

Diplomarbeit

**Die präklinische medikamentöse Schmerztherapie  
bei ausgewählten Krankheitsbildern der Pädiatrie,  
Traumatologie und Inneren Medizin**

eingereicht von

**Maximilian Durnig**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Lehrstuhl für Pharmakologie**

unter der Anleitung von

**Univ.-Prof.i.R. Mag.pharm. Dr. Eckhard BEUBLER**

und

**Univ.-Ass. Mag.rer.nat. PhD. Julia KARGL**

### *Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 18.Juni 2019*

*Maximilian Durnig eh*

## Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei allen Menschen bedanken, die mich während meines Studiums unterstützt und begleitet haben.

Ich möchte mich bei Herrn Univ. Prof. i.R. Mag. pharm. Dr. phil. Eckhard Beubler für die Möglichkeit der Erstellung dieser Diplomarbeit, seine außerordentlich professionelle, freundliche und stets unproblematische Betreuung bedanken.

Mein Dank gilt auch meiner Zweitbetreuerin Univ.-Ass. Mag.rer.nat. Julia Kargl.

Abschließend möchte ich bei meiner Familie, insbesondere bei meiner Mutter, Großmutter und meiner Zwillingschwester Viktoria, welche immer an mich geglaubt haben, bedanken. Sie haben es mir durch ihre Unterstützung in jeglicher Hinsicht, Hilfe und Rückhalt in allen Lebensumständen ermöglicht, mich stets auf meinen Studienerfolg zu konzentrieren. Ohne sie wäre ich nicht der Mensch, der ich heute bin, und ich würde nicht an der Stelle des Studienabschlusses und zukünftigen Laufbahn als Arzt stehen. „Vergelt's Gott“.

## Zusammenfassung

**Einleitung:** In der Tätigkeit als Notarzt und Notärztin ist man mit vielen Krankheitsbildern konfrontiert, die allesamt einen unterschiedlichen Schmerzcharakter und individuelle analgetische Bedürfnisse aufweisen. Ziel dieser Arbeit ist es anhand von Krankheitsbildern einen repräsentativen Überblick über die medikamentöse analgetische Therapie für das Trauma im Kindes-Jugendalter, Erwachsenenalter und für die Schmerztherapie akut internistischer Krankheitsbilder im präklinischen Notfallmedizinsetting zu schaffen.

**Methoden:** Diese Diplomarbeit erklärt sich als eine systematische Literaturrecherche über das Thema der Analgesie im ausgewählten präklinischen Setting, um als Notärztin/Notarzt die bestausgewählte Analgesie nach Evidenz, den empfohlen Leitlinien und klinischer Erfahrung zu treffen.

**Ergebnisse und Diskussion:** Die intranasale Applikation mittels Mucosal Atomization Device (MAD) von Esketamin, Midazolam oder Fentanyl bietet eine evidenzbasierte Möglichkeit für eine präklinische Überbrückung in der Notfallmedizin für pädiatrische PatientInnen. Alternativ ist der intraossäre (i.o.) Zugang mittels dem intraossären Gefäßzugang (EZ-IO®) ein völlig gleichwertiger Ersatz für den intravenösen (i.v.)-Zugang.

Sowohl Opioide als auch Esketamin zeigen eine vergleichbare Wirksamkeit bei einem präklinischen Trauma. Nach heutiger Sicht ist Esketamin bei Schädel-Hirn-Traumata (SHT's) nicht mehr kontraindiziert, wenn für eine adäquate Beatmung gesorgt wird. Esketamin sorgt für eine gute Aufrechterhaltung des hämodynamischen Status und einer möglichen zerebroprotektiven Wirkung.

Bei starken ischämischen Schmerzen gelten Morphin und Fentanyl als gleichwertige therapeutische Option. Opioide sollen die Wirkung von P2Y12-Inhibitoren (Clopidogrel, Ticagrelor und Prasugrel) senken, sodass es zu einem frühen Versagen der Plättchenhemmung kommen kann. Die Spasmolyse mit Butylscopolamin oder Nitroglycerin bewähren sich auch im präklinischen Setting. Metamizol, Pethidin oder Paracetamol können additiv i.v. gegeben werden.

**Schlüsselwörter:** intranasaler Zugang mit MAD; intraossärer Zugang mit EZ-IO®; Trauma im Kindes-Jugendalter, Trauma der Extremitäten, SHT, Esketamin & ICP, RSI; opioide und nicht-opioide Analgetika, Akutes Koronarsyndrom, P2Y12-Inhibitoren, Akute Nierenkolik;

## Abstract

**Introduction:** As an emergency doctor you are frequently confronted with various clinical pictures that exhibit differences regarding the pain character and individual analgesic needs. Preclinical emergency medicine especially comprises the fields of internal medicine, traumatology/surgery and pediatrics. For those emergency medical treatments a rapid and target-oriented analgesic and therapeutic drug management is required.

**Methods:** This diploma thesis focuses on a systematic literature research regarding the analgesia in selected preclinical settings. Hereby, the aim is to find the best suitable analgesia, following the recommended guidelines and taking clinical experience into consideration.

**Results and discussion:** Intranasal administration of esketamine, midazolam or fentanyl via mucosal atomization device (MAD) provides a suitable approach for prehospital medical attention for pediatric patients. Alternatively, the intraosseous (i.o.) access via the intraosseous system (EZ-IO®) is regarded as an equivalent replacement for intravenous (i.v.) access.

According to several studies, both, opioids and esketamine show a comparable efficacy in preclinical trauma. From today's point of view, esketamine is no longer contraindicated for traumatic brain injuries (TBI) if adequate respiration is provided. Esketamine ensures good maintenance of hemodynamic status and potential cerebroprotective action.

For severe ischemic pain, morphine and fentanyl are both considered efficient and suitable therapeutic options. Furthermore, fentanyl provides a safe and effective alternative. Recent studies have shown that opioids can reduce the effects of P2Y12 inhibitors (clopidogrel, ticagrelor and prasugrel) and thereby lead to a lack of platelet inhibition.

Additionally, the spasmolysis using butylscopolamine or nitroglycerin has proven itself as useful in the preclinical setting. Metamizole, pethidine, an opioid which exhibits a spasmolytic effect, or paracetamol can additionally be applied.

**Key words:** intranasal access with MAD; intraosseous access with EZ-IO®; trauma in childhood, trauma of extremities, TBI, esketamine & ICP, RSI; opioid and non-opioid analgesics, acute coronary syndrome, P2Y12 inhibitors, acute renal colic;

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	3
Zusammenfassung .....	4
Abstract .....	5
Inhaltsverzeichnis .....	6
Glossar und Abkürzungen .....	7
Abbildungsverzeichnis .....	8
Tabellenverzeichnis .....	9
1 Einleitung .....	10
2 Ausgewählte Medikamente für die Schmerztherapie im präklinischen Notfallsetting .....	12
2.1 Metamizol .....	12
2.2 Paracetamol .....	13
2.3 Butylscopolamin .....	14
2.4 Morphin .....	15
2.5 Piritramid .....	17
2.6 Fentanyl .....	18
2.7 Esketamin .....	20
3 Allgemeine Grundlagen .....	23
3.1 Physiologische Besonderheiten zwischen Kindern und Erwachsenen in der Präklinik .....	23
3.2 Die Verbrennung/Verbrühung im Kindes- und Jugendalters .....	26
3.3 Das Extremitäten Trauma .....	27
3.4 Das Schädel-Hirn-Trauma (SHT) .....	28
3.5 Das Akute Koronarsyndrom .....	32
3.6 Die akute Nierenkolik .....	33
4 Material und Methoden .....	34
5 Ergebnisse – Resultate .....	35
5.1 Die präklinische medikamentöse Schmerztherapie bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten .....	35
5.1.1 Analgesie mit i.v. Zugang .....	35
5.1.2 Die alternative Zugangswege ohne intravenösen-Zugang .....	35
5.1.2.1 Der intranasale (i.n.) Zugang (MAD) .....	36
5.1.2.2 Der intraossäre (i.o.) Zugang .....	39
5.2 Die präklinische medikamentöse Schmerztherapie bei ausgewählten Krankheitsbildern der Traumatologie .....	44
5.2.1 Das Extremitäten-Trauma .....	44
5.2.1.1 Präklinische Therapie des SHT .....	46
5.2.1.2 Wirkung von Esketamin auf den Hirndruck .....	48
5.3 Die präklinische medikamentöse Schmerztherapie bei ausgewählten Krankheitsbildern der Inneren Medizin .....	50
5.3.1 Das Akute Koronarsyndrom .....	50
5.3.2 Die akute Nierenkolik .....	54
6 Diskussion .....	56
6.1 Die präklinische medikamentöse Analgesie des Traumas .....	56
6.1.1 im Kindes- und Jugendalter .....	56
6.1.2 im Erwachsenenalter .....	56
6.2 Die präklinische medikamentöse Analgesie bei akuten internistischen Krankheitsbildern .....	57
7 Literaturverzeichnis .....	58

## Glossar und Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ACS	Akutes Koronarsyndrom
Amp.	Ampulle
bzw.	beziehungsweise
DGU	Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie
DMS	Durchblutung-Motorik-Sensibilität
Erw.	Erwachsene
EKG	Elektrokardiogramm
EZ-IO®	Intraossäres Zugangssystem mit Bohrer und rotierender Nadel
g	Gramm
ICP	intrakranieller Hirndruck
ICU	intensive-care-unit
i.m.	intramuskulär
i.n.	intranasal
i.o.	intraossär
IOP	intraokularer Druck
i.v.	intravenös
Ki.	Kinder
KI	Kurzinfusion
KOF	Körperoberfläche
kg	Kilogramm
LPS	Leberparenchymschaden
MAD	Mucosal Atomization Device
MAO	Monoaminoxidase
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
µg	Mikrogramm
NEF	Notarzteinsatzfahrzeug
NIV	non-invasive-ventilation
NMDA	N-methyl-D-Aspartat
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
RSI	Rapid-sequence-Induction
s.c.	subcutan
s.l.	sublingual
SNRI	Serotonin-Noradrenalin-Rückaufnahmehemmer
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
Supp.	Suppositorium
TCA	Trizyklische Antidepressiva
TIVA	totale intravenöse Anästhesie

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 die Verteilung von 5019 Notarzteinsätzen auf die verschiedenen klinischen Fachgebiete in einem gemischt städtisch-ländlichen Bereich (1) .....	10
Abb. 2 Kindliche Körperschemata zur Einschätzung der betroffenen Körperoberfläche (8) .....	26
Abb. 3 Handfläche einschließlich der aus- gestreckten Finger: ca. 1 % der KOF (8) ....	27
Abb. 4 Mucosal Atomization Device MAD (20) .....	37
Abb. 5 EZ-IO® Knochenbohrmaschine (8) .....	40
Abb. 6 Punktionsstellen für den i.o. Zugang im Kindesalter (8) .....	41
Abb. 7 Glasgow-Coma-Scale (2) .....	47
Abb. 8 Diagnostik und Therapie bei ACS gemäß ERC Leitlinien STEMI 2017, NSTEMI 2015 (20) .....	52

## **Tabellenverzeichnis**

Tab. 1 Wirkungen von Morphin als prototypischer Opioidrezeptor-Agonist (6).....	16
Tab. 2 Typische opioide Wirkungen und vermittelnden Rezeptoren (6) .....	16
Tab. 3 Intravenöse Analgosedierung im Kindes- und Jugendalters (8) .....	41
Tab. 4 Intranasale Analgosedierung (8) .....	37
Tab. 5 Einteilung der Extremitätenfrakturen (17) .....	28
Tab. 6 Schweregradeinteilungen eines Schädel-Hirn-Traumas im Vergleich (17).....	29

# 1 Einleitung

In der Tätigkeit als Notarzt und Notärztin ist man mit vielen Krankheitsbildern konfrontiert, die allesamt einen unterschiedlichen Schmerzcharakter und individuelle analgetische Bedürfnisse aufweisen.

In der Abb. 1 ist beispielhaft die Verteilung von 5019 Notarzteinsätzen auf die verschiedenen klinischen Fachgebiete in einem gemischt städtisch-ländlichen Bereich dargestellt. Das Spektrum dieser verschiedenen Krankheitsbilder reicht vom akuten Myokardinfarkt bis hin zum schweren Polytrauma. Ergo ist die analgetische medikamentöse Therapie dieser Schädigungsmuster eine große Herausforderung, welche bestmöglich ausgewählt werden sollte (1).

Aus der Abb. 1 geht hervor, dass die klinischen Fachgebiete der Inneren Medizin, Traumatologie/Chirurgie und Pädiatrie ca. 82,5% der präklinischen Notarzteinsätze ausmachen.

Damit ist ein rasches und zielorientiertes analgetisches und therapeutisches Medikamenten-Management gefordert, durch das eine bestmöglich patientenorientierte und leitliniengerechte Schmerztherapie gewährleistet wird und dass zusätzlich neben der Schmerzbekämpfung die kardio-respiratorische Gesamtsituation verbessert werden kann (1,2).

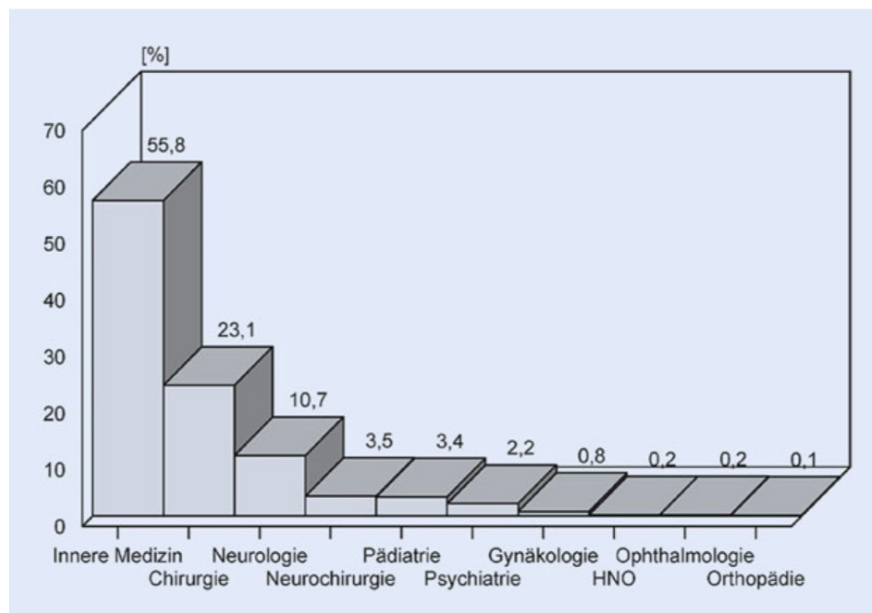


Abb. 1 die Verteilung von 5019 Notarzteinsätzen auf die verschiedenen klinischen Fachgebiete in einem gemischt städtisch-ländlichen Bereich (1)

Ein bewusst gewähltes medikamentöses Repertoire mit der entsprechenden Erfahrungsdichte kann die PatientInnensicherheit fördern und ggf. sogar verbessern (1).  
Nachfolgend werden im Rahmen meiner Diplomarbeit sieben Analgetika vorgestellt, die in allen Notarzteinsatzfahrzeugen (NEF) in Österreich vorhanden sind:

- Metamizol
- Paracetamol
- Butylscopolamin
- Morphin
- Piritramid
- Fentanyl
- Esketamin

In dem Kapitel allgemeine Grundlagen werden die Pathophysiologie und klinische Bedeutsamkeiten der jeweiligen Krankheitsbilder vorgestellt.

In den Ergebnissen und Resultaten wird die präklinische medikamentöse Therapie nach Evidenz und individuellen physiologischen Bedürfnissen erarbeitet.

Ziel dieser Arbeit ist es anhand von Krankheitsbildern einen repräsentativen Überblick über die medikamentöse analgetische Therapie für das Trauma im Kindes-Jugendalter, Erwachsenenalter und Schmerztherapie akut internistischer Krankheitsbilder im präklinischen Notfallmedizinsetting zu schaffen. Des Weiteren werden die alternativen Zugangswege intranasal und intraossär für pädiatrische NotfallpatientInnen besprochen. Abschließend möchte in der Diskussion ein Resümee über die jeweiligen Vor- und Nachteile der systemischen Analgesie anführen, um ein verbessertes Verständnis für die jeweilige Entscheidung des richtigen analgetischen Therapeutikums für NotfallpatientInnen zu erhalten.

