



Schmerz - Einteilung

- Rezidivierende akute Schmerzepisoden ("Schmerzkrisen")
- Chronische Schmerzen
- Neuropathische Schmerzen





Schmerz - Einteilung

- Rezidivierende akute Schmerzepisoden ("Schmerzkrisen")
- Chronische Schmerzen
- Neuropathische Schmerzen

Heute nicht Thema!





"Schmerzkrisen" - Häufigkeit

- mit Abstand häufigste Komplikation einer SCD
- mit Abstand häufigster Grund für stationäre Aufnahme (Angaben schwanken zwischen 70-90%)^{1,2}

¹Yusuf et al. Emergency department visits made bey by patients with sickle cell disease-A descriptive study, 1999-2007. *Am J Prev Med* (2010) ²Brozovic et al. Acute admissions of patients with sickle cell disease who live in Britain. *BMJ* (1987)





"Schmerzkrisen" - Häufigkeit

- > 2 Stunden Dauer und Vorstellung im Krankenhaus¹:
 - 0,5-1 x pro Jahr bei 5-19-jährigen
 - sehr ungleiche Verteilung
 - ca. 40% gar keine Schmerzepisoden
 - dafür 7% bis zu 10 x/Jahr
- Schmerzkrisen zu Hause²
 - 40% mindestens 1x/Monat
 - 12% mindestens 2x/Monat

¹Platt, OS: Pain in sickle cell disease. Rates and risk factors. *N Engl J Med*, 325, 11-16 (1991) ²Dampier, C: Physical and cognitive-behavioral activities used in the home management of sickle pain: a daily diary study in children and adolescents. *Pediatr Blood Cancer*, 43, 674-678 (2004)





"Schmerzkrisen" - Ursache

- Gefäßverschluss
- Wahrnehmung eines überwiegend nozizeptiven Ischämieschmerzes
- theoretisch überall möglich
- praktisch besonders häufig in Knochenmark-haltigen Knochen
- Sonderform: Hand-Fuß-Syndrom bei Kleinkindern





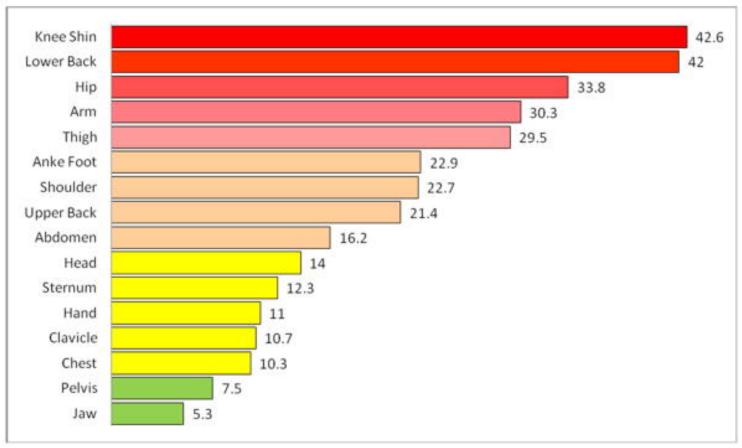
"Schmerzkrisen" – Charakteristika¹

- plötzlicher Beginn
- meist im unteren Rückenbereich, einem oder mehreren Gelenken oder in Extremitäten
- klar lokalisiert oder wandernd
- kontinuierlich und oft pochend
- Patienten ächzen, stöhnen, versuchen abnorme Schonhaltungen einzunehmen, um Besserung herbeizuführen





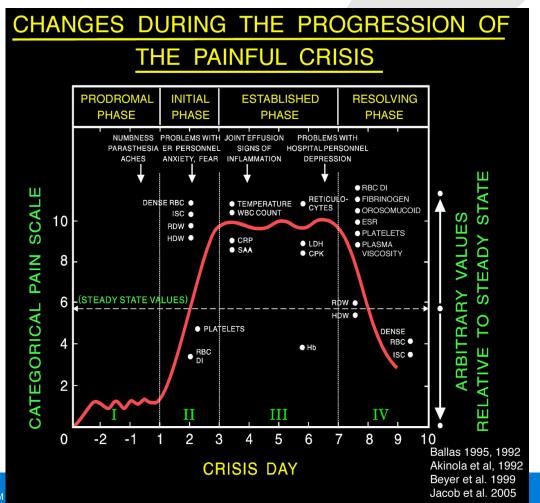
"Schmerzkrisen" - Lokalisationen



Aus McClish, DK: Pain site frequency and location in sickle cell disease: the PiSCES project. Pain (2009)



