



Ambulante Schmerztherapie bei Patienten mit Sichelzellerkrankung

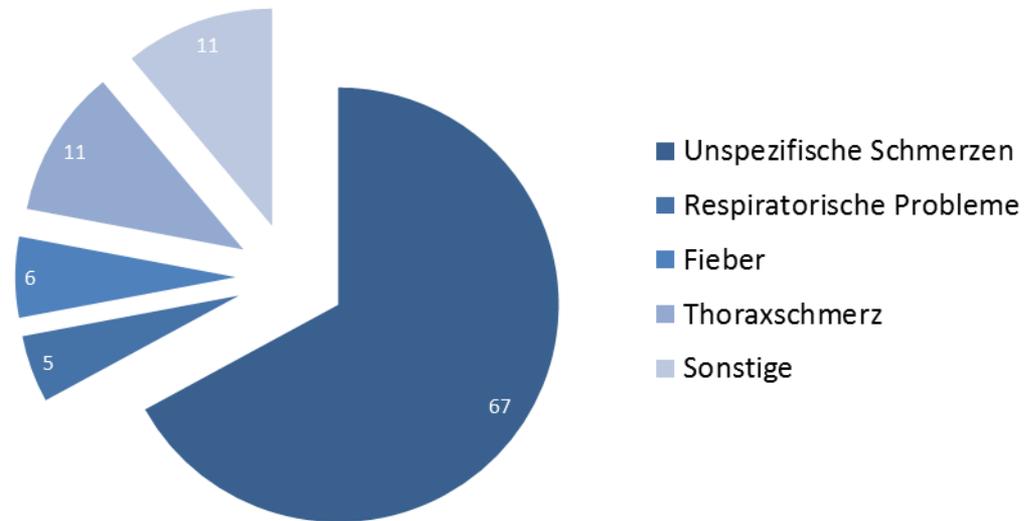
Hämatologie heute | Köln | 23.03.2019 | Falk Pentek

Interessens-Konflikte



Gründe für ambulante Vorstellungen von HbSS-Patienten

Auswertung von ~ 200.000 Fällen des
National Hospital Ambulatory Medical Care Survey (NHAMCS) 1999-2007



adaptiert nach Yusuf HR; Am J Prev Med.; 2010

Schmerzen bei erwachsenen Sichelzellpatienten

→ mehr die Regel als die Ausnahme

232 Patienten, Alter >16 Jahre, Schmerztagebücher mit 31.017 analysierten Patienten-Tagen

| | |
|-----------------------|----------------|
| Schmerzen | 54.5% der Tage |
| Krisenhafte Schmerzen | 12.7% der Tage |

29.3% der Patienten hatten an > 95% der Tage Schmerzen

14.2% der Patienten hatten an < 5% der Tage Schmerzen

Nur an 3.5% der Patiententage kam es zu klinischen Vorstellungen

→ Die meisten Schmerzen werden außerklinisch erlebt und behandelt

Smith WR et al., Ann Intern Med., 2008

WHO-Stufe-I-Nicht-Opioid Analgetika für ambulante Schmerztherapie

| Paracetamol | 15mg/kg | 4x tgl. | <ul style="list-style-type: none"> - Potentielle Hepatotoxizität bei Überdosierung - <2000 mg/d keine GI-Symptomatik zu erwarten - Interaktionen mit Marcumar, Isoniazid und CYP450-induzierenden Medikamenten |
|-------------|-----------------------------|-----------|--|
| Ibuprofen | 10mg/kg | 4x tgl. | <ul style="list-style-type: none"> - Dosis- und altersabhängige Gefahr von Gastropathie - Nephrotoxisch - Reversible Thrombozyteninhibition (7-10Tage) - Interaktionen mit Antikoagulantien, Steroiden, Diuretika und Lithium. |
| Diclofenac | 50-150mg/d KI <16 Jahren | 1-2x tgl. | |
| Naproxen | 250-500mg/d KI <12Jahren | 1-2x tgl. | |
| ASS | 15mg/kg | 4x tgl. | |
| Metamizol | 15mg/kg | 4x tgl. | <ul style="list-style-type: none"> - Anaphylaktische Reaktion - Leukopenie und Agranulozytose - Nephrotoxisch - Hypotonie |

WHO-Stufe-I-Nicht-Opioid Analgetika für ambulante Schmerztherapie

- 9.6% aller Sichelzell-Patienten nutzen regelmäßig Nicht-Opioid Analgetika.

