

UNIVERSITÄT LEIPZIG

Medizinische Fakultät

Universitätsschulmedizin
Leipzig

Volatile Anästhetika und/oder Opioide zur Säuglingsanästhesie – eine Kontroverse?

Claudia Philippi-Höhne
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie
Universitätsklinikum Leipzig



UNIVERSITÄT LEIPZIG

Medizinische Fakultät

Universitätsschulmedizin
Leipzig

Themen des Vortrags

- **Pharmakologischer Hintergrund Opioide**
- klinisch relevante Vor- und Nachteile
- Ursachen für die Diskussion/ Alternativen

UNIVERSITÄT LEIPZIG

Medizinische Fakultät

Universitätsschulmedizin
Leipzig

Nozizeptives System

Reifung

- Motoneurone in Rückenmark
- synaptische Verbindungen zu Interneuronen
- Neurone der Lamina I und II und nozizeptive Verbindungen
- in der 1. postnatalen Woche Synapsen zwischen afferenten Neuronen und Interneuronen und hemmende Interneurone (Schaltstelle für Schmerzverstärkung und -dämpfung)

Latasch und Freye, Anästhesist 51; 272-84, 2002

UNIVERSITÄT LEIPZIG

Medizinische Fakultät

Universitätsschulmedizin
Leipzig

Nozizeptives System

- sofortige ungedämpfte Weiterleitung niederschwelliger Reize (A β und A δ Fasern) zu nozizeptiven Neuronen im Hinterhorn
- Abnahme der Schmerzschwelle
- nozizeptive Reize werden verlängert und verstärkt

Folge: Hyperalgesie und Allodynie

- Vernetzung noch nicht vollständig ausgebildet
- Myelinisierung unreif

UNIVERSITÄT LEIPZIG

Medizinische Fakultät

Universitätsschulmedizin
Leipzig

Altersabhängige neuronale Vernetzung

Zunahme einiger neuronaler Parameter während der postnatalen Entwicklung menschlicher Neurone im Frontallhirn

Dentriten	Neugeborene	Säuglinge 6 Monate	Säuglinge 24 Monate	Erwachsen
Anzahl der Verzweigung (n)	3,1	15,6	16,7	40,8
Gesamtlänge (μ m)	203	2367	3259	6836

Altersabhängige neuronale Vernetzung

Ontogenese fusiformer Zellen des ZNS beim Menschen vom 2. Lebensjahr bis zum Erwachsenen

Opioidrezeptoren

Regionale Verteilung und Dichtezunahme [fmol/Feuchtgewicht] von Opioidbindstellen im ZNS von Ratten

Region	neonatal	erwachsen	Zunahme [%]
Parietaler Kortex	1	7,12	612
Hippocampus	1,4	10,73	725
Striatum	7,4	22,40	202
Thalamus	3,7	23,30	530
Hypothalamus	5,4	20,70	283
Pons-Medulla	3,9	10,50	269

nach Coyle und Pert Neuropharmacology 15; 555-60, 1976

Opioide

Opioidgabe löst häufig Bradykardie und Apnoe aus.
mögliche Ursache:

- relativ hohe Dichte der Rezeptoren in der Pons-Medulla Region

⇒ verantwortlich für kardio-respiratorische Regulationen

Hohe Opioiddosierungen nötig, um ausreichende Analgesie zu erzielen.
mögliche Ursache:

- relativ geringe Dichte der Rezeptoren im Hippocampus und Kortex

Latasch und Freye, Anästhesist 51; 272-84, 2002

Opioide

Früh- und Neugeborene:

- geringere Clearance
- größeres Verteilungsvolumen
- verlängerte Eliminationshalbwertszeit

Ursachen:

- verminderter hepatischer Blutfluss
- verminderter Proteingehalt
- geringer Enzymaktivität der Leber

Beispiel Alfentanil (Frühgeborene vs. Kleinkinder):