## 2 Ausgewählte Medikamente für die Schmerztherapie im präklinischen Notfallsetting

### 2.1 *Metamizol*

#### *Wirkungsmechanismus*

Metamizol wirkt gut analgetisch, antipyretisch, schwach antiphlogistisch und hervorzuheben ist die zusätzliche spasmolytischen Wirkung. Für Metamizol ist der genaue Wirkungsmechanismus nicht bekannt. Es wird die Erregungsübertragung im nozizeptiven System gehemmt. Aufgrund der Wasserlöslichkeit ist Metamizol gut für die i.v. Applikationen geeignet, wobei wegen der Gefahr des plötzlichen Blutdruckabfalles auf eine langsame i.v. Gabe zu achten ist (3,4).

#### *Nebenwirkungen*

Zu den wichtigsten Nebenwirkungen zählen die sehr seltene Agranulozytose, welche aber nach Absetzen rasch reversibel ist und die anaphylaktoide Reaktionen nach oraler Gabe. Des Weiteren hemmt Metamizol die Diaminoxidase und kann über Abbauehemmung von Histamin und anderen biogenen Aminen zu einem Schockzustand führen (3,4).

#### *Indikation*

- Mittlere bis schwere kolikartige Schmerzen
- Therapieresistentes Fieber nach Versuch mit Paracetamol
- Tumorschmerz (2)

#### *Präparat und Dosierung*

Novalgine® (Amp. mit 2ml=1000mg und 5ml=2500 mg)

Erw.: 0,5 – 1,0 g i.v. als Kurzinfusion (KI)

Ki.: 15mg/kg (2)

#### *Kontraindikation*

- Blutbildungsstörungen

- Akute hepatische Porphyrie
- Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel
- Gravidität (2,4)

## **2.2 Paracetamol**

### *Wirkungsmechanismus*

Paracetamol wirkt gut analgetisch und antipyretisch . Momentan gilt es als das sicherste Nicht-Opioidanalgetikum. Der Wirkungsmechanismus ist wie bei Metamizol bis heute nicht eindeutig geklärt. Die Beeinflussung des serotoninergeren Systems und die spezifische Hemmung der COX-2 scheinen eine entscheidende Rolle zu spielen. Die geringe entzündungshemmende Wirkung ist auf den überwiegenden zentralen Wirkungsort zuzuschreiben.

Als großer Vorteil wird keine negative Wirkung auf den Gastrointestinaltrakt, die Niere und wie der Blutgerinnung gesehen. Im Vergleich zur oralen Applikationsform wurde eine deutlich schnellere und stärkere Wirkung nachgewiesen. Bis zu einer Dosis von 2000 mg i.v. besteht eine lineare Dosis-Wirkungsbeziehung und außerdem konnte in mehreren Studien belegt werden, dass bei einer Anwendung in Kombination mit Opioiden ein signifikanter Opioid-einsparender Effekt besteht (3,4).

### *Nebenwirkungen*

Ab Einzeldosen von 100 mg/kg wird berichtet, dass es zu einer Leberzellschädigung führen kann. Eine Dosis von über 250 mg/kg gilt als toxisch. Dabei kommt es zur vermehrten Bildung des Metaboliten N-Acetyl-Benzochinonimin, welcher Leberzellnekrosen verursachen und infolgedessen zum Leberkoma führen kann. Die akute Leberzellschädigung ist bei einer Paracetamol-Einnahme in therapeutischer Dosierung ein extrem seltenes Ereignis, wobei auf eine Applikation bei vorbekanntem LPS und Glutathionmangel zu achten ist (3,4).

### *Indikation*

- Fieber
- Fieberkrampf
- Leichte bis mittelschwere Schmerzen (2)

### *Kontraindikation*

- Paracetamolüberempfindlichkeit
- Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel
- Schwerer Leberparenchymschaden (LPS) (2,6)

### *Präparat und Dosierung*

Perfalgan®-Infusion mit 1g/100ml;

Mexalen® Supp. (1 Supp. mit 125, 250, 500 oder 1000 mg)

Ki.: 15mg/kg

Erw.: 1000mg (2)

## **2.3 Butylscopolamin**

### *Wirkungsmechanismus*

N-Butylscopolamin blockiert die M<sub>3</sub>-Rezeptoren und besitzt deshalb eine krampflösende Wirkung auf die glatte Muskulatur des Magen-Darm-Trakts, der Gallenwege und des Urogenitalsystems (3).

### *Nebenwirkungen*

Im Vordergrund stehen v.a. die anticholinergen Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Akkommodationsstörungen, Tachykardie, Harnverhalt, Schwindel und Blutdruckabfall. Die anticholinerge Wirkung anderer Medikamente kann außerdem verstärkt werden. Aufgrund der schlechten Resorption treten systemische Wirkungen geringer auf (5,6).

Zu den anticholinergen Wirkungen zählen der Vollständigkeit halber:

- Mundtrockenheit
- trockene, rote Haut, Hyperämie
- Mydriasis, Photophobie, Akkomodationslähmung, Gefahr eines Glaukomanfalls
- Tachykardie, Arrhythmie, Angina-Pectoris-Anfall aufgrund des erhöhten Sauerstoffverbrauchs
- Harnverhalt
- Obstipation

- Halluzination, Erregungszustände, Verwirrung (5,6)

#### *Indikation*

- Gallenkolik
- Nierenkolik
- Dysmenorrhoe (2)

#### *Kontraindikation*

- Glaukom
- Ileus
- Prostatahyperplasie
- Prostatahypertrophie, Harnverhalt
- Glaukom
- Myasthenia Gravis
- Schwere Colitis Ulcerosa, toxisches Megakolon
- mechanische Stenosen im Bereich des Magen-Darm-Trakts
- Obstipation, Darmatonie, Retention des Mageninhalts
- Tachyarrhythmien (6)

#### *Präparat und Dosierung*

Buscopan® (Amp. mit 1ml=20mg)

Erw.: 20 mg langsam i.v.

Ki.: 5mg langsam i.v. (2)

## **2.4 Morphin**

#### *Wirkungsmechanismus*

Morphin ist das älteste und am besten untersuchte Opioid. Alle anderen Opioide werden in ihrer Wirksamkeit an Morphin gemessen.

Zur Wiederholung: Opioide sind alle Substanzen, die über Opioidrezeptoren wirken, Opiate sind die Opioide aus dem Schlafmohn.

Momentan sind drei verschiedene Rezeptoren für Opioide bekannt, nämlich nach den griechischen Buchstaben  $\mu$ ,  $\delta$  und  $\kappa$  benannt. Ihre Effekte werden über heterotrimere G-

Proteine vermittelt. Opioidrezeptoren finden sich sowohl im ZNS als auch in peripheren Organen. In Tab. 1 werden die typischen zentralen und peripheren Wirkungen, in Tab. 2 werden die rezeptorspezifischen Wirkungen angeführt (3,6).

	Wirkung	Wirkmechanismus
Zentral	spinale Analgesie	Hemmung der synaptischen Übertragung im Hinterhorn
	supraspinale Analgesie	Hemmung der neuronalen Aktivität im Thalamus und Aktivierung hemmender descendierender Bahnen
	Euphorie	Aktivierung mesolimbischer dopaminerger Neurone
	Sedation/Hypnose	Hemmung der Formatio reticularis
	Muskelrigidität	Aktivierung nigrostriataler dopaminerger Neurone
	Anxiolyse	Hemmung der neuronalen Aktivität im Locus coeruleus
	Krämpfe	Hemmung inhibitorischer Interneurone
	Hypothermie	Hemmung des hypothalamischen Temperaturzentrums
	Miosis	Aktivierung des Nucleus oculomotorius
	Atemdepression	Hemmung der CO <sub>2</sub> -Empfindlichkeit des medullären Atemzentrums
	antitussiv	Hemmung des medullären Hustenzentrums
	antiemetisch	Hemmung des medullären Brechzentrums
	Blutdrucksenkung	Hemmung des medullären Vasomotorenzentrums
	Bradykardie	Aktivierung des Nucleus dorsalis n. vagi
Peripher	verzögerte Magenentleerung	Abnahme der Magenmotilität und Pyloruskonstriktion
	Obstipation	Tonussteigerung sowie Hemmung der propulsiven Motorik und der Wasser- und Elektrolytabgabe durch die Mukosa

Tab. 1 Wirkungen von Morphin als prototypischer Opioidrezeptor-Agonist (6)

Opioidwirkung	μ	δ	κ
Spinale Analgesie	**	*	*
Supraspinale Analgesie	***	*	*
Atemdepression	***		
Euphorie	***		
Psychotomimetische Wirkung			***
Sedierung	***		**
Miosis	**		*
Obstipation/Gallengangkontraktion/Harnverhalt	**	*	*
Diurese			**
Physische Abhängigkeit	***		*

Tab. 2 Typische opioide Wirkungen und vermittelnden Rezeptoren (6)

### *Nebenwirkungen*

Am Beginn der Therapie ist mit Übelkeit, Erbrechen, Kreislaufdepression und Sedierung zu rechnen. Eine Atemdepression tritt nur bei rascher i.v. Verabreichung bzw. bei Überdosierung auf. Bei opioidnaiven PatientInnen können Atemdepressionen auch nach oraler Gabe auftreten. Bei längerem Gebrauch steht die Obstipation im Vordergrund. Des Weiteren zählen Spasmen der Gallenwege, des Harntrakts und Miktionsstörungen zu den unerwünschten Wirkungen. Bei chronischer Therapie können Immunsuppression, Hypogonadismus, Osteoporose und Frakturen auftreten. Vorsicht ist nur bei PatientInnen mit eingeschränkter Nierenfunktion geboten, hier muss zwingend eine Dosisanpassung wegen der reduzierten Ausscheidung der Glucuronide, von denen das Morphin-6-Glucuronid pharmakologisch aktiv ist, erfolgen (3,4).

### *Indikation*

- Analgetikum, insbesondere bei Myokardinfarkt
- Analgesie bei Tachypnoe und respiratorische Insuffizienz bei non-invasive-ventilation (NIV) (7)

### *Kontraindikation*

- Ileus
- Atemdepression
- schwere chronische obstruktive Atemwegserkrankung
- Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer)
- Akute hepatische Porphyrie (2)

### *Präparat und Dosierung*

Vendal® (Amp. mit 1ml=10mg)

Erw.: 2,5 bis 10 mg i.v. oder s.c.

Ki.: 0,05 mg/kg i.v. oder s.c. (2)

## **2.5 Piritramid**

### *Klinische Wirkungsweise*

Piritramid ist ein morphinähnliches, synthetisches Opioid, das etwas schwächer wirksam als Morphin ist. Die Nebenwirkungen decken sich überwiegend mit denen von Morphin. Nur bei wiederholter i.v. Anwendung werden Schädigungen der Venenwand beobachtet (3).

#### *Indikation*

- Opiatanalgetikum mit langer Wirkdauer
- Postoperative Schmerztherapie (2)

#### *Kontraindikation*

- Akute hepatische Porphyrie
- Krankheiten, bei denen eine Dämpfung des Atemzentrums zu vermeiden ist
- Monoaminoxidase-Hemmer (2)

#### *Präparat und Dosierung*

Dipidolor® (Amp. mit 2 ml = 15 mg)

Erw.: 7,5 bis 15 mg i.v.

Ki. ab 1. Lebensjahr: 0,1 mg/kg i.v. (2)

## **2.6 Fentanyl**

#### *Klinische Wirkungsweise*

Fentanyl ist ein hochwirksames Opioid, das hundertmal stärker wirkt als Morphin. Ein rascher Wirkungseintritt wird aufgrund der lipophilen Eigenschaften durch die schnelle Anflutung im Zentralnervensystem erreicht (5,6).

#### *Nebenwirkungen*

Fentanyl führt zu einer ausgeprägten Atemdepression. Nach einer i.v.-Injektion von 0,3 bis 0,5 mg ist nach zwei bis drei Minuten mit einer Bradypnoe bis Apnoe zu rechnen, dabei steigt der CO<sub>2</sub>-Partialdruck nach zwei Minuten um ca. 30 mmHg (5).

Im Sinne eines Reboundphänomens, indem das Medikament erst später nach Stunden aus den tiefen peripheren Kompartimenten wieder in den Blutkreislauf gelangt und seine

starke Wirkung entfalten kann, kann ein „Silent Death“ als späte Atemdepression auftreten (6).

### *Indikation*

- Anästhesiezwecke (totale intravenöse Anästhesie (TIVA), balancierte Anästhesie)
- Langzeitsedierung
- postoperative Schmerztherapie
- transdermal zur chronische Schmerztherapie
- Analgesie bei starken Schmerzen (2,5,7)

### *Kontraindikation*

- Im Notfall keine sonst:
  - Stillzeit
  - Säuglinge
  - Asthma
  - Akute hepatische Porphyrie
  - Geburtshilfe (Sectio)
  - Myasthenia Gravis
- Wenn keine Dämpfung der Atmung gewünscht ist (2,5,7)

### *Präparat und Dosierung*

Fentanyl® (Amp. mit 2 ml = 0,1 mg, 10 ml = 0,5mg)

Erw.: Analgosedierung: 0,025 mg bis 0,1 mg

Narkoseeinleitung: 0,1 bis 0,3 mg

Ki.: Analgosedierung: 1µg/kg (2,7)

### *Bemerkungen*

Das Serotoninsyndrom tritt als Nebenwirkung und Wechselwirkung mehrerer Medikamente auf, die in irgendeiner Weise Serotonin erhöhen. Ergo sind Opiode betroffen. Folgende Medikamente können alleine oder in Kombination ein Serotoninsyndrom auslösen:

- Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)

- Serotonin-Noradrenalin-Rückaufnahmehemmer (SNRI)
- Trizyklische Antidepressiva (TCA)
- *Opioide (v.a. Tramadol)*
- Antiemetika (Serotonin<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten, z.B. Ondasetron)
- Triptane
- Dextromethorphan (Antitussivum)
- MAO-Hemmer
- Antikonvulsiva (Valproinsäure)
- Anti-Parkinson-Mittel (Rotigotin)

Zu den wichtigen klinischen Symptomen zählen:

- Fieber, Schüttelfrost
- Zittern, Muskelzuckungen
- Hyperreflexie, klonische Krämpfe
- Agitiertheit, Unruhe, Verwirrung
- Schweißausbrüche
- Übelkeit, Durchfall
- Blutdruckanstieg
- EKG-Veränderungen
- Nierenschädigung
- Leberzellschäden (4,5)

Die Opioidanalgetika Fentanyl, Tramadol, Methadon oder Pethidin können ein Serotoninsyndrom auslösen, hingegen hemmen die Morphinanaloga Morphin, Codein, Oxycodon, Buprenorphin oder Hydromorphon die Serotonin-Rückaufnahme nicht (4,5).

## **2.7 Esketamin**

### *Wirkungsmechanismus*

Das Esketamin ist ein nicht kompetitiver Antagonist am NMDA-Rezeptor und blockiert den dazugehörigen spannungsabhängigen Natrium-Kanal. Glutamat ist der endogene Ligand des NMDA-Rezeptors und führt bei starken afferenten Impulsen zu Calciumeinstrom in die Nervenzelle und infolgedessen zu einer spinalen

Sensibilisierung. Über eine Blockade von Acetylcholinrezeptoren führt Esketamin auch zu einer Bronchodilatation. Auch Opiatrezeptor vermittelte Wirkungen sind in der Literatur beschrieben und über Hemmung der Noradrenalinwiederaufnahme kommt es zu einem Anstieges des Blutdrucks (3,4).

### *Nebenwirkungen*

- Psyche
  - halluzinatorische und psychomimetische Wirkungen bis zu 30%
  - Unruhe, Verwirrtheit, Übelkeit, Erbrechen und Kopfschmerzen
  - Entscheidend ist die gleichzeitige Gabe eines Benzodiazepins
- Steigerung des intraokulären Drucks (IOP)
- Steigerung des intrakraniellen Drucks (ICP) v.a. mit einer CO<sub>2</sub> Retention
- Anstieg von Blutdruck, Herzfrequenz, und Pulmonalarteriendruck durch Stimulierung des Sympathikus
- Zunahme des myokardialen Sauerstoffverbrauches (bei eingeschränkter Koronarreserve resultiert daraus ein Anstieg des Gefäßwiderstandes im Lungenkreislauf, bis hin zu einem Lungenödem). Durch eine gleichzeitige Gabe von einem Benzodiazepin, beispielsweise Midazolam, und einem Betablocker kann das vermieden werden (5).

