

Anästhesie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie

11. Stuttgarter Kinderanästhesietage

Was ist gesichert in der Kinderanästhesie?

Dirk Huber Medizinische Hochschule Hannover

Anästhesie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie

Clonidin kann nur bei stationären Kindern eingesetzt werden ?!

Darf nicht bei ambulanten Kindern eingesetzt werden ?!

Dirk Huber Medizinische Hochschule Hannover

Hannover und Clonidin

Luebbe, N., Walz, R., Walz, K., Kiesel, C., & Bornscheuer, A. (1998). Clonidine prolongs fentanyl-induced ventilatory depression. *European journal of anaesthesiology*, 15(3), 292–296.

Medizinische Hochschule Hannover

Zusammenhänge

Klinische Wirksamkeit von Clonidin in Kombination mit Midazolam als Prämedikationsmittel bei Kleinkindern

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von Dirk Huber aus Bad Bellingen 2002

Dekan: Professor Dr. C. D. Clausen

- Berichterstatter: Professor Dr. F.-J. Kretz
- Berichterstatter: Professor Dr. K. Unertl

11.11.2012, 17.30 Uhr VfB Stuttgart - Hannover 96 Medizinische Hochschule Hannover

Evidenz?

Tabelle 6

Indikation	Dosierung in	Besonderheiten	Referenz	Stufe Evidenz-Typ
Prämedikation	3-5 µg/kg	oral 100 min vor rektal 30 min vor Narkosebeginn	29, 32-34, 37, 40	29 (IV), 32-34 (IB), 37 (IB)
Sedierung	2-4 µg/kg i.v.	keine	21, 61	21 (V/1)61 (IB)
Transkutanepiduralanästhesie	2-4 µg/kg i.v.	keine	34, 35, 37	34 (IB), 35 (IB), 37 (IB)
Koanalgetikum	2-4 µg/kg i.v.	keine	59, 75, 100	(IB), 75 (IB), 100 (IB) Empfehlung der Autoren (IV)
Analgosedierung	5-5.2 µg/kg/h	Erstzugsymptomatik nach abrupter Therapiebeendigung	62-84	62-84 (V)
Postoperatives Shivering	2-4 µg/kg i.v.	Verstärkung der analgetischen Wirkung von Opioiden möglich	51-59	51(a), 52 (IB), 53 (IB), 54 (IB), 55 (IB)
Postoperative Agitation und Unruhezustände	2-4 µg/kg i.v.	Verstärkung der analgetischen Wirkung von Opioiden möglich	49, 50	49 (IB), 50 (IB), 111 (IB)
Regionalanästhesie	2-4 µg/kg epidural oder lokal	keine	64-80	65 (IIa), 67 (III), 73, 75 (IB), 77(IIb), 79(IIb)

Evidenztabelle nach dem Deutschen Cochrane Zentrum (AHCPR Publication 1992, 92-0532-150-107)

Huber, D., & Kretz, F.-J. (2005). [Efficacy of clonidine in paediatric anaesthesia]. *Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie* - AINS, 40(10), 567–575. doi:10.1055/s-2005-870158

Medizinische Hochschule Hannover

Geschichte von Clonidin

- 1. Adrenoceptor-Agonist mit Spezifität zu α_2 -Rezeptoren
- Nasentropfen
- Hypotonie
- Sedierung
- Antihypertonikum 1968 (Barnett)

Medizinische Hochschule Hannover

Die α_2 -Rezeptoren

In vivo Functions of α_2 -Adrenergic Receptor Subtypes

α_2A
Analgesia
Sedation
Hypotension

α_2C
Behavioural
Inhibition

α_2B
Analgesic effect
of nitrous oxide

α_2B
Placenta development
Vasoconstriction
Angiogenesis

α_2A
Inhibition of
noradrenaline
and
adrenaline
release

α_2C

© Prof. Dr. Lutz Hein / Universität Freiburg Medizinische Hochschule
Homburg

Zentrale und spinale Wirkung

- Locus coeruleus => Sedierung, Schmerzempfindung
- Dorsolateralen Kerne der Medulla oblongata => Blutdruck
- Nervus vagus => Salivation, Herzfrequenz
- Hinterhorn des Rückenmarks => Schmerzempfindung
- Primär sensorische Neurone => Schmerzempfindung

