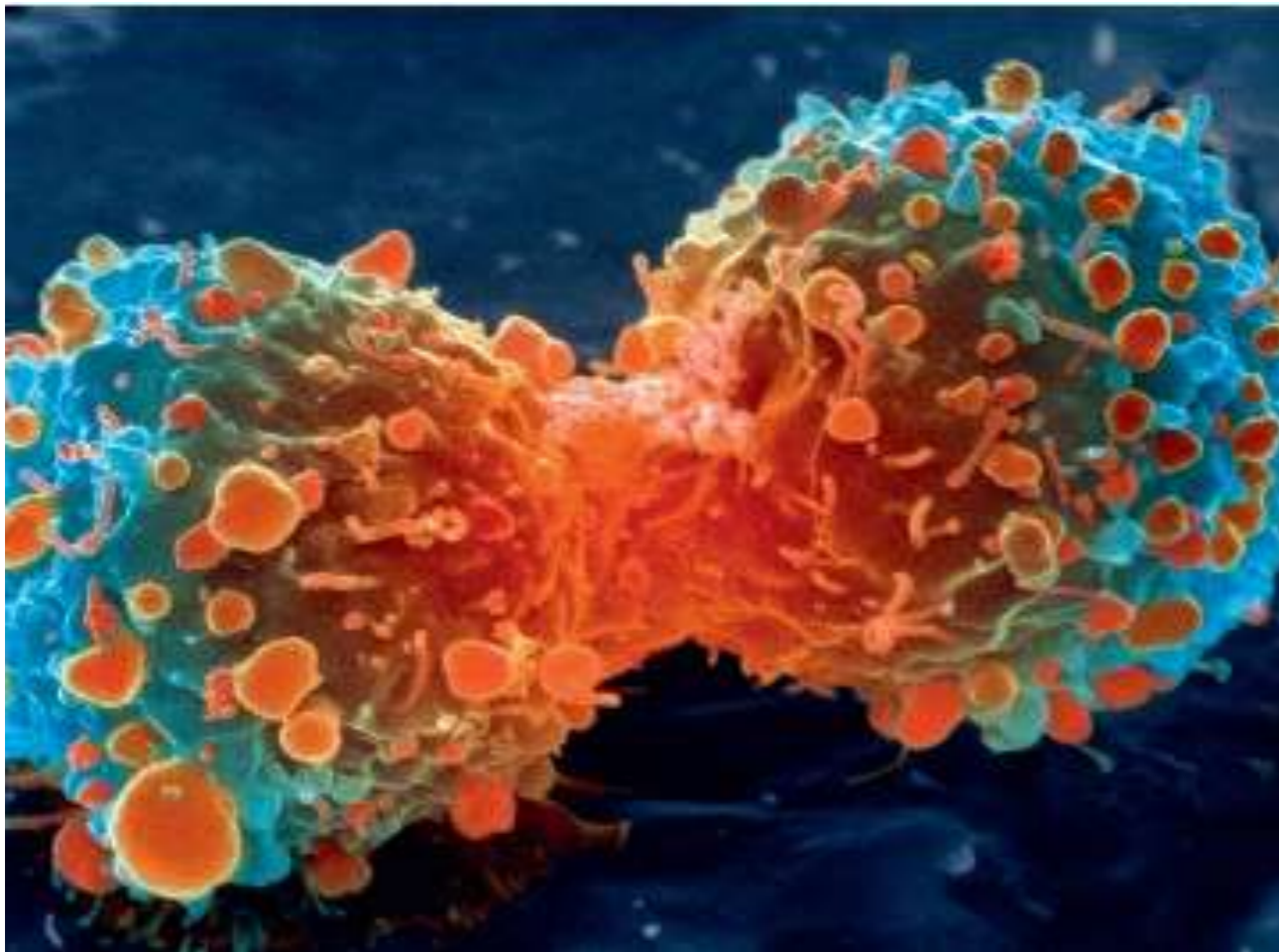


Interventionelle Schmerztherapie in der Onkologie



Schmerzkurs
Modul 3
4.2.2019
David Lorenzana

Disclosure

keine Interessenkonflikte

Interventionelle Schmerztherapie in der Onkologie

aus Vortrag Symptomkontrolle in der Palliativmedizin:

Interventionell

Radiatio

Operativ

Stent

Laser

Katheter

Drainagen

Tumor und Schmerz

67% der Patienten mit metastasiertem Tumorleiden haben Schmerzen

5-15% der Tumorpatienten haben refraktäre Schmerzen, die eine spezialisierte Schmerztherapie verlangt

Smith TJ. Randomized Clinical Trial of an Implantable Drug Delivery System Compared With Comprehensive Medical Management for Refractory Cancer Pain: Impact on Pain, Drug-Related Toxicity, and Survival. J Clin Oncol 2002;20:4040-49

Interventionelle Schmerztherapie in der Onkologie

aus Vortrag Symptomkontrolle in der Palliativmedizin:

Interventionell

Radiatio
Operativ
Stent
Laser
Katheter
Drainagen

Schmerzen bei Pankreas-Karzinom

ANZ J Surg. 2016 Oct;86(10):756-761. doi: 10.1111/ans.13609. Epub 2016 Apr 25.

Pain in pancreatic cancer: review of medical and surgical remedies.

Dobosz Ł¹, Kaczor M², Stefaniak TJ².

... Invasive treatment of pain in pancreatic cancer includes mainly **coeliac plexus block** and sympathectomy, and both of them significantly reduce levels of pain and help to improve the quality of life...

Schmerzen bei Rektum-Karzinom

Anaesthesist. 1985 Nov;34(11):627-9.

[Intrathecal alcohol neurolysis of the lower sacral roots in inoperable rectal cancer].

[Article in German]

Porges P, Zdrahal F.

Interventionelle Schmerztherapie in der Onkologie



IDD

intrathekale Schmerztherapie

Inhalt

Exkurs: Tumor

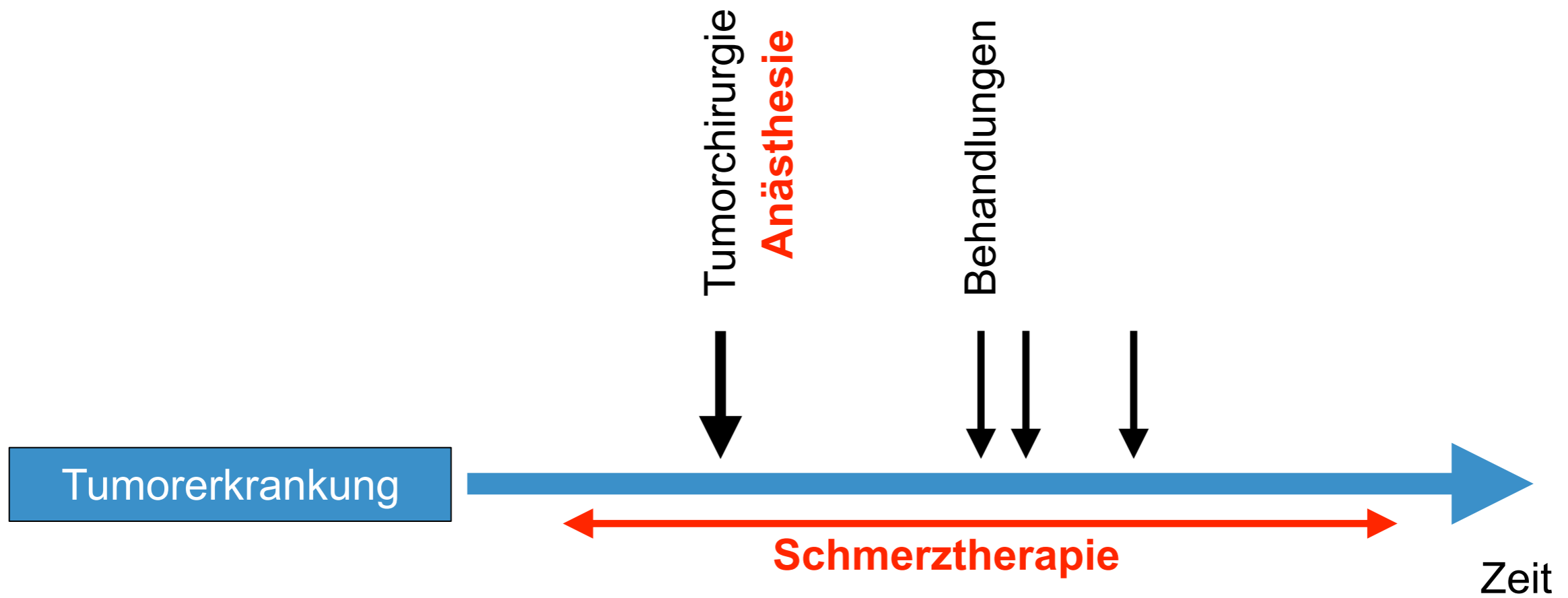
Intrathekale Schmerztherapie

„... wie wir es machen ...“

Exkurs: Tumor

NUR Schmerztherapeut

(NUR Anästhesist)



