

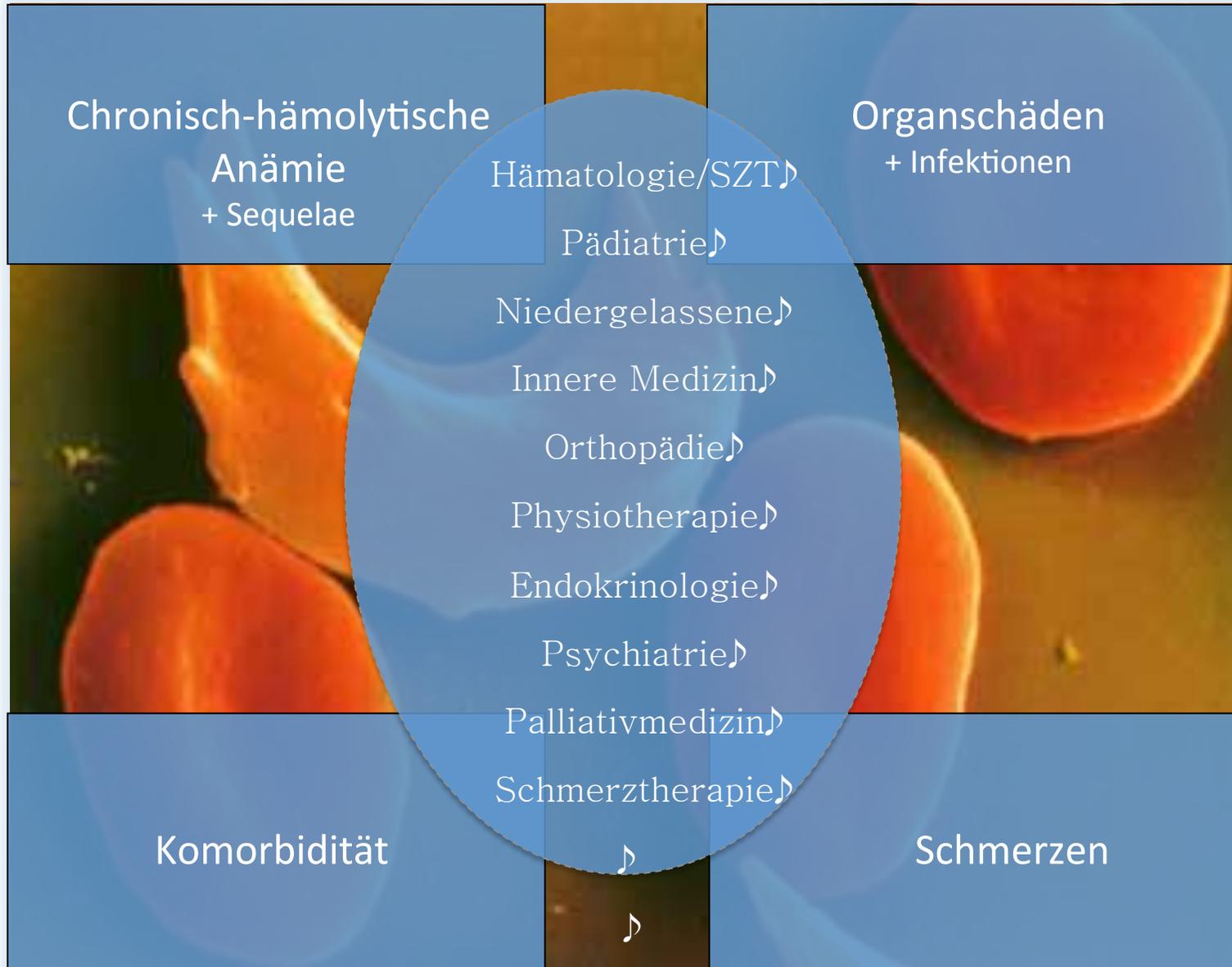
Schmerztherapie bei Sichelzell-Patienten



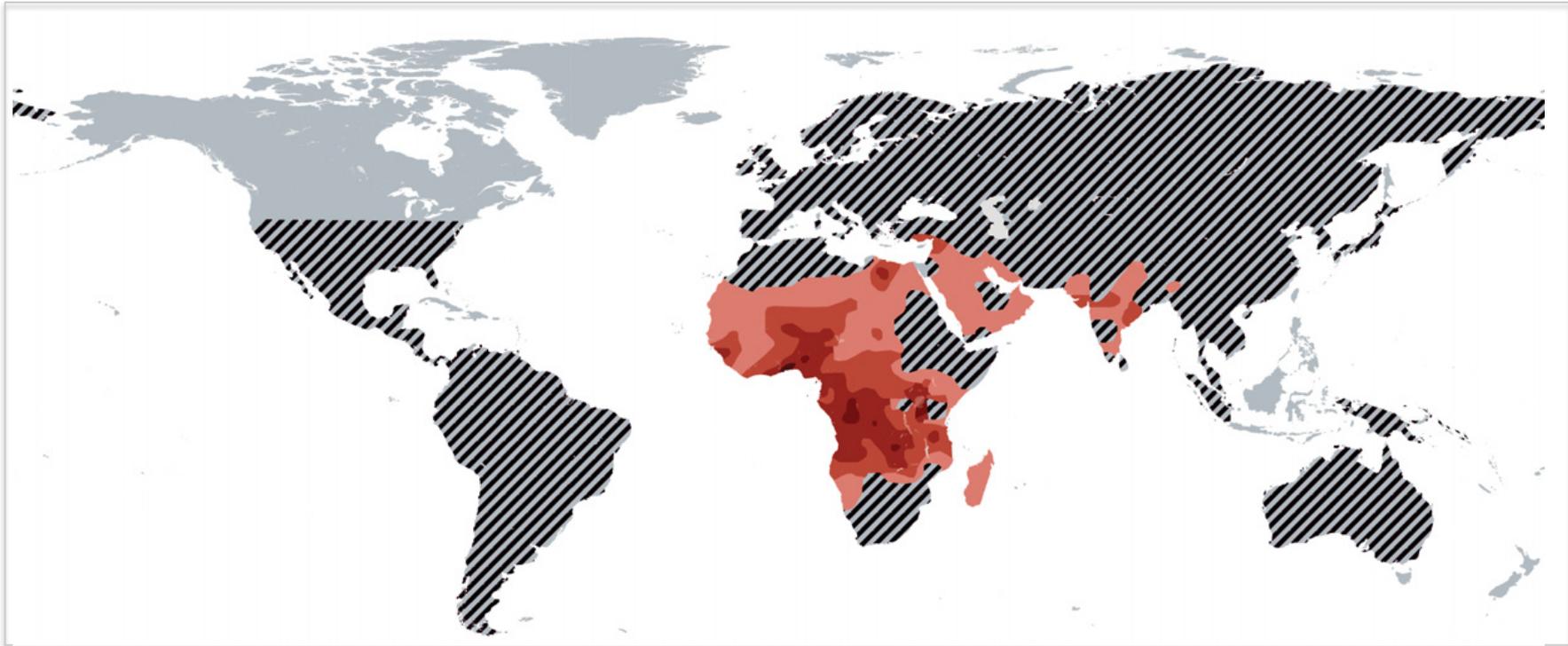
CHARITÉ
UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

Dr. med. Tobias K. Reindl
Klinik f. Pädiatrie m.S. Onkologie/Hämatologie
Charité-Universitätsmedizin Berlin

Das Symptom Schmerz

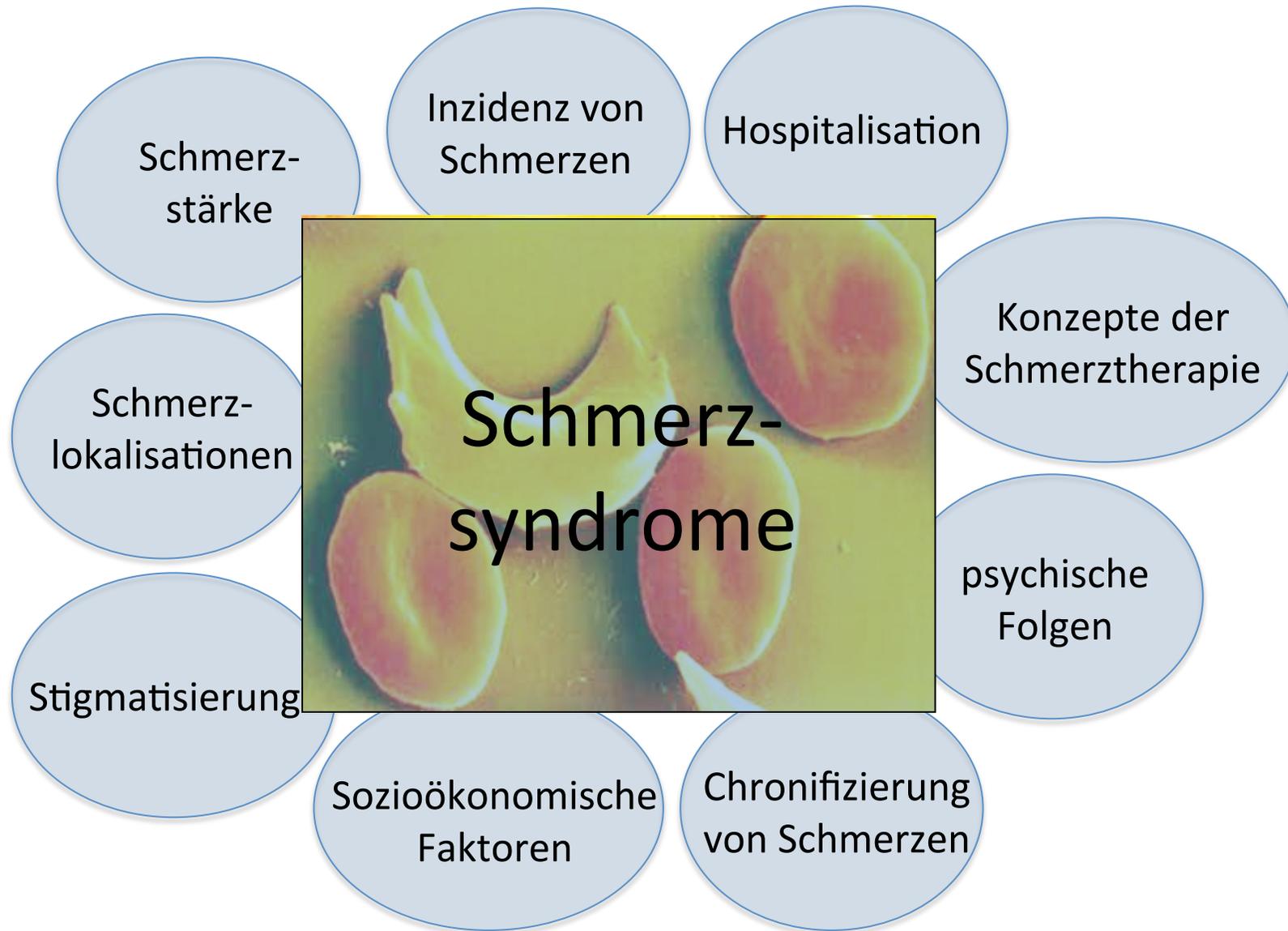


Inzidenz von Schmerzen bei Patienten mit Sichelzellerkrankung



- ▶ Europa - ca. 1300 Neugeborene /Jahr
- ▶ USA - >2000 Neugeborene /Jahr mit Sichelzellanämie.
- ▶ Afrika - ca. 230 000 Neugeborene /Jahr "chwechweechwe"

Das Symptom Schmerz



Inzidenz von Schmerzen bei Patienten mit Sichelzellerkrankung

Kinder

- ▶ 10% der Kinder berichten über tägliche Schmerzepisoden.
- ▶ 20% geben Schmerzen in 20-40% der Zeit an.
- ▶ HbSS:
≤4 Jahre: 0,4 Hospital./a
25-29 Jahre: 1,2 Hospital./a
- ▶ Die Anzahl der Schmerztage

und weiblichem Geschlecht.

