das es sich um ein postoperatives Patientengut handelt, dass bereits mit Analgetika, Hypnotika oder Sedativa anbehandelt wurde. Auch bei Studien in Notaufnahmen ist häufig von einer nichtmedikamentösen Vorbehandlung mittels Kühlung, Schienung oder ähnlichem auszugehen. Hier unterliegen prähospitalen Studien besonderen Bedingungen, da es bei diesen zu Erstbehandlungen kommt.

Unserer Kenntnis nach gibt es keine plazebokontrollierten Studien, die die Opioidanalgesie prähospital untersucht haben, wohl aber plazebokontrollierte Studien, die die Wärme, transcutane elektrische Nervenstimulation (TENS) und Akupressur in einem notfallmedizinischen Setting analysierten<sup>[49-51]</sup>. Hier zeigte sich, dass die Patienten mit den korrekten Anwendungen einen signifikanten Vorteil bezüglich des Schmerzes und der Angstscores hatten<sup>[51]</sup>. Diese Untersuchungen sind jedoch hinsichtlich der Methoden kontrovers zu diskutieren. Zum Beispiel wurde in einer dieser Studien der Einfluss von TENS auf das Schmerzempfinden analysiert<sup>[49]</sup>. Zwei Rettungsassistenten (A, B) waren mit einem Patienten beschäftigt. Der Rettungsassistent A erhob zunächst die Vitalparameter, das Schmerzniveau und andere Daten des Patienten, anschließend wurde der Proband von Rettungsassistent B nach einem Zufallsverfahren entweder an „wirksamen“ oder „unwirksamen“ Punkten stimuliert. Rettungsassistent A, der bei der Stimulation nicht anwesend war, erhob anschließend erneut das Schmerzempfinden und zwar ohne zu wissen welche Anwendung konkret vollzogen wurde. Es wurde dabei jedoch nicht beachtet, dass Rettungsassistent B, dem die Art der Anwendung bekannt war, über seine eigene Erwartung an die Behandlung den Probanden beeinflussen könnte. In der vorliegenden Untersuchung konnten dagegen weder der Patient noch der Untersucher wissen, ob es sich um eine Verum- oder Placebobehandlung handelte und somit in dieser Hinsicht keinen Einfluss nehmen.

In unserer Studienkonstellation waren folgende Faktoren von besonderer Bedeutung für das Ergebnis. Wie in der Untersuchung von Boune et al<sup>[23]</sup> schon erwähnt wurde, war der Proband bei Betrachtung der Ausgangssituation in einer emotionalen Ausnahmesituation. Zum einen ist die Erwartung an den Rettungsdienst geprägt durch eine unterstellte Kompetenz, hohes gesellschaftliches Ansehen und die aus bestimmten Medien gespeiste Zuversicht auf einen guten Ausgang. Zum anderen wurde in dieser Studienkonstellation der Untersucher-Probanden-Kontakt durch die

Untersuchung sehr betont, all dies mit der Folge eines reduzierten Stress- und Angstempfindens.

Bei der Gabe der Studienmedikation waren zwei Faktoren von Bedeutung. Zum einen die Erwartung der Rettungsassistenten an das OTFC und zum anderen die offene Gabe der Medikation. Fentanyl ist in der Rettungsmedizin ein bekanntes und weit verbreitetes Medikament, das in der Regel vom Notarzt bei starken und stärksten Schmerzen appliziert wird. Der Rettungsassistent als Laie im Umgang mit diesem Opioid hatte große Erwartungen an den Effekt des Medikaments und könnte dies dem Patienten suggeriert haben. Eindrucksvoll zeigen Bingel et al. in einer experimentellen Studie an 22 gesunden freiwilligen Probanden, wie sich Suggestion auf den Probanden auswirkt<sup>[52]</sup>. In dieser Untersuchung erhielten drei Gruppen eine gleich dosierte Remifentanilinfusion, jeweils mit einer positiven und negativen Erwartung, oder ohne eine Erwartung. Bei der positiven Erwartung wurde der Proband darauf hingewiesen, dass er ein schmerzlinderndes Medikament erhält. Bei der negativen Erwartung wurde der Proband darauf hingewiesen, dass das Medikament das Schmerzempfinden verstärken würde. In der Gruppe ohne Erwartung wurde der Proband darauf hingewiesen, dass er lediglich eine isotone Kochsalzlösung erhalten würde. Es wurde dann ein jeweils gleichstarker Schmerzreiz gegeben. Es zeigte sich, dass der Schmerz in der Gruppe mit positiver Erwartung am geringsten empfunden wurde. Der Schmerz in der Gruppe ohne Erwartung wurde noch geringer angegeben als der Schmerz in der Gruppe mit negativer Erwartung. Dieser hob den intrinsischen analgetischen Effekt von Remifentanil sogar auf. Betrachtet man hierzu in unserer Studie den Aufklärungstext, der dem Patienten vor der Substanzgabe vorgelesen wurde, in dem es unter anderem heißt: "Es wird ein stark wirksames morphinähnliches Mittel in Lutschform eingesetzt. Dieses Mittel ist ein für die Schmerzbehandlung seit Jahrzehnten akzeptiertes und sicheres Medikament", so ist es naheliegend, dass suggestive Effekte eine Rolle gespielt haben können.

### **5.1.2 Notwendigkeit der NAW Nachalarmierung**

Die Bewertung der Nachalarmierung hat sich in unserer Untersuchungskonstellation als nicht aussagekräftig erwiesen. Hierfür gab es mehrere Gründe. In der gesamten Untersuchung kam es in nur einem Fall zu einer Nachalarmierung des Notarztes zur Schmerztherapie und zwar in der Placebogruppe.

Dies lag unter anderem daran, dass Plazebo eine vergleichbare Analgesie wie das OTFC bewirkte und sich damit keine signifikanten Unterschiede im Schmerzempfinden zeigten.

Auffällig war auch, dass trotz der teilweise hohen Schmerzintensität kein Notarzt nachalarmiert wurde. In beiden Gruppen hatte nach der Gabe der Studienmedikation gut die Hälfte der Patienten einen Schmerzscore NAS  $\geq 6$ . Im Studiendesign wurde eine solche Schmerzintensität zwar als „transportunfähig“ gewertet, ohne jedoch zur Auflage zu machen, einen Notarzt nachzualarmieren.

Bei der Recherche zur Studienplanerstellung wurden Notärzte zum Vorgehen bei hoher Schmerzintensität befragt. Daraus abgeleitet wurde der empirische Wert NAS  $\geq 6$  angenommen, bei dem es zu einer Nachalarmierung kommen würde. In der Praxis stellte sich jedoch heraus, dass der Notarzt nur dann nachalarmiert wurde, wenn der Patient entweder vital bedroht oder schmerzbedingt nicht zu mobilisieren war.

Eine Vergleichsgruppe zur Erfassung von Nachalarmierungen sah unser Studiendesign nicht vor. Seitens der Berliner Feuerwehr wird auch keine dezidierte Dokumentation von Nachalarmierungsgründen bei Extremitätentraumata geführt. Bei der Recherche zu Zielparametern der Untersuchung wurde uns der Parameter zur Notarznachalarmierung von erfahrenen Notärzten empfohlen. Belastbare Daten dazu sind jedoch erst mit der Einführung digitaler Notarztprotokolle (DIVI) zu erwarten, da erst hiermit ein Zugriff auf alle relevanten, standardisiert erfassten Daten möglich sein wird.

## **5.2 Sekundäre Endpunkte**

### **5.2.1 Schmerzen im Verlauf**

Im Verlauf der Untersuchung kam es in der OTFC-Gruppe zu einer subjektiven Schmerzlinderung von etwa 2,0 Skaleneinheiten (SKE) auf der Likert-Skala (0-10). In der Plazebogruppe sank das Schmerzempfinden um durchschnittlich 2,3 SKE. Die Reduktion ist in beiden Gruppen hoch signifikant ( $p=0,00$ ) und klinisch relevant<sup>[53-56]</sup>. Plazebokontrollierte Studien, die den Schmerzverlauf in einem präklinischen Umfeld untersuchen, gibt es unserer Kenntnis nach bisher nicht. Allerdings zeigte eine Untersuchung von Smith et al.<sup>[57]</sup> über die Wirksamkeit von systemisch appliziertem Morphin und Fentanyl in der präklinischen Schmerztherapie einen mit unseren Daten

vergleichbaren Verlauf der Schmerzentwicklung. In dieser Untersuchung an 204 Patienten mit verletzungsbedingten Schmerzen erfuhr die Fentanylgruppe eine durchschnittliche PID von 2,5 SKE und die Morphingruppe von 2,2 SKE.

