

# OUTLINE OF THE EUROPAIN STUDY IN THE NATIONAL LANGUAGE

## 1.1 Hintergrund und Rationale

Linderung von Schmerz ist unabhängig vom Alter ein Grund- und Menschenrecht. Neonaten empfinden sehr wohl Schmerz und es wurde gezeigt, dass Frühgeborene sogar empfindlicher auf Schmerz reagieren als ältere Kinder. Empfindlicher auf Schmerz reagieren frühgeborene Neonaten gerade dann, wenn sie Schmerzen ausgesetzt sind. Neonaten, die sich auf einer neonatologischen (NICU) oder pädiatrischen (PICU) Intensivstation befinden, erleiden Dutzende, wenn nicht sogar Hunderte von schmerzvollen Maßnahmen während ihres Aufenthaltes. Eine endotracheale Intubation, die eine mechanische Beatmung nach sich zieht, beinhaltet für viele dieser Neonaten auf Intensivstation schmerzvolle Prozeduren. Schmerz und Stress, beides ausgelöst durch eine mechanische Beatmung, durch immer wiederkehrende Intensivmaßnahmen oder auch durch eine schmerzvolle Grunderkrankung, waren für medizinisches Personal die Indikation zum Einsatz von Sedierung und Analgesie bei Neonaten auf der Intensivstation. Sowohl das subjektive Empfinden als auch die erschwerte Messbarkeit von Schmerz führten zu einer großen Breite von Sedierungs- und Analgesierungspraktiken bei Neonaten. Bis zum jetzigen Zeitpunkt wurden diese Praktiken nur wenig untersucht.

### **Warum könnten Sedierung und Analgesie notwendig sein?**

Mechanische Beatmung ist eine möglicherweise schmerzvolle Intervention. Erwachsene beschreiben die mechanische Beatmung oft als eine schmerzvolle und Angst auslösende Erfahrung. Hauptziele einer Sedierung und Analgesie sind: Reduktion von Schmerz, Stress und Erregbarkeit, Erhalt einer stabilen Blutdrucksituation, Herstellung einer Synchronizität zum Respirator und Verbesserung der Oxygenierung. Auf lange Sicht geht man davon aus, dass sowohl Stressreduktion als auch die Reduktion von Sättigungs- und Blutdruckschwankungen das Risiko von neurologischen Schäden und Tod minimieren. Der Einsatz von Sedierung und Analgesie jedoch ist lediglich unter der obersten Prämisse allen medizinischen Handelns vorstellbar:

*Vor allem schadet nicht (primum non nocere)*

Schmerz und Stress während der Neonatalperiode können zu schädigenden Kurzzeit- und Langzeitauswirkungen führen. Einige dieser Folgen wurden durch adäquate Schmerzbehandlungen reduziert. Aktuelle Daten zeigen die Notwendigkeit, beatmeten Neonaten eine adäquate Sedierung und Analgesie zukommen zu lassen.

### **Ausführungen, die den Einsatz von Sedierung und Analgesie unterstützen**

Das gewachsene Bewusstsein, dass Neonaten Schmerz empfinden, die ethische Verpflichtung, diesen Schmerz mit Analgetika zu behandeln, die zunehmende Evidenz, die zeigt, dass unbehandelter neonataler Schmerz zu einer veränderten Wahrnehmung von Schmerz führen kann, die während der gesamten Kindheit persistiert, als auch die Notwendigkeit für eine menschengerechte Versorgung von Neonaten, führten insgesamt zur Entwicklung internationaler wie nationaler Leitlinien, die den Einsatz von Schmerzmitteln bei Neonaten fordern. Aussage dieser Leitlinien ist, dass neonatologische Abteilungen angehalten sind, Standards, die sich mit neonatalem Schmerz auseinandersetzen, entwickeln und implementieren sollten. Die zur Verfügung stehende Literatur jedoch ist immer noch widersprüchlich in ihrer Aussage bzgl. des Gebrauchs von Sedierung und Analgesie für beatmete Neugeborene. Aktuelle Daten zeigen, dass die Evidenz nicht ausreicht, den Routineeinsatz von Opioiden bei mechanisch beatmeten Neugeborenen zu empfehlen, und dass Opiode lediglich selektiv und im Einzelfall zum Einsatz kommen sollten. Sedierung und Analgesie bei nicht beatmeten Babys sind extrem selten.

