

10. Symposium für Kinderanästhesie und Kindernotfallmedizin
29. - 30. November 2013, Congress Union Celle



**AUF
DER
BULT**

KINDER- UND
JUGEND-
KRANKENHAUS



Mein Zugang für alle (Not)-Fälle

Intranasal – das geht immer!



Marcus Nemeth

Abteilung Anästhesie, Kinderintensiv- und Notfallmedizin, Kinder- und Jugendkrankenhaus AUF DER BULT

E-mail: nemeth@hka.de





- Einführendes Szenario
- Grundlagen der intranasalen Applikation
- Indikationen präklinisch/klinisch
- Studienlage
- Fazit

Szenario 1

Präklinik

- Einsatz RTW/NEF
- **Tilla**, 1 Jahr
- Verbrühung mit heißem Tee
- ~7% Thorax/Abdomen
- Bei Ankunft NA: Weint laut, agitiert, starke Schmerzen
- ABCDE-Evaluation: Schmerz!
- Nach 1. erfolgloser Venenpunktion: Tilla schreit noch lauter
- Geeignete Klinik: 20 Minuten



Wie gehe ich vor???

Was würden Sie tun?

- PCM supp & schneller Transport?
- Weiter i.v. Zugang versuchen?
- Intraossärer Zugang?
- Intramuskulär?
- Rektale Gabe?
- Intranasal?



Akutschmerztherapie bei Kindern

- Das Schmerzmanagement bei Kindern ist oftmals nicht adäquat
- Opioide werden bei Erwachsenen mehr als doppelt so häufig eingesetzt
- Selbst in Kinderkrankenhäusern ist die Prävalenz moderat-starker Schmerz hoch (27%¹)
- Je jünger die Kinder, desto größer das Missverhältnis (v.a. < 2 Jahre²)

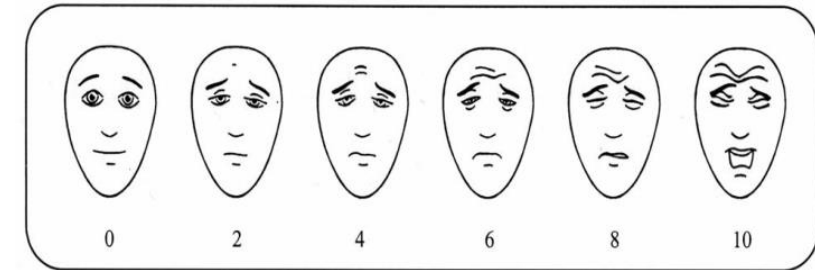
¹Groenewold, CB et al. Pediatric Anesthesia 2012

²Alexander, J. and Manno, M. Ann Emerg Med 2003

Stork, B. and K. Hofmann-Kiefer Anaesthesist 2009

Murphy, A. et al. Emerg Med J 2013

„Oligoanalgesie“



1. Schmerzen werden oft unterschätzt

- Schwierige Schmerzerhebung bei kleinen Kindern

2. Mangel an rascher und effektiver Applikationsform

- Schwierigkeiten bei Anlage eines venösen Zuganges
- Kurze Transportzeiten ins Krankenhaus

3. Ineffektives Schmerzmanagement

- Unsicherheit in der Dosisfindung und der Substanzauswahl
- Angst vor Opioid-induzierten NW (Atemdepression)

Murphy, A., et al. Emerg Med J. 2013

Russel, P. et al. Current Opinion Anesthesiol 2013

Bernhard, M. et al. Notfall Rettungsmed 2011

Stork, B. and K. Hofmann-Kiefer. Anaesthesist 2009

Die ideale Applikationsform

....sollte folgende Eigenschaften haben:

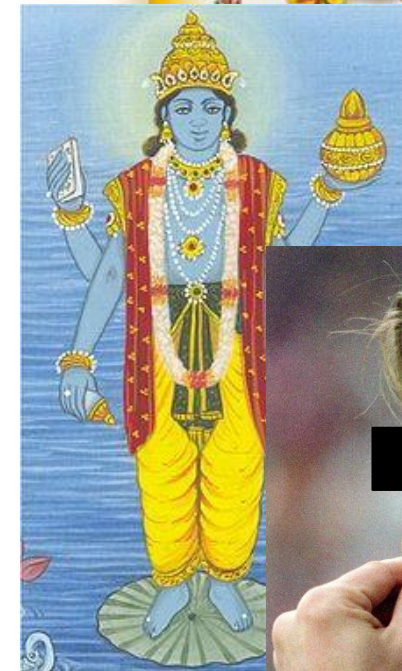
- Rascher Wirkungseintritt
- Schneller und effektiver therapeutischer Plasmaspiegel
- Gute Steuer- und Titrierbarkeit
- Leicht und schnell applizierbar
- Nicht-invasiv und schmerzlos
- Gutes Risikoprofil



Historie der nasalen Applikation

- Nasale Applikation seit Jahrhunderten bekannt
- Ayurveda [indisch: *Ayus* = Leben und *Veda* = Wissen]: Wiederherstellung von Balance und Harmonie. Die Nase ist die Tür zum Gehirn.
- Drogen
- Erste nasale Midazolamgaben seit 1988
- 2011 erster präklinischer Case-report über IN-Ketamin bei einem Kind mit Verbrennungen
- Nasale Gripeschutzimpfung

Wilton, N.C. Anesthesiology 1988
Yealy, D. et al. Am J Emerg Med 1992
Goldman, R.D. Current Drug Therapy 2006
Reid, C. et al. Emerg Med J 2011
Körper, A. Rettungsdienst 2013



Gripeschutz durch die Nase

Influenza-**Impfung** durch die Nase - ganz ohne Pieks: Das "Nasenspray" gibt es auch in Deutschland. Für wen es sinnvoll ist, wie es funktioniert, und welche Hoffnungen dahinter stecken, erklärt der STIKO-Vorsitzender Dr. Jan Leidel im Interview.



Das neue Influenza-Impfspray wird in die Nase gesprüht.