Andere Studien, die den prähospitalen Einsatz von systemisch appliziertem Fentanyl untersuchten, hatten im Durchschnitt größere Schmerzreduktionen (3,5 - 4,7)<sup>[24-26]</sup>. Dieser Unterschied ist am ehesten dadurch zu erklären, dass diese Studien Schmerzsyndrome verschiedenster Ursachen untersucht haben und nicht, wie die Studie von Smith et al. und die vorliegende, nur traumabedingte Schmerzen. So könnte es sein, dass traumabedingte Schmerzen durch die Lagerung und den Transport des Patienten als stärker empfunden wurden, da sie bewegungsabhängiger sind als z.B. viszerale Schmerzen.

### **5.2.2 Patientensicherheit, periphere Sauerstoffsättigung und Atemfrequenz**

Unter den gegebenen Studienbedingungen traten unter Anwendung von OTFC keine behandlungsbedürftigen, opiattypischen Nebenwirkungen auf. Aufgrund der geringen Fallzahl kann die Sicherheit für die Anwendung jedoch nicht als bewiesen gelten. Studien, die die Sicherheit von OTFC in einem prähospitalen Setting untersucht haben, gibt es unserer Kenntnis nach nicht, ersatzweise könnten zum Vergleich Studien mit anderen Opioiden in der Prähospitalphase herangezogen werden. In diesen zeigte sich, dass die Opiatapplikation im präklinischen Einsatz in Bezug auf opiattypische Nebenwirkungen sicher ist<sup>[23, 25, 27, 57-59]</sup>. Dabei scheint es unerheblich zu sein, ob das Opiat von einem Arzt<sup>[23, 57, 58]</sup> oder einem Rettungsassistenten<sup>[25, 27, 59]</sup> gegeben wird. Kanowitz et al.<sup>[25]</sup> zeigten in einer Untersuchung an 2129 Patienten, die intravenös Fentanyl prähospital durch nichtärztliches Personal erhielten, dass es in nur einem Fall zu einer interventionsbedürftigen Atemdepression kam. Hierbei handelte es sich um eine 81-jährige Patientin mit Verdacht auf eine Schenkelhalsfraktur, die kumulativ 200 µg Fentanyl intravenös erhielt. Durch die Gabe von Naloxon war die Atemdepression sofort reversibel. In der vorliegenden Untersuchung wurde eine durchschnittliche intravenöse Äquivalenzdosis von 148 µg appliziert und das Studienprotokoll sah keine Patienten älter als 75 Jahre vor, so dass ein direkter Vergleich nicht möglich ist. Jedoch kam es auch in der vorliegenden Untersuchung in einem Fall nach Applikation der Studienmedikation in der OTFC-Gruppe zu einem Absinken der peripheren Sättigung (SaO<sub>2</sub>) auf 86% und damit unter die im Studienprotokoll festgelegte Grenze. Hierbei

handelte es sich um eine 63-jährige Patientin mit Verdacht auf eine Fraktur der unteren Extremität. Nach Steigerung des Sauerstoffflows von 2 auf 4 l/min stieg die Sättigung spontan wieder auf 96% an. Eine Kommandoatmung oder assistierte Beatmungen waren in keinem Fall notwendig. Ein ähnliches Ereignis zeigte sich auch in einer Studie von Bounes et al.<sup>[23]</sup>, bei der zwei unterschiedliche Dosierungen von Morphin an insgesamt 106 Probanden untersucht wurden. In der Gruppe, die das höher dosierte Morphin erhielt fiel die periphere Sättigung ohne Sauerstoffinsufflation bei einem Patienten auf 92% ab. Nach der Gabe von Sauerstoff stieg die Sättigung wieder an. Eine medikamentöse Intervention mit Naloxon war nicht nötig. Dieses Ergebnis unterstreicht, dass trotz bisher fehlender gravierender Komplikationen im Hinblick auf erhöhte Patientensicherheit die standardmäßige Überwachung mittels Pulsoxymeter und die Möglichkeit der Sauerstoffgabe gegeben sein sollte. Es sollte des Weiteren in Erwägung gezogen werden, ob bestimmte Obergrenzen bezüglich des Alters und der Opioiddosierung einzuhalten sind. Ob patientenkontrollierte Verfahren zusätzliche Sicherheit geben, ist bisher nicht bekannt<sup>[60]</sup>.

Die durchschnittliche Atemfrequenz zu Beginn der Untersuchung lag in der OTFC- Gruppe bei 14/min (SD  $\pm$  4,22) und somit etwas niedriger als in vergleichbaren Untersuchungen 16-20/min<sup>[23, 27, 61]</sup>. Es gab jedoch keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,19$ ) zu der Placebogruppe, die mit einer durchschnittlichen Atemfrequenz von 17/min (SD  $\pm$  3,94) im Bereich anderer Untersuchungen lag. Ebenso waren die durchschnittlichen Atemfrequenzen beider Gruppen in der Notaufnahme vergleichbar mit denen anderer Studien<sup>[23, 27, 61]</sup>.

### **5.2.3 Blutdruck und Herzfrequenz**

Betrachtet man die systolischen Blutdruckwerte zu Beginn der Therapie und bei Übergabe in der Notaufnahme, so sind die durchschnittlichen Blutdruckwerte vergleichbar mit denen ähnlicher Studien<sup>6,7,[23, 27, 61]</sup>.

Ebenso sind die durchschnittlichen Herzfrequenzen vergleichbar mit denen anderer Untersuchungen<sup>6,7,[23, 27, 61]</sup>. Im Ergebnis kommt es hierbei über den gesamten Beobachtungszeitraum zu einem Absinken der Herzfrequenz um 3,5/min. Ähnliche Untersuchungen zeigten eine Verminderung der Herzfrequenz um durchschnittlich 2-7/min<sup>[23, 27, 61]</sup>.

Das Absinken des Blutdruckes und der Herzfrequenz über den Untersuchungszeitraum ist am ehesten durch den nachlassenden Stress für die Patienten zu erklären. Eine positive Korrelation zwischen initialer Schmerzstärke und Vitalparametern konnte in anderen Untersuchungen nur für die Atemfrequenz festgestellt werden<sup>[62, 63]</sup>.

#### **5.2.4 Sedierung**

Die den Patientenkomfort betreffenden Nebenwirkungen waren mild bis mäßig stark ausgeprägt und traten in beiden Untersuchungsgruppen auf. Neben dem analgetischen Effekt in der Placebogruppe, kam es auch zu opioidtypischen Nebenwirkungen wie Übelkeit und Schläfrigkeit in dieser Gruppe. So konnte auch in anderen placebokontrollierten Untersuchungen mit OTFC ein sedierender Effekt in der Placebogruppe festgestellt werden<sup>[36]</sup>. Dass ein sedierender Effekt auch in der Placebogruppe auftritt, ist am ehesten durch die angst- und stressreduzierende Wirkung der Kontextfaktoren zu erklären, durch die sich der Patient entspannt. Tiefere Sedierungen (Ready-Score  $\geq 2$ ) blieben in der Placebogruppe im Gegensatz zur OTFC-Gruppe aus. Dies könnte als Hinweis gesehen werden, dass OTFC hier in wirksamen Dosierungen aufgenommen wurde.

Es gibt nur wenige Untersuchungen, die den sedierenden Effekt von OTFC erfassen. Die Tiefe der Sedierung bei gesunden Probanden scheint mit der aufgenommenen Substanzmenge zu korrelieren<sup>[64]</sup>. Stanley et al. zeigten in einer offenen, nicht randomisierten Untersuchung an acht gesunden Probanden, dass 38% der Probanden nach Aufnahme von 500  $\mu\text{g}$  OTFC – einer Dosierung die der unserer Studie verabreichten vergleichbar ist - leicht sediert waren<sup>[64]</sup>. Lind et al untersuchten an 10 Probanden in einer offenen, nicht randomisierten Studie die Wirksamkeit von OTFC zur Behandlung von Schmerzsyndromen in der Notaufnahme<sup>[33]</sup>. Dabei waren sechs Probanden bei einer durchschnittlichen Dosierung von 819  $\mu\text{g}$  OTFC sediert, ohne dass auf eine Sedierungstiefe eingegangen wurde. Macaluso et al. fanden in einer Untersuchung zur Prämedikation mit 300 oder 400  $\mu\text{g}$  OTFC keinen sedierenden Effekt<sup>[65]</sup>.

