



KinderPalliativzentrum
LEID LINDERN – LEBEN GESTALTEN

Workshop: Langzeit-Opioidtherapie für Säuglinge und Kleinkinder („Niedrigdosisbereich“)

Margit Baumann-Köhler (Brückenteam Universitätsklinikum Münster)

Holger Hauch (Kinderpalliativzentrum Datteln)

Mandira Reuther (Kinderpalliativzentrum Datteln)

[Recklinghausen, 16.03.2024](#)

Interessenskonflikte

Die Referent:innen haben keine Interessenskonflikte

Genehmigung zur Veröffentlichung für Fort- und Weiterbildung

Alle vorgestellten Materialien sind genehmigt zur Veröffentlichung von den Erziehungsberechtigten

Ablauf

1. Begrüßung
2. Was ist in der Langzeit-Opioidtherapie von Kindern und Jugendlichen mit (sehr) geringem Körpergewicht so herausfordernd (seit Beendigung der MST Retardgranulat Produktion)?
3. Exemplarische Fallvorstellung Referent:innen
 - Auditorium findet sich bitte jeweils zu zweit zusammen und jede Zweier-Gruppe erhält 2 Karten
 - Nach der Fallvorstellung:
 - 1. Karte für Formulierung der Herausforderung
 - 2. Karte für Lösungsvorschläge
4. Vorstellung und Diskussion eigener Fälle und Fragen aus dem Auditorium
5. Optional 2 weitere Fallvorstellungen durch Referent:innen möglich



Fallvorstellung





KinderPalliativzentrum
LEID LINDERN – LEBEN GESTALTEN

Fall 1: Kleinkind mit posthämorrhagischem Hydrocephalus

Holger Hauch

16.03.2024

Fall 1: weibliches Kleinkind, 13 Monate alt

Grunderkrankung:

posthämorrhagischer Hydrocephalus bei Z.n. Intraventulärer Blutung Grad III und Frühgeburtlichkeit

Indikation für eine Langzeit-Opiattherapie:

- 1.) Chronisch erhöhter intrakranieller Druck
- 2.) Versorgung der Wundenflächen mit regelmäßigen, teilweise täglichen Verbandwechseln

Daten:

Gewicht 6,8 kg; Magensondengröße 8 Ch

Fall 1: weibliches Kleinkind, 13 Monate alt

Zusammenfassende Anamnese:

Geburt in Somalia (unklare SS-Woche); Flucht nach Deutschland

Mehrere Shunt-Implantationen, viele Komplikationen,
keine weitere OP mehr möglich

Psychosoziale Kontextfaktoren:

Mutter alleinstehend, keine deutsche Sprachkenntnis, Muslima, kaum Unterstützung der Mutter bisher erfolgt. Mutter mit Kind in Pflegeheim aufgenommen.

Befunde:

keine Sprachentwicklung, kein Fixieren und keine nonverbale Kommunikation möglich, weiter zunehmender Kopfumfang, 53 cm (> 99. Perz.; 4,7z)

Fall 1: weibliches Kleinkind, 13 Monate alt

Warnung!
Die folgenden Bilder könnten
die Betrachtenden eventuell verstören

Folien mit Bildern entfernt

Fall 1: weibliches Kleinkind, 13 Monate alt

Fragen:

- 1.) Welche Probleme sehen Sie in der Versorgung des Kindes mit Opioiden?
- 2.) Was wären Ihre Lösungsvorschläge?



