

Intranasales Ketamin wirksam bei Kindern mit frischen Frakturen

Reynolds SL et al. Randomized Controlled Feasibility Trial of Intranasal Ketamine Compared to Intranasal Fentanyl for Analgesia in Children with Suspected Extremity Fractures. Acad Emerg Med 2017; 24: 1430 – 1440

Die intranasale Applikation von Analgetika bei akuten Schmerzen hat viele Vorteile, Fentanyl ist derzeit Mittel der Wahl. Aufgrund vielfältiger Nebenwirkungen von Opioiden könnte Ketamin eine gute Alternative zu Fentanyl sein. Reynolds und ihr Team haben daher in einer Machbarkeitsstudie Sicherheit und Wirksamkeit von intranasalem Ketamin bei Kindern mit frischen Frakturen mit intranasalem Fentanyl verglichen.

Die Behandlung akuter Schmerzen von Kindern bleibt eine große Herausforderung, die intranasale Gabe von Fentanyl ist leicht durchführbar und effektiv. Da Opioide auch mit Begleiteffekten wie Übelkeit oder Müdigkeit einhergehen können, werden wirksame Alternativen gesucht. So zeigte intranasal appliziertes Ketamin bei Erwachsenen bereits eine Opioid-sparende und schmerzlindernde Wirkung. Für Kinder mit akuten Schmerzen gibt es hier allerdings noch keine sicheren Erkenntnisse. Um die Machbarkeit einer Studie zur Nicht-Unterlegenheit von intranasalem Ketamin gegenüber intranasalem Fentanyl einschätzen zu können, haben Reynolds und ihre Arbeitsgruppe eine Pilotstudie zur Sicherheit und Wirksamkeit durchgeführt. Diese randomisierte kontrollierte Studie fand im Levine Children's Hospital Emer-

gency Department in Charlotte, North Carolina, statt. Eingeschlossene Patienten mussten folgende Kriterien erfüllen:

- Kinder im Alter zwischen 4 und 17 Jahren,
- Verständigung durch Sprache,
- Verdacht auf eine frische Fraktur einer Extremität,
- akute Schmerzen.

Ausschlusskriterien waren:

- Glasgow Coma Scale < 15 Punkte,
- Allergie gegen Ketamin oder Fentanyl,
- Intoxikation,
- Schwangerschaft,
- Hypotension,
- Übergewicht ab 70 kg,
- Vorbehandlung mit Opioiden,
- Deformitäten der Nase.

Reynolds und ihr Team ordneten jedes Kind einer von 2 Studiengruppen zu:

- Ketamingruppe: Gabe von intranasalem Ketamin (1 mg/kg).
- Fentanylgruppe: Gabe von intranasalem Fentanyl (1,5 µg/kg).

20 Minuten nach Erstgabe konnten die kleinen Patienten bei Bedarf eine zweite Dosis erhalten. Hielten die Schmerzen dennoch an, bekamen die Kinder weitere Analgetika wie Paracetamol verabreicht. Die Ausprägung der akuten Schmerzen wurde bei Kindern zwischen 4 und 10 Jahren mithilfe der Faces Pain Scale – Revised (FPS-R) und bei älteren Kindern mit der Visuellen Analogskala (VAS) gemessen. Als primärer Endpunkt diente die Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen innerhalb der ersten 60 Minuten nach Wirkstoffapplikation. Sekundäre Endpunkte waren die Anzahl von Patienten mit signifikanter Schmerzreduktion in den ersten 20 Minuten, Anzahl der Patienten mit zweiter Dosis sowie der Gesamtbedarf an Opioiden im Rahmen der Notfallbehandlung.