Betrachtet man die in unserer Studie durchschnittlich aufgenommene Wirkstoffmenge von 591  $\mu\text{g}$ , so ist der Anteil der sedierten Probanden in der OTFC-Gruppe vergleichbar mit dem in den aufgeführten Untersuchungen. Vergleicht man

diesen Prozentsatz sedierter Probanden mit prähospitalen Studien, in denen andere Opiode verabreicht wurden, so scheint der Anteil an sedierten Patienten etwas höher. Geht man von davon aus, dass 25% des Wirkstoffs schnell transmucosal resorbiert werden, so haben die Patienten im Durchschnitt eine Äquivalenzdosis von ungefähr 150µg intravenösem Fentanyl erhalten. In einer Studie, die intravenöses Fentanyl (durchschnittlich 150 µg) und Morphin (durchschnittlich 16 mg) untersuchte, zeigten Galinski M et al.<sup>[24]</sup>, dass drei von 26 Probanden (11%) in der Morphingruppe auf einer fünfstufigen Skala einen Sedierungsgrad von 2 erreichten (auf Ansprache erweckbar). In der Fentanylgruppe (n=28) kam es zu keiner Sedierung. Bounes et al.<sup>[23]</sup> verglichen zwei unterschiedliche Dosierungen von intravenösem Morphin. In der Gruppe, die durchschnittlich 0,1 mg/kg erhielt (n=53), kam es in vier Fällen (8%) zu einem Sedierungsgrad von 2 auf einer fünfstufigen Skala (auf Ansprache erweckbar). In der Gruppe mit der Dosierung 0,2 mg/kg hatten sieben von 53 Probanden (13%) einen Sedierungsgrad von 2, was keinen signifikanten Unterschied darstellte (p=0,34). Alle diese Untersuchungen mit relativ geringen Fallzahlen hatten nicht als primären Endpunkt den Sedierungsgrad des Patienten, so dass kein Vergleich gezogen werden kann.

Tiefere Sedierungsgrade entsprechend einem Ready-Score  $\geq 2$  traten in den oben genannten Studien<sup>[23, 24]</sup>, im Gegensatz zu unserer Untersuchung, nicht auf. Die Ursache hierfür könnte sein, dass ein Ready-Score von 2 in unserer Studie als „schwer erweckbar“ definiert war und dies von den Rettungsassistenten möglicherweise unterschiedlich ausgelegt wurde. Bei Galinski und Bounes wurden der entsprechende Sedierungsgrad mit „erweckbar durch taktile Reize“ oder „auf Schmerzreiz erweckbar“ beschrieben<sup>[23, 61]</sup>. Diese Definitionen sind für den Untersucher klarer anwendbar und sollten für Folgeuntersuchungen auch so übernommen werden.

Auch wenn man von 25% schneller transmukosaler Resorption ausgeht, bleibt unklar, wie hoch die tatsächliche Serumkonzentration war. Die Resorption von OTFC in einem präklinischen Setting wurde unserer Kenntnis nach noch nicht untersucht. Es ist nicht auszuschließen, dass sich die Resorption von der in einem kontrollierten Krankenhaussetting unterscheidet, da sich der Patient in einer Notfallsituation befindet, was zu einer durch Stress induzierten Veränderung der Speichelsekretion und der mucosalen Durchblutung etc. führen könnte. So fanden auch Shaiova et al keinen

analgetischen Vorteil von OTFC gegenüber Placebo bei Radiatio-induzierter Mukositis<sup>[66]</sup>.

Der Anteil an sedierten Patienten in unserer Untersuchung ist vergleichbar mit denen anderer OTFC Studien. Der etwas höhere Anteil an sedierten Patienten im Vergleich zu anderen prähospitalen Untersuchungen, in denen Patienten äquipotente Dosen Opiat erhielten, könnte an den geringen Fallzahlen der Studien und den unterschiedlichen Messverfahren zur Erfassung der Sedierungstiefe liegen.

### **5.2.5 Nausea und Emesis**

In unserer Untersuchung kam es in der OTFC-Gruppe bei drei und in der Placebogruppe bei zwei Patienten zu Nausea. Starke Nausea trat nur bei einem Patienten in der OTFC-Gruppe auf. Bei einem Patienten in der Placebogruppe wurde die Übelkeit durch den intensiven Geschmack der Studienmedikation verursacht. Da Nausea und Emesis durch eine komplexe Vielfalt von Faktoren wie Schmerz und Stress ausgelöst werden können<sup>[67]</sup>, ist die Vergleichbarkeit mit anderen Studien in einer Inhospital-Umgebung oder mit Schmerzsyndromen unterschiedlicher Ursache nur eingeschränkt möglich.

Schon der Transport im Rettungswagen verursacht bei Patienten Stress. Dies konnte anhand erhöhter Stresshormonkonzentrationen im Blutplasma verifiziert werden<sup>[68]</sup>. Dieser Stress wiederum kann Nausea triggern<sup>[67]</sup>.

Lind et al.<sup>[33]</sup> beobachteten bei der Anwendung von OTFC in der Notaufnahme an zehn Patienten, dass es in zwei Fällen zu Übelkeit und in einem Fall zur Emesis kam. Es handelte es sich jedoch um ein gemischtes Patientenkollektiv, in dem Schmerzen unterschiedlicher Ursache behandelt wurden (z.B. Abszessspaltung, Fraktur, Nierenkolik). So können viszerale Stimuli, wie zum Beispiel Schmerzen, die über vagale Afferenzen in den Nukleus tractus solitarius geleitet werden, Nausea und Emesis auslösen<sup>[67]</sup>. Lichtor et al.<sup>[69]</sup> zeigten in einer Untersuchung mit OTFC in zwei Dosierungen, dass es in der Gruppe, die 800 µg erhielt (n=32), in 16% zu Übelkeit und in einem Fall zur Emesis kam. In der Gruppe, die 200 µg OTFC erhielt (n=33) kam es in 15% zu Nausea und in zwei Fällen zur Emesis. Jedoch handelte es sich auch hier um eine heterogene postoperative Patientenpopulation, was die Vergleichbarkeit einschränkt. So hatte ein Patient in dieser Untersuchung bereits vor der Applikation von OTFC Übelkeit, die sich unter der Anwendung sogar besserte. Betrachtet man



präklinische Untersuchungen, so findet man in einer Studie von Rickard et al.<sup>[26]</sup> ähnliche Resultate wie in unserer Untersuchung. Von 131 Probanden die intranasales Fentanyl erhielten, klagten lediglich 7% über Nausea. Galinski et al.<sup>[24]</sup> hingegen fanden in einem prähospitalen Setting bei Probanden (n=28) die intravenöses Fentanyl erhielten, dass 21% an Nausea litten und es bei drei weiteren zur Emesis kam. Auch hier wurden verschiedene Schmerzsyndrome behandelt.

Da Nausea von einer heterogenen Vielfalt an Faktoren beeinflusst wird und unsere Untersuchung Nausea nicht als primären Endpunkt hatte, ist die Vergleichbarkeit mit anderen Untersuchungen eingeschränkt.

### **5.2.6 Bewertung durch den Rettungsdienst**

Eine Bewertung der Wirksamkeit der Studienmedikation wurde durch den Rettungsdienst in der OTFC-Gruppe für 22 Patienten und in der Plazebogruppe für 19 Patienten abgegeben. Dabei wurde die Studienmedikation von Patienten mit geringem analgetischem Effekt überwiegend mit schlechten Noten bewertet und bei guter Analgesie mit guten Noten. Jedoch kam es in einigen Fällen auch bei Studienmedikation mit geringer Analgesie zu positiven Bewertungen, was die weitgehend positive Einstellung der Rettungsassistenten (RA) gegenüber der Studienmedikation widerspiegeln könnte.

### **5.2.7 Matrixverbrauch**

Der Matrixverbrauch in der OTFC-Gruppe lag durchschnittlich bei 1,497 g (SD 0,57). Das entspräche einem durchschnittlichen Verbrauch von 591 µg Fentanyl. Geht man davon aus, dass 25% schnell trans mukosal resorbiert werden, so entspräche dies einer durchschnittlichen wirksamen Kumulativdosis von ca. 148 µg. Die 25% enteral resorbierten Fentanyls erreichen einen Spitzenwert im Serum nach ca. 80 min und fallen somit aus unserem Untersuchungszeitraum heraus. Die Dosierung in der vorliegenden Studie war äquivalent zu der anderer prähospitaler Studien.<sup>[24, 57]</sup>

Da der Matrixverbrauch in der Plazebogruppe ähnlich hoch und ohne signifikanten Unterschied (p=0,221) zur OTFC Gruppe war, könnte man annehmen, dass die analgetische Wirkung, die in beiden Gruppen vergleichbar war, nicht mit der applizierten Fentanyldosis zusammenhängt, sondern vielmehr mit der Dauer der Applikation. So kamen auch Bounes et al.<sup>[23]</sup> zu dem Ergebnis, dass es im präklinischen

Setting keine eindeutige Dosis- Wirkungsbeziehung gab, mit der Conclusio, dem Patienten nicht eine einmalige Körpergewicht adaptierte Menge zu applizieren, sondern mehrere niedrigdosiertere Boli zu geben, um so die Zuwendung zu intensivieren. Dieses entspräche unserer Studieninterpretation, wonach die Schmerztherapie in einem prähospitalen Setting stärker von Kontextfaktoren abhängen könnte als von der Effektivität des Analgetikums.

