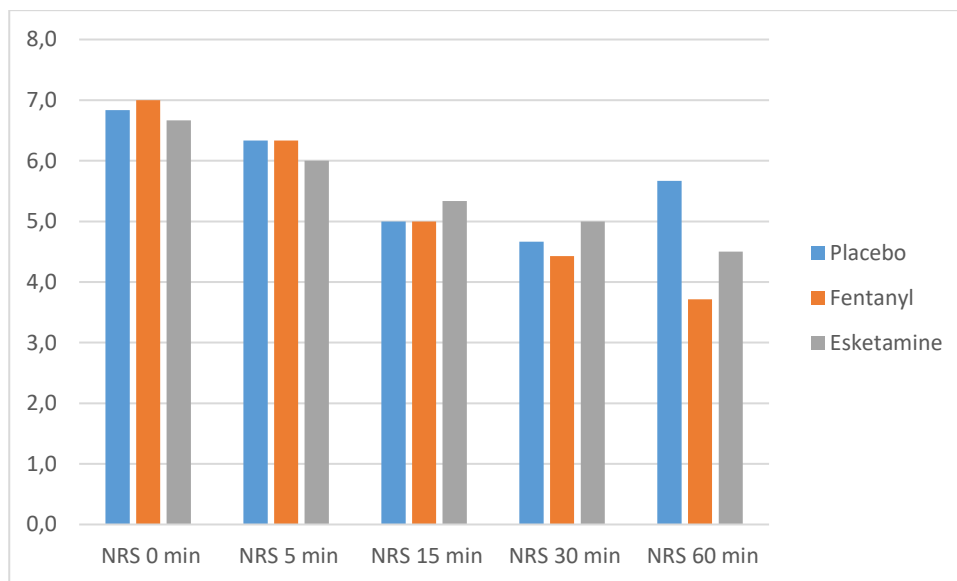


## Yhteenveto tutkimuksen FK\_0001 lopettamiseen liittyen.

Tutkimus FK\_0001, EudraCT no. 2017-002167-18

Tutkimus lopetettiin 16/106 potilaan rekrytoinnin jälkeen, koska rekrytointi oli niin hidasta 1.3.2019. Potilaita rekrytoitiin ainoastaan Hyvinkään sairaalassa. Vaaratapahtumia tai merkittäviä haittoja ei esiintynyt. Pienen potilasmäärän vuoksi mitään varsinaista analyysia ei voi tehdä. Alla kaavio kivusta NRS asteikolla eri ryhmissä. Liitteenä 1 alkuperäinen tutkimussuunnitelma. Tämä sama dokumentti toimitetaan EudraCT tietokantaan englanniksi käännettynä. Kukaan potilaista ei enää käyttänyt tutkimuslääkettä eikä tästä lopetuksesta ollut potilaille näin mitään seuraamuksia (EudraCT end of trial form osa D3). Erillisenä dokumenttina tutkimuksen lopetusilmoitus.



Kuva 1. Kivun NRS (Numeric Rating Scale) ensimmäisen tunnin aikana. NRS 0 = ei kipua ollenkaan, NRS 10 = pahin mahdollinen kuvailtavissa oleva kipu.

Ystävällisin terveisin

Anna Meuronen

lääketieteen tohtori, akuuttilääketieteen ja anestesiologian ja tehohoidon erikoislääkäri

[anna.meuronen@pajatha.fi](mailto:anna.meuronen@pajatha.fi)

# LIITE1 TUTKIMUSSUUNNITELMA

## TUTKIJAT

Anna Meuronen, anesthesiologian ja tehohoidon erikoislääkäri, akuuttilääketieteen erikoistuva lääkäri, osastonlääkäri Hyvinkää Akuutti, lääketieteen tohtori. Päättökija ja tutkimuksen vastuullinen johtaja. Tutkimuksen suunnittelu, alkuunpano ja tutkimukseen osallistuvien tutkijoiden ja muun henkilökunnan rekrytointi. Tekee tutkimusta sekä päätoimisena, osa-aikaisena että oman työn ohessa tämän tutkimuksen aikana. Vähintään 4 kk päätoimisena tutkijana.

Marian Ahlskog-Karhu, akuuttilääketieteen ja gastroenterologian erikoislääkäri, Hyvinkään sairaalan päivystyksen ylilääkäri, ei merkittäviä tutkimusmeriittejä. Tutkija. Osallistuu potilaiden rekrytointiin ja auttaa mahdollisten tutkijalääkärien rekrytoinnissa, osallistuu julkaisun kirjoittamiseen. Osallistuu tutkimukseen oman työn ohessa.

Elina Brinck, anesthesiologian ja tehohoidon erikoislääkäri, tohtorikoulutettava, osastonlääkäri Töölön sairaala. Tutkija. Osallistuu potilaiden rekrytointiin Töölön sairaalassa ja julkaisun pääkirjoittajia. Tekee tutkimusta sekä oman työn ohessa että päätoimisena tutkijana.

Saara Sistonen, yleislääketieteen erikoislääkäri, erikoislääkäri Hyvinkää Akuutti, lääketieteen tohtori. Tutkija. Osallistuu potilaiden rekrytointiin ja julkaisun kirjoittamiseen. Osallistuu tutkimukseen oman työn ohessa.

Maria Valjus, anesthesiologian ja tehohoidon erikoislääkäri, osastonlääkäri Hyks Akuutti, ei merkittäviä tutkimusmeriittejä. Tutkija. Osallistuu potilaiden rekrytointiin Jorvissa ja julkaisun kirjoittamiseen. Osallistuu tutkimukseen oman työn ohessa.

Jani Mononen, akuuttilääketieteen ja geriatrian erikoislääkäri, osastonlääkäri Hyks Akuutti, ei merkittäviä tutkimusmeriittejä. Tutkija. Osallistuu potilaiden rekrytointiin Peijaksessa ja julkaisun kirjoittamiseen. Osallistuu tutkimukseen oman työn ohessa.