"Schmerzkrisen" - Verlauf









"Schmerzkrisen" - Komplikationen

- nicht nur unangenehm !!!
- 50% aller akuten Thoraxsyndrome sind zeitlich mit einer Schmerzkrise assoziiert¹
- Multiorganversagen und Todesfälle sind vielfach beschrieben^{2,3}

¹Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, et al. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease: National Acute Chest Syndrome Study Group. *N Engl J Med* 2000;342(25):1855-1865.

²Hassell KL, Eckman JR, Lane PA. Acute multiorgan failure syndrome: a potentially catastrophic complication of severe sickle cell pain episodes. *Am J Med* 1994;96(2):155-162.

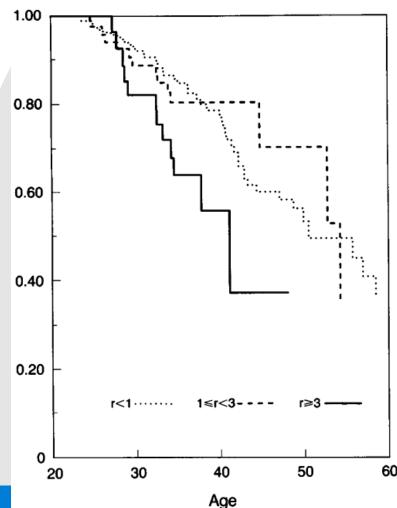
³Manci EA, Culberson DE, Yang YM, et al. Causes of death in sickle cell disease: an autopsy study. *Br J Haematol* 2003;123(2):359-365.





"Schmerzkrisen" - Komplikationen

 Frequenz der Schmerzkrisen korreliert mit Mortalitä!



Platt, O: Pain in Sickle Cell Disease. Rates and Risk factors, NEJM (1991)





"Schmerzkrisen" - Differentialdiagnose

- vor allem Osteomyelitis
- Differenzierung oft sehr schwierig
 - Schmerzen > 5 Tage
 - andauerndes Fieber
 - nur ein Fokus
 - sehr hohe Leukos (>20/nl)
 - Linksverschiebung
 - "Andere" Schmerzen

spricht eher für Osteomyelitis

Erregersicherung bei V.a. Osteomyelitis versuchen!!





Andere akute Schmerzen

- Girdle-Syndrom (paralyt. Ileus durch Mesenterialinfarkte)
- Avaskuläre Knochennekrosen
- Cholestase
- Akutes Thoraxsyndrom
- Milz- und Lebersequestration
- Beinulzera



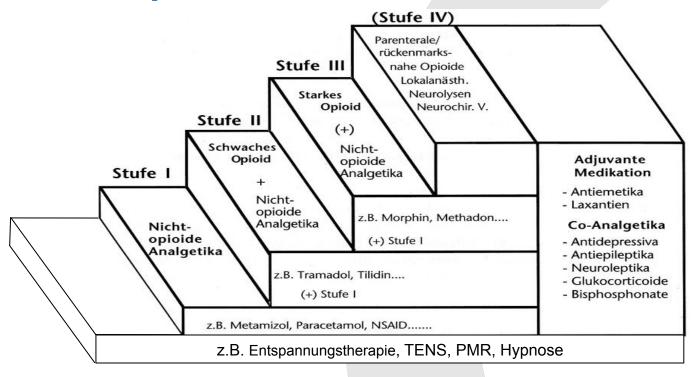


 Wichtige Voraussetzung: verlässliche Messung der Schmerzintensität









Jadad et al. The WHO Analgesic Ladder for Cancer Pain Management. Stepping Up the Quality of Its Evaluation. JAMA 1995





Ambulant: Ibuprofen 3 x 10 mg/kgKG

und/oder

Metamizol 4 x 15 mg/kgKG

ggf. PLUS

Tramal/Tilidin 4-6 x 1-2 mg/kgKG





- Stationär:
 - Morphin i.v. (titriert)
 - Beginn 0,025-0,05 mg/kgKG
 - wiederholte Gaben bis zur Schmerzfreiheit
 - Patient sollte nach einer Stunde schmerzfrei sein
 - anschließend MSI-Dauerinfusion mit Sechsfachem der kumulativen Initialdosis