Erwachsene

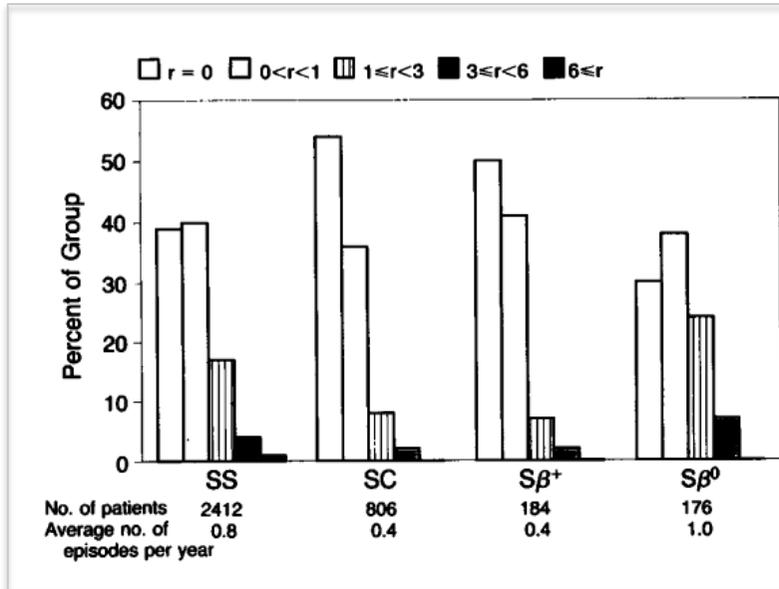
- ▶ >20% der Erwachsenen geben tägliche Schmerzen an.
- ▶ >50% geben Schmerzen in $\geq 50\%$ der Zeit an.
- ▶ Nur 14% berichten über Schmerzen an $\leq 5\%$ der Zeit.

Chronifizierung!?

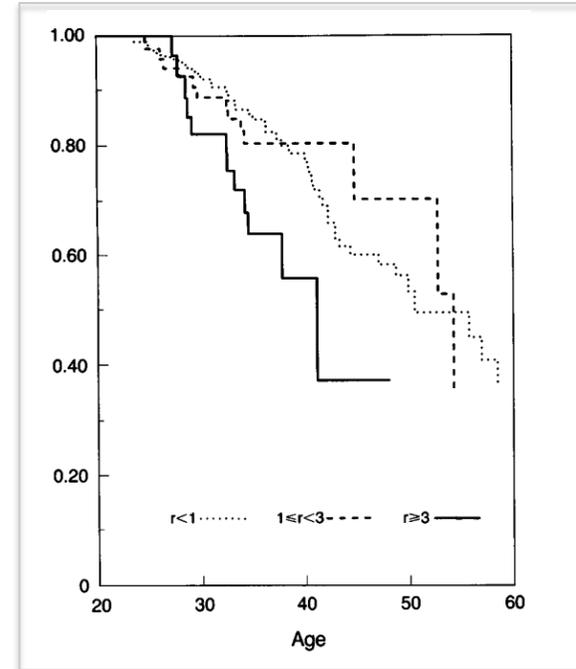
1. McClish et al. Pain site frequency and location in sickle cell disease: the PiSCES project. Pain. 2009
2. Ballas S. Pain management of sickle cell disease. Hematol Oncol Clin North Am. 2005
3. Dampier C, Setty N, Stuart M. Vaso-occlusion in children with sickle cell disease: clinical characteristics and biologic correlates. J PHO. 2004
4. Field et al. Acute pain in children and adults with sickle cell disease: management in the absence of evidence-based guidelines. Curr Opin Hematol 2009

Schmerzepisoden /Jahr

Korrelation Σ Schmerzepisoden - Mortalität



- ▶ HbSS: Patienten mit >3-10 Schmerzepisoden/Jahr: 5,2%
- ▶ Diese Gruppe kumuliert 32,9% aller Schmerzepisoden.

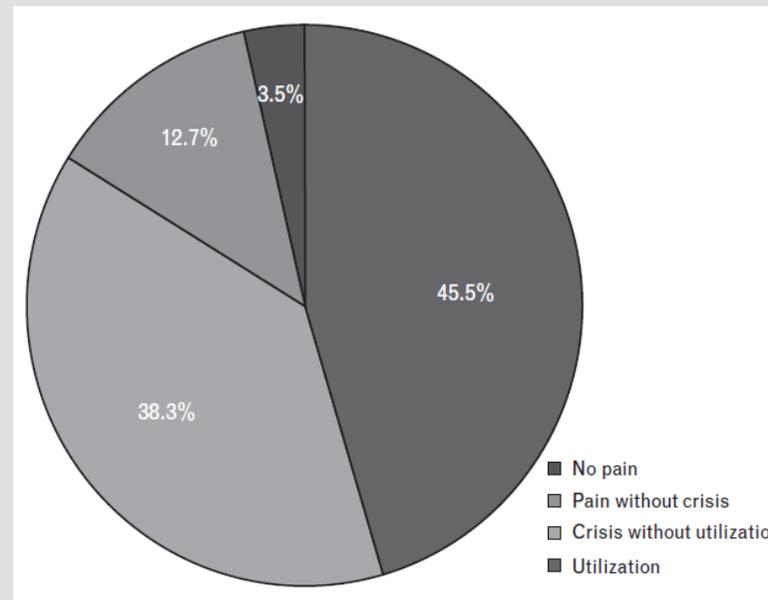


- ▶ Alter >20 Jahre: Die Anzahl der Schmerzepisoden/Jahr korreliert mit erhöhter Mortalität.

Platt et al. Pain in Sickle Cell Disease. Rates and Risk factors. NEJM 1991

Korrelation Schmerzepisoden - Arztkontakte

- ▶ ~ 70 % der Vorstellungen in EH und 90% der stationären Aufnahmen geschehen auf Grund ambulant nicht kontrollierbarer Schmerzen.^{1,2}
- ▶ ~ 90 % der Schmerzepisoden werden zu Hause therapiert.³
- ▶ Die PiSCE-Study: Vorstellungen in EH/stat. Aufnahmen ≠ valider Index für die Inzidenz von Schmerzen.⁴



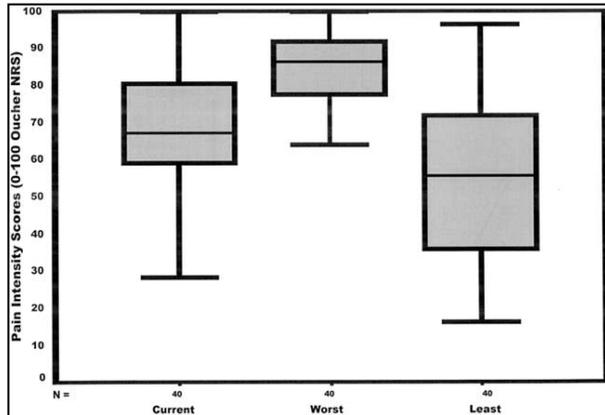
1 Yusuf et al. Emergency department visits made by patients with sickle cell disease-A descriptive study, 1999-2007. Am J Prev Med 2010

2 Brozovic et al. Acute admissions of patients with sickle cell disease who live in Britain. BMJ 1987

3 Yang et al. Comparison of costs to the health sector of comprehensive and episodic health care for sickle cell disease patients. Pub Health Rep. 1997

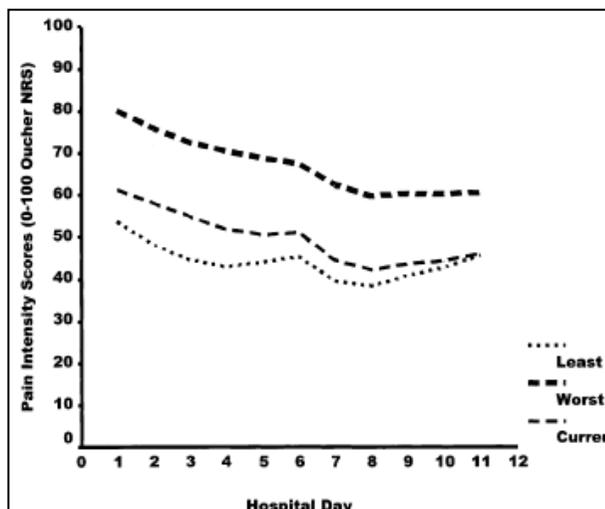
4 Smith et al. Daily assessment of pain in adults with sickle cell disease. Ann Intern Med 2008

Schmerzintensität bei Sichelzellpatienten



- ▶ d1 nach stationärer Aufnahme:
 - mean current pain intensity 67.2±19.8
 - mean worst pain intensity score 84.6±9.9
 - mean least pain score 55.1±21.2
- ▶ Die Schmerzen in der akuten Krise
 - übersteigen postoperativen Schmerz.
 - entsprechen terminalem Tumorschmerz.