Fallvorstellung 2

Jugendlicher, 16 Jahre alt

Grunderkrankung:

seltene Mitochondriopathie
(VPS13D Defizienz)

Begleitdiagnosen:

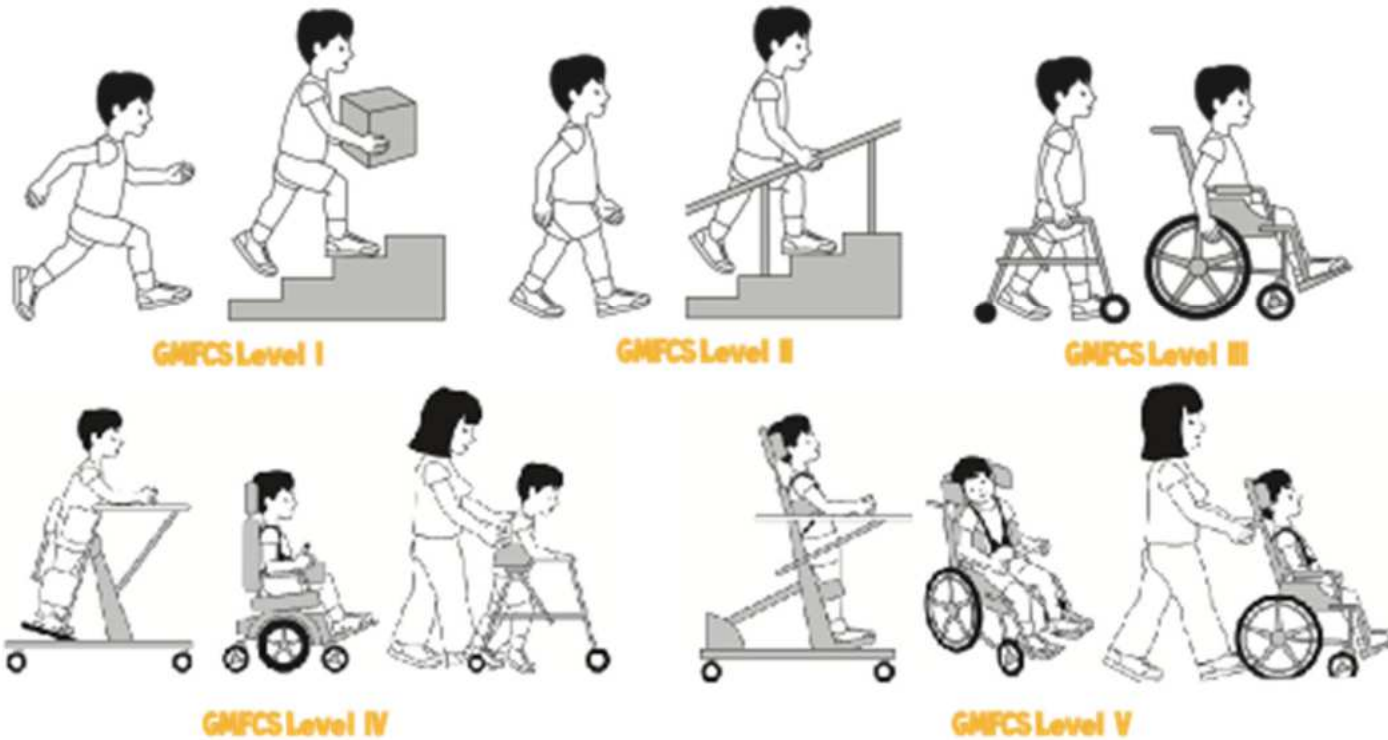
neuromuskuläre Grunderkrankung
GMFCS-Level IV
Einschränkung der Schluckfähigkeit
Zunehmender Verlust der Sehfähigkeit

...

GROBMOTORISCHE FÄHIGKEITEN

Die grobmotorischen Fähigkeiten (z.B. Sitzen und Gehen) können bei Kindern und Jugendlichen mit Cerebralparese in 5 verschiedenen Stufen mit dem Gross Motor Funktion Classification System (GMFCS) eingeteilt werden. Das GMFCS wurde von Canchild in Canada entwickelt.

Betroffen: Die Muskulatur am Rumpf, Gesicht und Mund ist oft auch betroffen.



