



UniversitätsKlinikum Heidelberg

Schmerztherapie bei Sichelzellkrankheit: Stationäre Behandlung starker Schmerzen

Joachim Kunz

Hämatologie Heute, 23.03.2019

Köln

Akuter Schmerz

“scharf”, “quälend”, “unvorhersehbar”, “plötzlich”

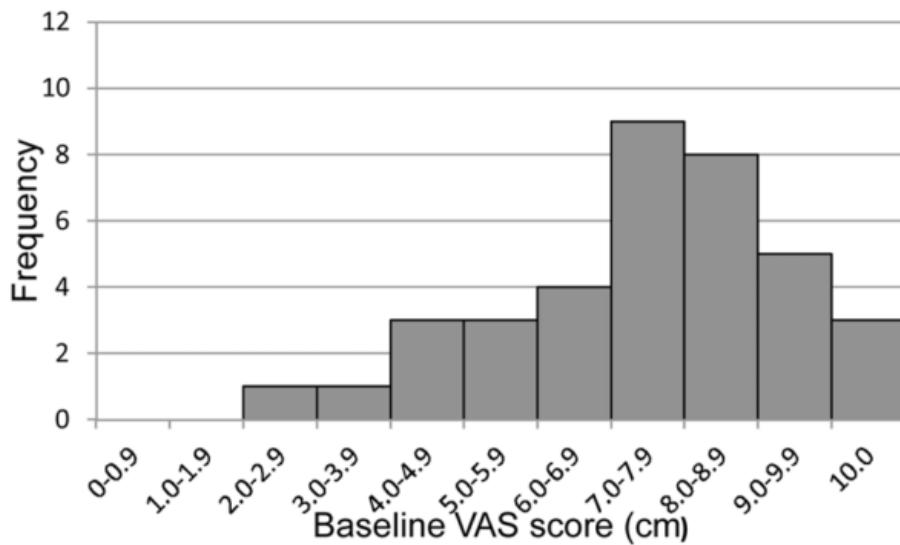
“the pain has complete control to the point that three times in my life I prayed to God to let me die because I didn't think I could take any more pain.”

Altersentsprechende Schmerzmessung



Name	sign absent	sign weak or	sign moderate or present	sign strong or present	Assessment at admission	Analgesic	Following assessments and/or after analgesic ¹	
Vocal or verbal expression cries and/or screams and/or moans and/or complains of pain								
Facial expression furrowed forehead and/or frown, fur or bulging brow and/or tense mouth								
Movements restlessness, agitation and/or rigidity and/or muscular tenseness	0	1	2	3				
Postures unusual and/or antalgic posture and/or protection of the painful area and/or immobility	0	1	2	3				
Interaction with the environment can be comforted and/or interested in playing and/or interacts with people	nor	com	com	com				
Remarks								
<p>At rest (R): observe the child from a distance, before performing an examination or mobilization (M): assess pain during examination. Reassess pain regularly after analgesic administration; wait 30 to 45 minutes. Contact: elisabeth.laumiercharon@bct.ophp.fr - © 2011 - Evendol G</p>								

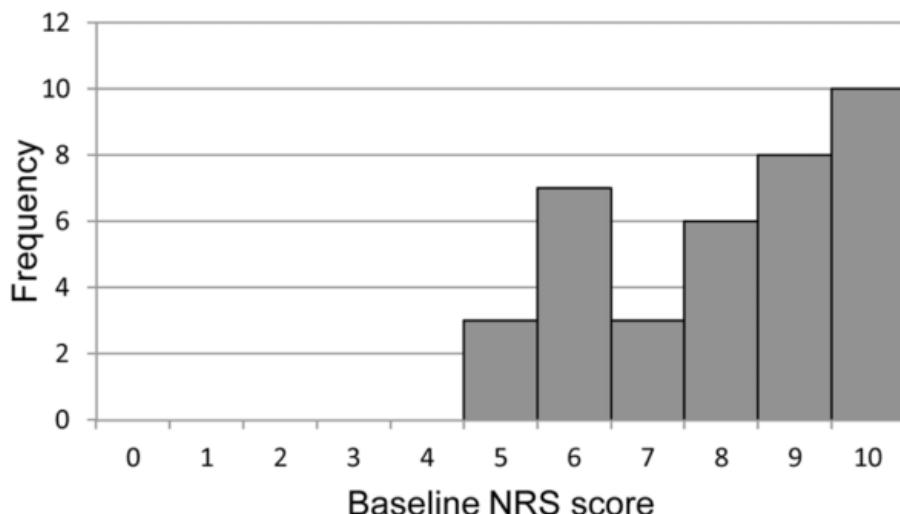
Schmerzskalen sind nicht austauschbar



"Please mark on the line your level of pain."