© AstraZeneca

Grundlagen

BMJ

BMJ 2012;345:e8311 doi: 10.1136/bmj.e8311 (Published 17 December 2012)

Page 1 of 6

RESEARCH

CHRISTMAS 2012: RESEARCH

Why Rudolph's nose is red: observational study

 OPEN ACCESS

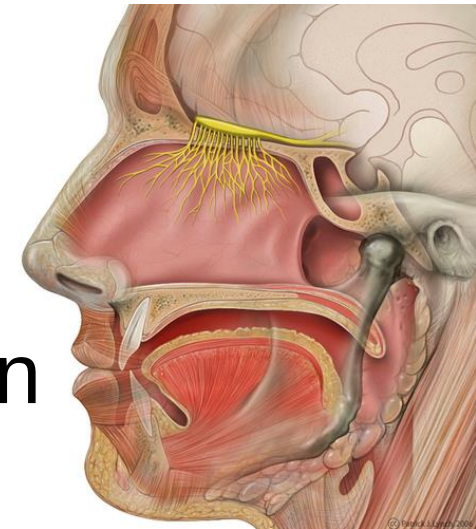
Can Ince *professor*¹, Anne-Marije van Kuijen *PhD candidate*², Dan M J Milstein *postdoctoral fellow*³, Koray Yürük *PhD candidate*³, Lars P Folkow *professor*⁴, Wytske J Fokken *professor*⁴, Arnoldus S Blix *professor*⁴

¹Department of Intensive Care Medicine, Erasmus Medical Center, Erasmus University Rotterdam, 's-Gravendijkwal 230, 3000 CA Rotterdam, Netherlands; ²Department of Otorhinolaryngology, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Netherlands; ³Department of Translational Physiology, Academic Medical Center, University of Amsterdam; ⁴Department of Arctic and Marine Biology, University of Tromsø, Norway

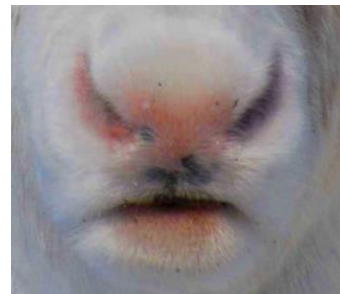


Anatomie

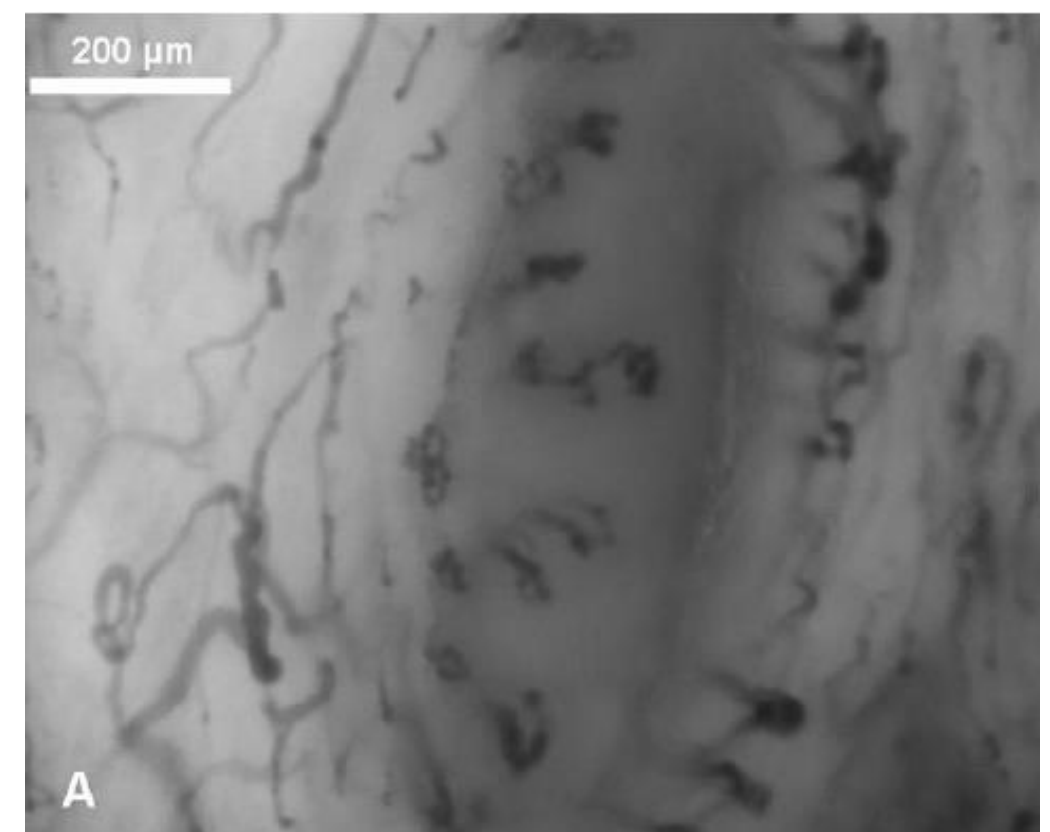
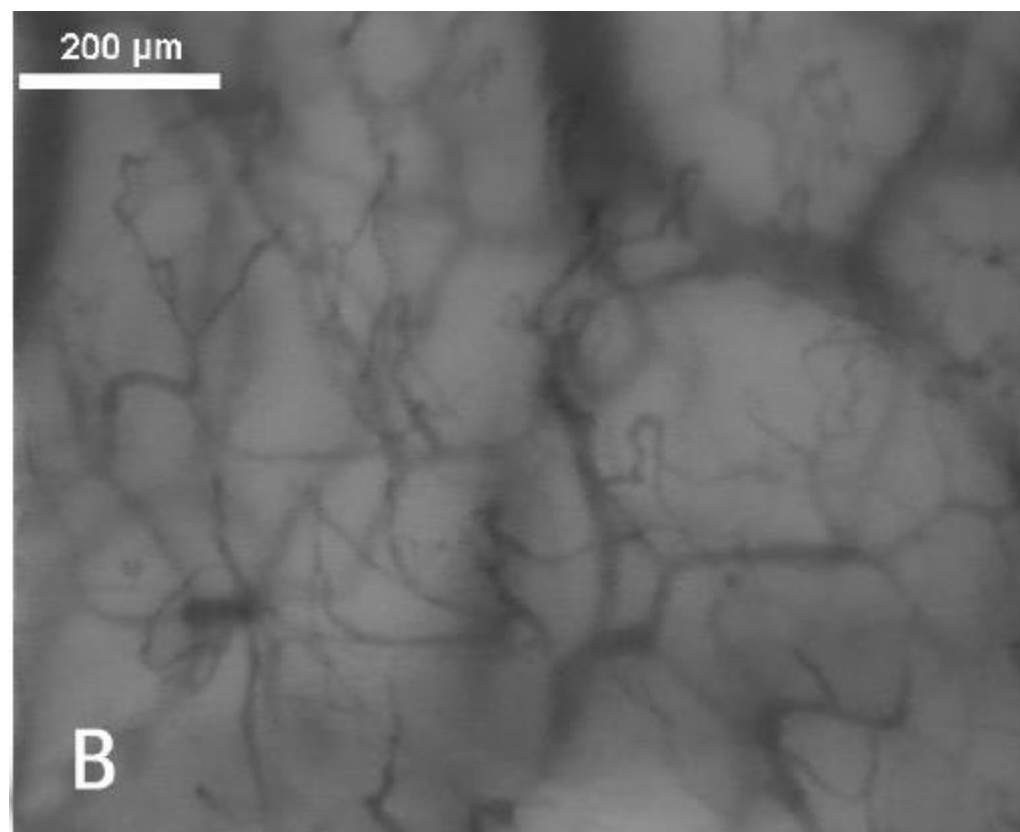
- Regio respiratoria (~130 cm²)
- Regio olfactoria (~10cm²) → direkte Liquorresorption