GMFCS Illustrations 6-12. © Bill Reid, Kate Wilboughby, Adrienne Harvey and Kerr Graham, The Royal Children's Hospital Melbourne.

https://worldcpday.org/wp-content/uploads/tools/worldcpday.org.au/posters/whatiscp/WCPD_

Röntgenbild entfernt

links

Hüftdysplasie Grad IV mit Luxation
links sekundäre Deformität des
Hüftkopfes

Reimers-Index 56%

rechts

Hüftdysplasie Grad III ohne Luxation
rechts Reimers-Index 24%

beidseits

Beugekontrakturen und Adduktions-
kontrakturen der Hüftgelenke

Beugekontrakturen der Kniegelenke

Tab. 12.3 Einteilung des Reimers-Migrationsindex in Gruppen, therapeutische Konsequenzen

Gruppe	Migrationsindex (%)	Therapie
I	≤ 30	Beobachten bzw. konservative Maßnahmen einleiten
II	> 30 , aber ≤ 40	Weichteilige operative Maßnahmen bzw. zusätzliche knöcherne Korrektur, vielfach am proximalen Femur ausreichend)
III	> 40	Stets knöcherne Korrekturen am Femur und am Azetabulum notwendig, zusätzliche Weichteilentspannungen

Döderlein, L. (2015). Das Hüftgelenk bei der Zerebralparese. In: Infantile Zerebralparese. Springer, Berlin, Heidelberg.
https://doi.org/10.1007/978-3-642-35319-2_12

Jugendlicher, 16 Jahre

Zusammenfassende Anamnese:

- akut: Z.n. OP: Tenotomie bds. , Eröffnung Hüftgelenk li mit Anbohren des Knorpelschadens
- Ausgeprägte Nekrosen post-Op
- Verweigerung orale Nahrungsaufnahme / Medis

Indikation für eine Langzeit-Opioidtherapie:

- muskuloskelettale Schmerzen, die mit einer Kombination aus Nicht-Opioiden, bzw. mittelstark wirksamen Opioiden nicht suffizient behandelbar sind
- unzureichende Mobilisierbarkeit

Jugendlicher, 16 Jahre alt

Psychosoziale Kontextfaktoren:

- lebt bei seiner Familie
- vor der OP regelmäßiger Schulbesuch möglich
- Familie leidet deutlich mit durch die Abnahme der gemeinsamen Lebensqualität (gemeinsame Mahlzeiten, Verlust der Fähigkeit zu Robben)

Daten:

- Körpergewicht 25 kg
- Freka Button 15 Ch



Hydromorphonhydrochlorid-Saft 1,0 mg/ml

Hydromorphon-HCl 0,10 g

Kaliumsorbat 0,14 g

wasserfreie Citronensäure 0,07 g

Saccharos 25,0 g

gemäß schriftlicher ärztlicher Anweisung

Start:

3 x 0,3 ml = 3 x 0,3 mg Hydromorphon-Lösung(HM)
unretardiert

Titration:

0,1 mg Schritten bis

4 x 0,4 mg HM

Tagesdosis: 1,6 mg HM = ca. 6 mg Morphin

Hydromorphon-HCL 1 mg retardiert, 100 Kps.
aus Hydromorphon-HCL beta 2 mg Retardkapseln
(PZN 09079084), 50 Stück
Dosierung nach schriftlicher Anweisung

Umstellung
auf Hydromorphon retard 2 x 1mg

Titration
Steigerung auf 3 x 1mg...1-1-2 mg....1-2-2 mg....

konstanter Bedarf
3-2-3 mg
Tagesdosis 8 mg HM = 36 mg Morphin
Bedarfsmedikation mit HM-Lösung unretardiert
(1/6 der Tagesdosis)

Durogesic SMAT 12 Mikrogramm/Stunde Emra 10
transdermale Pflaster 2,1mg N2 11283395

Dosierung nach schriftlicher ANweisung

Opioidrotation

Tagesdosis 8 mg HM retard = 36 mg Morphin

auf

Fentanylpflaster 12,5 ug
+ Bedarfsmedikation mit HM – Lösung
unretardiert

Originalien

Schmerz
<https://doi.org/10.1007/s00482-023-00775-w>
 Angenommen: 9. November 2023