Medizinische Hochschule
Homburg

Pharmakokinetik

Molekulargewicht	230
Oktanol: H ₂ O	114:1
Ionisierungsgrad	72%
Bioverfügbarkeit:	Bis zu 95% rektal, oral 65-90%
renale Elimination	62% ± 11%
Verteilungsvolumen:	2,1 ± 0,4 L
Plasmahalbwertszeit:	12 ± 7h

Medizinische Hochschule
Homburg

Pharmakodynamik

Wirkung:

- Imidazolinstruktur ermöglicht ausgeprägte Lipophilie
- ausgezeichnete Penetration der Bluthirnschranke
- Hohe Membrangängigkeit

Wirkort:

- Clonidin ist ein partieller α_2 - Agonist mit einer bevorzugten Rezeptoraffinität an α_2 - Rezeptoren (Rezeptoraffinität α_2 : α_1 / 200:1)
- Imidazolinrezeptoragonist

Medizinische Hochschule
Homburg

Metabolisierung

- unverändert renal (50-60%)
- Pharmakologisch inaktives p-Hydroxy-Clonidin (40-50%)

Medizinische Hochschule
Homburg

Pharmakokinetik bei Kindern

i.v. Gabe	Lönnqvist Kinder 13-78 Monaten 10-20 kg	Frisk-Holmberg et al. 1978 Br J Clin Pharmacol.	Davies et al. 1977 Clin Pharmacol Ther. 1977
Dosis in $\mu\text{g}/\text{kg}$	2,5	2,35	3,6
AUC (ng/ml min)	526 (93)	675 (80)	—
Distribution half-time (min)	11,8 (7,0) 8,9 (5,9-17,7)	2,6 (0,6)	10,8 (4,7)
Elimination half-time (h)	6,13 (4,60-7,63) 5,55 (4,60-7,63)	11,3 (1,8)	8,5 (0,9)
Vd (l/kg)	0,96 (0,43)	3,42 (0,40)	2,09 (0,19)
Total body clearance (ml/kg min)	4,85 (1,0)	3,48 (0,41)	3,05 (0,54)

Medizinische Hochschule
Homburg

Rektale Resorption

- ausgezeichnete Resorption (80-95%)
- Wirkungseintritt nach 20-30 min (rektal), höchste Plasmaspiegel nach ca. 50 min, Halbwertszeit 12,5 h, Bioverfügbarkeit 95%
- Prämedikationswirkung 30-60 min
- Dosierung bis 5 µg/kg

Bergendahl (2002)

M+H
Medizinische Hochschule
Hannover

Orale Prämedikation

4mcg/kg oral
Kindern 3-10 J
Adenotonsillektomie

Time (h)

Figure 1 Individual plasma concentration time data from all patients participating in the study. Plasma concentration of clonidine that has been estimated as satisfactory for preoperative sedation in children (0.3 ng·ml⁻¹) (24) is indicated by the dotted line.

Larsson, P., Nordlander, A., Bergendahl, H. T. G., Lönnqvist, P.-A., Eksborg, S., ALMENRADER, N., & Anderson, B. J. (2010). Oral bioavailability of clonidine in children. *Pediatric Anesthesia*, 21(3), 335-340.

M+H
Medizinische Hochschule
Hannover

Epidurale Pharmakodynamik

Epidurale Dosis bei Erwachsenen	Konz. ven. Blut ng/ml	Tmax (min)	Eliminations-halbwertszeit T _{1/2β} (h)	Liquorkonz. ng/ml
2 µg/kg venös	0,82-0,95 (40-68min)	68 ± 83	20 ± 6 (h)	
3 µg/kg liquor		30 ± 12	1.1 ± 0,1 (h)	203 (30 min)

modifiziert nach Eisenach et al. *Anesthesiology* 1996: 85 655-674

n=8 11,5 Kg 1,5 Jahre	C _{max} ven. Blut ng/ml	Eliminations-halbwertszeit (min)	Time to absorb 95%	AUC (ng min/ml)
2 µg/kg	0,62 0,52-0,71	396 min 221-535	1,65 h 0,88-4,70	423 334-535

modifiziert nach Ivani et al. *Acta Anesthesiol* 1998: 42 306-311

M+H
Medizinische Hochschule
Hannover

Indikation

- Prämedikation
- Narkosesupplementierung
- postoperatives Shivering
- Behandlung von Agitationen
- Unterstützung von Analgosedierungen
- Supplementierung von Regionalanästhesien
- Koanalgetikum

Huber, D., & Kretz, F.-J. (2005). [Efficacy of clonidine in paediatric anaesthesia]. *Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie - AINS*, 40(10), 567-575.