Rentier

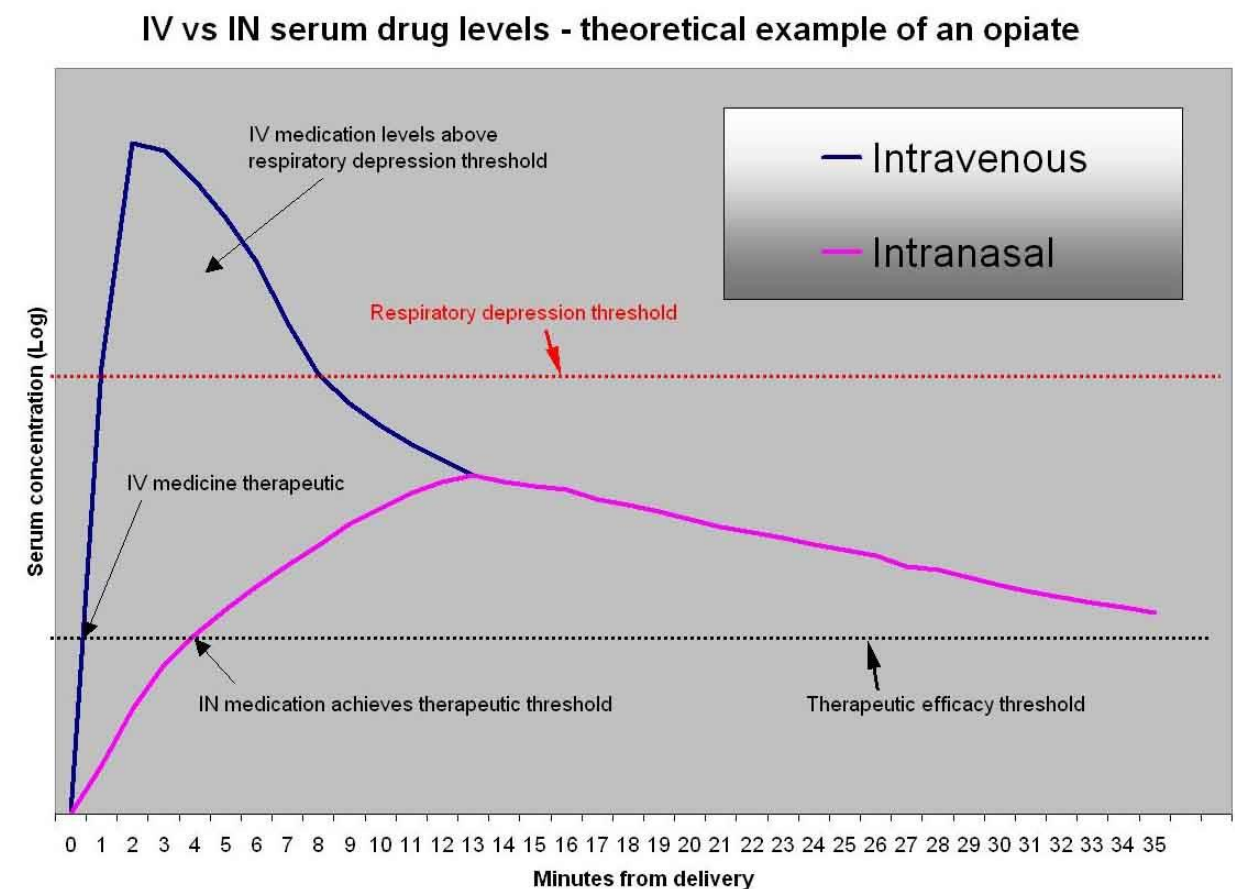


Mensch



Pharmakokinetik

- Schnelle Diffusion in die Blutbahn
- Rasche Anflutung im Liquor
- Kein first-pass-Metabolismus
- Bioverfügbarkeit besser als oral
- Interindividuelle Variabilität



