

WORKSHOP: Schmerztherapie in der Kinderonkologie Von der Kunst der Opioidtherapie und mehr

Dr. med. Monika Pöppelmann, Münster

PD Dr. Eva Bergsträsser, Zürich

Dattelner Kinderschmerztage

16.03.2024

Themen



– Total Pain – ein Leitgedanke

Von der Kunst der Opioidtherapie und dem Mehr: State of the Art (Monika Pöppelmann)

- ***Überarbeitete Leitlinien der WHO zur Tumorschmerztherapie (Februar 2019)***
- ***Hoch differenzierte Opioidtherapie und neue Darreichungsformen von Opioiden***
- ***Neuropathische Schmerzen: Medikamente und Dosierungen***
- ***Neue(re) Supportivtherapeutika***

– Patientenbeispiele – Schmerztherapie am Lebensende im Spital und zu Hause

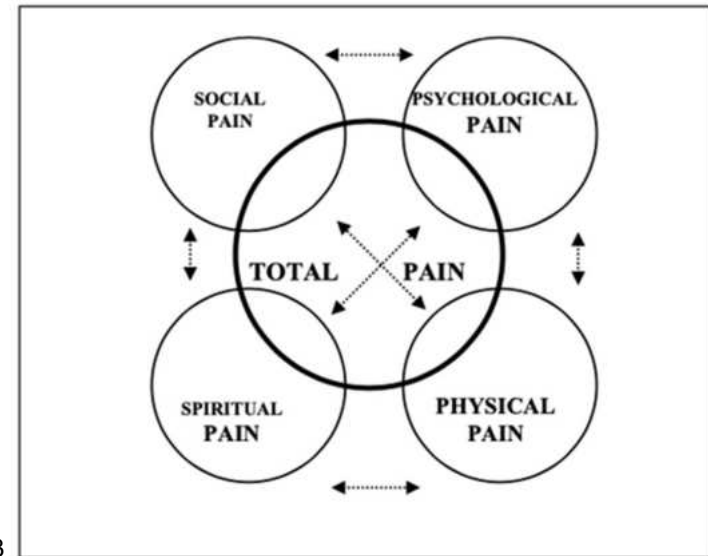
– Osteosarkom

– Hepatoblastom

– Aspekte zu Methadon und palliativer Sedierung

Was verstehen wir unter Total Pain?

- Cicely Saunders hat damit in den 1960er Jahren das Konzept des bio-psycho-sozialen und spirituellen **Leidens** beschrieben.
- Bei Kindern und deren Familien spielen möglicherweise noch andere Aspekte eine Rolle.
- 4 Dimensionen des Schmerzes
- Schmerz wird immer moduliert durch:
 - Befinden
 - Stimmung
 - Bedeutung des Schmerzes



Mehta A, Chan L. Understanding of the concept of “Total Pain” J Hosp Palliat Nurs 2008;10(1):26–32.
Warlow TA, Hain R. “Total pain” in children with severe neurological impairment. Children 2018;5 (1),13

Total Pain

Physisch

- Art und Ausmass der Schmerzen
- weitere Symptome, NW Therapie
- Vorerfahrungen mit Schmerzen

Psychisch

- Ärger, Ängste, Kontext der Krankheit
- Gedanken zur Bedeutung des Schmerzes
- Coping Möglichkeiten/ Strategien

Sozial

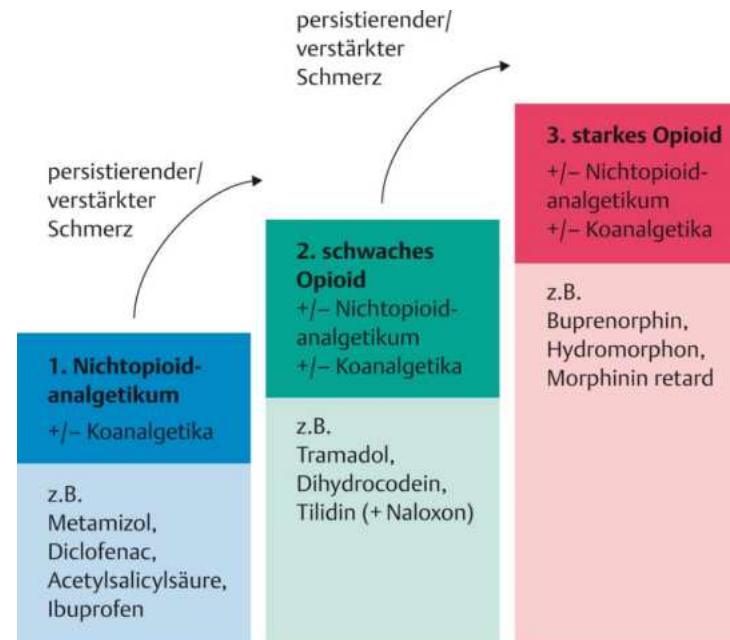
- Isolation
- Sorgen um andere, die Geschwister/ Familie

Spirituell / kulturell

- Existentielle Bedeutung des Schmerzes
- Fragen des Warums

Leitlinie der WHO zur Behandlung von Tumorschmerzen bei Erwachsenen und Jugendlichen:

- die erste Version wurde 1986 veröffentlicht, die letzte Revision stammt aus dem Jahre 1996 und hat als WHO-Stufenschema in zahlreiche nationale Leitlinien Einzug gehalten
- umfasst zusätzlich adjuvante Therapieverfahren und Koanalgetika
- ursprünglich zur Verbesserung der Versorgung von Tumorpatienten in Entwicklungsländer gedacht
- seit mehr als 20 Jahren weltweit anerkanntes Schema



Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York
I care Pflege - 2015

Neue Leitlinie der WHO zur Behandlung von Tumorschmerzen bei Erwachsenen und Jugendlichen vom Februar 2019:

Vom Stufenschema zur Patientenzentrierung

- mehr Raum für **Flexibilität** bei der Medikamentenauswahl
- orientiert sich an der **Symptomatik des Patienten**
 - Stufenschema nicht als striktes Protokoll („by the ladder“)
 - bei mittleren bis starken Schmerzen direkt mit einem Opioid behandeln (**patientenzentriert**)
- das WHO Stufenschema ist nur noch im Anhang zu finden
- **Biphosphonate und Radiotherapie bei Knochenschmerzen** mit in die Empfehlungen aufgenommen
(„WHO Guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents“)
- keine Unterscheidung mehr zwischen WHO-2 und WHO-3 Opioiden
- Verordnung einer **schnell wirksamen Bedarfsmedikation** als Ergänzung einer Opioid Dauermedikation wird gefordert
- es wird auf die **Bedeutung von psychosozialer Betreuung** hingewiesen

Die 4 Säulen der onkologischen Schmerztherapie nach WHO Leitlinie:

- **by mouth**
- **by the clock**
- **(by the ladder)**
- **for the individual**
- **with attention to detail**
 - **detaillierter Medikationsplan mit Dosierungen und Intervallen**
 - **Aufklärung über Risiken und NW**