## 6 Limitationen und Implikationen für weiterführende Studien

Es ist zu beachten, dass es sich um eine Untersuchung im präklinischen Setting handelte. Der Patient war in einer Ausnahmesituation, in der er unter besonderem Stress stand, Angst hatte und unsicher war. Die Situation war nicht vergleichbar mit einer Untersuchung im Krankenhaus oder Untersuchungen an gesunden Probanden. Wie schon erwähnt spielten Kontextfaktoren vermutlich eine viel größere Rolle und müssten entsprechend mehr Beachtung finden. Des Weiteren war kein Rettungsassistent nur für Untersuchungszwecke abgestellt, sondern die Daten wurden neben der Patientenversorgung erhoben. Ungenauigkeiten in der Datenerhebung sind hier nicht ausgeschlossen und die Daten waren nicht zu jedem Messzeitpunkt vollständig. Nachbefragungen in einem zeitlichen Abstand, vor allem zu Schmerzempfinden, sind in einem prähospitalen Setting nicht sinnvoll und würden die Ergebnisse eher ungenauer machen<sup>[70]</sup>. Ob eine numerische Analogskala das richtige Messinstrument ist, um prähospitale Schmerzen zu erfassen bleibt fraglich, denn es werden die besonderen Begebenheiten, wie Stress und Angst, nicht erfasst. Es ist jedoch bekannt, dass diese Faktoren einen Einfluss auf das Schmerzempfinden haben<sup>[42]</sup>.

Trotz der nicht invasiven Applikationsweise, des schnellen Wirkungseintritts und der guten Wirksamkeit von OTFC in anderen Studien, ist dieses Medikament unserer Kenntnis nach noch nicht im prähospitalen Einsatz untersucht worden und vielleicht für diese Anwendung nicht geeignet. Da in unserer Untersuchung keine Fentanylplasmaspiegel bestimmt wurden, ist nicht auszuschließen, dass es in einigen Fällen zu Fehlanwendungen gekommen ist. Des Weiteren ist es auch nicht auszuschließen, dass durch die Stressbedingten, vegetativen Einflüsse, wie zum Beispiel geringerer Speichelfluß oder verminderte Durchblutung der Wangenschleimhaut, die Pharmakokinetik beeinflusst wurde und diese nicht vergleichbar war mit der von anderen Untersuchungen.

Für weiterführende Untersuchungen wäre es wünschenswert eine „Studynurse“ zur Durchführung der Studie zu haben um interindividuelle Faktoren, die von den Rettungsassistenten ausgehen zu standardisieren. Es sollten eventuell weniger Messzeitpunkte im Studienprotokoll vorgegeben sein um eine Durchführung praktikabler und für den Patienten komfortabler zu gestalten. Das sollte aber nicht von einem

kontinuierlichen Monitoring der Vitalparameter entbinden. Um die Kontextfaktoren zu erfassen, bedürfte es einer dritten Untersuchungsgruppe, die keine Medikation erhält. In dieser Gruppe sollten weder Proband noch Rettungsassistenten wissen, dass sie an einer Studie teilnehmen. Um festzustellen ob OTFC überhaupt für diesen Einsatz geeignet ist, müsste man unter entsprechenden Studienbedingungen Plasmaspiegel der Substanz bestimmen. Vielleicht würde sich auch erst nach längerer Transportdauer ein Vorteil von OTFC zeigen.

Für die Bewertung durch den Rettungsassistenten sollte keine sechsstufige Skala gewählt werden. Eine zweistufige Skala, wie zum Beispiel „wirksam- nicht wirksam“, erscheint sinnvoller.

## **7 Zusammenfassung Fazit**

Die prähospitalen Versorgung akuter Schmerzen im Rettungsdienst, mit oder ohne Anwesenheit eines Notarztes, wird als verbesserungsbedürftig eingeschätzt. Hinsichtlich möglicher unerwünschter Folgen akuter Schmerzen, vor allem die Erhöhung des kardiovaskulären Risikos und der Chronifizierungsinzidenz – abgesehen von humanitären Erwägungen - sollten Wege gefunden werden, akute Schmerzen auch prähospital suffizient zu versorgen. Die bei einfacheren Verletzungen eingesetzten Rettungsassistenten (RA) haben jedoch nur eine eingeschränkte Legitimation zur Medikamentengabe und für invasive Interventionen. Das oral transmukosal verabreichte Fentanyl (OTFC) ist analgetisch potent, benötigt keinen peripheren Zugang, ist schnell wirksam und durch die patientenkontrollierte Applikation relativ sicher.

Die Studie sollte daher untersuchen, ob OTFC durch RA im Rettungsdienst eingesetzt werden kann, ob es analgetisch effektiv und dabei sicher ist.

Die Studie erfolgte prospektiv, randomisiert, doppelblind und plazebokontrolliert (identischer Applikator ohne Fentanyl). Eingeschlossen wurden volljährige Patienten mit Monotrauma der Extremitäten.

Primäre Zielparameter waren die Transportfähigkeit, Schmerzintensität und Notwendigkeit einer Nachalarmierung.

Sekundäre Zielparameter waren die Erfassung von Vitalparametern und Patientenkomfort.

Die Studiendurchführung erfolgte nach einem standardisierten Protokoll und nach standardisierter Einweisung der RA. Nach Einwilligung des Patienten wurden bis zur Einlieferung in das Krankenhaus in definierten Intervallen Schmerzintensität (NAS 0-10), Vitalparameter, Nausea, Sedierung, Versorgungszeit und Notwendigkeit der Nachalarmierung eines Notarztes erfasst. Zur Gruppenvergleichbarkeit wurde das Gewicht der verbrauchten Arzneimittelmatrix ermittelt und eine Einschätzung des RA zur Wirksamkeit des jeweils eingesetzten Applikators (Schulnoten 1-6) erfragt.

49 vollständige Datensätze konnten dokumentiert werden (26 Verum- und 23 Plazebogruppe). Die Transportfähigkeit war bei Plazebogabe in 48% und nach Verum in 31% der Patienten gegeben ( $p=0,221$ ). Die durchschnittliche Pain Intensity Difference (PID) vor und nach Lagerung betrug  $-0,17$  SKE für Plazebo und  $-0,12$  SKE für Verum ( $p = 0,659$ ). In einem Fall (Plazebogruppe) musste der Notarzt zur Schmerztherapie nachalarmiert werden. Die PID über den gesamten Beobachtungszeitraum lag bei  $2,0$  SKE (Verum) bzw.  $2,3$  SKE (Plazebo) ( $p = 0,653$ ). Die Einsatzzeiten waren ohne signifikanten Unterschied ( $p=0,587$ ). In keiner der Gruppen kam es zu bedrohlichen Medikamentenwirkungen. Die unerwünschten opioidbedingten Wirkungen wie Sedierung und Nausea waren in beiden Gruppen nicht signifikant verschieden, ebenso der Matrixverbrauch ( $p=0,696$ ) und die Bewertung der Analgesie durch die RA ( $3,5$  vs.  $3$ :  $p = 0,199$ ).

OTFC ist durch RA in der Praxis gut anwendbar. In der Studie war die analgetische Wirksamkeit nicht signifikant verschieden von der Wirkung des Plazebos. Unter gegebenen Studienbedingungen war OTFC frei von unerwünschten Wirkungen. Es sind jedoch größere Fallzahlen nötig, um die Sicherheit von OTFC im Rettungsdienst belegen zu können. Es ist zu diskutieren, ob die spezifischen (analgetischen) Wirkungen von OTFC durch die unspezifischen Kontextfaktoren (Zuwendung des RA, 15-minütige Transportverzögerung) maskiert werden. Es ist daher zu schließen, dass für eine regelhafte Verwendung von OTFC im Rettungsdienst unter den hier gegebenen Umständen keine Indikation besteht, dass aber die empathische und zeitliche Zuwendung des RA als wichtiger Faktor zur Schmerzreduktion während des Transports nach Monotrauma beachtet und durch entsprechende Fortbildungsmaßnahmen der RA verbreitet werden sollte.