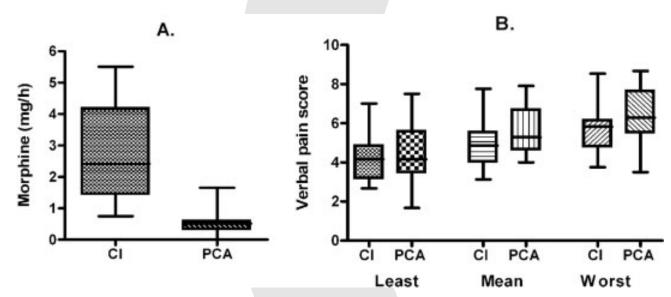
- Ggf. PCA/NCA mit entsprechend programmierter Medikamentenpumpe
- Atemtherapie obligat
- Vierstündliche Überprüfung der Therapieeffektivität
- Nicht-pharmakologische Maßnahmen nicht vergessen!!!





Schmerztherapie – PCA oder kontinuierlich i.v.?

- Morphindosis in PCA-Gruppe signifikant niedriger als bei kontinuierlicher Gabe
- Schmerzscores in beiden Gruppen vergleichbar
- Übelkeit und Obstipation in der PCA-Gruppe signifikant seltener
- Stationäre Aufenthalte in der PCA-Gruppe nicht-signifikant kürzer



Van Beers et al. Patient-controlled analgesia versus continuous infusion of morphine during vaso-occlusive crisis in sickle cell disease, a randomized controlled trial. Am J Hematol 2007



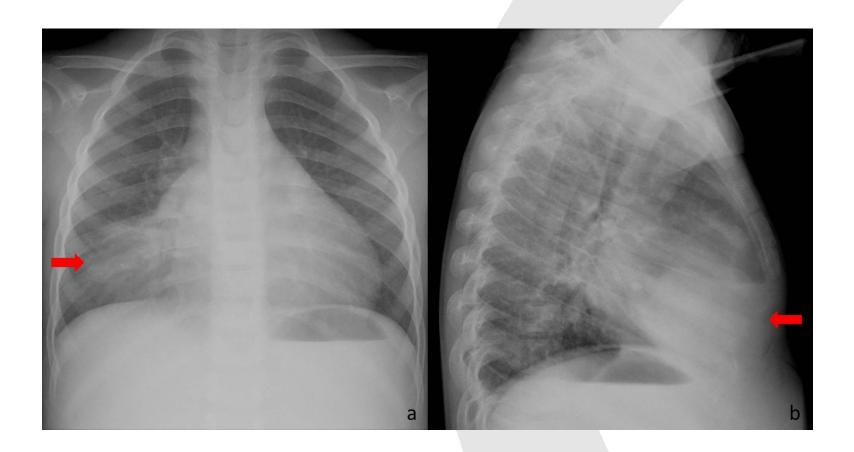


Prophylaxe von Schmerzkrisen

- Hydroxycarbamid
- Chronisches Transfusionsprogramm
- Stammzelltransplantation



Akutes Thoraxsyndrom (ATS)







Akutes Thoraxsyndrom (ATS) - Definition

- neue respiratorische Symptome
- oft schwere, sich rasch verschlechternde Symptomatik
- neues pulmonales Infiltrat*

*muss für die Diagnose vorhanden sein





Akutes Thoraxsyndrom (ATS) - Ätiologie

- Multifaktoriell
- Fettemboli aus KM nach Schmerzkrise
- Atypische bakterielle Pneumonie-Erreger
- Hypoventilation durch Schmerzen
- Verschlechterte Oxygenierung durch Gefäßverschlüsse
- Circulus vitiosus

50% aller Ereignisse treten nach Schmerzkrisen auf

Vichinsky, EP: Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease, *The New England Journal of Medicine*, vol. 342, no. 25, pp. 1855–1865, 2000.

Castro, O: The acute chest syndrome in sickle cell disease: incidence and risk factors, *Blood*, vol. 84, no. 2, pp. 643–649, 1994.