Hoch differenzierte Opioidtherapie

- Opiode spielen in der Therapie von Tumorschmerzen eine zentrale Rolle
- „Praxisleitlinie Tumorschmerz“ der Deutschen Gesellschaft für Schmerzmedizin:
 - **Hydromorphon löst Morphin als Goldstandard ab**
 - pharmakologischer Vorteile
 - bessere Verträglichkeit
 - bessere Wirksamkeit
 - **Präferenzsubstanz der Tumorschmerztherapie in der Erwachsenenmedizin**
- Neue Formulierungen des Hydromorphon
 - **verlängerte Wirkdauer**
 - verringerte Einnahmefrequenz
 - verbesserte Compliance
 - Erreichen eines langfristigen, stabilen Steady-State, dadurch geringeres Risiko einer Schmerz- Chronifizierung
 - vermeiden End-of-Dose-Failure
 - **positive Auswirkung auf die Lebensqualität**
- zahlreiche retardierte Opiode zur Basisanalgesie und schnell wirksame Opiode für Durchbruchschmerzen stehen zur Verfügung
- bei der Verordnung verschiedene Applikationswege und –intervalle und unterschiedliche Wirk- und Nebenwirkungsspektren berücksichtigen

Opioid - Wirkungen

➤ Zentral:

ANALGESIE

- Atemdepression
- Sedierung
- Antitussive Wirkung
- Nausea und Emesis
- Miosis
- Bradykardie
- Euphorie (μ) / Dysphorie (κ)
- Toleranz / Abhängigkeit

➤ Peripher:

- Verminderte Magen/Darmmotilität
- Spasmus Sphinkter oddi
- Spasmus Harnblasensphinkter
- Bronchokonstriktion
- Muskelrigidität
- Juckreiz, Urtikaria (Histaminausschüttung)

Hoch differenzierte Opioidtherapie

➤ **Opioide WHO Stufe 2: schwache/mittelstarke Opioide**

- Tramadol
- Codein/Dihydrocodein
- Tilidin/Naloxon

➤ **Opioide der WHO Stufe 3: starke Opioide**

- 1. Hydromorphon (neue Darreichungsformen!)
- 2. Morphin
- 3. Oxycodon, Oxycodon/Naloxon
- 4. Piritramid
- 5. Buprenorphin
- 6. Fentanyl
- 7. Methadon/Levomethadon
- 8. Tapentadol

Schwaches Opioid: **Tramadol** (*nicht BTM-pflichtig*)

(Tramal long 50,100, 150, 200 mg Retardtabletten; Tramal Lösung 100 mg/ml, 1 Tropfen = 2,5 mg; Tramal supp 100 mg; Tramal i.v. 50 mg/ml Amp.; 100 mg/2ml Amp.)

- relative analgetische Wirksamkeit im Verhältnis zum Morphin 0,1
- kein reiner μ -Rezeptor-Agonist
hemmt auch die präsynaptische Aufnahme von Noradrenalin und Serotonin:
 - zusätzlicher analgetischer und schmerzmodulierender Effekt über deszendierende Bahnen im RM
 - **häufig serotonerge Begleiteffekte wie Übelkeit und Erbrechen**
- kaum Atemdepression, kaum Obstipation
- **Spasmolytisch**
- kann die Krampfschwelle deutlich senken (Hemmung der GABA Freisetzung in hippocampalen Pyramidenzellen);
dosisabhängig, daher **nicht höher als 400 (-600) mg/Tag dosieren**

Dosierung:

- **unretardiert: 1 mg/kg p.o. (max. 50 mg) bis zu alle 4 h**
- **retardiert: 2 mg/kg p.o. bis zu alle 8 h**
- **i.v.: 1 mg/kg bis zu alle 4 h als KI
(Bolusgaben vermeiden); DTI: 0,3 mg/kg/h**
- **max.TD: 10 mg/kg bzw. 400 (-600 mg)**

Mittelstarkes Opioid: **Tilidin/Naloxon** (Retardpräparate sind nicht BTM pflichtig; Tropfen sind seit 01/2013 BTM pflichtig!!)

(Tilidin 50/5mg ret.; 100/8mg ret.; 150/12mg ret.; 200/16mg ret.; Tilidintropfen (1 Tropfen = 2,5mg))

- höhere analgetische Potenz als Tramadol, relative analgetische Wirksamkeit im Verhältnis zum Morphin 0,2; Bioverfügbarkeit 98%
- Opioidrezeptor Agonist und Antagonist (Tilidin + Naloxon)
 - Naloxon → Antagonist Opioidrezeptoren → Wirkungen Tilidin aufgehoben
Mischungsverhältnis Tilidin und Naloxon aber so gewählt, dass analgetische Wirkung Tilidin **in normalen therapeutischen Dosierungen** nicht gehemmt wird
- **kaum Obstipation (Naloxon Anteil), senkt die Krampfschwelle deutlich weniger** als z.B. Morphin oder Tramadol:
→ **Opioid der Wahl bei schwerst mehrfach behinderten Kindern!**
- cave: die Tropfen haben ein hohes psychisches **Abhängigkeitspotential!**
- Tilidin als *Prodrug* → Verstoffwechslung in der Leber → analgetisch wirksames *Nortilidin* → **kontraindiziert bei hochgradiger Leberinsuffizienz**, da dann keine Wirkung; Naloxon → durch hohen First pass Effekt in der Leber inaktiviert

Dosierung:

- **unretardiert: 1 mg/kg p.o. (max. 50 mg) bis zu alle 4 h**
- **retardiert: 2 mg/kg p.o. bis zu alle 8 h**
- **max.TD: 10 mg/kg bzw. 400 (-600 mg) sonst Gefahr der Naloxon-Überdosierung! (> 48 mg Naloxon)**

Starke Opioide: **Hydromorphon** (retardierte Hartkapseln: 2/4/8/16/24/32 mg, s.u.*; unretardierte Kapseln: 1,3/2,6 mg)

- halbsynthetisches Opioid, erstmals 1920 synthetisiert (chemisch: hydriertes Morphinke-ton)
- relative analgetische Wirksamkeit im Verhältnis zu Morphin 5-7,5
- μ -Opioidrezeptor Agonist
- Plasma-Proteinbindung nur 8%, → wenig Interaktionen mit anderen Medikamenten (Fentanyl > 85%, Morphin 20%)
- überwiegend hepatisch metabolisiert zu Hydromorphon-3-Glucoronid → analgetisch inaktiv → geringeres Risiko für ZNS Nebenwirkungen → **Gabe auch bei Niereninsuffizienz**
- **erheblich geringere interindividuelle Schwankungen der Bioverfügbarkeit** als Morphin → Therapie gut steuerbar (30-50% orale Bioverfügbarkeit)
- **Tipp: Retardkapseln können geöffnet und die Kügelchen unmittelbar in Flüssigkeit oder auf Joghurt gestreut eingenommen werden, ohne die Retardwirkung aufzuheben (nicht auflösen, zerkauen oder mörsern!) in Laevolac-Pflaumenaroma gelöst gut sondengängig!**

Dosierung:

- **Keine max. Tagesdosis!**

Oral:

- **Unretardiert: 0,03 mg/kg (max. Startdosis 1,3 mg) bis zu alle 4 h**
- **Retardiert: 0,06 mg/kg (max. Startdosis 4 mg) bis zu alle 8 h**

intravenös:

