

Schmerztherapie - auch im ersten Lebensjahr

Dr. med. Natascha Kammerbauer

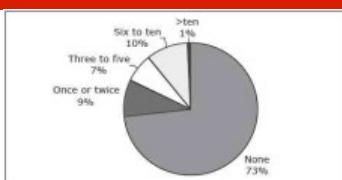
Abt. f. Anästhesie und Intensivmedizin
Chefarztin: Dr. med. Karin Becke
Cnops'che Kinderklinik
Klinik Hallerwiese
Nürnberg




Hallerwiese
Anästhesie over sport

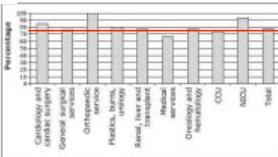
Herausforderung?

Häufigkeit der Analgetikagabe



Häufigkeit	Prozent
None	73%
Once or twice	9%
Three or five	7%
Six to ten	10%
>ten	1%

Taylor E et al. Pain in hospitalized children, Pain Res Manage 2008, Vol 13 No 1



Ärzte Zeitung, 19.10.2010 05:00

Schmerz bei Neugeborenen hinterlässt langfristig Spuren

Wenden Frühgeborene schmerzhafte Maßnahmen ausgesetzt, beeinflusst dies dauerhaft die Schmerzverarbeitung.

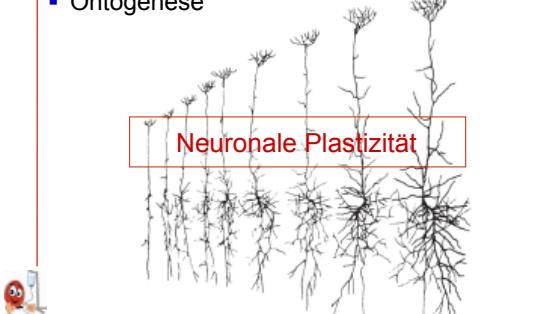
MANNHEIM (ebi) Schmerzhafe medizinische Prozeduren bei Frühgeborenen können die Schmerzempfindlichkeit bis ins Jugendalter beeinflussen. Das hat eine Studie von Dr. Johanna Hohmeister aus der Arbeitsgruppe Prof. Dr. Christiane Herrmann am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim und der Universität Gießen ergeben.



Bei einem frühen medizinischen Procedere ab 400g, braucht gleichzeitig auch Frühgeborene eine adäquate Schmerztherapie. (© Payen / Imagine)

Grundlagen

- Ontogenese



Latasch L, Freye E. Schmerz und Opiode bei Neugeborenen und Säuglingen. Anaesthetist 2002; 51: 272-284.
(nach Rothman und Westfall 1981)

Opiodrezeptoren

- Unterschiedliche Entwicklung der Opioid-Rezeptoren
 - funktionelle μ -/ κ -Rezeptoren ab der 17. SSW
 - relevante Rezeptorbindung am 1. Lebenstag
 - 40% der Rezeptoren vorhanden
 - [GABAergic/cholinergic Rezeptoren 25%/10%]
 - δ -Rezeptoren
 - bei Geburt niedrig
 - rascher Anstieg 1.-3. Lebenswoche
- Unterschiedliche Entwicklung in ZNS-Arealen (Schmerzverarbeitung)
 - Früh: Pons, Medulla oblongata, Hypothalamus
 - Spät: Cortex
 - unterschiedliche Ansprechbarkeit
 - erst Atemdepression, dann Analgesie
- Analgesie: Interaktion/Verhältnis κ -/ μ -/ δ -Rezeptoren

Latasch L, Freye E. Schmerz und Opiode bei Neugeborenen und Säuglingen. Anaesthetist 2002; 51: 272-284.

Schmerzgedächtnis

- neurobiologische Besonderheiten des Schmerzsystems
 - nozizeptive Bahnen ausgebildet
 - antinozizeptive deszendierende Bahnen reduziert
- Frühgeborene: neuronale Hyperinnervation
 - rezeptive Felder größer als bei Erwachsenen
 - ungebremste Impulseleitung ins ZNS
 - „immediate early genes“ → Umbauvorgänge
 - Erniedrigung der Schmerzschwelle
 - Überschüssiges Abwehrverhalten, Agitation
 - „Stressantwort“ mit Hypermetabolismus, vermehrtem O₂-Verbrauch, Verminderung des cerebralen Blutflusses

Latasch L, Freye E. Schmerz und Opiode bei Neugeborenen und Säuglingen. Anaesthetist 2002; 51: 272-284.