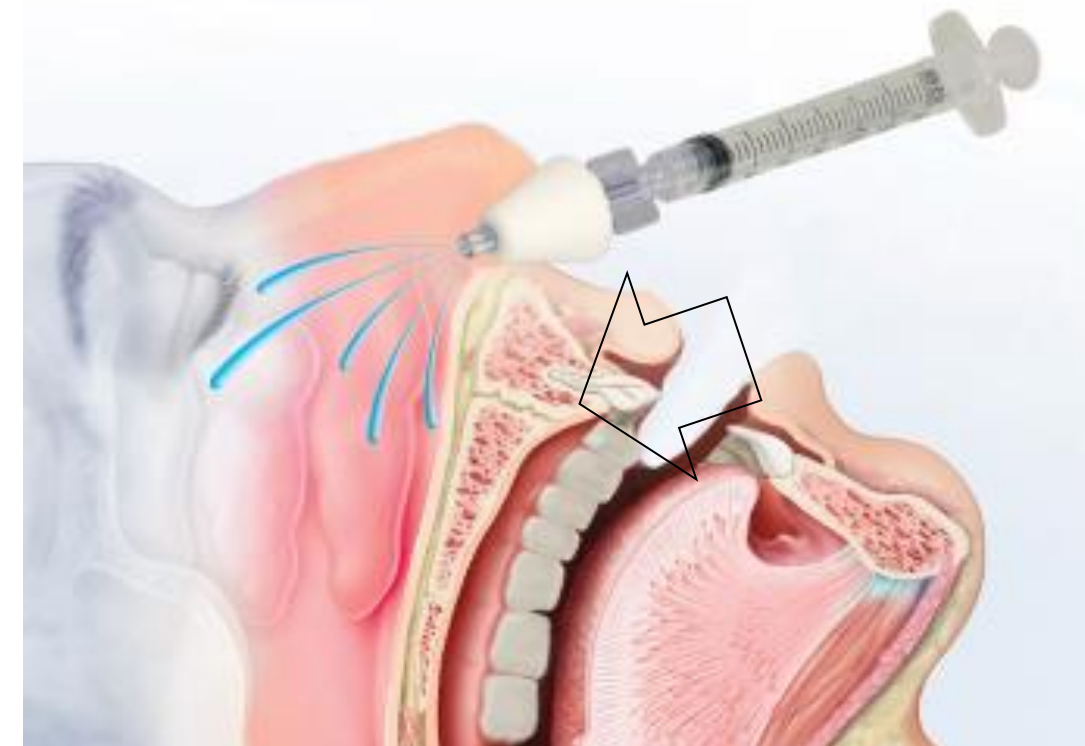
MAD[®] - wie funktioniert's

- Mikrozerstäuber führt zur Verneblung des Wirkstoffs in 30µm große Tröpfchen
- Resorption eines fein verteilten Wirkstofffilms über eine große Resorptionsfläche
- Gabe von niedrig-molekularen, lipophilen Medikamenten, z.B.
 - Opioide: Fentanyl, Sufentanil, Morphin, Diamorphin
 - (Es-) Ketamin
 - Midazolam,
 - Clonidin, Dexmedetomidin
 - Glukagon
 - Naloxon
 - Lidocain



Praktische Tipps

- Maximale Menge 1-1,5 (max. 2) ml/Nasenloch
- Bei größeren Mengen ggf. fraktionierte Gabe
- Höchste verfügbare Konzentration verwenden
- Auf beide Nasenlöcher verteilen
- Spritzen mit hohem Druck
- Richtung Schädelbasis



Indikationen - Präklinik

- Schmerztherapie
z.B. Verbrennungen, Trauma, akutes Abdomen, etc.
- Kindliche Krampfanfälle (Status epilepticus, prolongierter Fieberkrampf)
- Notfall-Sedierung
- Opiodintoxikation



SOP

ANÄSTHESIE, KINDERINTENSIV-
UND NOTFALLMEDIZIN



**AUF
DER
BULT**

KINDER- UND
JUGEND-
KRANKENHAUS

Interdisziplinäre SOP zur intranasalen Applikation von Notfallmedikamenten außerhalb des OP und der Intensivstation (*interne Pilotphase*)

NB: Während der internen Pilotphase erfolgt die intranasale Applikation der unten genannten Notfallmedikamente *ausschließlich durch einen Anästhesisten!*

Die intranasale Applikation dieser Notfallmedikamente ist eine sog. „*Off-label-Anwendung*“.

Midazolam	0,5 mg/kg zur Sedierung ¹	(0,1 ml/kg)
	Ampulle: 1 ml mit 5 mg <i>oder</i> 3 ml mit 15 mg	→ 5 mg/ml
Fentanyl	2,0 µg/kg zur Analgesie	(0,04 ml/kg)
	Ampulle: 2 ml mit 100 µg	→ 50 µg/ml
S-Ketamin	2,5- 4,0 mg/kg zur Analgosedierung	(0,16 ml/kg)
	Ampulle: 2 ml mit 50 mg!	→ 25 mg/ml!

Indikationen – Klinik

- Akutschmerztherapie
 - Traumata (Frakturen)
 - Verbrennungen
- Prozedurale Sedierung
 - Kleine chirurgische Eingriffe,
 - Verbandwechsel, Punktionen,
 - Radiologische Bildgebung
- Perioperativ
 - Sedierung, Anxiolyse, Analgesie



Szenario 2 - Klinik

- Pia, 5 Jahre
- Z.n. Adenotomie, Paracentese
- AWR-Schwester: „Pia ist nicht zu beruhigen!“



Szenario 2 - Klinik

- Venöser Zugang:
Liegt im Bett...



