

Morphin ist das am häufigsten verwendete Opioid in der pädiatrischen Palliativmedizin

Opioide bei Kindern

Opioide kommen in der pädiatrischen Palliativmedizin immer häufiger zum Einsatz. Allerdings liegen nur wenig fundierte Daten vor. PD Dr. Boris Zernikow hat aus diesem Grund zusammen mit drei weiteren Autoren den aktuellen Wissensstand zusammengestellt (1). Im Rahmen eines Symposiums präsentierte er in Wien eine Übersicht der wichtigsten Punkte.

Grundsätzlich sollte sich auch die Schmerztherapie bei Kindern am WHO-Stufenschema orientieren. Meist ist es jedoch angezeigt, in der palliativen Situation auf Stufe 2 oder 3 zu beginnen. Obwohl der Einsatz von Nichtopioidanalgetika bei einigen Kindern mit lebenslimitierenden beziehungsweise lebensbedrohenden Erkrankungen (LLD/LTD) nützlich sein kann, liegen keine Publikationen vor, welche in der pädiatrischen Palliativversorgung die regelmässige Zugabe von Nichtopioiden zur Opioidanalgesie unterstützen würden. Ob die Analgesie bei Kindern mit einem schwachen Opioid wie Tramadol oder Codein oder einer sehr tiefen Dosis eines starken Opioids begonnen werden soll, wird nach wie vor diskutiert.

Morphin: am häufigsten eingesetzt

Morphin wird in der Palliativmedizin am häufigsten eingesetzt. Die Pharmakokinetik der Substanz ist bei Kindern über sechs Monate mit derjenigen bei Erwachsenen vergleichbar. Morphin verfügt über eine solide wissenschaftliche Datenbasis zum Einsatz in der Palliativversorgung. Im Rahmen von sechs Studien wurde retardiertes Morphin bei 242 Kindern im Alter von 3 Monaten bis 19 Jahren untersucht. 215 dieser Kinder litten unter einer Tumorerkrankung. «Damit wissen wir nur wenig zu retardiertem Morphin bei Kindern mit nicht tumorbedingten Erkrankungen», schränkte PD Dr. Boris Zernikow, Vestische Kinder- und Jugendklinik, Datteln/Universitätsklinikum Münster, ein. Die mediane Morphindosis betrug in diesen Studien 1,4 bis 2,1 mg/kg/Tag. Als Maximaldosis wurden 84 mg/kg/Tag verabreicht (empfohlene Dosierungen bei Kindern vgl. *Tabelle*). Die Behandlungsdauer lag zwischen 1 und 760 Tagen (im Mittel 7 bis 14 Tage). Generell wurde die Behandlung gut vertragen und es wurden keine schweren Nebenwirkungen angegeben. Auch über Toxizität wurde nicht berichtet. Besonders wertvoll für den Einsatz in der Palliativmedizin ist retardiertes Morphin als Granulat zum Auflösen, da sich auf diese Weise auch kleine Mengen gut verabreichen lassen.

Hydromorphon: bei Rotation

«Ist eine Rotation erforderlich, stellt Hydromorphon meine erste Wahl dar», erläuterte Zernikow. Hydromorphon ist ein reiner Rezeptoragonist und 5- bis 7,5-mal potenter als Morphin. Zwei pädiatrische Fallberichte sprechen von einer mit Morphin vergleichbaren Wirksamkeit des retardierten Hydromorphons. In einer kleinen randomisierten Studie wurde Hydromorphon mit einer PCA-Pumpe erfolgreich bei Mukositissschmerzen eingesetzt. Eine weitere Studie berichtete darüber, dass bei Kindern mit Nebenwirkungen unter Morphin eine Umstellung auf Hydromorphon häufig zu einer Verbesserung führte.

Methadon: für Experten

Methadon ist ein μ -Rezeptoragonist und ein NMDA-Rezeptorantagonist. Es handelt sich um ein Razemat, bei dem das R-Isomer (Levomethadon) analgetisch wirksam ist. «Problematisch ist bei Methadon, dass sich seine Wirkdauer mit der Dauer der Therapie verändert. Zudem weist es aufgrund einer hohen interindividuellen Variabilität der beteiligten Enzyme einen komplexen Metabolismus auf», so Zernikow. Auch die Eliminationshalbwertszeit variiert stark (4 bis 62 Stunden), unabhängig von der Nierenfunktion. Methadon ist 2,5- bis 20-fach stärker analgetisch wirksam als Morphin. Daher ist es schwierig, äquianalgetische Dosen zu bestimmen. In einer Studie wurde mit einer Konversionsrate von 20:1 (Morphin:Methadon) eine gute Analgesie erreicht, wenn vor der Rotation hohe Morphindosen eingesetzt wurden.

Zernikow wies auch darauf hin, dass auf dem Internetforum «Paediatric-Pain Mailing List» vor Kurzem eine rege Diskussion darüber geführt wurde, ob vor dem Einsatz und während der Behandlung routine- und regelmässige EKG-Untersuchungen durchgeführt werden sollen, da unter Methadon bei Erwachsenen und Kindern QTc-Verlängerungen und Torsades de Pointes auftreten können: «Vorgeschlagen wurde, vor und in regelmässigen Abständen während der Behandlung ein EKG durchzuführen sowie

die Medikation auf weitere Substanzen hin zu überprüfen, die eine QTc-Verlängerung verursachen können.» Dazu gehören unter anderem Erythromycin, Haloperidol, Risperidon, Granisetron, Chloralhydrat und Ondansetron. Der Effekt von Methadon auf das QTc-Intervall beruht auf einer Blockade der kardialen hERG-Kaliumkanäle, wobei das S-Isomer eine sehr viel höhere Potenz aufweist als das R-Isomer (2). Die Gabe von Levomethadon könnte damit eine therapeutische Alternative darstellen.