Smith WR et al., Ann Intern Med., 2008
und Yawn BP et al., JAMA, 2014

- Geringe therapeutische Breite beachten.
- Hilfreiche Kombination mit Entspannungs- und Atemtechniken sowie lokaler Wärme.
- Eis- und Kältekompressen sollten vermieden werden.
- Alle Nicht-Opioid-Analgetika haben einen Opioid-sparenden Effekt.

WHO-Stufe-II-Opioid Analgetika für ambulante Schmerztherapie

| Tramadol | 1-2mg/kg | 4x tgl. | <ul style="list-style-type: none"> - Schwindel, Benommenheit, Haluzinationen - Übelkeit, Erbrechen, Obstipation - Miktionsstörungen - Potentielle Atemdepression - Hyperhidrose - Interaktionen mit Antikonvulsiva und MAO-Inhibitoren |
|----------|----------|---------|--|
| Tilidin | 1-2mg/kg | 4x tgl. | <ul style="list-style-type: none"> - Schwindel, Benommenheit, Haluzinationen - Übelkeit und Erbrechen - Hyperhidrose - Zulassung ab 2. Lebensjahr - KI bei Porphyrin und Leberinsuffizienz |

- Intensive Schulung von Patient und Eltern vor Verschreibung.
- Vor allem für ältere Patienten, Patienten mit häufigen Schmerzzuständen und chronische Schmerzen.
- Bei Kleinkindern eher kontraindiziert.
- Antiemetikum (z.B. Dimenhydrinat, Ondansetron) als zusätzliche Bedarfsmedikation.
- Kein Codein: Reduzierte Allelfunktion in CYP2D6 → keine Wirkung und häufiger Ateminsuffizienz

Brousseau DC et al., J Pediatr., 2007

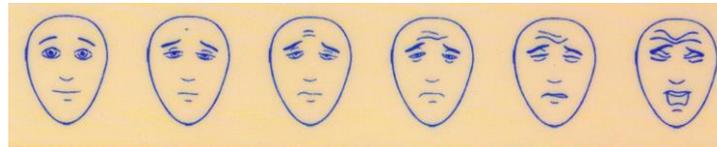
Schmerz-Messung

Bei Säuglingen und Kleinkindern bis zum Ende des 4. Lebensjahres und entwicklungsverzögerte Kinder:

Kindliche Unbehagen- und Schmerz(KUSS)-Skala

| Beobachtung | Bewertung | Punkte |
|-------------------|-----------------------------|--------|
| Weinen | gar nicht | 0 |
| | stöhnen, jammern, wimmern | 1 |
| | schreien | 2 |
| Gesichtsausdruck | entspannt, lächelnd | 0 |
| | Mund verzerrt | 1 |
| | Mund und Augen grimassieren | 2 |
| Rumpfhaltung | neutral | 0 |
| | unstet | 1 |
| | aufbäumen, krümmen | 2 |
| Beinhaltung | Neutral | 0 |
| | Strampelnd, tretend | 1 |
| | an den Körper gezogen | 2 |
| Motorische Unruhe | nicht vorhanden | 0 |
| | mäßig | 1 |
| | ruhelos | 2 |
| Punktesumme | | |

Visuelle Analogskala (VAS) ab ca. 4 Jahren:

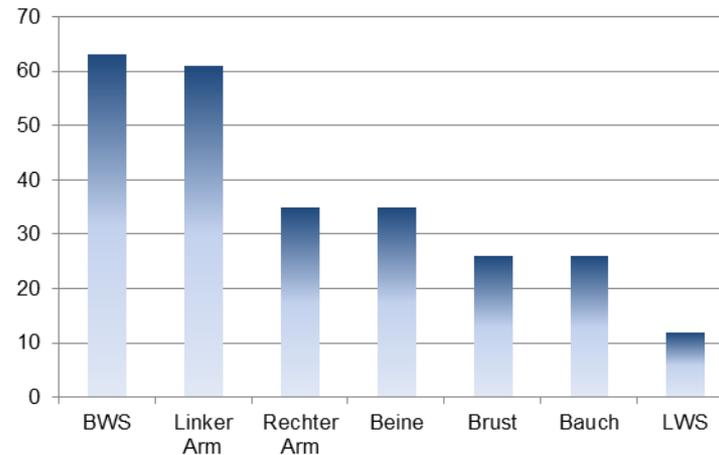


Schmerzmessung für ältere Kinder und Jugendliche nach numerischer Analogskala (NAS; 0-10).
Reevaluation bei akutem Schmerzzustand mindestens alle 4Stunden.

(Zernikow, Palliativversorgung, 2012 und Hicks, Pain, 2001)

Schmerz-Assessment

- Typische Lokalisationen vaso-okklusiver Schmerzen:



- Bei Kleinkindern auch Daktylitis.

- Differenzierung am besten durch Patient oder Familie im Vergleich zu stattgehabten Schmerzkrisen.

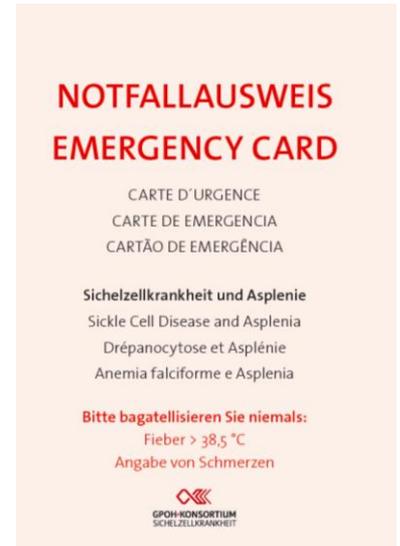
Wilkie DJ, J Natl Med Assoc., 2010

Schmerz-Assessment

Zusätzliche Probleme anzunehmen bei:

- Schwere oder Lokalisation anders als bekannt
- Vitalparameter verschlechtert
- Blutbildveränderungen
- Bauchumfang akut erweitert
- Ikterus
- Hämaturie
- Veränderungen der Parameter der Gerinnung oder klinischen Chemie
- Sämtliche thorakale Symptome

Alarm-Symptome und Telefonnummer für umgehende Kontaktaufnahme sind den Patienten regelmäßig zu erläutern.



Wilkie DJ, J Natl Med Assoc., 2010

“Schmerzen malen”

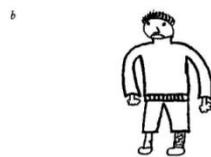
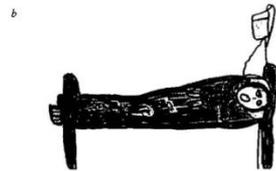
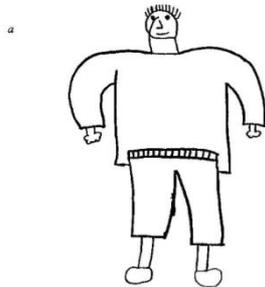


Figure 1 Naeline is a 10-year-old girl with pain at the feet and hands. a = the non-pain drawing; b = the pain drawing.

Figure 2 Timothy is a 12-year-old boy with pain at the legs and joints. a = the non-pain drawing; b = the pain drawing.