© The Author(s) 2024



Anwendung stark wirksamer retardierter Opiode in der Pädiatrie

Fallstricke und Lösungen für Morphin und Hydromorphon

Franziska Zimbelmann¹ · Sarah Flaute³ · Melanie Deipenbrock¹ · Elvira Ahlke⁴ · Georg Hempel¹ · Margit Baumann-Köhler¹

¹Spezialisierte Ambulante Palliativversorgung für Kinder und Jugendliche (SAPV), Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Münster (UKM), Münster, Deutschland; ²Institut für Pharmazeutische und Medizinische Chemie, Klinische Pharmazie, Universität Münster, Münster, Deutschland; ³Rezeptur/Sterilherstellung, Eberwein & Plassmann OHG, Hohenzollern Apotheke, Münster, Deutschland; ⁴Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Münster (UKM), Münster, Deutschland

Zusammenfassung

Hintergrund: In der Pädiatrie bedarf es zur adäquaten Therapie mit stark wirksamen Opioiden für viele Patienten der Gabe von retardierten Präparaten. Dabei stellen die Dosierbarkeit und Sondierbarkeit die Versorger vor eine große Hürde, insbesondere nachdem die Firma Mundipharma GmbH die Produktion und den Vertrieb des für diese Zwecke in der Pädiatrie bewährten Präparats MST[®] Retardgranulat 2019 eingestellt hat. Ziel der Untersuchungen war es, ein sicheres Dosisstellungsverfahren von auf dem Markt erhältlichen und sondierbaren retardierten Opioidpräparaten zu erarbeiten, insbesondere für die Anwendung in der Pädiatrie, welche einen Niedrigdosisbereich benötigt.

Methodik: Aus je einem ausgewählten retardierten Morphin- und Hydromorphonpräparat wurden durch Öffnen der Kapseln und Abwiegen der retardierten Pellets Abfüllungen mit niedrigen Dosierungen hergestellt. Anschließend wurde zur Beurteilung der Dosisstellung der Arzneistoffgehalt jeder Abfüllung mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie(HPLC)-Analytik bestimmt. Weiterhin wurde die Sondierbarkeit der Pellets über gastrointestinale Sonden (Charrière Ch 8–Ch 10) in einem Ex-vivo-Versuch untersucht.

Ergebnisse: Die Untersuchungen zeigten ein praktikables Verfahren zur Rezepturherstellung niedrig dosierter Abfüllungen von retardiertem Morphinsulfat bzw. Hydromorphonhydrochlorid (Hydromorphon-HCl). Die Abfüllungen entsprechen der vom Europäischen Arzneibuch (EuAB) vorgeschriebenen Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehalts einzeldosierter Arzneiformen. Weiterhin passierten die Pellets mittels Spritzenapplikationstechnik im Ex-vivo-Versuch Sonden mit Ch 8 (Morphinsulfat) und Ch 10 (Hydromorphon-HCl).

Diskussion: Das Verfahren kann als sicher angesehen werden und bietet somit eine Möglichkeit, in der Pädiatrie retardierte stark wirksame Opiode zur oralen Applikation und Applikation per Sonde im „off label use“ einzusetzen.

Schlüsselwörter

Morphin · Hydromorphon · Dosisstellung · HPLC-Analytik · Gastrointestinale Sonden



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Published online: 03 January 2024