- Clearance: 2.2 ± 2.4 vs. 5.6 ± 2.2 ml/kg/min
- HWZ: 525 ± 305 vs. 60 ± 11 min

Davis et al. Dev Pharmacol Ther 13; 21-7, 1989

Altersabhängige Plasmaclearance für Morphin

Neugeborene/ Säuglinge n = 27

Einzeldosis: 0,1 mg/kg i.v. Bolus

Pokela ML et al., Dev Pharmacol Ther 20; 26-34, 1993

Morphin

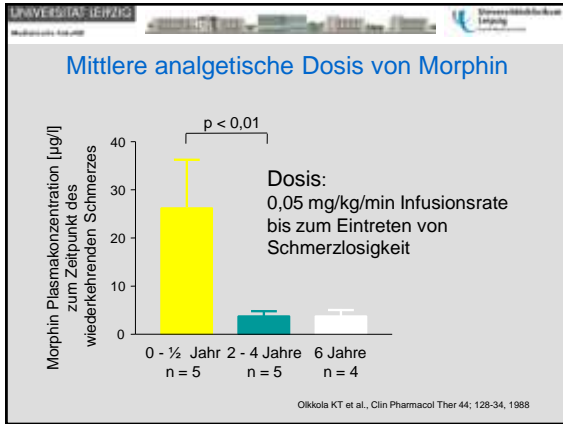
Angaben zur altersabhängigen Clearance abhängig vom pharmakologischen Modell

Morphinclearance (MW und SD/Range)

Gruppe	Cl	Cl, mother	Cl, allometry
	ml/kg/h	ml/kg/h	ml/kg/h
Neonate (n = 1 month)	3.5	6.39 (0.28)	6.8 (2.9)
Neonate (1 week to 2 months)	3.9	6.94 (0.28)	6.8 (2.9)
Infants (3-6 months)	4.2	7.28 (0.48)	7.2 (2.7)
Infants (6 months to 27 years)	7.2	7.7 (0.47)	7.6 (0.48)
Adults	7.8	7.7 (0.27)	7.7 (0.27)

Anderson und Meakin, Pediatr Anesth 12; 205-19, 2002.
Knibbe CAJ et al. Clin Pharmacokin 48; 371-85, 2009.

Reifung der Clearance in den ersten beiden Lebensmonaten



Fentanyl

Fentanylclearance (MW und SD)

	Height (kg)	CL (L/h/kg)	CL normalized (0.17 m ² /h)	CL observed (L/h/kg)
Neonate (< 1 month)	3.5	0.07 (0.16)	14.3 (2.0)	0.0 (0.0)
Infant (< 12 months)	9.9	1.08 (0.88)	18.4 (12.3)	41.1 (5.2)
Child (1-5 years)	17.5	0.49 (0.29)	17.6 (6.4)	24.1 (12.5)
Adult (18-29 years)	77	0.86 (0.18)	25.1 (4.2)	43.0 (7.3)

- Clearance bei reifen Neugeborenen ist 70-80% von Erwachsenen
- rascher Anstieg aufgrund der Reifung der Cytochrom P Enzyme
- geringere Apnoerate im Vergleich zu anderen Opioiden aufgrund des hohen Verteilungsvolumens

Johnson et al. Anesthesiol 61: A441, 1984.

- ### Remifentanyl
- ultrakurzwirksames Opioid
 - schneller Metabolismus aufgrund des Abbaus durch unspezifische Esterasen → Reife bei Geburt
 - je jünger, desto höher das Verteilungsvolumen
 - je jünger, desto höher die Clearance
 - aber: Halbwertszeit ist altersunabhängig im Gegensatz zu allen anderen Opioiden
- Ross et al. Anesth Analg 93: 1393-1401, 2001
Sammartino M et al. Pediatr Anesth 20: 246-55, 2010