Die Evidenz für Methadon in der Palliativmedizin ist limitiert. In einer neueren, retrospektiven Arbeit wurden 17 Kinder beschrieben, bei denen auf Methadon rotiert wurde. Dabei gaben 94 Prozent der Patienten an, dass sich die Analgesie verbessert habe. Zernikow sieht den Einsatz von Methadon hauptsächlich in den Händen von Experten.

Fentanyl: auf stabile Situation begrenzt

Der Einsatz des reinen μ -Rezeptoragonisten Fentanyl in der Pflasterformulierung (TTS) sollte vor allem auf Situationen mit stabilen analgetischen Bedürfnissen beschränkt sein. Aufgrund der langsamen Absorption und einer langen Halbwertszeit eignet sich dieses System nicht für ein rasches Auftitrieren. Der Einsatz von Fentanyl bei opioidnaiven Kindern wird aufgrund der Gefahr einer respiratorischen Depression nicht empfohlen. Die Evidenz zu Fentanyl TTS bei Kindern umfasst elf Beobachtungsstudien mit insgesamt 311 Teilnehmenden. Acht Studien schlossen Kinder mit Tumorerkrankungen beziehungsweise anderen lebenslimitierenden Erkrankungen ein. Die maximale Dosis lag bei 16,7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$. Die Therapiedauer betrug 1 Tag bis 15 Monate. Es wurden keine Fälle mit Toleranz oder opioidinduzierter Hyperalgesie berichtet.

Buprenorphin bei Kindern: Atmung beachten

Aufgrund seines hohen First-Pass-Effekts sollte Buprenorphin vor allem sublingual oder transdermal verabreicht werden. Die Metabolisierung ist komplex und bisher nicht vollständig geklärt. Boris Zernikow erläuterte dazu: «Wichtig zu wissen ist, dass die Metabolisierung grösstenteils unabhängig von der Nierenfunktion ist.» Bei Kindern wurde in Studien mit Buprenorphin eine stärkere respiratorische Depression als unter Morphin beschrieben, bis hin zu lebensbedrohlichen Situationen (3, 4). «Diese Publikationen und auch Erfahrungen aus meiner eigenen Tätigkeit stehen im Gegensatz zu den Resultaten beim Einsatz von Buprenorphin bei gesunden Studenten, wurde bei diesen doch ein Ceiling-Effekt bezüglich respiratorischer Depression festgestellt», sagte Zernikow. Es sei also stets zu bedenken, dass in der palliativen Situation nicht gesunde Erwachsene, sondern schwer kranke Kinder behandelt würden. Die Evidenz zu Buprenorphin in der Palliativmedizin ist zudem sehr limitiert. Nur ein Fall-

Tabelle:

Empfohlene Startdosierungen von Opioiden bei opioidnaiven Kindern >10 kg und >6 Monate

Buprenorphin

intravenös	
Bolus	0,003 mg/kg (max. 0,15 mg) alle 6 h
PCA-Bolus	0,001 mg/kg (max. 0,06 mg)
CI	0,0005 mg/kg/h (max. 0,03 mg/h)
sublingual	
	0,004 mg/kg (max. 0,2 mg) alle 8 h

Hydromorphon

intravenös	
Bolus	0,01 mg/kg (max. 0,5 mg) alle 3 h
PCA-Bolus	0,004 mg/kg (max. 0,2 mg)
CI	0,005 mg/kg/h (max. 0,2 mg/h)
oral	
Immediate Release	0,03 mg/kg (max. 1,3 mg) alle 4 h
Slow Release	0,06 mg/kg (max. 4 mg) alle 8 h

Morphin

intravenös	
Bolus	0,05 mg/kg (max. 3 mg) alle 3 h
PCA-Bolus	0,02 mg/kg (max. 2 mg)
CI	0,02 mg/kg/h (max. 0,5 mg/h)
oral	
Immediate Release	0,2 mg/kg (max. 5 mg) alle 4 h
Slow Release	0,4 mg/kg (max. 10 mg) alle 8 h

PCA: patientenkontrollierte Analgesie

CI: kontinuierliche Infusion; nach Zernikow B. et al. (1)

bericht beschreibt den erfolgreichen Einsatz bei einem zehnjährigen Mädchen mit Neuroblastom (70 $\mu\text{g}/\text{h}$, während 5 Wochen).

Therese Schwender

Quelle:

Parallelsymposium «Palliative Care for Children – Addressing the Questions.» EAPC-Kongress, Wien, 8. Mai 2009.

Literatur:

1. Zernikow B., Michel E., Craig F., Anderson B.J.: Pediatric Palliative Care. Use of Opioids for the Management of Pain. *Pediatr Drugs* 2009; 11: 129–151.
2. Eap C.B. et al.: Stereoselective block of hERG channel by (S)-methadone and QT interval prolongation in CYP2B6 slow metabolizers. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81: 719–728.
3. Maunukela E.L. et al.: Comparison of buprenorphine with morphine in the treatment of postoperative pain in children. *Anesth Analg* 1988; 67: 233–239.
4. Zanette G. et al.: Respiratory depression following administration of low dose buprenorphine as postoperative analgesic after fentanyl balanced anaesthesia. *Paediatr Anaesth* 1996; 6: 419–422.