4 Minuten nach IN-Gabe von 2,5 mg/kg S-Ketamin

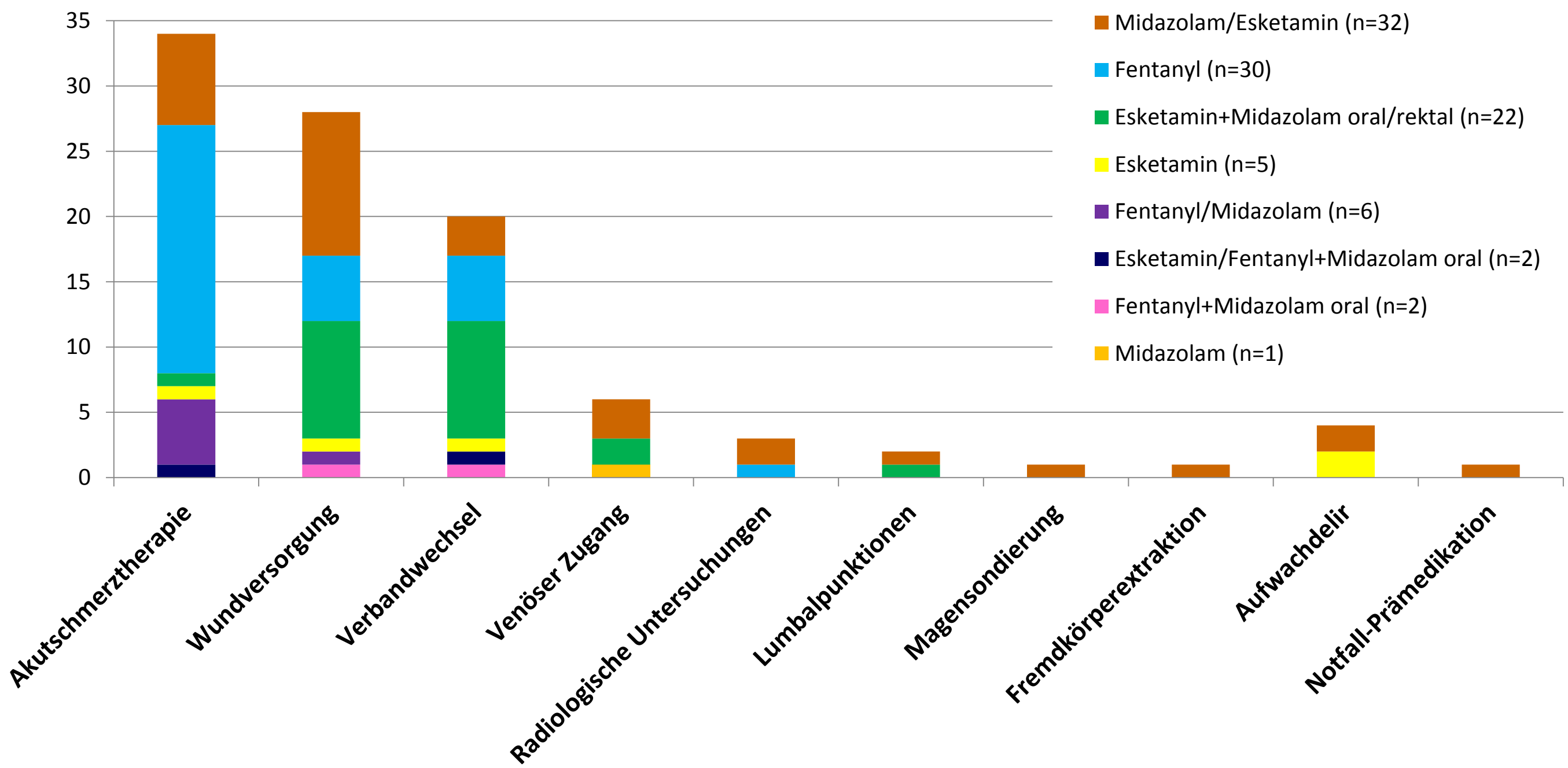
Evaluation einer SOP

- 100 dokumentierte Anwendungen (12/12-08/13)
- Altersbereich 3 Monate – 16 Jahre

AST (n=34)

Prozedurale Analgosedierung (PAS, n=61)

Perioperativ (n=5)



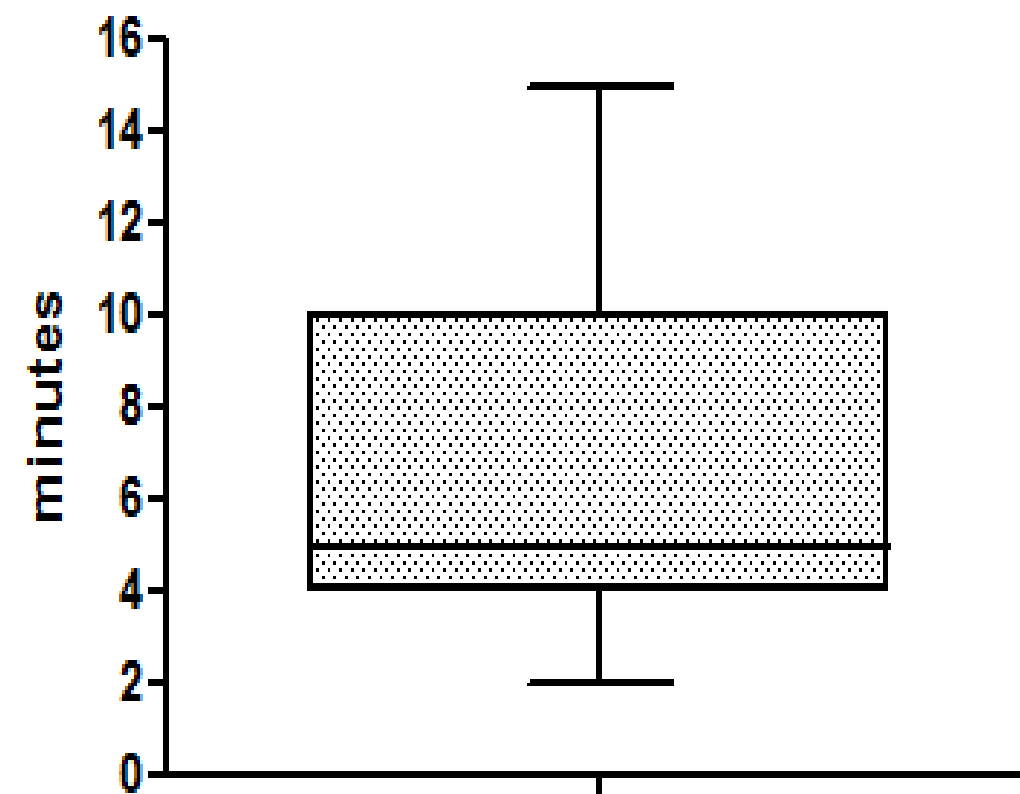
Evaluation einer SOP

Wirk- und Nebenwirkungsprofil

- Wirkeintritt im Median 5 Minuten
- Keine Atemdepressionen/ SpO₂-Abfälle
- Keine negativen hämodynamischen Effekte