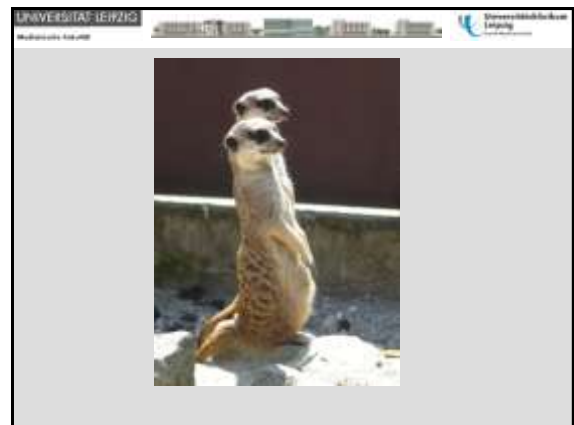
Remifentanyl

Group	0-2 yr	2 yr to 12 yr	12-18 yr	18-65 yr	65-99 yr
No patients	6	31	6	6	5
Excluded patients ¹	0	0	0	0	0
C ₅₀ (µg/kg)	26.2 ± 10.2 ²	25.4 ± 11.7 ²	24.9 ± 8.2	42.5 ± 11.7	25.0 ± 10.2
Range	19-42	19-38	28-47	31-66	22-46
Coefficient of Variation	62.3%	46.4%	33.8%	27.3%	39.8%
ED ₅₀ (µg/kg)	65.0 ± 14.7 ²	67.9 ± 8.9 ²	100.0 ± 19.3 ²	100.0 ± 10.4	103.2 ± 39.9
Range	39-100	58-82	110-126	110-166	100-200
Coefficient of Variation	22.8%	12.9%	19.3%	10.2%	38.7%
CL (L·min ⁻¹ ·kg ⁻¹)	9.0 ± 3.0 ²	12.1 ± 2.0 ²	16.0 ± 2.4	17.7 ± 2.5	17.2 ± 2.1
Range	6.7-13	10-13	15-19	16-22	12-22
Coefficient of Variation	33.3%	16.5%	15.0%	14.1%	12.2%
t _{1/2} (min)	14.9 ± 1.9	14.8 ± 1.9	16.9 ± 2.9	13.3 ± 1.8	12.7 ± 1.1
Range	2-6	2-6	2-6	2-7	2-5
Coefficient of Variation	12.8%	13.1%	16.8%	13.5%	8.7%

¹ C₅₀ < 10 µg/kg, maximum ED₅₀ < 100 µg/kg, ED₅₀ > 100 µg/kg, ED₅₀ < 10 µg/kg, ED₅₀ > 100 µg/kg, ED₅₀ < 10 µg/kg, ED₅₀ > 100 µg/kg.
² Data not always available for all groups.
Significantly different from other groups.

Ross et al. Anesth Analg 93: 1393-1401, 2001

- ### Remifentanyl
- Opioid-assoziierte Toleranz/ Hyperalgesie?
 - Klinisch u. a. bei Jugendlichen beschrieben¹
- Ergebnisse aus Tiermodellen²:
- Remifentanyl induziert rasche und anhaltende Stimulation am NMDA Rezeptor
 - Konzentrationsabhängige Ko-Stimulation µ-Opioid-, δ-Opioid und NMDA Rezeptoren
→ notwendig zur Toleranzentwicklung/ Hyperalgesie
- ¹ Engelhardt T et al. Anesth Analg 107: 1170-5, 2008
² Zhao M et al. Anesthesiol 109: 308-17, 2008



UNIVERSITÄT JERZIG
Medizinische Fakultät

Themen des Vortrags

- Pharmakologischer Hintergrund Opioide
- klinisch relevante Vor- und Nachteile**
- Ursachen für die Diskussion/ Alternativen

UNIVERSITÄT JERZIG
Medizinische Fakultät

Vorteile der Opioide

- Sichere Applikation
- Meist schneller Wirkungseintritt
- Suffiziente Stressreduktion bei Schmerzen
- Stressdämpfung bei der Intubation
- Potentiell Antagonisierung möglich
- Einsatz, wenn keine Regionalanästhesie möglich
- Repetitive Gabe postoperativ möglich

UNIVERSITÄT JERZIG
Medizinische Fakultät

Nachteile der Opioide

Nebenwirkungen:

- Pharmakologische „Unsicherheit“
- Apnoe, Bradykardie
- Übelkeit, Erbrechen ab Kleinkindalter
- Darmparalyse, Harnretention
- Juckreiz
- Muskel- Thoraxrigidität bei Bolusgabe
- Induktion einer opioidbedingten Hyperalgesie

UNIVERSITÄT JERZIG
Medizinische Fakultät

Themen des Vortrags

- Pharmakologischer Hintergrund Opioide
- klinisch relevante Vor- und Nachteile
- Ursachen für die Diskussion/ Alternativen**

UNIVERSITÄT JERZIG
Medizinische Fakultät

Ursachen für die Diskussion

Hauptrolle bei der perioperativen Schmerztherapie trotz:

- Erhöhter Krankenhausmorbidity
- Erhöhter Kosten
- Gegenspieler zum Fast-Track Konzept
- Erhöhter Rate an Nebenwirkungen
 - PONV
 - Sedierung
 - Schlafstörungen
 - Atemdepression

Kehlet H Anesthesiol 102; 1083-5, 2005

UNIVERSITÄT JERZIG
Medizinische Fakultät

Alternativen

- Regionalanästhesie
- Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAID)
- Cyclooxygenase-2 (COX 2) Inhibitoren
- Paracetamol
- Ketamin
- Gabapentin

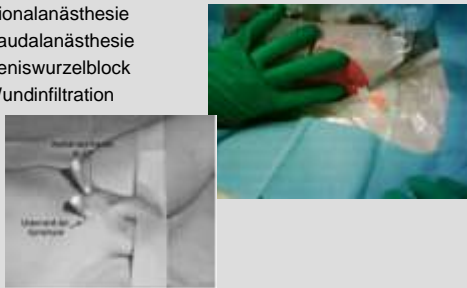
Bei Erwachsenen 20-50%er opioidsparender Effekt!

UNIVERSITÄT WÜRZBURG
Medizinische Fakultät

Alternativen

Regionalanästhesie

- Kaudalanästhesie
- Peniswurzelblock
- Wundinfiltration



aus Jähr, AINS, 41, 173-8, 2006

UNIVERSITÄT WÜRZBURG
Medizinische Fakultät

Alternativen

- Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAID)
 - ⇒ Ibuprofen p.o. ab 3. Monat, rektal ab 6 kg KG
 - ⇒ Diclofenac p.o. ab 10 kg KG, rektal ab 6. LJ, i.v. ab 18. LJ
- Cyclooxygenase-2 (COX 2) Inhibitoren
 - ⇒ keine Einsatz im Säuglingsalter
- Metamizol
 - ⇒ < 1. Lebensjahr kontraindiziert
- Ketamin
 - ⇒ Einsatz möglich, aber Apoptoserate bei Neugeborenen?
- Gabapentin
 - ⇒ keine Einsatz zur Schmerztherapie im Säuglingsalter

Prof. P. Reinhold, Herford, Vortrag, WAKKA Bonn 2010

UNIVERSITÄT WÜRZBURG
Medizinische Fakultät

Alternativen

- Paracetamol (i.v.)
 - ⇒ eingeschränkte Zulassung < 10 kg
 - ⇒ Tagesmaximaldosis beachten
 - ⇒ Kinder < 10 kg: 7,5 mg/kg KG, TMD 30 mg/kg KG
 - ⇒ Kinder > 10 kg: 15 mg/kg KG, TMD 60 mg/kg KG

Nachteile:

- geringe Effektivität
- Lebertoxizität, trotz propagierter Tagesmaximaldosen
- Einnahme im ersten Lebensjahr mit erhöhten Häufigkeit von Asthma bronchiale, Rhinokonjunktivitis oder Ekzemen assoziiert (Beasley et al. 2008)

Beasley R et al. Lancet 2008; 372: 1039-48

UNIVERSITÄT WÜRZBURG
Medizinische Fakultät

Zulassung Opiode (i.v.)

- Morphin
 - ⇒ eingeschränkte Zulassung < 1. Lebensjahr
- Fentanyl
 - ⇒ uneingeschränkt zugelassen
- Sufentanil
 - ⇒ uneingeschränkt zugelassen
- Alfentanil
 - ⇒ < 1. Lebensjahr kontraindiziert
- Remifentanil
 - ⇒ eingeschränkte Zulassung < 1. Lebensjahr
- Pirritramid
 - ⇒ eingeschränkte Zulassung < 1. Lebensjahr

Prof. P. Reinhold, Herford, Vortrag, WAKKA Bonn 2010

UNIVERSITÄT WÜRZBURG
Medizinische Fakultät

Zusammenfassung

- Nozizeption bereits bei Säuglingen vorhanden
- Pharmakokinetik und -dynamik schränken therapeutische Breite ein
- Vor- und Nachteile sind abzuwägen
- zurückhaltender Einsatz, wenn Regionalanästhesie
- wenig bis fehlende Alternativen, wenn RA nicht möglich

UNIVERSITÄT WÜRZBURG
Medizinische Fakultät

Opiode zur Säuglingsanästhesie –
keine Kontroverse,
wenn keine Alternativen möglich!