Der Schmerz 1

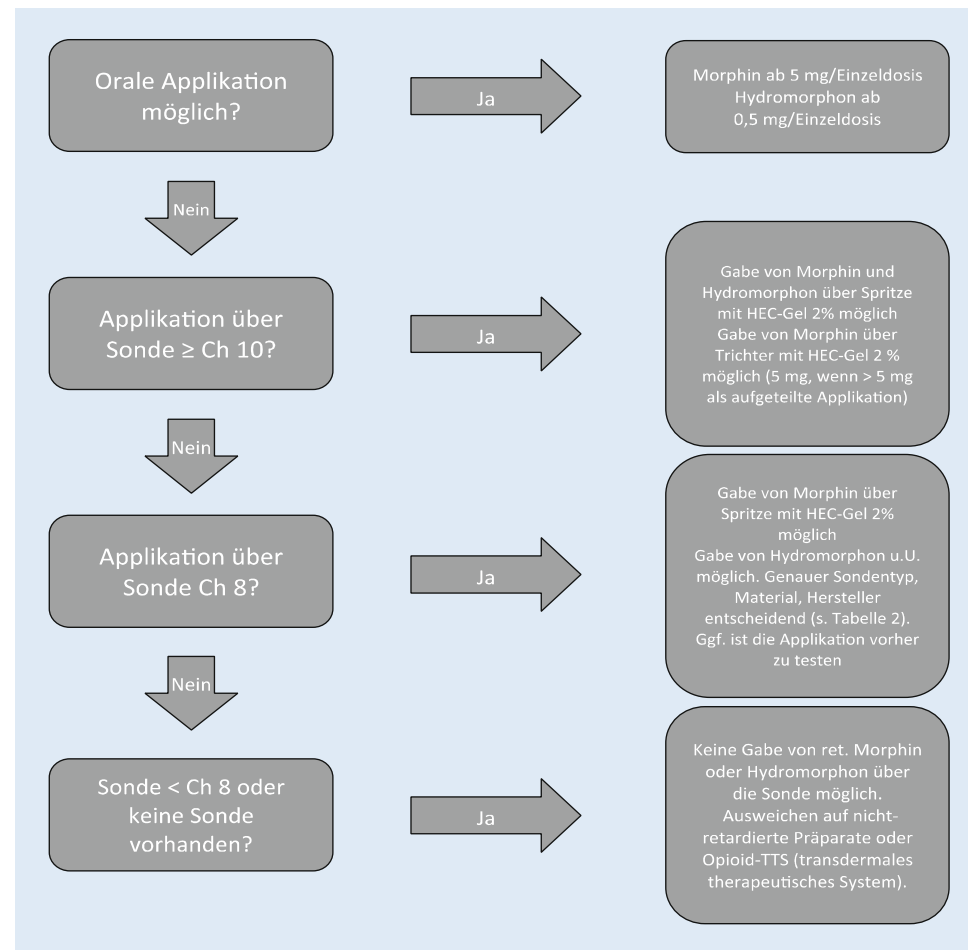


Abb. 5 ▲ Entscheidungshilfe zum Einsatz von retardierten Opioiden



Fallvorstellung 3





KinderPalliativzentrum
LEID LINDERN – LEBEN GESTALTEN

Fall 3: 7-jähriger Patient mit Epidermolysis bullosa

Mandira Reuther

16.03.2024

Fallvorstellung 3: 7-Jähriger mit EB

Grunderkrankung:

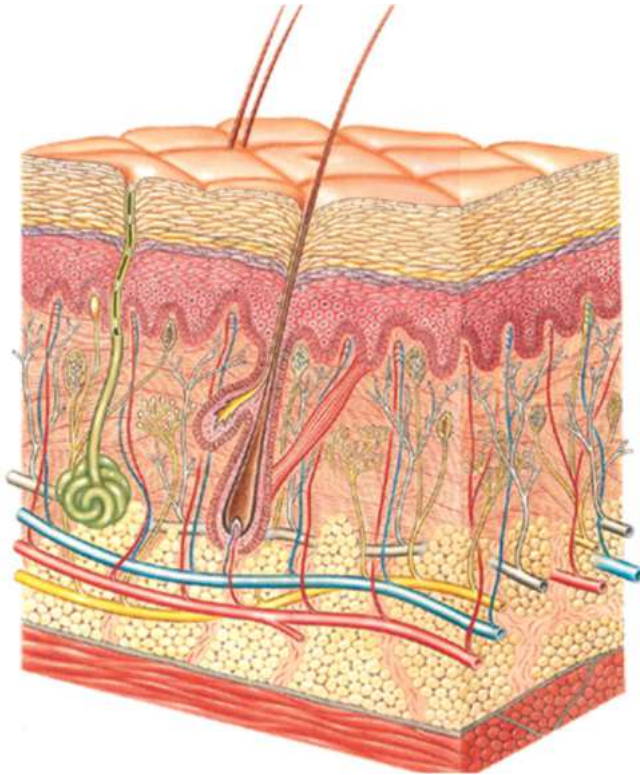
Rezessiv-dystrophe Epidermolysis bullosa