- **DTI/PCA: 0,005 mg/kg/h (max. Startdosis 0,2mg/h)**
- **Bolus: 0,01 mg/kg (max. 0,5 mg) bis zu alle 3 h**
- **PCA-Bolus: 0,004 mg/kg**

*Hydromorphonkapseln 2 mg können in der Apotheke in 0,5/1/1,5 mg Kapseln abgeteilt werden; orale Einnahme als Kapsel oder als Pellets über die Nahrung

„Use of strongly acting sustained-release opioids in pediatrics: Pitfalls and solutions for morphin and hydromorphone“ (Schmerz 2024 Jan 3.doi: 10.1007/s00482-023-00775-w)

Neue Hydromorphon Darreichungsformen:

1. Hydromorphon Aristo long® 4/8/16/32 mg Retardtbl. ab 8 mg teilbar!

- seit Anfang 2015 zugelassen
- **24 h- Wirkung:** eine „Multiple-Unit-Pellet-Formulierung“ sorgt für eine **gleichmäßige Wirkfreisetzung**, die durch Mahlzeiten kaum beeinflusst wird
- **gute Patientcompliance** und hoher Patientenkomfort durch die Flexibilität der Dosierung
- wirkt **bei nozizeptiven, neuropathischen und visceralen Schmerzen**
- relativ **geringe Tablettengröße** (oval, 11,2 x 5,2 mm); ab der 8 mg Tbl. teilbar, daher großer Spielraum bei der Dosierung!
- **Alkohol hebt die Retardierung nicht auf** (damit kein „Dose-Dumping“)
- kann nicht in Lösung gebracht werden, daher **kein Missbrauch Potential** für Injektionen/Schnupfen der Substanz
- **kein „end of dose failure“** (konnte in Studien nicht belegt werden)

2. Jurnista® 8/16/32/64 mg Retardtabletten, nicht teilbar

- steh seit Juli 2006 zur Verfügung
- **24 h Wirkung**
- osmotisch aktives System (OROS-Technologie) ist für eine **kontrollierte, gleichmäßige Freisetzung des Wirkstoffes über 24 Stunden** verantwortlich
- **nicht teilbar**, muss unzerkaut geschluckt werden, darf nicht zerbrochen oder zerdrückt werden
- 7,5 mm Durchmesser, bikonvex

3. Hydromorphonhydrochlorid-Saft 1 mg/ml

- **Rezeptur:** Hydromorphonhydrochlorid 0,1 g
Kaliumsorbat 0,14 g
Citronensäure 0,07 g
Saccharose 25,0 g
Gereinigtes Wasser ad 100 ml
(Haltbarkeit: 2 Monate)

Starke Opioide: Morphin (Retardtabletten: 10 s.u.*, 20, 30, 45, 60, 100, 200 mg; unretardiert: Tabletten 5, 10, 20 mg; Lösung: 0,5%, 2%; Brausetabletten 20 mg; Schmelztabletten 1/2, 5/5 mg; MST Retardgranulat steht nicht mehr zur Verfügung s.u.!)

- Alkaloid, aus Opium gewonnen; stärkstes bekanntes, natürliches Analgetikum
- μ -Opioidrezeptor Agonist; steht seit 1985 auch als retardiertes Opioid zur Verfügung
- dämpfende Wirkung auf das Atemzentrum, dadurch Senkung des Sauerstoffbedarf und der Atemarbeit: → **Indikation auch bei Atemnot!**
- unterdrückt den Hustenreiz → **Indikation bei Reizhusten** (Morphinderivat Codein)
- Abbau in der Leber (durch Glucuronidierung) aber auch in der Niere (Anteil bis zu 35%!);
- nur ca. 15-30 % orale Bioverfügbarkeit
- bei Niereninsuffizienz können hohe ZNS Konzentrationen des **aktiven Metaboliten Morphin-6-Gluconid** entstehen → lang anhaltenden Atemdepression und Übelkeit → Koma
- Akkumulation des **nicht aktiven Metabolit Morphin-3-Gluconid** → schwere Krampfanfällen

Dosierung:

- **Keine max. Tagesdosis!**

Oral:

- **Unretardiert: 0,2 mg/kg (max. Startdosis 5 mg) bis zu alle 4 h**
- **Retardiert: 0,4 mg/kg (max. Startdosis 10 mg) bis zu alle 8 h**

intravenös:

- **DTI/PCA: (0,01)-0,02 mg/kg/h (max. Startdosis 0,5-1,0 mg/h)**
- **Bolus: 0,05 mg/kg (max. 3 mg) bis zu alle 3 h**
- **PCA-Bolus: 0,02 mg/kg**

*Capros® Kapseln 10 mg können in der Apotheke in 5 und 7,5 mg Kapseln abgeteilt werden; orale Einnahme als Kapsel oder als Pellets über die Nahrung

„Use of strongly acting sustained-release opioids in pediatrics: Pitfalls and solutions for morphin and hydromorphone“ (Schmerz 2024 Jan 3.doi: 10.1007/s00482-023-00775-w)

Starke Opiode: Besonderheiten bei der Dosierung von **Morphin und Hydromorphon**

- **Säuglinge < 6 Monate, Kinder < 10 kg, Kinder mit einem Zerebralschaden:**
 - Startdosis für eine Schmerztherapie entspricht 1/2 bis 1/3 der rechnerischen Dosierung; ggf. zügiges Titrieren im Verlauf je nach Wirkung und Nebenwirkung
- **Therapie bei Atemnot:**
 - Startdosis entspricht ca. 30-50% der rechnerischen Schmerzdosierung
- **Dosistitration einer PCA:**
 - Erhöhung der kontinuierlichen Laufrate (ggf. bis zu stündlich) um 10% (- 20%) bis zum Erreichen einer ausreichenden Schmerzkontrolle
 - Angleichen der Bolusrate an die jeweilige kontinuierliche Laufrate
 - Faustregel:
50 % der am Vortag durch Bolusgaben zusätzlich erhaltenen Dosis werden zu der Tagesdosis des Folgetages als Mehrbedarf hinzugerechnet und die Fluss- und Laufrate entsprechend angepasst; auch die Bolusrate wird wie oben beschrieben der jeweiligen Laufrate angepasst
- **Umstellung von Morphin oral auf Morphin i.v.:**
 - das Dosisverhältnis Morphin oral zu Morphin i.v. beträgt 3 : 1
- **Umstellung von Hydromorphon oral auf Hydromorphon i.v.:**
 - das Dosisverhältnis Hydromorphon oral zu Hydromorphon i.v. beträgt (je nach publizierten Umrechnungsfaktoren) 3 : 1 (bis 2:1)

Starke Opioide: Oxycodon, Oxycodon/Naloxon

Oxycodon

(Retardtabletten: 10/15/20/30/40/60/80mg; unretardierte Tbl.: 5/10/20mg; orale Lösung: 1mg/ml)

- doppelt so wirksam wie Morphin bei oraler Gabe
- rascher Wirkeintritt (hohe orale Bioverfügbarkeit von 75%), lange Wirkdauer (bis zu 12 h)
- **gut wirksam bei viszeralen und neuropathischen Schmerzen** (beide führen zu einer Hochregulation von κ -Opioidrezeptoren, zu denen Oxycodon eine hohe Affinität besitzt)
- Leber → Metabolisierung zu aktiven Metabolit, verminderte Clearance bei Leberinsuffizienz
- reduzierte Ausscheidung bei Niereninsuffizienz → Dosisanpassung erforderlich
- Retardtabletten verlieren Retardwirkung bei gleichzeitigem Alkoholgenuss, dadurch beschleunigte Freisetzung („Dose-Dumping“) und Gefahr von Atemdepression, Somnolenz etc.