Tutkimus tullaan toteuttamaan ensisijaisesti Hyvinkään sairaalan yhteispäivystyksessä Hyvinkään sairaanhoitoalueella. Lisäksi potilaita rekrytoidaan Töölön sairaalan tapaturma-aseamalla, Peijaksen sairaalassa ja Jorvin sairaalassa. Kaikki ovat Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirin sairaaloista. Tutkijoiden lisäksi muuta henkilökuntaa ei vielä ole. Potilaiden tunnistamiseen osallistuvat ensiario- eli triagehoitajat ovat sairaaloiden kokeneimpiin hoitajiin kuuluvia. Koko tutkimushenkilöstö tulee jatkossakin olemaan sairaaloiden henkilökuntaan kuuluvia ja työtehtävissä, joten heillä on asianmukaiset vakuutusturvat voimassa.

## JOHDANTO

Intranasaalinen lääkintä on ensihoidossa yleistynyt viime vuosina Suomessa (1). Samaa suosiota se ei vielä ole saavuttanut päivystyksessä, vaikka tehokkaammalle ja nopeammalle vähemmän invasiivisille kivunhoidolle olisi tilausta. Kivunhoidollisesti käyttökelpoisimmilta vaikuttavat ketamiini ja fentanyyli (1, 2). Fentanyylin osalta näyttö tehosta ja turvallisuudesta kivunhoidossa päivystyspoliklinikalla erityisesti lapsilla on hyvällä mallilla (3), aikuisilla näyttöä on kertynyt vähemmän (4). Suonensisäisen käytön perinteet ovat kuitenkin pitkät. Myös ketamiini on todettu tehokkaaksi ja turvalliseksi kivun hoidossa päivystyksessä (5-8), mutta on vähemmän tunnettu. Molempia tutkitaan innokkaasti (9). Lapsilla sekä intranasaalinen ketamiini ja fentanyyli ovat vertailussa osoittautuneet yhtä tehokkaiksi traumakivun hoidossa, ketamiinilla haittoja oli jopa vähemmän (10). Ketamiinilla on etuja, koska se ei lamaa hengitystä eikä ole erityisen vasodepressiivinen, käyttöä ovat rajoittaneet toisaalta erityisesti psyykkiset haitat (11). Uusimpien tutkimusten mukaan intranasaalisessa käytössä nämä eivät ole osoittautuneet käytön esteeksi ja haitat ovat olleet vähäisiä (2). Suomessa ketamiinista on käytössä raseemista potentimpi S-ketamiini, joka on maailmalla hyvin vähän tutkittu varsinkaan intranasaalisesti (12) ja jonka psyykkisten haittojen on arveltu olevan raseemista muotoa pienemmät, joskaan näyttöä ei oikein ole (11).

Suurin osa päivystyksessä nähtävistä vammoista hoituu polikliinisesti. Nopealle, tehokkaalle, mini-invasiiviselle kivunhoidolle olisi tarvetta suun kautta otettavien lääkkeiden lääkevastetta, tutkimuksia ja hoitoa odotellessa sekä puudutusten rinnalle reponoitaessa. Esimerkiksi rannemurtumassa kipu voi olla voimakastakin (13). Kliininen kokemus on osoittanut, että oikeanlaisten tuentojen avulla tässä potilasryhmässä on aika vähän jouduttu turvautumaan parenteraaliseen kipulääkitykseen. Kivun voimakkuus kuitenkin herättää epäilyn, että potilaiden kivunhoito on suboptimaalinen ja johtuu enemmän hoitokäytännöstä ja ajanpuutteesta toistuvasti kysellä kivun intensiteettiä ja/tai kipulääkkeen koettua tarvetta.

Suun kautta otettava lääkitys on ensisijainen kotiutuvalle potilaalle, mutta vaikutus tulee tilanteeseen nähden hitaasti ja muut konventionaaliset metodit ovat huomattavasti invasiivisempia ja vaativat vähintäänkin paidan hihan riisumista sekä pistämistä lihaksen- tai suonensisäisessä. Kummastakin lääkintämuodosta on potilaalle itse antotapaan liittyen intranasaalista lääkintää enemmän mahdollisia haittoja, ne ovat kohtalaisen invasiivisia, ja hidastavat toimintaa merkittävästi. Toisaalta, akuutin kivun merkitys kivun kroonistumisen kannalta on tiedossa, joten alkuvaiheen liian vähäisellä kivunhoidolla saattaa olla kauaskantoisia seurauksia (14, 15).

Intranasaalinen lääkintä avaa mahdollisuuden ihan eri tavalla tehokkaampaan ja nopeampaan kivun hoitoon akuutti tilanteessa potilailla, jotka aiemmin on hoidettu vain perorallaisella lääkityksellä. Erityisesti tästä hyötyvät pieniä traumoja saaneet kotiutuvat potilaat. Tällä hetkellä sairaalassamme kyseiset potilaat saavat tulehduskipulääkkeen ja parasetamolien tullessa riippumatta tulotilanteen NRS pisteytyksestä, jos ei vasta-aiheita. Murtumat ja pienet repositiot pääsääntöisesti hoidetaan murtumaraon blokissa tai johtopuudutuksessa ja opioidia on annettu lääkärin harkinnan mukaan tarvittaessa yleensä suun kautta ja harvoin.