629 Patienten konnten rekrutiert werden, 87 nahmen schließlich an der Studie teil, 43 von ihnen erhielten Ketamin. Die Kinder waren zu 62% männlich und zwischen 6 und 11 Jahre alt. Kinder der Keta-

mingruppe litten 2,2-fach häufiger unter Nebenwirkungen als Patienten der Vergleichsgruppe. Dabei wurden in der Ketamingruppe v. a. schlechter Geschmack im Mund (90,2%), Schwindel (73,2%) und Schläfrigkeit (46,3%) berichtet, während die Kinder unter Fentanyl v. a. über Müdigkeit (36,6%), einen schlechten Geschmack (22%) sowie eine laufende Nase (22%) klagten. Alle Nebenwirkungen waren milde ausgeprägt, lediglich eine hypotone Reaktion auf Fentanyl musste behandelt werden. Die Ergebnisse der Schmerzabfrage mittels VAS und FPS-R 20 Minuten nach Applikation waren für beide Gruppen ähnlich. Auch für die übrigen Endpunkte ergaben sich keine bedeutsamen Unterschiede. Reynolds und Kollegen halten die Durchführung einer Nicht-Unterlegenheitsstudie für sinnvoll und praktikabel.

FAZIT

In dieser Machbarkeitsstudie zeigte intranasal verabreichtes Ketamin bei Kindern mit frischen Frakturen eine vergleichbare analgetische Wirkung wie intranasales Fentanyl. Unter Ketamin kam es häufiger zu leichten Nebenwirkungen. Die Autorinnen/Autoren halten intranasales Ketamin dennoch für eine vielversprechende Alternative zu Opioiden und empfehlen die Durchführung einer großen Nicht-Unterlegenheitsstudie.

Dipl.-Psych. Annika Simon, Hannover

Kommentar

Reynolds und Mitarbeiter haben die Machbarkeit einer Studie zum Vergleich der intranasalen Gabe von Ketamin mit Fentanyl bei Kindern mit dem Verdacht einer Fraktur in einem prospektiven, randomisierten Design untersucht [1]. Der Studienplan ist bez. der Standardisierung der Studienmedikamente, der Überwachung der Zielkriterien und der Randomisierung der Patienten nicht zu bean-



► Quelle: detailblick/Fotolia.de.

standen. Die Arbeit zeigt dennoch erhebliche Einschränkungen aufgrund von einer potenziellen Verzerrung der Studienergebnisse (BIAS). Zunächst war lediglich der Einschluss von Patienten mit Armfrakturen geplant. Wie die Autoren beschreiben, war die Rekrutierung so schwierig, dass sie das Spektrum der Verletzungen erweitert haben. Es ist nicht verwunderlich, dass die Zustimmung von einem Sorgeberechtigten zu einer randomisierten Studie in Notfallsituationen von Kindern schwierig ist, dennoch eröffnet eine Einschlussrate von weniger als 50% der potenziell möglichen Fälle per se schon ein erhebliches Potenzial für eine Verzerrung der Ergebnisse. Zudem führt das Spektrum verschiedenster Verletzungen (die sich teilweise nicht einmal bestätigt haben) dazu, dass kaum noch von einer vergleichbaren Schmerzintensität der eingeschlossenen Kinder ausgegangen werden kann. Zusätzlich hatten alle Patienten eine zusätzliche Gabe von Paracetamol oder Ibuprofen erhalten, wofür keine standardisierte Verabreichung bez. Dosis und Zeitpunkt bestand. Die Autoren stellen die durch die unterschiedliche Wirkstärke der Substanzen resultierende Verzerrung selber fest.

In der Diskussion gehen die Autoren ausführlich auf die potenziellen pharmakologischen Vorteile des NMDA-Rezeptorantagonisten Ketamin gegenüber Opioiden ein (unter anderem geringere Toleranzentwicklung und Chronifizierung der Schmerzen). Für keines der genannten theoretischen Vorteile liegt jedoch Evidenz für eine Relevanz im klinischen Alltag bei Kindern vor. Mit der potenziellen Neurotoxizität von Ketamin bleibt hingegen eine sicherlich ebenso unklare, aber möglicherweise sogar bedrohliche pharmakologische Eigenschaft der Substanz unerwähnt. Die von vielen Anwendern im Alltag gelebte klinische Praxis, Ketamin als Medikament der Wahl zur intranasalen Applikation zu verwenden und ebenso die vielen in Form von Lehrbüchern und Übersichtsartikeln publizierten Empfehlungen, welche dieses zu rechtfertigen scheinen, suggerieren eine Sicherheit bez. dieser Anwendung. Hingegen bleibt bisher unklar, für welche Patientengruppen, bei welchen Anwen-

dungen, Kombinationen, Dosierungen und Applikationswegen Ketamin möglicherweise neurotoxisch oder auch neuroprotektiv wirkt.