Indikation für Langzeit-Opioidtherapie:

1. Schmerzen durch multiple offene Wunden am gesamten Körper und inneren Schleimhäuten
2. Schmerzen bei Verbandswechseln
3. Verminderte körperliche Aktivität und Teilhabe durch Schmerzen und Angst vor Schmerzen

Daten: 14, 5kg; PEG Sonde, durchaus eigenwillig in der Nutzung der PEG

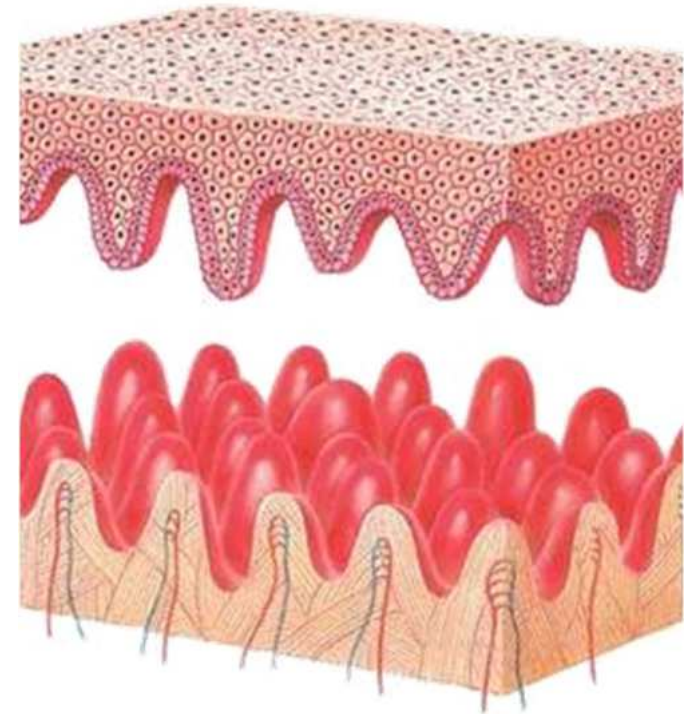
Epidermolysis bullosa



EB simplex (EBS)