Exkurs: Tumor

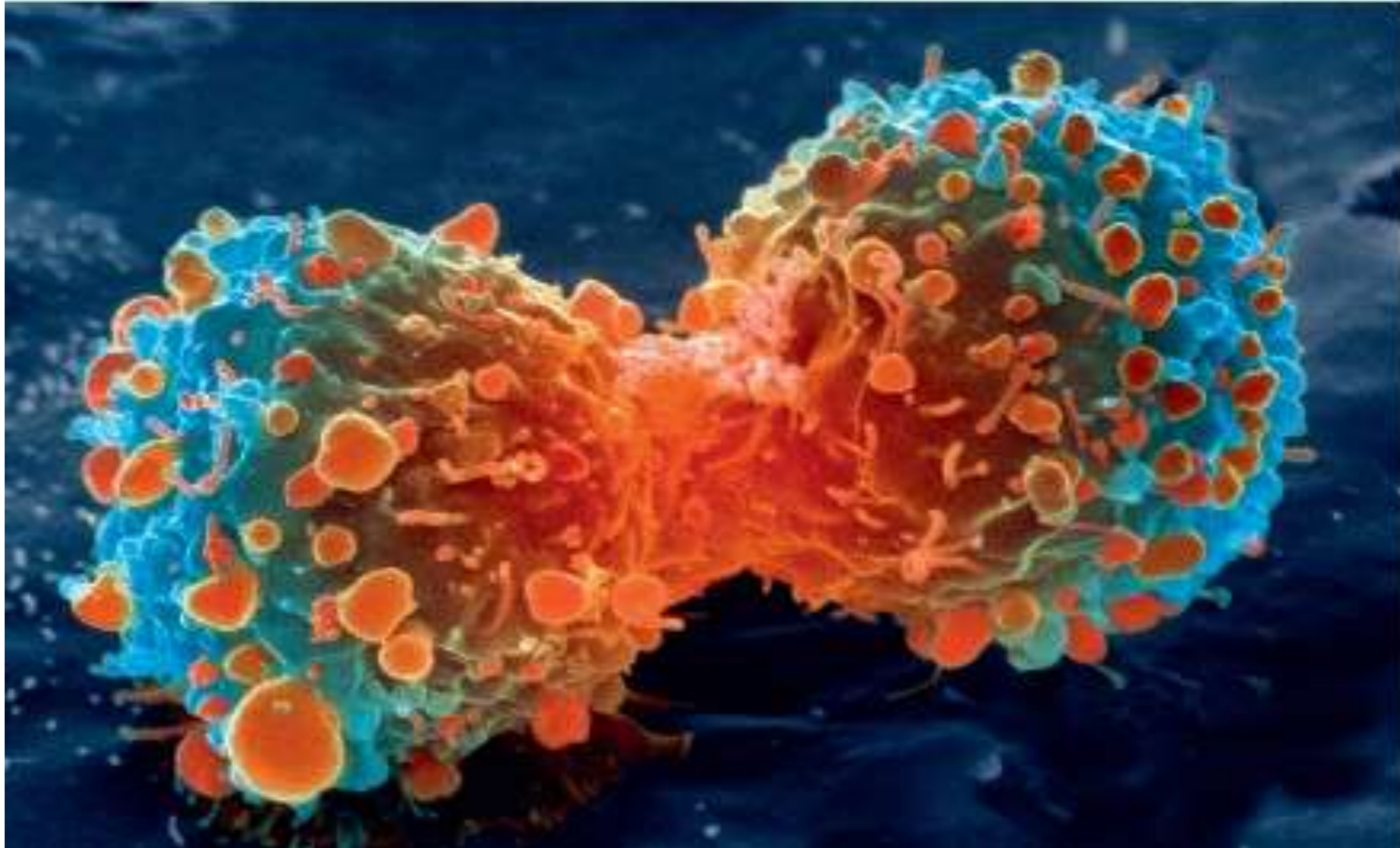
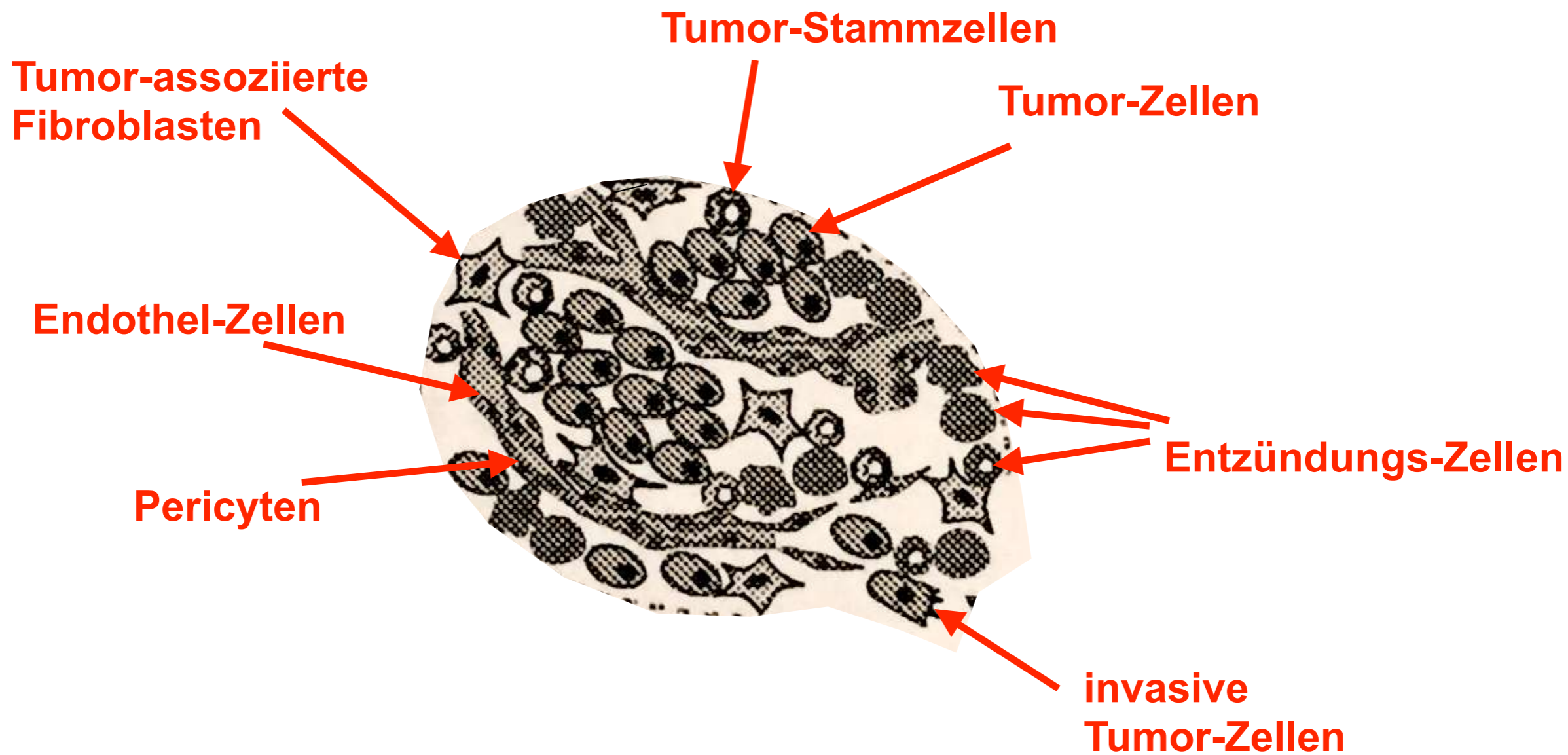
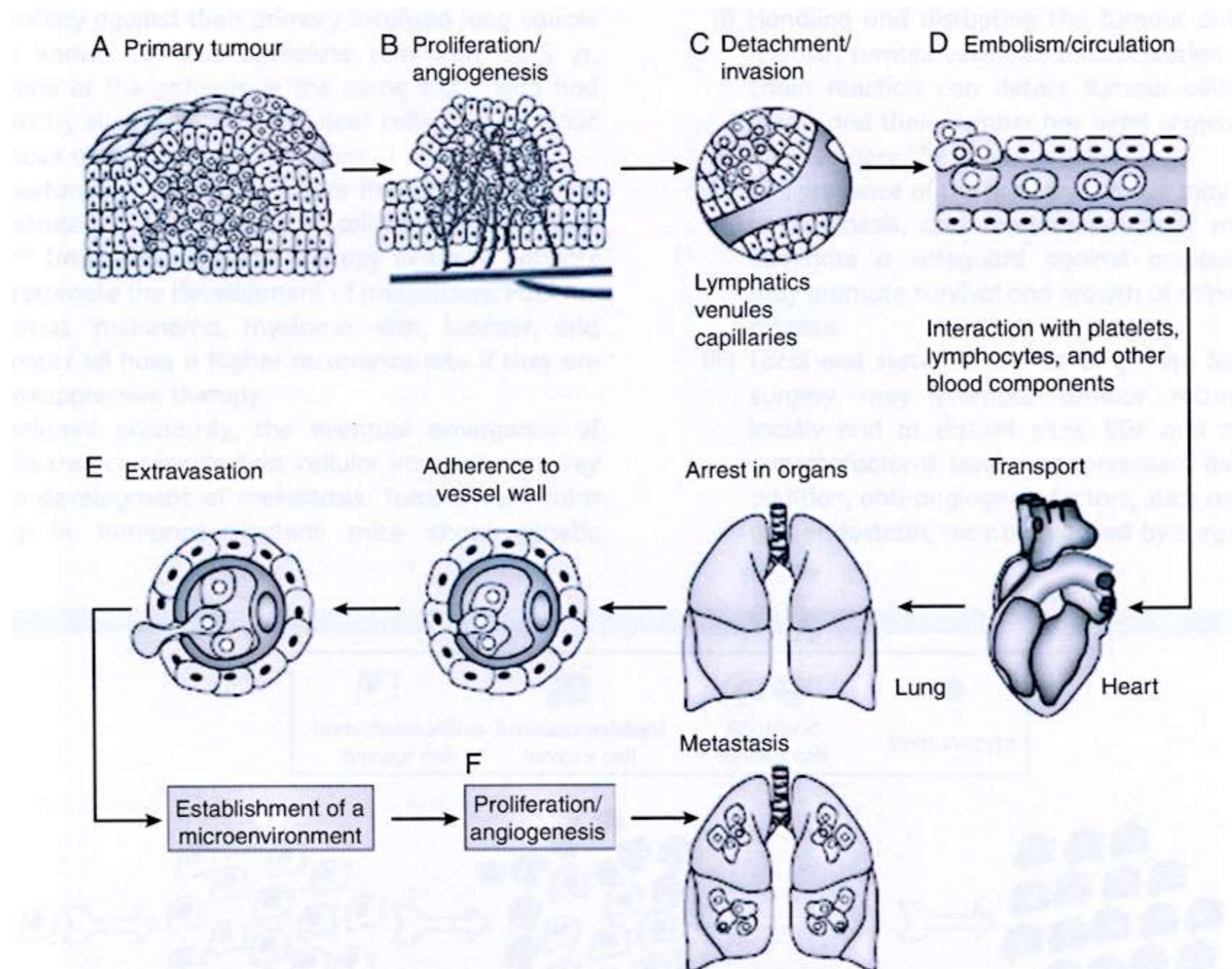


Foto: <http://mobile.aerzteblatt.de/print/66166.htm>



Hanahan D. Rethinking the war on cancer. Lancet 2014;383:558-63.

Pathophysiologie der Metastasierung



Snyder GL. Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. BJA 2010;105:106-115