Akutes Thoraxsyndrom (ATS) - Therapie

- Adäquate Ventilation erhalten!!! (Spirometrie, ggf. high flow oder CPAP)
- Antibiotika (Cefotaxim + Clarithromycin)
- Frühzeitige Bluttransfusion bei sich andeutender respirat.
 Verschlechterung (i.d.R. Einfachtransfusion)
- Engmaschige Überprüfung der Schmerztherapie (soll Atmen erleichtern, aber nicht atemdepressiv wirken)

Vichinsky, EP: Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease, *The New England Journal of Medicine*, vol. 342, no. 25, pp. 1855–1865, 2000.

Castro, O: The acute chest syndrome in sickle cell disease: incidence and risk factors, *Blood*, vol. 84, no. 2, pp. 643–649, 1994.





Akutes Thoraxsyndrom (ATS) - Prophylaxe

- Hydroxycarbamid
- Chronisches Transfusionsprogramm
 (bislang keine Studie, was von beidem die bessere Prophylaxe ist)
- Stammzelltransplantation





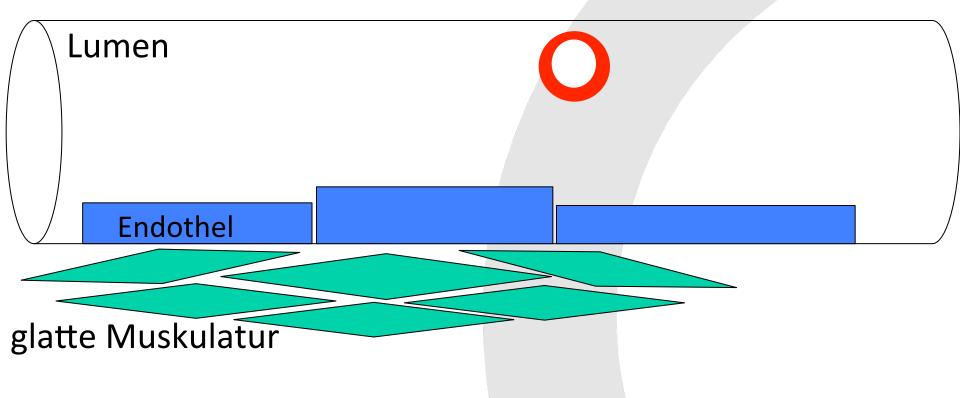
Pulmonaler Hypertonus – Definition

- Mittlerer pulmonal-arterieller Druck > 25 mmHg
- Diagnose nur durch Rechtsherzkatheter
- eine der Haupttodesursachen bei Erwachsenen mit Sichelzellkrankheit¹





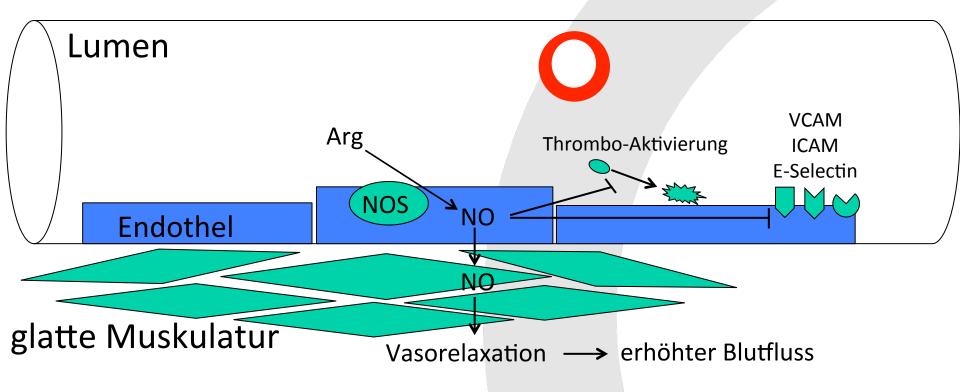
Chronische Hämolyse und Störung des NO-Stoffwechsels