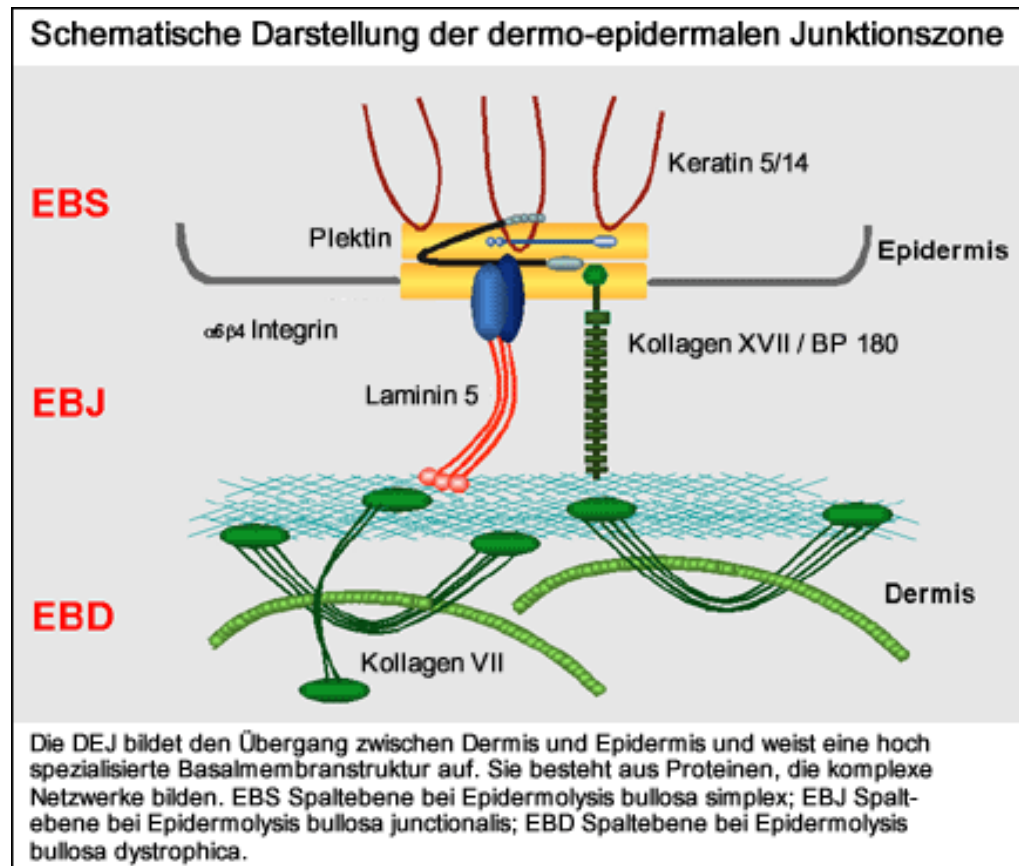
EB junctionalis (EBJ)

EB dystrophica (EBD)



Fußzeile Hier bitte die Quellenangabe einfügen

Epidermolysis bullosa - Proteine



Fallvorstellung 3: 7-Jähriger mit RDEB

Psychosozial:

- Eltern geflüchtet mit 4 Kindern aus Afghanistan
 - Dolmetscher benötigt, keine direkte Kommunikation mit Mutter möglich
 - 2 Kinder mit EB: der älteste Sohn und der jüngste
 - Schwierige Compliance
-
- Noch sehr viele andere somatische Probleme (im gängigen Rahmen der RDEB und darüber hinaus)

Fallvorstellung 3: 7-Jähriger mit RDEB

Was haben wir getan:

1. Unretardiertes Morphin (Morphin Tropfen 0,5%) zum Verbandwechsel – gut wirksam
 - Morphin Tropfen 0,5% 10 Tropfen = 3,125 mg/Gabe = 0,21 mg/kg/Gabe
2. Dauerhafte Morphintherapie erscheint indiziert – da noch im stationären Setting:
 - Unretardiertes Morphin alle 4 Std.: Morphin Tropfen 0,5% 6x 10 Tropfen
 - Laut Mutter außerhalb von VW keine Schmerzen mehr, mehr körperliche Aktivität und Teilhabe

Bei ausgeprägter Non-Compliance – welches Procedere für zu Hause wählen???

Fallvorstellung 3: 7-Jähriger mit RDEB

Rotation auf L-Polamidon

- Vorteile: wirkt auch bei neuropathischen Schmerzen, durch extrem lange HWZ (13-100 h) wahrscheinlich 2 Gaben/Tag ausreichend für suffiziente Schmerztherapie, sondengängig
- Nachteile: durch extrem lange HWZ schwer steuerbar, potentielle QTc Verlängerung, auch wenn bei Kindern und unter Levomethadon selten
- Möchte man ein starkes Opioid in eine Familie mit sehr wenig Compliance geben?