Table 6 IQ scores of the non-pain and pain drawings

| Variable | Mean | sd | Min. | Max. | n |
|---------------------|-------|-------|------|------|----|
| IQ non-pain drawing | 91.80 | 14.40 | 60 | 117 | 30 |
| IQ pain drawing | 78.13 | 19.27 | 0 | 108 | 30 |

- Eindeutige Darstellung des betroffenen Körperteils
- Diskriminierung Sichelzell-Schmerzkrise oder andere Schmerzursache:
 - abgeleiteter IQ erniedrigt
 - Darstellung des Patienten kleiner

Stefanatou A et al., Child Care Health Dev. 1997

Notwendigkeit eines individualisierten Behandlungsplans für jeden Patienten

| Patient Name | | Sickle Cell Type: SC | | |
|---------------------------------|-------------|--------------------------|--------|------------------------|
| PATIENT INFORMATION | | POLICY INFORMATION | | |
| Sex | | Health Insurance | | |
| DOB | | Policy Number | | |
| Medical Record # | | Pharmacy Name | | |
| SSN | | Pharmacy Address | | |
| | | Pharmacy Phone | | |
| PAIN MANAGEMENT | | | | |
| Home Pain Management Plan | | | | |
| Last Update | Rx | Dose | Route | Frequency |
| April 16, 2009 | Morphine IR | 15- 30 mg | PO | Every 4 hours PRN |
| April 16, 2009 | Tylenol # 3 | 1-2 tabs | PO | Every 4 hours PRN |
| April 16, 2009 | Ibuprofen | 800 mg | PO | Every 6 hour PRN |
| ER Pain Management Plan | | | | |
| Last Update | Rx | Dose | Route | Frequency |
| October 21, 2008 | Ketorolac | 30 mg | IV | once |
| October 21, 2008 | Morphine | 5.0 mg | IV | once |
| October 21, 2008 | Morphine | 3.0 mg | IV | Every 15 minutes |
| October 21, 2008 | IV Fluids | 1- 1.5 times Maintenance | IV | continuous |
| In Patient Plan Management Plan | | | | |
| Last Update | Rx | Dose | Route | Frequency |
| October 21, 2009 | Ketorolac | 30 mg | IV | Every 6 hours |
| October 21, 2008 | IV Fluids | 1- 1.5 times Maintenance | IV | continuous |
| October 21, 2008 | Morphine | 3.0 mg | IV-PCA | Every 6 minutes Demand |
| October 21, 2008 | Morphine IR | 15 mg | PO | Every 4 hours |

Fig. 2. Individualized pain management plan.

Krishnamurti et al., *Pediatr Blood Cancer*, 2014

Notwendigkeit eines individualisierten Behandlungsplans für jeden Patienten

- Verfügbarkeit jederzeit für den Patienten und seine Familie sowie für alle Behandler.
- Unterteilung der Maßnahmen nach milden, mittleren und schweren Schmerzen.
- Medikamentendosen nach Gewicht vorberechnet.
- Individuelle Anpassung nach Symptomen, chronischen Schmerzen, Nebenwirkungen und Komorbiditäten.

- Ermöglicht frühzeitigere und aggressivere Schmerzbehandlung
→ weniger ambulante Vorstellungen, stationäre Aufnahmen und kürzere stationäre Aufenthalte.

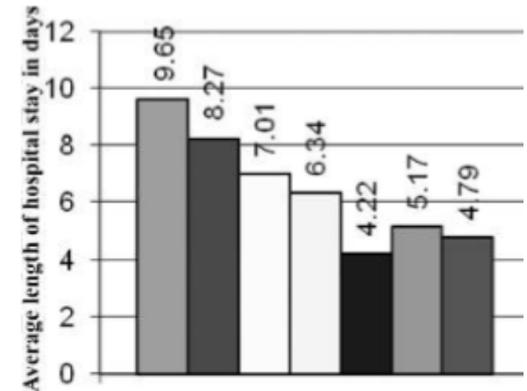
255 Patienten, 0-21Jahre, 2002 bis 2008

Aufnahmen 78% → 52%

Wiedervorstellungen 7.3% → 3.2%

Verbesserung des Schmerzscore in Notfallambulanz 4/10

Subjektive Evaluation des Schmerzmanagements sehr gut oder besser.