no pain

worst pain possible

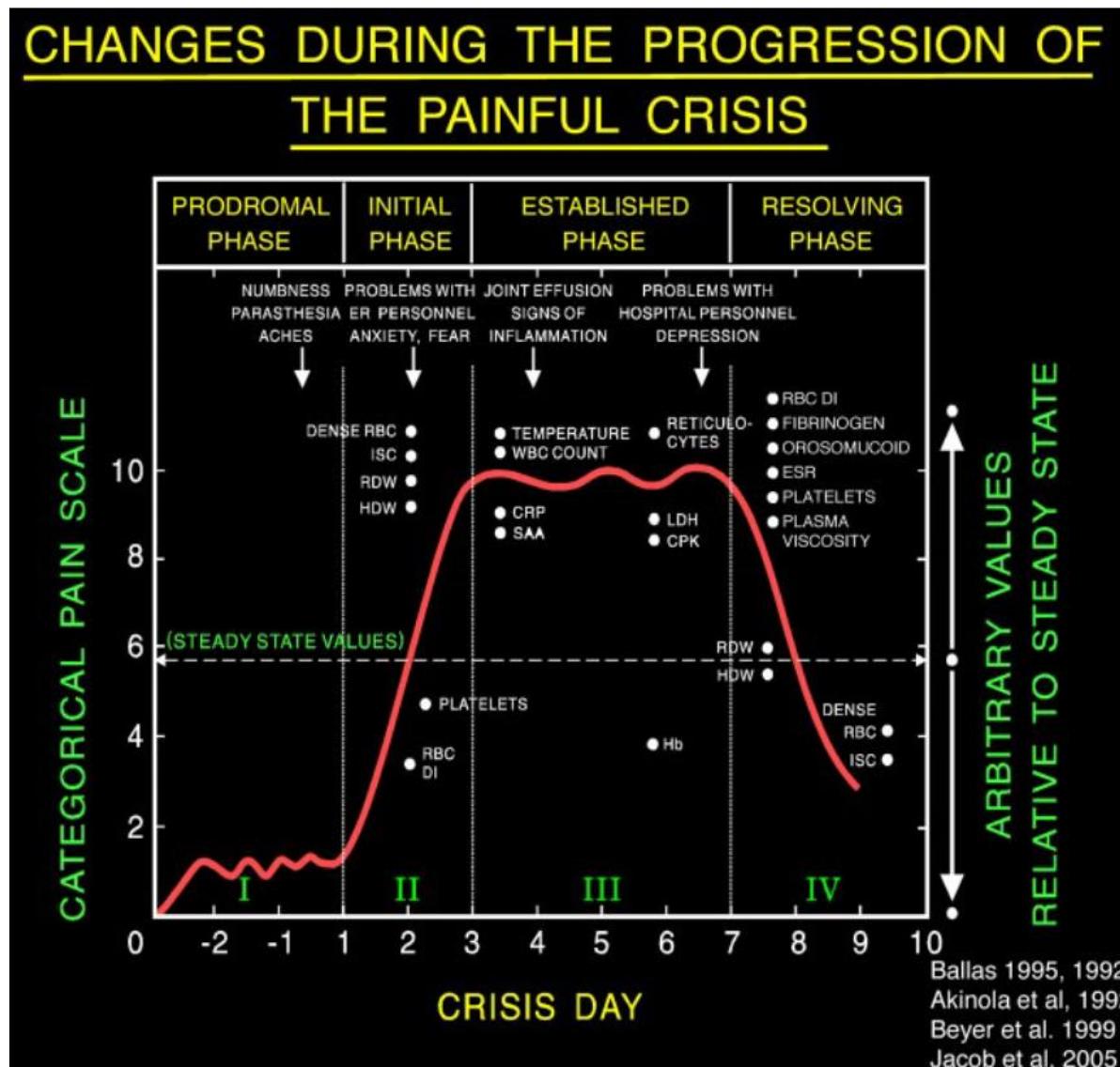


"Please tell me your current level of pain on a scale from 0 to 10 where 0 means no pain and 10 means the worst pain possible".

Schmerz: Definition und Klassifikation

- Akute Schmerzen
 - Akute Schmerzen durch Ischämie/Inflammation („vasoocclusive Krise“): „tief somatisch“ bei z.B. Knochenmarkinfarkt, viszeral bei z.B. Girdle-Syndrom, Milzinfarkt
 - Akute neuropathische Schmerzen bei vasoocclusive Krise: N. mentalis, N. trigeminus, Orbita (Al-Rashid et al. 1979, J Pediatr 95: 426-427; Asher et al. 1980, Neurology 30: 210-211; Ballas et al. 2013, Am J Hematol 88: 927-929; Blank et al. 1981, Pediatrics 67: 879-881; Rothman et al. 1980, Neurology 30(10): 1072-1076)
 - Akute Schmerzen anderer Genese: Osteomyelitis, ...
- Chronische Schmerzen (>3-6 Monate)
 - Mit offensichtlicher Ursache: Knochennekrosen, chronische Osteomyelitis, Diskusprolaps, Ulcus cruris...
 - Ohne offensichtliche Ursache außer SCD
 - „rewiring“ durch persistierende Schmerzstimuli
 - Hyperalgesie, Allodynie, erweiterte Nociception
 - Auch nach SZT über Monate persistierend
 - Therapeutisch kaum zugänglich: Prophylaxe!

Schmerzverlauf bei vasookklusiver Krise



Wie häufig sind Schmerzen bei SCD? Sichelzellregister der GPOH

372 Patienten,
1 bis 3 Jahre follow up
Alter median/mean
10/12 Jahre



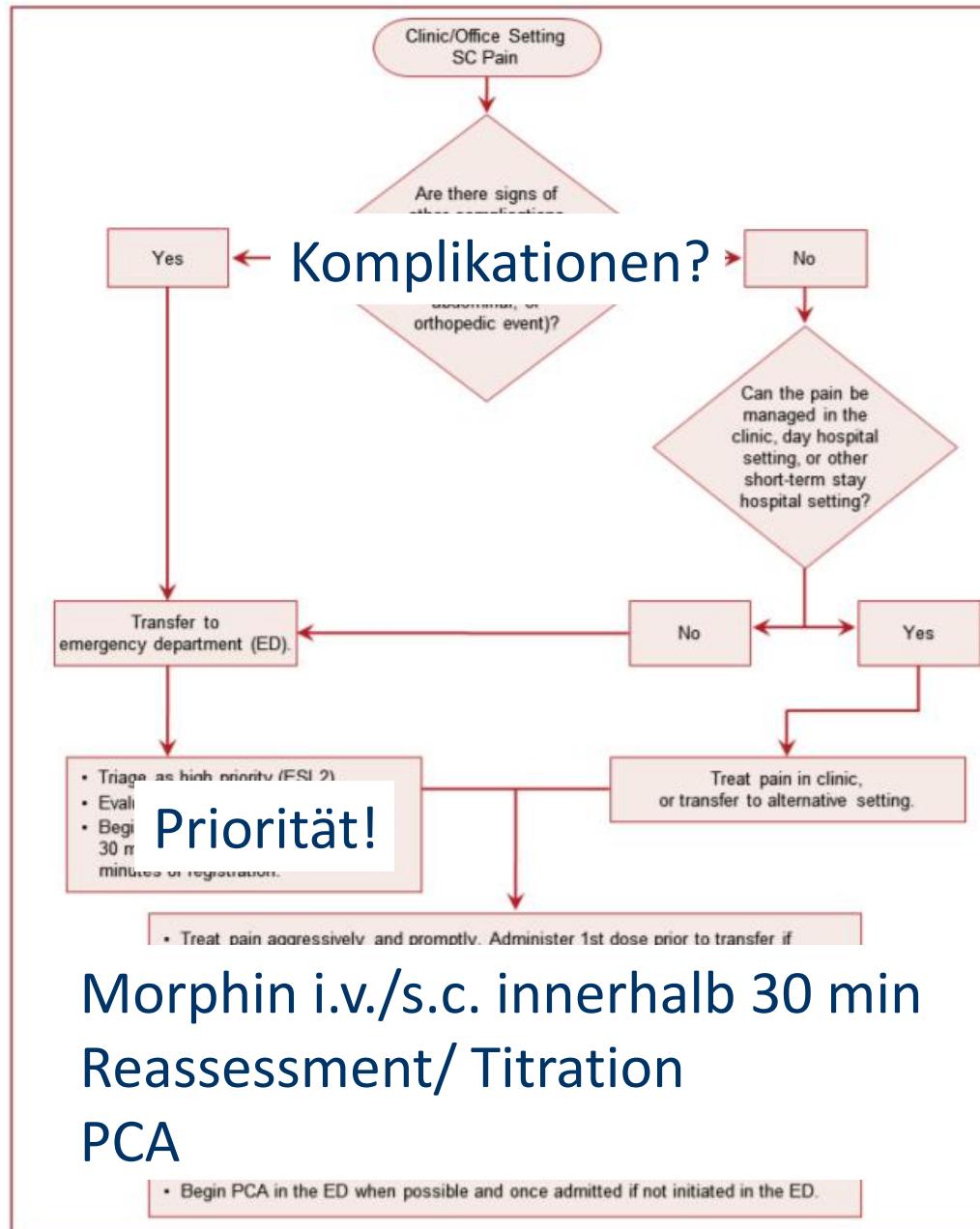
Akuter Schmerz bei VOC: Vorgehen nach Leitlinie

i.v.-Morphin mit Boli von 0,025-0,05 mg/kgKG
alle 10-15 min

Morphin-Dauerinfusion (4-6 x Initialdosis pro 24
Stunden) + Bolusgaben

Flüssigkeitszufuhr 1,5-2 l/m² KOF

Atemtraining



Welches Opioid?