Tutkimuksen tavoitteena on parantaa kivunhoitoa päivystyksessä pientraumapotilailla. Tässä tutkimuksessa arvioidaan soveltuuko intranasaalinen fentanyyli ja S-ketamiini kovan kivun hoitoon päivystyksessä polikliinisilla aikuisilla pientraumapotilailla. Tähän pyritään vertaamalla S-ketamiinia ja fentanyyliä toisiinsa sekä lumelääkkeeseen ylä- ja alaraajavamman saaneilla potilailla päivystykseen tullessa sekä tarvittaessa vammaan liittyvän pientraumanpiteen aikana. Potilaille ei yleensä tätäkään varten avata iv-yhteyttä ja suun kautta otettava vahvempi kipulääkitys ei välttämättä ehdi auttaa tai sitä ei ylipäänsä annettaisi. Ketamiinin ja fentanyylin vertailua traumakivun hoidossa päivystyspoliklinikalla ensisijaisesti kotiutuvien potilaiden ryhmässä on tietojemme mukaan tehty maailmalla vain lapsilla (10). Vertailuja S-ketamiinista ja

fentanyyliä intranasaalisesti päivystyspoliklinikalla kivunhoidossa ei tutkimussuunnitelman kirjoitushetkellä löytynyt. Kliinisen käyttökokemuksen mukaan aikuispotilaiden intranasaalinen fentanyyli ei vaikuta yhtä tehokkaalta ja käyttökelpoiselta kuin lapsilla, mutta tästä ei myöskään ole kovin vahvaa dataa. Tämän vuoksi tutkimuksessa verrataan myös lumelääkkeeseen, jotta saataisiin selville kuinka suuri vaste intranasaaliselle kipulääkitykselle aikuisilla näissä potilasryhmissä on. Kivunlääkintään kun tiedetään voivan liittyä hyvinkin merkittävä lume- tai hoivaefekti.

## TUTKITTAVIEN HENKILÖIDEN KUVAUS JA TUTKIMUSOTOS

Tavoitteena on rekrytoida 105 iältään 18-80-vuotiaasta potilasta. Heidät jaetaan kolmeen ryhmään. Lumeryhmässä on 35 potilasta, jotka saavat plaseboa eli keittosuolaa. Fentanyyli-ryhmässä on 35 potilasta, jotka saavat fentanyyliä. Ketamiini-ryhmässä on 35 potilasta, jotka saavat S-ketamiinia. Potilasmäärä riittäisi eri metodeilla tehtyjen voimalaskujen ja aikaisempien tutkimusten mukaan saamaan esille merkittävän tuloksen, jos  $\alpha=0.05$  ja  $\beta=0.2$ . Lisäksi tukena käytettiin aikaisempien tutkimusten laskelmia ja kokemuksia tarvittavista potilasmääristä sekä NRS vaihtelusta päätyen hyvin samankokoisiin tai hiukan pienempiin potilasryhmiin, kuin aiemmissa tutkimuksissa (6, 10). Voimalaskuja hankaloittaa potilasmateriaalin laajuus ja tulosten todennäköinen non-parametrinen jakautuminen sekä aikaisempien tutkimusten vähyyden vuoksi epäselvä hajonta parametrinen jakautumisen tapauksessa. Keskittymällä vain yhteen vammaan tarvittavien potilaiden määrä merkittävästi laskisi, mutta toisaalta tulosten yleistettävyyks kärsisi. Voimalaskut on tehty ajatellen tutkimuksen ensimmäistä osaa, mutta merkittävä tulos on mahdollinen toisessakin osassa.

Sisäänottokriteerit: ikä 18-80 vuotta, paino 45-115 kg, ylä- tai alaraajan vamma, ei välitöntä tarvetta iv-yhteydelle ja NRS  $\geq 5$ . Uloslukkukriteerit: raskaus, imetys, vaikea COPD, vaikea munuaisten vajaatoiminta (edellinen gfr < 30), maksakirroosi, merkittävä psyykinen sairaus (ei sisällä lievää tai kohtalaista masennusta), uniapnea, oireinen sepelvaltimotauti tai sydämen vajaatoiminta, hoitamaton glaukooma, GCS < 15, päihtymys, verenpaine yli 180/115 tai alle 100/, syke alle 50, Spo2 alle 95% huoneilmalla, dementia, kielimuuri, yliherkkyys tutkituille lääkeaineille, jo käytössä oleva opioidilääkitys, este antaa nenäsuihketta, pään vamma tai hoitavan lääkärin arvio sopimattomuudesta tutkimukseen.

## TUTKIMUSMENETELMIEN KUVAUS

Tutkimus noudattaa Helsingin julistuksen eettisiä periaatteita sekä kansallista että EU-lainsäädäntöä.

### TUTKIMUSASETELMA

Tämä on satunnaistettu, prospektiivinen, sokkoutettu rinnakkaistutkimus. Tutkimuksen ensimmäisessä osassa verrataan intranasaalista S-ketamiinia ja fentanyyliä plaseboon ja toisiinsa ylä- ja alaraajavammapotilaiden kivunhoidossa potilaan saapuessa päivystykseen, kun todennäköisesti suonensisäistä (iv) yhteyden avaamista ei tulla tarvitsemaan. Kipua mitataan suullisella numeerisella asteikolla (NRS, Numeric Pain Rating Scale), joka on nyt jo rutiinikäytössä päivystyksessä aikuispotilailla. Hypoteesina on, että fentanyyli ja S-ketamiini ovat toistensa veroisia ja plaseboa parempia. Oletus on myös, että haitat eivät merkittävästi eroa tai suosivat S-ketamiinia.

Samassa tutkimusasetelmassa toisessa osassa jatketaan toimenpidelääkityksen tutkimisella. Intranasaalilääkitystä jatketaan ennen toimenpidettä niillä potilailla, joiden vammat vaativat päivystyspoliklinikalla toimenpidettä. Tässä osassa oletamus on, että NRS pisteet ovat alhaisemmat fentanyyliä ja S-ketamiinia saavissa ryhmissä verrattuna lumelääkkeeseen, mutta keskinäistä eroa ei löydy.