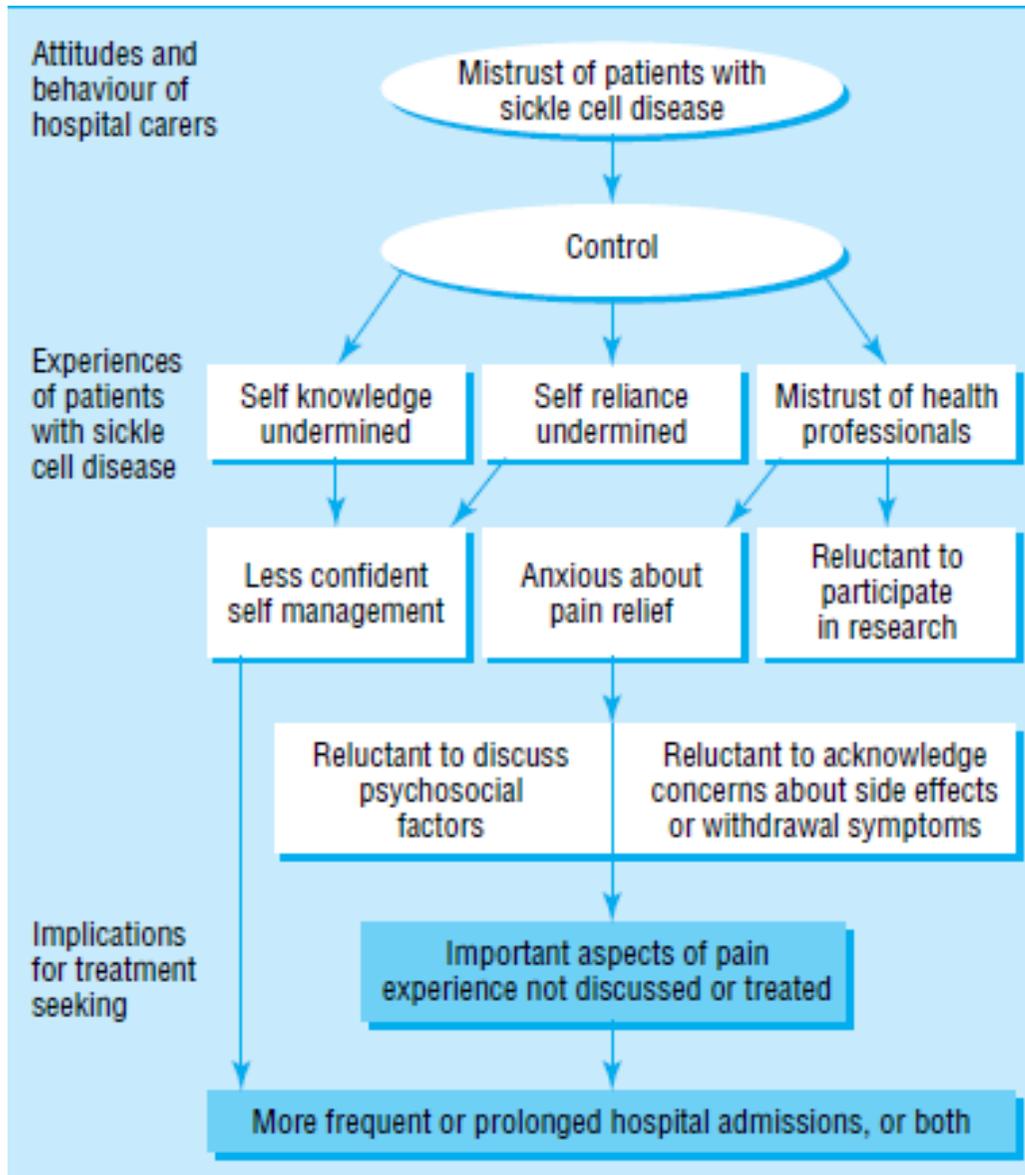
Jacob et al. Changes in intensity, location, and quality of vaso-occlusive pain in children with sickle cell disease. Pain 2003
 Schechter, NL. The management of pain in sickle cell disease (1999)
 Dampier, CD.; Shapiro, BS. Management of pain in sickle cell disease (2003)



- ▶ Definition einer klinisch signifikanten Schmerzreduktion: „...50% reduction from the upper end of the pain intensity scale” ...
 American Pain Society Guideline’s (APS)

Benjamin et al. American Pain Society Guideline’s (APS) guideline for the management of pain in sickle cell disease (1999)

Stigmatisierung und Abhängigkeit



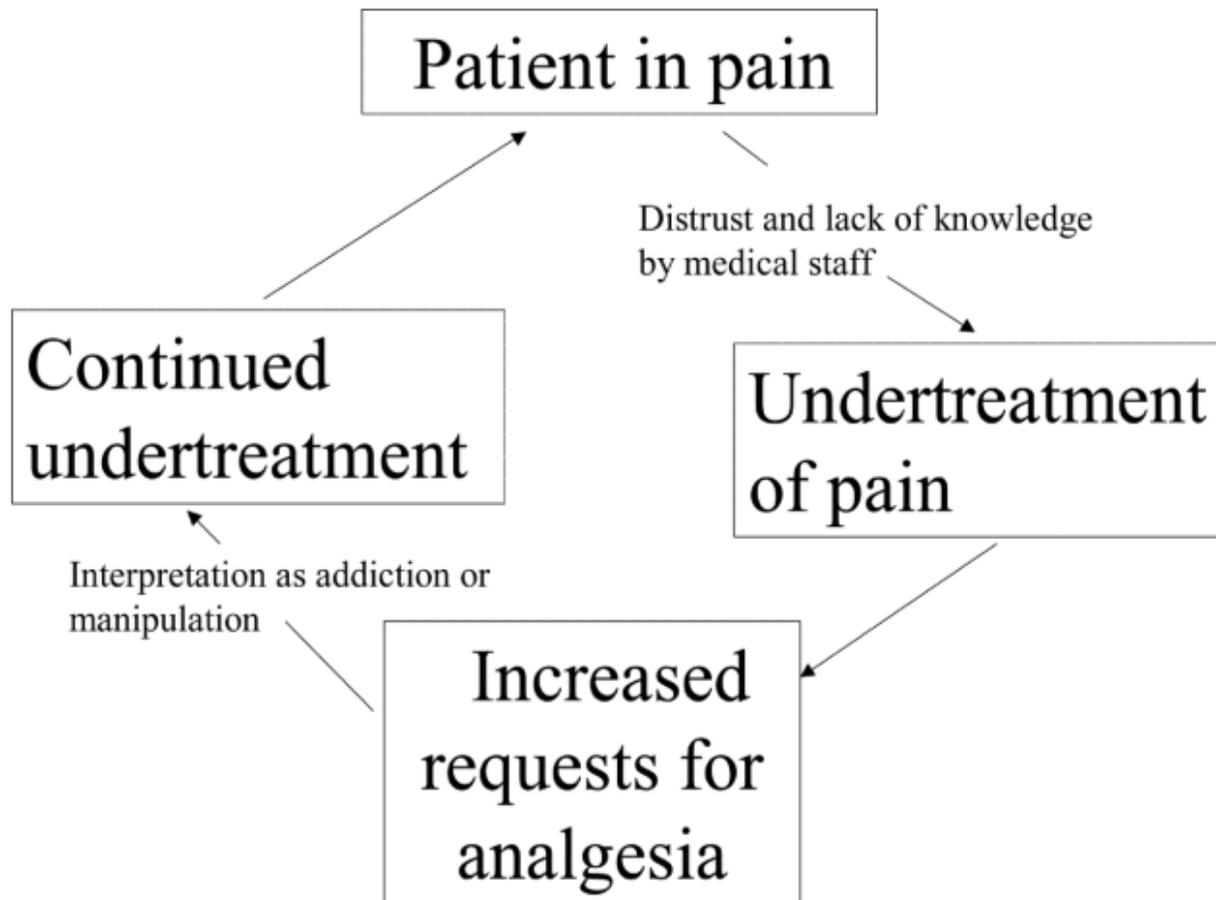
- ▶ Die Sichelzellerkrankung beeinflusst alle Aspekte des Familien- und Soziallebens.
- ▶ Wunsch nach mehr Patienten- und Umfeldedukation, mehr Sensibilität für die Patienten und Weiterbildung des KH-Personals

Mitchell et al. Parent Perspectives on Pain Management, Coping, and Family Functioning in Pediatric Sickle Cell Disease. Clin Pediatr 2007

- ▶ Übertriebene Schmerzangaben
- ▶ Stigma der Med.-abhängigkeit
- ▶ Gefühl der Vernachlässigung und vergleichsweisen Unterversorgung
- ▶ Kontrolle der Behandler über das Analgetikaregime

Maxwell et al. Experiences of hospital care and treatment seeking for pain from sickle cell disease: qualitative study. BMJ 1999

Stigmatisierung und Abhängigkeit

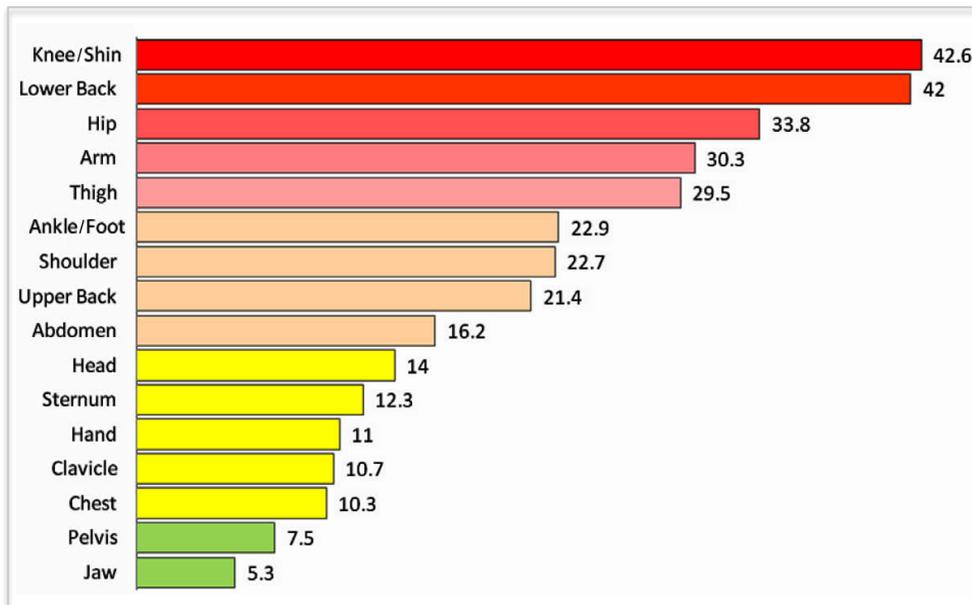


Zempsky et al. Evaluation and Treatment of Sickle Cell Pain in the Emergency Department: Paths to a Better Future. Clin Pediatr Emerg Med. 2010