### *Indikation*

- Narkoseeinleitung in Kombination mit Midazolam (0,1 bis 0,25 mg/kg i.v.) besonders bei Kindern
- Anästhesie und Analgesie in der Notfallmedizin
- Therapieresistenter Status asthmaticus (2,5)

### *Kontraindikation*

- Schlecht eingestellte arterielle Hypertonie
- Präeklampsie, Eklampsie, drohende Uterusruptur, Nabelschnurvorfal
- nicht oder ungenügend behandelte Hyperthyreose
- Phäochromozytom
- koronare Herzerkrankung, Myokardinfarkt in den letzten sechs Monaten

- Mitral- und Aortenklappenstenosen
- dekompensierte Herzinsuffizienz
- Glaukom, perforierende Augenverletzung
- Eingriffe im Bereich der oberen Luftwege, Epilepsie
- psychiatrische Erkrankungen
- Operationen im Halsbereich
- erhöhter ICP ohne kontrollierte Beatmung (2,5)

### *Präparat und Dosierungen*

Ketanest S® (Amp. mit 5ml=25mg, 10ml=250mg, 2ml=50mg)

Analgesie: 0,2-0,3 mg/kg i.v.  
0,25-0,35 mg/kg i.m.

Anästhesie: 1-2,5 mg/kg i.v.  
2,5-4 mg/kg i.m.

Therapieresistenter Bronchospasmus: 1-2,5 mg/kg i.v. (2)

## 3 Allgemeine Grundlagen

### 3.1 Physiologische Besonderheiten zwischen Kindern und Erwachsenen in der Präklinik

Folgende physiologische Besonderheiten und Unterschiede sind zwischen Kinder-Jugendlichen und Erwachsenen für die präklinische Versorgung von Bedeutung:

➤ *Kurze Apnoetoleranz*

Durch herabgesetzten Muskeltonus oder zentralnervöse Depression, beispielsweise bei der Applikation von höher dosierten Sedativa und Narkosemittel, verringert sich die funktionelle Residualkapazität, dass trotz Präoxygenierung der darin enthaltene Sauerstoffbedarf nach 50 bis 60 Sekunden aufgebraucht ist. Daraus ergibt sich die Konsequenz, dass Maßnahmen, wie Intubation und Beatmungsbeginn wirklich rasch zu erfolgen haben. Konträr zu den Erwachsenen gesehen gewinnt man durch eine lege artis durchgeführte Präoxygenierung bei nüchternen PatientInnen, was in der Regel in der Notfallmedizin eher selten anzutreffen ist, ca. fünf bis acht Minuten, um erfolgreiche Intubationsmaßnahmen zu setzen.

➤ *Die Oxygenierung ist bei Weitem wichtiger als die Intubation*

Schon durch Schleimhautschwellung wie bei häufigen respiratorischen Virusinfekten können Atemwegobstruktionen auftreten. Die meisten lebensbedrohlichen Zustände werden bei Kindern durch ein obstruktives Problem ausgelöst.

➤ *Besonderheiten in der Atemantriebssteuerung*

Eine Apnoe oder ein fehlendes Arousal bei Atemwegsverlegung kann bereits auf Hypoxie oder CO<sub>2</sub>-Anstieg folgen (8,9).

Aus den ersten drei genannten Punkten ergeben sich die Maßnahmen, dass bei klinisch schwierigen Situationen die respiratorische Situation zu stabilisieren ist. Die Oxygenierung besitzt die höchste Priorität. Eine effektive Maskenbeatmung ist einer frustranen Intubation vorzuziehen und man muss bei dem Reanimationsbeginn mit fünf effektiven Initialbeatmungen im Gegensatz zum Vorgehen beim Erwachsenen beginnen.

- *Schwierige Untersuchung und fehlende Kooperation*  
Oft erweisen sich präklinische diagnostische Maßnahmen, wie Auskultation von Herz und Lunge, Messen von Blutdruck und Anbringen eines Pulsoxymeters, als eine schier unmögliche Herausforderung.
- *Diagnostische Maßnahmen sind oft nicht durchführbar oder zu invasiv*  
Beispielsweise fehlen für die Blutdruckmessung oft die geeigneten Devices oder verschlechtern bei ihrer Anbringung von Klebeelektroden etc. den Zustand des Kindes (8,9).

Charakteristisch für PatientInnen im Kindes und Jugendalter ist die lange aufrechterhaltene Kompensation mit abrupt folgender Dekompensation. Beispielsweise kann ein dehydriertes Kind bei einer Enteritis einen altersentsprechenden Blutdruck aufweisen, kann aber zugleich mental reduziert und apathisch sein.

Ergo sind bei Kindern und Jugendlichen genaue klinische Beobachtungen oft hilfreicher als physiologische Messwerte.

Ein altersentsprechender physiologischer Blutdruck schließt nicht das Vorliegen eines Schockgeschehen aus. Die Rekapillarisationszeit ist an der Stirn und am Sternum spezifischer für das frühe Vorliegen eines Schocks als der Blutdruck.

Des Weiteren ist die Bradypnoe bzw. Apnoe, das Einsetzen von der Atemhilfsmuskulatur ein Warnsignal für eine drohende respiratorische Erschöpfung. Als Beispiel dient eine Bronchiolitis, welche lange mit Tachydypnoe unter normalen Sauerstoffsättigungen kompensiert werden kann und man frühzeitig an atemhilfsunterstützende Maßnahmen denken muss, da eine Apnoe und Bradykardie oft schwieriger zu rekompensieren sind.

Im Notarzt-Dienst stehen die kardio-respiratorischen Probleme der Erwachsenen wie Myokardinfarkt, Rhythmusstörungen und Pulmonalarterienembolie im Vordergrund, welche bei Kindern praktisch unbekannt sind. Bei Kindern sind die obstruktiven respiratorischen Erkrankungen, wie viraler Krupp, Bronchiolitis, obstruktive Bronchitis und Fieberkrampf häufige Notarzt-Indikationen.

Deswegen ist Kenntnis der kinderspezifischen Erkrankungsspektren, Symptome und Therapie dieser ein unverzichtbares Gut für ein erfolgreiches therapeutisches Handeln im präklinischen Setting (8,9).

- Trauma: beim Kind ist die Verbrühung viel häufiger als die Verbrennung.

- Schädel-Hirn-Verletzungen sind aufgrund der Größe des Kopfes mit wenig muskulärer Kontrolle häufig entscheidend.
- Bei den Unfallmechanismen sind häufig kranial gelegene Körperteile betroffen als bei den Erwachsenen.
- Intoxikation meist durch akzidentelle Einnahme von Medikamenten und Haushaltsgiften verursacht.
- Extreme Variationen von Körpergröße und Gewicht (3 kg–60 kg) können zu fatalen Dosierungsfehlern führen. Hier könnte man mit fertig ausgerechneten Dosierungstabellen in mg und ml oder mit der Verwendung von Apps entgegenwirken.
- Das Schmerz-Management ist oft inadäquat und unterschätzt, es müssen sowohl pharmakologische als auch nicht-pharmakologische Strategien für die prähospitalen Versorgung getroffen werden.
- Besonderheit der Anatomie: die Stellung und Aussehen des Larynx erschweren Intubation. Unterhautfettgewebe und kleine Venen erschweren venöse Zugänge.
- Psychologie und Interaktion: Kleinkinder sind häufig nicht kooperativ, können Schmerz nicht lokalisieren und lassen aus Angst keine ungestörte körperliche Untersuchung zu. Eine Eigenanamnese und Beruhigung durch den Notarzt oder der Notärztin ist oft nicht möglich.
- Zu weiteren Besonderheiten der Neugeborenen-Erstversorgung zählt grundsätzlich die grundsätzliche unterschiedliche Physiologie und daraus folgende Pathomechanismen. Des Weiteren sind die Reanimationsmaßnahmen, wesentlich differenzierter als für alle späteren Altersgruppen (8,9,11,12).

In einer amerikanischen Kohorten-Studie von 2013 bis 2016 wurden die Dokumentation von Messung von Blutdruck, Puls und Sauerstoffsättigung bezüglich des Alters untersucht. Es wurden 349.863 Erwachsene (94,1 %) und 21.883 pädiatrische PatientInnen (5,9 %) in diese Studie aufgenommen. Mit ansteigendem Alter wurden auch öfters Dokumentation der Vitalparameter vorgenommen. Dies ist unter anderem auf die Ausstattung der Rettungseinheiten zurückzuführen. Pädiatrische PatientInnen weisen somit ein größeres Risiko für mangelnde Erhebung von physiologischen

Messwerten von Blutdruck, Herzfrequenz während der prähospitalen Versorgung auf (13).

### 3.2 Die Verbrennung/Verbrühung im Kindes- und Jugendalters

Zu den Alarmierungsgründen zählen 90 % Verbrühungen (zumeist ein bis drei Jahre alt) und 10 % Verbrennungen.

Die Tiefenausdehnung einer Verbrühung ist präklinisch nur sehr eingeschränkt beurteilbar.

Einteilung:

- I° (Rötung)
- IIa° (Rötung, Blasenbildung)
- IIb° (blass, Blasenbildung)
- III° (lederartig, nicht mehr schmerzhaft) (8)

Die betroffene Körperoberfläche (KOF) wird präklinisch häufig überschätzt. Die modifizierte Neuner-Regel nach Wallace kann als Hilfestellung angewendet werden.

Erw.: Kopf 9%, Rumpf 4 × 9%, Arme je 9%, Beine je 2 × 9%

Ki.: pro Lebensjahr < Jahre : Kopf 1 % mehr, Beine 1 % weniger (8).

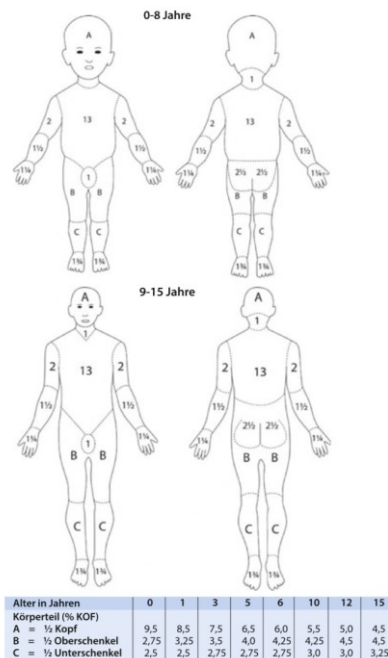


Abb. 2 Kindliche Körperschemata zur Einschätzung der betroffenen Körperoberfläche (8)

Aus Gründen der Praktikabilität ist Handflächenregel besser in Notfallsituationen geeignet.



Abb. 3 Handfläche einschließlich der ausgestreckten Finger: ca. 1 % der Körperoberfläche (8)

Übersicht über die präklinischen Behandlungsmaßnahmen:

- Vitalfunktionen und Kreislauf normalisieren
- engmaschige Flüssigkeitstherapie mit Kristalloiden (20 ml/kg pro Stunde) zur Verhinderung einer sekundären Niereninsuffizienz
- adäquate Analgesie
- Bei Beteiligung von Gesicht/Hals (zirkulär), Atemwegen oder Inhalationstrauma großzügige Indikation zur Intubation und Beatmung.
- Kühlung und Wundversorgung (Prävention der Hypothermie) (14,15).

In einer 25-jährigen (1. Jänner 1988 bis 31. Dezember 2012) retrospektiven Studie der Medizinischen Universität Graz wurde gezeigt, dass sich über diesen untersuchten Zeitraum keine signifikante Änderung der Häufigkeit der Verbrennungen ergab (16).

### **3.3 Das Extremitäten Trauma**

Verletzungen von Extremitäten einschließlich des Beckens können zu Frakturen, Weichteilverletzungen, Überdehnungen der Gelenke bis hin zu Luxationen sowie Gefäß und Nervenverletzungen und in schweren Fällen bis zur traumatischen Amputation der Extremität führen.

Wegweisend für die Diagnose einer Fraktur sind wahrscheinliche und sichere Frakturzeichen. Wahrscheinliche Frakturzeichen sind Schmerz, Hämatom und Funktionseinschränkung der betroffenen Extremität.

Sichere Frakturzeichen sind Fehlstellung, abnorme Beweglichkeit, Krepitation und sichtbares Knochenfragment (17).

Die Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU)-Leitlinie empfiehlt, dass alle Extremitäten präklinisch orientierend untersucht werden sollen. Bei Verdacht auf eine Fraktur orientiert man sich am Kürzel Durchblutung-Motorik-Sensibilität (DMS) und überprüft, ob distal der Fraktur die Durchblutung (Pulse, Kapillare, Reperfusion), die Motorik und die Sensibilität erhalten sind. Bei pathologischen Befunden müssen PatientInnen so schnell wie möglich einer chirurgischen Intervention unterzogen werden. Je nach den begleitenden Haut- und Gewebsverletzungen werden verschiedene Frakturkategorien unterschieden. Der Blutverlust kann auch bei geschlossenen Frakturen, z.B. bei einer instabilen Beckenfraktur, zum Schock führen (17).

Einteilung der Frakturen	
Geschlossene Frakturen	Haut im Frakturbereich intakt, der Knochen hat keinen Kontakt zur Außenwelt
Offene Frakturen	Haut ist im Frakturbereich verletzt, der Knochen hat Kontakt zur Außenwelt, es droht eine <b>Wundinfektion</b>
- <b>Grad I</b>	Durchspießung der Haut von innen nach außen mit kleiner Wunde
- <b>Grad II</b>	Größere Wunde, meist Verletzung von außen nach innen durch direkte Gewalteinwirkung
- <b>Grad III</b>	Ausgedehnte, verschmutzte Weichteilverletzung
Blutverlust bei geschlossenen Frakturen (Anhaltswerte)	
Unterarm	Bis 400 ml
Oberarm	Bis 800 ml
Unterschenkel	Bis 1000 ml
Oberschenkel	Bis 2000 ml
Becken	Bis 5000 ml

Tab. 5 Einteilung der Extremitätenfrakturen (17)

### 3.4 Das Schädel-Hirn-Trauma (SHT)

Ein SHT kann zu Verletzungen des knöchernen Schädels und/oder der intrakraniellen Strukturen (Hirnsubstanz, Hirnhäute und zerebrale Gefäße) mit oft erheblichen Auswirkungen auf zerebrale und extrazerebrale Funktionen führen.

Weltweit wird für die Schweregradeinschätzung die Glasgow-Coma-Scale herangezogen.

Einteilung nach der Glasgow-Coma-Scale	Leichtes SHT	GCS 13–15 Punkte
	Mittelschweres SHT	GCS 9–12 Punkte
	Schweres SHT	GCS 3–8 Punkte
Einteilung nach der Dauer der Bewusstlosigkeit	Leichtes SHT	Bewusstlosigkeit bis zu 1 h
	Mittelschweres SHT	Bewusstlosigkeit bis zu 24 h
	Schweres SHT	Bewusstlosigkeit über 24 h
Einteilung komatöser Patienten mit SHT nach der WFNS	Koma I	Bewusstlosigkeit ohne neurologische Störung
	Koma II	Bewusstlosigkeit mit neurologischen Störungen
	Koma III	Bewusstlosigkeit mit Hirnstamm- und Mittelhirnsymptomatik
	Koma IV	Tiefe Bewusstlosigkeit, reaktionslose Pupillen (Bulbärhirnsyndrom)
Traditionelle klinische Begriffe	SHT 1.°	<b>Comotio cerebri</b> (Gehirnerschütterung); entspricht in etwa einem leichten SHT ohne nachweisbare Gehirnschubstanzzerstörung
	SHT 2.°	<b>Contusio cerebri</b> (Gehirnprellung); entspricht oft einem mittelschweren SHT mit häufig nachweisbaren kleineren Hirngewebsverletzungen (Kontusionsherde)
	SHT 3.°	<b>Compressio cerebri</b> (Gehirnquetschung) entspricht einem schweren SHT mit deutlichen Hirnschubstanzzerstörungen

Tab. 6 Schweregradeinteilungen eines Schädel-Hirn-Traumas im Vergleich (17)

Bei einem geschlossenen SHT ist die Dura mater intakt, d.h. es besteht keine direkte Verbindung zwischen dem Schädelinnerem und der Außenwelt.