Vielfache tierexperimentellen Arbeiten zeigten zusammenfassend mehr besorgniserregende, als beruhigende Untersuchungen, sodass zukünftige Warnhinweise oder sogar der Verlust der Zulassung denkbar sind [2]. Besonders aber bei der Applikation der Substanz in die Nase von Kindern, wo an der Lamina cribrosa Nervenfasern und das Gehirn relativ ungeschützt liegen, ist unzweifelhaft ein besonderes Sicherheitsbedürfnis angebracht.

Sicher ist die intravenöse Medikamentengabe in Notfallsituationen bei Kindern oft eine Herausforderung, der nicht immer eine optimale pädiatrische Erfahrung gegenübergestellt werden kann. Daher sind Verfahren zur Analgesie durch intranasale Applikation eine fantastische Alternative und alle wissenschaftlichen Bestrebungen, diese zu evaluieren, sehr zu begrüßen. Dennoch muss auch die grundsätzliche Fragestellung der Studie von Reynolds und Mitarbeitern einer kritischen Prüfung standhalten. Die Autoren schreiben, dass es wertvoll wäre, wenn eine größere Studie die „Nicht-Unterlegenheit“ der Behandlung mit Ketamin gegenüber der Behandlung mit Fentanyl beweisen könnte, auch wenn es bereits eine kleinere Arbeit mit dieser Aussage gibt („PICHFORK-Trial“ [3]). Es bleibt die Frage, warum eine „Nicht-Unterlegenheit“ einer potenziell gefährlichen Substanz im Vergleich zu der bez. der Neurotoxizität als wesentlich sicherer geltenden Alternative Fentanyl dazu führen sollte, sich für das unklarere Medikament zu entscheiden. Mit einer äquivalenten Argumentation wurde bereits die nervennahe Applikation von Ketamin als Additiv bei der Kaudalanästhesie hinterfragt [4]. Zudem kann die zufriedenstellende Wirkung von Fentanyl intranasal bereits als gesichert gelten [5]. In der Studie von Reynolds und Mitarbeitern hatten in der Fentanyl-Gruppe etwas mehr Patienten (80% versus 77%) eine klinisch bedeutsame Reduktion der Schmerzen nach 20 Minuten erreicht. Das ist zwar kein beeindruckenden

der Unterschied, aber jedes Kind mit Schmerzen ist eines zu viel.

Autorinnen/Autoren



Dr. Jost Kaufmann, Abteilung für Kinderanästhesie, Kinderkrankenhaus der Kliniken der Stadt Köln

Literatur

- [1] Reynolds SL, Bryant KK, Studnek JR et al. Randomized Controlled Feasibility Trial of Intranasal Ketamine Compared to Intranasal Fentanyl for Analgesia in Children with Suspected Extremity Fractures. *Acad Emerg Med* 2017; 24: 1430–1440. doi: 10.1111/acem.13313
- [2] Green SM, Cote CJ. Ketamine and neurotoxicity: clinical perspectives and implications for emergency medicine. *Annals of emergency medicine* 2009; 54: 181–190. doi: 10.1016/j.annemergmed.2008.10.003
- [3] Graudins A, Meek R, Egerton-Warburton D et al. The PICHFORK (Pain in Children Fentanyl or Ketamine) trial: a randomized controlled trial comparing intranasal ketamine and fentanyl for the relief of moderate to severe pain in children with limb injuries. *Annals of emergency medicine* 2015; 65: 248–254. doi: 10.1016/j.annemergmed.2014.09.024
- [4] Lonnqvist PA, Walker SM. Ketamine as an adjunct to caudal block in neonates and infants: is it time to re-evaluate? *British journal of anaesthesia* 2012; 109: 138–140. doi: 10.1093/bja/aes228
- [5] Murphy A, O'Sullivan R, Wakai A et al. Intranasal fentanyl for the management of acute pain in children. *Cochrane database of systematic reviews* (Online) 2014. doi: 10.1002/14651858.CD009942.pub2: Cd009942. doi: 10.1002/14651858.CD009942.pub2