## **Praxis innerhalb Europa und den USA**

Die Datenlage hinsichtlich der Sedierungs- und Analgesiepraktiken bei beatmeten Neonaten ist sehr schlecht. Die 1995 in den USA durchgeführte SOPAIN Studie erbrachte für den Einsatz bzw. die Notwendigkeit von Analgesie und Sedierung bei Neonaten folgende Prädiktoren: mechanische Beatmung, vorangeschrittenes Gestationsalter und männliches Geschlecht. Bei der 2005 in Frankreich durchgeführten EIPPAIN Studie lag die Rate einer kontinuierlichen Sedierung und Analgesie bei beatmeten Neugeborenen bei 69,6 %, mit einer breiten Streuung innerhalb der Zentren (16,7 % – 90,9 %). Die am häufigsten eingesetzten Substanzen waren Midazolam und Morphin. Aktuell existieren keine Daten, die einen Vergleich von neonatalem Schmerzmanagement innerhalb der europäischen Staaten zulassen. Die Verfügbarkeit dieser Daten wird einen Vergleich zwischen den einzelnen Praktiken und dem zurzeit anerkannten Wissen und aktuellen Kenntnisstand zulassen.

## **Studienhypothese**

Die EUROPAIN Studie ist eine epidemiologische Studie, die auf folgenden Hypothesen basiert:

- Die meisten beatmeten Neugeborenen erhalten eine kontinuierliche Sedierung und Analgesie.
- Nicht-beatmete Babys werden nicht sediert.
- Morphin, Fentanyl und Midazolam sind die unter diesen Bedingungen am häufigsten eingesetzten Substanzen.
- Bei beatmeten Neugeborenen zeigt sich ein unregelmäßiger Einsatz validierter Schmerzskalen als Hilfsmittel, Sedierung und Analgesie zu überwachen.
- Die meisten Abteilungen haben schriftliche lokale Standards zur Sedierung und Analgesie bei beatmeten Neugeborenen entwickelt. Es gibt trotzdem eine enorme Streuung innerhalb Kliniker derselben Einheit, innerhalb verschiedener Einheiten desselben Landes und innerhalb verschiedener Länder Europas.
- Entwicklung, Verteilung und regelmäßige Updates von einheitlichen, europäischen Standards werden die Versorgung und das klinische Outcome beatmeter Neugeborener verbessern.

### **1.2 Hauptziel**

- Hauptziel ist es, aktuelle klinische Praktiken, für den Einsatz von Sedativa und Analgetika bei beatmeten Neugeborenen in den verschiedenen Staaten Europas zu evaluieren.

### **1.3 Hauptkriterien**

- Die Häufigkeit beatmeter Neugeborener mit Sedierung und Analgesie in verschiedenen europäischen Intensivseinheiten.
- Die eingesetzte Medikation für Sedierung und Analgesie bei beatmeten Neugeborenen in Europa.
- Die Dauer des Einsatzes der Medikation, die zur Sedierung und Analgesie bei beatmeten Neugeborenen eingesetzt wird.

- Gemeinsamkeiten und Unterschiede bzgl. Sedierung und Analgesie zwischen europäischen Staaten.

#### **1.4 Sekundäre Endpunkte und Kriterien**

- Die Ermittlung des Anteils an neonatologischen Intensiveinheiten, die bereits schriftliche lokale Leitlinien ausgearbeitet und implementiert haben, mit dem Ziel, beatmeten neugeborenen Kindern eine kontinuierliche Sedierung und Analgesie zukommen zu lassen, um somit Schmerz, der im Rahmen von Eingriffen entsteht, vorzubeugen als auch zu behandeln.
- Die Dokumentation der bereits veröffentlichten Standards für neonatale Analgesie und Sedierung in verschiedenen europäischen Staaten und die Entwicklung eines Konsensus für einheitliche europäische Standards, die in allen medizinischen Settings angewandt werden können.
- Die Ermittlung der Einsatzhäufigkeit von Schmerzskalen bei beatmeten Neugeborenen sowie die Evaluation ihres Einflusses auf das Schmerzmanagement.
- Die Entwicklung von Praktiken, um Entzugssyndrome einschätzen und vorbeugen zu können.

#### **Sekundärkriterien**

- Abweichungen innerhalb europäischer Staaten hinsichtlich des Anteils derjenigen Abteilungen, die schriftliche Leitlinien zur Sedierung und Analgesie bei beatmeten Neonaten entwickelt und implementiert haben.
- Identifikation und Beschreibung aller Leitlinien zur Sedierung und Analgesie bei Neonaten in allen teilnehmenden Staaten. Identifikation empfohlener Substanzen.

