

## Schmerztherapie - auch im ersten Lebensjahr

Dr. med. Natascha Kammerbauer

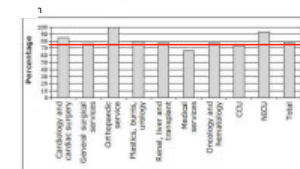
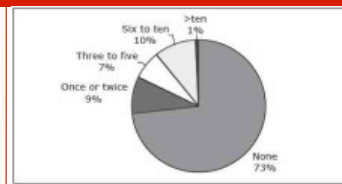
Abt. f. Anästhesie und Intensivmedizin  
Chefarztin: Dr. med. Karin Becke

Cnopf'sche Kinderklinik  
Klinik Hallerwiese

Nürnberg



## Herausforderung?



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

Werden Frühgeborene schmerzhaften Reizen ausgesetzt, beeinflusst dies dauerhaft die Schmerzverarbeitung.

MANNHEIM (ab). Schmerzhaftes medizinische Prozeduren bei Frühgeborenen können die Schmerzempfindlichkeit bis ins Jugendalter beeinflussen. Das hat eine Studie von Dr. Johanna Vollmer aus der Arbeitsgruppe Prof. Dr. Christiane Nie-mann am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim und der Universität Gießen ergeben.

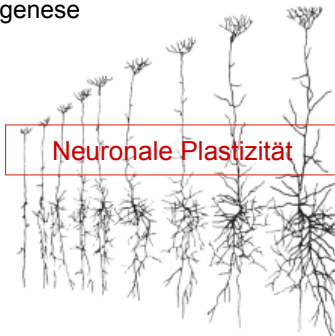


Bei anstrengenden medizinischen Prozeduren klagen, brauchen gerade auch Frühgeborene eine adäquate Schmerztherapie.  
© Pöschel / image

## Grundlagen

### Ontogenese

Neuronale Plastizität



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

## Opioidrezeptoren

- Unterschiedliche Entwicklung der Opioid-Rezeptoren
  - funktionelle  $\mu$ -/ $\kappa$ -Rezeptoren ab der 17. SSW
    - relevante Rezeptorbindung am 1. Lebenstag
    - 40% der Rezeptoren vorhanden
    - [GABAerge/cholinerge Rezeptoren 25%/10%]
  - $\delta$ -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  $\kappa$ -/ $\mu$ -/ $\delta$ -Rezeptoren

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

## Schmerzgedächtnis

- neurobiologische Besonderheiten des Schmerzsystems
  - nozizeptive Bahnen ausgebildet
  - antinozizeptive descendierende Bahnen reduziert
- Frühgeborene: neuronale Hyperinnervation
  - rezeptive Felder größer als bei Erwachsenen
  - ungebremte Impulsleitung ins ZNS
  - „immediate early genes“ → Umbauvorgänge
  - Erniedrigung der Schmerzschwelle
  - Überschießendes Abwehrverhalten, Agitation
  - „Stressantwort“ mit Hypermetabolismus, vermehrtem  $O_2$ -Verbrauch, Verminderung des cerebralen Blutflusses

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

### Pharmakokinetik bei Neugeborenen/Säuglingen

- großes Verteilungsvolumen
  - längere Eliminationshalbwertszeit
  - Kumulation
- verminderte hepatische Enzymaktivität
  - verminderte Metabolisierung
  - verlängerte Clearance
- unreife Blut-Hirn-Schranke
  - erleichterte Passage des freien Wirkstoffs
- FG: Verstärkung der Nebenwirkung, ggf. Hypoventilation vor Analgesie

### Pharmakokinetik

- Neugeborene, Säuglinge < 6 M.
  - normale bis hohe initiale Konzentration
  - Verlängerung der Halbwertszeit
    - Dosistitration
    - Anpassung der Repetitionsdosen an analgetischen Effekt
- Säuglinge > 6 M., Kleinkinder
  - erhöhte Eliminationsrate
  - verkürzter Effekt
    - Verkürzung Dosisintervall

### Ursachen der Unterversorgung

- unzureichende Schmerzerfassung
- Angst vor einer Opioidtherapie
- Dosierungsunsicherheiten
- Unkenntnis der Physiologie/Pharmakokinetik
- unzureichende Überwachungsmöglichkeiten
- fehlende Strukturen
- „off label use“