Bei einem offenem SHT hingegen ist die Dura mater nicht mehr intakt und eine direkte Verbindung zwischen Schädelinnerem und der Außenwelt besteht. Zeichen können oft Liquorfluss aus der Nase und Ohr (Rhinoliquorrhö) sein bzw. in schwereren Fällen besteht die Möglichkeit, dass Hirnmasse nach außen treten kann. Aufgrund der ungehinderten Verbindung des Schädelinneren oder dem Nasen-Rachen-Raum besteht die akute Gefahr einer Infektion (17).

*Folgende zwei Mechanismen sind für die Schädigung des Gehirns verantwortlich:*

Der primäre Schaden wird unmittelbar durch das Trauma verursacht. Er ist praktisch irreversibel und lässt sich therapeutisch nicht beeinflussen. Die stumpfe Gewalteinwirkung auf den Schädel oder durch penetrierende, direkte Hirnverletzungen bewirken vorwiegend diffuse Hirnschäden, die eine fokale Betonung aufweisen (Kontusions- oder Blutungsherde). Der Verletzungsschwerpunkt kann auf der Seite der Gewalteinwirkung liegen, als „coup“ bezeichnet, oder auf der gegenüberliegenden Seite, als „centre-coup“ (17).

Der Sekundärschaden wird durch verschiedene Pathomechanismen hervorgerufen und ist prinzipiell der Therapie zugänglich. Die sekundären Schäden werden durch die intrakranielle Auswirkungen des SHT hervorgerufen wie:

- Blutung
  - Die intrakranielle Raumforderung durch eine Blutung ist eine häufige Ursache für die Entwicklung eines sekundären Hirnschadens. Die genaue Diagnose lässt sich erst durch Computertomographie oder einer Magnetresonanztomographie im Krankenhaus stellen.
- Hirnödem:
  - Ein Hirnödem kann sich innerhalb von Minuten bis Stunden nach dem Trauma durch Freisetzung gewebeschädigender Mediatoren ausbilden. In der Klinik wird ein erhöhter Hirndruck medikamentös vor allem mit Osmotherapeutika behandelt (z. B. 100 ml Mannit 20 % mehrfach am Tag i.v.). Dies ist jedoch keine etablierte präklinische Routinemaßnahme. Bei blinder Applikation könnte ein intrakranielles Hämatom verstärkt werden.
- Hypoxische zerebrale Areale induzieren Sekundärschaden.
- Hypotension kann zur zerebralen Minderperfusion führen und verschlechtert die Prognose signifikant.
- Hyperkapnie:
  - Der zerebrale Blutfluss und damit das intrakranielle Blutvolumen verhält sich direkt proportional zum Partialdruck des CO<sub>2</sub>. Infolgedessen führt ein Blutflussanstieg und Anstieg des partialen CO<sub>2</sub> zum Hirndruckanstieg. Durch Hyperventilation und die dadurch induzierte Hypokapnie hingegen kann das intrakranielle Blutvolumen und damit der Hirndruck rasch gesenkt werden.

- Hypokapnie:
  - Eine ausgeprägte Hypokapnie kann jedoch zu einer so starken Abnahme der Hirndurchblutung führen, dass ischämische Schäden induziert werden. Daher ist eine Hypokapnie unter 30 mmHg unbedingt zu vermeiden.
  
- Hyperglykämie verstärkt die lokale Azidose in der unmittelbaren Nachbarschaft der zerebralen Primärläsion (17).

PatientInnen mit einem SHT weisen je nach Schweregrad neurologische Symptome wie Kopfschmerzen, retrograde oder anterograde Amnesie, fokale neurologische Ausfälle (Sehstörungen, Paresen) oder Bewusstlosigkeit bis hin zum Koma auf. Liquorfluss aus Nase oder Ohr ist Zeichen für ein offenes SHT, Blutungen aus Nase und Ohr sowie ein Monokel- oder Brillenhämatom sind Zeichen für einen Schädelbasisbruch.

Eine einseitig weite, lichtstarre Pupille (Anisokorie) deutet auf eine akute Raumforderung auf der Seite der weiten Pupille hin (ipsilaterale Einklemmung des Nervus oculomotorius im Tentoriumschlitz) (17).

Beidseitig weite, lichtstarre Pupillen sprechen für ein sehr schweres SHT mit Hirnstammschädigung (Differenzialdiagnose: beidseitige Okulomotoriusschädigung).

Die sekundäre Eintrübung eines vorher wachen Patienten ist hochgradig verdächtig auf eine schwere intrakranielle Raumforderung. Bei Hirndruckentwicklung kommt es typischerweise zum raschen Blutdruckanstieg mit Bradykardie (Cushing-Reflex).

Häufig anzutreffen sind Ventilations- und Oxygenierungsstörungen aufgrund begleitender schwerer Gesichtsschädelverletzungen, (partieller) Verlegung der oberen Atemwege (Zunge, Erbrochenes), Aspiration aufgrund fehlender Schutzreflexe, zentraler Atemregulationsstörung bei Hirnstammbeteiligung oder eines neurogenen Lungenödems (17).

Ein schwerer Schockzustand kann nur sehr selten durch ein isoliertes SHT allein erklärt werden und muss daher immer den dringenden Verdacht auf eine lebensbedrohliche Zusatzverletzung (intrathorakale, intraabdominelle oder retroperitoneale Blutung) aufkommen lassen. Bei jedem SHT muss zudem an die Möglichkeit eines begleitenden Halswirbelsäulen-Traumas gedacht werden (17).

### **3.5 Das Akute Koronarsyndrom**

Unter dem Begriff akutes Koronarsyndrom (ACS) werden drei Krankheitsbilder aufgrund ihrer in der Notfallmedizin zunächst häufig nicht unterscheidbaren Symptomatik zusammengefasst:

- instabile Angina pectoris
- Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI)
- ST-Hebungsinfarkt (STEMI)

#### *Pathophysiologie*

Herzerkrankungen durch Koronarinsuffizienz gehören zu den häufigsten Todesursachen in den industriellen Ländern. Ursache der koronaren Herzkrankheit sind arteriosklerotische Auflagerungen in den Koronargefäßen, die durch exogene Noxen wie Rauchen, Überernährung und durch konstitutionelle Risiken wie Diabetes mellitus oder Hyperlipidämie. Infolge einer Stenose kommt es zu einer Minderperfusion des Myokards, die starke Schmerzen verursacht.

#### *Symptomatik*

Ein akut einsetzender, anhaltender Thoraxschmerz mit Ausstrahlung in den linken Arm, den Hals, das Epigastrium oder den Rücken stellt dabei das Leitsymptom dar und kann von Angstgefühlen bzw. einem Vernichtungsgefühl, auch Dyspnoe und vegetativer Symptomatik begleitet sein.

In der Notfallmedizin, wenn ein Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom (ACS) bestehe, gibt es feste Algorithmen für die medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapie für die oben drei genannten Verlaufsformen. Die Basis bilden die Motorisierung (EKG, Pulsoxymetrie) gefolgt von der passenden Analgesie, möglicher Sauerstoffgabe und ggf. Gerinnungshemmung (5).

Die präklinische Unterscheidung zwischen STEMI und NSTEMI bringt weitfolgende Konsequenzen mit sich. Liegt ein STEMI vor, ist eine schnellstmögliche („time is muscle“) Intervention in einem Herzkatheterlabor unabdingbar, bei einem NSTEMI hingegen kann die Intervention früh elektiv zwischen zwei und 72 Stunden erfolgen.

Wiederum bei NSTEMI PatientInnen mit therapierefraktärer Angina, schwerer Herzinsuffizienz, ventrikulären Arrhythmien oder hämodynamischer Instabilität sollten

jedoch innerhalb von zwei Stunden einer Katheterintervention zugeführt werden (18,19,20).

Neben der wegweisenden Klinik steht vor allem die elektrokardiographische und laborchemische Untersuchung im Vordergrund.

Im Gegensatz zur Angina Pectoris sind der NSTEMI und STEMI durch einen Untergang von Herzmuskelgewebe charakterisiert, der diagnostisch durch die Freisetzung von Herzenzymen Troponin T als herzmuskelspezifischer Marker ca. drei bis vier Stunden nach Infarktbeginn nachweisbar ist (21).

### **3.6 Die akute Nierenkolik**

Koliken sind krampfartige abdominale Schmerzen, die aufgrund einer spastischen Kontraktion der glatten Muskulatur eines Hohlorgans, z. B. der Gallenblase (Gallenkolik), der ableitenden Harnwege (Nierenkolik) oder des Darms (Darmkolik) entstehen. Oft werden die heftigen Schmerzen von vegetativen Symptomen wie Erbrechen und heftigen Schweißausbrüchen begleitet (17).

## 4 Material und Methoden

Diese Diplomarbeit erklärt sich als eine systematische Literaturrecherche über das Thema der Analgesie im ausgewählten präklinischen Setting, um als Notärztin/Notarzt die am besten ausgewählte Analgesie nach Evidenz, den empfohlenen Leitlinien und klinischer Erfahrung zu treffen.

Die Literaturrecherche erfolgte vorwiegend über die Datenbanken PubMed, Ovid und UpToDate nach folgenden Suchbegriffen:

„prehospital pediatric trauma, intranasal devices, use of ketamine and opioids in pediatric patients, emergency care of pediatric burns, prehospital intraosseous access in children; pre-clinical pain management, ketamine and morphine in head trauma, use of ketamine and intracranial pressure, fentanyl in trauma; prehospital management of STEMI, pharmacological treatment for ACS, opioids in acute renal colic, analgesics for acute renal colic in emergency medicine”.

## **5 Ergebnisse – Resultate**

### ***5.1 Die präklinische medikamentöse Schmerztherapie bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten***

#### **5.1.1 Analgesie mit i.v. Zugang**

Eine typische Indikation für einen i.v. Zugang ist das Ziel einer Analgosedierung bei Frakturen, Verbrühungen und sonstigen Verletzungen. Die Schutzreflexe und Atmung sollen dabei aber stets erhalten bleiben. Häufig ist der Zugang initial schwierig zu legen, da Kinder mit starken Schmerzen heftige Gegenwehr zeigen.

Eine Studie von 2015 in der polnischen Stadt Lodz zeigte, dass nur bei 32 % (159 Kinder), die eine klare Indikation zur Analgesie zeigten, eine adäquate Analgesie erfolgte. Folglich ist die Versorgung von Kindern mit Verbrennungen und traumatischen Verletzungen des Bewegungsapparates mit Analgetika oft unzureichend (22).

Eine retrospektive Querschnittsstudie an pädiatrischen PatientInnen im Alter von drei bis 18 Jahren zwischen dem 1. Oktober 2011 und dem 30. September 2013 zeigte, dass die Häufigkeit der Opioidanalgesie bei höherem Alter, längeren Transportzeiten, Vorhandensein von Gefäßzugang und Dokumentation der Schmerzwerte mit einer erhöhten präklinischen Verabreichung von Opioidanalgesie bei Kindern in Verbindung gebracht wurde (23.)

Aus diesen beiden Studien kann hervorgehoben werden, dass eine Korrelation zwischen dem Alter und dem erfolgreichen Legen eines i.v. Katheters besteht und infolgedessen einer erfolgreichen präklinischen Analgesie.

#### **5.1.2 Die alternative Zugangswege ohne i.v.-Zugang**

Auf folgende typische Probleme können Notärztinnen und Notärzte treffen:

- Initial ist ein peripherer venöser Zugang relativ schwierig zu legen, da Kinder meistens unkooperativ, die Venen schlecht sichtbar und schlecht subkutan fixiert sind.

- Bei Säuglingen und Kleinkindern ist die manuelle Stauung für die Venensuche völlig ausreichend, da die Stauung mit Stauschläuchen Venen häufig vollständig kollabieren lässt und leicht Petechien entstehen können.
- Innerhalb von 60 Sekunden sollte bei jedem reanimationspflichtigen oder kritisch kranken Kind ein Zugang etabliert werden.
- Es sollte immer an die Bolus-Dosierung von 20ml/kg einer kristalloiden Lösung gedacht werden, da oft die Gefahr einer Überdosierung bei freiem Tropfenlassen zumeist aufgrund der Kleinheit der venösen Zugänge gedacht werden (8).

Aus diesen genannten Gründen sollte deswegen frühzeitig über alternative Zugangswege beispielsweise bei Krampfanfällen wie intranasal und intraossär, gedacht werden.

#### **5.1.2.1 Der intranasale (i.n.) Zugang (MAD)**

Aktuell erfolgt die intranasale Standardtherapie über ein sogenanntes Mucosal Atomization Device (MAD), wodurch die optimale Medikamentenresorption mit feinsten Zerstäubung des Medikaments erreicht wird.

Aufgrund der inkompletten und langsamen Resorption sind höhere Dosierungen als bei i.v. Applikation zu verabreichen. Es sollte immer die höchstkonzentrierte Lösung mit dem kleinsten verfügbaren Volumen des jeweiligen Medikaments verwendet werden.

Die optimale Menge pro Nasenloch beträgt 0,2–0,3 ml bis maximal 1,0 ml pro Nasenloch. Die zu applizierende Menge sollte auf beide Nasenlöcher verteilt, bei größeren Mengen ggf. fraktioniert appliziert werden.

Limitationen sind hingegen bei Nasenbluten und Rhinitis gegeben. Seröses Nasensekret sollte selbstverständlich vor der intranasalen Applikation abgesaugt werden. (8)

	Dosierung	5 kg	10 kg	20 kg	30 kg
Fentanyl 50 µg/ml*	1,5 µg/kg intranasal	0,15 ml	0,3 ml	0,6 ml	1,2 ml
Ketanest- (50 mg/ml)**	4,0 mg/kg intranasal	0,4 ml	0,8 ml	1,6 ml	2,4 ml
+ Midazolam (5 mg/ml)	0,3 mg/kg intranasal	+ 0,3 ml	+ 0,6 ml	+ 1,2 ml	+ 1,8 ml

\*Dosis ggf. nach 10 min wiederholen  
\*\*ggf. Ketanest-S mit halber Dosierung, ggf. alle 10–20 min. wiederholen

Tab. 4 Intranasale Analgosedierung (8)

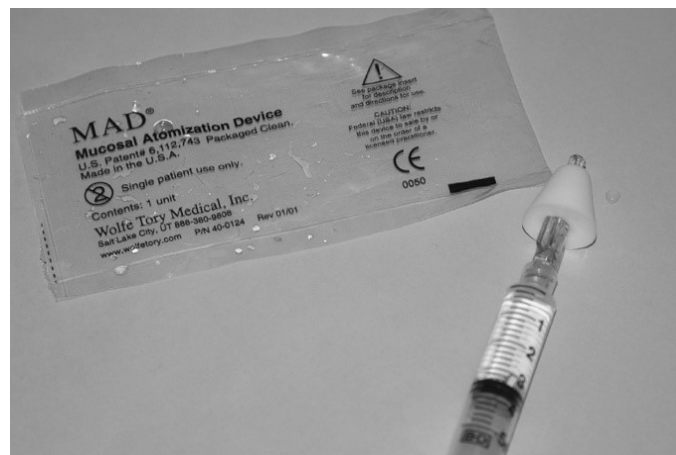


Abb. 4 Mucosal Atomization Device MAD (25)

Es wird oft angenommen, dass Kleinkinder, insbesondere Säuglinge, aufgrund ihres unreifen Nervensystems weniger Schmerzen empfinden als Erwachsene und dass unbehandelte Schmerzen keine nachteiligen Langzeitfolgen haben würden.

Stattdessen wurde gezeigt, dass Säuglinge und Kinder ähnlich wie Erwachsene Schmerzen haben. Viele Faktoren, insbesondere emotionale Faktoren, können die Schmerzwahrnehmung des Kindes verbessern. Kinder leben mit Angst, auch bei kleineren Eingriffen.

Dies legt die Notwendigkeit einer angemessenen Sedierung nahe und die Art der Sedierung sollte selbst schmerzfrei sein.

In einer italienischer Studie von 2018 wurde ein Überblick über die Literatur von PubMed über die am häufigsten verwendeten Sedativa Fentanyl, Midazolam, Ketamin, Distickstoffoxid und Dexmedetomidin über ein MAD gezeigt.

In dieser obigen Studie wurde festgestellt, dass die Gabe von intranasalen Arzneimitteln eine wirksame und sichere Methode ist, um Angstzustände zu verringern und Analgesie zu verabreichen, da sie praktisch und nicht invasiv ist.