Pharmakokinetik bei Neugeborenen	
<p>Säuglinge</p> <ul style="list-style-type: none"> großes Verteilungsvolumen <ul style="list-style-type: none"> längere Eliminationshalbwertszeit Kumulation verminderte hepatische Enzymaktivität <ul style="list-style-type: none"> verminderte Metabolisierung verlängerte Clearance unreife Blut-Hirn-Schranke <ul style="list-style-type: none"> erleichterte Passage des freien Wirkstoffs FG: Verstärkung der Nebenwirkung, ggf. Hypoventilation vor Analgesie 	<p>Pharmakokinetik</p> <ul style="list-style-type: none"> Neugeborene, Säuglinge < 6 M. <ul style="list-style-type: none"> normale bis hohe initiale Konzentration Verlängerung der Halbwertszeit <ul style="list-style-type: none"> → Dosis titration → Anpassung der Repetitionsdosen an analgetischen Effekt Säuglinge > 6 M., Kleinkinder <ul style="list-style-type: none"> erhöhte Eliminationsrate verkürzter Effekt <ul style="list-style-type: none"> → Verkürzung Dosisintervall 

Ursachen der Unterversorgung																	
<ul style="list-style-type: none"> unzureichende Schmerzerfassung Angst vor einer Opioidtherapie Dosierungsunsicherheiten Unkenntnis der Physiologie/Pharmakokinetik unzureichende Überwachungsmöglichkeiten fehlende Strukturen „off label use“ 	<p>Schmerzmessung bei Säuglingen</p> <ul style="list-style-type: none"> Kindliche Unbehagens- und Schmerzskala nach Büttner <table border="1"> <tr> <td>Weinen:</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Gesichtsausdruck:</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Rumpfhaltung:</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Beinhaltung:</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Motorische Unruhe:</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Nicht vorhanden</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Mäßig</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Ruhelos</td> <td>2</td> </tr> </table>    <div style="border: 1px solid red; padding: 2px; text-align: center;"> ≥ 4 : Handlungsbedarf! </div> 	Weinen:		Gesichtsausdruck:		Rumpfhaltung:		Beinhaltung:		Motorische Unruhe:		Nicht vorhanden	0	Mäßig	1	Ruhelos	2
Weinen:																	
Gesichtsausdruck:																	
Rumpfhaltung:																	
Beinhaltung:																	
Motorische Unruhe:																	
Nicht vorhanden	0																
Mäßig	1																
Ruhelos	2																

Standardisierte, maßnahmende Schmerztherapie	
<p>Schmerztherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> Nicht-medikamentöse Verfahren Lokal-/Regionalanästhesie Nicht-Opiode Opiode Co-Analgetika  	<p>Nicht-medikamentöse Verfahren</p> <ul style="list-style-type: none"> Anwesenheit von Bezugspersonen ruhige Atmosphäre orale Glucosegabe Ablenkungsstrategien Stillen, nicht-nutritives Saugen Lagerung, physikalische Maßnahmen <ul style="list-style-type: none"> Facilitated Tucking Swaddling <div style="border: 1px solid red; padding: 2px; text-align: center;"> Schmerzreduktion um 15 -30% </div> <p><small>Holsti L et al. Considerations for using Sucrose to reduce procedural pain in preterm infants. Pediatrics 2010;125:1040-1047</small></p>

Nicht-Opioidanalgetika

- Paracetamol
 - schwach analgetisch, antipyretisch, nicht entzündungshemmend
 - antihyperalgetische Wirkung
 - kein Einfluss auf Blutgerinnung, GI-Nebenwirkungen
 - Zulassung ab 1. Lebensmonat
 - geringe therapeutische Breite (Lebertoxizität)
 - fragl. Wirkaufhebung durch gleichzeitige 5HT3-Antagonisten
- Ass. (Dosenempfehlung für Kinder und Jugendliche): 