Tramadol: weniger wirksam als Pethidin (Uzun et al. 2010, The Am J Emerg Med 28(4):445-9), oft schon ambulant oral eingesetzt

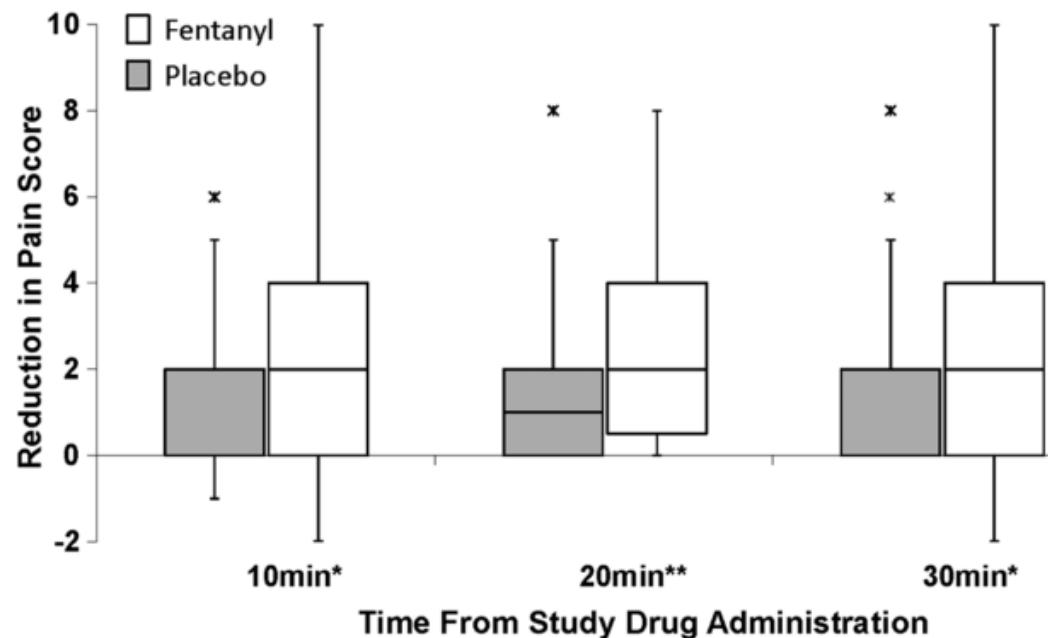
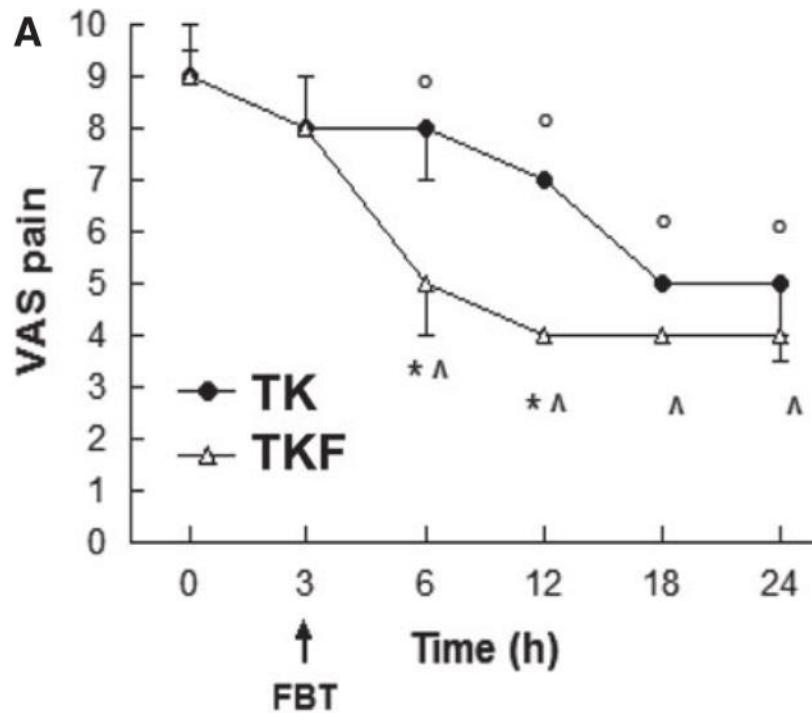
Pethidin: Wegen geringer therapeutischer Breite und Neurotoxizität relativ kontraindiziert (NHLBI guidelines)

Morphin: „Goldstandard“

Fentanyl: möglicherweise Vorteile durch schnell wirksame Applikation nasal/buccal

Hydromorphon, Oxycodon,...: kaum Studiendaten, möglicherweise sinnvoll zur „Opioidrotation“