Darüber hinaus sind die therapeutischen Niveaus von Sedativa aufgrund des Vorhandenseins eines reichen Gefäßplexus in der Nasenhöhle, der über den Riechnerv mit dem Subarachnoidalraum kommuniziert und die Zeit der Medikamentenabgabe, d.h. den Beginn der Wirkung verkürzt, niedrig.

Die Verwendung von MAD führt sogar zu einer besseren Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln. Die Sedierung über MAD ist wirksam und sicher und sollte eine der ersten Optionen für die Sedierung bei Kindern sein (24).

Eine andere Studie von 2007 hebt den deutlichen Vorteil eines MAD hervor. Es wurde mit einer Fallzahl von 857 die intranasale Anwendung von Midazolam der rektalen Anwendung von Diazepam gegenübergestellt. Es wurde gezeigt, dass bei Anfällen im präklinischen Umfeld, die mit i.n. Midazolam behandelt wurden, mit weniger Komplikationen der respiratorischen Gesamtsituation, weniger Krankenhaus- und Intensiv-Aufnahmen einhergegangen sind als jene, die mit rektalem Diazepam therapiert wurden.

In Anbetracht der einfachen Anwendung von i.n. Midazolam und der Ergebnisse dieser Studie kann die Verwendung von i.n. Midazolam über ein MAD zur Behandlung von Anfällen bei Kindern angewendet werden (25).

Änderungen in der Art und Weise, in der Medikamente verabreicht werden können, können erhebliche Auswirkungen auf die Versorgungsqualität in der Akutversorgung haben. Deswegen hatte eine retrospektiven Studie von 2017 das Ziel, die Veränderung von drei Qualitätsindikatoren (Aktualität, Sicherheit und Wirksamkeit) in der pädiatrischen Notaufnahme nach Einführung des MAD für Opioidanalgetika über fünf Jahre zwischen einem i.v. Opioid und i.n. Fentanyl zu bewerten.

Während des Untersuchungszeitraums erhielten 1702 PatientInnen eine Opioidanalgesie. Es gab keinen Unterschied in der Schmerzbewertungsreduktion. Die wiederholte Gabe war jedoch bei PatientInnen, die i.v. Fentanyl erhielten, weniger häufig (16 % gegenüber 27 %). Die i.n. Applikation ist im Vergleich zu einem i.v. Opioid im Rahmen eines pädiatrischen Notfalls mit einer verbesserten Aktualität und einer gleichwertigen Wirksamkeit und Sicherheit verbunden (26).

Eine retrospektive Studie untersuchte den Einsatz von intranasalem Fentanyl und Midazolam im Le Bonheur Kinderkrankenhaus und in zwei angeschlossenen externen Zentren vom 22. September 2011 bis zum 30. Dezember 2015. Von den 490 PatientInnen erhielten 143 PatientInnen nur i.n. Fentanyl, 92 erhielten nur i.n. Midazolam und 255 erhielten Fentanyl in Kombination mit Midazolam. In Fällen, in denen Fentanyl und Midazolam in Kombination verabreicht wurden, war die mittlere Fentanyldosis 2,23 (0,6-4,98) µg / kg und die mittlere Midazolamdosis 0,2 (0,03-0,45) mg / kg weniger als im Vergleich der Gruppe, die nur i.n. Fentanyl erhielten. Bei beiden Gruppen wurden keine schweren Nebenwirkungen beobachtet. Ergo können i.n. Fentanyl und Midazolam sowohl bei alleiniger Verabreichung als in Kombination für Analgesie und Anxiolyse bei kleinen Eingriffen bei pädiatrischen PatientInnen verwendet werden (27,28).

#### **5.1.2.2 Der intraossäre (i.o.) Zugang**

Das Erreichen eines erfolgreichen peripheren i.v. Gefäßzugangs bei Kindern kann durchaus schwierig sein. Die Erlangung des Zugangs ist bei neu auftretenden und lebensbedrohlichen Zuständen wie Krampfanfällen, Hypoglykämie und Herzstillstand von entscheidender Bedeutung. Folgende retrospektive Studie von 2013 untersuchte präklinische pädiatrische Erfolgsraten von i.v. Punktionen und den Einfluss des Alters der PatientInnen. Während des 101 monatigen Untersuchungszeitraums wurden bei 4188 PatientInnen eine i.v. Punktion im Alter von 18 Jahren oder jünger durchgeführt. Die Punktion war bei 3699 PatientInnen (88,3%) erfolgreich und war bei 489 (11,7%) fehlgeschlagen.

Das Alter war signifikant mit dem Erfolg verbunden. Jede einjährige Erhöhung des Alters war mit einer 11 prozentigen Erhöhung der Erfolgsaussichten für eine erfolgreiche i.v. Punktion verbunden (Odds Ratio: 1,11; 95% CI: 1,09-1,12; p <0,001).

Der Erfolg war bei PatientInnen unter zwei Jahren mit einer Gesamterfolgsrate von 64,1% am geringsten (141/220). Mit mehreren Versuchen wurde in 53,0% der Versuche (141/266) ein Erfolg erzielt.

Präklinische pädiatrische i.v. Punktionsversuche sind selten (2% von 261.008 auftretenden Einsätzen). Die Erfolgsraten sind signifikant mit dem PatientInnenalter in der pädiatrischen Population verbunden (29).

Ein anderes Beispiel für einen alternativen gleichwertigen Zugang ist die EZ-IO® Knochenbohrmaschine, die aktuell Standard ist.

Es ist eine Möglichkeit in einfacher Anwendung mit hoher Trefferrate und folgenden Vorteilen:

- Kurze Anlagezeit
- Auch bei <6 Jahre einsetzbar
- Aktuelle Erwachsenen-CPR-Leitlinien empfehlen ebenso Einsatz des i. o.-Zugangs mit EZ-IO® für Erwachsene
- Selten Paravasat, da der Stichkanal durch die Bohrung genauso groß ist wie die Nadel.
- Keine Fixierung notwendig, geringes Dislokationsrisiko
- Weniger schmerzhaft als Cook-Kanüle
- kann auch bei nicht-bewusstlosem Kind mit entsprechender Vorbereitung gelegt werden

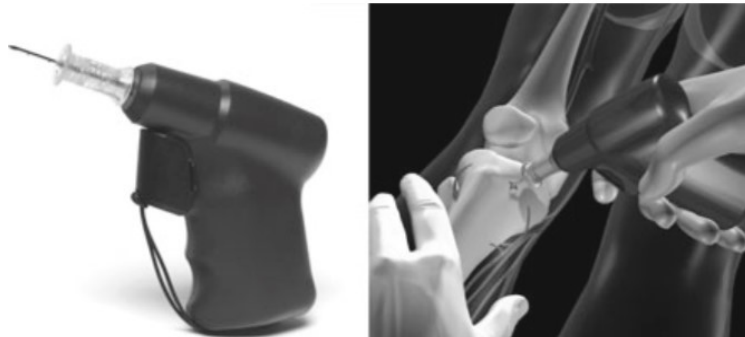


Abb. 5 EZ-IO® Knochenbohrmaschine (8)

*Punktionsstellen:*

Erste Wahl ist die proximale Tibiainnenseite: altersabhängig 1–3 cm unterhalb der Tuberositas tibiae und zwei Querfinger medial auf Tibiainnenseite.

Die Zweite Wahl stellt die distale Tibia, ca. 1–2 cm proximal des Malleolus medialis dar.

Einie Alternative ist die distale Femurepiphyse, ca. 1–3 cm proximal der Femur-Epicondylen in der Mittellinie.

Bei größeren Kindern ist es der proximale Humerus, ca. zwei Querfinger unterhalb einer gedachten Linie zwischen Akromion und Processus coracoideus im Bereich des

Tuberculum majus (bei Kindern selten angewendet, bei Verletzung der unteren Extremität oder multiplen Punktionsversuchen an unteren Extremitäten als ultima ratio) (8).

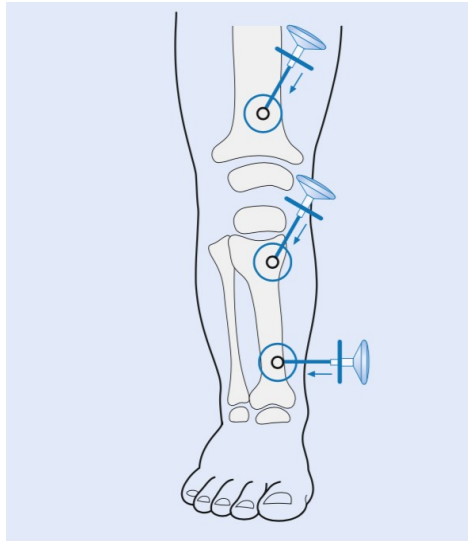


Abb. 6 Punktionsstellen für den i.o. Zugang im Kindesalter (8)

	Dosierung	5 kg	10 kg	20 kg	30 kg
Piritramid 1 mg/ml <sup>1</sup>	0,1 mg/kg i. v.	0,5 ml	1,0 ml	2,0 ml	3,0 ml
<b>oder</b>					
Fentanyl 50 µg/ml	1 µg/kg i. v.	0,1 ml	0,2 ml	0,4 ml	0,6 ml
<b>oder</b>					
Morphin 1 mg/ml <sup>2</sup>	0,1 mg/kg i. v.	0,5 ml	1,0 ml	2,0 ml	3,0 ml
<b>oder</b>					
Ketanest <sup>3</sup> 10 mg/ml + Midazolam 1 mg/ml	1,0 mg/kg i. v. + 0,05 mg/kg i. v.	0,5 ml + 0,25 ml	1,0 ml + 0,5 ml	2,0 ml + 1,0 ml	3,0 ml + 1,5 ml
<sup>1</sup> Piritramid: Verdünnung 1 Amp. = 2ml (15 mg/2 ml) ad 15 ml NaCl 0,9% → Konzentration 1 mg/ml <sup>2</sup> Morphin: 1 ml (10 mg/ml) ad 10 ml NaCl 0,9% aufziehen → Konzentration 1 mg/ml <sup>3</sup> Ansprechdauer 0,5-1 min, ggf. Ketanest-5 mit halber Dosierung, bei halber Konzentration aber gleiche Menge in ml, ggf. alle 10 min. wiederholen					

Tab. 3 Intravenöse Analgosedierung im Kindes- und Jugendalters (8)

Die Dosierungen i.v. und i.o. sind identisch und mit keiner Adaption etc. verbunden. Der Gefäßzugang bei Kindern kann eine Herausforderung darstellen, insbesondere in einem hypovolämischen Zustand.

In einer Studie von 2019 in Afghanistan wurde versucht, die Verwendung des i.o.-Zugangs bei pädiatrischen PatientInnen zu beschreiben, welche sich ein Trauma zugezogen haben.

Während des Untersuchungszeitraums von Januar 2007 bis Januar 2016 waren 3439 PatientInnen 17 Jahre oder jünger. Es gab 177 in der i.o.-Kohorte und 803 in der i.v.-Kohorte.

Hämostatische Verbandapplikationen, Tourniquetapplikationen, Intubationen, kardiopulmonale Wiederbelebung, sedative Verabreichung, Ketaminapplikation waren in der i.o.-Kohorte alle höher.

Eine pädiatrische i.o.-Platzierung im präklinischen Umfeld trat selten auf. Pädiatrische PatientInnen, die eine i.o. Zugang erhielten, hatten höhere Schweregrade und höhere Sterblichkeitsraten als diejenigen, die nur einen i.v. Zugang erhielten. Die i.o. Anwendung scheint bei kritisch kranken Kindern häufiger zu sein (30).

Der i.o. Zugang wird zunehmend als wirksame Alternative zum peripheren venösen Zugang anerkannt. In einer prospektiven Studie von 2013 wurden PatientInnen, die einen präklinischen i.o. Zugang mit dem EZ-IO® erhielten, untersucht und die Ergebnisse mit denen der verfügbaren Literatur verglichen.

Die wichtigsten erhobenen Daten waren: Alter, Geschlecht, Indikation für intraossären Zugang, Lokalisation der Insertion, Erfolgsrate, verabreichte Medikamente und Flüssigkeiten sowie Komplikationen.

Alle veröffentlichten Studien zum EZ-IO® wurden systematisch durchsucht und zum Vergleich ausgewertet.

Achtundfünfzig Patienten mit 60 EZ-IO® Eingriffen wurden eingeschlossen. Das Durchschnittsalter betrug 47 Jahre (Bereich 0,5-91) und die Erfolgsquote betrug 90 %. Die Hauptindikationen waren Herzstillstand (74%), schweres Trauma (12 %) und Schock (5 %). Die vordere Tibia war der Hauptweg. Die Hauptmedikamente waren Adrenalin (Adrenalin), Atropin und Amiodaron. Komplikationen wurden in 13 Fällen (1,3 %) berichtet.

Das EZ-IO® bietet eine effektive Möglichkeit, den Gefäßzugang in der vorklinischen Umgebung zu erreichen. Diese Ergebnisse entsprachen den kumulierten Ergebnissen aller Studien, die den Einsatz des EZ-IO® betrafen (31,33).

In einer retrospektive Kohortenstudie von insgesamt 26.850 Hubschrauberrettungseinsätze in Österreich entfielen 2207 (8,2 %) auf pädiatrische Notfälle.

Die Rate kritischer pädiatrischer Notfälle war in Städten höher als in ländlichen oder alpinen Gebieten (45,2 %, 38,2 % bzw. 20,3 %).

Die häufigste Hauptbeschwerde war ein Trauma. Die Verletzungshäufigkeit reichte von 54,2 % (582/1074) im ländlichen Raum und 60,3 % (44/73) im städtischen Raum bis zu 91,4 % (969/1060) im alpinen Raum.

Fraktur- und SHT (34,9 %; 557/1595 bzw. 26,3 %; 419/1595) waren die häufigsten Verletzungen. Advanced Life Support Maßnahmen wie Intubation, Herz-Lungen-Reanimation und intraossärer Zugang wurden selten durchgeführt (3,7 %, n = 82, 1,9 %; n = 42 und 0,9 %; n = 19). Pädiatrische Notfälle im österreichischen Hubschrauberrettungseinsatz weisen unterschiedliche epidemiologische Merkmale in alpinen, städtischen und ländlichen Betriebsumgebungen auf. Aufgrund der Herausforderungen und der geringen Häufigkeit von vorklinischen pädiatrischen Notfällen müssen die Hubschrauberbesetzung ihre Fähigkeiten im Bereich der pädiatrischen Lebenserhaltung und Trauma-Management beibehalten und kontinuierlich erweitern (32).

Auch bei routinemäßiger pädiatrischer Anästhesie können Schwierigkeiten auftreten, einen venösen Zugang zu erzielen und zu gefährlichen Situationen führen. Die i.o. Infusion ist eine gut verträgliche und zuverlässige, aber selten angewandte alternative Technik in dieser Situation.

Schwerwiegende Komplikationen der i.o. Infusion sind nach jüngsten Untersuchungen weiterhin ein seltenes Ereignis. Geringfügige Komplikationen und Probleme beim Start einer intraossären Infusion scheinen nicht häufiger zu sein als allgemein angekündigt (34). Der i.o. Gefäßzugang ist eine praktikable primäre Alternative, die jedoch nicht ausreichend genutzt wird.

Mittlerweile hat der EZ-IO® Zugang eine verlängerte Verweilzeit, vor allem in der pädiatrischen Anästhesie angewandt, von bis zu 72 Stunden für die Einführung bei pädiatrischen PatientInnen im distalen Femur erhalten. Blutproben für die Laboranalyse können mit nur 2 ml Blut / Knochenmark-Abfall erhalten werden und bieten auch zuverlässige Werte unter Verwendung eines dementsprechenden Analysegeräts (35).

## **5.2 Die präklinische medikamentöse Schmerztherapie bei ausgewählten Krankheitsbildern der Traumatologie**

### **5.2.1 Das Extremitäten-Trauma**

In der präklinischen Therapie ist immer für eine adäquate Analgesie zu sorgen. Eine auch nur vermutlich verletzte Extremität soll vor dem Transport des Patienten/der Patientin ruhiggestellt werden, indem die proximal und distal der Verletzung gelegene Gelenke in die Immobilisation mit einbezogen werden.

Dislozierte Frakturen und Luxationen sollten zwangsweise bei begleitender Ischämie der betroffenen Extremität und langer Rettungszeit durch axialen Zug und manuelle Korrektur präklinisch annähernd bis zur Neutralstellung reponiert werden.