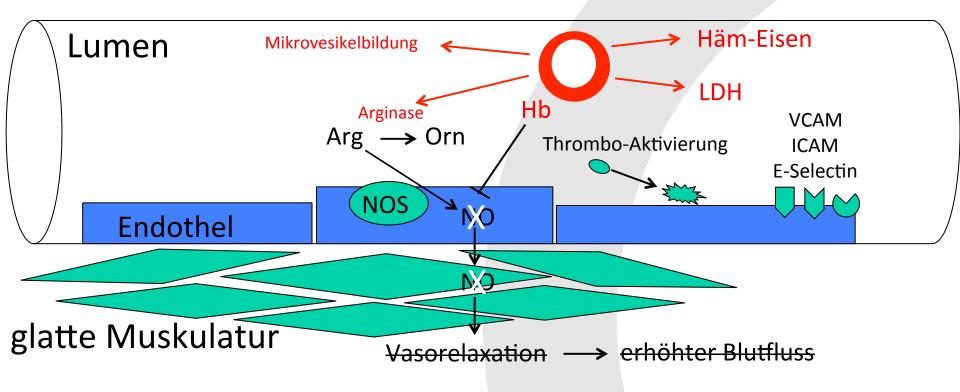
Chronische Hämolyse und Störung des NO-Stoffwechsels







Chronische Hämolyse und Störung des NO-Stoffwechsels



sog. NO-Resistenz

Weitere Funktionen von NO: inhibiert Freisetzung von Endothelin-1 (Vasokonstriktor/Wachstumsfaktor), Antioxidans





NO (Stickstoffmonoxid)

inhibiert

- Vasokonstriktion
- Plättchenaggregation
- Plättchenbindung an das Endothel
- Freisetzung prokoagulatorischer Proteine
- Leukozytenbindung an das Endothel (über VCAM-1)
- Freisetzung von Wachstumsfaktoren





Pulmonaler Hypertonus – TRJV

- TRJV tricuspid regurgitant jet velocity
- früher synonym mit PHT benutzt
- Pos. prädiktiver Wert bei SCD aber nur 25%^{1,2}
- Bei Erwachsenen auch ohne PHT mit schlechter Prognose vergesellschaftet³
- Bedeutung bei Kindern unklar⁴

¹Parent, F: A hemodynamic study of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *N Engl J Med* (2011)

²Fonseca, GH: Pulmonary hypertension diagnosed by right heart catheterisation in sickle cell disease. *Eur Respir J* (2012)

³Gladwin, M: Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med* (2004)

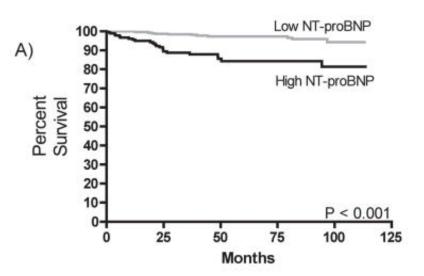
⁴Kato, G: Pulmonary hypertension in sickle cell disease: relevance to children. *Pediatr Hematol Oncol* (2007)

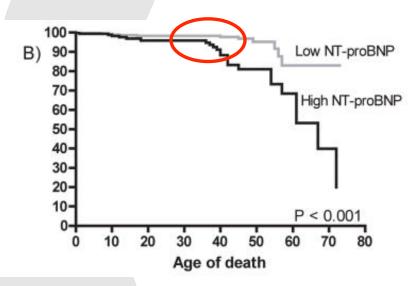




Pulmonaler Hypertonus – NT-proBNP

- wird ausgeschüttet bei der Dehnung der Ventrikel
- "Herzinsuffizienz-Marker"





Aus Machado, RF: NT-pro brain natriuretic peptide levels and the risk of death in the cooperative study of sickle cell disease, *Br J Hematol* (2011)





Pulmonaler Hypertonus und TRJV-Erhöhung

- Prävalenz des PHT bei Kindern unklar
- Bedeutung der TRJV-Erhöhung unklar/gering
- Bedeutung von NT-proBNP unklar/gering
- Therapeutische Optionen <u>bei Erwachsenen</u> derzeit in Erprobung (Hydroxyurea und chron. Transfusionen)
- → Letztlich sind derzeit keinerlei Aussagen möglich





Take home message

- Von der Schmerz-ATS-PHT-Front gibt es nicht viel Neues
- Echokardiografisch nachgewiesene Auffälligkeiten bei Kindern haben in der Regel keine Konsequenzen, da die Datenlage zu spärlich ist!
- Der klinische Befund steht im Vordergrund!
 6MWT ist wahrscheinlich hilfreicher als alles andere!