Bisher beobachtete NW:

- Brennen/Missempfindungen vermtl. durch Midazolam (2 Fälle)
- Erbrechen unmittelbar nach Gabe (2 Fälle)
- Keine „serious adverse events“

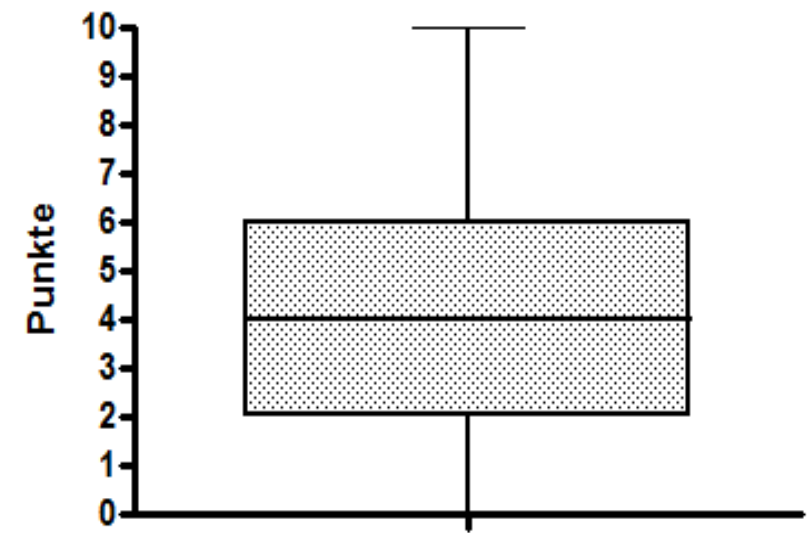


Evaluation einer SOP

Effektivität

Schmerzreduktion

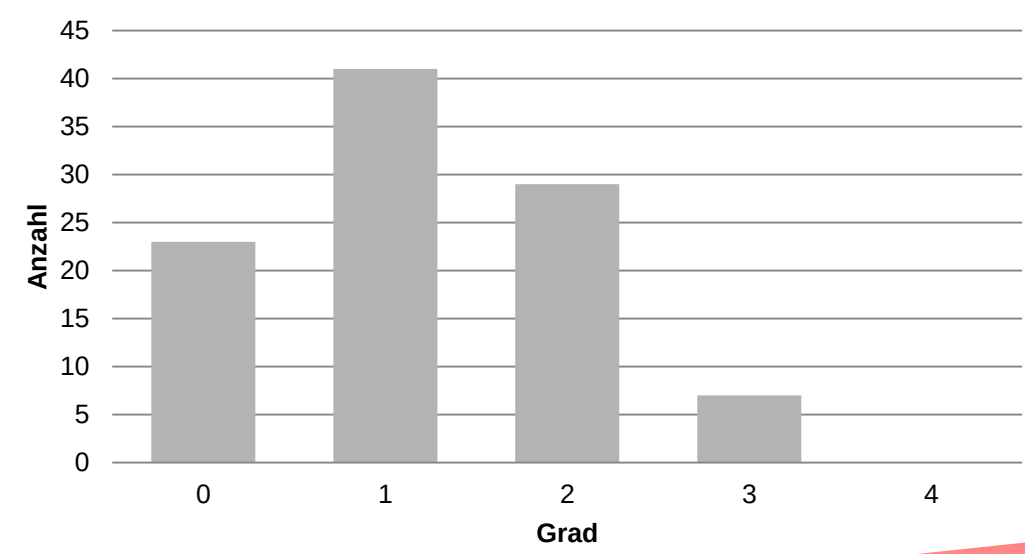
Vorher-Nachher-Schmerzscore



Numerische Rating-Skala; Faces Pain Scale-Revised;
Kindliche Unbehagen-und Schmerzskala

Sedierung

Michigan-Sedation-Scale (n=100)