Jede offene Fraktur soll von groben Verschmutzungen gereinigt und steril verbunden werden. Eine frühestmöglich intravenöse Antibiotika Prophylaxe kann meistens aufgrund keiner präklinischen Verfügbarkeit erst innerklinisch erfolgen (17).

Frühere Forschungen haben die Unzulänglichkeit der Schmerztherapie bei TraumapatientInnen in der Notaufnahme dokumentiert.

Eine retrospektive Studie wurde in einem Traumazentrum für Erwachsene der Stufe 1 im Mittleren Westen durchgeführt. Das Traumaregister wurde verwendet, um PatientInnen zu identifizieren, die ein Trauma während der Studiendauer erlitten (Juni-November 2012; Fallzahl = 313).

PatientInnen, die hämodynamisch instabil waren (56), erhielten mit der geringsten Wahrscheinlichkeit eine Schmerzbehandlung mit einem Opioid. Jene PatientInnen (132), die hämodynamisch stabil beim Eintreffen in die Notaufnahme waren, aber eine schwere Verletzung erlitten hatten, erhielten am häufigsten ein Opioid.

Diese Studie zeigt Verbesserungspotential auf und erklärt, warum eine verzögerte Schmerztherapie bei bestimmten PatientInnengruppen angebracht sein kann, aber nicht unbedingt zwingend notwendig sein muss (36).

Eine andere retrospektive Kohortenstudie von 2015 im Irak mit parallelem Gruppensdesign untersuchte die Unterschiede zwischen einer präklinischen Analgesie mit Pentazocin, einem Opioid, und Ketamin bei 1876 PatientInnen mit dem Hintergrund, dass Opioidanalgetika in den meisten Traumasystemen eingesetzt werden, aber nur

wenige Studien berichten über die Verwendung von Ketamin zur präklinischen Analgesie.

Bei PatientInnen mit Verletzungsschweregrad größer acht war Ketamin mit einer signifikant besseren Wirkung auf den systolischen Blutdruck im Vergleich zur Opioidanalgesie assoziiert ( $p = 0,03$ ). Im Vergleich zu Pentazocin war Ketamin bei PatientInnen mit schweren Verletzungen mit einem verbesserten Blutdruck verbunden (37).

Die Verwendung von Opioidanalgetika in der präklinischen Traumaversorgung wirkt sich bekanntlich negativ auf die Atmung und den Kreislauf auf. In mehreren Studien zum Management vom präklinischen Traumata wurde Ketamin als sicheres und wirksames Analgetikum empfohlen. Ziel einer vietnamesischen Studie von 2014 war es, die analgetischen Wirkungen und Nebenwirkungen von Ketamin und Morphin in einer präklinischen Situation zu vergleichen. Die Studie wurde mit einem prospektiven, cluster-randomisierten Design durchgeführt. Insgesamt wurden 169 TraumapatientInnen präklinisch mit Ketamin behandelt, während 139 Patienten mit Morphin behandelt wurden. Die analgetischen Wirkungen waren für die beiden Medikamente positiv und ähnlich. Die Rate von Erbrechen war in der Ketamingruppe signifikant niedriger (5%) als in der Morphingruppe (19 %). Die Rate an Halluzinationen und Erregungen war bei mit Ketamin behandelten PatientInnen (11 %) höher als bei mit Morphin behandelten PatientInnen (1,5 %). In dieser Studie zeigten 57 PatientInnen mit einem SHT nach Behandlung mit Ketamin keine nachteiligen Auswirkungen auf das Bewusstseinsniveau. Ketamin hatte eine morphinähnliche analgetische Wirkung und ein geringeres Risiko für respiratorische Komplikationen. Das Risiko von Halluzinationen und Aufregung war in der Ketamingruppe erhöht, welche aber mit einer parallelen Gabe eines Benzodiazepin entgegengewirkt hätte werden können (38,39).

Eine verbesserte Schmerzbekämpfung im Frühstadium kann die längerfristige Prävalenz anhaltender Schmerzen beeinflussen. In einer früheren randomisierten, kontrollierten Studie wurde festgestellt, dass die Gabe von Ketamin bei der Ankunft im Krankenhaus die Schmerzwerte bei PatientInnen mit prähospitalen traumatischen Schmerzen stärker senkte als Morphin allein. In einer Folgestudie wurde versucht, die Prävalenz von anhaltenden Schmerzen zu bestimmen und festzustellen, ob es Unterschiede bei PatientInnen gab, die Ketamin oder Morphin erhielten.

Obwohl mit Ketamin im Vergleich zu Morphin niedrigere Schmerzwerte bei der Ankunft im Krankenhaus erzielt werden, wirkt sich dieser Unterschied nicht auf die Prävalenz von anhaltenden Schmerzen oder die gesundheitsbezogene Lebensqualität sechs Monate nach der Verletzung aus (40).

### **5.2.1.1 Präklinische Therapie des SHT**

Die Therapie eines SHT bezieht sich im Wesentlichen auf die eingeschränkten Auswirkungen der sekundären Schäden. Von höchster Bedeutsamkeit sind Oxygenierung, Ventilation und Erreichen eines normotensiven hämodynamischen Status.

Die Indikation zur RSI (Rapid-sequence-Induction, Crush-Intubation) sollte bei Polytraumen und rasch eintrübenden PatientInnen als protektive, therapeutische und vitalfunktionssichernde Maßnahme großzügig wegen der Gefahr einer Hypoventilation und Aspirationsgefahr gewählt werden („If under eight - intubate; in dubio pro tubo“).

Auf eine normogerechte Ventilation mit einem mittleren Atemzugsvolumen von 80 ml/kg/Minute ist unbedingt zu achten, weil neben einer Hypoventilation eine zu starke Hyperventilation die Gefahr einer zerebralen Ischämie bedingt (5,17).

Bei der Narkoseeinleitung ist auf jene Medikamente zu achten, die einen zu großen Abfall des Blutdrucks mit sich bringen würde. Ketamin ist entgegen früherer Ansicht nicht mehr kontraindiziert, sondern wegen seiner kreislaufstabilisierenden und möglicherweise neuroprotektiven Wirkung sogar gut geeignet. Zur Volumenersatztherapie sind kristalloide Lösungen indiziert. Kolloide wie Albumin verschlechtern die Prognose, und auch Glukoseinfusionen nach SHT sind kontraindiziert. Der Blutdruck sollte ggf. durch Katecholamintherapie (Akrinor, Dopamin oder Noradrenalin) möglichst bei 140 mmHg systolisch stabilisiert werden. Wenn ein begleitender hämorrhagischer Schock mit unkontrollierter Blutung im Vordergrund steht, sollte restriktive Volumentherapie, niedrigere Blutdruckwerte präklinisch akzeptiert werden. („load and go“).

PatientInnen mit stabilem Blutdruck sollen 30 Grad mit erhöhtem Oberkörper gelagert werden, um den zerebralen Blutabfluss zu verbessern. Hypotensive PatientInnen hingegen sind flach zu lagern, um den zerebralen Perfusionsdruck aufrechtzuerhalten.

Eine HWS-Stütze soll mit dem Risiko eines erhöhten Hirndrucks durch die venöse Abflussbehinderung überlegt werden.

An die Primärversorgung muss sich bei einem schweren SHT immer ein schnellst möglicher Transport in die nächste Klinik mit einem Computertomographen anschließen, und in weiterer Folge an eine neurochirurgische Abteilung. Dort muss nach radiologischer Diagnostik so früh wie möglich die operative Entlastung eines raumfordernden epi oder subduralen Hämatoms erfolgen.

Die Hauptgründe für vermeidbare sekundäre Hirnschäden nach einem SHT sind verzögerte Diagnose und Therapie einer raumfordernden intrakraniellen Blutung und die mangelnde Korrektur von Hypoxie und Hypotension. Die Verabreichung von Mannitol oder hypertoner Kochsalzlösung senkt den Hirndruck rasch (17).

Hypoxie, Hypotonie und Hyperkapnie sollten unbedingt vermieden werden, um das Überleben und das neurologische Ergebnis bei Patienten mit schwerem SHT zu verbessern. Die vorklinische Intubationsentscheidung muss von Fall zu Fall an der Unfallstelle getroffen werden (41,42).

#### GLASGOW-COMA-SCALE (GCS)

##### KLEINKINDER

##### ERWACHSENE

#### Augenöffnen

spontan.....	4	spontan
auf Ansprache.....	3	nach Aufforderung
auf Schmerz.....	2	auf Schmerz
nicht.....	1	nicht

#### Verbale Antwort

Plappern.....	5	orientiert, prompt
Schreien.....	4	verwirrtes Gespräch
Schreien auf Schmerz.....	3	unpassende Worte
Stöhnen.....	2	unverständliche Worte
keine.....	1	nicht

#### Motorische Antwort

spontan.....	6	gezielt, nach Aufforderung
gezielt, nach Schmerz.....	5	gezielt, nach Schmerz
ungezielt, nach Schmerz.....	4	ungezielt, nach Schmerz
Beugemechanismen.....	3	Beugemechanismen
Streckmechanismen.....	2	Streckmechanismen
keine.....	1	keine

Intubationsindikation bei CGS < 8

Abb. 7 Glasgow-Coma-Scale (2)

### 5.2.1.2 Wirkung von Esketamin auf den Hirndruck

Esketamin wirkt in niedrigen Dosen analgetisch und in hohen Dosen narkotisch. Es erzeugt in narkotischen Dosen über seine NMDA-Rezeptor antagonistische Wirkung eine dissoziative Anästhesie. Der Patient oder die Patientin sind nicht bei Bewusstsein, kann jedoch die Augen geöffnet haben.

Seit einigen Jahren ist neben dem racematischen Ketamin auch das Enantiomer S-(+)-Ketamin oder Esketamin (als gewissermaßen „gereinigtes“ Ketamin) verfügbar. Es wirkt etwa doppelt so stark, wird daher auch etwa halb so hoch dosiert und hat etwas weniger unangenehme Nebenwirkungen.

Die alleinige Gabe von Esketamin kann den Hirndruck steigern. Zu einem nennenswerten Anstieg kommt es beim SHT allerdings nur, wenn PatientInnen nicht beatmet werden. Im Gegensatz zu früheren Empfehlungen ist Esketamin beim SHT nach heutiger Ansicht daher nicht mehr kontraindiziert, wenn gleichzeitig für eine adäquate Beatmung gesorgt wird (43).

Esketamin gilt bei schweren Verletzungen mit begleitendem SHT wegen seiner kardiozirkulatorisch stabilisierenden Wirkung und möglichen zerebroprotektiven Begleiteffekten als besonders geeignet (44).

Ketamin wird traditionell beim Sedierungsmanagement von PatientInnen mit dem Risiko eines erhöhten intrakraniellen Hirndrucks (ICP) vermieden. Die Ergebnisse vieler klinischer Studien widersprechen dieser Besorgnis. In einer Metaanalyse von 2016 mit 198 randomisierten Kontroll-Studien, fünf erfüllten die Einschlusskriterien, wurden die ICP-Messungen innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Verabreichung von Ketamin und Opioiden untersucht. Es gab keine signifikanten Unterschiede in den mittleren arteriellen Druckwerten zwischen den beiden Gruppen (MD = 0,99; 95 % CI, -2,24, 4,22; P = 0,55). Die Verabreichung von Ketamin war auch bei der Aufrechterhaltung des cerebralen Perfusionsdrucks mit Opioiden vergleichbar (MD = -1,07; 95 % CI, -7,95, 5,8; P = 0,76). Die Ergebnisse dieser Studie legen nahe, dass Ketamin den ICP im Vergleich zu Opioiden nicht erhöht. Ketamin sorgt für eine gute Aufrechterhaltung des hämodynamischen Status. Die klinische Anwendung von Ketamin sollte aufgrund von ICP-bedingten Bedenken nicht abgeraten werden (45).

Auch ist die Verwendung insbesondere bei pädiatrischen PatientInnen umstritten. In einer retrospektiven Studie von 2018 wurden 555 PatientInnen für Kopfverletzungen,

von denen 36 (6,5 %) präklinisch Ketamin und 519 (93,5 %) kein Ketamin erhalten hatten.

Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf das Durchschnittsalter (10 gegenüber 8,  $p = 0,259$ ), den prozentualen Anteil des männlichen Geschlechts (72,2 % gegenüber 76,3 %,  $p = 0,579$ ), den Verletzungsmechanismus ( $p = 0,143$ ) und den durchschnittlichen Gesamtverletzungsscores (22 versus 20,  $p = 0,082$ ), mediane beatmungsfreie Tage (28 versus 27,  $p = 0,068$ ), mediane Intensivstations-Aufenthalte (ICU) freie Tage (27,5 versus 27,  $p = 0,767$ ), mediane Krankenhaustage (3,5 versus 4,  $p = 0,876$ ) oder Überleben bis zur Entlassung. (66,7 % gegenüber 70,7 %,  $p = 0,607$ ) gezeigt.

Innerhalb dieses Datensatzes konnte man keine Unterschiede in der Mortalität bei PatientInnen mit einem pädiatrischen Kopftrauma, denen Ketamin verabreicht wurde, im Vergleich zu PatientInnen, die dieses Medikament nicht im präklinischen Umfeld erhielten, feststellen (46).

Im präklinischen Bereich wird Ketamin auch wegen seiner Katecholamin vermittelten stabilisierenden Wirkung auf das Herz-Kreislauf-System als geeignetes Anästhetikum für RSI (Rapid-sequence-Induction, Crush-Intubation) bei TraumapatientInnen empfohlen. Dennoch kann dieser Effekt bei Patienten mit einem Katecholaminmangel fehlschlagen. Im Vergleich zu Etomidat scheint Ketamin hinsichtlich der Bereitstellung optimaler Intubationsbedingungen nicht minderwertig zu sein. Heutzutage ist eine Ketamin/Benzodiazepin-Kombinationsnarkose (Ketamin 1 mg/kg plus Midazolam 0,1 mg/kg i.v.) unter Beachtung der Richtlinienempfehlungen eine günstige Wahl auch bei TraumapatientInnen mit SHT (47).

Eine prospektive Beobachtungsstudie untersuchte in einem Krankenhaus in Afghanistan 2015 die Machbarkeit der Verabreichung von RSI-Medikamenten über einen i.o. Katheter.

Der vorherrschende Verletzungsmechanismus war Explosion ( $n = 24$ ), gefolgt von Eindringen ( $n = 6$ ), Stumpfwerden ( $n = 3$ ) und Verbrennen ( $n = 1$ ). Die Erfolgsrate der Intubation beim ersten Versuch betrug 97 % (95 % CI 91 % bis 100%). Eine Cormack-Grad-1-Ansicht mittels direkter Laryngoskopie wurde auf den ersten Blick bei 91 % (95 % CI 81 % bis 100 %) der Patienten erhalten.

In dieser prospektiven Beobachtungsstudie wurde die Gabe von i.o. Medikamenten erfolgreich für Trauma-RSI eingesetzt, mit einem vergleichbaren Erfolg bei der Intubation im ersten Durchgang wie in veröffentlichten Studien, die den i.v.-Weg beschreiben (48,49).

### **5.3 Die präklinische medikamentöse Schmerztherapie bei ausgewählten Krankheitsbildern der Inneren Medizin**

#### **5.3.1 Das Akute Koronarsyndrom**

Das akute Koronarsyndrom (ACS) ist seit seiner Erstmeldung im Jahr 1912 die häufigste Todesursache in der westlichen Welt. Mehrere Verbesserungen, die im Laufe der Jahre bei der pharmakologischen Behandlung von ACS vorgenommen wurden, haben das relative Sterberisiko aufgrund eines Myokardinfarkts von 35-45 % zuvor auf derzeit ca. 3,5 % gesenkt.

Die grundsätzliche Zielsetzung liegt in der Stabilisierung der hämodynamischen Kreislauftsituation und die Verhinderung der weitere Ausbreitung des Infarktareaes. Vor allem die vital bedrohenden Gefahren durch Rhythmusstörungen, insbesondere die ventrikuläre Tachykardie, gilt es zu kontrollieren.

Unter der Begleitung eines Notarztes oder einer Notärztin werden PatientInnen in die entsprechende Klinik transportiert.

Eine Sauerstoffgabe ist laut den aktuellen Guidelines nur mehr bei einer Sauerstoffsättigung unter 90% indiziert, da die durch die unnötige Sauerstoffgabe entstehenden freien Sauerstoffradikale den myokardiale Zelluntergang verstärken können.