Schmerzlokalisierungen



- ▶ Säuglinge/Kleinkinder:
Schmerzkrisen der Hände/
Füße
(Metatarsal-/Metacarpal-
Infarkte)



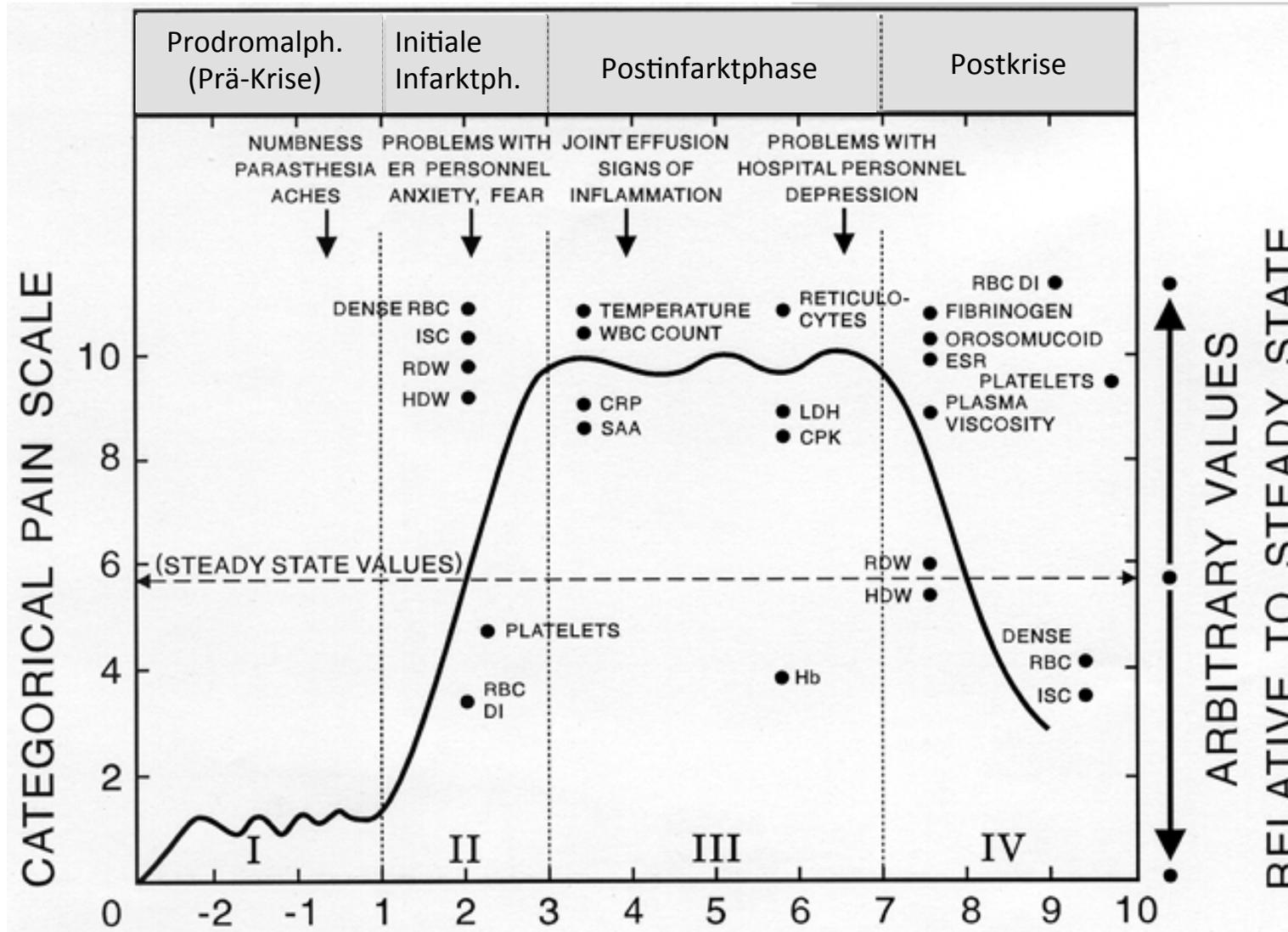
- ▶ Jugendliche/(junge)
Erwachsene mit HbSS
Genotyp berichten nicht
über mehr Lokalisationen.

- ▶ Es zeigen sich keine
Unterschiede bzgl. des
Geschlechts

McClish et al. Pain site frequency and location in sickle cell disease: The PiSCES project. PAIN 2009

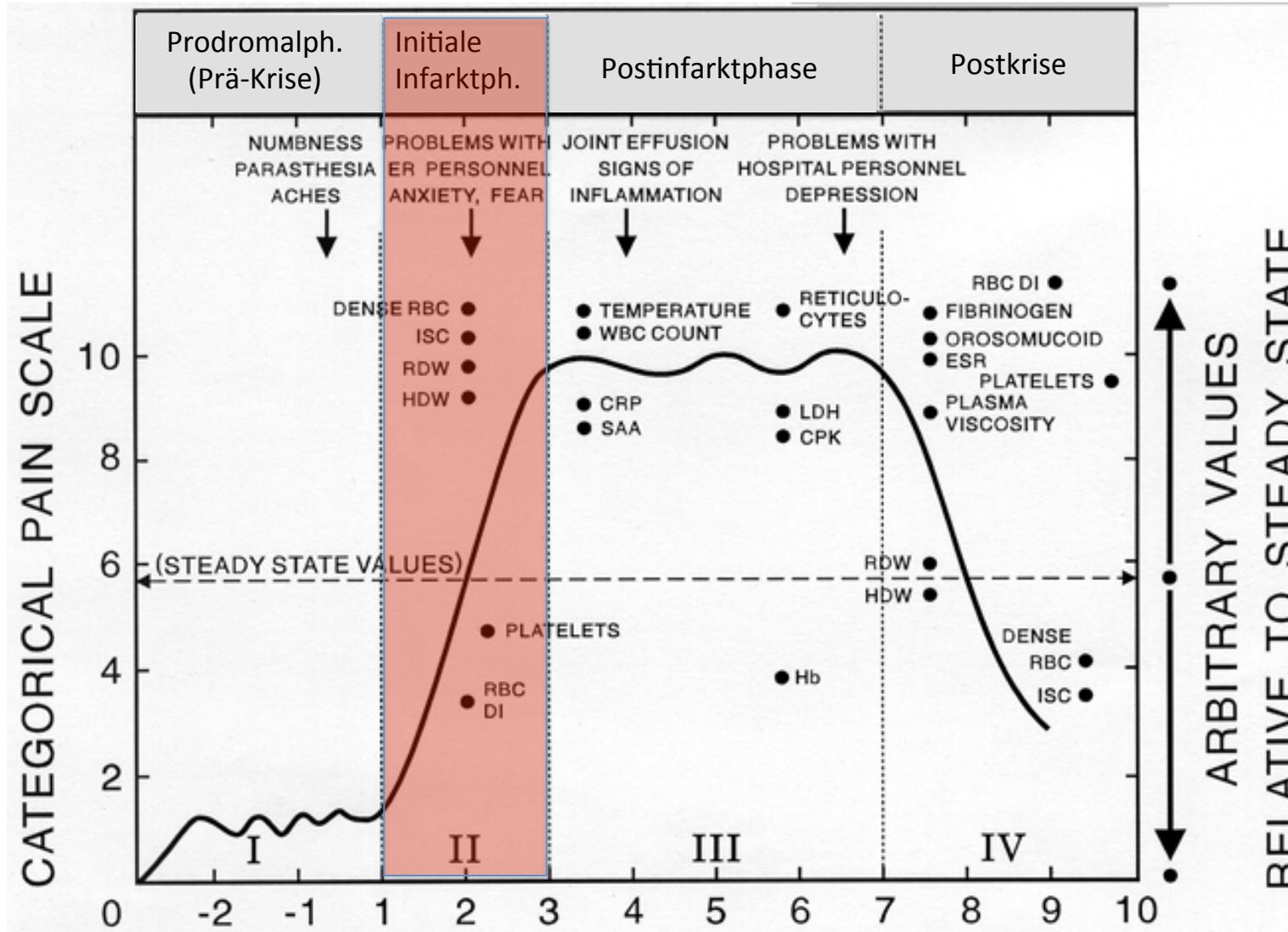
Wright J, Ahmedzai SH. The management of painful crisis in sickle cell disease. Curr Opin Supp Pall Care 2010

Phasen des Schmerzes



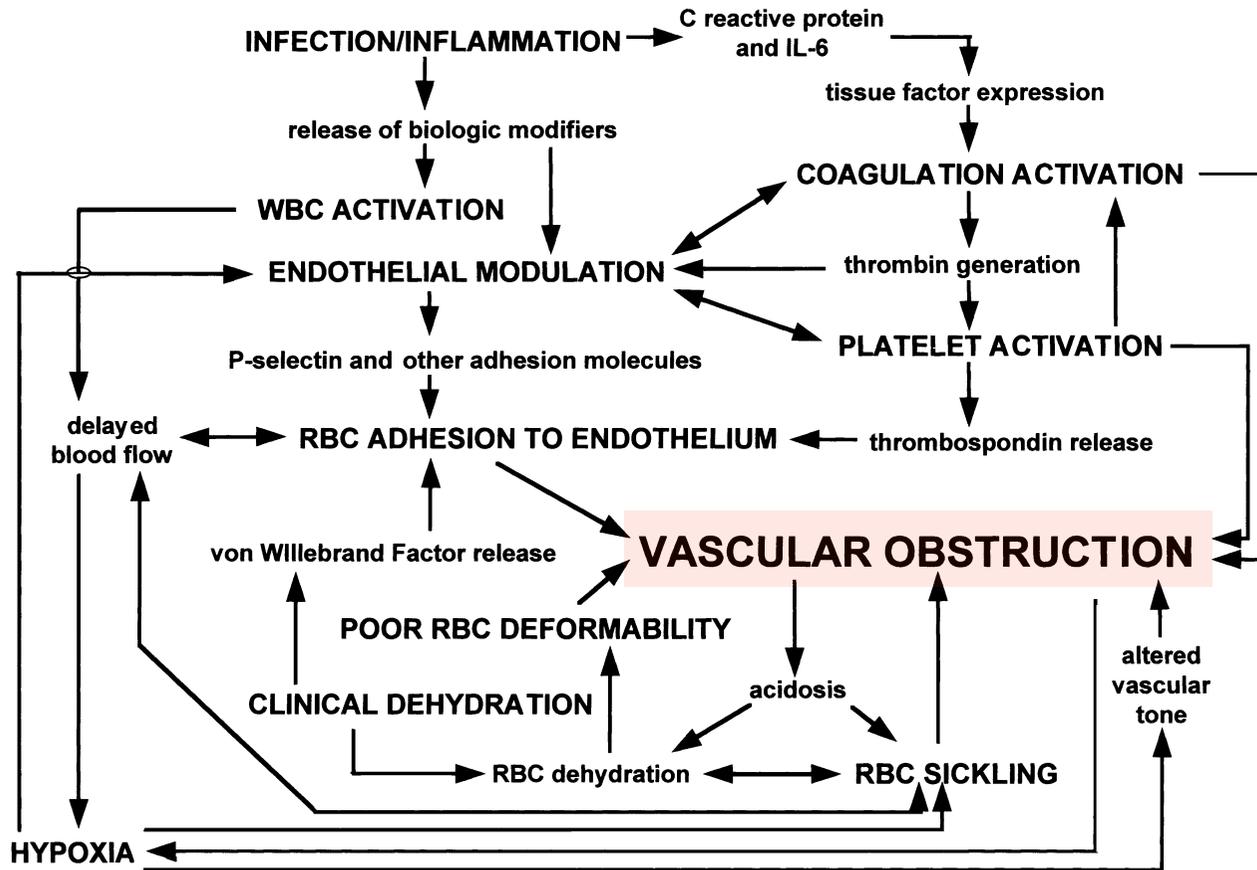
Ballas. Current Issues in Sickle Cell Pain and Its Management. Hematology 2007