## SUORITUS

### PAIKKA

Tutkimus toteutetaan pääsääntöisesti Hyvinkään sairaalan päivystyksessä, joka on vireä nykyisessä sosiaali- ja terveyspalveluiden uudistamissuunnitelmassa 12 laajan päivystyksen sairaalan joukkoon valittu nykyinen aluesairaala. Potilaita on tarkoitus rekrytoida lisäksi Töölön sairaalan päivystyksessä, joka on HUS erityisvastuualueen ylimmän tason traumakeskus. Lisäksi joitakin potilaita rekrytoidaan myös Jorvin ja Peijaksen sairaalan yhteispäivystyksissä.

### LÄÄKKEET

Potilaan hoidon ulkopuolelisen terveydenhuollon ammattihenkilö avaa potilaan tutkimukseen valitsemisen jälkeen potilaan numeroa vastaavan kuoren ja vetää 2 ml ruiskuihin tutkimuslääkkeet niin, että jokaiselle potilaalle on 3 annosta eli 2 ml täysiä ruiskuja kolme kappaletta/tutkimuspotilas. Yksi annos on 0,2 ml/10 kg tutkimuslääkettä intranasaalisesti atomisaattorin kautta (MAD Nasal™, intranasal mucosal atomization device, Teleflex, Eurooppa). **Enimmäiskerta-annos on 2 ml.** Lääke on joko 1) 0,9% NaCl (eri valmistajia) lumelääkeryhmässä, 2) Ketanest-S 25 mg/ml (myyntilupa Pfizer Oy, valmistaja Actavis S.p.A., Italia) ketamiini ryhmässä tai 3) Fentanyl 50 µg/ml (eri valmistajia) fentanyyli-ryhmässä. Näin sokkoutus säilyy ja potilas saa joko lumelääkkeen eli keittosuolaa, 0,5 mg/kg s-ketamiinia tai 1 µg/kg fentanyyliä intranasaalisesti. Valmistaja pyritään mahdollisuuksien mukaan pitämään koko tutkimuksen samana.

Molemmat lääkkeet ovat pitkään käytössä olleita ja niiden farmakokinetiikka ja -dynamiikka tunnetaan hyvin haittavaikutusprofiilit mukaan lukien. Lääkeannokset on valittu aikaisempien tutkimusten ja kliinisen lasten käyttökokemuksen perusteella.

### TUTKIMUKSEN TOTEUTUS

Potilaiden soveltuvuus arvioidaan heti sairaalaan tullessa kiireellisyysluokittelun yhteydessä (triage) ja heille jaetaan tutkimustiedote sekä suostumuslomake. Potilaiden annetaan tutustua ensin ennen lääkityksen antamista tutkimustiedotteeseen, joka käydään potilaan kanssa läpi. Erityisesti tähdennetään, että satunnaistamisen jälkeen tulokset tullaan arvioimaan siinä ryhmässä, johon potilaat on satunnaistettu, mutta potilas voi keskeyttää tutkimuksen milloin vain ja myös potilaasta päivystyksessä vastaava lääkäri voi sen keskeyttää, jos potilaalle aiheutuu tutkimuksesta merkittävää haittaa hänen arvionsa mukaan. Ja että potilas hoidetaan voimassa olevan parhaan kliinisen käytännön mukaan ilman osallistumistakin. Potilailta mitataan vitaalit (eli verenpaine, syke, hengitystiheys ja happisaturaatio) sekä NRS. NRS on VAS muodossa sisäänrakennettuna potilastietojärjestelmissäkin. Tutkimuksessa kivun kysyminen standradoidaan: ”Asteikolla nollasta kymmeneen kuinka kovaa on kipunne, jos 0 on, että kipua ei ole ollenkaan ja 10 on, että teillä on aivan sietämätöntä pahinta kuviteltavissa olevaa kipua”. Potilaat saavat rutiininomaisen sairaalan käytännön mukaisen kipulääkityksen parasetamoli 1 g suun kautta sekä tutkimuslääkkeen. Vitaalit ja kipuarvio toistetaan 5 min, 15 min, 30 min, 60 min kohdalla ja kipuarvio 90 min ja 120 min kohdalla. Samalla potilailta kysellään, onko heillä mitään erityisiä poikkeavia lääkkeenannon jälkeen alkaneita oireita tai tuntemuksia eli arvioidaan potilaan kokemat haitat ja myös potilasta valvova sairaanhoitaja sekä hoitava lääkäri vastaavat samaan kysymykseen eli onko hän havainnut mitään haittoja. Tyytyväisyys kivun hoitoon kokonaisuutena asteikolla 1-10 kysytään 120 min kohdalla ensimmäisestä kipulääkeannoksesta tai kotiutuessa, kumpi tulee aiemmin. Tällä pyritään vähentämään mahdollisen päivystyksen toiminnan häiriötä ja silti keräämään riittävää tietoa turvallisuudesta ja sivuvaikutuksista.

Jos potilas kokee, että kipu ei 15 min kohdalla ole helpottanut riittävästi, NRS  $\geq 5$  ja merkittäviä haittoja ei ole ilmaantunut ensimmäisestä annoksesta, hänelle annetaan puolikas annos tutkimuslääkettä lisää ja vitaalit, NRS sekä haitat arvioidaan uudestaan 15 min kuluttua. Jos potilas edelleen kokee, että kipu ei ole helpottanut riittävästi, merkittäviä haittoja ei ole ja NRS  $\geq 5$ , hänelle annetaan vielä uudestaan puolet tutkimuslääkkeen alkuperäisestä annoksesta ja tehdään uusi arviointi 15 min kohdalla. Jos potilas

ensimmäisen tai toisen tutkimuslääkeannoksen jälkeen kokee 15 min tai 30 min kohdalla, että kipu on sietämätöntä TAI hoitava lääkäri klinisen arvion mukaan kokee potilaalla olevan lisälääkkeen tarvetta, niin hänelle annetaan oksikodonia 10-15 mg p.o. tai 5-8 mg im. tutkimukseen sisältyvänä hätälääkkeenä. Tämä lääke annetaan vain kerran. Muuten hoito toteutetaan normaalin sairaalan protokollan mukaisesti. Seuranta-aika viimeisen lääkeannoksen jälkeen on vähintään tunti turvallisuus syistä.