Krishnamurti et al., *Pediatr Blood Cancer*, 2014

Präventionsmaßnahmen

Triggerfaktoren abstellen: Kälte, Dehydratation, Überanstrengung, hormonelle Umstellung (Beginn der Menses), Nikotinabusus und Luftverschmutzung meiden.

Medikamentöse Therapie: Hydroxyurea

Table 1. Hydroxyurea effects on pain, dactylitis, ACS, and hospitalization

| | Hydroxyurea, N = 96, n (%) | Placebo, N = 97, n (%) | P |
|-----------------------------|-------------------------------|---------------------------|---------|
| Pain | | | < .001* |
| Total events | 177 | 375 | |
| Subjects with 0 events | 34 (35) | 22 (23) | |
| Subjects with 1 event | 29 (30) | 15 (15) | |
| Subjects with 2 or 3 events | 20 (21) | 19 (20) | |
| Subjects with 4+ events | 13 (14) | 41 (42) | |
| Dactylitis | | | < .001† |
| Total events | 24 | 123 | |
| Subjects with 0 events | 82 (86) | 55 (57) | |
| Subjects with 1 event | 6 (6) | 14 (14) | |
| Subjects with 2 events | 6 (6) | 8 (8) | |
| Subjects with 3 events | 2 (2) | 6 (6) | |
| Subjects with 4+ events | 0 (0) | 14 (14) | |
| ACS events | | | .03‡ |
| Total events | 8 | 27 | |
| Subjects with 0 events | 89 (93) | 79 (82) | |
| Subjects with 1 event | 6 (6) | 10 (10) | |
| Subjects with 2 or 3 events | 1 (1) | 8 (8) | |
| Hospitalizations | | | .008* |
| Total events | 232 | 324 | |
| Subjects with 0 events | 27 (28) | 13 (13) | |
| Subjects with 1 event | 22 (23) | 16 (17) | |
| Subjects with 2 or 3 events | 26 (27) | 28 (29) | |
| Subjects with 4+ events | 21 (22) | 40 (41) | |

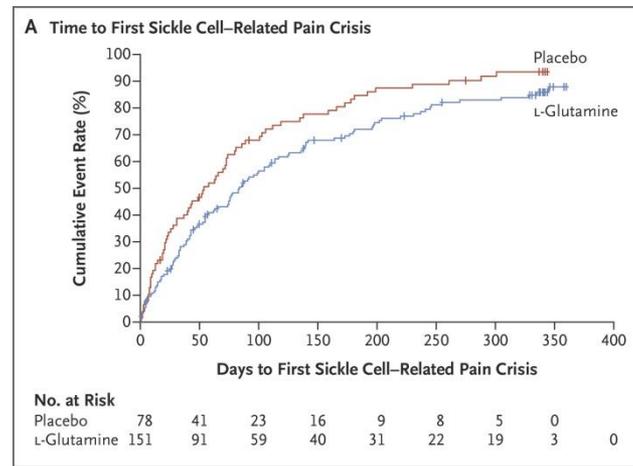
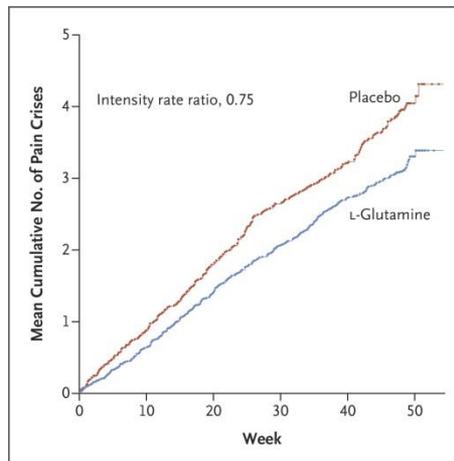
BABY HUG; Courtney D. et al., Blood 2012