#### **1.5 Studienart**

- Epidemiologische Beobachtungsstudie

#### **1.6 Studienplan**

Die EUROPAIN STUDY ist eine Beobachtungsstudie. Somit wird es keine Überschneidungen mit Routine-Praktiken innerhalb der teilnehmenden Abteilungen geben. Die Teilnahme an dieser Studie verpflichtet zu keinen Änderungen diagnostischer, therapeutischer oder sonstiger Behandlungsstrategien. Diese epidemiologische Studie dient ausschließlich der Datenerhebung klinischer Praktiken in den einzelnen Abteilungen.

Einschlusskriterien sind:

- Alle Neonaten bis zu einem korrigierten Alter von 44 Wochen nach Entbindung. Dies bedeutet z. B., dass ein Baby der 40. SSW bis zu einem postnatalen Alter von 28 Tagen (4 Wochen) eingeschlossen werden kann, oder dass ein Baby aus der 32. SSW bis zu einem postnatalen Alter von 12 Wochen eingeschlossen werden kann.

#### **Auf Abteilungsebene**

- Die Teilnahme an der EUROPAIN STUDY erfordert keine Überarbeitung oder Veränderung aktuell gültiger Behandlungsprotokolle oder Leitlinien. Die

AbteilungsKoordinatoren werden ausschließlich Daten bzw. Informationen erheben, die sich auf lokale Protokolle hinsichtlich Schmerzmanagement, Sedierung und Analgesie von Neonaten beziehen. Des Weiteren werden allgemeine statistische Angaben bezüglich der Abteilung erhoben. Alle Behandlungsstrategien sind für die eingeschlossenen Neonaten zugelassen, da diese Studie keinerlei Intervention einschließt.

- Für jede Abteilung werden sowohl auf pflegerischer als auch auf ärztlicher Seite ein Koordinator sowie ein Datenqualitätsmanager bestimmt.

#### **Auf nationaler Ebene**

- Der Landes-Koordinator wird Daten hinsichtlich nationaler Leitlinien zur Behandlung oder zur Vorbeugung von Schmerz bei Neonaten im Rahmen von Eingriffen oder von kontinuierlichem Schmerz erheben.

#### **Datenerhebung**

- Die Dauer der Datenerhebung für jedes eingeschlossene Kind beträgt 28 Tage. Die Datenerhebung endet jedoch bereits vorzeitig, sollte das Kind die Station bzw. die Einheit verlassen (Entlassung, Tod, Verlegung in eine andere Klinik).
- Die Daten werden auf individuellen Datenerhebungsbögen erfasst. Diese Bögen erfassen demographische Daten, Beatmungparameter, die Dauer oder intermittierende Gabe von Sedativa, Analgetika oder neuroinhibitorischer Substanzen, als auch Schmerzskaleten und Behandlungspraktiken bei Medikamentenentzug.
- Patientendatenerhebungsbögen auf Papier sind in englischer Sprache mit der Übersetzung in die jeweilige Landessprache verfasst. Die webbasierten Datenbanken liefern Fragebögen in der entsprechenden Landessprache.
- Die Datenerhebungsbögen werden durch den lokalen Koordinator (pflegerischer oder ärztlicher Bereich) oder durch eine Person, die von diesen bestimmt wurde, ausgefüllt.
- Für jedes Zentrum liegt die Dauer des Einschlusses bei 1 Monat.
- Die Daten werden auf einer abgesicherten, webbasierten Oberfläche eingegeben.

### **1.7 Abschätzung der Patientenfallzahl**

Unter Berücksichtigung der Anzahl von Neonaten, die einzuschließen sind, um mögliche Unterschiede hinsichtlich Sedierung und Analgesie zwischen den teilnehmenden europäischen Ländern aufzuzeigen, haben wir uns für ein Szenario entschieden, in dem die Unterschiede möglichst klein gehalten sind. Somit haben wir eine Effektgröße (W) von 0,1 gewählt. Des Weiteren haben wir die Teilnahme von 15 Ländern vorausgesetzt. Mittels der NCSS-PASS 2008 Software konnten wir errechnen, dass eine totale Probengröße von 2303 Neonaten 90 % Power erzielen wird, um eine Effektgröße (W) von 0,1 zu detektieren, wobei ein Chi-Square Test mit 14 Freiheitsgraden (15 Zentren) mit einem Signifikanzlevel (alpha) von 0,05 eingesetzt wurde. Somit streben wir an, im Durchschnitt 154 Neonaten pro Teilnehmerland einzuschließen.