## 8 Literatur

- [1] P. Cesare and P. McNaughton, "Peripheral pain mechanisms," *Curr Opin Neurobiol*, vol. 7, pp. 493-9, Aug 1997.
- [2] M. S. Gold, D. B. Reichling, M. J. Shuster, and J. D. Levine, "Hyperalgesic agents increase a tetrodotoxin-resistant Na<sup>+</sup> current in nociceptors," *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 93, pp. 1108-12, Feb 1996.
- [3] H. G. Schaible and B. D. Grubb, "Afferent and spinal mechanisms of joint pain," *Pain*, vol. 55, pp. 5-54, Oct 1993.
- [4] J. Scholz and C. J. Woolf, "Can we conquer pain?," *Nat Neurosci*, vol. 5 Suppl, pp. 1062-7, Nov 2002.
- [5] C. J. Woolf and Q. Ma, "Nociceptors--noxious stimulus detectors," *Neuron*, vol. 55, pp. 353-64, Aug 2 2007.
- [6] R. Melzack and P. D. Wall, "Pain mechanisms: a new theory," *Science*, vol. 150, pp. 971-9, Nov 1965.
- [7] J. M. Besson, "The neurobiology of pain.," *Lancet*, vol. 353, pp. 1610-5, May 1999.
- [8] C. Voscopoulos and M. Lema, "When does acute pain become chronic?," *Br J Anaesth*, vol. 105 Suppl 1, pp. i69-85, Dec 2010.
- [9] H. Kehlet, "Modification of responses to surgery by neural blockade: clinical implications," in *Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain*, MJ. Cousins and PO. Bridenbough, Eds., 3 ed vol 79 pp. 431-45 Philadelphia: Lippicott- Raven, 1998
- [10] C. Weissman, "The metabolic response to stress: an overview and update," *Anesthesiology*, vol. 73, pp. 308-27, Aug 1990.
- [11] B. P. Kavanagh, J. Katz, and A. N. Sandler, "Pain control after thoracic surgery. A review of current techniques," *Anesthesiology*, vol. 81, pp. 737-59, Sep 1994.
- [12] D. B. Carr and L. C. Goudas, "Acute pain.," *Lancet*, vol. 353, pp. 2051-8, Jun 1999.
- [13] R. Sinatra, "Causes and consequences of inadequate management of acute pain.," *Pain Med*, vol. 11, pp. 1859-71, Dec 2010.
- [14] J. Mazario and J. F. Herrero, "Antinociceptive effects of metamizol (dipyrone) in rat single motor units.," *Neurosci Lett*, vol. 274, pp. 179-82, Oct 1999.

- [15] V. Bounes, C. Barniol, V. Minville, C. H. Houze-Cerfon, and J. L. Ducasse, "Predictors of pain relief and adverse events in patients receiving opioids in a prehospital setting," *Am J Emerg Med*, vol. 29, pp. 512-7, Jun 2011.
- [16] J. Vassiliadis, K. Hitos, and C. T. Hill, "Factors influencing prehospital and emergency department analgesia administration to patients with femoral neck fractures," *Emerg Med (Fremantle)*, vol. 14, pp. 261-6, Sep 2002.
- [17] M. Galinski, M. Ruscev, F. Pommerie, G. Hubert, M. Srij, F. Lapostolle, F. Adnet, "[National survey of emergency management of acute pain in prehospital setting]." *Ann Fr Anesth Reanim*, vol. 23, pp. 1149-54, Dec 2004.
- [18] M. Galinski, M. Ruscev, G. Gonzalez, J. Kavas, L. Aneur, D. Biens, F. Lapostolle, F. Adnet, "Prevalence and management of acute pain in prehospital emergency medicine.," *Prehosp Emerg Care*, vol. 14, pp. 334-9, 2010 Jul-Sep 2010.
- [19] K. Hofmann-Kiefer, K. Praeger, M. Fiedermutz, A. Buchfelder, D. Schwender, and K. Peter, "[Quality of pain management in preclinical care of acutely ill patients]." *Anaesthesist*, vol. 47, pp. 93-101, Feb 1998.
- [20] F. Marinangeli, C. Narducci, M. L. Ursini, A. Paladini, A. Pasqualucci, A. Gatti, G. Varrassi, "Acute pain and availability of analgesia in the prehospital emergency setting in Italy: a problem to be solved.," *Pain Pract*, vol. 9, pp. 282-8, 2009 Jul-Aug 2009.
- [21] P. W. Sattler, "Analgetische Therapie durch Notärzte im Rettungsdienst," Inaugural-Dissertation, Rheinische Friedrich-Wilhelm-Universität Bonn, 2012.
- [22] J. C. Bendall, P. M. Simpson, and P. M. Middleton, "Prehospital analgesia in new South wales, australia," *Prehosp Disaster Med*, vol. 26, pp. 422-6, Nov-Dec 2011.
- [23] V. Bounes, S. Charpentier, C. H. Houze-Cerfon, C. Bellard, and J. L. Ducasse, "Is there an ideal morphine dose for prehospital treatment of severe acute pain? A randomized, double-blind comparison of 2 doses," *Am J Emerg Med*, vol. 26, pp. 148-54, Feb 2008.
- [24] M. Galinski, F. Dolveck, S. W. Borron, L. Tual, V. Van Laer, J. Y. Lardeur, F. Lapostolle, F. Adnet, "A randomized, double-blind study comparing morphine with fentanyl in prehospital analgesia.," *Am J Emerg Med*, vol. 23, pp. 114-9, Mar 2005.

- [25] A. Kanowitz, T. M. Dunn, E. M. Kanowitz, W. W. Dunn, and K. Vanbuskirk, "Safety and effectiveness of fentanyl administration for prehospital pain management.," *Prehosp Emerg Care*, vol. 10, pp. 1-7, 2006 Jan-Mar 2006.
- [26] C. Rickard, P. O'Meara, M. McGrail, D. Garner, A. McLean, and P. Le Lievre, "A randomized controlled trial of intranasal fentanyl vs intravenous morphine for analgesia in the prehospital setting.," *Am J Emerg Med*, vol. 25, pp. 911-7, Oct 2007.
- [27] I. Greb, E. Wranze, H. Hartmann, H. Wulf, C. Kill, "Analgesie beim Extremitätentrauma durch Rettungsfachpersonal," *Notfall Rettungsmed*, vol. 2 pp. 135-142, 2011.
- [28] S. Johnston, G. J. Wilkes, J. A. Thompson, M. Ziman, and R. Brightwell, "Inhaled methoxyflurane and intranasal fentanyl for prehospital management of visceral pain in an Australian ambulance service.," *Emerg Med J*, vol. 28, pp. 57-63, Jan 2011.
- [29] S. Grape, S. A. Schug, S. Lauer, and B. S. Schug, "Formulations of fentanyl for the management of pain," *Drugs*, vol. 70, pp. 57-72, 2010.
- [30] BfArM. (2010). Fachinformation Actiq. Cephalon GmbH München Available: <https://portal.dimdi.de/amispb/doc/2010/12/09/2151727/OBFMFB313C4601CB7AF6.rtf>
- [31] D. Gordon and M. Schroeder, "Oral transmucosal fentanyl citrate--OTFC (ACTIQ) #103.," *J Palliat Med*, vol. 11, pp. 633-4, May 2008.
- [32] J. B. Streisand, J. R. Varvel, D. R. Stanski, L. Le Maire, M. A. Ashburn, B. I. Hague, S. D. Tarver, T. H. Stanley, "Absorption and bioavailability of oral transmucosal fentanyl citrate," *Anesthesiology*, vol. 75, pp. 223-9, Aug 1991.
- [33] G. H. Lind, M. A. Marcus, S. L. Mears, M. A. Ashburn, B. J. Peterson, K. T. Bernhisel, T. H. Stanley, "Oral transmucosal fentanyl citrate for analgesia and sedation in the emergency department.," *Ann Emerg Med*, vol. 20, pp. 1117-20, Oct 1991.
- [34] M. A. Ashburn, G. H. Lind, M. H. Gillie, A. J. de Boer, N. L. Pace, and T. H. Stanley, "Oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) for the treatment of postoperative pain," *Anesth Analg*, vol. 76, pp. 377-81, Feb 1993.
- [35] J. T. Farrar, J. Cleary, R. Rauck, M. Busch, and E. Nordbrock, "Oral transmucosal fentanyl citrate: randomized, double-blinded, placebo-controlled



- trial for treatment of breakthrough pain in cancer patients.," *J Natl Cancer Inst*, vol. 90, pp. 611-6, Apr 1998.
- [36] L. H. Feld, M. W. Champeau, C. A. van Steennis, and J. C. Scott, "Preanesthetic medication in children: a comparison of oral transmucosal fentanyl citrate versus placebo," *Anesthesiology*, vol. 71, pp. 374-7, Sep 1989.
- [37] S. Mercadante, P. Villari, P. Ferrera, A. Casuccio, S. Mangione, and G. Intravaia, "Transmucosal fentanyl vs intravenous morphine in doses proportional to basal opioid regimen for episodic-breakthrough pain.," *Br J Cancer*, vol. 96, pp. 1828-33, Jun 2007.
- [38] P. G. Fine and J. B. Streisand, "A review of oral transmucosal fentanyl citrate: potent, rapid and noninvasive opioid analgesia.," *J Palliat Med*, vol. 1, pp. 55-63, 1998.
- [39] Z. Di Blasi, E. Harkness, E. Ernst, A. Georgiou, and J. Kleijnen, "Influence of context effects on health outcomes: a systematic review.," *Lancet*, vol. 357, pp. 757-62, Mar 2001.
- [40] L. Colloca, F. Benedetti, and C. A. Porro, "Experimental designs and brain mapping approaches for studying the placebo analgesic effect," *Eur J Appl Physiol*, vol. 102, pp. 371-80, Mar 2008.
- [41] J. Oeltjenbruns and M. Schäfer, "[Clinical significance of the placebo effect]." *Anaesthesist*, vol. 57, pp. 447-63, May 2008.
- [42] P. J. Meredith, J. Strong, and J. A. Feeney, "The relationship of adult attachment to emotion, catastrophizing, control, threshold and tolerance, in experimentally-induced pain," *Pain*, vol. 120, pp. 44-52, Jan 2006.
- [43] G. S. Kienle and H. Kiene, "The powerful placebo effect: fact or fiction?," *J Clin Epidemiol*, vol. 50, pp. 1311-8, Dec 1997.
- [44] H. K. BEECHER, "The powerful placebo.," *J Am Med Assoc*, vol. 159, pp. 1602-6, Dec 1955.
- [45] E. M. Whitehead, G. M. O'Sullivan, J. Lloyd, and R. E. Bullingham, "A new method for rate of analgesic onset: two doses of intravenous morphine compared with placebo.," *Clin Pharmacol Ther*, vol. 52, pp. 197-204, Aug 1992.
- [46] H. Schulte, A. Sollevi, and M. Segerdahl, "Dose-dependent effects of morphine on experimentally induced cutaneous pain in healthy volunteers.," *Pain*, vol. 116, pp. 366-74, Aug 2005.