Dosenempfehlung für Kinder und Jugendliche			
Alter	Intervalldosis (mg/kg KG)	Erhaltungsdosis (mg/kg KG)	Dosisintervall (h)
0-10kg	20	15	12
10-20kg	20	15	8
20-30kg	20	15	8
30-40kg	20	15	8
40-50kg	20	15	8
50-60kg	20	15	8
60-70kg	20	15	8
70-80kg	20	15	8
80-90kg	20	15	8
90-100kg	20	15	8
100-110kg	20	15	8
110-120kg	20	15	8
120-130kg	20	15	8
130-140kg	20	15	8
140-150kg	20	15	8
150-160kg	20	15	8
160-170kg	20	15	8
170-180kg	20	15	8
180-190kg	20	15	8
190-200kg	20	15	8
200-210kg	20	15	8
210-220kg	20	15	8
220-230kg	20	15	8
230-240kg	20	15	8
240-250kg	20	15	8
250-260kg	20	15	8
260-270kg	20	15	8
270-280kg	20	15	8
280-290kg	20	15	8
290-300kg	20	15	8
300-310kg	20	15	8
310-320kg	20	15	8
320-330kg	20	15	8
330-340kg	20	15	8
340-350kg	20	15	8
350-360kg	20	15	8
360-370kg	20	15	8
370-380kg	20	15	8
380-390kg	20	15	8
390-400kg	20	15	8
400-410kg	20	15	8
410-420kg	20	15	8
420-430kg	20	15	8
430-440kg	20	15	8
440-450kg	20	15	8
450-460kg	20	15	8
460-470kg	20	15	8
470-480kg	20	15	8
480-490kg	20	15	8
490-500kg	20	15	8
500-510kg	20	15	8
510-520kg	20	15	8
520-530kg	20	15	8
530-540kg	20	15	8
540-550kg	20	15	8
550-560kg	20	15	8
560-570kg	20	15	8
570-580kg	20	15	8
580-590kg	20	15	8
590-600kg	20	15	8
600-610kg	20	15	8
610-620kg	20	15	8
620-630kg	20	15	8
630-640kg	20	15	8
640-650kg	20	15	8
650-660kg	20	15	8
660-670kg	20	15	8
670-680kg	20	15	8
680-690kg	20	15	8
690-700kg	20	15	8
700-710kg	20	15	8
710-720kg	20	15	8
720-730kg	20	15	8
730-740kg	20	15	8
740-750kg	20	15	8
750-760kg	20	15	8
760-770kg	20	15	8
770-780kg	20	15	8
780-790kg	20	15	8
790-800kg	20	15	8
800-810kg	20	15	8
810-820kg	20	15	8
820-830kg	20	15	8
830-840kg	20	15	8
840-850kg	20	15	8
850-860kg	20	15	8
860-870kg	20	15	8
870-880kg	20	15	8
880-890kg	20	15	8
890-900kg	20	15	8
900-910kg	20	15	8
910-920kg	20	15	8
920-930kg	20	15	8
930-940kg	20	15	8
940-950kg	20	15	8
950-960kg	20	15	8
960-970kg	20	15	8
970-980kg	20	15	8
980-990kg	20	15	8
990-1000kg	20	15	8

Kammerbauer N, Becke K Akutschmerztherapie im Kindesalter, Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2014;45:244-250

Nicht-Opioidanalgetika

- Novamin/Metamizol
 - mittel bis stark analgetisch, antipyretisch, spasmolytisch, nicht entzündungshemmend
 - Zulassung ab 3. Lebensmonat
 - große therapeutische Breite
 - keine i.v.-Gabe wg. Hypotoniegefahr (→ KI, kont. Gabe)
 - Agranulozytoserisiko gering (<4 Fälle/1Mio. Behandlunstage)
- Cafer-Pivalchlorion

Dosisempfehlung Nicht-Opioidanalgetika					
Medikament	Applikation	Alter/Gr. Gewichtsgrenze	Intervalldosis (mg/kg KG)	Dosisintervall (h)	Tagesschichtdosis (mg/kg KG/d)
Metamizol	p. o. (1 Tropfen = 25 mg, Tablette)	> 1 Monat	10-20	6	> 80
	rektal	> 1 Monat	10-20	6	> max. 5g
	intravenös	> 1 Monat	10-20	6	> max. 5g