Phasen des Schmerzes



Ballas. Current Issues in Sickle Cell Pain and Its Management. Hematology 2007

Pathophysiologie des Schmerzes

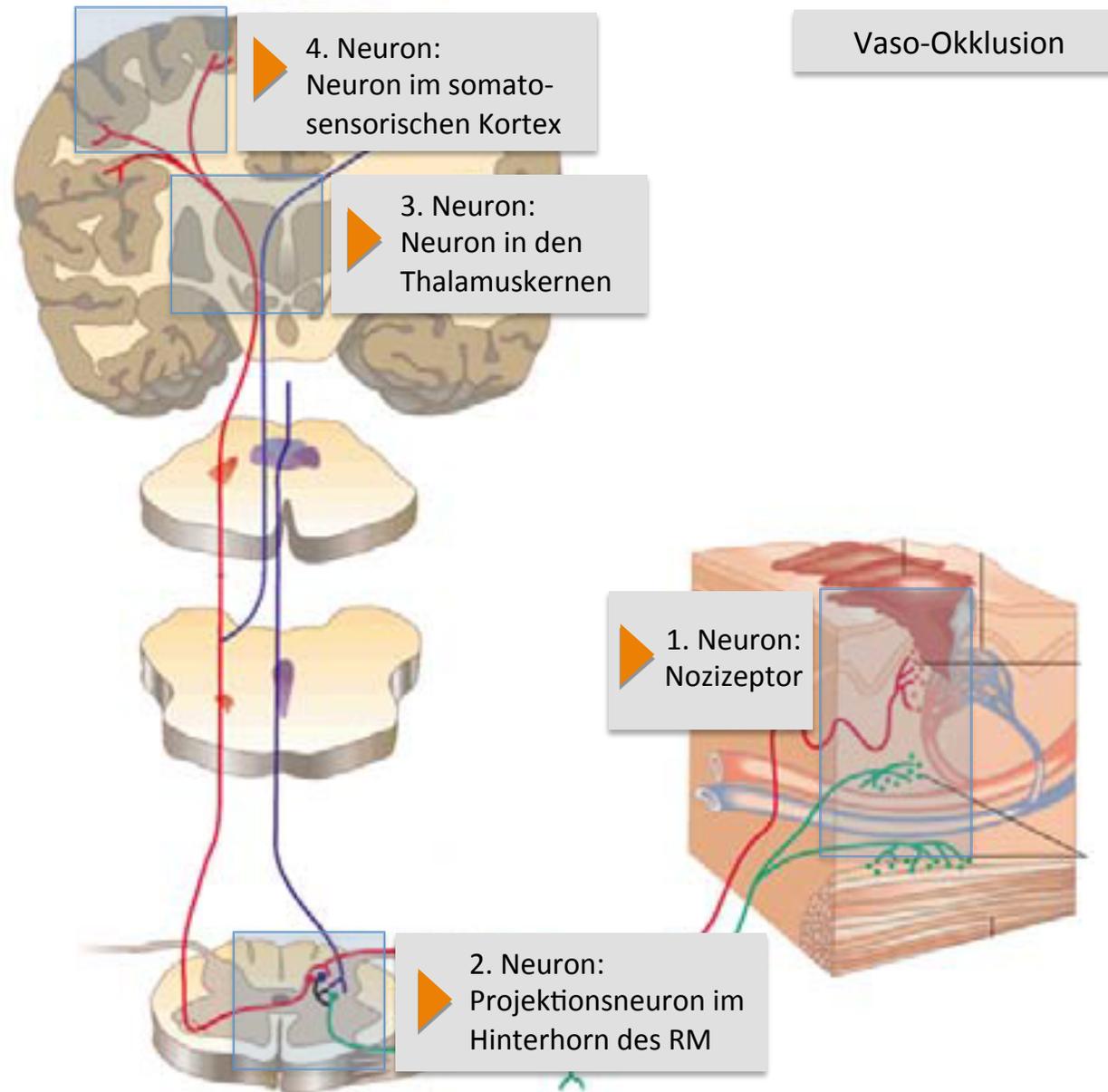


▶ Die bestehende instabile Homöostase kann durch kleinste Ereignisse (z.B. virale Infektion, Anstrengung) zerstört werden. ^{1,2}

1 Embury SH. The not so simple process of sickle cell vasoocclusion. Microcirculation 2004

2 Zempsky WT. Evaluation and Treatment of Sickle Cell Pain in the Emergency Department: Paths to a Better Future. Clin Pediatr Emerg Med. 2010

Pathophysiologie des Schmerzes



Pathophysiologie des Schmerzes

Schmerzperzeption

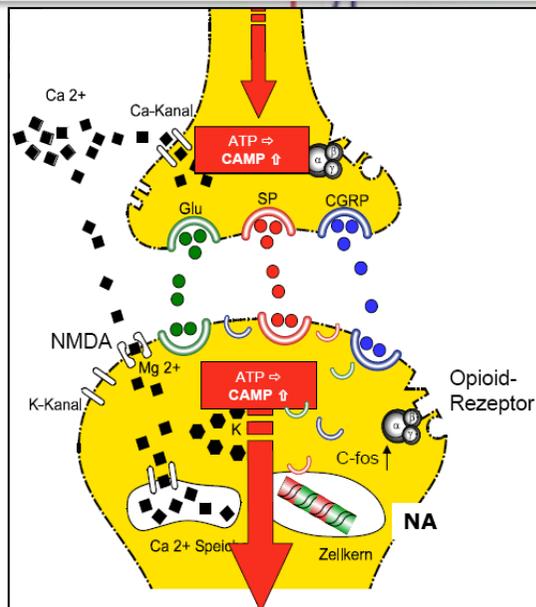
Chronischer Schmerz

„Schmerzgedächtnis“

Neuroplastizität

„Zentrale Sensitivierung“/ „wind-up“

Aktivierung von NMDA-Rezeptoren →
Phosphorylierung intrazell. Proteine →
Genexpression ↑



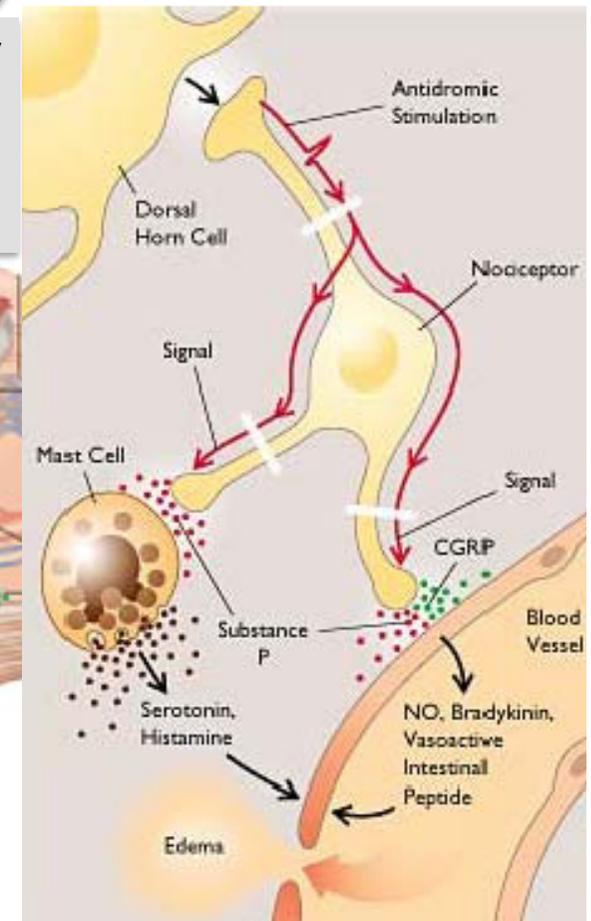
Vaso-Okklusion

Gewebsschaden

„Neurogene Entzündung“

C-Fasern setzen Neuro-peptide frei (SP, CGRP)
⇒ Rekrutierung stummer Nozizeptoren

Erregung sensorischer Nervenendigungen (Aδ-, C-Fasern)



Pathophysiologie des Schmerzes

Pain Type	Pain Origin and Syndromes
Nociceptive	
Deep somatic	Vasocclusive crisis, bone marrow infarction, priapism
Superficial somatic	Leg ulcers
Visceral	Infarction of parietal blood vessel of cava viscera (ischemic colitis), appendicitis, pancreatitis, acute splenic sequestration crisis, splenic infarcts, splenic abscess, cholelithiasis, choledocholithiasis, peptic ulcers
Neuropathic	
Peripheral neuropathic	Vaso-occlusive crises, neuropathies
Central neuropathic	CNS damage, ictus, central sensitization (?)
Mixed	
Neuropathic + Somatic	Vaso-occlusive crisis
Breakthrough	
Incident (related to the movement)	Vaso-occlusive crisis, skeletal damage
Nonincident pain	Transient flares of pain during stable analgesia