Taktik des Tumors

Aufrechterhaltung der Proliferations-Signale

Wachstums-Hemmung umgehen

Deregulierung der Zellulären Energie

Resistenz gegenüber Zelltod

Genom-Instabilität und Mutationen

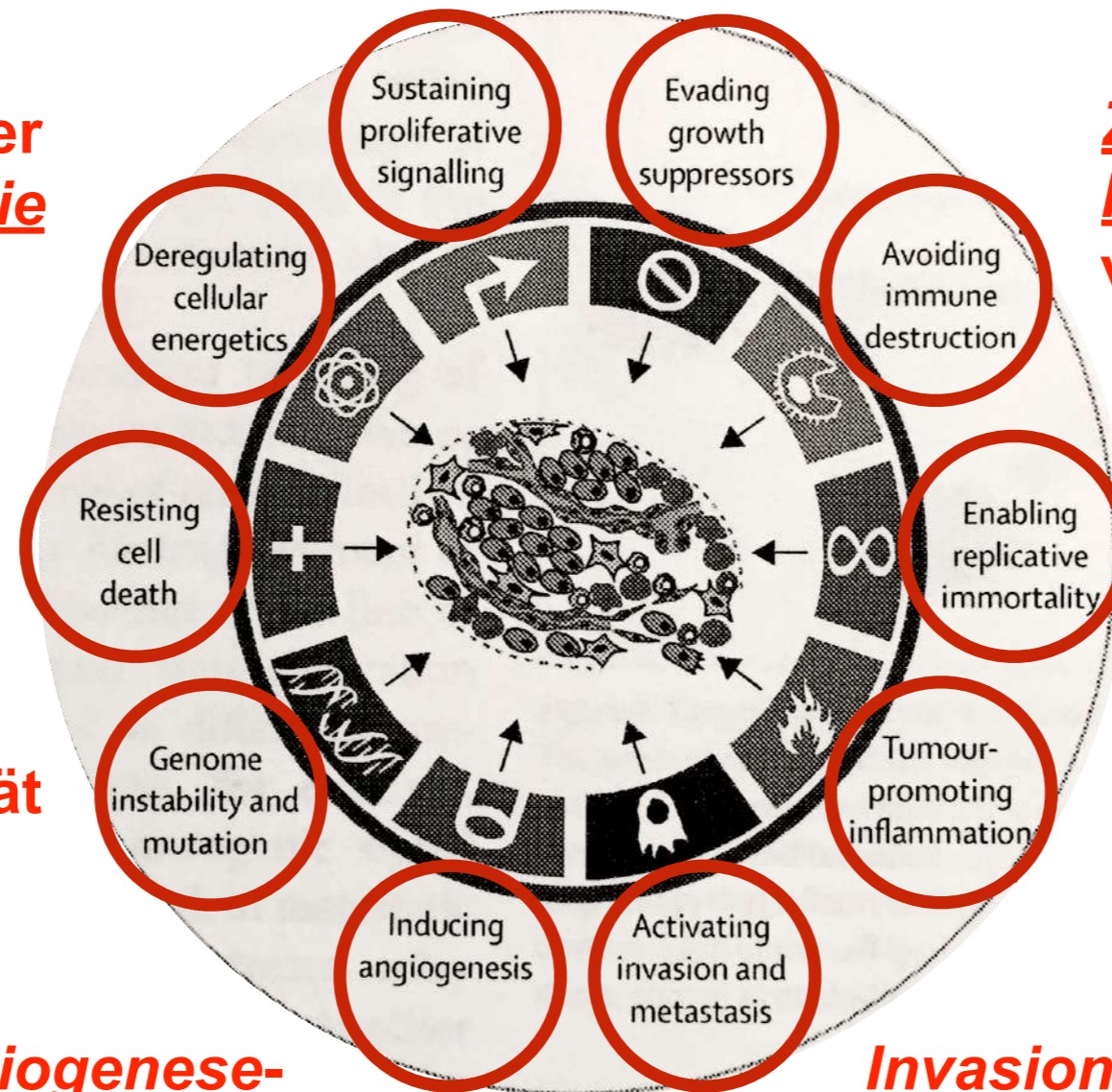
Angiogenese-Induktion

Zerstörung durch Immunsystem verhindern

Reproduktions-Unsterblichkeit ermöglichen

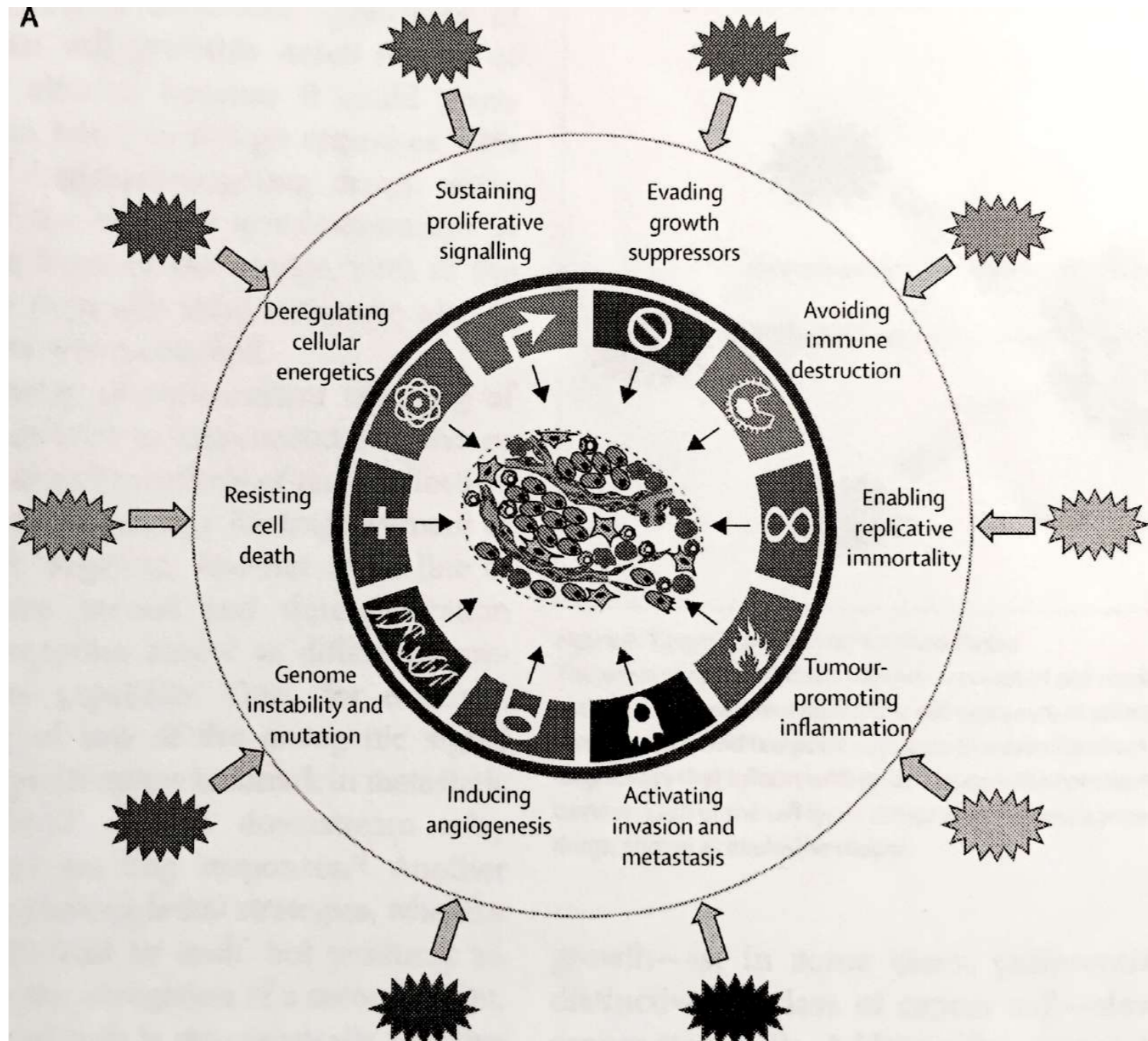
Tumor-fördernde Entzündung

Invasion und Metastasierung aktivieren

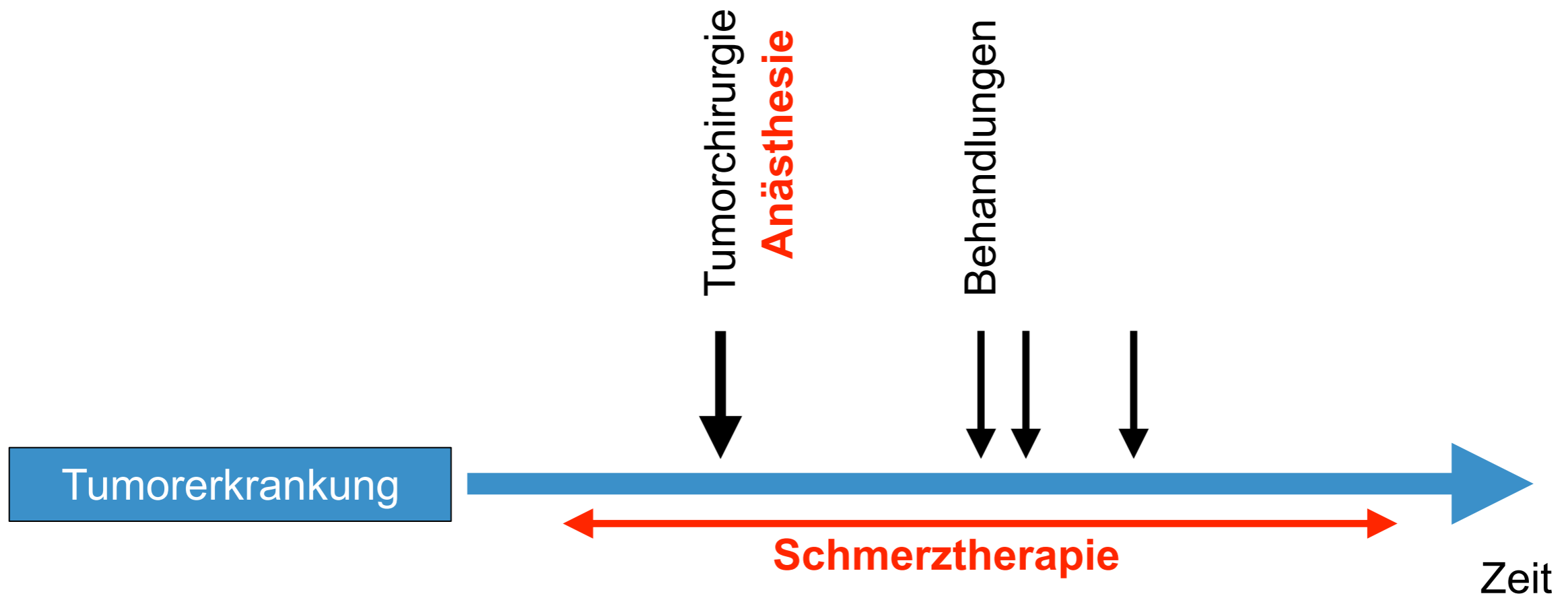


Hanahan D. Rethinking the war on cancer. Lancet 2014;383:558-63.

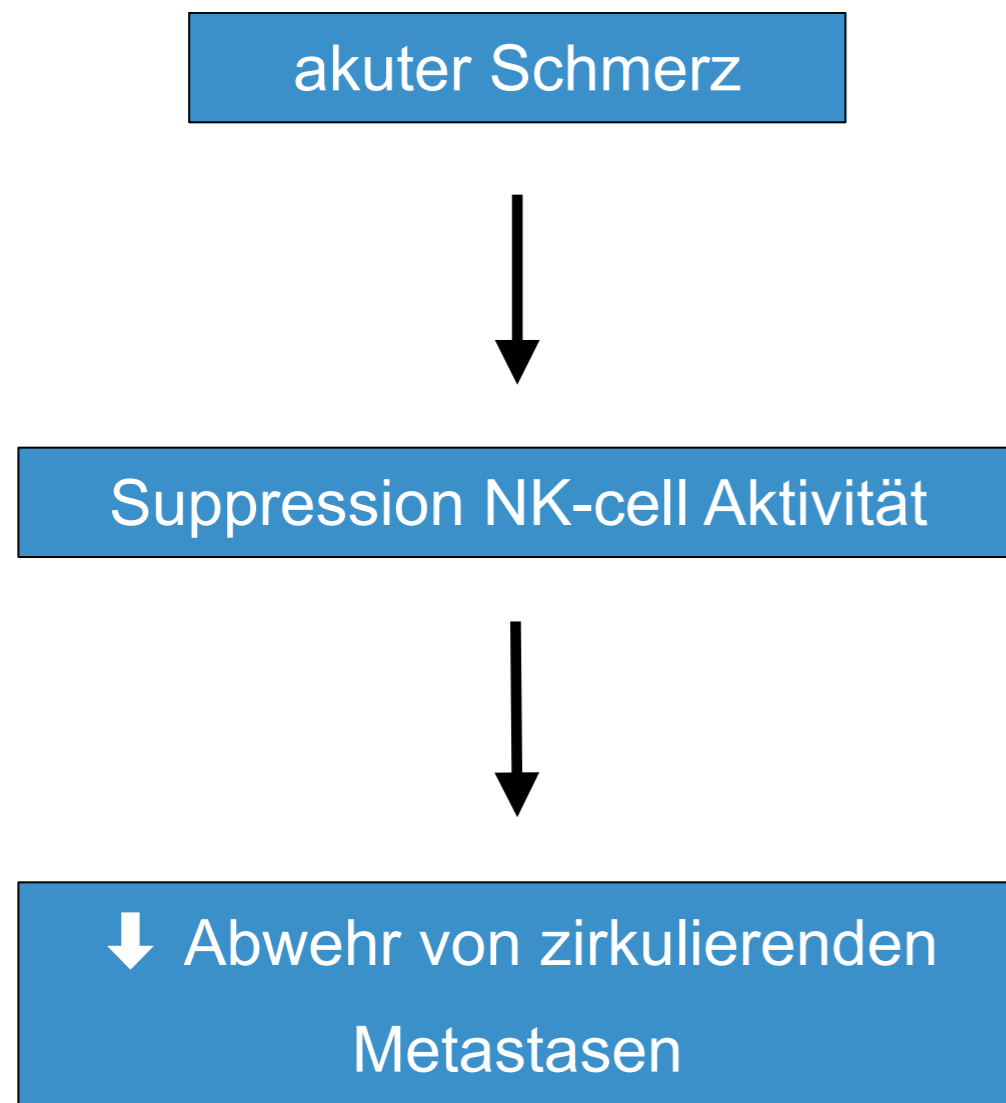
Therapie-Angriffspunkte



Hanahan D. Rethinking the war on cancer. Lancet 2014;383:558-63.