Fentanyl nasal oder buccal beschleunigt die Schmerzkontrolle

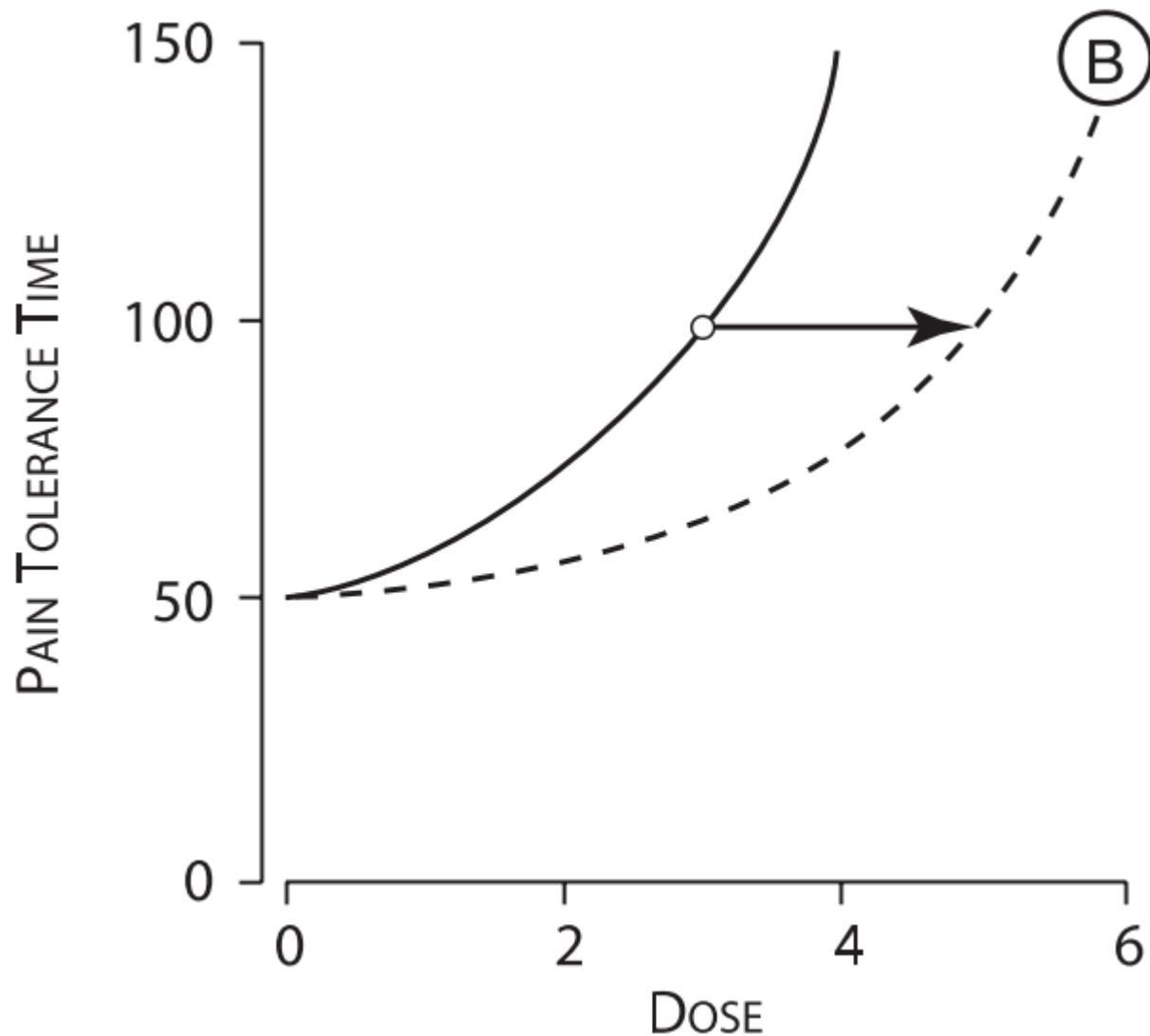


De Franceschi et al. 2016 Pain Practice 16:680-7;
Fein et al. 2017, Pediatric Blood & Cancer 64, e26332

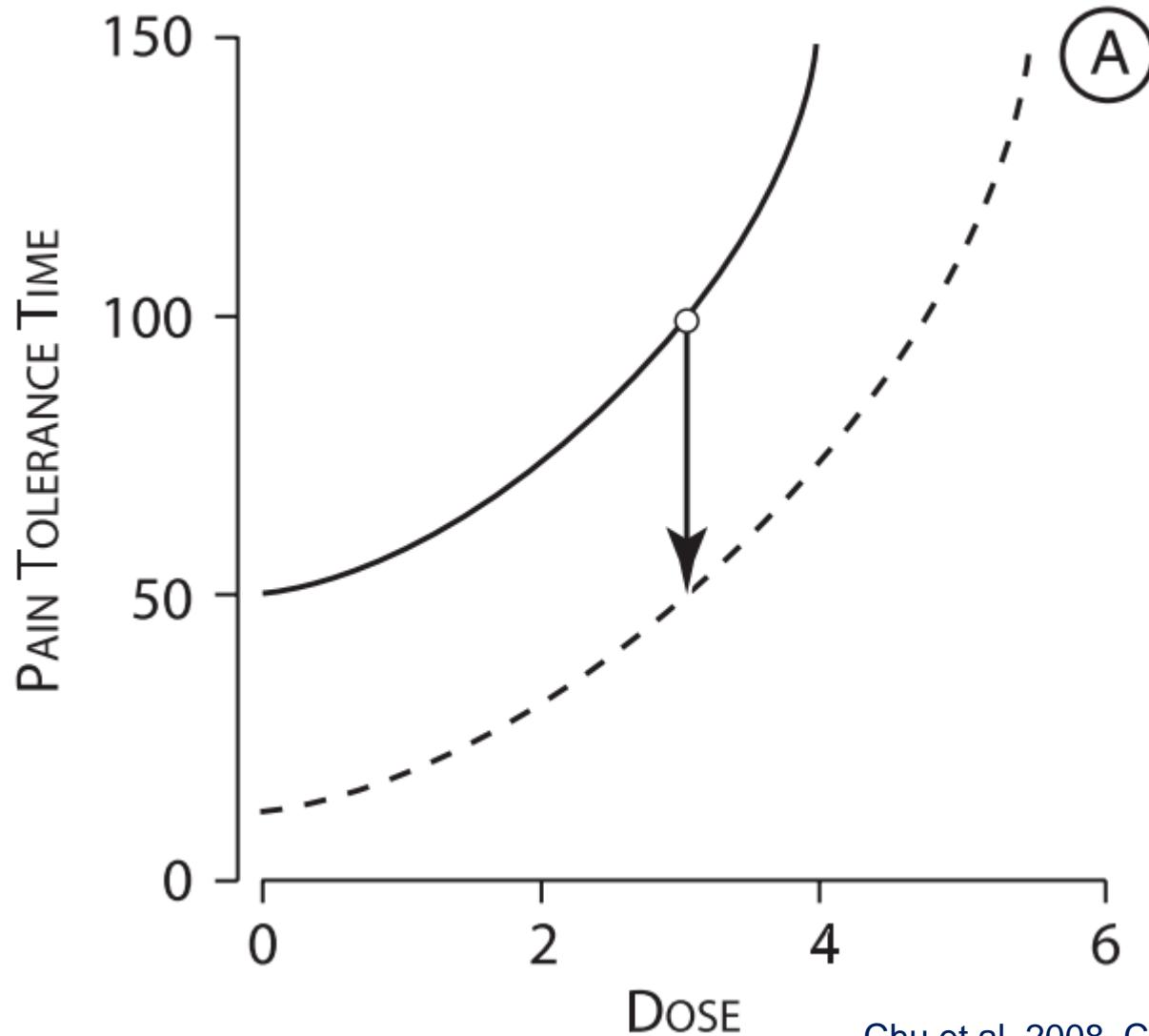
Potentielle Probleme mit Opioiden

- Toleranz und Abhängigkeit
- Opioidinduzierte Hyperalgesie
- Histaminfreisetzung als Beitrag zur Pathogenese der SCD?
- Unklare Pharmakokinetik als Beitrag zur Pathogenese der SCD

Opioidentoleranz – Abhängigkeit?