Ein grundsätzliches Schema für die Therapie des ACS wird in der Abb. 8 dargestellt.

Laut aktuellen Empfehlungen ist das Schema MONA (Morphin, Sauerstoff, Nitrate und Aspirin) für das Management eines ACS veraltet und sollte nicht mehr verwendet werden (50).

Das Standardmedikament zur i.v. Analgesie ist das Morphin, da durch Schmerzreduktion der sympathische Stress und die Katecholaminfreisetzung reduziert werden. Es hat zur analgetischen Wirkung zusätzlich einen venodilatierenden Effekt und reduziert dadurch ähnlich wie Nitrate die Vorlast. Allerdings kann damit auch ein

Blutdruckabfall verbunden sein. Andere Opioide können auch gegeben werden, beispielsweise das Fentanyl.

In einer randomisierten, kontrollierten Doppelblind-Studie von 2016 wurde der Nutzen von Fentanyl als alternatives First-Line-Analgetikum für Brustschmerzen vom ischämischen Typ im präklinischen Umfeld untersucht.

Wenn der ischämische Brustschmerz anhielt, wurde der Patient bzw. die Patientin doppelblind randomisiert und entweder mit Morphin oder Fentanyl behandelt.

Von den 187 PatientInnen waren 99 in der Morphin-Gruppe und 88 in der Fentanyl-Gruppe. Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf die Hypotonie festgestellt (Morphin 5,1 % vs. Fentanyl 0 %,  $p = 0,06$ ). Die Ausgangsmerkmale, die Notwendigkeit einer zusätzlichen Dosierung und andere unerwünschte Ereignisse zwischen den beiden Gruppen unterschieden sich statistisch nicht. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Änderungen der visuellen Analogwerte und der numerischen Bewertungsskala für Schmerzen zwischen den beiden Gruppen ( $p = 0,16$  bzw.  $p = 0,15$ ).

Diese Studie belegt, dass Fentanyl und Morphin vergleichbar sind, wenn es darum geht, Schmerzmittel gegen Brustschmerzen vom ischämischen Typ bereitzustellen. Fentanyl scheint eine sichere und wirksame Alternative zu Morphin zur Behandlung von Brustschmerzen im präklinischen Umfeld zu sein (51).

Zur Verbesserung der koronaren Durchblutung kann bei ausreichendem Blutdruck Nitroglyzerin s.l. verabreicht werden.

Bei einem möglichen rechtsventrikulären Infarkt ist die Nitrogabe definitiv kontraindiziert, da bei eingeschränkter rechtsventrikulärer Funktion die Vorlast erhöht wird.

Zur Verminderung einer weiteren Thrombosierung der Koronarien erfolgt die Applikation von Aspisol und Heparin i.v..

Bei PatientInnen mit gesichertem Myokardinfarkt soll eine duale Plättchenhemmung mit einem P2Y<sub>12</sub>-Inhibitor, wie Clopidogrel, Ticagrelor oder Prasugrel, initialisiert werden.

Die Verwendung von Morphin ist jedoch mit einer langsameren Aufnahme, einem verzögerten Wirkungseintritt und einer verminderten Wirkung von oralen Antithrombozytenwirkstoffen, nämlich Clopidogrel, Ticagrelor oder Prasugrel, assoziiert,

was bei anfälligen Personen zu einem frühen Versagen der Behandlung führen kann (5,20,52).

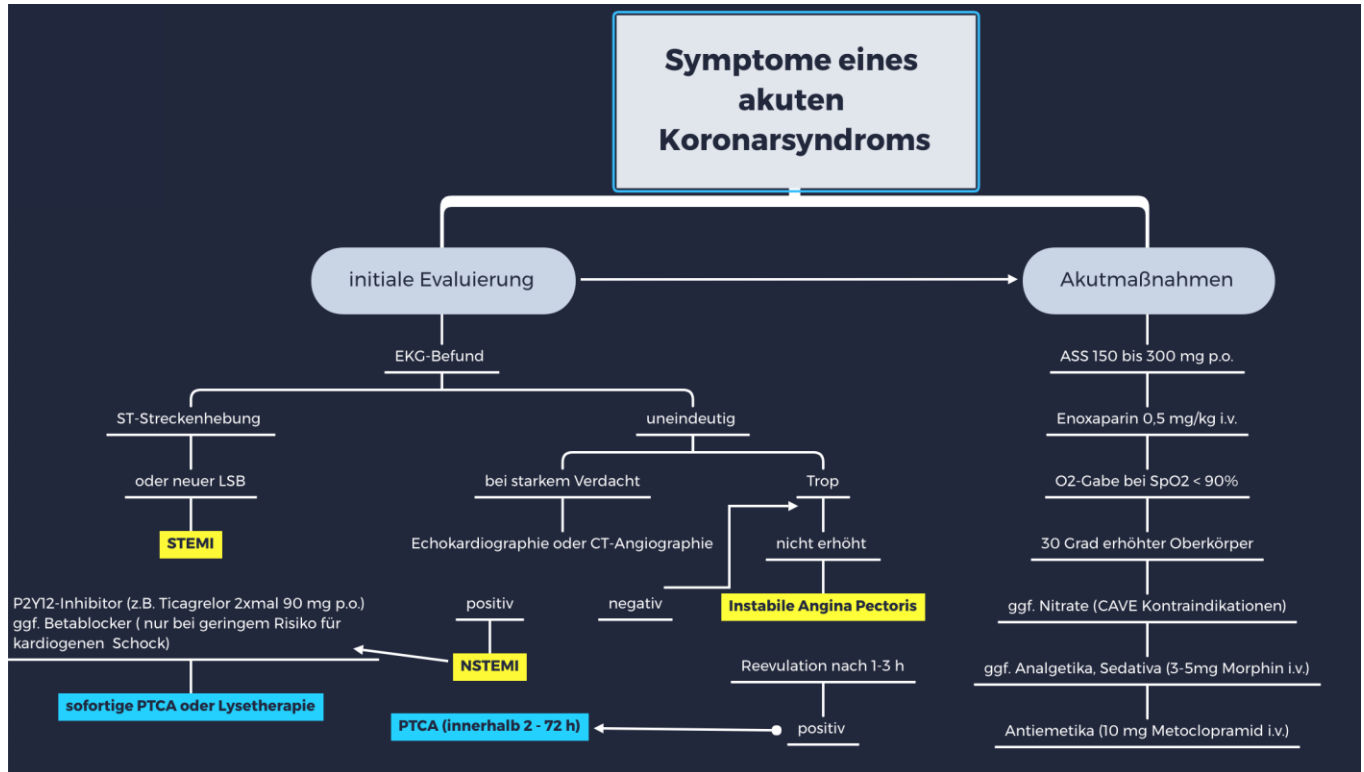


Abb. 8 Diagnostik und Therapie bei ACS gemäß ERC Leitlinien STEMI 2017, NSTEMI 2015 (20)

In einer Studie von 2015 wurde die Thrombozytenhemmung nach einer Dosisbelastung mit den derzeit empfohlenen Thrombozytenaggregationshemmern bei PatientInnen mit einem Myokardinfarkt mit ST-Hebung nach Morphineinnahme untersucht.

Bei 300 PatientInnen, die sich einer primären perkutanen Koronarintervention unterzogen und entweder Prasugrel (n = 95) oder Ticagrelor (n = 205) als Beladungsdosis erhielten, wurde die Thrombozytenreaktivität bewertet.

Ohne Unterschied zwischen Prasugrel- und Ticagrelor-PatientInnen wurde nach 2 Stunden eine hohe restliche Thrombozytenreaktivität (P2Y12-Reaktivitätseinheiten  $\geq 208$ ) festgestellt.

Morphin blieb nach der Anpassung des Neigungsscores mit einer hohen Reaktivität der verbleibenden Blutplättchen assoziiert (c-Statistik: 0,68; 95 % -Konfidenzintervall: 0,66-0,70; P = 0,879 für den Hosmer-Lemeshow-Test).

Bei PatientInnen mit einem STEMI ist der Einsatz von Morphin mit einem verzögerten Wirkungseintritt der oralen Thrombozytenaggregationshemmer verbunden (53).

Die derzeit verfügbaren Daten deuten auf eine Arzneimittel-Wechselwirkung zwischen Morphin und oralen P2Y<sub>12</sub>-Rezeptor-Inhibitoren bei gemeinsamer Verabreichung hin.

In einer anderen randomisierten Doppelblindstudie von 2016 wurde der Einfluss von Morphin auf die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Ticagrelor und seinem aktiven Metabolit (AR-C124910XX) bei PatientInnen mit akutem Myokardinfarkt bewertet. Die pharmakokinetische und pharmakodynamische Bewertung wurde bei 70 PatientInnen (35 in jeder Studiengruppe) durchgeführt.

Morphin senkte die Gesamtexposition gegenüber Ticagrelor und seines aktiven Metaboliten um 36 % (AUC (0-12): 6307 vs 9791 ng h / ml; p = 0,003) und 37 % (AUC (0-12): 1503 vs. 2388 ng h / ml; P = 0,008) mit einer gleichzeitigen Verzögerung der maximalen Plasmakonzentration von Ticagrelor (4 vs. 2 h; P = 0,004). Die Mehrfachregressionsanalyse zeigte, dass niedrigere AUC (0-12) Werte für Ticagrelor unabhängig mit der Verabreichung von Morphin (p = 0,004) und dem Vorhandensein von ST-Hebungs-Myokardinfarkt (P = 0,014) verbunden waren. Alle oben genannten Methoden zeigten zur Beurteilung der Thrombozytenreaktivität in der Placebogruppe eine stärkere blutplättchenhemmende Wirkung und bei PatientInnen, die Morphin erhielten, eine höhere Thrombozytenreaktivität.

Morphin verzögert und dämpft die Exposition und Wirkung von Ticagrelor bei Patienten mit Myokardinfarkt (54).

Des Weiteren zeigt eine Metaanalyse von 2019, in der fünf randomisierte Kontrollstudien und 12 Beobachtungsstudien mit 6993 TeilnehmerInnen eingeschlossen wurden, dass Morphin mit einem erhöhten Risiko für Mortalität und dem Eintreffen von schweren unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen im Krankenhaus verbunden ist (55).

Da auch Fentanyl eine etablierte Alternative für die Analgesie im Rahmen eines STEMI ist, untersuchte eine Single-Center-Studie von 2018 die Wechselwirkung zwischen Fentanyl und Ticagrelor, in der HerzpatientInnen, die sich einer Koronarangiographie unterzogen, mit i.v. Fentanyl randomisiert wurden oder nicht. Alle TeilnehmerInnen erhielten eine örtliche Betäubung und intravenös verabreichtes Midazolam. Diejenigen, die eine perkutane Koronarintervention (PCI) mit Stenting benötigten, erhielten 180 mg orales Ticagrelor. Das primäre Ergebnis war der Bereich unter der Ticagrelor-

Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC0-24 Stunden). Die sekundären Ergebnisse waren die Thrombozytenfunktion, die zwei Stunden nach dem Beladen bewertet wurde, gemessen durch P2Y12-Reaktionseinheiten (PRUs) und Lichttransmissions-Thrombozytenaggregometrie. Troponin-I wurde nach der Intervention unter Verwendung eines hochempfindlichen Troponin-I-Assays (hs-TnI) gemessen. Von den 212 randomisierten PatientInnen benötigten 70 einen Koronar-Stent und wurden mit Ticagrelor beladen. In den behandelten Analysen waren die Ticagrelorkonzentrationen im „No-Fentanyl-Arm“ höher (AUC0-24 Stunden 70% höher,  $p = 0,03$ ). Die Thrombozyten waren im No-Fentanyl-Arm nach zwei Stunden stärker gehemmt. Das mittlere Troponin T high sensitive war bei Fentanyl zwei Stunden nach der Intervention höher (11,9 vs. 7,0 ng / l,  $p = 0,04$ ) mit einer Rate des enzymatischen Myokardinfarkts von 11% für Fentanyl und 0% für No-Fentanyl ( $p = 0,08$ ).

Zusammenfassend kann die Gabe von Fentanyl die Absorption von Ticagrelor beeinträchtigen und die Hemmung der Thrombozyten verzögern, was zu einem leichten Überschuss an Myokardschäden führt. Diese neu beschriebene Arzneimittelwechselwirkung legt nahe, dass die Wechselwirkung zwischen Opioiden und einen oralen P2Y12-Thrombozytenhemmern ein Arzneimittelklasseneffekt ist, der mit allen Opioiden verbunden ist (56).

### **5.3.2 Die akute Nierenkolik**

In diesem Fall sollte zunächst eine Therapie mit Spasmolytika wie Butylscopolamin erfolgen. Auch Nitrate wirken in Dosierungen, wie sie zur Therapie eines Angina-Pectoris Anfalls gegeben werden, spasmolytisch auf die glatte Muskulatur.

Zusätzlich sind nicht-opioide Analgetika indiziert. Opioide hingegen wirken über eine  $\mu$ -Rezeptor-Stimulation eher spasmogen und sind daher weniger geeignet, können jedoch in schweren Fällen begleitend zur spasmolytischen Therapie verabreicht werden.

Metamizol aus der Gruppe der COX-Inhibitoren und Pethidin aus der Gruppe der Opioide haben eine spasmolytische Wirkkomponente und sind daher für die Therapie kolikartiger Schmerzen besonders geeignet (17,57).

Eine sowohl präklinische als auch klinische Therapie kann wie folgt aussehen:

- Spasmolyse mit Butylscopolamin: 1–2 Amp. (je 20 mg) i. v. (Beachte: Verdacht auf Ileus) oder mit Nitroglycerin 0,8 mg s.l. (Beachte: Blutdruckabfall, Kopfschmerzen)
- Analgesie mit Metamizol 1 Amp. (2,5 g) i. v. als KI oder:
  - Pethidin 1 Amp. 100mg i.v. .Im Gegensatz zu anderen Opioiden, die einen Spasmus des Sphinkter oddi (Papilla Vateri) auslösen können, wird Pethidin in der Schmerztherapie von Koliken bei Cholelithiasis eingesetzt.
  - Paracetamol 1000 mg i.v.
  - Diclofenac 75 mg als KI (5,21,58)

Ziel dieser systematischen Überprüfung und Metaanalyse von 2018 war es, die Sicherheit und Wirksamkeit von NSAR mit Opioiden und Paracetamol zur Behandlung akuter Nierenkoliken zu vergleichen.

36 relevante randomisierte kontrollierte Studien mit 4887 Patienten, die zwischen 1982 und 2016 veröffentlicht wurden, wurden miteingeschlossen. Der beobachtete Behandlungseffekt zeigte einen geringfügigen Vorteil von NSAR gegenüber Opioiden bei der anfänglichen Schmerzreduktion nach 30 Minuten und hatten geringere Erbrechenraten im Vergleich zu Opioiden.

Vergleiche von NSAR mit Paracetamol zeigten für beide Medikamente nach 30 Minuten keinen Unterschied bezüglich der Schmerzreduktion.

PatientInnen, die mit NSAR behandelt wurden, benötigten im Vergleich zu Paracetamol weniger zweite Dosierungsapplikationen.

Bei akuten Nierenkoliken sind NSAR für wirksame und anhaltende Schmerzlinderung mit weniger Nebenwirkungen bei PatientInnen mit ausreichender Nierenfunktion im Vergleich zu Opioiden oder Paracetamol geeignet. Bei bekannter Niereninsuffizienz sind Paracetamol und Opioide mit Dosisreduktion vorzuziehen (59, 60).

## **6 Diskussion**

### **6.1 Die präklinische medikamentöse Analgesie des Traumas**

#### **6.1.1 im Kindes- und Jugendalter**

Notfallmedizinische Einsätze mit Beteiligung von Kindern und Jugendlichen bilden eine herausfordernde Aufgabe mit denen sich präklinisch tätige Ärzte und Ärztinnen konfrontiert sehen.

Initial sind die alternativen Zugangswege, insbesondere die intranasale Verabreichung von Esketamin (4 mg/kg i.n.) und Midazolam (0,3 mg/kg i.n.) mittels einem MAD eine evidenzbasierte Möglichkeit, um bessere Bedingungen u.a. für die Anlage eines i.v. Zugangs zu erhalten. Nach einer Studie kann ebenfalls Fentanyl (1,5 µg/kg i.n.) mit oder ohne Midazolam (0,3 mg/kg i.n.) gleichwertig verwendet werden (27).