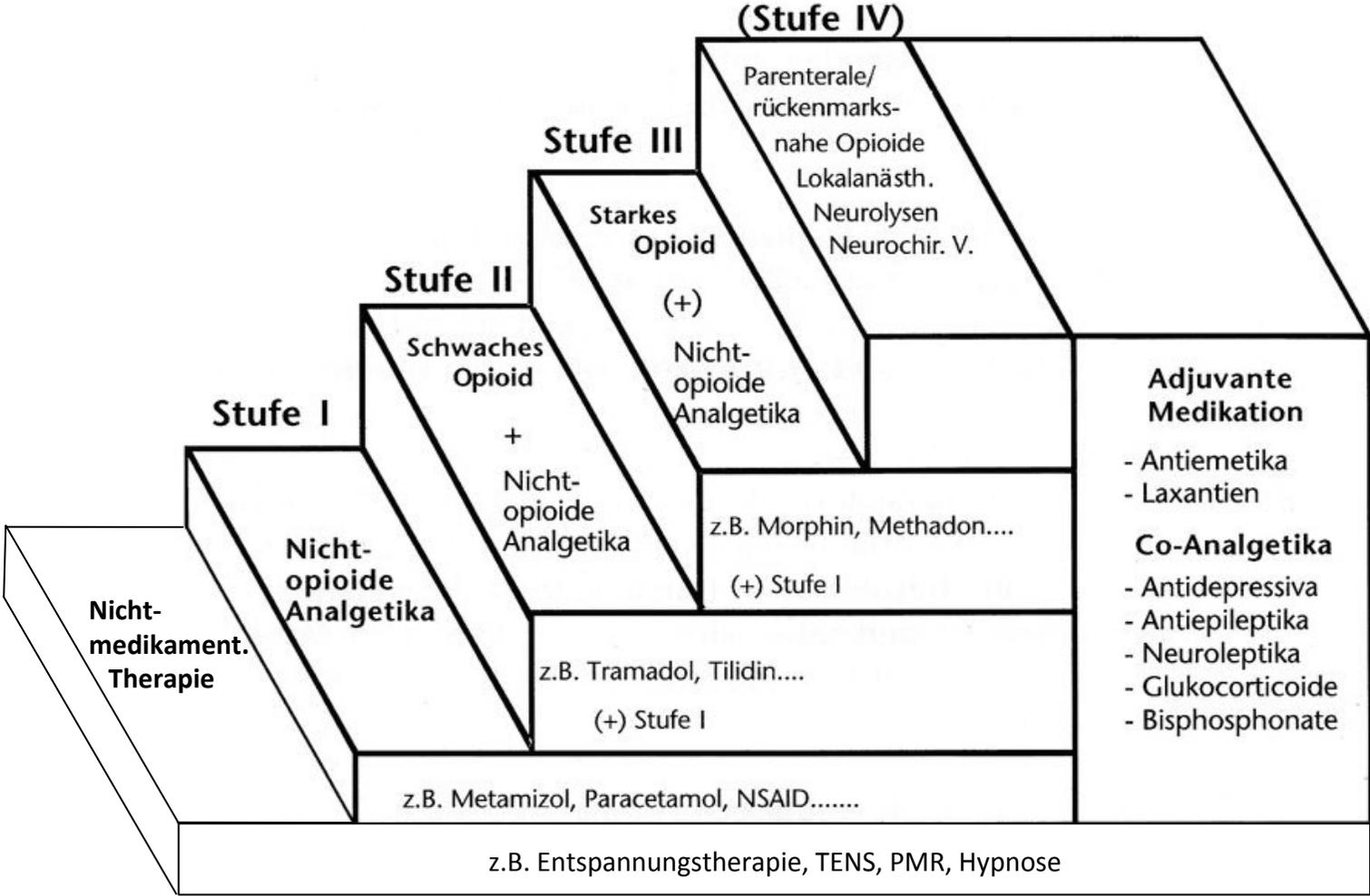
Nicola et al. Pain Syndromes in Sickle Cell Disease: An Update. Pain Medicine 2009

Van Zanten et al. Imaging the bone marrow with magnetic resonance during a crisis and in chronic forms of sickle cell disease. Clin Radiol 1989

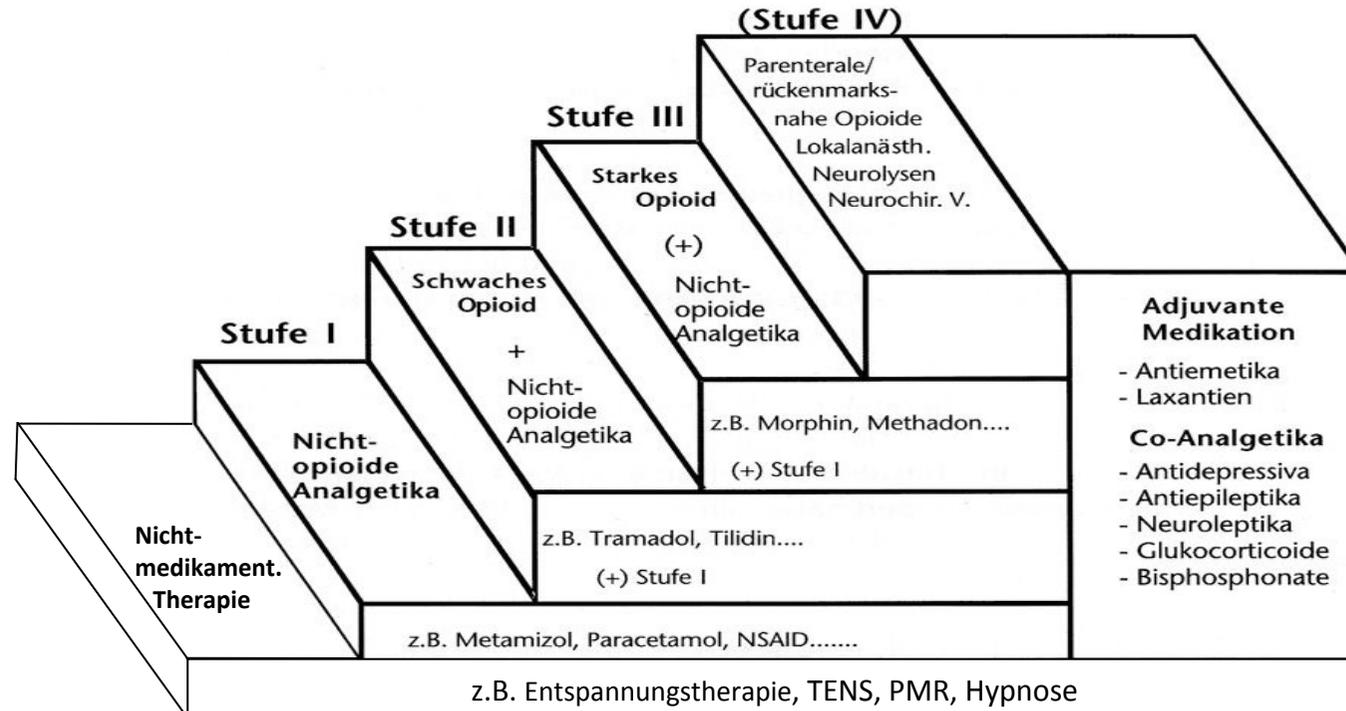
Schmerztherapie bei Sichelzellanämie

Intervention	Relevante Publikationen (1994-2012)
Kortikosteroide	Griffin et al. High-dose intravenous methylprednisolone therapy for pain in children and adolescents with sickle cell disease. NEJM 1994
	Rogers et al. Dexamethasone shortens the duration of painful events requiring hospitalization in children with sickle cell disease: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Blood 1996
Gerinnung	Qari et al. Reduction of painful vaso-occlusive crisis of sickle cell anaemia by tinzaparin in a double-blind randomized trial. <i>Thromb Haemost</i> 2007
Gewebe-oxygenierung	Weiner et al. Preliminary assessment of inhaled nitric oxide for acute vasoocclusive crisis in pediatric patients with sickle cell disease. JAMA. 2004
	Orringer et al. Purified poloxamer 188 for treatment of acute vaso-occlusive crisis of sickle cell disease: a randomized controlled trial. JAMA. 2001
	Adams-Graves et al. Rheothrx (poloxamer 188) injection for the acute painful episode of sickle cell disease: a pilot study. Blood. 1997
Massage	Lemanek et al. A randomized controlled trial of massage therapy in children with sickle cell disease. J Pediatr Psychol. 2009
Sichelzellbildung	Wambebe et al. Double-blind, placebo-controlled, randomised cross-over clinical trial of niprisan in patients with sickle cell disorder. Phytomedicine. 2001
	Iyamu et al. In vitro effects of NIPRISAN (Nix-0699): a naturally occurring, potent antisickling agent. Br J Haematol 2002
	Gupta VL et al. Efficacy of zinc therapy in prevention of crisis in sickle cell anemia: a double blind, randomized controlled clinical trial. Journal of the Association of Physicians of India 1995
Vitamin D	Osunkwo et al. Complete Resolution of Sickle Cell Chronic Pain With High Dose Vitamin D Therapy: A Case Report and Review of the Literature. J Pediatr Hematol Oncol 2011
Psychologische Interventionen	KA A, Green J. Psychological therapies for sickle cell disease and pain. Cochrane Database Syst Rev. 2012