M+H
Medizinische Hochschule
Hannover

Was spricht gegen Clonidin bei ambulanten Patienten ???

M+H
Medizinische Hochschule
Hannover

Welche Probleme erwarten wir !

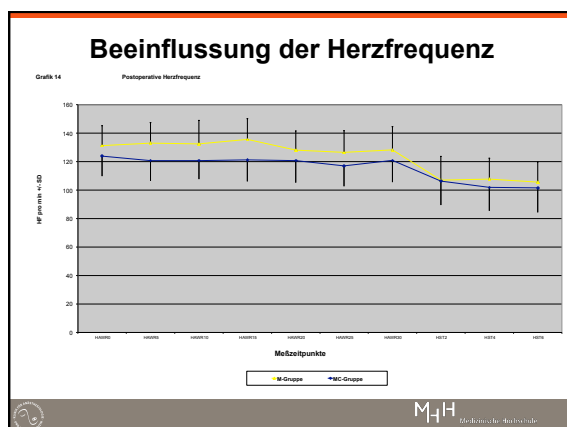
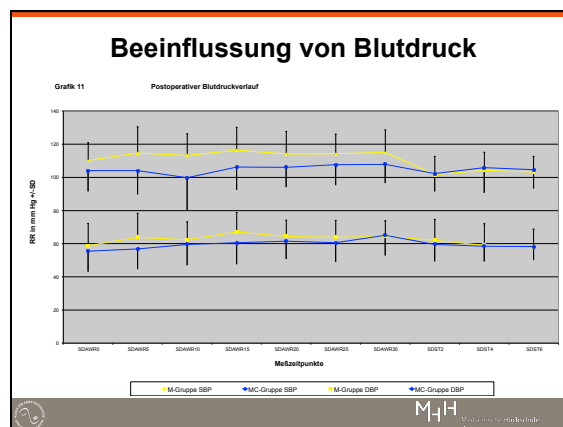
- Hypotonie
- Bradykardie
- Atemprobleme
- Toxizität
- Sedierung

M+H
Medizinische Hochschule
Hannover

Prämedikationsstudie

- 30 Kinder (ASA I-II) im Alter von 3 – 6 Jahren
- M-Gruppe 0,8 mg/kg Midazolam und 0,02 mg/kg Atropin rektal
- MC-Gruppe 3 µg/kg Clonidin, 0,4 mg/kg Midazolam und 0,02 mg/kg Atropin rektal 30 min vor Narkoseeinleitung
- Inhalationsnarkose
- Definierte postoperative Analgesie

Dissertation Huber 2002



Auswirkungen auf die Atmung

Luebke, N., Walz, R., Walz, K., Kiesel, C., & Bornscheuer, A. (1998). Clonidine prolongs fentanyl-induced ventilatory depression. *European journal of anaesthesiology*, 15(3), 292–296.

Galante D. Preoperative apnea in a preterm infant after caudal block with ropivacaine and clonidine. *Paediatr Anaesth*. 2005 Aug;15(8):708-9.

Hussain AS, Siddiqui MS, Hamdard F, Mayhew JF. Postoperative apnoea in an ex-premature infant: is it only related to clonidine? *Paediatr Anaesth*. 2003 Oct;13(8):741; author reply 741-2.