| Years receiving HU | No. of patients receiving HU | Painful crises per year, mean ± SD |
|--------------------|------------------------------|------------------------------------|
| Baseline | 131 | 7.34 ± 6.50 |
| 1 | 126 | 0.05 ± 0.22 |
| 2 | 120 | 0.04 ± 0.20 |
| 3 | 109 | 0.03 ± 0.18 |
| 4 | 104 | |
| 5 | 97 | 0.03 ± 0.15 |
| 6 | 86 | 0 |
| 7 | 80 | 0.02 ± 0.15 |
| 8 | 76 | 0.02 ± 0.16 |
| 9 | 67 | 0.04 ± 0.20 |
| 10 | 61 | 0 |
| 11 | 56 | 0.01 ± 0.13 |
| 12 | 48 | 0.02 ± 0.14 |
| 13 | 42 | 0 |
| 14 | 33 | 0.03 ± 0.17 |
| 15 | 26 | 0.03 ± 0.19 |
| 16 | 18 | 0 |
| 17 | 12 | 0 |

Voskaridou E et al., Blood 2010

Präventionsmaßnahmen

Medikamentöse Therapie: L-Glutamin



- 230 Patienten mit Dosierung 2x tgl. 0,3mg/kg
- Mehr reduzierte Nikotinamid-Adenin-Dinukleotide (NAD) → reduzierter oxidativer Stress
→ Weniger Sichelzellbildung und weniger Endotheladhärenz
- Hydroxyurea unabhängiger Effekt

Niihara Y et al., N Engl J Med. 2018

Präventionsmaßnahmen

Triggerfaktoren abstellen: Kälte, Dehydratation, Überanstrengung, hormonelle Umstellung (Beginn der Menses), Nikotinabusus und Luftverschmutzung meiden.

Medikamentöse Therapie: Hydroxyurea und L-Glutamin

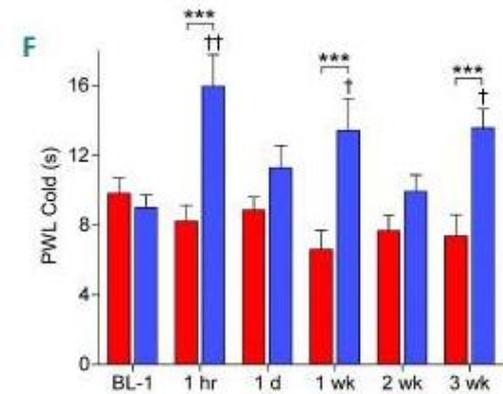
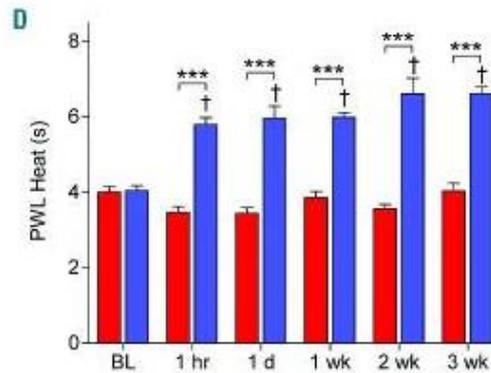
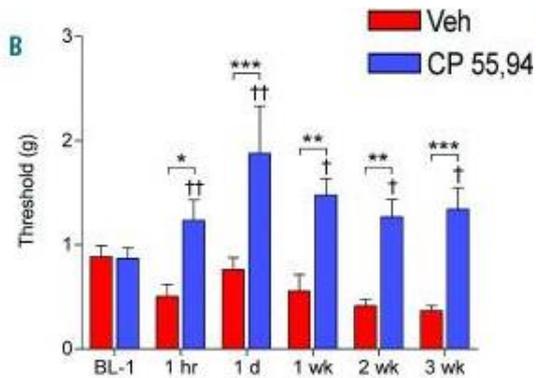
Psychologische Therapien:

Cochrane Review von 260 Patienten:

- Kognitive Verhaltenstherapie
 - reduziert die Schmerzwahrnehmung.
 - reduziert nicht die Schmerzintensität.
 - führt nicht zu mehr Vertrauen in die betreuenden Mediziner.
- Patienten-Schulungen führen zu mehr Vertrauen in die betreuenden Mediziner und Medikamente.

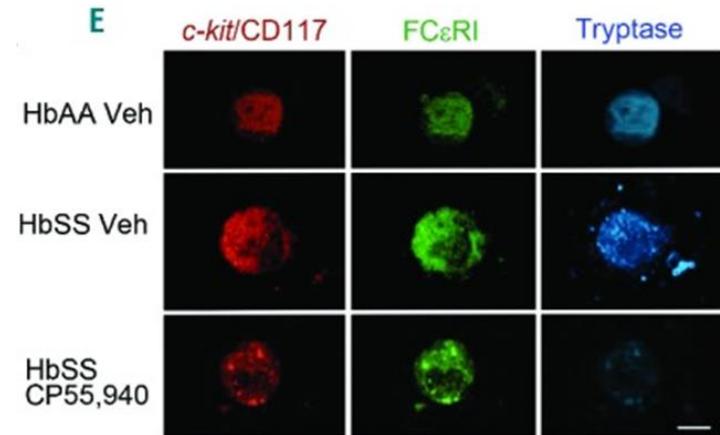
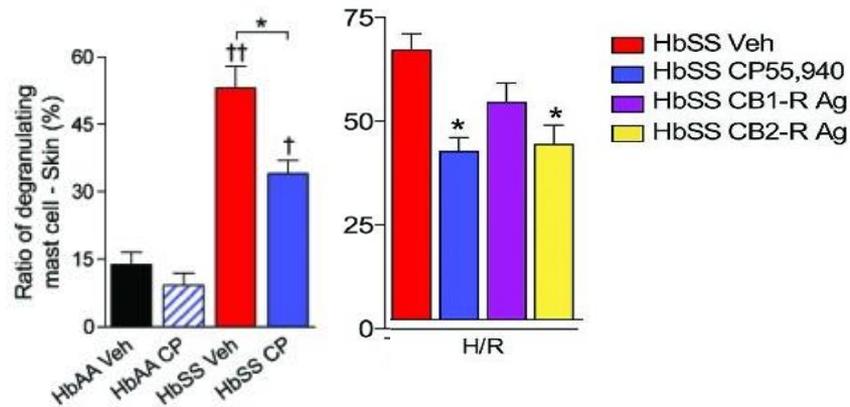
Howard J et al., Cochrane Database Syst Rev., 2015

Cannabionide führen in HbSS-Mäusen zu verzögerter Schmerzwahrnehmung.



Vincent L, Haematologica, 2016

Cannabinoide reduzieren in HbSS-Mäusen Mastzellaktivierung und Inflammationsreaktion.



Vincent L, Haematologica, 2016

Stellenwert von Canabioniden in der HbSS-Schmerztherapie

68 junge Erwachsenen (Ø30Jahre).

36% nutzten inhalatives Cannabis zur Symptomminderung.

52% zur Schmerztherapie und 39% zur allgemeinen Entspannung und Angsttherapie.

77% erkennen Erfolg.

58% würden an Studie teilnehmen wollen.

Howard J, Br J Haematol. 2005.

270 Urine von 72 Patienten mit Schmerzkrisen.

Cannabinoide in 37 Patienten (51%) positiv.

Meist jüngere Männer.

Cannabisnutzer mit weniger Kontrollvorstellungen aber häufigeren Akut-Klinikaufenthalten.