Schmerztherapie - Analgetika



Schmerztherapie - Analgetika

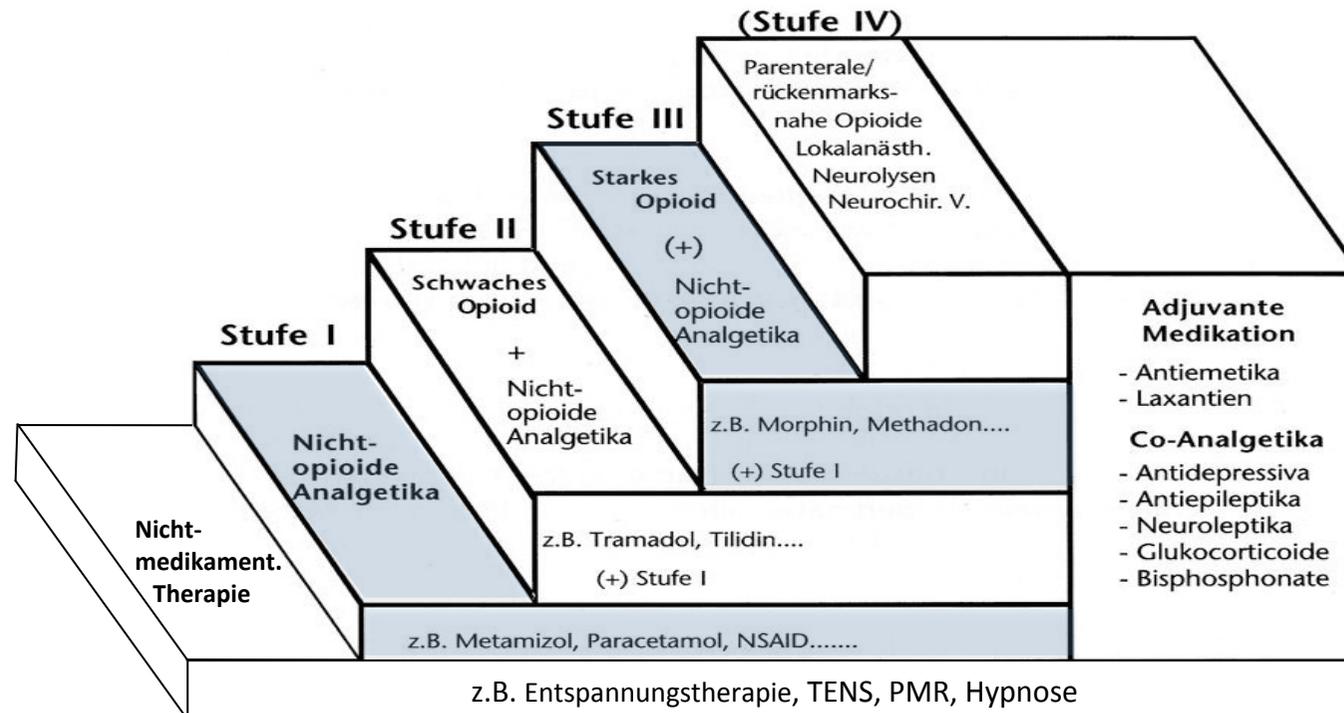


▶ Das WHO-Stufenschema wurde 1986 für den weltweiten Einsatz einer suffizienten Schmerztherapie bei Tumorschmerz publiziert.

▶ Bisher existiert keine formale Validierung dieser Idee einer Schmerztherapie.

▶ Morphin/Opiode finden zunehmend Anwendung i.B. der Nicht-Tumorerkrankungen.

“Periphere” Analgetika

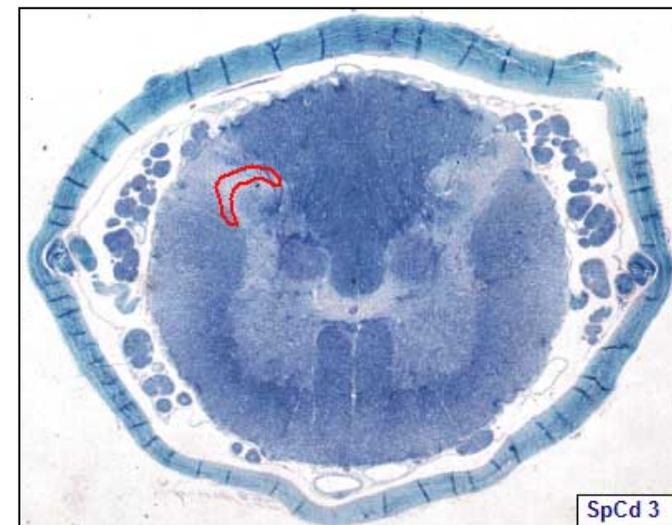
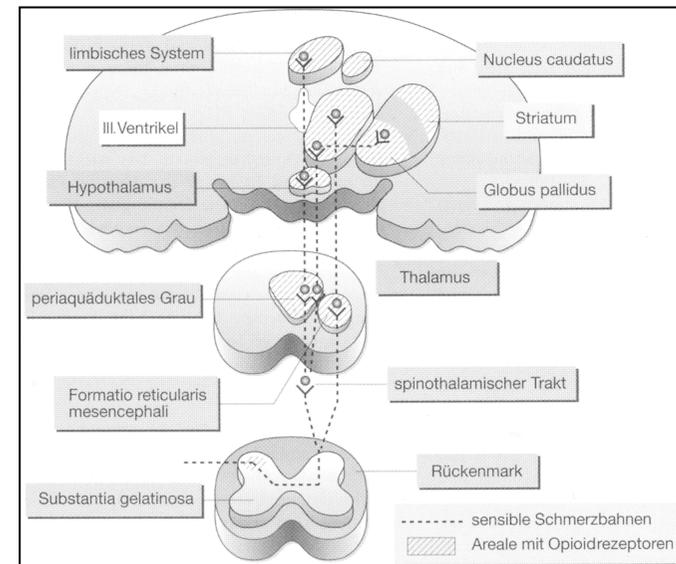
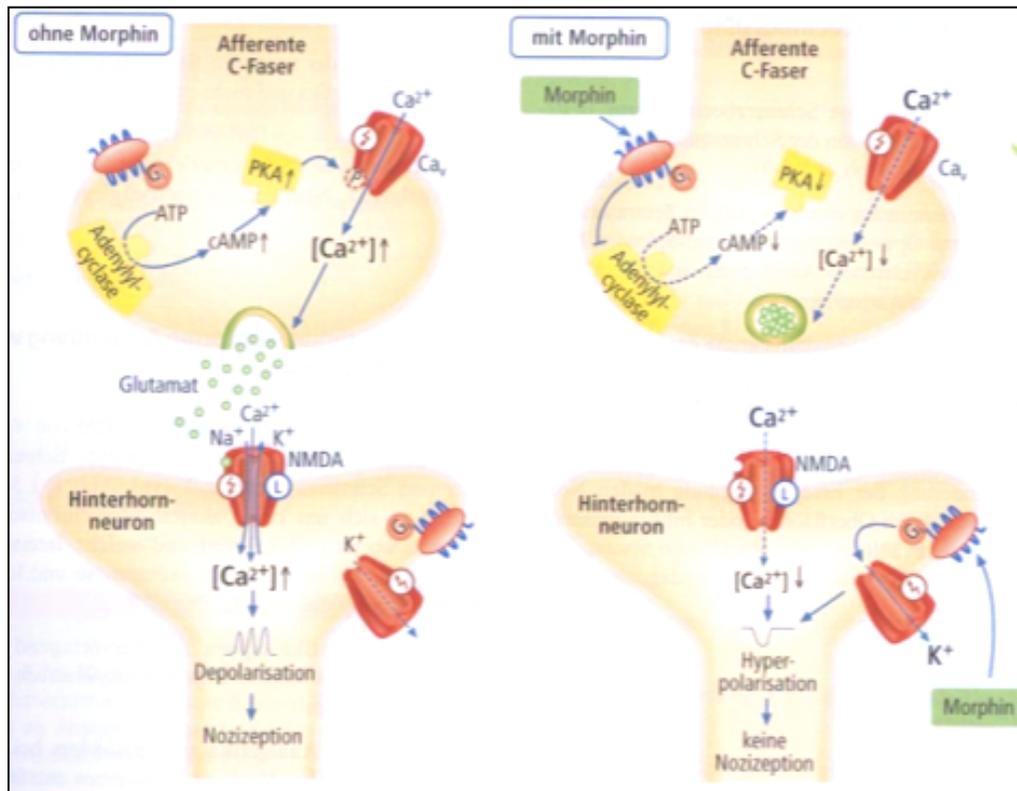


▶ E: Die Kombination von Morphin und COX-Hemmer (Ketoprofen)
→ Kein Benefit bzgl. Dauer der Schmerzepisode oder Opiatverbrauch. Bartolucci 2009

▶ K: Die Kombination von Morphin und Prostaglandinsynthesehemmer (Ketorolac)
→ Kein Benefit bzgl. Schmerzreduktion, Opiatverbrauch und stationäre WA. Hardwig 1999

▶ E: Die Kombination von Pethidin und Ketorolac-DTI
→ Signifikante Schmerzreduktion (d1/2/4) und kürzere stationäre Aufenthalte. Perlin 1994

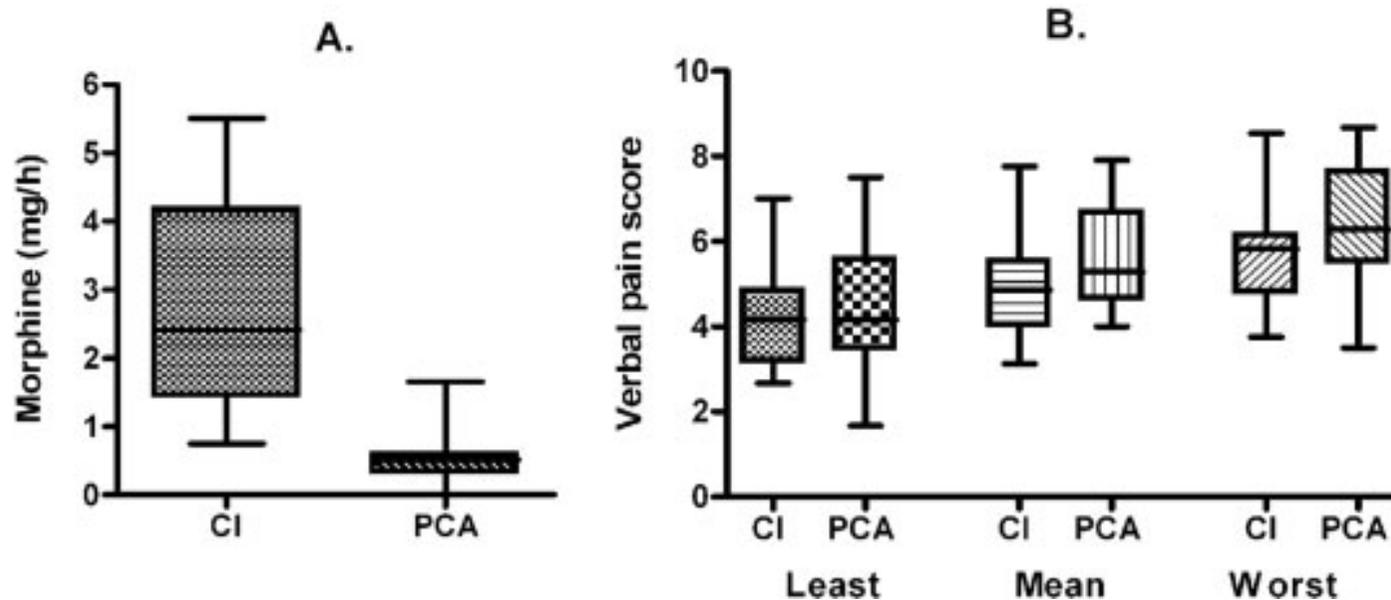
Schmerztherapie – Morphin/Opioide



SpCd 3

► Morphin und Opioide wirken an den Rezeptoren des nozizeptiven Systems gleichzeitig und additiv.

Morphin-PCA versus Morphin i.v. kontinuierlich



▶ Die Morphindosis in der PCA-Gruppe war signifikant niedriger als bei kont. Gabe.