Problem Atemwegobstruktion

Table 2. Ventilatory Variables in the Two Groups

	Time													
	Before	15 Min	30 Min	45 Min	60 Min	75 Min	90 Min	105 Min	120 Min	135 Min	150 Min	165 Min	180 Min	
V_E (liters)														
Clonidine	8.4 ± 3.5	4.3 ± 2.3*	5.5 ± 1.9*	6.2 ± 2.6*	6.9 ± 2.3*	6.9 ± 1.9*	6.3 ± 2.9*	5.7 ± 2.3*	5.3 ± 1.9*	5.2 ± 1.8*	5.2 ± 1.8*	5.7 ± 2.5	4.7 ± 2.4	
Fluothel	8.4 ± 6.3	7.0 ± 3.1	7.8 ± 3.4	7.3 ± 3.2	7.0 ± 2.1	6.4 ± 1.3	6.5 ± 2.0*	6.9 ± 3.0	6.5 ± 3.0*	6.9 ± 0.9*	6.4 ± 1.8	7.2 ± 1.8	7.3 ± 2.1	
V_I (ml)														
Clonidine	505 ± 152	416 ± 106*	367 ± 127*	391 ± 105*	402 ± 129*	395 ± 74*	393 ± 139	371 ± 129*	371 ± 130*	362 ± 129*	376 ± 127*	365 ± 135	405 ± 136	
Fluothel	556 ± 166	431 ± 106*	441 ± 101	466 ± 108	422 ± 84	738 ± 94	409 ± 84*	422 ± 118	407 ± 106*	365 ± 30*	429 ± 156	465 ± 96	456 ± 103	
RI (min⁻¹)														
Clonidine	17 ± 4	15 ± 4*	15 ± 2*	16 ± 3	15 ± 3*	15 ± 4*	16 ± 2	15 ± 3*	14 ± 1*	14 ± 3*	14 ± 3*	14 ± 2*	16 ± 2	
Fluothel	16 ± 4	16 ± 3	17 ± 3	16 ± 4	17 ± 3	15 ± 3	15 ± 3	15 ± 3	16 ± 3	17 ± 3	16 ± 3	16 ± 3	16 ± 2	
SpO₂ (%)														
Clonidine	97 ± 2	96 ± 1	97 ± 1	97 ± 1	97 ± 1	97 ± 1	97 ± 1	97 ± 1	97 ± 1	97 ± 1	97 ± 1	97 ± 1	98 ± 2	
Fluothel	97 ± 2	97 ± 1	98 ± 1	97 ± 1	97 ± 1	97 ± 1	97 ± 1	97 ± 1	98 ± 1	97 ± 1	98 ± 1	97 ± 1	98 ± 2	

V_E, minute ventilation; V_I, tidal volume; RI, respiratory rate; SpO₂, arterial oxygen saturation. Values are mean ± SD. *P < 0.05 vs baseline.

- In summary, clonidine produced sedation, decreases in heart rate and arterial blood pressure, and obstructive hypoxemia. These potential detrimental effects of clonidine on respiration should be taken into account when prescribing this drug for premedication.

Benhamou, D., Veillette, Y., Narchi, P., & Ecoffey, C. (1991). Ventilatory effects of premedication with clonidine. *Anesthesia and analgesia*, 73(6), 799–803.

Überdosierung

A 1000-fold overdose of clonidine caused by a compounding in a 5-year-old child with attention-deficit/hyperactivity disorder.

- Child, 17,5 kg, received 50 mg Clonidine
- Plasmaspiegel 64 ng/ml 17h after ingestion

Pediatrics 2001 Aug; 108(2):471-2

Verlängerung der AWR-Zeiten

Messergebnisse in: (Stunden:Minuten)

	STABW	STABW	MIN	MIN	MEDIAN	MEDIAN	MAX	MAX
Gruppen	M-Gruppe	MC-Gruppe	M-Gruppe	MC-Gruppe	M-Gruppe	MC-Gruppe	M-Gruppe	MC-Gruppe
OP-Dauer	0:06	0:06	0:07	0:10	0:16	0:17	0:33	0:26
Zieldauer bis zur Spontanatmung nach OP-Ende	0:04	0:04	0:03	0:04	0:11	0:09	0:21	0:23
Zieldauer nach Extubation bis zur Verlegung in den Aufwachraum	0:01	0:01	0:02	0:02	0:05	0:05	0:10	0:10
Zieldauer bis zur Verlegung in den Aufwachraum nach OP-Ende	0:04	0:04	0:06	0:07	0:14	0:12	0:24	0:23
Zieldauer von OP-Ende bis zur Verlegung auf die Normalstation	0:14	0:18	0:08	0:31	0:32	0:33	1:10	1:40

Eigene unveröffentlichte Daten

ADHS

Only, he takes three, six,
 three was three when you
 One day we sat here six
 What? He thought you're not,
 We had said not three six,
 To be better with, we had said
 One has three and six, three
 Six was six? In the other day
 Three six, three was three,
 There is in three six,
 Six is three three times
 Six has three three times,
 Six has three three times.