Die Notfallmedizin lebt von der Interdisziplinarität. Gerade für MedizinerInnen, die nicht im pädiatrischen Arbeitsumfeld tätig sind, bieten alternative Zugangswege eine praktikable Lösung. Zwei Studien zeigten, dass die Analgesie mittels MAD wirksam und sicher ist und zu den ersten nicht invasiven Optionen für die Analgosedierung im Kindes-Jugendalter gezählt werden sollte (24,25).

Alternativ ist der i.o. Zugang mittels EZ-IO® Bohrer ein völlig gleichwertiger Ersatz nach den Studien für die Applikation von allen gängigen Notfallmedikamenten und Flüssigkeitssubstitution gegenüber einem i.v. Zugang für die präklinische Überbrückung. Alle Medikamente werden vollständig resorbiert und die Dosierungen entsprechen jene der i.v. Applikation (32,34,35).

#### **6.1.2 im Erwachsenenalter**

Sowohl Opioide als auch Esketamin zeigen laut den folgenden Studien eine vergleichbare Wirksamkeit bei einem präklinischen Trauma. Wenn man sich für die Verwendung eines i.v. Opioids entscheidet, muss man immer mit der akuten Komplikation einer Atemdepression, gerade bei opioidnaiven PatientInnen, rechnen (36,37). Die titrierte Anwendung und ggf. eine Dosisreduktion bewähren sich in der präklinischen Tätigkeit laut aktuellen Empfehlungen und der Studie (38).

Nach heutiger Sicht ist Esketamin nicht mehr bei SHT's kontraindiziert, wenn für eine adäquate Beatmung gesorgt wird. Esketamin gilt bei schweren Verletzungen mit

begleitendem SHT wegen seiner kardiozirkulatorisch stabilisierenden Wirkung und möglichen zerebroprotektiven Begleiteffekten als besonders geeignet. Im Vergleich zu den Opioiden hat Esketamin den ICP nicht erhöht (41,43,45).

## **6.2 Die präklinische medikamentöse Analgesie bei akuten internistischen Krankheitsbildern**

Bei starken ischämischen Schmerzen gelten Morphin und Fentanyl nach einer Studie als gleichwertige therapeutische Option. Fentanyl ist eine sichere und wirksame Alternative im präklinischen Notfallsetting (51).

Mehrere Studien belegen, dass Opioiden die Wirkung von P2Y<sub>12</sub>-Inhibitoren (Clopidogrel, Ticagrelor und Prasugrel) senken und es zu einem frühen Versagen der Plättchenhemmung kommen kann. Dem gegenüber steht, dass Opioiden den sympathischen Stress und die Katecholaminfreisetzung reduzieren, was auch ein gewünschtes therapeutisches Ziel ist (53 - 56).

Die Spasmolyse mit Butylscopolamin oder Nitroglycerin bewährt sich auch im präklinischen Setting gemäß einer aktuellen Studie von 2019 (58). Andere Studien zeigen, dass die Analgesie mit Paracetamol oder einem NSAR klinisch als gleichwertig zu sehen ist (59,60).

## 7 Literaturverzeichnis

1. Baron R, Koppert W, Strumpf M, (Hrsg.) AW-S. Praktische Schmerzmedizin: Interdisziplinäre Diagnostik – Multimodale Therapie. 3. Auflage ed. Berlin Heidelberg Springer 2013.
2. Müller R. Medikamente und Richtwerte in der Notfallmedizin 11. Auflage ed. Graz, Austria Ralf Müller Verlag 2012.
3. Beubler E. Kompendium der Pharmakologie 4. Auflage ed. Berlin Heidelberg: Springer 2018.
4. Beubler E. Kompendium der medikamentösen Schmerztherapie: Wirkungen, Nebenwirkungen und Kombinationsmöglichkeiten. 6. Auflage ed. Berlin Heidelberg: Springer 2016.
5. Kretz F-J, Schäffer Jr, Terboven T. Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie 6. Auflage ed. Berlin, Heidelberg Springer; 2016.
6. Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S. Pharmakologie und Toxikologie: Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie. 2. Auflage ed. Berlin Heidelberg Springer; 2016.
7. Frimmel M. Klinische Notfälle griffbereit 4. Auflage ed. Stuttgart: Schattauer 2018.
8. Hoffmann TNF. Kindernotfall-ABC: Kompendium für Notärzte und Kindernotärzte. Berlin Heidelberg: Springer 2014.
9. Dancel R, Liles EA, Fiore D. Acute Pain Management in Hospitalized Children. Reviews on recent clinical trials. 2017;12(4):277-83.
10. Ramgopal S, Elmer J, Escajeda J, Martin-Gill C. Differences in Prehospital Patient Assessments for Pediatric Versus Adult Patients. The Journal of pediatrics. 2018;199:200-5.e6.
11. Young VB. Effective Management of Pain and Anxiety for the Pediatric Patient in the Emergency Department. Critical care nursing clinics of North America. 2017;29(2):205-16.
12. Ruest S, Anderson A. Management of acute pediatric pain in the emergency department. Current opinion in pediatrics. 2016;28(3):298-304.
13. Browne LR, Shah MI, Studnek JR, Ostermayer DG, Reynolds S, Guse CE, et al. Multicenter Evaluation of Prehospital Opioid Pain Management in Injured Children. Prehospital emergency care : official journal of the National Association of EMS Physicians and the National Association of State EMS Directors. 2016;20(6):759-67.
14. Strobel AM, Fey R. Emergency Care of Pediatric Burns. Emergency medicine clinics of North America. 2018;36(2):441-58.
15. Baartmans MG, de Jong AE, van Baar ME, Beerthuisen GI, van Loey NE, Tibboel D, et al. Early management in children with burns: Cooling, wound care and pain management. Burns : journal of the International Society for Burn Injuries. 2016;42(4):777-82.
16. Trop M, Herzog SA, Pfurtscheller K, Hoebenreich AM, Schintler MV, Stockenhuber A, et al. The past 25 years of pediatric burn treatment in Graz and important lessons been learned. An overview. Burns : journal of the International Society for Burn Injuries. 2015;41(4):714-20
17. Ziegenfuß T. Notfallmedizin. Berlin Heidelberg: Springer; 2017 7. Auflage
18. Striebel HW. Anästhesie Intensivmedizin Notfallmedizin 8. Auflage ed. Stuttgart: Schattauer 2013.

19. Trimmel H, Bayer T, Schreiber W, Voelckel WG, Fiedler L. Emergency management of patients with ST-segment elevation myocardial infarction in Eastern Austria: a descriptive quality control study. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine*. 2018;26(1):38.
20. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2018;39(2):119-77.
21. Diener H-C, Duyster J, Girndt M, Häussinger VH-WD, Hoppe UC, Kirchmaier CM, et al. *Internistische Therapie: 2016/2017 21. Auflage ed.* München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2016.
22. Rutkowska A, Skotnicka-Klonowicz G. Prehospital pain management in children with traumatic injuries. *Pediatric emergency care*. 2015;31(5):317-20.
23. Browne LR, Studnek JR, Shah MI, Brousseau DC, Guse CE, Lerner EB. Prehospital Opioid Administration in the Emergency Care of Injured Children. *Prehospital emergency care : official journal of the National Association of EMS Physicians and the National Association of State EMS Directors*. 2016;20(1):59-65.
24. Fantacci C, Fabrizio GC, Ferrara P, Franceschi F, Chiaretti A. Intranasal drug administration for procedural sedation in children admitted to pediatric Emergency Room. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2018;22(1):217-22.
25. Holsti M, Sill BL, Firth SD, Filloux FM, Joyce SM, Furnival RA. Prehospital intranasal midazolam for the treatment of pediatric seizures. *Pediatric emergency care*. 2007;23(3):148-53.
26. Adalgais KM, Brent A, Wathen J, Tong S, Massanari D, Deakayne S, et al. Intranasal Fentanyl and Quality of Pediatric Acute Care. *The Journal of emergency medicine*. 2017;53(5):607-15.e2.
27. Williams JM, Schuman S, Regen R, Berg A, Stuart L, Raju J, et al. Intranasal Fentanyl and Midazolam for Procedural Analgesia and Anxiolysis in Pediatric Urgent Care Centers. *Pediatric emergency care*. 2019.
28. Setlur A, Friedland H. Treatment of pain with intranasal fentanyl in pediatric patients in an acute care setting: a systematic review. *Pain management*. 2018;8(5):341-52.
29. Myers LA, Arteaga GM, Kolb LJ, Lohse CM, Russi CS. Prehospital peripheral intravenous vascular access success rates in children. *Prehospital emergency care : official journal of the National Association of EMS Physicians and the National Association of State EMS Directors*. 2013;17(4):425-8.
30. Schauer SG, Ng PC, April MD, Hill GJ, Arana AA, Bebartta VS. Pediatric Prehospital Intraosseous Access During Combat Operations in Iraq and Afghanistan. *Pediatric emergency care*. 2019.
31. Santos D, Carron PN, Yersin B, Pasquier M. EZ-IO((R)) intraosseous device implementation in a pre-hospital emergency service: A prospective study and review of the literature. *Resuscitation*. 2013;84(4):440-5.
32. Selig HF, Trimmel H, Voelckel WG, Hupfl M, Trittenwein G, Nagele P. Prehospital pediatric emergencies in Austrian helicopter emergency medical service - a nationwide, population-based cohort study. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2011;123(17-18):552-8.
33. Bielski K, Szarpak L, Smereka J, Ladny JR, Leung S, Ruetzler K. Comparison of four different intraosseous access devices during simulated pediatric resuscitation. A randomized crossover manikin trial. *European journal of pediatrics*. 2017;176(7):865-71.

34. Neuhaus D. Intraosseous infusion in elective and emergency pediatric anesthesia: when should we use it? *Current opinion in anaesthesiology*. 2014;27(3):282-7.
35. Voigt J, Waltzman M, Lottenberg L. Intraosseous vascular access for in-hospital emergency use: a systematic clinical review of the literature and analysis. *Pediatric emergency care*. 2012;28(2):185-99.
36. Spilman SK, Lechtenberg GT, Hahn KD, Fuchsen EA, Olson SD, Swegle JR, et al. Is pain really undertreated? Challenges of addressing pain in trauma patients during prehospital transport and trauma resuscitation. *Injury*. 2016;47(9):2018-24.
37. Losvik OK, Murad MK, Skjerve E, Husum H. Ketamine for prehospital trauma analgesia in a low-resource rural trauma system: a retrospective comparative study of ketamine and opioid analgesia in a ten-year cohort in Iraq. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine*. 2015;23:94.
38. Gausche-Hill M, Brown KM, Oliver ZJ, Sasson C, Dayan PS, Eschmann NM, et al. An Evidence-based Guideline for prehospital analgesia in trauma. *Prehospital emergency care : official journal of the National Association of EMS Physicians and the National Association of State EMS Directors*. 2014;18 Suppl 1:25-34.
39. Tran KP, Nguyen Q, Truong XN, Le V, Le VP, Mai N, et al. A comparison of ketamine and morphine analgesia in prehospital trauma care: a cluster randomized clinical trial in rural Quang Tri province, Vietnam. *Prehospital emergency care : official journal of the National Association of EMS Physicians and the National Association of State EMS Directors*. 2014;18(2):257-64.
40. Jennings PA, Cameron P, Bernard S, Walker T, Jolley D, Fitzgerald M, et al. Long-term pain prevalence and health-related quality of life outcomes for patients enrolled in a ketamine versus morphine for prehospital traumatic pain randomised controlled trial. *Emergency medicine journal : EMJ*. 2014;31(10):840-3.
41. Rubenson Wahlin R, Lindstrom V, Ponzer S, Vicente V. Patients with head trauma: A study on initial prehospital assessment and care. *International emergency nursing*. 2018;36:51-5.
42. Juratli TA, Stephan SE, Stephan AE, Sobottka SB. [Acute treatment of patients with severe traumatic brain injury]. *Der Anaesthetist*. 2015;64(2):159-74.
43. Caricato A, Tersali A, Pitoni S, De Waure C, Sandroni C, Bocci MG, et al. Racemic ketamine in adult head injury patients: use in endotracheal suctioning. *Critical care (London, England)*. 2013;17(6):R267.
44. Baekgaard JS, Eskesen TG, Sillesen M, Rasmussen LS, Steinmetz J. Ketamine as a Rapid Sequence Induction Agent in the Trauma Population: A Systematic Review. *Anesthesia and analgesia*. 2019;128(3):504-10.
45. Wang X, Ding X, Tong Y, Zong J, Zhao X, Ren H, et al. Ketamine does not increase intracranial pressure compared with opioids: meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of anesthesia*. 2014;28(6):821-7.
46. Hill GJ, April MD, Maddry JK, Schauer SG. Prehospital ketamine administration to pediatric trauma patients with head injuries in combat theaters. *The American journal of emergency medicine*. 2018.
47. Wafaisade A, Caspers M, Bouillon B, Helm M, Ruppert M, Gassler M. Changes in anaesthetic use for trauma patients in German HEMS - a retrospective study over a ten-year period. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine*. 2019;27(1):23.
48. Mankowitz SL, Regenber P, Kaldan J, Cole JB. Ketamine for Rapid Sedation of Agitated Patients in the Prehospital and Emergency Department Settings: A Systematic Review and Proportional Meta-Analysis. *The Journal of emergency medicine*. 2018;55(5):670-81.

49. Barnard EB, Moy RJ, Kehoe AD, Bebarta VS, Smith JE. Rapid sequence induction of anaesthesia via the intraosseous route: a prospective observational study. *Emergency medicine journal : EMJ*. 2015;32(6):449-52.
50. de Alencar Neto JN. Morphine, Oxygen, Nitrates, and Mortality Reducing Pharmacological Treatment for Acute Coronary Syndrome: An Evidence-based Review. *Cureus*. 2018;10(1):e2114.
51. Weldon ER, Ariano RE, Grierson RA. Comparison of Fentanyl and Morphine in the Prehospital Treatment of Ischemic Type Chest Pain. *Prehospital emergency care : official journal of the National Association of EMS Physicians and the National Association of State EMS Directors*. 2016;20(1):45-51.
52. Hobl EL, Stimpfl T, Ebner J, Schoergenhofer C, Derhaschnig U, Sunder-Plassmann R, et al. Morphine decreases clopidogrel concentrations and effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(7):630-5.
53. Parodi G, Bellandi B, Xanthopoulou I, Capranzano P, Capodanno D, Valenti R, et al. Morphine is associated with a delayed activity of oral antiplatelet agents in patients with ST-elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Circulation Cardiovascular interventions*. 2015;8(1).
54. Kubica J, Adamski P, Ostrowska M, Sikora J, Kubica JM, Sroka WD, et al. Morphine delays and attenuates ticagrelor exposure and action in patients with myocardial infarction: the randomized, double-blind, placebo-controlled IMPRESSION trial. *Eur Heart J*. 2016;37(3):245-52.
55. Duarte GS, Nunes-Ferreira A, Rodrigues FB, Pinto FJ, Ferreira JJ, Costa J, et al. Morphine in acute coronary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ open*. 2019;9(3):e025232.
56. Ibrahim K, Shah R, Goli RR, Kickler TS, Clarke WA, Hasan RK, et al. Fentanyl Delays the Platelet Inhibition Effects of Oral Ticagrelor: Full Report of the PACIFY Randomized Clinical Trial. *Thrombosis and haemostasis*. 2018;118(8):1409-18.
57. Gu HY, Luo J, Wu JY, Yao QS, Niu YM, Zhang C. Increasing Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Reducing Opioids or Paracetamol in the Management of Acute Renal Colic: Based on Three-Stage Study Design of Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Frontiers in pharmacology*. 2019;10:96.
58. Fu S, Zhang K, Gu M, Liu Z, Sun W, Xiao M. Comparative efficacy and safety of analgesics for acute renal colic: A network meta-analysis protocol. *Medicine*. 2019;98(10):e14709.
59. Motov S, Drapkin J, Butt M, Thorson A, Likourezos A, Flom P, et al. Analgesic Administration for Patients with Renal Colic in the Emergency Department Before and After Implementation of an Opioid Reduction Initiative. *The western journal of emergency medicine*. 2018;19(6):1028-35.
60. Pathan SA, Mitra B, Cameron PA. A Systematic Review and Meta-analysis Comparing the Efficacy of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, Opioids, and Paracetamol in the Treatment of Acute Renal Colic. *European urology*. 2018;73(4):583-95.