Kammerbauer N, Becke K Akutschmerztherapie im Kindesalter, Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2014;45:244-250

Nicht-Opioidanalgetika

- Ibuprofen
 - mittelstark wirksam, antipyretisch, antiinflammatorisch
 - Zulassung ab 3. Lebensmonat
 - hohe Akzeptanz bei Eltern
 - Einfluss auf Thrombozytenfunktion durch COX-Inhibition → keine Risikoerhöhung für postoperative Blutungen
 - Gefahr der Nierenschädigung bei ausgeprägter Dehydratation
 - GI-Nebenwirkungen möglich, bei kurzfristiger Anwendung unwahrscheinlich
 - geringes Allergierisiko
- Ass. (Dosenempfehlung für Kinder und Jugendliche): 

Dosenempfehlung Nicht-Opioidanalgetika					
Medikament	Applikation	Alter/Gr. Gewichtsgrenze	Intervalldosis (mg/kg KG)	Dosisintervall (h)	Tagesschichtdosis (mg/kg KG/d)
Metamizol	p. o. (1 Tropfen = 25 mg, Tablette)	> 1 Monat	10-20	6	> 80
	rektal	> 1 Monat	10-20	6	> max. 3g
	intravenös	> 1 Monat	10-20	6	> max. 3g

Kammerbauer N, Becke K Akutschmerztherapie im Kindesalter, Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2014;45:244-250

Paracetamol versus NSAR

ANNOUNCEMENTS / VERBANDSMITTEILUNGEN | 1

DGAInfo

Aus dem Wiss. Arbeitskreis Kinderanästhesie

Paracetamol für die perioperative Schmerztherapie im Kindesalter – Ende einer Ära?

Stellungnahme des Wissenschaftlichen Arbeitskreises

J. Guest, J. Straub, M. Jühr und Karin Becke

Paracetamol nicht ausreichen und hat kaum Kontrollwirkung. Paracetamol nicht ausreichen und hat kaum Kontrollwirkung. Es wird empfohlen, dass für die perioperative Schmerztherapie im Kindesalter eine Kombination aus einem wirksamen Substanz aus der Gruppe der NSAR zur Verwendung. Ob die Paracetamoltherapie einer der Patienten ist, ob die Entfernung einer der Patienten beginnen, ist ebenfalls eine wichtige Rolle zu spielen. Es ist zu empfehlen, dass die Anwendung von Paracetamol in der perioperativen Schmerztherapie wird die Erhöhung an Arzneimitteln verhindern und gegebenenfalls die Handlungsempfehlung zur perioperativen Schmerztherapie im Kindesalter aktualisieren.

Elia N et al. Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Eur J Pediatr 2006;165(4):229-39

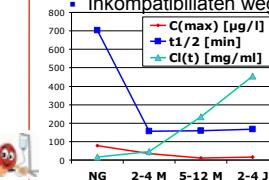
Opiode

- Tramadol
 - schwaches Opioid mit serotonerger und noradrenerger Wirkung für mittelstarke Schmerzen
 - häufig Übelkeit/Erbrechen bei Bolusgabe
 - Kombination mit Novamin sinnvoll
 - kontraindiziert bei erhöhter Krampfneigung
 - individuelle Wirksamkeit durch genetische Polymorphismen
- Substanz: 

Substanz	Dosisierung	Dosisintervall Wirkdauer THD
Tramadol	p. o.: 0,1 mg/kg KG alle 4h i.v.: 0,5-1 mg/kg KG als Kurzinfusion kontinuierlich: 0,25 mg/kg KG/h PCA-Bolus: 0,5-1 mg/kg KG Wirkdauer 4h (unverändert)	max. 6 mg/kg/d

Kammerbauer N, Becke K Akutschmerztherapie im Kindesalter, Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2014;45:244-250

Opiode

- Piritramid
 - starkes Opiod → Überwachung der Vitalparameter erforderlich
 - schnellerer Wirkeintritt als Morphin (1-3Min.)
 - nur parenterale Gabe
 - Inkompatibilitäten wegen saurem pH-Wert
- Graph: 
- Table: 
- Müller C et al. Pharmacokinetics of Piritramide in newborns, infants and young children in intensive care units. Eur J Pediatr 2006;165(4):229-39