- [47] A. Birnbaum, D. Esses, P. E. Bijur, L. Holden, and E. J. Gallagher, "Randomized double-blind placebo-controlled trial of two intravenous morphine dosages (0.10 mg/kg and 0.15 mg/kg) in emergency department patients with moderate to severe acute pain," *Ann Emerg Med*, vol. 49, pp. 445-53, 453 e1-2, Apr 2007.
- [48] L. Colloca, L. Lopiano, M. Lanotte, and F. Benedetti, "Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease.," *Lancet Neurol*, vol. 3, pp. 679-84, Nov 2004.
- [49] T. Lang, R. Barker, B. Steinlechner, B. Gustorff, T. Puskas, O. Gore, A. Kober, "TENS relieves acute posttraumatic hip pain during emergency transport," *J Trauma*, vol. 62, pp. 184-8; discussion 188, Jan 2007.
- [50] M. Nuhr, K. Hoerauf, A. Bertalanffy, P. Bertalanffy, N. Frickey, C. Gore, B. Gustorff, A. Kober, "Active warming during emergency transport relieves acute low back pain," *Spine (Phila Pa 1976)*, vol. 29, pp. 1499-503, Jul 15 2004.
- [51] T. Lang, H. Hager, V. Funovits, R. Barker, B. Steinlechner, K. Hoerauf, A. Kober, "Prehospital analgesia with acupuncture at the Baihui and Hegu points in patients with radial fractures: a prospective, randomized, double-blind trial.," *Am J Emerg Med*, vol. 25, pp. 887-93, Oct 2007.
- [52] U. Bingel, V. Wanigasekera, K. Wiech, R. Ni Mhuircheartaigh, M. C. Lee, M. Ploner, I. Tracey, "The effect of treatment expectation on drug efficacy: imaging the analgesic," *Sci Transl Med*, vol. 3, p. 70ra14, Feb 16 2011.
- [53] A. M. Kelly, "Does the clinically significant difference in visual analog scale pain scores vary with gender, age, or cause of pain?," *Acad Emerg Med*, vol. 5, pp. 1086-90, Nov 1998.
- [54] M. S. Cepeda, J. M. Africano, R. Polo, R. Alcalá, and D. B. Carr, "What decline in pain intensity is meaningful to patients with acute pain?," *Pain*, vol. 105, pp. 151-7, Sep 2003.
- [55] E. J. Gallagher, M. Liebman, and P. E. Bijur, "Prospective validation of clinically important changes in pain severity measured on a visual analog scale," *Ann Emerg Med*, vol. 38, pp. 633-8, Dec 2001.
- [56] D. B. Kendrick and T. D. Strout, "The minimum clinically significant difference in patient-assigned numeric scores for pain," *Am J Emerg Med*, vol. 23, pp. 828-32, Nov 2005.

- [57] M. D. Smith, Y. Wang, M. Cudnik, D. A. Smith, J. Pakiela, and C. L. Emerman, "The Effectiveness and Adverse Events of Morphine versus Fentanyl on a Physician-staffed Helicopter," *J Emerg Med*, Jun 18 2011.
- [58] V. Bounes, R. Barthelemy, O. Diez, S. Charpentier, J. L. Montastruc, and J. L. Ducasse, "Sufentanil is not superior to morphine for the treatment of acute traumatic pain in an emergency setting: a randomized, double-blind, out-of-hospital trial," *Ann Emerg Med*, vol. 56, pp. 509-16, Nov 2010.
- [59] J. F. Garrick, S. Kidane, J. E. Pointer, W. Sugiyama, C. Van Luen, and R. Clark, "Analysis of the paramedic administration of fentanyl," *J Opioid Manag*, vol. 7, pp. 229-34, May-Jun 2011.
- [60] M. Helfand and M. Freeman, "Assessment and management of acute pain in adult medical inpatients: a systematic," *Pain Med*, vol. 10, pp. 1183-99, Oct 2009.
- [61] P. Johansson, P. Kongstad, and A. Johansson, "The effect of combined treatment with morphine sulphate and low-dose ketamine in a prehospital setting," *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, vol. 17, p. 61, 2009.
- [62] B. Lord and M. Woollard, "The reliability of vital signs in estimating pain severity among adult patients treated by paramedics," *Emerg Med J*, vol. 28, pp. 147-50, Feb 2011.
- [63] J. C. Bendall, P. M. Simpson, and P. M. Middleton, "Prehospital vital signs can predict pain severity: analysis using ordinal logistic regression," *Eur J Emerg Med*, vol. 18, pp. 334-9, Dec 2011.
- [64] T. H. Stanley, B. Hague, D. L. Mock, J. B. Streisand, S. Bubbers, R. R. Dzelzkalns, P. L. Bailey, N. L. Pace, K.A. East, M. A. Ashburn , "Oral transmucosal fentanyl citrate (lollipop) premedication in human volunteers," *Anesth Analg*, vol. 69, pp. 21-7, Jul 1989.
- [65] A. D. Macaluso, A. M. Connelly, W. B. Hayes, M. C. Holub, M. A. Ramsay, C. T. Suit, H. A. Hein, T. H. Swygert, "Oral transmucosal fentanyl citrate for premedication in adults," *Anesth Analg*, vol. 82, pp. 158-61, Jan 1996.
- [66] L. Shaiova, J. Lapin, L. S. Manco, D. Shasha, K. Hu, L. Harrison, R. K. Portenoy, "Tolerability and effects of two formulations of oral transmucosal fentanyl," *Support Care Cancer*, vol. 12, pp. 268-73, Apr 2004.
- [67] P. J. Hornby, "Central neurocircuitry associated with emesis," in *Am J Med*. vol. 111 Suppl 8A, ed United States, 2001, pp. 106S-112S.

- [68] U. Weber, A. Reitingger, R. Szusz, C. Hellmich, B. Steinlechner, H. Hager, B. Mora, M. Selzer, M. Hiesmayr, A. Kober, "Emergency ambulance transport induces stress in patients with acute coronary," *Emerg Med J*, vol. 26, pp. 524-8, Jul 2009.
- [69] J. L. Lichtor, F. B. Sevarino, G. P. Joshi, M. A. Busch, E. Nordbrock, and B. Ginsberg, "The relative potency of oral transmucosal fentanyl citrate compared with intravenous morphine in the treatment of moderate to severe postoperative pain.," *Anesth Analg*, vol. 89, pp. 732-8, Sep 1999.
- [70] R. M. Easton, C. Bendinelli, K. Sisak, N. Enninghorst, D. Regan, J. Evans, Z. J. Balog, "Recalled pain scores are not reliable after acute trauma," *Injury*, vol 43(7) pp.1029-32 Jul 2012.

## 9 Anhang

### 9.1 Notaufnahmeninformation



Berlin, März 2007

#### Oral- transmukosale Gabe von Fentanyl durch Rettungsassistenten/ RS 2000 der JUH

Sehr geehrte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der Rettungsstellen!

In Zusammenarbeit mit der Johanniter- Unfallhilfe führt die Klinik für Anaesthesiologie und operative Intensivmedizin der Charité – Campus Benjamin Franklin eine Studie zur Akutschmerzbehandlung am Unfallort von Patienten mit Monofrakturen durch Rettungsassistenten durch. Im Rahmen dieser Untersuchung wird dem Patienten, unter Aufsicht eines Rettungsassistenten, Fentanyl als Actiq („Fentanyl-Lutscher“) verabreicht. Da bei dieser Applikationsform der Patient die zugeführte Menge an Fentanyl selbst steuert, sind Überdosierungen ausgeschlossen. Ein großer Teil der Substanz wird direkt über die Wangenschleimhaut aufgenommen, jedoch 25% der ursprünglichen Dosis können noch bis zu 2 Stunden nach Aufnahme über den Magen-Darmtrakt wirksam sein. Wir möchten sie bitten, dies bei der weiteren Behandlung des Patienten zu beachten. Der Patient wird am gleichen oder folgenden Tage von einem Studienarzt nachbefragt, sollten sich bei dem Patient noch Studienunterlagen befinden, möchten wir Sie daher bitten, diese dem Patient mitzugeben.