„Opioidkrise in den USA: Die betäubte Nation“

Oxycodon/Naloxon

(Retardtabletten: 5/2,5mg; 10/5mg; 20/10 mg/; 30/10mg; 40/20 mg)

- signifikant geringere Obstipationstendenz
- zugelassene tägliche Höchstdosis 80/40 mg (Kinder 40/20mg), sonst Gefahr der Naloxonüberdosierung (> 48 mg Naloxon)
- Stellenwert v.a. bei kurzfristiger, z.B. perioperativer Therapie

Starke Opioide: Piritramid, Buprenorphin

Piritramid (*Dipidolor*[®])

- nur i.v. Gabe möglich (1 Amp. =15 mg)
- Metabolisierung ausschließlich hepatisch, bei NI einsetzbar
- längere Wirkdauer als Morphin, **schnellerer Wirkeintritt** (Aufwachraum)
- höherer Sedierungsgrad als Morphin
- weniger Histaminausschüttung als Morphin
- relativ hohes psychisches und physisches **Abhängigkeitsrisiko!**
- nicht kompatibel mit anderen Infusionen/Medikamenten
- Kinder: 0,05-0,1 mg/kg KG alle 6-8 h; keine max. TD

Buprenorphin (*Temgesic*[®] s.l.; *Transtec PRO*[®], *Norspan*[®])

- Ausgangsstoff: Opiumalkaloid Thebain
(Inhaltsstoffe Opium: Morphin 10%, **Thebain** 0,2 %, Codein 0,5 %)
- a.e. partieller μ -Agonist; ausgeprägter first pass Effekt, daher nur s.l. und Pflasterapplikation; bei s.l. Gabe 25-40 x höhere Potenz als Morphin p.o.
- lange Verweildauer am Opioidrezeptor; sedierender als Morphin, stärker atemdepressiv; z.T. schwere Atemdepression unter transdermaler Therapie
- Ceiling Effekt bei Tagesdosis von 2-5 mg
- Elimination von Nierenfunktion **unabhängig**

Starke Opioide: Fentanyl

Fentanyl (i.v., transdermal, buccal, intranasal)

- synthetisches Opioid
- analgetische Potenz 50-100-mal höher als Morphin, 500 mal höhere Fettlöslichkeit
- Metabolismus hepatisch durch Cytochrom-P-450 System
- Eliminations-HWZ altersabhängig (FG > 20 h, Erw. 1-4 h); lange HWZ nach DTI!
- **Instanyl® oder PecFent® Nasenspray für Durchbruchschmerzen bei onkologischen Patienten**
- **cave: hohes Mißbrauchspotential/Abhängigkeitspotential**

Pharmakokinetik intranasales Fentanyl: 90% Bioverfügbarkeit durch:

- **große Resorbtiionsfläche** des respiratorischen und olfactorischen Systems der Nase
- **gute Vaskularisierung** der Nasenhöhle
- **schnelle Diffusion** in die Blutbahn, **sehr gute Gewebspermeabilität**
- **direkter Transport** des Wirkstoffes **ins ZNS** (entlang d. Nervenfasern des N. olfactorius und N.trigeminus und über das lymphatische System)
- **rasches Anfluten im Liquor** über die regio olfactoria
- kein first-pass-Metabolismus
- **Bioverfügbarkeit besser als oral und i.v.**
- **Wirkeintritt nach 7 (-10) min**, Wirkmaximum nach 12-15 min
- Wirkdauer bis zu 2 h
- **Anwendung auch schon bei Kleinkindern** (1-3 Jahre) sicher; keine relevanten NW

* Neuere Studien testen die **inhalative, transpulmonale Applikation von Fentanyl**; erfolgreich getestet an Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen oder Lungenmetastasen, auch zur Verbesserung von **Luftnot!**

Fertigpräparate für Nasenspray:

- **PecFent® 100 µg/Sprühstoß:** Sprühfunktion auch im Liegen gut anwendbar!
- Instanyl® 50 µg/Spühstoß**

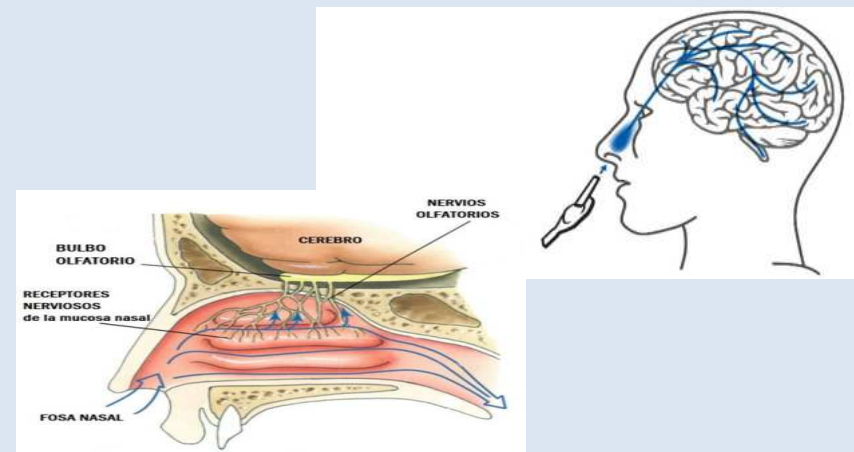
Rezepturen für Nasenspray (Haltbarkeit 1 Monat):

- **Fentanyl-Nasenspray 25 µg/0,10ml: Ein Hub (= 0,15 ml) entspricht 35 µg Fentanyl)**
(Fentanylcitrat 0,039 g; Methyl-4-hydroxybenzoat-Konzentrat 150 mg/mL (NRF S.34.) 1,06g Natriumchlorid 0,4 g; Gereinigtes Wasser ad 100,0 ml)
- **Fentanyl-Nasenspray 5 µg/0,15ml: Ein Hub (= 0,15 ml) entspricht 5 µg Fentanyl)**
(Fentanyl 50 µg/ml Injektionslösung Ampullen 0,33 ml; Edetathaltige Benzalkoniumchlorid-Stammlösung 0,1 %,pH 4,6, 0,50 g; Na-EDTA 0025 g; Natriumchlorid 0,0450 g; Wasser für Injektionszwecke)
- **Applikation der i.v. Lösung über Nasalzerstäuber (MAD)**
1 Amp. Fentanyl = 100 µg/2 ml = 50 µg/ml
cave: 0,1 ml Totraumvolumen für den Nasalzerstäuber mit einberechnen!!