Toisessa vaiheessa, jos potilas on saanut enintään kaksi annosta tutkimuslääkettä ja viimeisimmästä on aikaa yli 45 min, merkittäviä haittoja ei ole havaittu ja hänellä todetaan pientoiimenpidettä vaativa vamma (kuten ranteen reponointi), hänelle tehdään mahdollinen puudutus sairaalan kaavan mukaan, mutta puudutuksen yhteydessä potilaalle annetaan yksi täysi annos tutkimuslääkettä. Jos edellisestä lääkeannoksesta on aikaa alle 45 min niin potilaalle ei anneta uutta annosta. Verenpaine, syke, saturaatio mitataan puudutuksen ja mahdollisen lääkkeenannon yhteydessä sekä 15 min toimenpiteen jälkeen. Samalla kysellään NRS ja puudutuksen jälkeen mahdolliset potilaan kokemat tai hoitajan havaitsemat haitat. Lisäksi kysytään potilaan kipua toimenpiteen aikana NRS asteikolla ja kokonaiskokemusta 15 min toimenpiteen jälkeen. Tämä tutkimuksen osa toimii ”pilottina” jatkotutkimuksia ajatellen toimenpiteen aikaista kivunhoitoa ja sedaatiota päivystyspoliklinikalla, mutta tähtää myös nyt jo julkaisuun ja hoitokäytännön parantamiseen.

Haittoja kysellään potilailta aktiivisesti jokaisessa aikapisteessä. Odotetut haitat ovat lieviä. Haittoiksi kirjataan kaikki potilaan kokemat ja havaitut vaikutukset, joita ei muuten tutkimuksessa mitata. Tutkimuksen keskeyttämiseen ennalta määritetysti johtaa ja ovat myös vakavia haittoja: systolinen verenpaine laskee alle 100/ tai keskiverenpaine alle 65 JA muutos lähtöarvoihin on yli 20%, systolinen verenpaine nousee yli 200/ , hengitystiheys laskee alle 10, saturaatio laskee alle 95% eikä selity huonolla asennolla tai teknisellä syyllä, syke laskee alle 40, tajunnantaso laskee eli GCS putoaa alle 15 (hyvin lievä sedatoituminen ei haittaa), voimakas ahdistuneisuus (dysforia). Muita odotettuja haittoja ovat pahoinvointi, kutina, väsymys, sekava olo, huimaus, lievä hengityksen hidastuminen, liiallinen syljen erityys, yskä, sydämen tykytys, miellyttävä tai epämiellyttävä psyykinen olo, paha maku suussa, epämukavuus nenäsuihkeesta. Edellä mainitut kysytään erikseen. Vakavat haitat ilmoitetaan lääkelaitokselle eli Fimealle ohjeiden mukaan. Kaikki haitat kirjataan ja ovat päätemuuttujinakin. Odotettavat vakavat elintoimintojen tukitoimintoihin johtavat haitat johtavat sokkoutuksen purkuun potilaan osalta, jos hoito pitkittyy tai lääkkeen nimi on hoidollisesti tarpeen esimerkiksi riskietoihin merkitsemistä varten sopimattomana.

Kaikki tutkimuspotilaat, joilla ei ole NSAID vasta-aiheita, saavat myös tulehduskipulääkkeen suun kautta tunti viimeisestä tutkimuslääkeannoksesta. Tutkimuksessa tullaan kiinnittämään huomio kipulääkitykseen potilaan kotiutuessa tätä koskevalla kysymyksellä ennen potilaan kotiuttamista.

Ilmoitus Fimealle tehdään samanaikaisesti, kun tämä hakemus on käsittelyssä eettisessä toimikunnassa TUKIJAn siirtopäätöksen mukaisesti (liite 1). Molemmat lääkkeet ovat jo markkinoilla. Fentanylin suhteen on olemassa kaupallinen intranasaalinen valmiste (Instanyl, Takeda pharma A/S), joka on rekisteröity syövän läpilyöntikivun hoitoon ja ei kalleutensa ja joustamattoman annostelunsa vuoksi soveltu käytettäväksi tässä tutkimuksessa. Ohessa kohdassa 3 löytyy tutkijan paketti, jossa on sekä iv-fentanylin että Instanylin valmisteyhteenvedot ja oleellisia julkaisuja intranasaalikäytöstä akuutissa kivussa ja löytyvät myös viitelistalta. Fentanyyli on näissä tutkimuksissa todettu tehokkaaksi kipulääkkeeksi myös intranasalisesti. Opioidien käyttöön liittyvät turvallisuus varotoimet muistaen intranasaalinen fentanyyli on aiemmin todettu turvallisiksi ja hyvin siedetyksi. S-ketamiinin osalta tutkijan paketissa on valmisteyhteenveto S-ketamiinin osalta iv-käyttöön. Aiemmat paketista löytyvät julkaisut ovat todenneet ketamiinin turvallisiksi ja tehokkaaksi akuutin kivun hoidossa päivystyksessä, mutta S-ketamiinia on tutkittu paljon vähemmän. Farmakokinetiikan ja -dynamiikan pohjalta S-ketamiini on kuitenkin vähintään yhtä hyvin siedetty ja tehokas kivun hoidossa intranasalisesti kuin raseeminen ketamiini. Sekä aikapisteet, annokset että sisäänottokriteerien NRS raja on valittu aikaisempien klinisten tutkimusten perusteella.