Methadon/Levomethadon – kurz und knapp

- Methadon = synthetisches Opioid
- Methadon = ein Racemat (= Substanzgemisch aus zwei baugleichen chemischen Stoffen, deren Moleküle wie Bild und Spiegelbild aufgebaut sind – frei nach Wikipedia)
- Rechtsisomer – nicht gut untersucht
- Linksisomer (=Levomethadon) – analgetisch wirksam über reinen μ -Agonismus und NMDA-Rezeptor-Antagonismus
- Keine analgetisch wirksamen Metaboliten; hepatisch verstoffwechselt
- extrem lange HWZ (13-100h) -> schlecht steuerbar; potentielle QTc Verlängerung
- Methadon und Levomethadon (Verhältnis 2:1 angenommen; d.h. Methadon nur halb so wirksam wie Levomethadon) auch dann noch wirksam, wenn Morphin, Oxycodon, Fentanyl oder Hydromorphon nicht ausreichend analgetisch erscheinen

Zernikow: Pädiatrische Palliativversorgung – Schmerzbehandlung und Symptomkontrolle, Springer 2022

Rotation auf Levomethadon

Orale Morphintagesdosis -> orale Levomethadondosis

Umrechnung gemäß der nachfolgenden Tabelle (OMÄD = orale Morphinäquivalenzdosis)

- OMÄD < 100 mg/Tag (Umrechnung 6:1; Morphin in mg : Levomethadon in mg)
- OMÄD 101 - 300 mg/Tag (Umrechnung 10:1)
- OMÄD 301 - 600 mg/Tag (Umrechnung 20:1)
- OMÄD 601 – 800 mg/Tag (Umrechnung 24:1)
- OMÄD 801 – 1000 mg/Tag (Umrechnung 30:1)
- Wenn OMÄD > 1000 mg/Tag Umrechnungsfaktor weiter erhöhen

Zernikow: Pädiatrische Palliativversorgung – Schmerzbehandlung und Symptomkontrolle, Springer 2022

Rotation auf Levomethadon

Empfehlung:

- Opioidwechsel über 3 Tage: tägliche Reduktion des bisherigen Opioids und Gabe von Levomethadon alle 8 Stunden
- 1. Tag: Reduktion der bisherigen Opioddosis um 30% und 1. Gabe orales Levomethadon
- 2. Tag: Reduktion der bisheringe Opioddosis nach Klinik und 2. Gabe Levomethadon
- 3. Tag: Reduktion der bisheringe Opioddosis nach Klinik und 2. Gabe Levomethadon

Orale Anfangsdosis Levomethadon bei Kindern < 15 kg max. 7, 5mg/d; > 15 kg max. 15 mg/d

Nach 3 Tagen (frühestens) komplette Umstellung

Bedarfsmedikation (z.B. bei Durchbruchschmerzen, prozedurale Schmerzen): 1/10 der Tageslevomethadon als Einzelbedarfsbolusdosis max. alle 3 Stunden

Alternativ: Fentanyl/Morphin bei Bedarf

Zernikow: Pädiatrische Palliativversorgung – Schmerzbehandlung und Symptomkontrolle, Springer 2022

Fallvorstellung 3: 7-Jähriger mit RDEB

Gewicht 14,5 kg

Orales Morphin Tropfen 0,5% 6 x 10 Tropfen = 6 x 3,125 mg = 18,75 mg/d

OMÄD < 100 mg/Tag – Umrechnung 6:1 (Morphin in mg : Levomethadon in mg)

(Cave: Levomethadon ≠ Methadon; in anderen Ländern ggf kein Levomethadon verfügbar; Bsp: Dosisempfehlung im APPM (Association für Pediatric Palliative Medicine, UK) für Methadon!)

18,75 mg/d → 3,125 mg Levomethadon

Angesetzt: Levomethadon Tropfen (5mg= 1ml = ca. 19-20 Tropfen) 2x 1 mg

(Bei Rotation immer abrunden, Rotation mit ½ der ausgerechneten Dosis, „was drin ist, ist drin“)



Vielen Dank für Ihre Teilnahme an diesem Workshop