▶ Die Schmerzscores waren in beiden Gruppen vergleichbar.

▶ Nausea und Obstipation traten in der PCA-Gruppe signifikant seltener auf.

▶ Stationäre Aufenthalte waren in der PCA-Gruppe nicht-signifikant kürzer.

Morphin und Akute Thoraxkrise

- ▶ Hypothese: Opiode → Atemdepression → Hypoventilation
→ globale Hypoxämie → Akute Thoraxkrise (ATK)

Needleman et al. Breathing patterns during vaso-occlusive crisis of sickle cell disease. *Chest* 2002

- ▶ Retrospektive Analyse: Morphin i.v. vs. Nalbuphin i.v.
→ Inzidenz der ATK signifikant höher in der Morphingruppe

Buchanan et al. Opioid Selection During Sickle Cell Pain Crisis and its Impact on the Development of Acute Chest Syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2005

- ▶ Doppelblind, Placebo-kontrolliert: Morphin i.v. kont. vs. Morphin p.o.
→ Inzidenz der ATK signifikant höher nach Morphin p.o.

Kopecky et al. Systemic exposure to morphine and the risk of acute chest syndrome in sickle cell disease. *Clin Pharmacol Ther.* 2004

- ▶ Retrospektive, self-matched, cross over-Analyse: Morphin i.v.
→ Keine Assoziation von Morphin i.v. und ATK

Finkelstein et al. Is Morphine Exposure Associated with Acute Chest Syndrome in Children with Vaso-occlusive Crisis of Sickle Cell Disease? A 6-Year Case-Crossover Study. *Clin Therapeutics* 2007

- ▶ Sichelzellkrise und Thoraxschmerz führen zu abnormen Atmungsmustern. Die suffiziente analgetische Therapie mit Opioiden normalisiert das Atmungsmuster und reduziert das Risiko für die Entwicklung einer ATK.

Needleman et al. Breathing patterns during vaso-occlusive crisis of sickle cell disease. *Chest* 2002

Morphin i.v. kontinuierlich versus Morphin p.o.

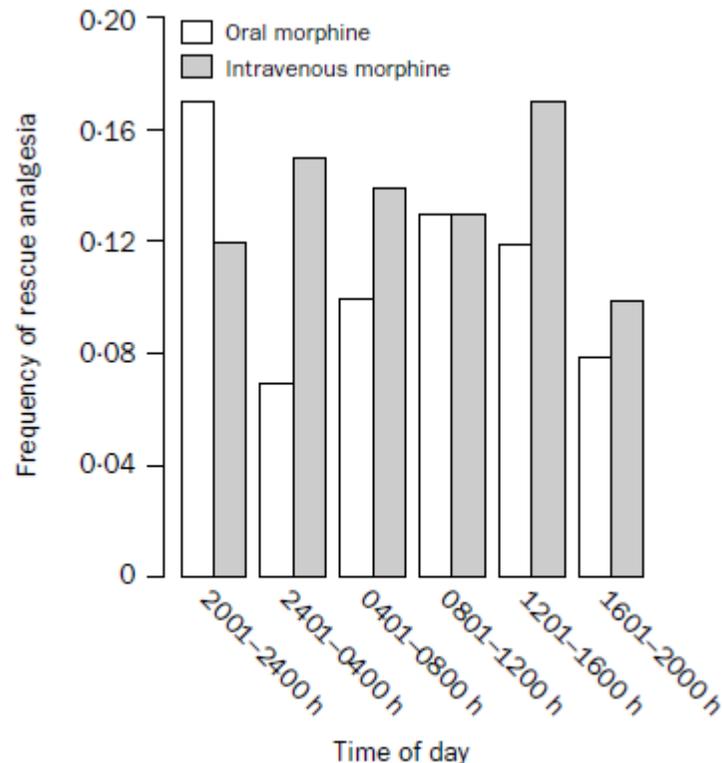


Figure 2: Mean rescue analgesia use after oral and intravenous morphine administration

▶ Doppelblind, randomisiert

▶ Mittlere Tagesdosen:
Morphin i.v. 0,81 mg/kg KG x d
Morphin p.o. 2,99 mg/kg KG x d

▶ Mittlere Dauer des Morphinbedarfs:
Morphin i.v. 5,4 Tage
Morphin p.o. 4,2 Tage

▶ Keine signifikanten Unterschiede bzgl. Vitalparametern, GCS, O₂-Sätt.

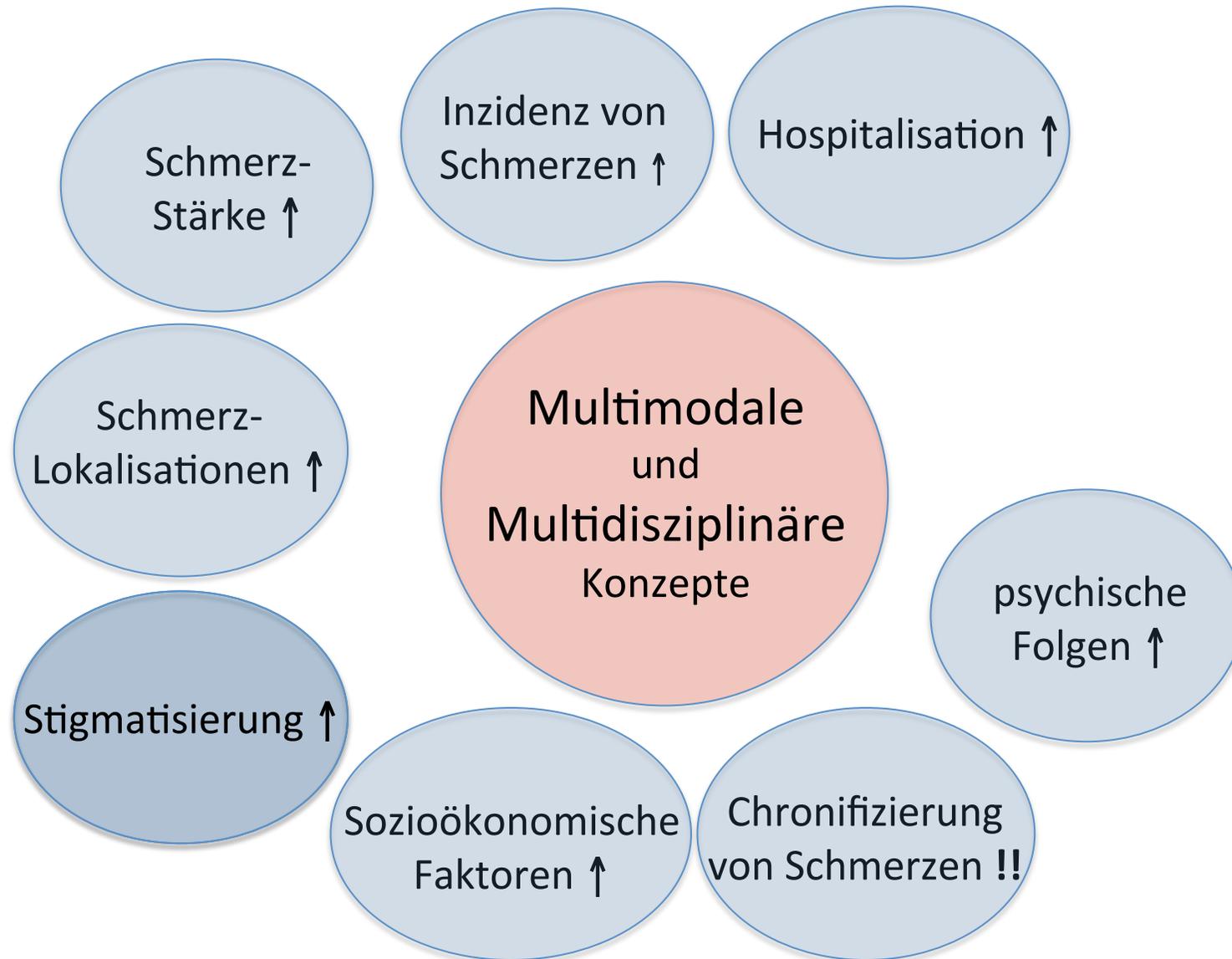
▶ Morphin p.o. kann eine verlässliche Alternative zur kont. i.v.-Gabe darstellen.

Aktuelle Guidelines zur Therapie von Schmerzen bei Sichelzellkrisen

- ▶ Alle guidelines basieren auf dem WHO-Stufenschema.
- ▶ Es existieren keine Studien bzgl. der Therapie chronischer Schmerzen bei Sichelzellanämie.
- ▶ Die den Empfehlungen zur Therapie akuter Schmerzkrisen zu Grunde liegende Evidenz ist limitiert.
- ▶ Die aktuelle Studienlage lässt einen Ergebnisvergleich nicht zu.
- ▶ Wird die Indikation zur Therapie mit Morphin gestellt, sollte eine orale Therapie erwogen werden.
- ▶ i.v.-Kortikosteroide?
- ▶ Der chronische Gebrauch von Opioiden hat relevante Nebenwirkungen zur Folge.

Dunlop et al. Pain management for sickle cell disease in children and adults (Review). The Cochrane Library 2009
Field et al. Acute pain in children and adults with sickle cell disease: management in the absence of evidence-based guidelines. Curr Opin Hematol 2009
Kavanagh et al. Management of Children With Sickle Cell Disease: A Comprehensive Review of the literature
Mousa et al. Review: Management of Painful Vaso-Occlusive Crisis of Sickle-Cell Anemia: Consensus Opinion. Clin Appl Thromb Hemost 2010
Zempsy et al. Evaluation and Treatment of Sickle Cell Pain in the Emergency Department: Paths to a Better Future. Clin Pediatr Emerg Med. 2010
Wright et al. The management of painful crisis in sickle cell disease. Curr Opin Support Pall Care 2010

Resumé



Mögliche Optionen für eine Optimierung des Schmerzmanagements

▶ Berücksichtigung von zentraler Sensitivierung und Chronischem Schmerz
Kombination der standardisierten analgetischen Medikation mit zentral wirksamen Ko-Analgetika.
Integration nicht-medikamentöser Verfahren (Schmerzpsychologie, Physiotherapie)

▶ Eine die Sprachbarrieren und den Bildungsstand der Patienten und Familien berücksichtigende intensivere Edukation zu

- Krankheit und Schmerz
- Aktiven coping-Strategien und empowerment.

▶ Edukation der behandelnden Teams

▶ Die Optimierung der häuslichen Versorgung und die engere ärztliche, pflegerische, (schmerz)psychologische Begleitung nach stationären Aufenthalten.