Vielen Dank im Voraus für Ihre Hilfe und Ihr Verständnis. Sollten weitere Fragen bestehen, stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung:

Dr. Kopf,  
[andreas.kopf@charite.de](mailto:andreas.kopf@charite.de);  
Arztlicher Studienleiter

Dr. Breckwoldt,  
[jan.breckwoldt@charite.de](mailto:jan.breckwoldt@charite.de);  
Studienarzt

v. Hartrott,  
[hans-joachim.von-hartrott@charite.de](mailto:hans-joachim.von-hartrott@charite.de)  
Studienarzt

Bei dringlichen Fragen sind wir – jederzeit - auch telefonisch zu erreichen: 0170/ 18 76 377

## 9.2 Patienteninformation

CHARITÉ – UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

CAMPUS BENJAMIN FRANKLIN

CHARITÉ - UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN  
Campus Benjamin Franklin, Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin

Klinik für Anaesthesiologie und operative  
Intensivmedizin  
Leiter: Prof. Dr. C. Stein  
Hochschulambulanz für Schmerztherapie

Information/Anmeldung: Mo-Fr 8-12 Uhr  
Sekretariat: Fr. Dienert  
Geschäftszeichen:

Telefon: (030) 8445-3388  
Telefax: (030) 8445-4489  
schmerzambulanz@ukbf.fu-berlin.de

Datum:

### **Patientenaufklärung und -Information für die Klinische Studie „Effektivität oralen transmucosalen Fentanyls bei Monotrauma der Extremitäten“**

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Sie haben einen Unfall erlitten und werden in das nächste Krankenhaus transportiert. Erfahrungsgemäß sind Knochenbrüche der Arme oder Beine anfangs sehr schmerzhaft, insbesondere, wenn man sich bewegen muß bzw. wenn man bewegt wird. Rettungsassistenten haben keine starken und schnell wirkenden Schmerzmittel zur Verfügung, da die bislang benutzten Mittel sich nur für eine „kontrollierte“ Gabe in einem Krankenhaus eignen. Seit einiger Zeit gibt es jedoch ein schnell und stark wirksames Schmerzmittel, daß als Lutscher unkompliziert und sicher verabreicht werden kann. Der Name des Lutschers ist Actiq®.

In der o.g. Studie soll nun untersucht werden, ob die Verwendung dieses Lutschers – unter Anleitung des Rettungsassistenten - Ihnen eine Schmerzerleichterung verschafft und ob dieses Verfahren praktikabel ist.

CHARITÉ – UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN • Gemeinsame Einrichtung von Freier Universität Berlin und Humboldt-Universität zu Berlin  
Körperschaft des Öffentlichen Rechts • Schumannstr. 22, D-10117 Berlin • Telefon: 030/450 57 - 0 • 030/8445 - 0

Studie Fentanyl im Rettungsdienst, Version 16.10.03

Seite 1 von 1

Um die Ergebnisse dieser Studie richtig auswerten zu können, wird die Studie „plazebo-kontrolliert“ durchgeführt, d.h., weder Sie noch der verabreichende Rettungsassistent wissen, ob Sie den Wirkstoff oder eine „Attrappe“ erhalten. Während des Transportes werden Sie wiederholt nach Ihrem Befinden befragt.

**Name der klinischen Studie**

Die klinische Studie heißt: „Effektivität oralen transmucosalen Fentanyls bei Monotrauma der Extremitäten“

**Mögliche Risiken für Sie**

Es gelten die für das im Lutscher enthaltene Schmerzmittel Fentanyl üblichen unerwünschten Wirkungen, die durch die engmaschige Betreuung im Rahmen der klinischen Studie jedoch auf ein Minimum reduziert sind.

Fentanyl ist weltweit seit vielen Jahren ein „Standard-Schmerzmittel“ beispielsweise für Narkosen, Tumor- oder Rückenschmerzen, das gut untersucht ist und als gut verträglich eingestuft wird. Die typischen unerwünschten Wirkungen können – wie bei allen morphinähnlichen Schmerzmitteln – vorübergehende Atemdepression (Verminderung der Atmung), Bradykardie (Verlangsamung des Herzschlags) und Opstipation (Hemmung der Darmtätigkeit) sein. Bei Verwendung von morphinähnlichen Schmerzmitteln ist auch eine Abhängigkeitsentwicklung möglich. Diese Nebenwirkungen sind im Rahmen der Studie nicht zu erwarten und durch die Vorsichtsmaßnahmen praktisch ausgeschlossen. Nicht auszuschließen sind Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit und gelegentlich Juckreiz, gegen die jedoch Gegenmittel verabreicht werden können. Diese unerwünschten Wirkungen können jedoch mit gleicher Wahrscheinlichkeit auch im Rahmen unfallbedingter Streß- und Schmerzsituationen auftreten.

### **Möglicher Nutzen der Studie**

Der zu erwartende Nutzen der Studie besteht hinsichtlich eines wissenschaftlichen Erkenntnisgewinns. Infolge der Ergebnisse könnten zukünftige Patienten nach einem Unfall den Lutscher als potentes Schmerzmittel erhalten.

### **Teilnahme an der Studie**

Ihre Teilnahme an dieser Studie ist natürlich freiwillig. Als Alternative zur Studie wird, wie derzeit in Deutschland üblich, keine Schmerztherapie angeboten, ggf. kann jedoch ein Notarzt nachalarmiert werden. Sie haben selbstverständlich das Recht - auch ohne Angabe von Gründen - Ihr Einverständnis jederzeit zu widerrufen. Sollten Sie Ihr Einverständnis widerrufen, entstehen Ihnen dadurch keine Nachteile.

### **Ausschluß einer Schwangerschaft**

Vor Teilnahme an der Studie muß eine Schwangerschaft ausgeschlossen sein. Sollte eine Schwangerschaft nicht auszuschließen sein, kann keine Studienteilnahme erfolgen.

### **Vertraulichkeit der Studie**

Ihre persönlichen Daten, die wir bei den Befragungen erheben, werden von uns absolut vertraulich behandelt. Studienbezogene Daten werden nur anonymisiert weiterverarbeitet, weitergegeben oder veröffentlicht. Die gesamte Datenerhebung erfolgt gemäß den Richtlinien des Datenschutzes.

### **Versicherung**

Für die Teilnehmer einer klinischen Studie ist nach §§ 40 und 41 des Arzneimittelgesetzes der Abschluß einer Versicherung vorgeschrieben. Um diesen



Versicherungsschutz nicht zu gefährden, sollten Sie die im Abschnitt „Obliegenheiten des Versicherten“ der Allgemeinen Versicherungsbedingungen genannten Punkte beachten, insbesondere folgende:

- Eine Gesundheitsschädigung, die als Folge der klinischen Prüfung eingetreten sein könnte, müssen Sie dem Versicherer unverzüglich schriftlich anzeigen. Wenden Sie sich hierzu bitte direkt an: ..... Die Policen-Nummer lautet: .....
- Die Höchstsumme im Versicherungsfall im Einzelfall beträgt ..... ,- EURO.
- Bei Fehlverhalten entgegen den Anweisungen der Klinische Studienärzte droht der Verlust des Versicherungsschutzes.
- Bei nicht fristgemäßem Anzeigen eines Versicherungsfalles (s. die Versicherungsbedingungen) droht der Verlust des Versicherungsschutzes.
- Die Meldung an die Versicherung kann auch der Prüfarzt, Herr Dr. Andreas Kopf (Anschrift s.o.), für Sie übernehmen, wobei Sie eine Kopie der Schadensmeldung erhalten werden.
- Eine Kopie der Versicherungsbedingungen wird Ihnen mit diesem Schreiben ausgehändigt.