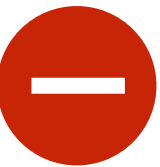
Bedeutung einer guten Schmerztherapie



Schmerz



**Zerstörung durch
Immunsystem
verhindern**



Hanahan D. Rethinking the war on cancer. Lancet 2014;383:558-63.

Natural killer (NK) cells

Zelluläres Immunsystem verantwortlich für Abwehr gegen Metastasen

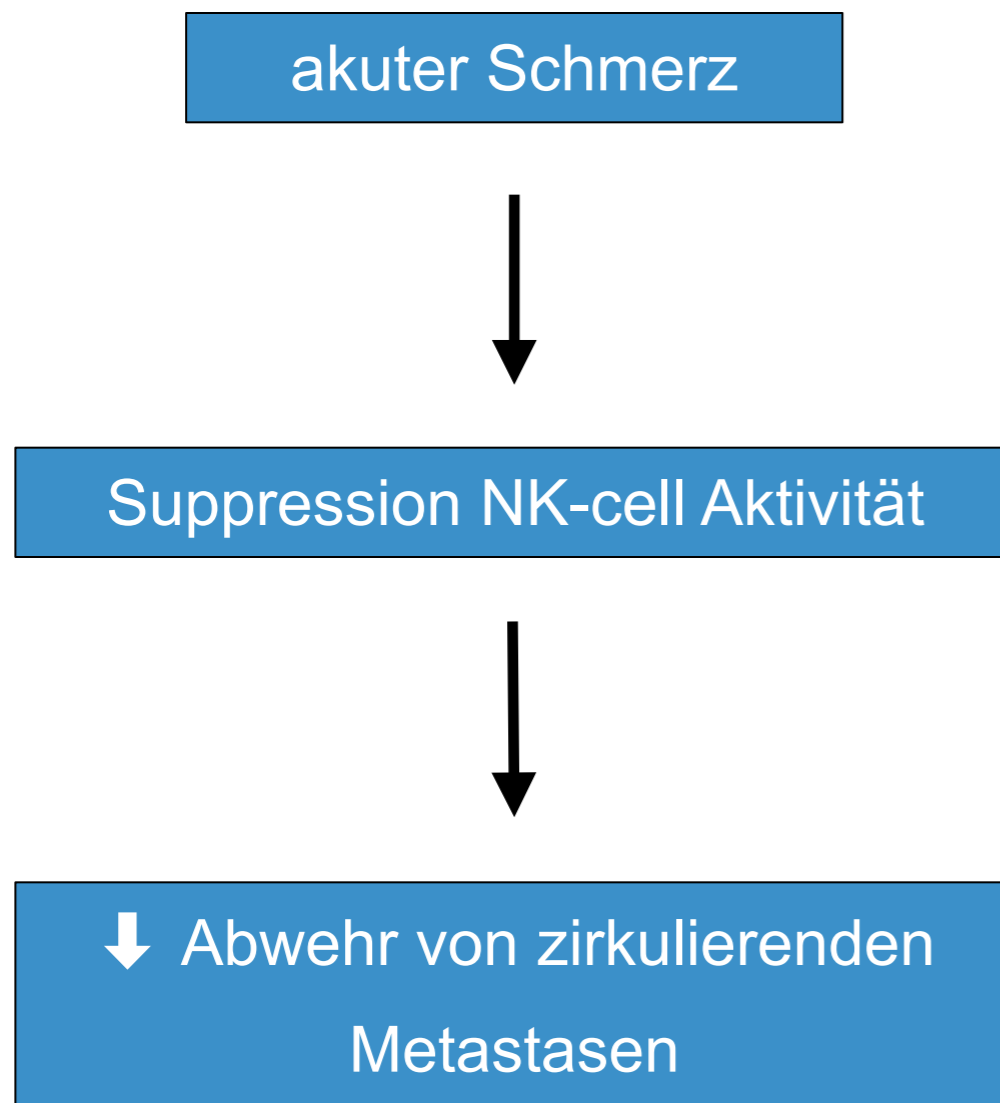
NK cells sind primäre Abwehr gegen Tumor Zellen

Interleukin-2 (IL-2) und Interferon-Gamma (IFN- γ) sind wichtige Aktivatoren der NK cells

Operation, Stress, Schmerz, Angst, Hypothermie ... reduziert NK cell -Aktivität

Snyder GL. Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. BJA 2010;105:106-115

Bedeutung einer guten Schmerztherapie



WHO-Stufenschema der Schmerztherapie

Evidenz ?

Morphin hemmt Natural killer (NK) cells

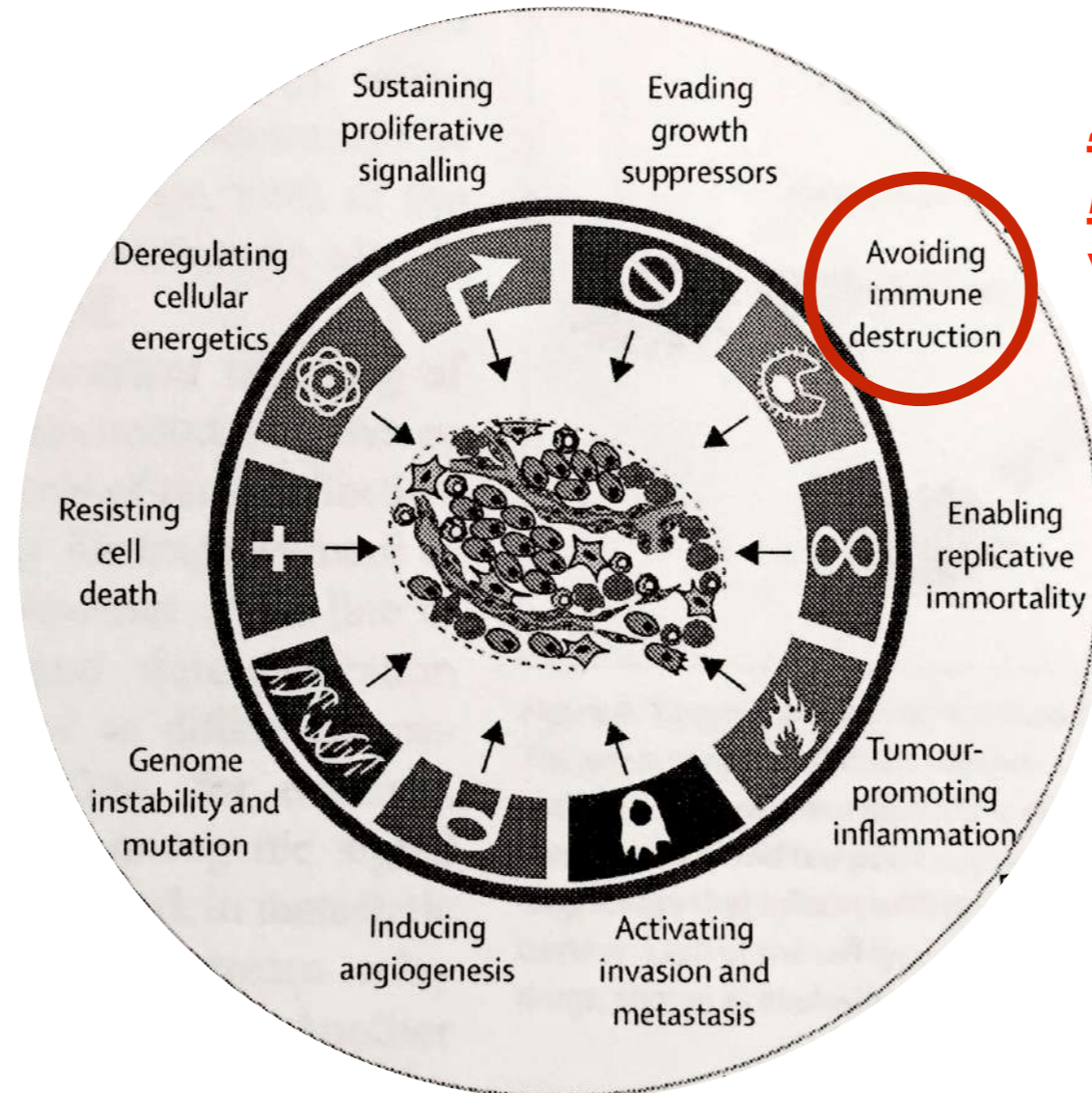


Colored Scanning Electron Micrograph; Natural Killer cells attacking a cancer

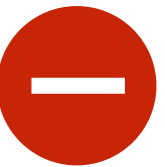
Tierexperimentelle Daten und Daten beim Menschen

Snyder GL. Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. BJA 2010;105:106-115

Morphin

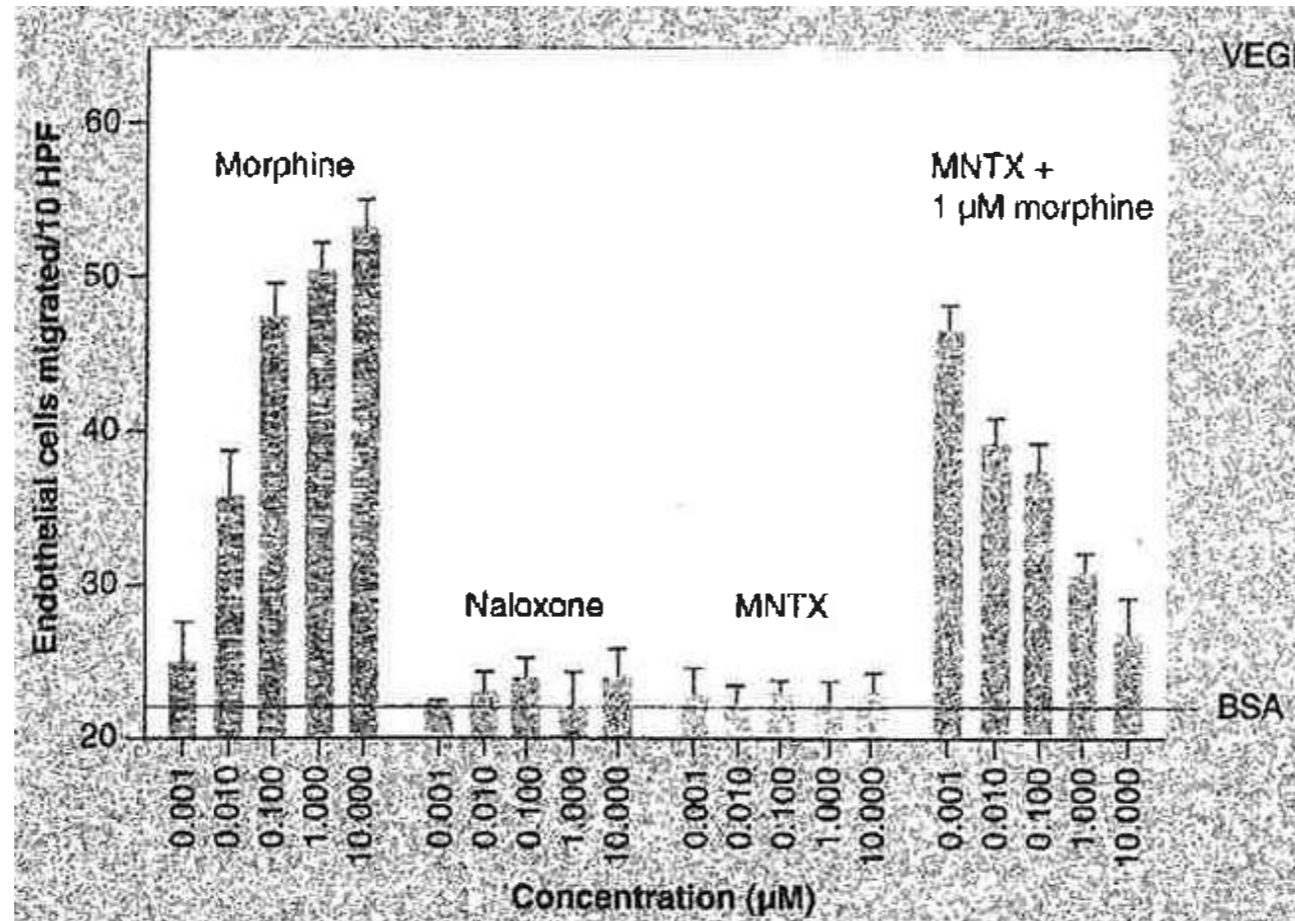


**Zerstörung durch
Immunsystem
verhindern**



Hanahan D. Rethinking the war on cancer. Lancet 2014;383:558-63.