Dosierung für intranasales Fentanyl:

- **Neugeborene und Kinder < 2 Jahre: 1 µg/kg Einzeldosis**
- **Kinder 2-18 Jahre: 1-2 µg/kg als Einzeldosis**
 (max. 3µg/kg; initial max. Einzeldosis von 50 µg)



Starke Opiode: Methadon, Tapentadol

Methadon/Levomethadon (Tbl.: 5/10/20/40/60/80mg, orale Lösung: 5/10 mg/ml, 5mg/2ml Amp.)

Methadon = links-und rechtsdrehendes Gemisch; nur das links drehende Isomer besitzt analgetische Wirkung
Levomethadon ist das linksdrehende Isomer des Racemats Methadon und doppelt so stark wie Methadon

- lipophiles, starkes Opioid mit hoher oraler Bioverfügbarkeit von 80-90%
- 2,5 – 14 mal potenter als Morphin; μ -Agonist, Δ - Agonist, Wirkung am NMDA Kanal und präsynaptischer Serotonin Wiederaufnahme-Hemmer
- schneller Wirkeintritt, Wirkdauer zu Beginn 3-6 h, im Verlauf 8-12 h
- Plasma HWZ zwischen 8-80 (!) h
- Lebermetabolismus: P450 Cytochrom System; PK unabhängig von der Nierenfunktion
- Reservesubstanz bei therapieresistenten Opioid Nebenwirkungen oder bei nicht beherrschbaren **neuropathischen** Schmerzsyndromen
- sehr gute **antitussive Wirkung**

Tapentadol

(Retardtbl.: 25/50/100/150/200/250 mg; unretardierte Tbl.: 50/75 mg; Lösung: 4/20 mg/ml)

- μ -Agonist **und** Hemmung der Noradrenalin-Wiederaufnahme
- wenig Atemdepression und Obstipation
- kein Ceiling Effekt
- starke Wirkung bei nozizeptiven, **neuropathischen** und gemischten Schmerzen (**Phantomschmerzen!**)
- Tapentadol oral : Morphin oral 2,5 :1
- orale Bioverfügbarkeit 32-42%, keine analgetisch aktiven Metaboliten, geringe Kumulationsgefahr (geringe Plasmaproteinbindung), geringes Interaktionspotential (CYP-unabhängige Metabolisierung; hauptsächlich über Glucuronisierung)

Allgemeine Regeln der Opioidmedikation

**Immer ein nicht-retardiertes Opioid als
Bedarfsmedikation mitstellen**

Bedarfsmedikations-Dosis:

1/10 bis 1/6 der Opioid-Tagesgesamtdosis

Keine Kombination verschiedener Opioide

Kein schwacher Agonist + starker Agonist (z.B. Tramal+ Morphin)

Kein starker Agonist + starker Agonist (z.B. Piritramid+ Morphin)

Kein Agonist/Antagonist + Agonist (z.B. Buprenorphin+ Morphin)

Neuropathischer Schmerz: Antiepileptika

Wirkprinzip:

Hemmung prä-und postsynaptisch Na-bzw. Ca-Kanäle

- Reduktion neuronaler Übererregbarkeit
- Gute Wirksamkeit vor allem **bei einschießenden Schmerzen**

Mittel 1. Wahl:

- Pregabalin, Gabapentin

Mittel 2. Wahl:

- Carbamazepin, Oxcarbamazepin, Lamotrigin

Pregabalin (Lösung 20 mg/1 ml, Tbl.: 25/50/75/100/150/200/300 mg)

Tag 1-3: 1 mg/kg 1 x abends

Tag 4-6: 1 mg/kg alle 12 h

danach Dosissteigerung alle 2-4 Tage bis zu ca. 3 mg/kg/Gabe
maximal 6 mg/kg/Gabe

Gabapentin (Neurontin® 250 mg/5ml, 100/300/400 mg)

Tag 1-3: 2 mg/kg alle 12 h

Tag 4-6: 4 mg/kg alle 12 h

Tag 7-9: 6 mg/kg alle 12 h

Tag 10-12: 8 mg/kg alle 12 h

danach Dosissteigerung alle 2-4 Tage um 5-6 mg/kg bis:

- effektive Analgesie erreicht (meist bei 30-45 mg/kg/Tag; Kinder < 5 Jahre 40-60 mg/kg/Tag!)
- max. Tagesdosis von 50-72 mg/kg/Tag erreicht
- NW auftreten: Nystagmus, Sedierung, Tremor, Ataxie)

Neuropathischer Schmerz: Antidepressiva, Anaesthetika

Wirkprinzip Antidepressiva:

präsynaptische Noradrenalin-und/oder Serotonin-Wiederaufnahmehemmung

- Verstärkung inhibitorischer absteigender Schmerzneurone
- gute Wirksamkeit vor allem **bei brennenden Schmerzen**

Wirkprinzip Ketamin:

NMDA (Glutamat) Rezeptor-Antagonist

Amitriptylin (Tbl. 10/25/75mg; Lösung 40 mg/ml)

Tag 1-4: 0,2 mg/kg zur Nacht (initial max. 10 mg)

Tag 5-8: 0,4 mg/kg zur Nacht

danach Dosissteigerung alle 4-5 Tage um 0,2 mg/kg/Tag bis

- effektive Analgesie erreicht
- max. Tagesdosis von 1 mg/kg/Tag bzw. 50 mg/Tag
- cave QT-Zeitverlängerung

Ketamin i.v. (in Komb. mit einem starken Opioid)

Dosierung bei Kindern:

DTI: 0,04-0,05-(0,1) mg/kg/h = 1,0-1,2-(2,4) mg/kg/d

Steigerung um max. 1-2 mg/h bis ausreichender Effekt; max. TD 5mg/kg

Cave psychomimetische NW! Prophylaktische Gabe von Midazolam,

Lorazepam oder Haloperidol

Bedeutung von Glucocorticoiden in der Tumorschmerztherapie

Wirkung:

- antiödematös
- antiphlogistisch
- antiemetisch

Dosierungsregeln:

- ausreichend hohe Initialdosis
- morgendliche Einnahme
- Dosisreduktion nach wenigen Tagen
- Erhaltungsdosis nach ca. 14 Tagen oder absetzen

Nebenwirkungen:

- Blutzuckerentgleisung
- erhöhtes Infektrisiko
- Ulzera im GI-Trakt

Indikation	Anfangsdosis Dexamethason
Erhöhter intrakranieller Druck	16-40 mg
Nervenkompression	8-16 mg
Rückenmarkskompression	18-32 mg
Leberkapselschmerz	4-8 mg
Weichteilinfiltration	4-8 mg
Lymphödem	4-8 mg
Steigerung des Appetits	2-4 mg
Verminderung von Übelkeit	4 mg

* Kinder ab 2 Jahre erhalten eine anfängliche Einzel-Dosis Dexamethason von 0,15-0,3-0,5 mg/kg Körpergewicht bis zu alle 8-12 h

Neue(ere) Supportiva:

Moventig® (12,5 und 25,0 mg Tabletten) gegen **opioidinduzierte Obstipation**

- seit 2014 zugelassen
- Wirkstoff **Naloxegol** → **peripher wirksamer μ - Opioidrezeptor Antagonist**
- Derivat des Naloxon → **deutlich weniger ZNS-gängig** → **deutlich selektiver am Darm wirksam** → **schmerzlindernde Wirkung wird nicht blockiert** → **Obstipationsneigung aber deutlich reduziert**
- indiziert bei Patienten mit therapieresistenter Opiat induzierter Obstipation,
- NW: Bauchschmerzen, Diarrhoe, Nausea, Kopfschmerzen, Flatulenz
- KI: Patienten mit erhöhtem Risiko für eine Ileus oder eine gastrointestinale Perforation
- Einnahme morgens $\frac{1}{2}$ bis 1 h vor dem Frühstück; nicht mit Grapefruitsaft einnehmen
- Kinder, Jugendliche: **Start mit 1 x 12,5 mg, ggf. Steigerung auf 1 x 25 mg**

Serotoninantagonisten gegen (**opioidinduzierten**) **Juckreiz**

(HT3 Antagonisten: Ondansetron, Granisetron)

- **AWMF-S2k Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des chronischen Pruritus (CP):**

Empfehlung:

„Serotonin-Rezeptorantagonisten werden aufgrund der Studienlage derzeit nicht zur Therapie des CP empfohlen. Wenn alle anderen oben genannten Systemtherapien versagt haben **oder der Patient wegen einer terminalen Krebserkrankung (oder aus anderen Gründen) nicht schlucken kann und eine intravenöse Medikamentenverabreichung benötigt**, kann die intravenöse Gabe eines **Serotonin-Rezeptorantagonisten als off-label-Therapie** erwogen werden.“

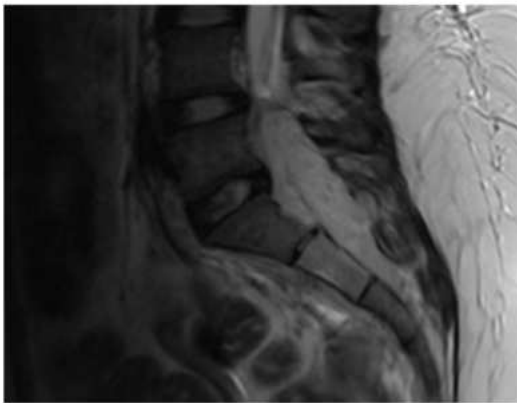
Patientenbeispiele

M. – im Spital

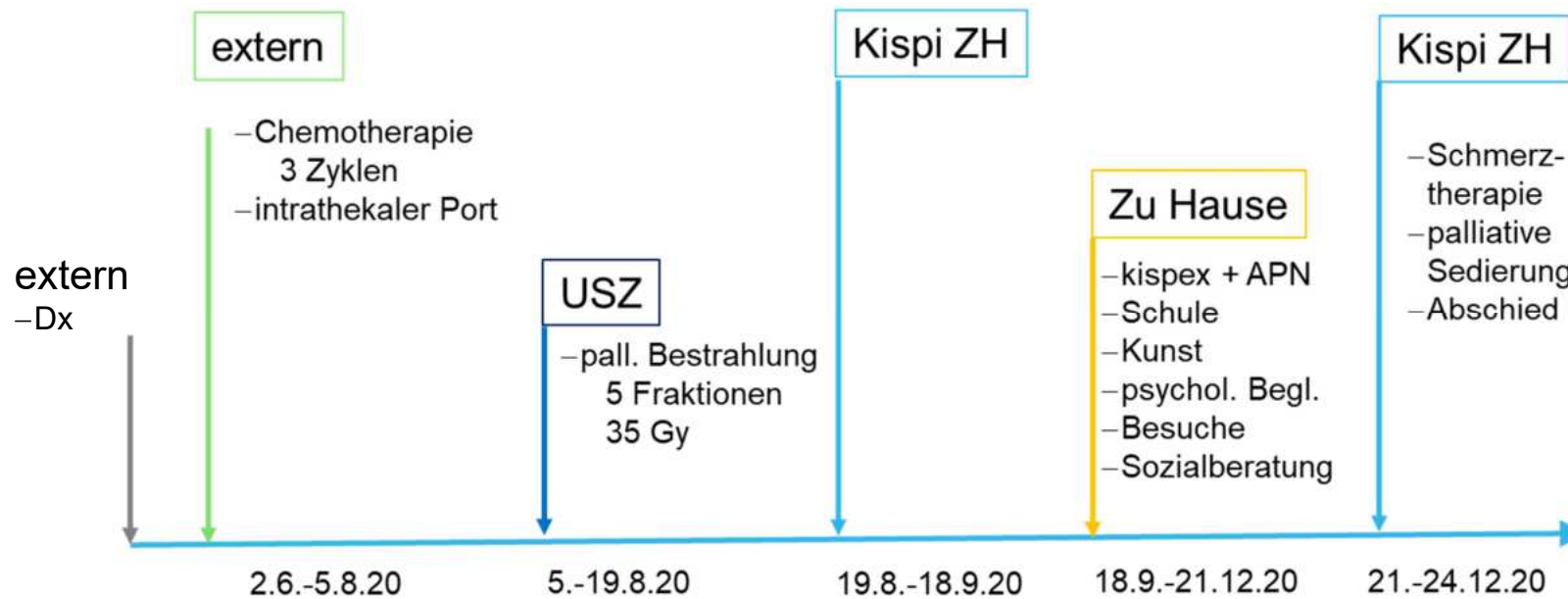
I. – zu Hause

M. *2005 †24.12.2020

- Metastasiertes chondroblastisches Osteosarkom Hemipelvis links, ED 06/2020
- Obliteration/Infiltration des sakralen Spinalkanals links mit Kompression der Nervenwurzeln L5 bis S2 und Cauda equina-Syndrom



Verlauf und Etappen Juni - Dez. 2020



Tumorerkrankung und Folgen

- Ausgeprägte Schmerzproblematik mit neuropathischer Komponente
- Cauda equina Syndrom mit neurogener Blasen- und Stuhlentleerungsstörung
- Thrombose V. iliaca interna u. iliaca communis li bis in V. cava inferior
- Dekubiti (Fersen, Gesäss)
- Zunehmende Immobilität bei Querschnittslähmung
- Groteskes Tumorwachstum mit massivem Lymphödem bei jugendlicher Patientin

Herausforderungen für die Schmerztherapie und Symptomkontrolle

Morphin i.th. Tagesdosis 15mg/24h (i.th.:oral = 1:100)
Bupivacain i.th. Tagesdosis 15-20mg/24h

Intrathekale Schmerztherapie mit Mischung

Morphin 2mg/ml + Bupivacain 6mg/ml → 0.2ml/Std.

Boli 0.35ml (4x/Std.) → Melisa drückt 50-60x/Tag

22.-24.12.