## SATUNNAISTAMINEN

Satunnaistettavien potilaiden suunniteltu määrä muutetaan järjestysnumeroiksi ja arvotaan tietokoneohjelmalla kolmeksi ryhmäksi ja ulkopuolinen taho sulkee kirjekuoreen tiedon potilaan ryhmästä arvonnin perusteella sekä lääkeohjeen ja kirjekuoren päälle kirjoitetaan järjestysnumero, joka toimii myös potilaan identifiointinumerona esim. FK0001\_001, FK0001\_002 jne. Joka sairaalaan tehdään identtiset kuoret (Hyvinkää, Peijas, Jorvi, Töölö). Rekrytoinnin vaiheen sisältävä tieto tullaan säilyttämään pilvipalvelimella salasanalla suojattuna. Kun uusi potilas rekrytoidaan, tutkija käy heti rekrytoinnin jälkeen hakemassa pilvipalvelimelta potilaan satunnaistamisnumeron, joka on järjestyksessä seuraava numero esim. FK0001\_010 ja kuittaa tämän nimellään. Potilaan hoidolle ulkopuoleinen sairaanhoitaja, farmaseutti tai lääkäri avaa numeroa vastaavan kuoren, kun potilas on satunnaistettu tutkimukseen, ja valmistaa tarvittavat lääkeruiskut. Nämä ovat 3 kpl 2 ml:n ruiskuja täytettynä täyteen satunnaistamiskuoresta löytyneellä tutkimuslääkkeellä (fentanyl, S-ketamiini tai keittosuola). Lääkeruiskuihin merkitään potilaan henkilötarra ja ruiskun järjestysnumero, koska ensimmäiseen ruiskuun tutkimuslääkettä tulee suuttimen vuoksi vetää 0,1 ml ylimääräistä. Näin lääkkeenantaja pysyy sokkona potilaan saamalle lääkkeelle, mutta tarvittava tieto on helposti käytettävissä analyysi vaiheessa.

## PÄÄTEMUUTTUJAT

### PRIMÄÄRISET PÄÄTEMUUTTUJAT TUTKIMUKSEN ENSIMMÄISESSÄ OSASSA

- NRS lasku 15 ja 30 min kohdalla
- Tarve oksikodonille mg

### PRIMÄÄRISET PÄÄTEMUUTTUJAT TUTKIMUKSEN TOISESSA OSASSA

- NRS muutos toimenpiteen aikana

### SEKUNDÄÄRISET PÄÄTEMUUTTUJAT TUTKIMUKSEN ENSIMMÄISESSÄ OSASSA

- Potilaiden osuus, joilla NRS laskee  $\geq 2$
- Potilaan tyytyväisyys kivun hoitoon
- Tutkimuslääkkeen kokonaismäärä
- Haitat 15 min, 30 min ja 60 min kohdalla
- Kokonaiskokemus kivunhoidosta koko hoitojaksolta

### SEKUNDÄÄRISET PÄÄTEMUUTTUJAT TUTKIMUKSEN TOISESSA OSASSA

- Potilaan tyytyväisyys kivun hoitoon
- Haitat 15 min toimenpiteen jälkeen

## EETTINEN POHDINTA

Eettisenä ohjenuorana on käytetty Helsingin julistusta. Tämä tutkimus tähtää kliinisen käytännön parantamiseen ilman minkäänlaisia teollisuuden taloudellisia hyötynäkökohtia eikä eturistiriitoja ole. Ongelmallisinta kohta on lumelääkeryhmän käyttö eettiseltä kannalta, koska käytössä on jo olemassa olevat lääkkeet. Tämän toisaalta tekee tarpeelliseksi se, että tämä potilasryhmä ei ole aikaisemminkaan saanut nopeaa opioidikipulääkitystä rutiinina sairaaloissamme mukailien muidenkin terveydenhuollon yksiköiden hoitokäytäntöjä ja vaste aikuispotilailla käyttämällä iv-käyttöön tarkoitettuja valmisteita intranasaalisesti ei ole kovin hyvin dokumentoitu. Taas lääkeyhtiöiden kehittämät intranasaalivalmisteet ovat hankalammin titrattavissa ja ovat hyvin kalliita eikä ketamiinista edes kaupallista valmistetta ole saatavilla intranasaalikäyttöön. Lisäksi viive huippuvaikutukseen on suun kautta otettavilla lääkkeillä niin pitkä, että kokonaisuutena tutkimusprotokolla ei ainakaan tule heikentämään pientraumapotilaiden kivunhoitoa päivystyksessä tutkimuksen aikanakaan vaan todennäköisesti parantamaan ja tuomaan systemaattisuutta. Potilaiden adekvaatti kipulääkitys tullaan kotitutumisvaiheessa tarkastamaan ja miettimään vielä erikseen

protokollaan liittyen. Tutkittavat eli potilaat eivät saa taloudellista hyötyä tutkimukseen osallistumisesta. Hyötyä ei välttämättä tule potilaalle itsellekään, jos hän on lumelääkeryhmässä, mutta tuolloin ei ole odotettavissa merkittäviä haittojakaan. Eli lähtökohtana on, että myös tutkimuksen aikana hyödyt menevät haittojen yli. Lisää pohdintaa erillisessä eettisessä pohdinnassa (liite 4).

## TUTKIMUKSEN LAAJUUS JA AIKATAULU

Potilaat on suunniteltu kerättäväksi 1.12.2017 alkaen. TUKIJAlta on ennakoilmoituksen perusteella saatu siirtoilmoitus paikalliseen eettiseen toimikuntaan (liite 1). Pientraumoja on enemmän talvella ja tavoiteltu potilasmäärä täyttyisi näin nopeammin. Potilaita on suunniteltu satunnaistettavan enintään viiden vuoden ajan, mutta hyvin todennäköisesti tarvittava määrä potilaita saadaan jo aikaisemmin. Aika on pitkä potilasmäärään nähden, mutta päivystys on hyvin haastava ympäristö tehdä luotettavaa tutkimusta ja vastaavissa tutkimuksissa vilkkaissakin keskuksissa potilaiden rekrytoiminen on ollut hidasta. Vastaavanlaista tutkimusta Suomessa päivystyksissä ei ole tehty, jonka vuoksi tutkimuksen kestoa on hyvin vaikea määrittää.