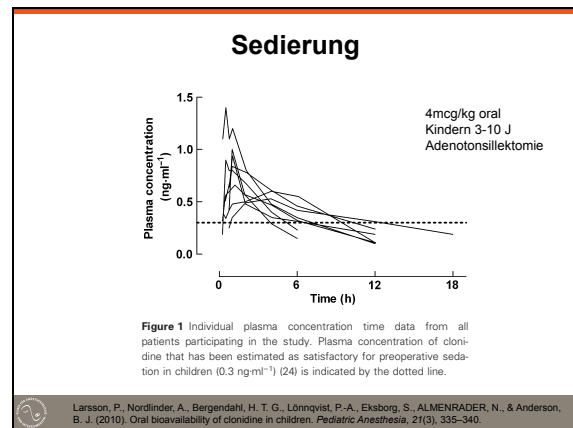
M+H Medizinische Hochschule Hannover

Tab. 1 HÄUFIGE STUDIEN ZU GUANFACIN XR UND CLONIDIN ER

Studien	Patientenzahl	Alter	Beobachtungsdauer	Dosis	Messinstrumente	Effektstärken	Häufige Nebenwirkungen
Guantafaciner							
Conner et al., 2010 [11]	217	6 bis 12	9 Wochen	1-4 mg/d	Conner's Parent Rating Scale (oppositional sub-scale), ADHD-RS-IV	0.59 CFRS; 0.50 ADOS	Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen
Biederman et al., 2008 [9]	345	6 bis 17	8 Wochen	2-3 oder 4 mg	ADHD-RS-IV, Clinical Global Impression of Improvement, Parent's Global Assessment, Conner's Parent Rating Scale-Revised, Conner's Teacher Rating Scale-Revised short form	0.64-0.86	Schlaflosigkeit, Fatigue
Sallie et al., 2009 [9]	324	6 bis 17	9 Wochen	1, 2, 3 oder 4 mg	Conner's Parent Rating Scale-Revised, ADHD-RS-IV, Parent Global Assessment	0.43-0.62	Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen
Langzeitstudien							
Sallie et al., 2009 [15]	259	6 bis 17	26 Monate	1, 2, 3 oder 4 mg	ADHD-RS-IV, Clinical Global Impression of Improvement, Parent's Global Assessment, Child Health Questionnaire-Parent Form 25, Conner's Parent Rating Scale-Revised	Signifikant gegen Placebo	Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, leicht obere Atemwege, Fatigue
Biederman et al., 2008 [12]	340	6 bis 17	24 Monate	2-4 mg	ADHD-RS-IV, Clinical Global Impression of Improvement, Parent's Global Assessment, Child Health Questionnaire-Parent Form 25	Signifikant gegen Placebo	Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Sedierung, Fatigue
ADD-on Therapie							
Spencer et al., 2009 [13]	75	6 bis 17	9 Wochen	1-4 mg/kg	ADHD-RS-IV, the Conner's Parent Rating Scale-Revised short form, Clinical Global Impression, Parent Global Assessment, Child Health Questionnaire-Parent Form	Signifikant gegen Gruppe ohne Guanfacin	Bauchschmerzen, Fatigue, Irritabilität, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit
Clonidine							
Jain et al., 2011 [8]	236	6 bis 17	8 Wochen	0.2 oder 0.4 zweimal täglich	ADHD-RS-IV, Conner's Parent Rating Scale-Revised, Clinical Global Impression of Severity, Clinical Global Impression of Improvement, Parent's Global Assessment	Signifikant gegen Placebo	Schlaflosigkeit, Sedierung, Fatigue
Kobits et al., 2011 [4]	198	6 bis 17	5 Wochen	0.2 oder 0.4 zweimal täglich	ADHD-RS-IV, Conner's Parent Rating Scale-Revised, Clinical Global Impression of Severity, Clinical Global Impression of Improvement, Parent's Global Assessment	Signifikant gegen Gruppe ohne Clonidin	Schlaflosigkeit, Fatigue

Clement, H.-W., & Schulz, E. (2011). α2-Agonisten und adrenerge Pharmaka bei ADHS. *Pharmazie in unserer Zeit*, 40(6), 503-509. doi:10.1002/pauz.201100447

M+H Medizinische Hochschule Hannover



Empfehlung

Der Einsatz von Clonidin als wirkungsverlängerndes Additiv zur Regionalanästhesie führt in vielen Fällen zu einer deutlich wahrnehmbaren und länger anhaltenden Sedierung. Solange die Kinder ausreichend trinken (melden sie sich selbst mit Durst?), spricht nichts gegen eine Entlassung nach Hause (mit „Spielplatzverbot“ für diesen Tag). **Sind sie aber so tief sediert, dass sie selbst nicht nach Trinken verlangen, muss die Entlassung in die Obhut der Eltern kritisch geprüft werden: zuverlässige Eltern können auch in diesem Fall eine sichere Nachsorge garantieren.**

Empfehlungen zur ambulanten Anästhesie bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern*
 Vom Wissenschaftlichen Arbeitskreis Kinderanästhesie

M+H Medizinische Hochschule Hannover

Was spricht für Clonidin ???