Morphin induziert Angiogenese

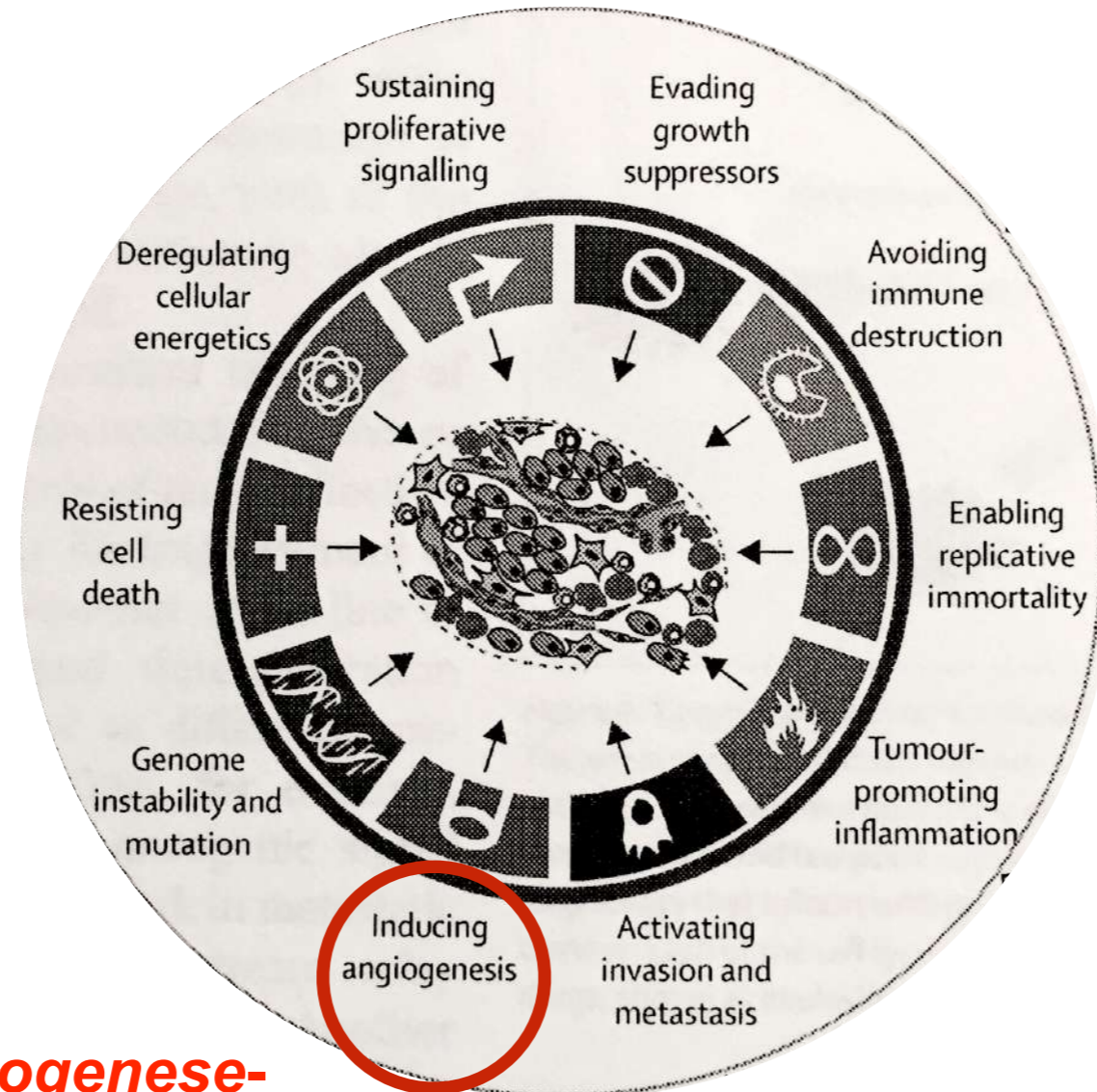


Tierexperimentelle Daten!

Der μ -Rezeptor beeinflusst die Angiogenese.
Dieser Effekt kann durch Methylnaltrexon antagonisiert werden.

Singleton PA et al. Effect of perioperative opioids on cancer recurrence: a hypothesis. Future Oncol 2010;6(8):1237-42

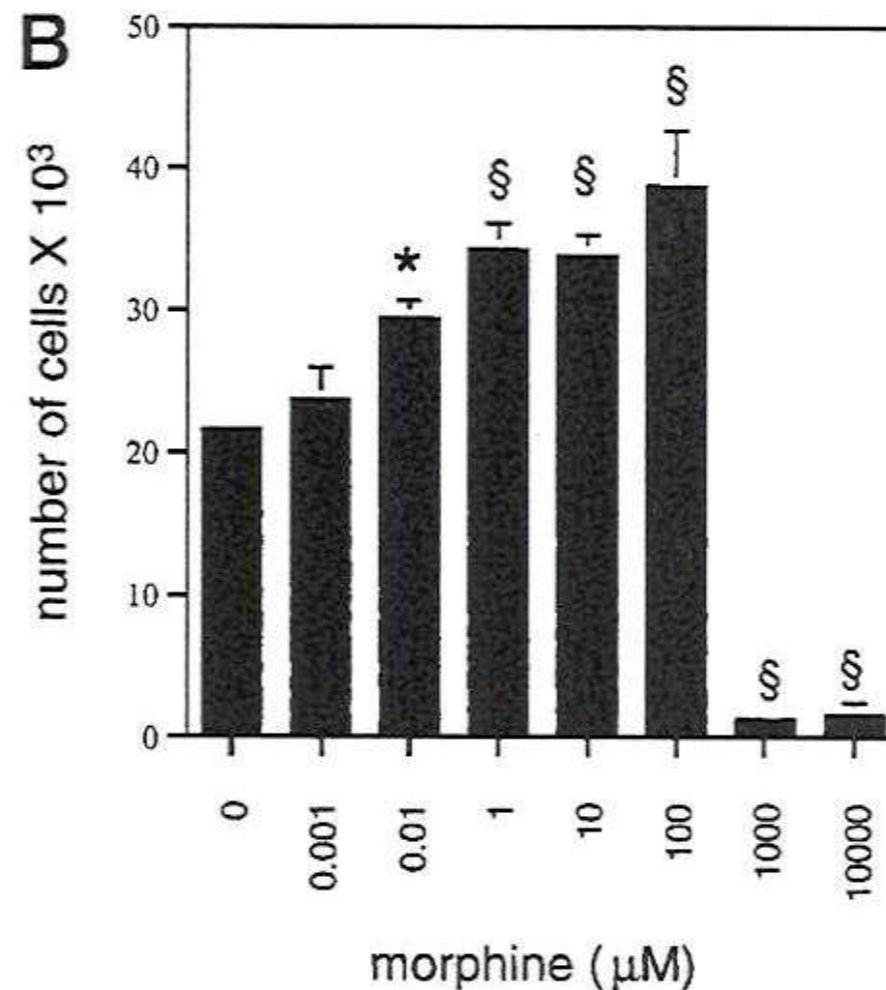
Morphin



**Angiogenese-
Induktion**

Hanahan D. Rethinking the war on cancer. Lancet 2014;383:558-63.

Morphin fördert Wachstum von Tumorzellen

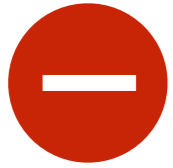


Tierexperimentelle Daten!

Morphin fördert in „klinischen“ Dosierungen das Wachstum von Mamma-CA Zellen
(Morphin-Dosen von 10-2450mg/Tag führen zu Serumkonzentrationen von 2nM-3.5mcM)

Gupta K et al. Morphine Stimulates Angiogenesis by Activating Proangiogenic and Survival-promoting Signaling and Promotes Breast Tumor Growth Cancer Res 2002;62:4491-4498

Morphin



Aufrechterhaltung der Proliferations-Signale



Hanahan D. Rethinking the war on cancer. Lancet 2014;383:558-63.

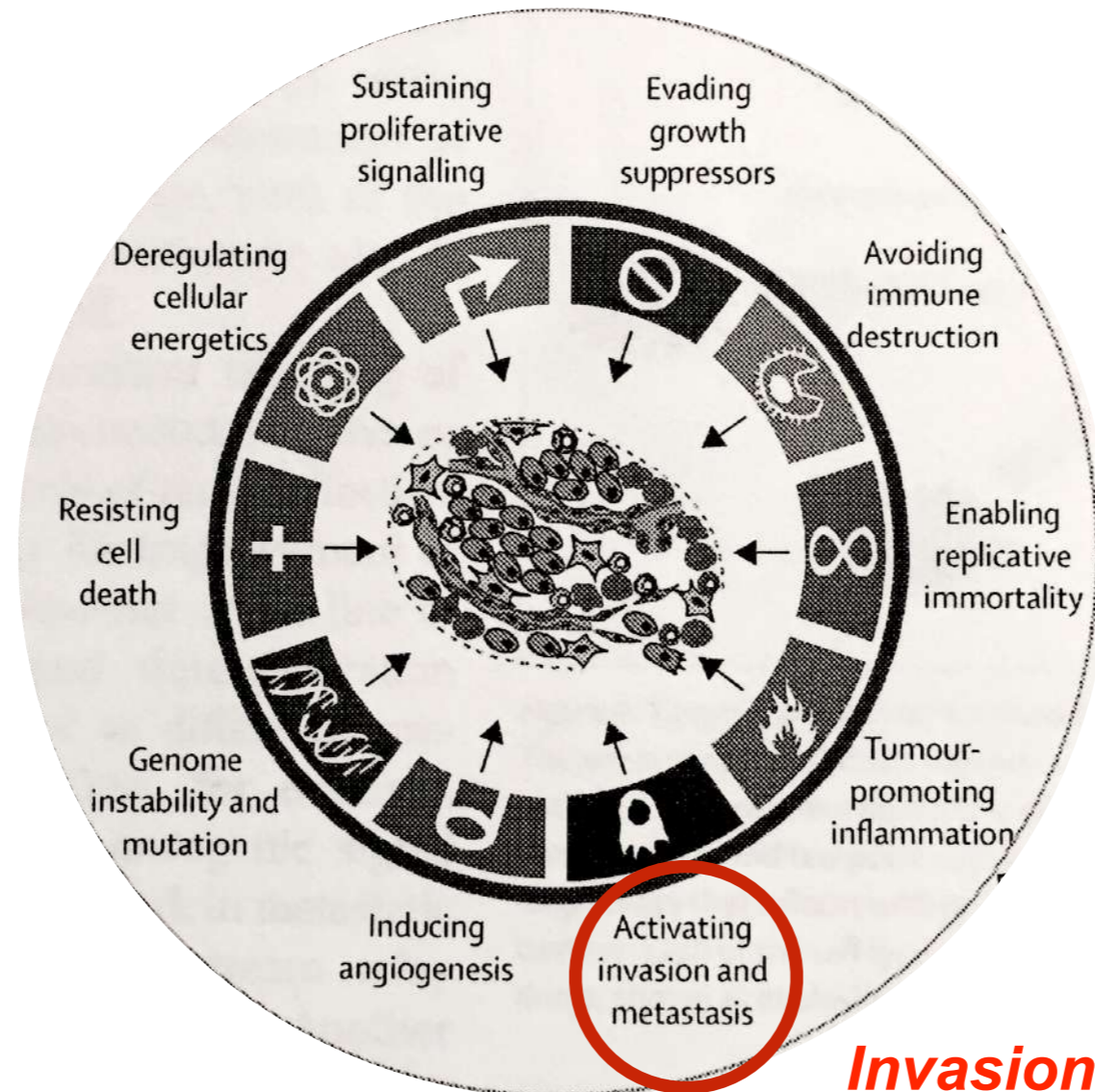
Morphin fördert invasives Tumorwachstum

In-vitro Experiment!