## TULOSTEN KÄSITTELY

Kaikki satunnaistetut potilaat tullaan käsittelemään alkuperäisessä ryhmässään "intention-to-treat" periaatteen mukaisesti. Erittäin todennäköisesti aiempien tutkimusten tulosten perusteella jatkuvatkin muuttujat tulevat jakautumaan non-parametrisesti. Näin ollen ryhmiä tullaan ensisijaisesti vertamaan NRS laskun ja muiden jatkuvien muuttujien suhteen käyttäen apuna ANOVA:a sekä tarvittaessa kahden ryhmän vertailussa Mann Whitney U- testiä. Taas luokka muuttujien kohdalla (esim. kuinka iso osa sai hätälääkettä tai NRS laski yli 2) käytetään ensisijaisesti khiin neliötestiä. Jos jakauma ei ole kovin vino niin käytetään vastaavia parametrisiä testejä. Jakauma testataan käyttämällä Shapiro-Wilkin ja Kolmogorov Smirnovin testiä soveltuvien osien sekä silmämääräisellä arvioinnilla. Rajatapauksissa valitaan non-parametriset testit.

## TUTKIMUSTULOSTEN JULKAISUTAPA

Tähdätään kahteen kansainväliseen julkaisuun akuuttilääketieteen tai anestesiologian korkeatasoisissa julkaisuissa. Lisäksi tulokset syötetään ClinicalTrial.gov ja EudraCT tietokantoihin.

## TUTKITTAVIEN HENKILÖIDEN VAKUUTUSTURVA

Koska kyseessä on jo kliinisessä käytössä olevan kivunlääkintämenetelmän käyttö ja kliinisen käytännön parantaminen, potilaat ovat tavanomaisen potilasvakuutuksen piirissä.

## KORVAUKSET TUTKITTAVILLE HENKILÖILLE

Erillisille korvauksille ei ole perusteita. Tutkimus tapahtuu normaalin potilaiden hoidon ohessa eikä sen tulisi aiheuttaa potilaille erillisiä korvattavia kuluja.

## KUSTANNUSARVIO, RAHOITUS JA RESURSSOINTI

Kulu	Hinta
Kirjekuoret 500 kpl	37,50 e

Elfen economy muovimappi A4 10kpl	10,90 e
Esselte rekisteri kielekkeillä 10 kpl	29 e
Paperi A4 Canon Yellow label 80g 1000 kpl	7,80 e
Kuulakärkikynä Pilot Super Grip 20 kpl	78 e
Fentanyl 50 µg/ml 2 ml x 160	209,60 e
Ketanest-S 25 mg/ml 2 ml x 160	2163,68 e
Natriumklorid braun 9 mg/ml 5 mlx80	67,36 e
BD plastik kumimäntäruisku luer 2 ml 100 kpl x4	49,60 e
MAD Nasal™, Teleflex, Eurooppa 200 kpl	980 e
Postikuluja	150 e
Väritulostimen kasetti (laser)	200 e
Vetoneulat BD Blunt filter 200 kpl	111,60 e
Tarrat 21 arkki 100kpl	21 e
Munakello 5 kpl	50 e
Tutkijakuukaudet ja muut henkilöstökulut	22 000 e
<b>Yhteensä</b>	<b>26166,04 e</b>

sis verot

Kaikki kulut hoidetaan julkisella rahoituksella apurahoin ja tutkijalääkäreiden tutkijakuukausia mahdollisesti myös HUS:in EVO-rahoituksen kautta. Teollisuuden rahoitusta ei tulla käyttämään. Tutkijakuukausia tarvitaan potilaiden keräysvaiheessa ja artikkelin kirjoitusvaiheessa. Apurahaa haetaan myös henkilökunnalle kompensointia varten, joista myöhemmässä vaiheessa tullaan pyytämään 1-2 innostunutta sairaanhoitajaa enemmän mukaan aktiivisemmin ja kaikki ensiarviota tulevat tullaan vielä erityisesti kouluttamaan, johon on suunniteltu yhteensä noin 2000 e. Aiemmista tutkimuksista tiedetään, että rasite henkilökunnalle ei ole estänyt tutkimuksen tekoa täysin, mutta on aiheuttanut merkittävää kuormitusta ja hitautta erityisesti päivystyspoliklinikalla. Tutkimus tullaan esittelemään useammissa henkilökunnan yhteistilaisuuksissa useamman kuukauden aikana sekä lääkäreille että hoitajille. Protokollaan sitoutuvat ja innostuneet lääkärit saavat luvan rekrytoida potilaita ja heidät kirjataan tutkijalääkäreiksi, mutta veloitetta ei ole. Soveltuvat potilaat arvioi potilaiden saapuessa ensiarviohoitaja. Potilaan rekrytoi tutkijalääkäri tai mahdollisesti tutkimushoitaja, jos tällaiseen saadaan rahoitusta. Tällä hetkellä rekrytoinnin tulisi täysin hoitamaan jokaisen sairaalan nimetty tutkijalääkäri. Informaatio- ja suostumuslomake jaetaan potilaille edellä kuvatusti. Tutkimuksessa suoritettavat verenpaineen ja happisaturaation mittauksiin voi osallistua potilaan vastaava hoitajakin kuten hän osallistuisi normaalissa työssäänkin eli esim. tulovitaalielintoimintojen määrittäminen. Toistuvat mittaukset sen sijaan hoitaa tutkimushenkilökunta. Mittauksiin käytetään sairaalan välineistöä niin, että ylimääräiset mittaukset eivät häiritse muiden potilaiden hoitamista.