- intrathekale Dosierung erhöht auf 0.5ml/Std.
- wdh. Dormicum 4mg iv → Dauerinfusion Dormicum 6mg/Std.
- Ketamin Dauerinfusion 100mg/Std.
- Clonidin Dauerinfusion 150ug/Std.
- PCA Wechsel von Fentanyl 250ug/Std. auf Methadon 10mg/Std. und 2x 10mg Boli, Steigerung bis 30mg/Std. plus Boli

I. *2015

† Januar 2021

- Metastasiertes Hepatoblastom, PRETEXT IV, ED 06/19
 - pulmonale Metastasen ML re und UL li (Wedgeresektion li/re 10/19)
 - Therapie PHITT Studie (Paediatric Hepatic International Tumour Trial) 2018, HR Group 07/19-03/20
 - Lebertransplantation (Leichenspende) 10/19 (HUG)
 - Niereninsuffizienz und arterielle Hypertonie
 - Mittelschwere bis schwere Schwerhörigkeit, ED 09/19, Hörgeräтанpassung 05/20
 - Nasogastrale Teilsondierung bei Ernährungsproblematik seit 07/19
- Hepatoblastom-Rezidiv ED 05/20, Krankheitsprogredienz (MRI 08/20)

- 1. Kontakt PPC 05/2020

Verlauf

- 05/20 Aufbau Betreuungsnetz (1 Auto-Std. von Zürich) – Einbezug KÄ, Kinderspitex
- 05/20 Beziehungsaufbau – v.a. über Eltern
- 06/20 Betreuungsplan
 - 1. Hausbesuch – mit KÄ und Pflegeexpertin Kispi
 - Hosp. für Metastasenentfernung
- 07/20 Ferien im Herkunftsland – Kontakte über SMS
- 08/20 deutliche Tumorprogredienz → REA-Status NEIN
 - Involvieren Psychologin PPC für Geschwister – Hausbesuch
- 10/20 Ferien im Tessin
- 11/20 Zunahme der Schmerzen
- 12/20 Schmerzen stehen im Vordergrund
- Hausbesuche: alle 3-4 Tage vor Weihnachten und in engeren Abständen Anfang Jan.
- Hospitalisation für 1 Nacht zur Neueinstellung Schmerztherapie
- I. verstirbt am folgenden Tag in der Nacht

Schmerztherapie – vor Hospitalisation und danach (Gew. ca 10 kg)

Morphin HCL Streuli Trpf. 20mg/ml: (ab 22.12.20)
0.8ml (=16mg) alle 3 Std. – Steigerung bis 1.2ml/Dosis)



Verordnungsblatt Nalbuphin / Morphin PCA

PCA (patient controlled analgesia) CADD-Pumpe!		
Nalbuphin-Basirate:	0.02 - 0.1 mg/kg/Std.	
Zusatzboli:	6 x 0.02 - 0.1 mg/kg/Std.	
Stundendosis:	Ceiling Effekt ab ca. 0.3 mg	
	1 Datum: 8.1.21	2 Datum:
Medikament	Morphin	
Reservoir Volumen (ml):	250ml	
Konzentration (mg/ml):	10mg/ml	
Rate (mg/Std.):	10mg	
Bolus-Dosis (mg):	10mg	
Pause zw. Bolus (min):	10min	
Boli pro Std:	6	
Boli erhalten (tatsächlich):		
Anzahl Versuche:		
Totalmenge mg/24Std:		
Arzt:	E. Bergsträsser	



PS-B Verordnungsblatt Methadon

PCA (patient controlled analgesia) CADD-Pumpe			
Methadon	10 mg/ml (mit NaCl 0.9 verdünnen)		
		Zusatzboli:	
	1 Datum: 09.01.2021	2 Datum: 10.01.2021	3 Datum:
Medikament	METHADON	METHADON	METHADO
Reservoir Volumen (ml):	50 ml	100 ml	
Konzentration (mg/ml):	10mg/ml	10mg/ml	
Rate (mg/Std.):	10mg/Std.	10mg/Std.	
Bolus Dosis:	5mg	5mg	
Pause zwischen Bolus	20 min	20 min	
Bolus / Stunde	2	2	
Totalmenge mg/24Std.			
Arzt:	D. Dr. Eva Bergsträsser Universitäts-Kinderspital Zürich Jägerwiesstrasse 75		



PS-B Verordnungsblatt DORMICUM

Dauerinfusion			
Dormicum	50 mg/10 ml (mit NaCl 0.9 verdünnen)		
		Zusatzboli	
	1 Datum: 09.01.2021	2 Datum: 10.01.2021	3 Datum:
Medikament	DORMICUM	DORMICUM	DORMIC
Reservoir Volumen (ml):	50 ml	250 ml	
Konzentration (mg/ml):	1mg/ml	1mg/ml	
Rate (mg/Std.):	1.5mg -> 3mg	3mg/Std.	
ggf. zusätzlicher Bolus	1.5mg	keine	
Totalmenge mg/24Std.			
Arzt:	D. Dr. Eva Bergsträsser Universitäts-Kinderspital Zürich Jägerwiesstrasse 75 8032 Zürich		

Methadon

Startdosis p.o.: 0.1mg/kg alle 4-12 Std.

- Wirkungsvoll insb. bei neuropathischen Schmerzen (auch begleitend zu anderer Opioid-Beh. mit 0.1mg/kg alle 12 Std.)
- Recht schneller Wirkungseintritt, wenig NW – Einsatz auch beim Weaning auf ICUs
- NMDA-Rezeptor Antagonist

Zu beachten:

- Langwirksam (HWZ von 24 Std.), Akkumulation
- Sorge vor QT-Verlängerung (bei Kindern eher selten)
- Schwierige Umrechnung:
 - Morphine equivalent daily dose (MEDD) / Methadon daily dose von 1:2 zu 60:1

Dervan, L. A., et al. (2017). The use of methadone to facilitate opioid weaning in pediatric critical care patients: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Paediatr Anaesth* **27**(3): 228-239.

Mercadante, S. (2024). Methadone for Cancer Pain Management in Children: A Review of Literature. *Drugs*. <https://doi.org/10.1007/s40265-024-02001-y>

Madden, K., et al. (2018). Methadone as the Initial Long-Acting Opioid in Children with Advanced Cancer. *J Palliat Med* **21**(9): 1317-1321