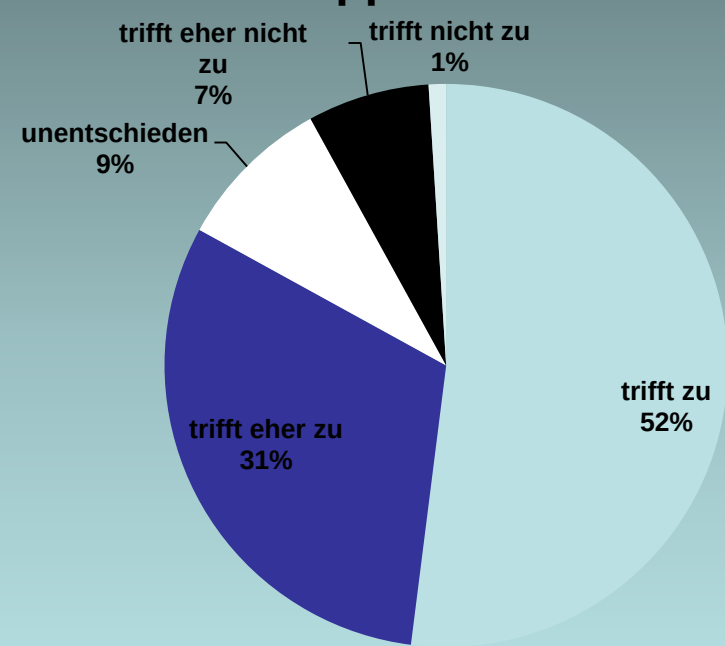


wach

Narkose

Subjektive ärztliche Einschätzung

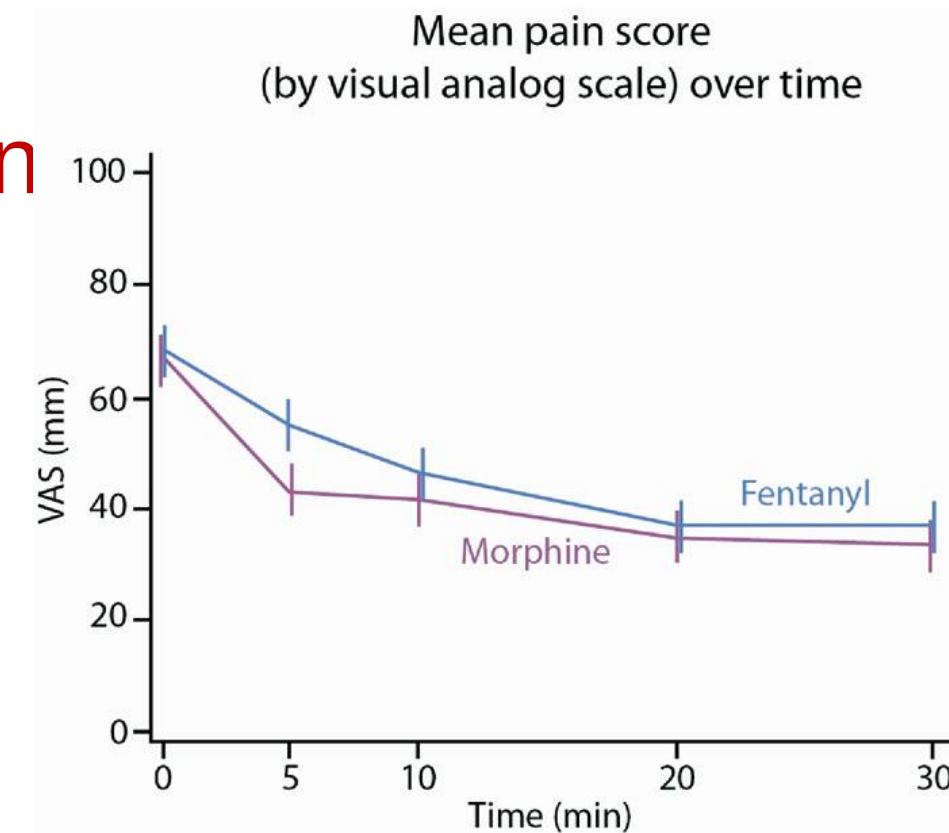
War die Applikation effektiv?



IN-Akutschmerztherapie

Gleichwertigkeit von IN vs. IV Opioiden

- Borland et al: Notaufnahme
 - RCT, 67 Kinder mit Frakturen
 - IN Fentanyl vs. IV Morphin
- Mudd et al: Systematic Review
 - 12 Studien mit 1743 Kindern
 - IN Fentanyl äquivalent oder überlegen zu Morphin (IV, IM, PO)
 - IN Fentanyl äquivalent zu IV Fentanyl

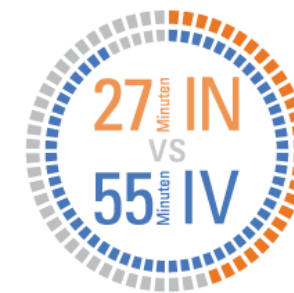




Time to Analgesia

Klarer Zeitvorteil zugunsten IN-Applikation vs. IV-Applikation bis zur effektiven Analgesie

- Borland et al.: Notaufnahme, n=617,
- Holdgate et al.: Notaufnahme, n=118, 32 vs. 63 Min



IN-Analgosedierung

Prozedurale Sedierungen

- Lane et al.: Notaufnahme
 - Retrospect. Studie, 205 Kinder, 1-60 Monate
 - Midazolam für kleine Prozeduren
 - Effektiv für eine Vielzahl von Prozeduren, die eine milde Sedierung/Anxiolyse erfordern
- Mekitarian Filho et al.: Notaufnahme
 - Observationsstudie, 58 Kinder 1-40 Monate
 - IN Midazolam zur Sedierung für native CT
 - Zeit bis adäquate Sedierung Ø15 min, Versagerate 6,7%
 - Zuverlässig, schnell und sicher

Procedure	n (%)
Laceration repair	182 (89)
Wound incision and drainage	6 (3)
Nail bed repair or removal	3 (1.5)
Dental procedure	3 (1.5)
Hernia reduction	3 (1.5)
Radiological imaging	3 (1.5)
G-tube replacement	2 (1)
Lumbar puncture	1 (0.5)
Eye irrigation	1 (0.5)
Arthrocentesis	1 (0.5)

IN-Prämedikation

- 1991, Tolksdorf et al.: Kinderanästhesie
 - Vergleichsstudie, 90 Kinder, 2-6 Jahre
 - Midazolam oral, rektal, nasal (ohne Vernebler)
 - Rektal am besten
- 2003, Weber et al.: Kinderanästhesie
 - RCT, 90 Kinder, 0,6-6 Jahre
 - S-Ket[1mg]+Mida vs. S-Ket[2mg]+Mida vs. Mida
 - Gute Einleitungsbedingungen in allen Gruppen
- 2012, Cimen et al.: Kinderanästhesie
 - RCT, 62 Kinder, 2-6 Jahre
 - Nasal vs. buccal Dexmedetomidin
 - Nasal bessere Sedierungslevel