Table 2. Paediatric use of clonidine: advantages and disadvantages

Advantages	Possible advantages	Disadvantages
Preoperative sedation [24]	Postoperative sedation [33*]	Attenuation of heart rate response to atropine [12]
Reduction of anaesthetic requirements [27,28]	Sleep-like sedation [50]	Slow onset of action after oral and rectal routes [10,15,23]
Attenuation of haemodynamic response to tracheal intubation and surgical stimuli [34]	Satisfied parents [30*]	Prolonged postoperative sedation [33*]
Reduction of PONV [35,37,57]	Decreased incidence of shivering [33*,50]	Contraindications: hypovolemia, A-V block, prolonged P-R interval and spontaneous bradycardia [46]
Prolonged effect, if operation is delayed [33*]		Attenuation of hyperglycaemic response to surgical stress [48]
Reduced postoperative confusion after sevoflurane anaesthesia [38*,39,58]		
Postoperative analgesia [30-32,33*]		
No effect on respiration, does not potentiate opioid-induced respiratory depression [15,41,58]		
Multiple routes of administration [22-24,30,33*,59]		

A-V, atrioventricular; PONV, postoperative nausea and vomiting. *Reproduced by permission from *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* (2006; article in press).

Bergendahl, H., Lönnqvist, P. A., & Eksborg, S. (2005). Clonidine: an alternative to benzodiazepines for premedication in children. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 16(6), 608-613.

M+H Medizinische Hochschule Hannover

Dosierungsempfehlungen

- 4-5 µg/kg oral
- 2,5 µg/kg rektal
- 1,25 µg/kg i.v.
- 2-3 µg/kg epidural

Huber, D., & Kretz, F.-J. (2005). [Efficacy of clonidine in paediatric anaesthesia]. *Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS*, 40(10), 567–575. doi: 10.1055/s-2005-870158

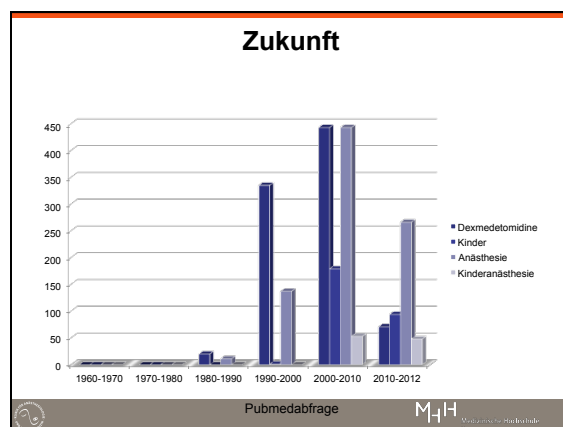
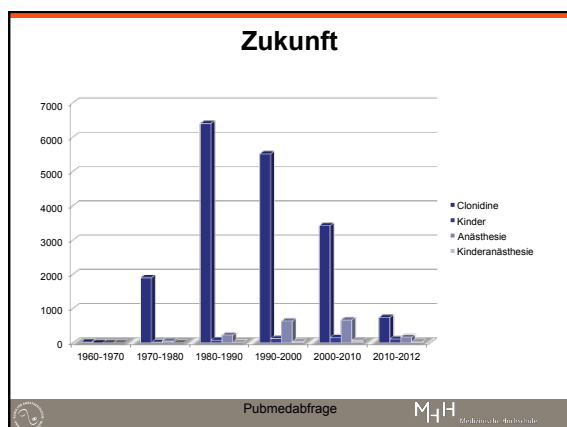
M+H Medizinische Hochschule Hannover

Fazit für ambulante Patienten

Für **gesunde** Kinder:

- Kinder > 6 Jahre:
 - keine Einschränkung
- Kinder 1-6 Jahre:
 - nach Risiko-Nutzen-Abwägung
 - keine Beschränkung durch die Literatur
 - keine Evidenz
- Kinder <1 Jahr und ambulante Narkose:
 - eher nicht !?

M+H Medizinische Hochschule Hannover



Zukunft

YUEN, V. M. Y. (2010). Dexmedetomidine: perioperative applications in children. *Pediatric Anesthesia*, 20(3), 256–264. doi:10.1111/j.1460-9592.2009.03207.x

M+H Medizinische Hochschule Hannover

Fragen ?

Diskutierst du noch oder überzeugst du schon?

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit !!!

Der Vortragende erklärt, dass keine Interessenskonflikte vorliegen.

M+H Medizinische Hochschule Hannover