Mit Morphin inkubierte Lungen-CA Zellen haben eine erhöhte Epidermal Growth Factor Rezeptor (EGFR) Aktivierung, was zu Zellproliferation und verstärkt invasivem Wachstum führt

Fujioka N et al. Morphine-Induced Epidermal Growth Factor Pathway Activation in Non-Small Cell Lung Cancer. Anesth Analg 2011; 113:1353-64

Morphin

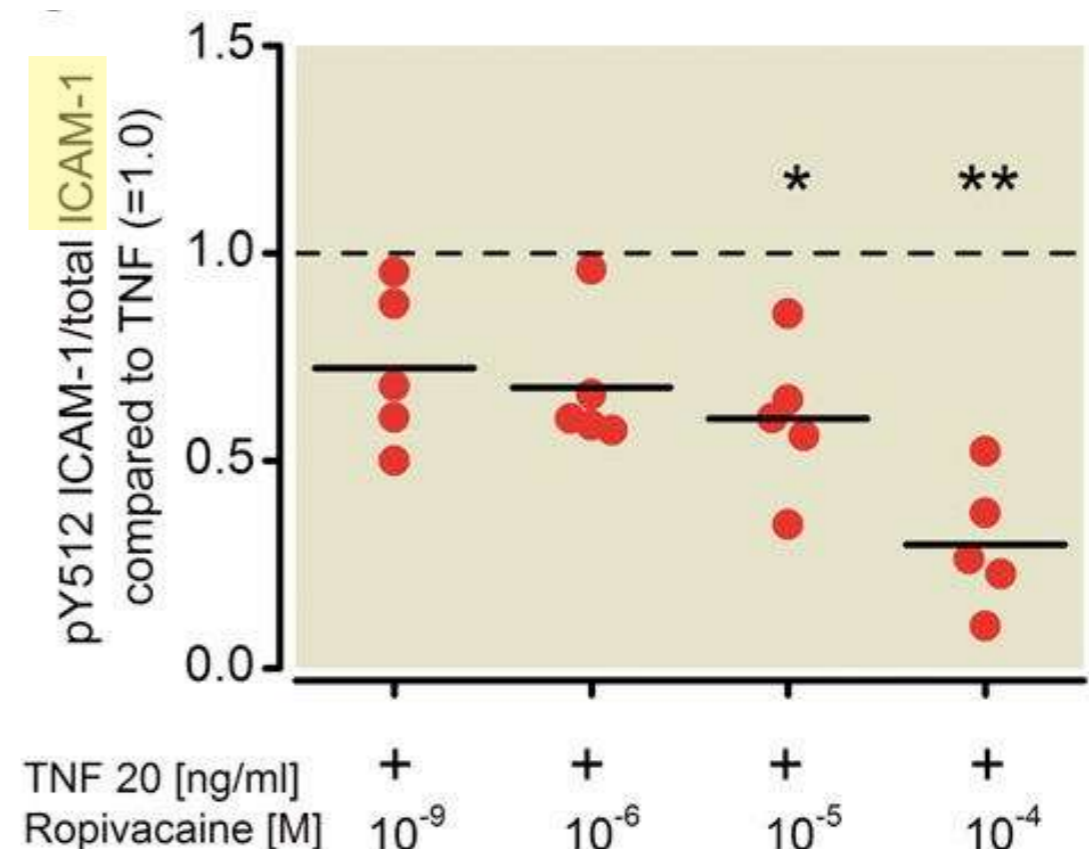
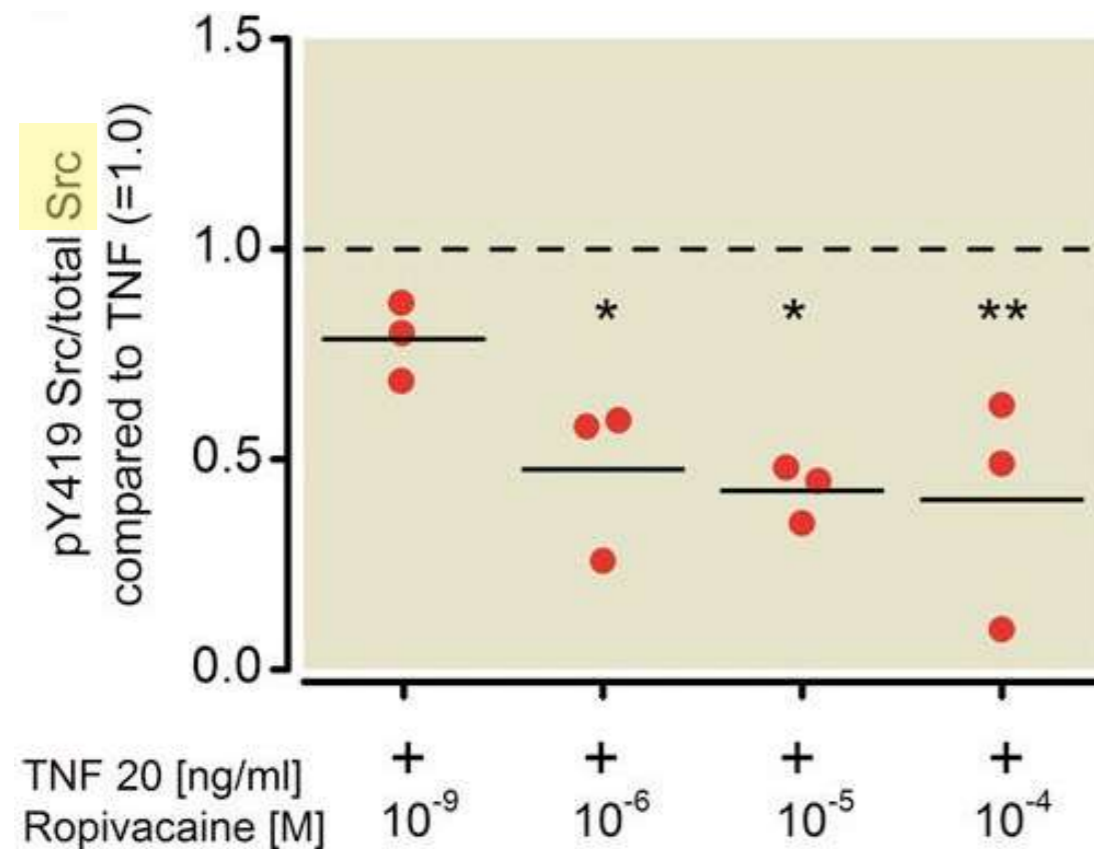


Invasion und Metastasierung aktivieren



Hanahan D. Rethinking the war on cancer. Lancet 2014;383:558-63.

Lokalanästhetika reduzieren Metastasierung



In-vitro Experiment!

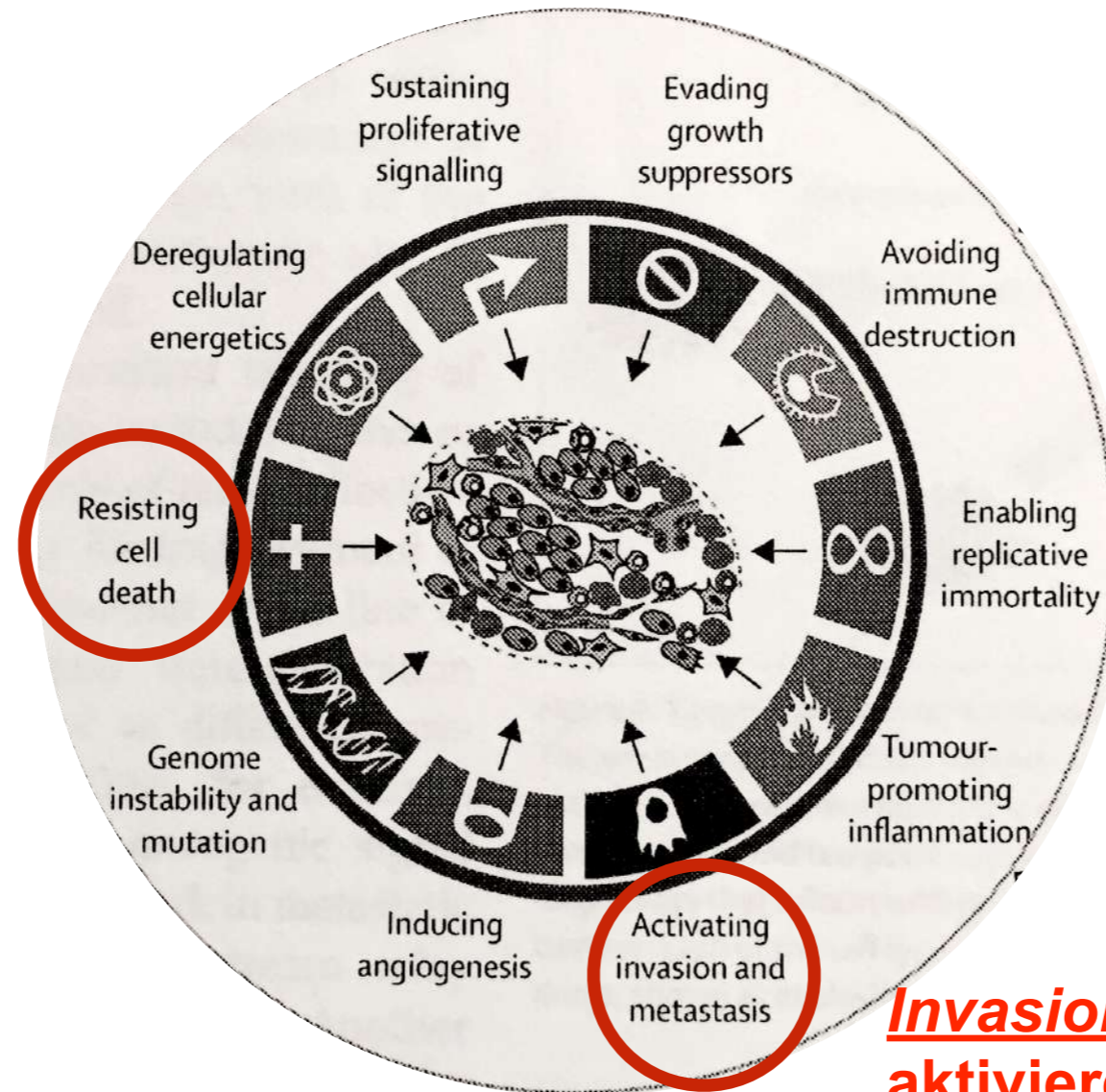
Tyrosin-Proteinkinase (Src) und das Interzelluläre Adhäsionsmolekül-1 (ICAM-1) fördern Tumorwachstum und Metastasierung.

Mit Lokalanästhetika (Lidocain und Ropivacain) inkubierte Lungen-CA Zellen unterdrückt Src und ICAM-1 um >50%, die Zellmigration um 24-28%.