© B. Landsleitner

Opiode

- Remifentanil
 - μ -Agonist mit kurzer kontextsensitiver Halbwertszeit (3-5 Min)
 - Bradykarde möglich, Thoraxrigidität bei Bolusgabe
 - geeignet für schmerzhafte Eingriffe mit frühzeitiger Extubation **0-2 Monate**
 - bei FG/NG Einsparung von Inhalativa, Sedativa
 - Hyperalgesie/Opioidtoleranz dosisabhängig
 - Basisanalgesie für post-operative Phase sichern

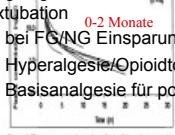


Figure 1: Plasma concentrations of remifentanil in patients aged 0-2 months

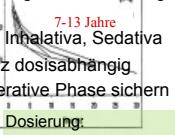


Figure 2: Plasma concentrations of remifentanil in patients aged 7-13 years

Dosierung:

- Bolus: 1 μ g/kg über 1 Min.
- kontinuierlich: 0,1-0,5 μ g/kg Min

Konzentration 20 μ g/ml

Coanalgetika

- Clonidin
 - alpha-2-Agonist
 - Wirkung an afferenten Nervenendigungen, Rückenmark, ZNS
 - verbessert und verlängert Analgesie
 - vermindert Opioidbedarf
 - lindert Symptome des Opioidentzugs
 - Clearance bei Neonaten, jungen Säuglingen dtl. reduziert
 - Bradykarde, Hypotension und Sedierung als Nebenwirkung



Figure 3: Clonidine disposition in children

Dosierung:

- 1-2 μ g/kg (NW \uparrow > 3 μ g/kg)
- i.v., oral, rektal, regional
- kontinuierlich: 1-3 μ g/kg

Ross AK et al. Pharmacokinetics of Remifentanil in anesthetized pediatric patients undergoing elective surgery or diagnostic procedures. *Anesth Analg* 2001;93:1393-1401.

Potts A et al. Clonidine disposition in children; a population analysis. *Pediatric Anesthesia* 2007; 17: 924-933

Coanalgetika

- S-Ketamin
 - NMDA-Antagonist, schwacher δ -Agonist
 - verbessert Analgesie und senkt Analgetikabedarf (bei Abwesenheit von Opioiden)
 - vermindert Opioidtoleranz und zentrale Sensibilisierung
 - Reserveanalgetikum bei schwer zu behandelnden nozizeptiven Schmerzen
 - gute klinische Erfolge bei Verbrennungspatienten
 - Hypersalivation limitierend bei HNO-Eingriffen



Figure 4: Multimodal analgesia in children

Dosierung:

- 0,5-1 (-2)mg/kg i.v., oral, rektal
- kontinuierlich: 50-200 μ g/kg/h

Coanalgetika

- Dexamethason
 - analgetisch, antiinflammatorisch
 - senkt Rate an PONV
 - bei ATE Senkung der Gesamt morbidität
 - KI bei un behandelte Leukämie wegen Tumorlyse und Nierenversagen



Figure 5: Effect of dexamethasone on postoperative pain control

Dosierung:

- 150 μ g/kg i.v.
- Max:4mg

Yater M. Multimodal analgesia in children. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27:851-857

Hong J-Y et al. Effect of dexamethasone in combination with caudal analgesia on postoperative pain control in day-case paediatric orchidopexy. *Br J Anaesthesia* 2015 (4); 506-510

Zusammenfassung

- Schmerzempfinden ab Geburt
- Besonderheiten
 - Physiologie
 - Pharmakologie
 - Schmerzmessung
 - Überwachung
- Kombination aus nicht-medikamentösen und pharmakologischen Therapiebeausten
- bedarfsadaptierte Therapie zur Prophylaxe von Sensibilisierungsprozessen
- Multimodales Konzept aus
 - Nicht-Opioiden
 - Opioiden
 - Coanalgetika

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit



natascha.kammerbauer@diakonieneuendettelsau.de