### Schmerzmessung bei Säuglingen

- Kindliche Unbehagens- und Schmerzskala nach Büttner

Weinen:	
Gesichtsausdruck:	
Rumpfhaltung:	
Beinhaltung:	
Motorische Unruhe:	
Nicht vorhanden	0
Mäßig	1
Ruhelos	2

**≥ 4 : Handlungsbedarf!**

### Standardisierte, multimodale Schmerztherapie

- Nicht-medikamentöse Verfahren
- Lokal-/Regionalanästhesie
- Nicht-Opioide
- Opioide
- Co-Analgetika



### Nicht-medikamentöse Verfahren

- Anwesenheit von Bezugspersonen
- ruhige Atmosphäre
- orale Glucosegabe
- Ablenkungsstrategien
- Stillen, nicht-nutritives Saugen
- Lagerung, physikalische Maßnahmen
  - Facilitated Tucking
  - Swaddling

**Schmerzreduktion um 15 -30%**

Holsti L et al. Considerations for using Sucrose to reduce procedural pain in preterm infants, Pediatrics 2010;125:1042-1047

## Nicht-Opioidanalgetika

- Paracetamol
  - schwach analgetisch, antipyretisch, nicht entzündungshemmend
  - antihyperalgetische Wirkung
  - kein Einfluss auf Blutgerinnung, GI-Nebenwirkungen
  - Zulassung ab 1. Lebensstag
  - geringe therapeutische Breite (Lebertoxizität)
  - fragl. Wirkaufhebung durch gleichzeitige 5HT3-Antagonisten
- Assessment mit Hilfe von Asthma, Dissozialität und Kry

Alter	Einzel-dosis (mg/kg KG)	Erhaltungsdosis (mg/kg KG)	Dosierungsintervall (h)	Tageshöchst-dosis (mg/kg KG/d)
Neugeborene	20	15	12	40
Neugeborene	20	15	8	40
Neugeborene	20	20	6	100 (max. 4 g/d)
Neugeborene	10-15	7,5	6	30
Neugeborene	15	15	6	40 (max. 4 g/d)

Kammerbauer N, Becke K Akutschmerztherapie im Kindesalter, Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2014;19:244-252

## 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/1 Mio. Behandlungstage)
- Cave: Pulverallergien

Medikament	Applikation	Alter-/Gewichtsgrenze	Einzel-dosis (mg/kg KG)	Dosisintervall (h)	Tageshöchst-dosis (mg/kg KG/d)
Metamizol	p.o. (1 Tropfen = 25mg Tabletten)	> 3 Monate	10-20	6	> 80 > max. 5g > max. 5g
	rektal				
	i.v.				

Kammerbauer N, Becke K Akutschmerztherapie im Kindesalter, Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2014;19:244-252

## 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

Medikament	Applikation	Alter-/Gewichtsgrenze	Einzel-dosis (mg/kg KG)	Dosisintervall (h)	Tageshöchst-dosis (mg/kg KG/d)
Metamizol	p.o. (1 Tropfen = 25mg Tabletten)	> 3 Monate	10-20	6	> 80 > max. 5g > max. 5g
Ibuprofen	p.o. (Zut. 200mg, 40mg Tabletten)	> 3 Monate	10	6	> 40 > max. 2,5g
	rektal				
	i.v.				

Kammerbauer N, Becke K Akutschmerztherapie im Kindesalter, Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2014;19:244-252

## Paracetamol versus NSAR

ANNOUNCEMENTS / VERBANDSMITTEILUNGEN 1 1

### DGAInfo

Aus dem Wiss. Arbeitskreis Kinderanästhesie

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

Stellungnahme des Wissenschaftlichen Arbeitskreises  
J. Giese, J. Strauß, M. Jähr und Karin Becke

Schlussfolgerungen  
Paracetamol wird analgetisch und hat kaum Kontraindikationen. Trotzdem sollte sein Einsatz sehr gut begründet werden, denn für die perioperative Schmerztherapie stehen für die meisten Patienten wirksamere Substanzen aus der Gruppe der NSAR zur Verfügung.  
Ob die Paracetamolanalgesie einer der Faktoren ist, die die Schmerztherapie von Kindern begünstigen, ist heute Gegenstand der wissenschaftlichen, aber zunehmend auch der öffentlichen Diskussion. Analgetika sollen daher mit dieser Thematik verknüpft sein. Der Wissenschaftliche Arbeitskreis Kinderanästhesie wird die Entwicklung aufmerksamer verfolgen und gegebenenfalls die Handlungsempfehlung zur perioperativen Schmerztherapie in Kindanästhesie aktualisieren.