### **1.8 Hauptaktionen, die im Rahmen der Studie durchgeführt werden**

- In jedem Land verschickt der nationale Principal Investigator (NPI) Einladungen, an der Studie teilzunehmen, an alle Level-1-Zentren des Landes. Der NPI wird im Anschluss Namen, eMail-Adressen und Telefonnummern der Einheiten, die an der

Studie teilnehmen wollen, erfassen und den Principal Investigators (PIs) der EUROPAIN STUDY mitteilen.

- Der NPI ist verantwortlich für die Koordination aller Einheiten im entsprechenden Land und stellt die Kommunikation mit den PIs der EUROPAIN STUDY sicher.
- Der NPI wird die demographischen Daten des teilnehmenden Landes erheben.
- Sowohl ein Koordinator (pflegerischer und ärztlicher Bereich) als auch ein Datenqualitätsmanager werden für jede Abteilung benannt. Die Koordinatoren sind verantwortlich dafür, das Personal der entsprechenden Abteilung über diese Studie in Kenntnis zu setzen.
- Die PIs der EUROPAIN STUDY haben eine spezielle webbasierte Datenbank entwickelt, um die Daten entsprechend zu erheben. Die Daten können direkt aus der Krankenakte übernommen werden. Es wird eine Kopie dieser Datenbank in Papierform zur Verfügung gestellt, um allen Zentren die Möglichkeit einzuräumen, einen vorläufigen Eintrag auf Papierbögen zu verfassen, bevor die Eingabe der Daten in die webbasierte Datenbank erfolgt. Der medizinische Koordinator oder eine von ihm ausgewählte Person wird die Daten in diese spezifizierte Datenbank eingeben.
- Der ärztliche Koordinator wird allgemeine statistische Daten der Abteilung erheben, wie z.B. Bettenzahl, Anzahl der stationären Aufnahmen, Beatmungstage/Jahr etc. und diese den EUROPAIN STUDY PIs übermitteln.
- Jede Abteilung wird des Weiteren über lokale Leitlinien bzgl. Sedierung und Analgesie bei beatmeten Kindern Auskunft erteilen, dies schließt Richtlinien zur Behandlung des Medikamentenentzugs als auch den Einsatz von Schmerzskalen ein.
- MONITORING PANEEL. Es wird ein Überwachungs-Paneel eingerichtet, um den Fortschritt der Studie zu überwachen. Dieses Paneel wird die Kommunikation unter allen teilnehmenden Einheiten sicherstellen. Es setzt sich zusammen aus 2 Personen, die während des Studienzeitraums Vollzeit in diesem Ausschuss arbeiten. Diese werden in Paris ansässig und unter der Verantwortung der EUROPAIN STUDY PIs tätig sein.

## **1.9 Erwartete Ergebnisse und mögliche Folgerungen**

Gemäß unserer Arbeitshypothese erwarten wir festzustellen, dass die meisten beatmeten neugeborenen Kinder in europäischen Abteilungen eine kontinuierliche Sedierung und Analgesie erhalten. Wir haben jedoch den Eindruck, dass sich entscheidende Unterschiede sowohl innerhalb der Abteilungen und eines Landes, als auch zwischen den Staaten abzeichnen werden. Diese Unterschiede werden sich sehr wahrscheinlich in der Entwicklung schriftlicher lokaler Leitlinien widerspiegeln. Diese Studie wird des Weiteren die unterschiedlichen Analgetika und Sedativa, die bei beatmeten Neonaten zum Einsatz kommen, innerhalb der einzelnen Länder herausarbeiten. Zum jetzigen Zeitpunkt stehen uns diese Daten nicht zur Verfügung. Sowohl das Neugeborenen-Netzwerk, das im Rahmen dieser Studie gegründet wird, als auch die Verbreitung der Ergebnisse der EUROPAIN STUDY, werden eine Verbesserung auf dem Gebiet des neonatalen Schmerzmanagements in Europa ermöglichen. Der Erhalt dieser Daten wird einen Vergleich zwischen realisierten Behandlungspraktiken und dem zurzeit anerkannten Wissen und aktuellen Kenntnisstand zulassen.