### 9.3 Studienprotokoll



**DIE JOHANNITER**

Oral- transmurale Gabe von Fentanyl durch Rettungsassistenten/ RS 2000 der JUH



CHARITÉ CAMPUS BENJAMIN FRANKLIN  
Klinik für Anaesthesiologie und operative Intensivmedizin

#### PATIENTENEIGNUNG

Einschlusskriterien			Ausschlusskriterien (positive Beantwortung? <b>keinen Stix</b> verabreichen!)																
	JA	NEIN		JA	NEIN														
Bewegungsschmerz der Extremität mit Schmerzstärke (NAS) $\geq 4$			Nitropflichtige KHK																
Extremitäten Mono trauma			Langsame Herzrhythmusstörungen																
Alter 18- 75 Jahre			Schlaf- Apnoe- Syndrom																
Systol. Blutdruck $\geq 120$ mmHg			Bekannte schwere Lebererkrankung																
Orientierung zur Person, Ort, Zeit			Bekannte schwere Nierenerkrankung																
Einverständnis des Patienten			Sauerstoffpflichtige Lungenerkrankung																
<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg); font-weight: bold; margin-right: 5px;">VORBEREITUNG</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> <p><b>Schmerz- Skala (NAS)</b></p> <p>Keine <span style="font-size: 1.2em;">0-1-2-3-4-5-6-7-8-9-10</span> Maximale Schmerzen</p> <p>Schmerzen <math>\rightarrow</math> <span style="margin-left: 20px;">←</span> Schmerzen</p> </div> </div>			Einnahme morphinartiger Medikamente																
			Regelmäßige Einnahme von Drogen, Alkohol																
			Bekannte Überempfindlichkeit gegen Fentanyl																
			Schwangerschaft																
			Sofortige NAW- Nachalarmierung notwendig (Schock, schwere Verletzung)																
			<div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-bottom: 5px;"> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 150px; height: 20px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 80px; height: 20px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 50px; height: 20px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 60px; height: 20px;"></div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; font-size: 0.8em;"> <span>Datum / Einsatznr.</span> <span>Patientenname (Vor-/ Nachname)</span> <span>RD-Verantw.</span> <span>RTW</span> <span>Stix Nr.</span> </div> <p style="text-align: right; margin-top: 5px;"><b>Stix unversehrt ? j / n</b></p>																
			<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; font-size: 0.8em;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;">Eintreffen RTW</th> <th style="width: 10%;">SpO<sub>2</sub></th> <th style="width: 10%;">HF</th> <th style="width: 10%;">RR</th> <th style="width: 10%;">Atemfrequenz</th> <th style="width: 50%;">Schmerzstärke(s. Schmerz- Skala)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="height: 20px;"></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Eintreffen RTW	SpO <sub>2</sub>	HF	RR	Atemfrequenz	Schmerzstärke(s. Schmerz- Skala)								
			Eintreffen RTW	SpO <sub>2</sub>	HF	RR	Atemfrequenz	Schmerzstärke(s. Schmerz- Skala)											

#### Vorläufige Einverständniserklärung

P A T I E N T E N

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

in Zusammenarbeit mit der JUH führt das Klinikum Benjamin Franklin eine Untersuchung zur Behandlung von unfallbedingten Schmerzen durch.

Es wird ein starkwirksames morphinähnliches Mittel in Lutscherform eingesetzt. Dieses Mittel ist ein für die Schmerzbehandlung seit Jahrzehnten akzeptiertes und sicheres Medikament.

Die Verwendung dieses Mittels durch Rettungsassistenten ist in Deutschland bisher nicht üblich, und es soll daher die Effektivität und Sicherheit in der Praxis untersucht werden. Ein Teil der Lutscher enthält aus Vergleichsgründen einen so genannten Placebo.

Wir möchten Sie bitten an dieser Untersuchung teilzunehmen.

Die Teilnahme kann zu jedem Zeitpunkt widerrufen werden.

Die erhobenen Daten werden selbstverständlich vertraulich behandelt.

Weitere ausführliche Informationen erhalten Sie im Krankenhaus durch die Studienärzte.

Ich bin mit der Untersuchung einverstanden.

Berlin, .....

..... oder als Zeuge .....  
 (eigenhändige Unterschrift Pat.) (Rettungsdienstverantwortlicher)

**Lutscher langsam lutschend im Mund bewegen- Lutscher nicht kauen und nicht herunterschlucken!**

V E R S O R G U N G

Einsatzstelle	SpO <sub>2</sub>	HF	RR	Atemfrequenz	Schmerz (NAS)	Ubelkeit (0/+/>++)	Müdigkeit (0/+/>++)
2:30 min							
5:00 min							
7:30 min							
10:00 min							
12:30 min							

spätestens jetzt Stix entfernen und in den Umschlag geben

Maßnahmen	Lagerung	Vakuummatratze	Reposition	Schiene	Nachalarm NAW	
Schmerzstärke					ja	nein

Transport	SpO <sub>2</sub>	HF	RR	Atemfrequenz	Schmerz (NAS)	Ubelkeit (0/+/>++)	Müdigkeit (0/+/>++)
vor RTW-Transport							
5:00 min							
10:00 min							
15:00 min							
Ziel- KH							

**Abbruchkriterien: Kein Transport möglich / SpO<sub>2</sub> < 85 / AF < 8 / RR < 90, > 200**

A R Z T I N F O

Name des angefahrenen Krankenhauses: \_\_\_\_\_

Im Aufnahme- Krankenhaus :

1. Arztinfo über Studien-Handy veranlassen (Ruf/ SMS) 0170/ 1876 377 (Fax) 8445-1214
2. Doku- Bogen und Stix- Reste im Umschlag und unter Verschluss auf Einsatzwach deponieren

Einschätzung des Stix Durch RTW-Besatzung	exzellent	gut	zufriedenstellend	ausreichend	mangelhaft	ungenügend
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)

**Vielen Dank!**

Verantw. Ärzte: Dr. Kopf, [andreas.kopf@charite.de](mailto:andreas.kopf@charite.de); Dr. Breckwoldt, [jan.breckwoldt@charite.de](mailto:jan.breckwoldt@charite.de); v. Hartrott, [hans-ioachim.von-hartrott@charite.de](mailto:hans-ioachim.von-hartrott@charite.de)  
 email: Ärztlicher Studienleiter; Studienarzt; Studienarzt

## 9.4 Abkürzungsverzeichnis

- $\mu\text{g}$  Mikrogramm
- ACTH Adrenocorticotropin Hormon
- AF Atemfrequenz
- ATP Adenosintri-phosphat
- BPdias diastolic blood pressure
- bpm beats per minute
- BPsys systolic blood pressure
- bsp beispielsweise
- bzw. beziehungsweise
- $\text{Ca}^{2+}$  Calcium
- cAMP Cyclic adenosine monophosphate
- COX Cyclooxygenase
- DIVI Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin
- etc. et cetera
- g Gramm
- G-Proteine Guaninnucleotid bindende Proteine
- HF Herzfrequenz
- IL-1 Interleukin 1
- IL-6 Interleukin 6
- l Liter
- l/min Liter pro Minute
- mg/kg Milligramm pro Kilogramm
- min Minute
- $\text{min}^{-1}$  pro Minute

- mm Hg      Millimeter Quecksilbersäule
- N/V        nausea and vomiting
- Na<sup>+</sup>        Natrium
- NAS        Numerische Analogskala
- NAW        Notarztwagen
- NEF        Notarzteinsatzfahrzeug
- NGF        Nerve growth factor
- NMDA      N-methyl-d-aspartate
- NSAID     Non-steroidal anti-inflammatory drugs
- o.g.        oben genannt
- OTFC      Oral transmucosal fentanyl citrate
- PCA        Patient-controlled analgesia
- PID        Pain intensity difference
- PM        Paramedic
- pt0        erster Meßzeitpunkt
- ptz        letzter Meßzeitpunkt
- RA        Rettungsassistent
- RA/RS2000 Rettungsassistent/Rettungssanitäter      mit      2000      Stunden  
Berufserfahrung
- resp.      respective
- RTW      Rettungswagen
- s.h.        siehe
- SaO<sub>2</sub>     saturation level of oxygen in haemoglobin
- SD        standard deviation
- SKE        Skaleneinheiten
- TENS      transcutaneous electrical nerve stimulation

- TNF- $\alpha$  Tumor necrosis faktor alpha
- VS vigilance score
- vs. versus
- z.B. zum Beispiel

## **9.5 Lebenslauf**

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

## 9.6 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Hans-Joachim von Hartrott, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Oral transmukosales Fentanylcitrat zur Schmerzbehandlung bei Monotrauma der Extremitäten“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

13.März 2014



## **9.7 Danksagung**

Der Autor bedankt sich bei Prof. Dr. med Christoph Stein und Dr. med. Andreas Kopf für die ausgezeichnete Betreuung der Arbeit. Der Autor bedankt sich bei den Helfern der Berliner Feuerwehr und der Johanniter Unfallhilfe für die selbstlose Unterstützung zur Durchführung der Untersuchung. Der Autor bedankt sich bei Torsten Krüger, Dipl. Ing. Philipp von Hartrott, Dr. med. Hans-Christian Richter und Dr. med Christian Reich für orthographische und mentale Unterstützung über den Zeitraum der Arbeit. Ein abschließender großer Dank gilt Françoise, Corinna und Dr. med. Hans-Henning von Hartrott die durch stetes Nachfragen den Autor zur Fertigstellung der Arbeit motiviert haben.