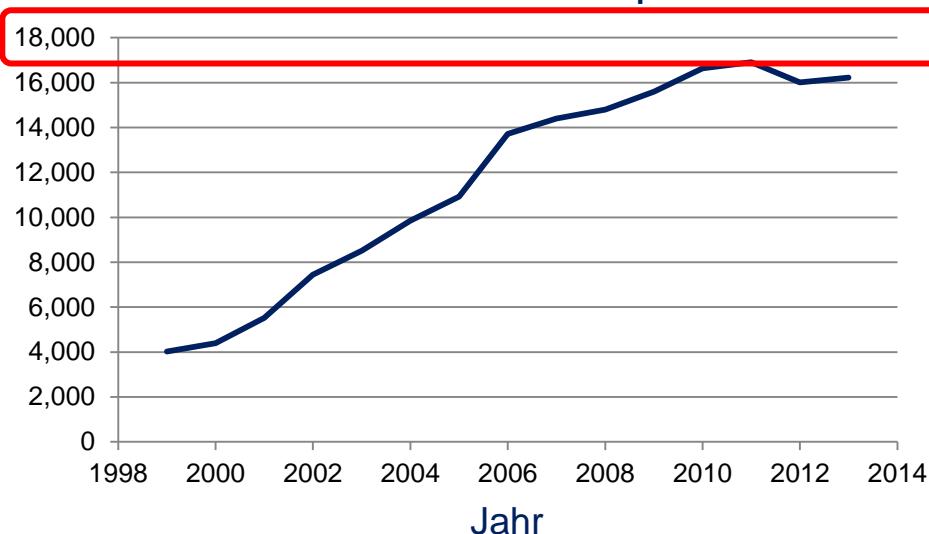


Opioidinduzierte Hyperalgesie



Patienten mit SCD beteiligen sich nicht an der „Opioidepidemie“

USA: Gesamtzahl der Opiodtoten



USA: Opioidtote und SCD

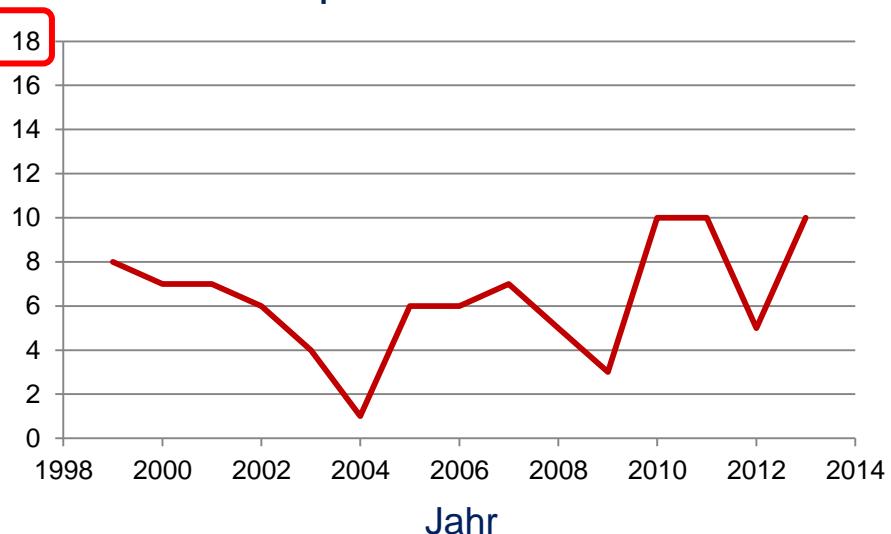
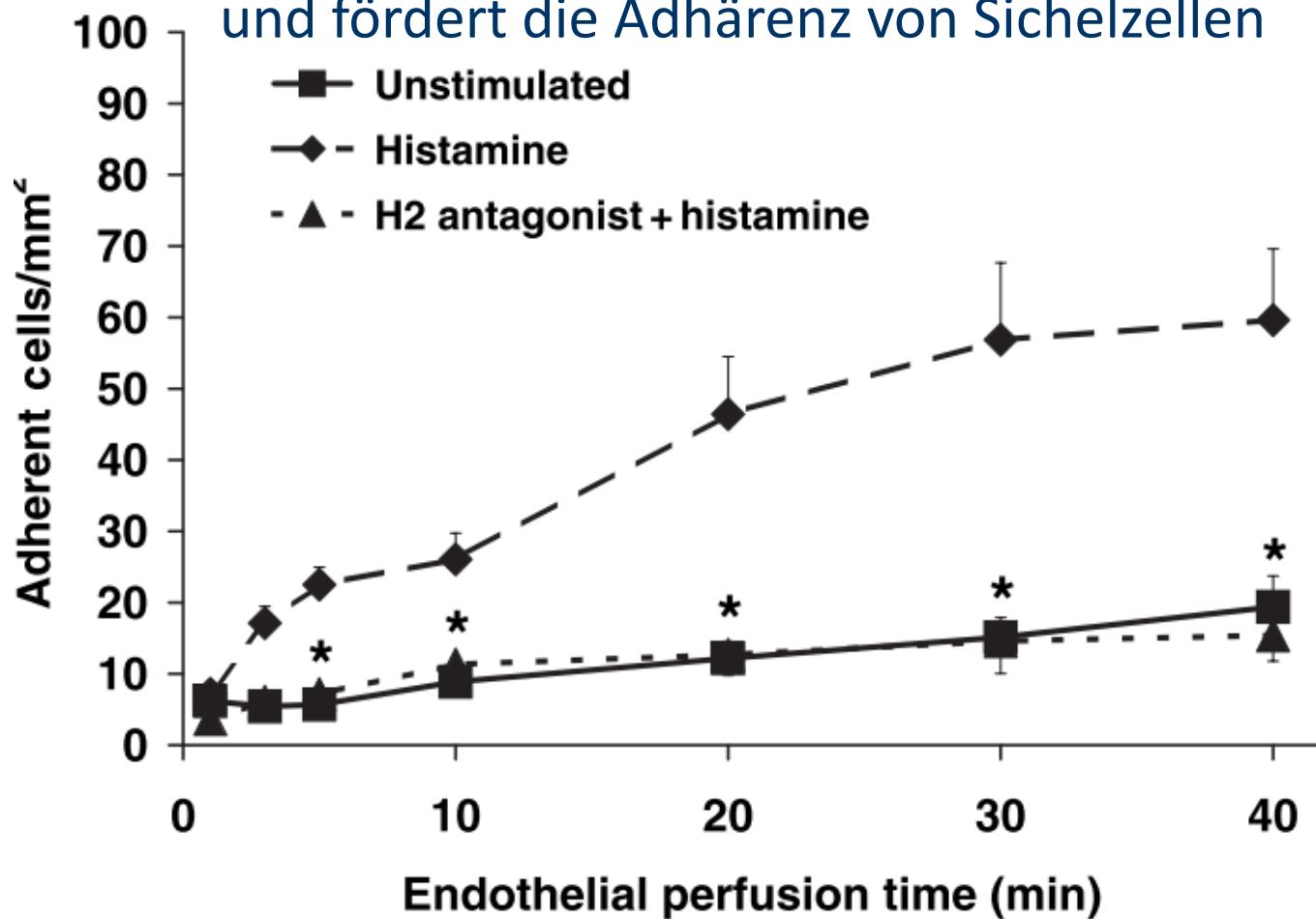


Table 2 Total number of deaths due to opioid pain relievers in different non-cancer disorders from 1999 – 2013 in the United States

Cause of Death	Total Number of Deaths Due to All Causes	Death Due to OPR	Percentage
Heart Disease	20,595,492	21,656	0.11
Fibromyalgia	3,282	144	4.4
Low Back Pain	3,758	80	2.1
Migraine	2,286	103	4.5
Sickle Cell Disease	12,261	95	0.77

Opioide setzen Histamin frei- macht das was?

Histamin induziert Selectinexpression am Endothel und fördert die Adhärenz von Sichelzellen



Flacke et al. 1987 Anesthesia and Analgesia. 66(8):723-30

Wagner et al. 2006 British Journal of Haematology. 132(4):512-22

Problem mit Opioiden: Opiode verursachen dosisabhängig ACS

orales Morphin vs. i.v.-Morphin, fixes Verhältnis 4:1

bei Kindern mit vasookklusiver Krise bei SCD

randomisiert, placebokontrolliert, doppelt-blind

	p.o.	i.v.	
AUC Morphin (ng*h/mL)	614	157	p=0.001
AUC M6G (ng*h/mL)	1672	356	p=0.006
Pain score (CHEOPS)	6.3	6.4	p=0.8
saO ₂ (%)	93	97	p=0.01
ACS	12/21	4/23	p<0.001

Jacobson et al. 1997, Lancet 350: 1358-61

Kopecky et al. 2004, Clin Pharmacol Ther 75:140-6

Nicht-Opioid-Analgesie

pharmakologisch

Lachgas

Ketamin

Lidocain

Gabapentin

Nicht pharmakologisch

Hypnose

Akupunktur

Massage

Cognitive Behavioural
Therapy (CBT)