Ella 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?

## Opioide

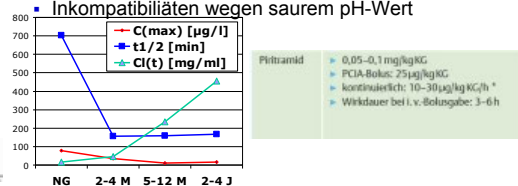
- Tramadol
  - schwach Opioid mit serotonerger und noradrenerger Wirkung für mittelstarke Schmerzen
  - häufig Übelkeit/Erbrechen bei Bolusgabe
  - Kombination mit Novamin sinnvoll
  - kontraindiziert bei erhöhter Krampfneigung
  - individuelle Wirksamkeit durch genetische Polymorphismen

Substanz	Dosierung Dosisintervall / Wirkdauer / THD
Tramadol	p.o.: 1 mg/kg KG alle 4 h 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 4 h (unretardiert) max. 6 mg/kg KG/d

Kammerbauer N, Becke K Akutschmerztherapie im Kindesalter, Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2014;19:244-252

## Opioide

- Piritramid
  - starkes Opiod → Überwachung der Vitalparameter erforderlich
  - schnellerer Wirkeintritt als Morphin (1-3Min.)
  - nur parenterale Gabe
  - Inkompatibilitäten wegen saurem pH-Wert

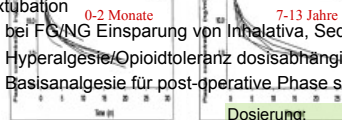


Müller C et al. Pharmacokinetics of Piritramide in newborns, infants and young children in intensive care units. Eur J Pediatr 2006;165(4):229-39

## Opioide

### Remifentanyl

- $\mu$ -Agonist mit kurzer kontextsensitiver Halbwertszeit (3-5 Min)
- Bradycardie möglich, Thoraxrigidität bei Bolusgabe
- geeignet für schmerzhafte Eingriffe mit frühzeitiger Extubation
- bei FGS/NG Einsparung von Inhalativa, Sedativa
- Hyperalgesie/Opioidtoleranz dosisabhängig
- Basisanalgesie für post-operative Phase sichern



Dosierung:  
- Bolus: 1  $\mu$ g/kg über 1 Min.  
- kontinuierlich: 0,1-0,5  $\mu$ g/kg/Min  
Konzentration 20  $\mu$ g/ml

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

## 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
- Bradycardie, Hypotension und Sedierung als Nebenwirkung

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

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

## Coanalgetika

### S-Ketamin

- NMDA-Antagonist, schwacher  $\delta$ -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

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

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

## Coanalgetika

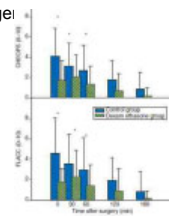
### Dexamethason

- analgetisch, antiinflammatorisch
- senkt Rate an PONV
- bei ATE Senkung der Gesamtmorbidität
- KI bei unbehandelter Leukämie wegen Tumorlyse und Nierenversagen

Dosierung:  
- 150  $\mu$ g/kg i.v.  
- Max: 4mg

Table 2 Postoperative rescue analgesics expressed as proportion (%) or mean (s.d.). \*P<0.01; †P=0.012

	Control group (n=38)	Dexamethasone group (n=38)
Rescue fentanyl at PACU	15/39 (38.5%)	3/38* (7.9%)
Rescue oxycodone after discharge	25/28 (89.3%)	9/35† (25.7%)
Rescue fentanyl+oral oxycodone	11/39 (28.2%)	3/38† (7.9%)
Time to first oxycodone (min)	430 (205)	648† (148)



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 105 (4): 506-510

## Zusammenfassung

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

## Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit



natascha.kammerbauer@diakonieneuendettelsau.de