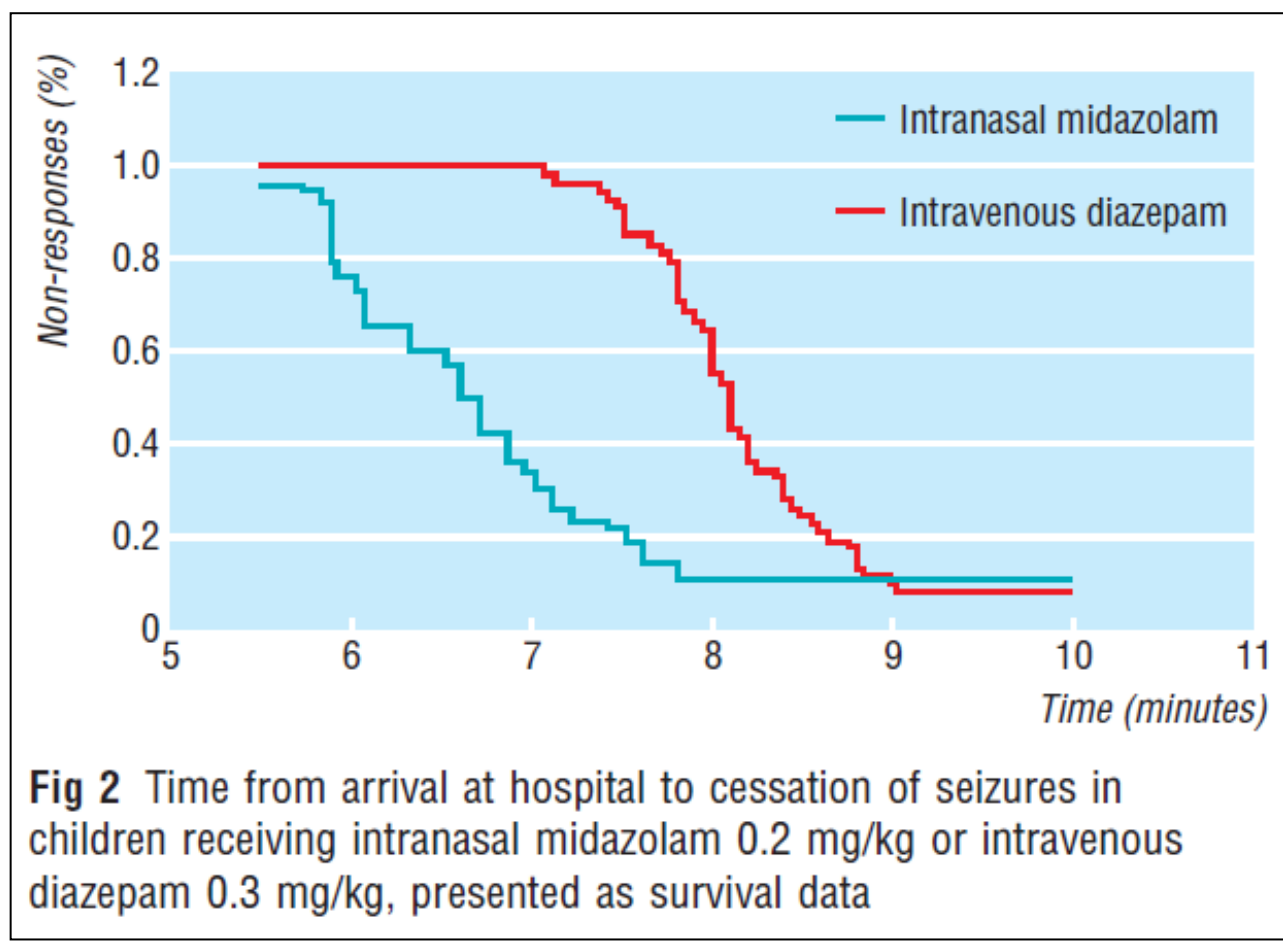
Tolksdorf, W. et al., Anästhesist 1991

Weber, F. et al. Pediatric Anesthesia 2003

Cimen, ZS. et al. Pediatric Anesthesia 2012

IN-Antikonvulsion

IN Midazolam vs. Diazepam



Holsti et al ⁸ (Retrospective)	57 children, age: 8 months to 17 years, 57 seizure episodes	0.3-0.5 mg/kg (max: 20 mg)	0.2 mg/kg* (max: 10 mg)	EMS witnessed seizure time (n=13 patients): Median: 1800, Range:300-4800	EMS witnessed seizure time (n=25 patients): Median: 660, Range: 60-3000	Total median seizure time: midazolam (n=36 patients) 1500 seconds, versus diazepam (n=17 patients) 2700 seconds, p<0.001
Bhattacharyya et al ¹² (Prospective, randomized, controlled, single blinded)	46 children, age: 3 months to 12 years; 188 seizure episodes	0.3 mg/kg	0.2 mg/kg via nasal dropper	Mean ± SD: 178.6 ± 179.4 (n=96 seizures)	Mean ± SD: 116.7 ± 126.9 (n=92 seizures)	Seizures cessation within 10 minutes: 88.5% diazepam group versus 96.7% midazolam group, p=0.06
Fişgin et al ¹³ (Prospective, randomized (diazepam administered on odd days of the month, midazolam on even days))	45 children, ages: 1 month to 13 years; 45 seizure episodes	0.3 mg/kg	0.2 mg/kg via injector	0-60 (n=1); 60-120 (n=4); 120-300 (n=7); 300-600 (n=1)	0-60 (n=5); 60-120 (n=9); 120-300 (n=5); 300-600 (n=1) Only 60-120 significant, p<0.05	Seizure cessation within 10 minutes: 60% (n=13) rectal diazepam versus 87% (n=20) intranasal midazolam, p<0.05

- IN Midazolam gleich effektiv wie IV Diazepam (Zeit von Klinik-Eintreffen bis Anfallsunterbrechung nach IN kürzer)⁵

- IN Midazolam ist REKT Diazepam überlegen (schnellere Anfallsunterbrechung und weniger NW)⁶

⁵Lahat, E. et al. BMJ 2000
Thakker, A. and Shanbag, P. J Neurol 2013

⁶Humphries L.K. et al. J Pediatr Pharmacol Ther 2013

Nachteile

- Midazolam [pH 3,5] brennt in der Nase
 - ➔ In bis zu 65% der Fälle. Lidocain-Spray wirksam⁵
- Interindividuelle Resorption
- Nicht so gut steuer- und titrierbar wie IV
- Volumenlimitation
- Off-Label-Anwendung

⁵Chiaretti A et al. Arch Dis Child 2011

Fazit

IN-Applikation ist...

- rasch, effektiv und sicher
- in vielen Situationen eine probate **Alternative** (IV, PO, rektal, etc.)
- kombinierbar
 1. Erst oral, dann IN
 2. Bei schmerzhaften Prozeduren: + LA
 3. Erst IN, dann IV-Zugang + Nachtitration

ABER....

- kein Ersatz für Allgemeinanästhesie
- eine Einzelfallentscheidung
- manchmal doch nicht die (alleinige) Lösung ➔ Plan B!



Intranasal geht immer!?

- fast immer...