Virtual Reality

Wärme

Lachgas

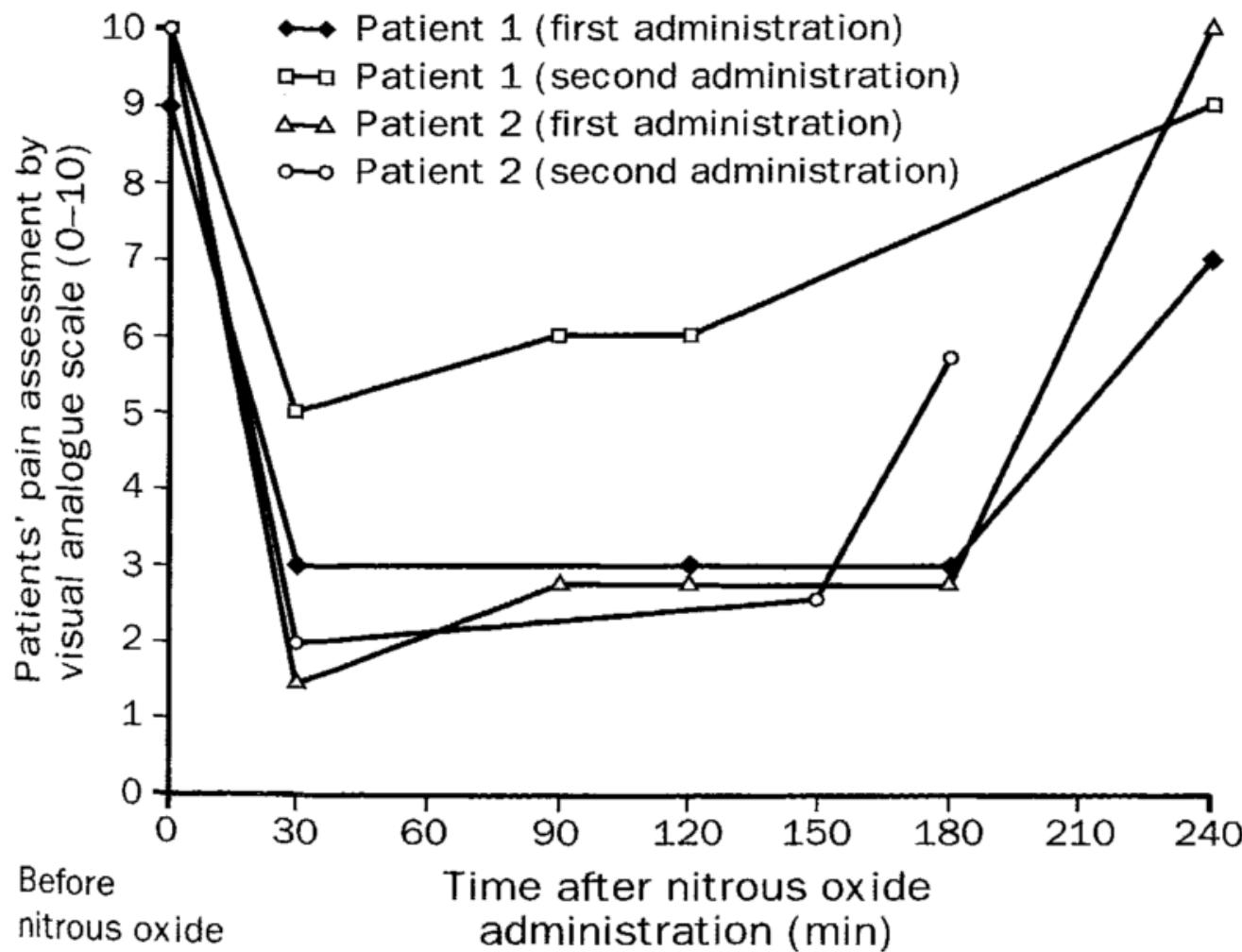
als 50% Gemisch mit O₂

initial für i.v.-Zugang,

später kombiniert mit Morphin für 10 min alle 6 h

in Frankreich > 150.000 Anwendungen/Jahr

Lachgas



Carabajal et al. 1996, Lancet 347: 1621 ff.
Galeotti et al. 2014, Acta Paediatr 103: 548ff

Alternative: L-Ketamin

1 mg/kg L-Ketamin vs. 0.1 mg/kg Morphin i.v.

bei Kindern (7-18) mit vasookklusiver Krise bei SCD

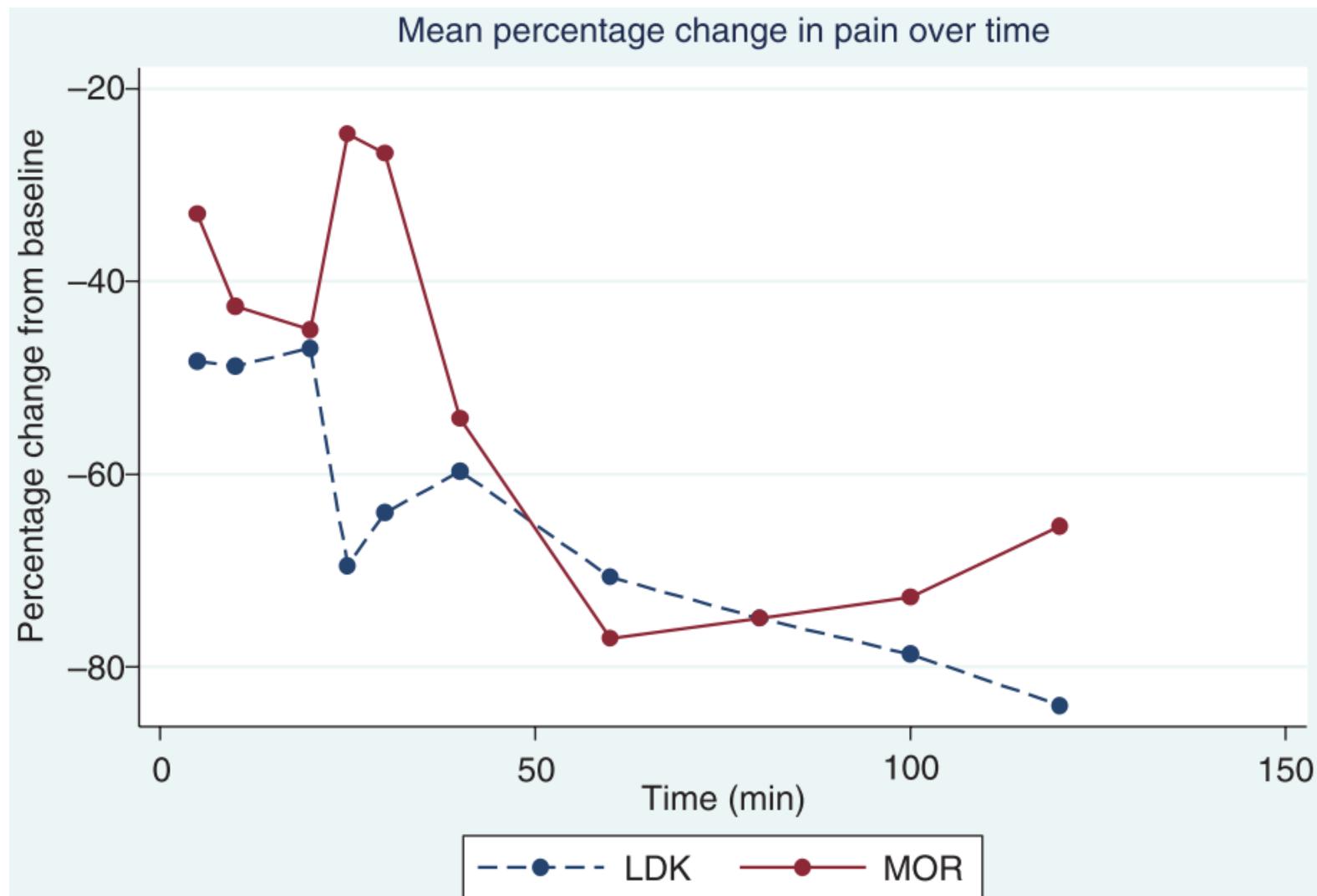
randomisiert, doppelt-blind, „non inferiority“; n=2x120