Ballas SK, Cannabinoid Res. 2017

Priapismus bei einem Sichelzellpatienten nach Marijuana-Gebrauch.

Matta A, BMJ Case Rep. 2014

Case Report: Sichelzellkrise durch Cannabis-Abusus.

Zheng CY, Hemoglobin, 2016

Etablierung von Tageskliniken vielversprechend

2554 Patientenkontakte.

60% davon mit maximalem Schmerz.

Ø 4.5 Stunden Aufenthalt.

84% der Patienten wieder schmerzfrei.

81% der Patienten wieder entlassfähig.

8.3% stationäre Aufnahmen (vergleichend 42.7% stationäre Aufnahmen zuvor).

Benjamin LJ et al., Blood, 2000

Reduktion der stationären Aufnahmen um 43%.

84% der Patienten bleiben nach drei Jahren im ambulanten Setting.

Wright J et al., Br J Haematol., 2004

Zusammenfassung

Schmerzen sind bei Sichelzellpatienten ein nahezu tägliches Problem und die häufigste Ursache für ambulante Vorstellungen.

9.6% aller Sichelzell-Patienten nutzen regelmäßig Nicht-Opioid Analgetika.
WHO-Stufe-II-Opioid Analgetika sollten nur mit Bedacht für den häuslichen Gebrauch verordnet werden.

Schmerzskalen, Schmerzassessment und “Schmerzen malen” helfen dem Patienten und den Behandlern die Schmerzen zu differenzieren und schnell adäquat einzuordnen.

Jedem Patienten seinen individualisierten Behandlungsplan!

Präventiv sollen Triggerfaktoren abgestellt werden, Hydroxyurea und L-Glutamin eingesetzt sowie psychologische Therapien angeboten werden.

Canabinoide sind zur Schmerztherapie nicht empfehlenswert.

Tageskliniken sind eine vielversprechende Option für bessere ambulante Versorgung.

Vielen Dank.

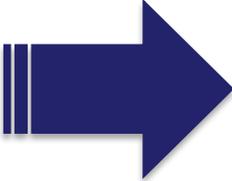
f.pentek@contilia.de



HämaWest

Verbund zur Verbesserung der Versorgung von Patienten mit benignen hämatologischer Erkrankungen im Rhein-Ruhr-Gebiet

Abteilung Hämatologie
seit 29.9.2017



www.haema-west.de

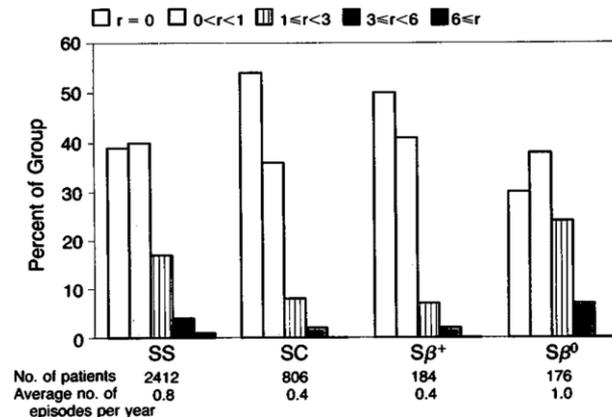
“Schmerzraten” = Schmerz-Episoden pro Jahr bei Sichelzellpatienten

Untersuchung von 12,290 Schmerzepisoden:

0.8 Episoden/Patientenjahr in HbS/S-Patienten

1.0 Episoden/Patientenjahr in HbS/ β^0 -Thalassämie

0.4 Episoden/Patientenjahr in HbS/C-Patienten



Die “Schmerzrate” ist ein messbarer Marker zur Beurteilung des Schweregrades der Krankheit
Die “Schmerzrate” korreliert mit dem Mortalitätsrisiko bei HbSS-Patienten >20 Jahren

Platt OS, N Engl J Med., 1991