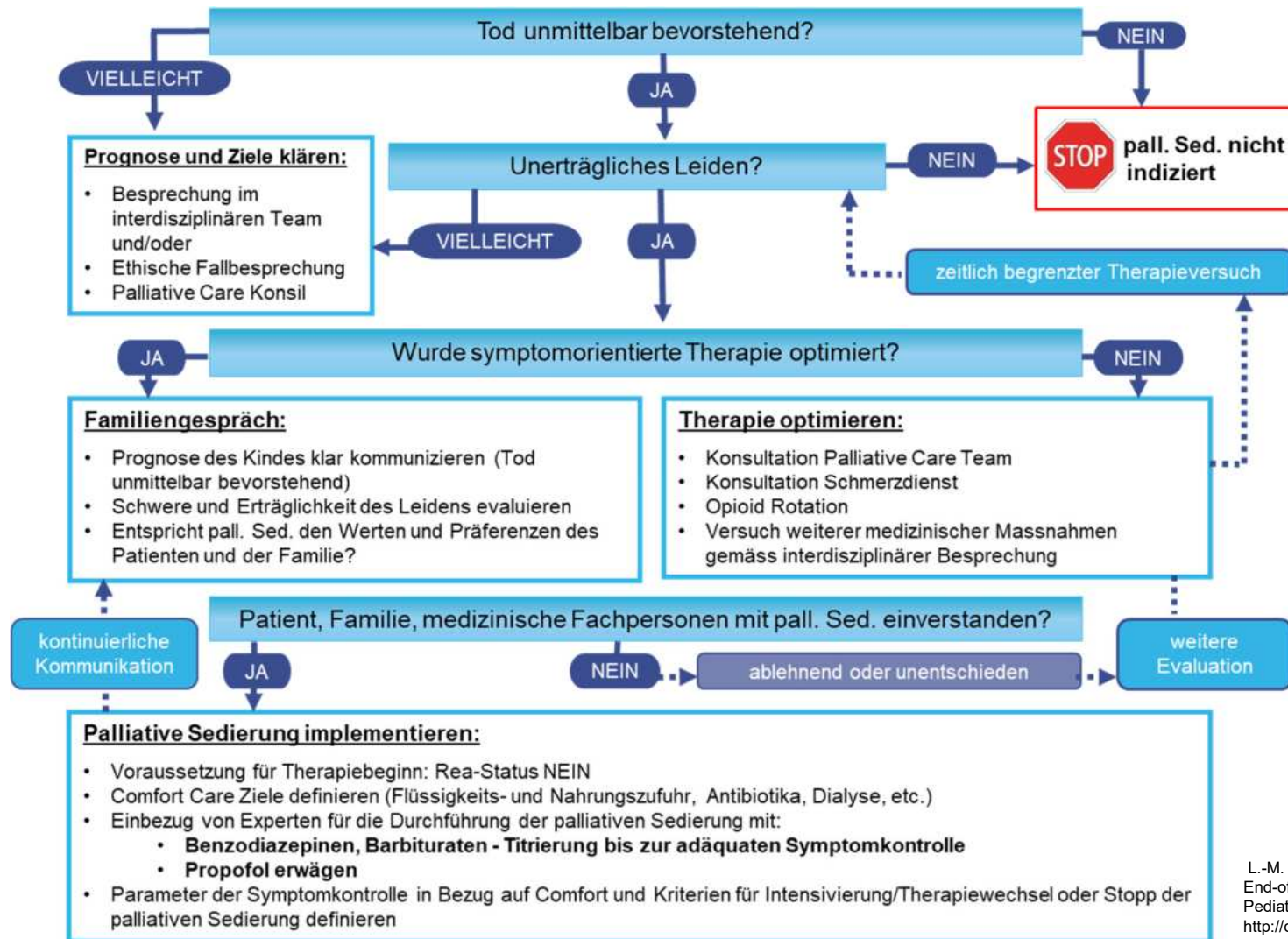
Umrechnungsfaktoren für die verschiedenen Opiode

Ausgangssubstanz ↓	mg/die	Zielsubstanz ↓																Kispi Startdosis bei opioidnaiven Patienten*
		Fentanyl i.v.	Fentanyl TTS	Hydromorphon i.v.	Hydromorphon p.o.	Methadon i.v. (Racemat)	Methadon p.o. (Racemat)	Morphin i.v.	Morphin s.c.	Morphin p.o.	Nalbuphin i.v.	Nalbuphin s.c.	Oxycodon p.o.	Remifentanyl i.v.	Sufentanyl i.v.	Tapentadol p.o.	Tramadol p.o.	
Fentanyl i.v.	mg/die	1	×10			×12	×50	×60	×150						×0.1			0.5-1.0 mcg/kg/h
Fentanyl TTS	mg/die	1							×150									0.5-1.0 mcg/kg/h
Hydromorphon ³ i.v.	mg/die			×3		×5	×5	×5	×20									0.002-0.01 mg/kg/h
Hydromorphon ³ p.o.	mg/die			×0.3			×1.5	×1.5	×4			×2.5				×13		0.2 mg/kg/die (0.03 mg/kg alle 4 h)
Methadon ¹ i.v. (Racemat)	mg/die					×1.2	×10											0.05-0.1 mg/kg/dosi alle 8-12 h
Methadon ¹ p.o. (Racemat)	mg/die				×0.85													0.1 mg/kg/dosi alle 4-12 h
Morphin i.v.	mg/die	×0.02		×0.2	×0.7	×0.1	×1	×1.2	×3	×1.5		×3	×0.005	×0.001		×10		0.01-0.05 mg/kg/h (0.04-0.2 mg/kg alle 4 h)
Morphin s.c.	mg/die	×0.016		×0.2	×0.7		×0.8		×2	1						×10		0.05-0.2 mg/kg/dosi alle 2-4 h
Morphin p.o.	mg/die	×0.006	×0.007	×0.05	×0.25		×0.3	×0.5		×0.5		×0.7			×2.5	×3		1 mg/kg/die
Nalbuphin i.v.	mg/die	×0.007					×0.7	1	×2		1							0.02-0.1 mg/kg/h
Nalbuphin s.c.	mg/die									1								0.02-0.1 mg/kg/h
Oxycodon p.o.	mg/die				×0.4		×0.3		×1.5							×5		0.5 mg/kg/die (0.1 mg/kg/dosi alle 4 h)*
Remifentanyl ¹ i.v.	mg/die						×200											0.1-0.75 mcg/kg/min
Sufentanyl ⁴ i.v.	mg/die	×10					×1000											0.5-2 mcg/kg/h
Tapentadol p.o. ^{††}	mg/die								×0.4									1.25 mg/kg/dosi alle 4 h
Tramadol p.o.	mg/die				×0.08		×0.1	×0.1	×0.3			×0.2						0.5-1 mg/kg alle 4 h

Copyright © 2023 Universitäts-Kinderspital Zürich - Eleonorenstiftung

Dieses Dokument und dessen Inhalt dürfen ohne vorgängige schriftliche Genehmigung weder kopiert noch in andere Websites oder Medien übernommen werden.

Palliative Sedierung



L.-M. Johnson et al.
 End-of-Life Care for Hospitalized Children.
 Pediatr Clin N Am 61 (2014) 835-854.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2014.04.012>

Referenzen

Methadon

- Anghelescu, D. L., et al. (2011). Methadone use in children and young adults at a cancer center: a retrospective study. *J Opioid Manag* 7(5): 353-361
- Dervan, L. A., et al. (2017). The use of methadone to facilitate opioid weaning in pediatric critical care patients: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Paediatr Anaesth* 27(3): 228-239
- Fife, A., et al. (2016). Methadone conversion in infants and children: Retrospective cohort study of 199 pediatric inpatients. *J Opioid Manag* 12(2): 123-130
- Madden, K., et al. (2017). The frequency of QTc prolongation among pediatric and young adult patients receiving methadone for cancer pain. *Pediatr Blood Cancer* 64(11)
- Madden, K. and E. Bruera (2017). Very-Low-Dose Methadone To Treat Refractory Neuropathic Pain in Children with Cancer. *J Palliat Med* 20(11): 1280-1283
- Madden, K., et al. (2018). Methadone as the Initial Long-Acting Opioid in Children with Advanced Cancer. *J Palliat Med* 21(9): 1317-1321
- Mercadante, S. (2024). Methadone for Cancer Pain Management in Children: A Review of Literature. *Drugs*. <https://doi.org/10.1007/s40265-024-02001-y>