	Ketamin	Morphin	
% Schmerzreduktion (Skala 0-10)	66	61	p=0.18
Zeit bis Effekt (min)	20	34	p<0.001
Anzahl Dosen (1/2/3)	58/25/34	42/29/48	p=0.07
Intervention wg. NW	17*	4**	p=0.005

* Midazolam bei Dysphorie (8), Atropin bei Salivation (6), Ondansetron bei Übelkeit (3)

**Hydrocortison bei "Allergie"

Alternative: L-Ketamin



Lidocain i.v.

nur über wenige Tage applizierbar, bei neuropathischen Schmerzen, nur geringe Erfahrungen bei SCD;

Challapalli Cochrane database of systematic reviews. 2005(4):CD003345

Wärmeanwendung



Samaan et al. 2018. Pediatric Hematology and Oncology, 35:3, 225-230

Schmerzlinderung durch „Virtual Reality“



	Pre-VR	Post-VR	p ^a
Pain intensity (1–10) (median [IQR])	7.3 (6.1, 8.8)	5.8 (4.7, 7.9)	<0.001
Number of affected areas (median [IQR])	3.0 (2.0, 7.8)	2.0 (0, 4.8)	<0.001

Supportivmaßnahmen

O₂-Applikation

Atemtraining

Physiotherapie/Mobilisieren

Laxantien

Antihistaminika

Atemtraining verringert radiologisch nachweisbare Lungenveränderungen

38 Krankenhausaufenthalte mit VOC, randomisiert

		Atemtraining		Summe
		ja	nein	
Pulmonale Komplikation	ja	1	8	9
	nein	18	11	29
Summe		19	19	p=0,019

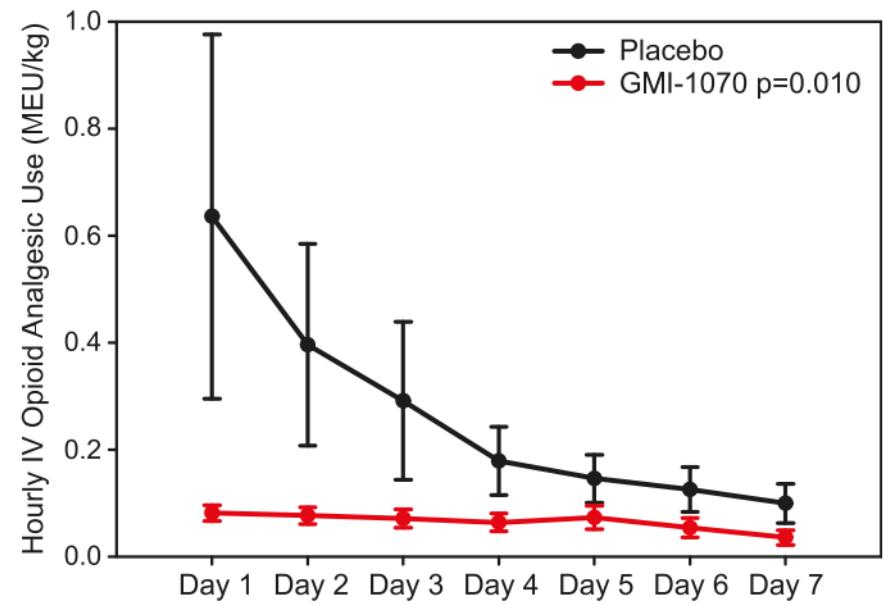
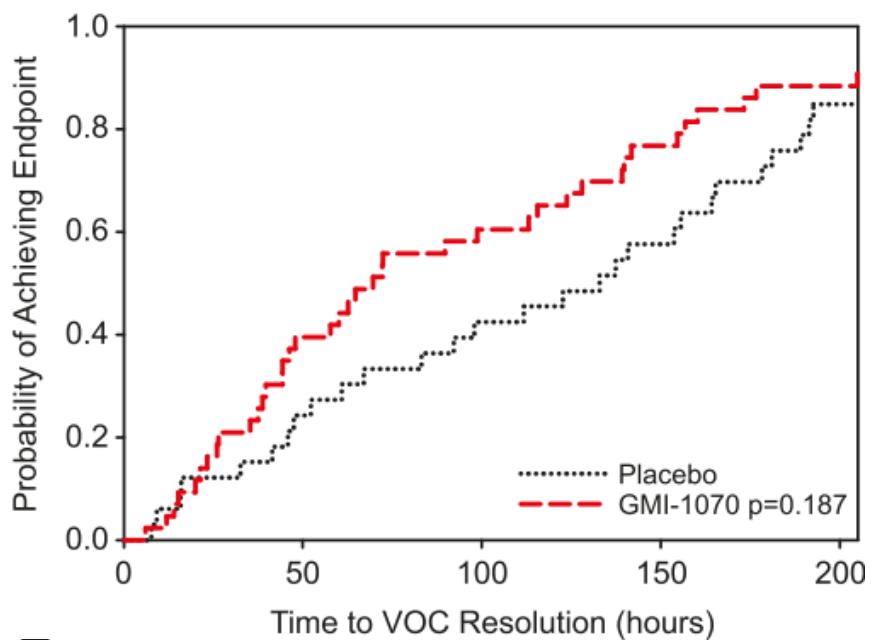
Atemtraining verhindert ACS: „real world“ evidence

	vor Leitlinie	nach Leitlinie	p
Patienten gesamt	258	230	
O ₂ -Bedarf	40	8	<0.01
Antibiotika	149	106	<0.01
Pat. mit Rückenschmerzen	57	56	
ACS	13	5	0.05
Transfusion	23	13	0.04