## TUTKIMUKSEEN OSALLISTUVALLE HENKILÖKUNNALLE ANNETTAVAT OHJEET

Katso liite 2.

## TUTKIMUSREKISTERIN PITÄJÄN VELVOLLISUUDET, TIETOJEN LUOTTAMUKSELLISUUS, TIETOSUOJA/TIETOTURVA.

Tutkimusrekisterin pitäjä on Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirin sairaalat ja rekisteristä vastaa HUS:n johtajaylilääkäri. Yhteyshenkilö on tutkimuksen vastuushenkilö ja päätutkija LT Anna Meuronen.

Varsinainen potilaat yksilöivä henkilörekisteri on vain paperimuodossa ja säilytetään kansiossa lukitussa kaapissa Hyvinkään sairaalassa. Samassa kaapissa säilytetään sokkouttamisen purkuavain. Henkilötietoja ei tarvita enää analysointi vaiheessa, ainoastaan palautteen tai muun tiedonannon lähettämisessä potilaille heidän näin toivoessaan ja tarvittaessa mahdollisesti puuttuvien tietojen tarkastamista varten potilastietojärjestelmästä sekä valvovien viranomaisten tarkistuksia varten. Tiedot säilytetään viisi vuotta viimeisen julkaisun tai väitöskirjassa osajulkaisuna käyttämisen jälkeen samassa paikassa. Ne hävitetään muun tietosuojajätteen mukana sairaalan protokollan mukaan. Hävittämisestä vastaa johtava tutkija. Tietoja ei luovuteta muille, kuin tutkimukseen osallistuville tutkijoille, kenet on erikseen nimetty. Rekisteriselosteen liiteosassa (llite 3) tiedot tarkemmin yksilöitynä.

## Viitteet

1. Aaltonen P. Ketamiinia suoneen ja fentanylä nenään - kivun ensihoitoa 2010-luvulla. *SIC!* 2015;**4/2015**:24-27.
2. Bailey AM, Baum RA, Horn K, Lewis T, Morizio K, Schultz A, et al. Review of intranasally administered medications for use in the emergency department. *J Emerg Med* 2017 in press.
3. Murphy A, O'Sullivan R, Wakai A, Grant TS, Barrett MJ, Cronin J, et al. Intranasal fentanyl for the management of acute pain in children. *The Cochrane Library* 2014.
4. Rech MA, Barbas B, Chaney W, Greenhalgh E, Turck C. When to pick the nose: Out-of-hospital and emergency department intranasal administration of medications. *Ann Emerg Med*.
5. Yeaman F, Meek R, Egerton-Warburton D, Rosengarten P, Graudins A. Sub-dissociative-dose intranasal ketamine for moderate to severe pain in adult emergency department patients. *Emergency Medicine Australasia* 2014;**26**:237-242.
6. Shimonovich S, Gigi R, Shapira A, Sarig-Meth T, Nadav D, Rozenek M, et al. Intranasal ketamine for acute traumatic pain in the emergency department: A prospective, randomized clinical trial of efficacy and safety. *BMC Emergency Medicine* 2016;**16**:43.
7. Pourmand A, Mazer-Amirshahi M, Royall C, Alhawas R, Shesser R. Low dose ketamine use in the emergency department, a new direction in pain management. *Am J Emerg Med* 2017 in press.
8. Andolfatto G, Willman E, Joo D, Miller P, Wong W, Koehn M, et al. Intranasal ketamine for analgesia in the emergency department: A prospective observational series; ketamina intranasal para la analgesia en el servicio de urgencias: Una serie observacional prospectiva. *Acad Emerg Med* 2013;**20**:1050-1054.
9. Reynolds SL, Studnek JR, Bryant K, VanderHave K, Grossman E, Moore CG, et al. Study protocol of a randomised controlled trial of intranasal ketamine compared with intranasal fentanyl for analgesia in

children with suspected, isolated extremity fractures in the paediatric emergency department. *BMJ Open* 2016;**6**:e012190.

10. Graudins A, Meek R, Egerton-Warburton D, Oakley E, Seith R. The PICHFORK (pain in children fentanyl or ketamine) trial: A randomized controlled trial comparing intranasal ketamine and fentanyl for the relief of moderate to severe pain in children with limb injuries. *Ann Emerg Med* 2015;**65**:248-254.e1.

11. Peltoniemi MA, Hagelberg NM, Olkkola KT, Saari TI. Ketamine: A review of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics in anesthesia and pain therapy. *Clin Pharmacokinet* 2016;**55**:1059-1077.

12. Nemeth M, Jacobsen N, Bantel C, Fieler M, Sumpelmann R, Eich C. Intranasal analgesia and sedation in pediatric emergency care-A prospective observational study on the implementation of an institutional protocol in a tertiary children's hospital. *Pediatr Emerg Care* 2017 epub ahead of print.

13. Fathi M, Moezzi M, Abbasi S, Farsi D, Zare MA, Hafezimoghadam P. Ultrasound-guided hematoma block in distal radial fracture reduction: A randomised clinical trial. *Emerg Med J* 2015;**32**:474-477.

14. Pierik JG, IJzerman MJ, Gaakeer MI, Vollenbroek-Hutten MM, van Vugt AB, Doggen CJ. Incidence and prognostic factors of chronic pain after isolated musculoskeletal extremity injury. *Eur J Pain* 2016;**20**:711-722.

15. Pons T, Shipton EA, Williman J, Mulder RT. Potential risk factors for the onset of complex regional pain syndrome type 1: A systematic literature review. *Anesthesiology Research and Practice* 2014;**2015**:ID 956539.