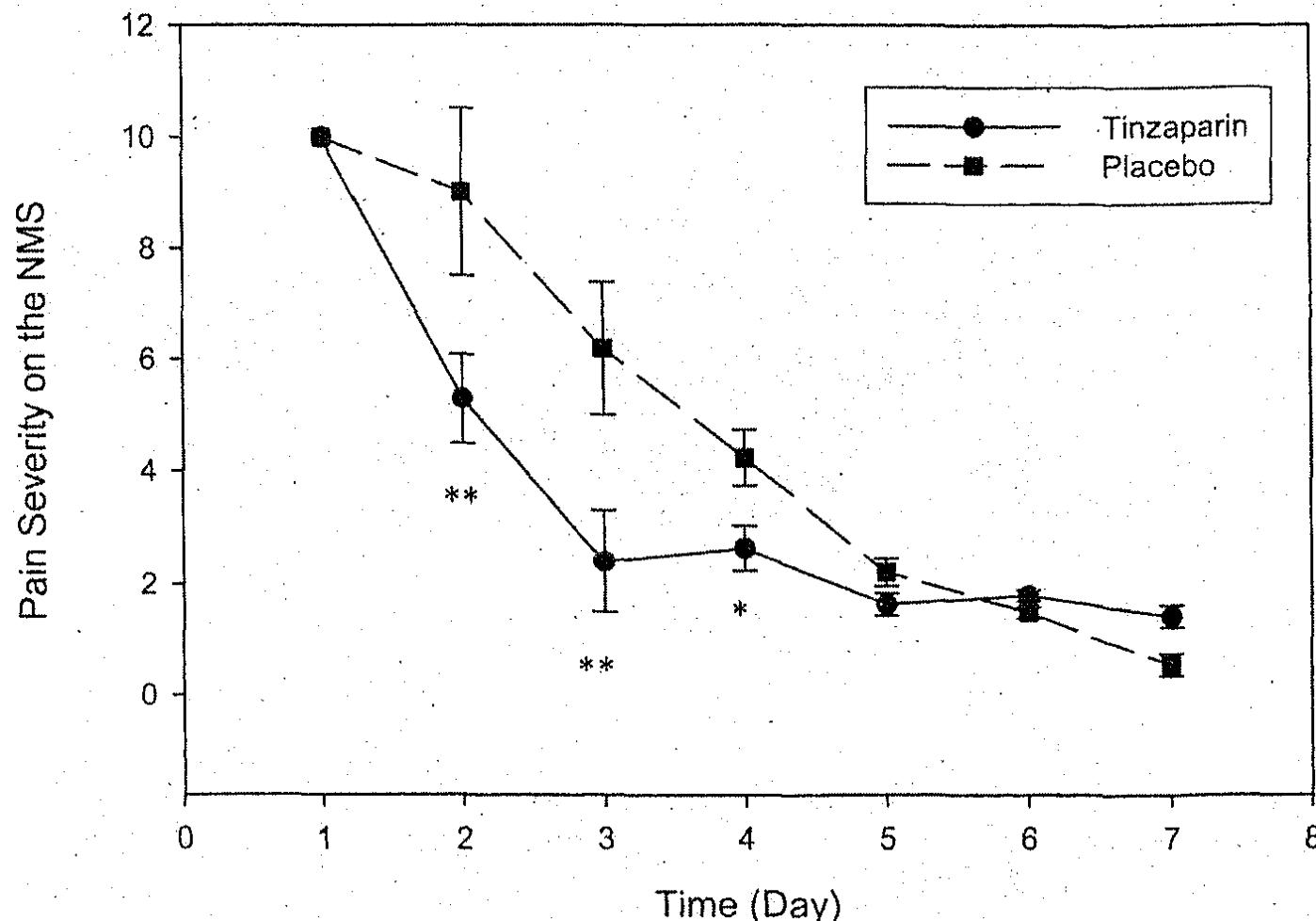
„Kausale“ Behandlung vasookklusiver Krisen?

1. Erythrozytentransfusion: *“In adults and children with SCD and a VOC, do not administer a blood transfusion unless there are other indications for transfusion. (Moderate Recommendation, Low-Quality Evidence)”* (NHLBI Guidelines 2014)
2. Gabe von NO: kein Effekt (Gladwin et al. 2011)
3. Thrombozytenaggregationshemmung
 - Ticagrelor: kein Effekt (HESTIA2, Kanter et al. 2019)
 - Prasugrel: kein Effekt auf Vermeidung von VOC (DOVE, Heeney et al. 2016)
4. Hemmung der Adhesion/Selektine:
 - Tinzaparin (Qari et al. 2007), Sevuparin (Telen et al. 2016)
 - Poloxamer 188 (Orringer et al. 2001)
 - Crizanlizumab
 - Rivipansel (Telen et al. 2015)

Rivipansel reduziert Opioidbedarf



Tinzaparin reduziert Schmerzen



[www.clinicaltrials.gov:](http://www.clinicaltrials.gov)

„sickle cell disease, acute pain/vasoocclusive crisis, recruiting“

[Nitrous Oxide Analgesia Vaso-occlusive Crisis](#)

[Ketamine for Acute Painful Crisis in Sickle Cell Disease Patients](#)

[Adjuvant Low-dose Ketamine in Pediatric Sickle Cell Vaso-occlusive Crisis](#)

[Sub-dissociative Intranasal Ketamine for Pediatric Sickle Cell Pain Crises](#)

[Does IV Acetaminophen Reduce Opioid Requirement in Pediatric Patients With Acute Sickle Cell Crises?](#)

Analgetika

[Safety Of Rivipansel \(GMI-1070\) In The Treatment Of One or More Vaso-occlusive Crises In Hospitalized Subjects With Sickle Cell Disease](#)

[Efficacy and Safety of Rivipansel \(GMI-1070\) in the Treatment of Vaso-Occlusive Crisis in Hospitalized Subjects With Sickle Cell Disease](#)

[Sevuparin Infusion for the Management of Acute VOC in Subjects With SCD](#)

Selektininhibition

[Intravenous Gammaglobulin for Sickle Cell Pain Crises](#)

[Arginine Therapy for Sickle Cell Disease Pain](#)

[Effect of Virtual Reality Technology for Pain Management of Vaso-Occlusive Crisis in Patients With Sickle Cell Disease](#)

[Laboratory-based Hypnosis Intervention on Pain Responsivity in Adolescents With Sickle Cell Disease](#)

[Acceptability, Feasibility and Safety of a Yoga Program for Chronic Pain inSickle Cell Disease](#)

nicht pharmakologische
Intervention

Vorschlag zum multimodalen Management starker akuter Schmerzen

Voraussetzung: „nur“ vasookklusive Krise; peripher wirksame Analgetika schon zuhause; Schmerzmonitoring!

1. **Schnelle Schmerzkontrolle:** i.v. Morphin
Alternativen: Lachgas, Morphin s.c., Fentanyl intranasal / buccal, Ketamin i.v.

Priorisierung!
Evaluation der vorhergehenden Medikation
2. „Erhaltung“ Morphin i.v. (PCA/NCA) + NSAID
Alternativen: anderes Opioid i.v./p.o., Ketamin i.v.

Kontraindikationen (Niereninsuffizienz, Ileus)? Was half dem Patienten bisher?
3. „kausal“: Adhäsionsblockade (Tinzaparin?)

Thromboseprophylaxe?
4. additiv: Lachgas z.B. 10 min alle 6 h, Ketamin i.v., Lidocain i.v., Gabapentin, Virtual Reality

Was hilft dem Patienten am besten?
„Ablenkung“: Tablet? Spiele? Schule?
5. Supportiv: Wärme, Infusion, Atemtraining, Laxantien, Antihistaminika, Physiotherapie, Mobilisierung, Antikoagulation, Sauerstoff

Danke für die Aufmerksamkeit
und gute Heimreise!