Piegeler T et al. Antimetastatic Potential of Amid-linked Local Anesthetics. Anesthesiology 2012; 117:548-559

Lokalanästhetika vom Amid-Typ

Resistenz gegenüber Zelltod



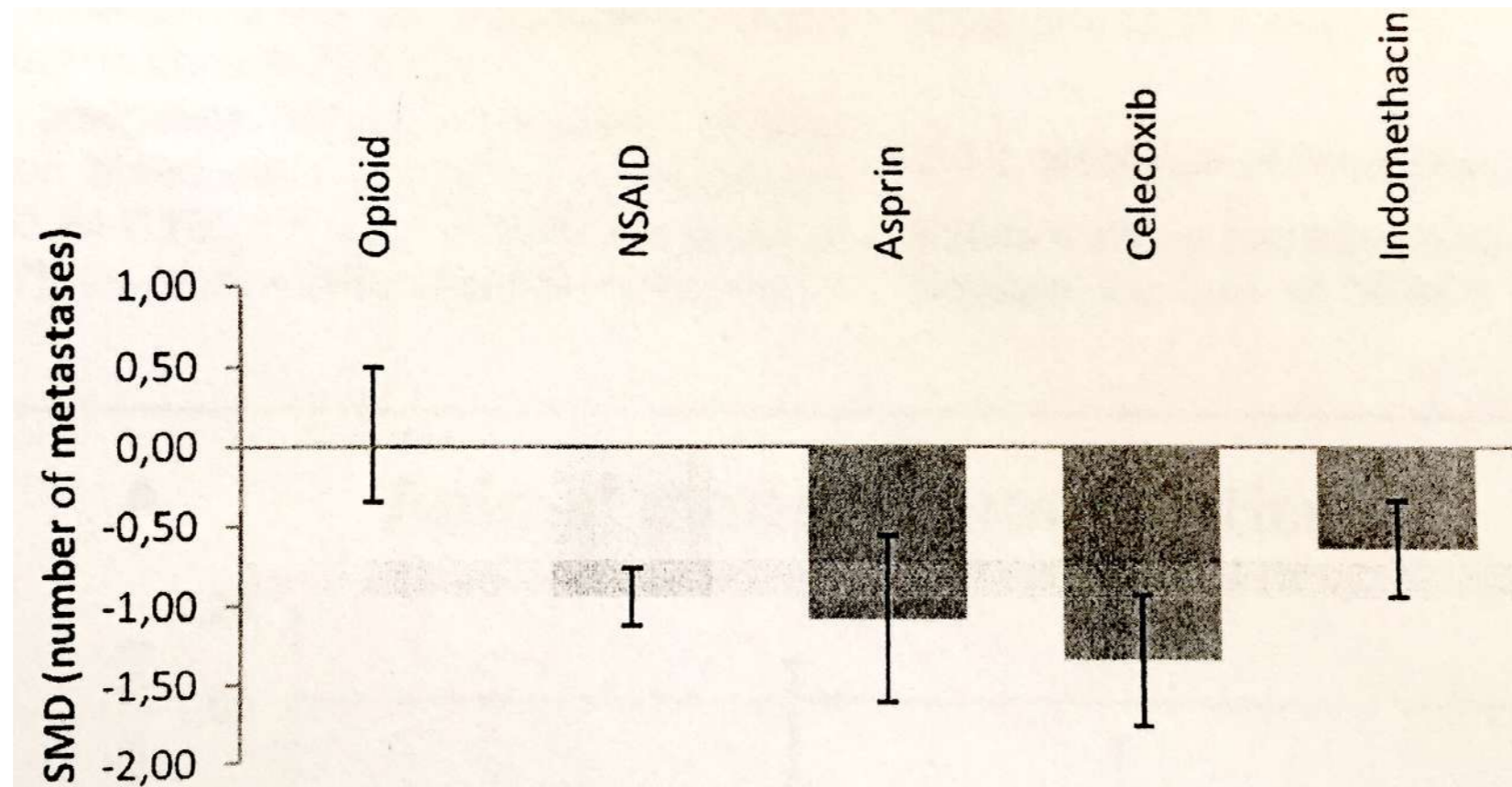
Invasion und Metastasierung aktivieren



Hanahan D. Rethinking the war on cancer. Lancet 2014;383:558-63.

Yuan-CHing C et al. Local Anesthetics Induce Apoptosis in Human Breast Tumor Cells. Anesth Analg 2014;118:116-24.

NSAR reduzieren Metastasierung



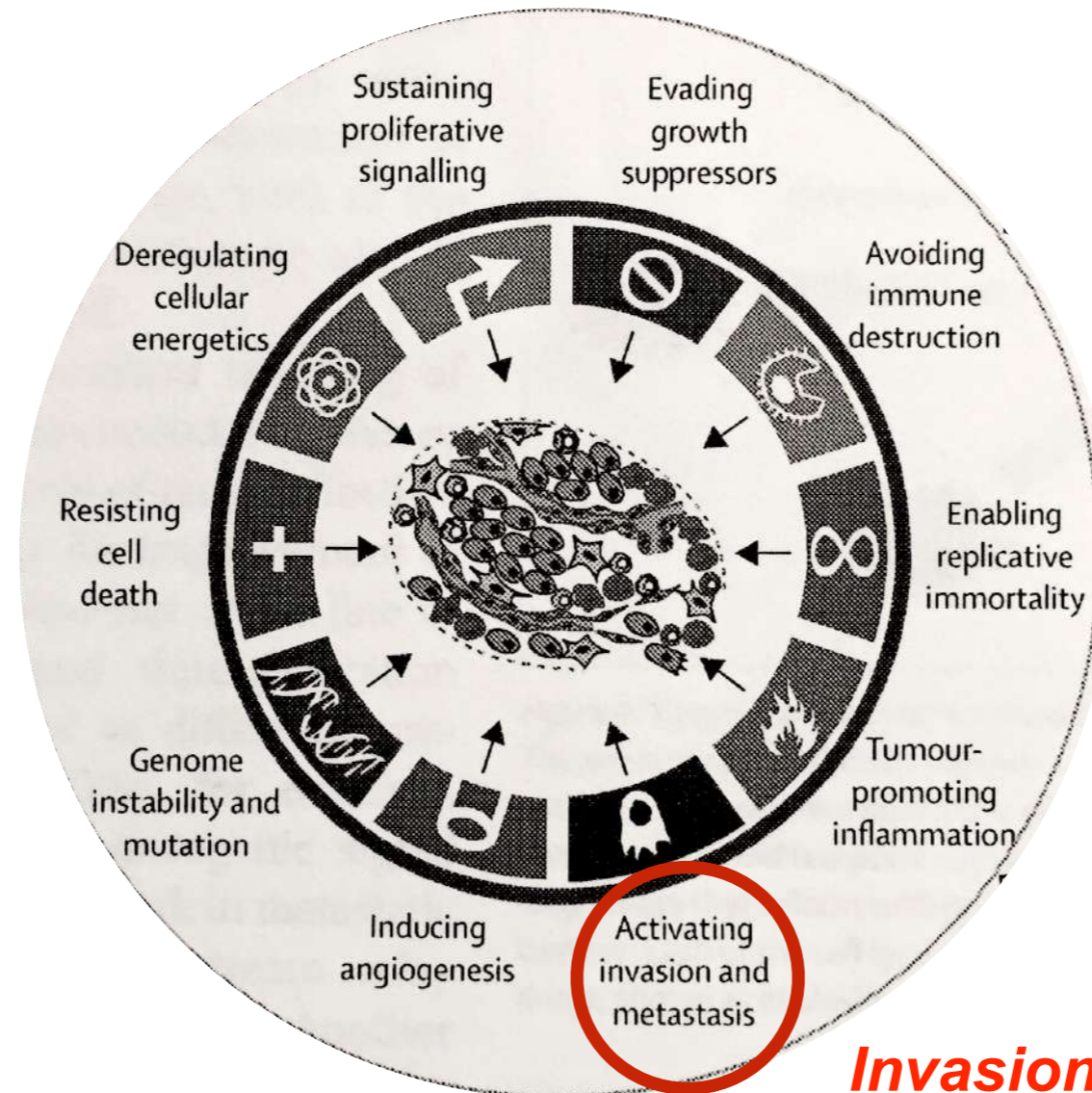
Tier-Experiment!

NSAR reduzieren Metastasierung- und Rezidiv-Risiko, durch Hemmung der Adhäsion, Migration und Invasion.

(COX-Rezeptoren überexprimiert auf Tumor-Zellen)

Hooijmans CR et al. A systematic review and meta-analysis of the ability of analgesic drugs to reduce metastasis in experimental cancer models. PAIN 2015;156:1835-1844

NSAR



Invasion und Metastasierung aktivieren

Hanahan D. Rethinking the war on cancer. Lancet 2014;383:558-63.



Morphin



NK-Zellen



Angiogenese



Wachstum



Invalidität

Morphin



Morphin



Morphin > Fentanyl > Oxycodon > Buprenorphin

Cancer Res. 2008 Aug 1;68(15):6059-64. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-1227.

Methadone, commonly used as maintenance medication for outpatient treatment of opioid dependence, kills leukemia cells and overcomes chemoresistance.

Friesen C¹, Roscher M, Alt A, Miltner E.

Morphin



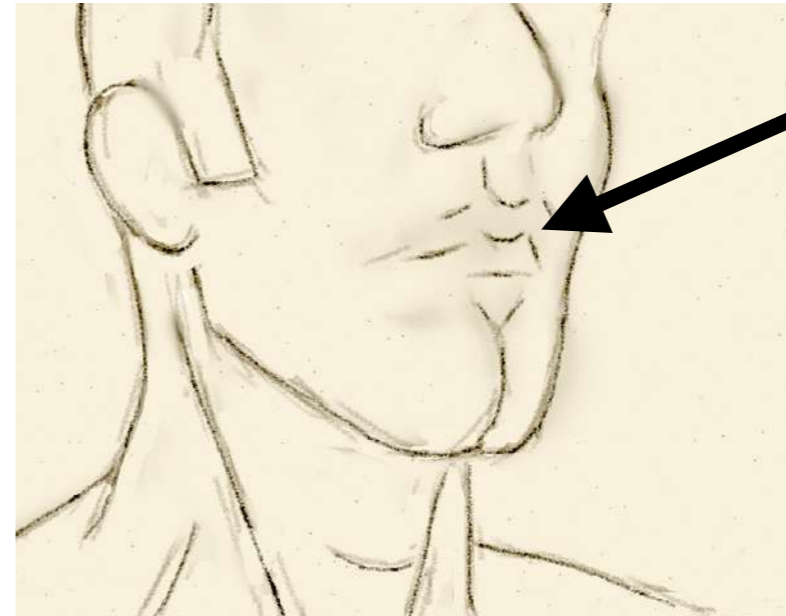
Morphin > Fentanyl > Oxycodon > Buprenorphin

wenn Opiate, besser epidural oder intrathekal

intrathekale Morphingabe

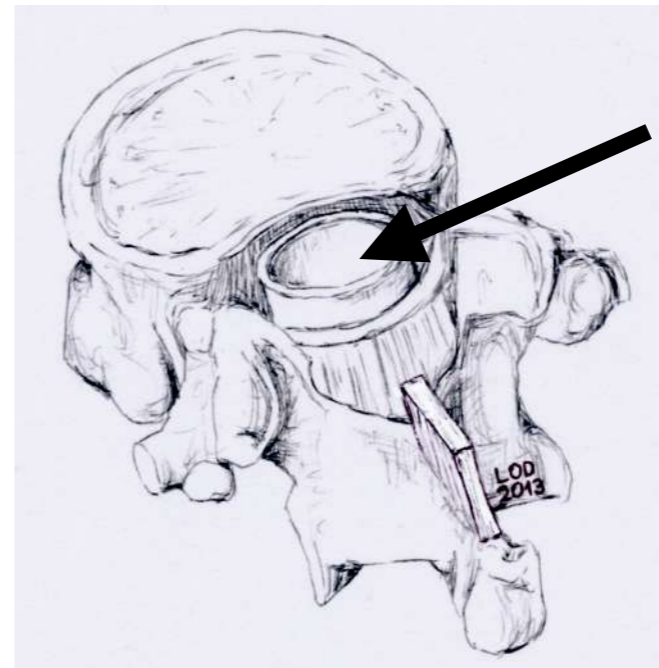
VORTEILE OPIATE INTRATHEKAL

- effektive Schmerzlinderung
- kleine Dosis
- weniger Nebenwirkungen
- erhöhte Lebensqualität



oral:

300



intrathekal:

1

Roberts et al, Europ J Pain (2001) 5:353-361

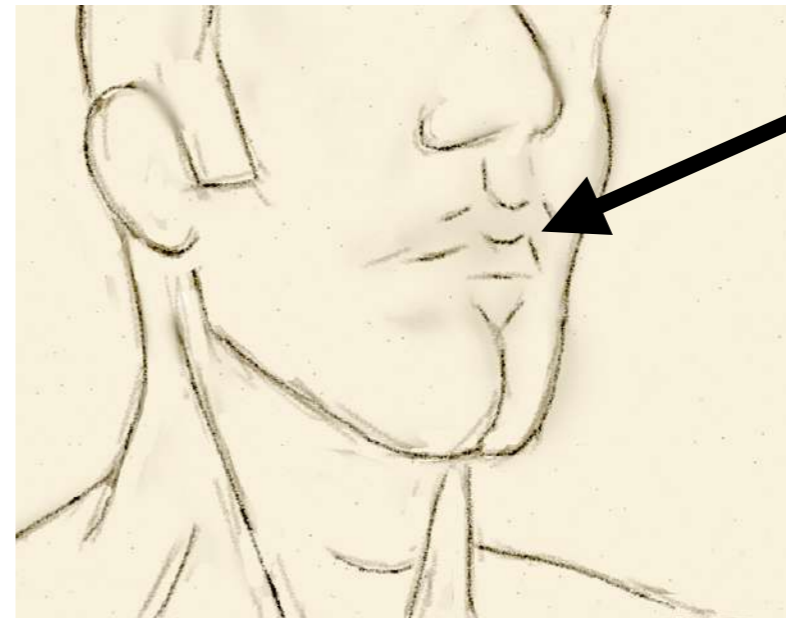
intrathekale Morphingabe

NEBENWIRKUNGEN OPIATE INTRATHEKAL

- Übelkeit, Erbrechen, **Harnretention**

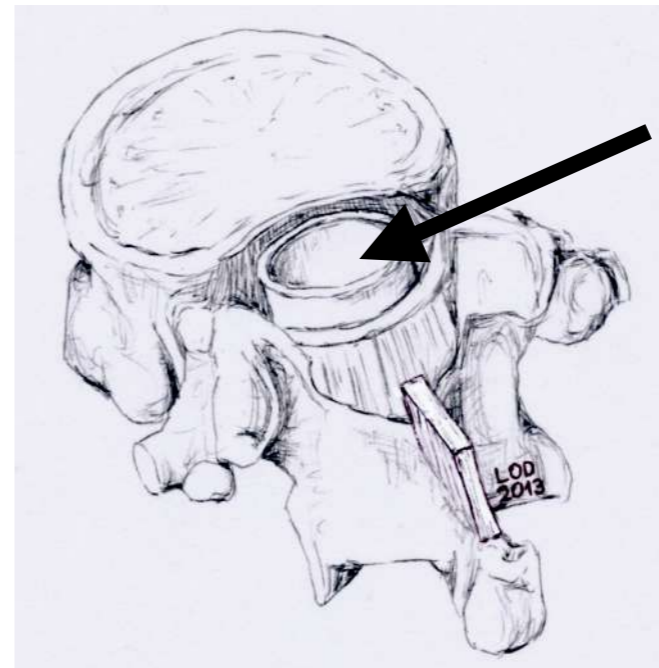
bei Langzeit-Anwendung:

- vermehrtes Schwitzen (62%)
- Gewichtszunahme (52%)
- Konzentrationsschwäche (48%)
- Sexuelle Dysfunktion (m 90%, f 50%)



oral:

300

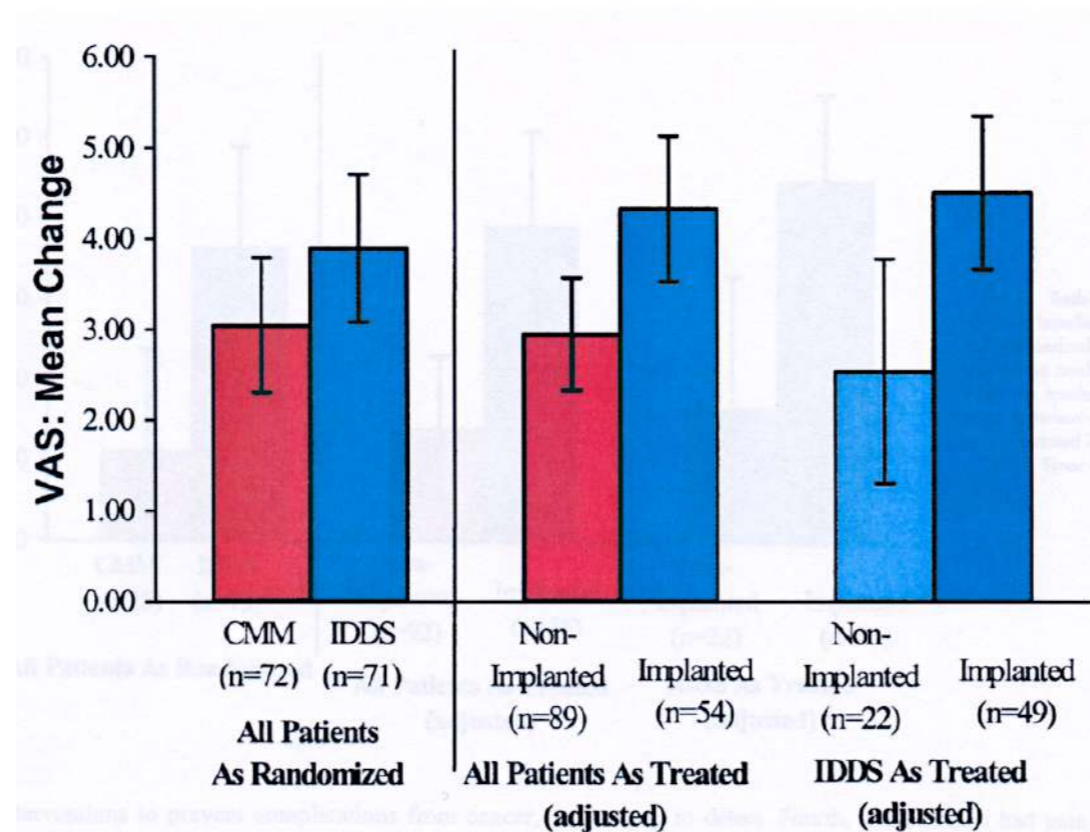


intrathekal:

1

Roberts et al, Europ J Pain (2001) 5:353-361

Besser Schmerzreduktion durch IT-Gabe



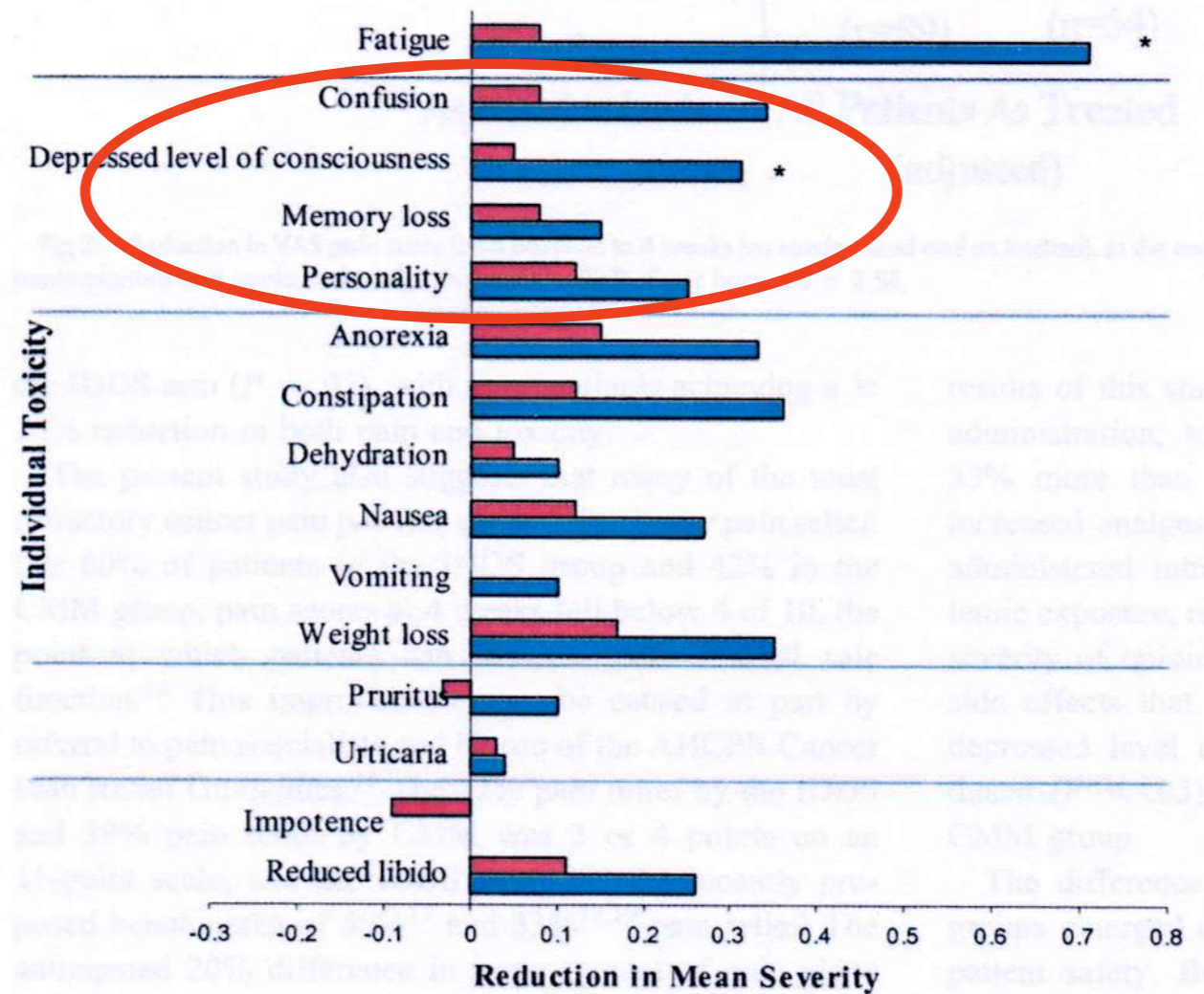
CMM = comprehensive medical management

(alle möglichen Behandlungen durch spezialisiertes Zentrum, ausser intrathekale Opiat-Gabe oder neurochirurgisch ablative Techniken)

IDDS = Implantable intrathecal drug delivery system

Smith TJ. Randomized Clinical Trial of an Implantable Drug Delivery System Compared With Comprehensive Medical Management for Refractory Cancer Pain: Impact on Pain, Drug-Related Toxicity, and Survival. J Clin Oncol 2002;20:4040-49

Weniger Nebenwirkungen durch IT-Gabe



Smith TJ. Randomized Clinical Trial of an Implantable Drug Delivery System Compared With Comprehensive Medical Management for Refractory Cancer Pain: Impact on Pain, Drug-Related Toxicity, and Survival. J Clin Oncol 2002;20:4040-49

Karzinom-Patient

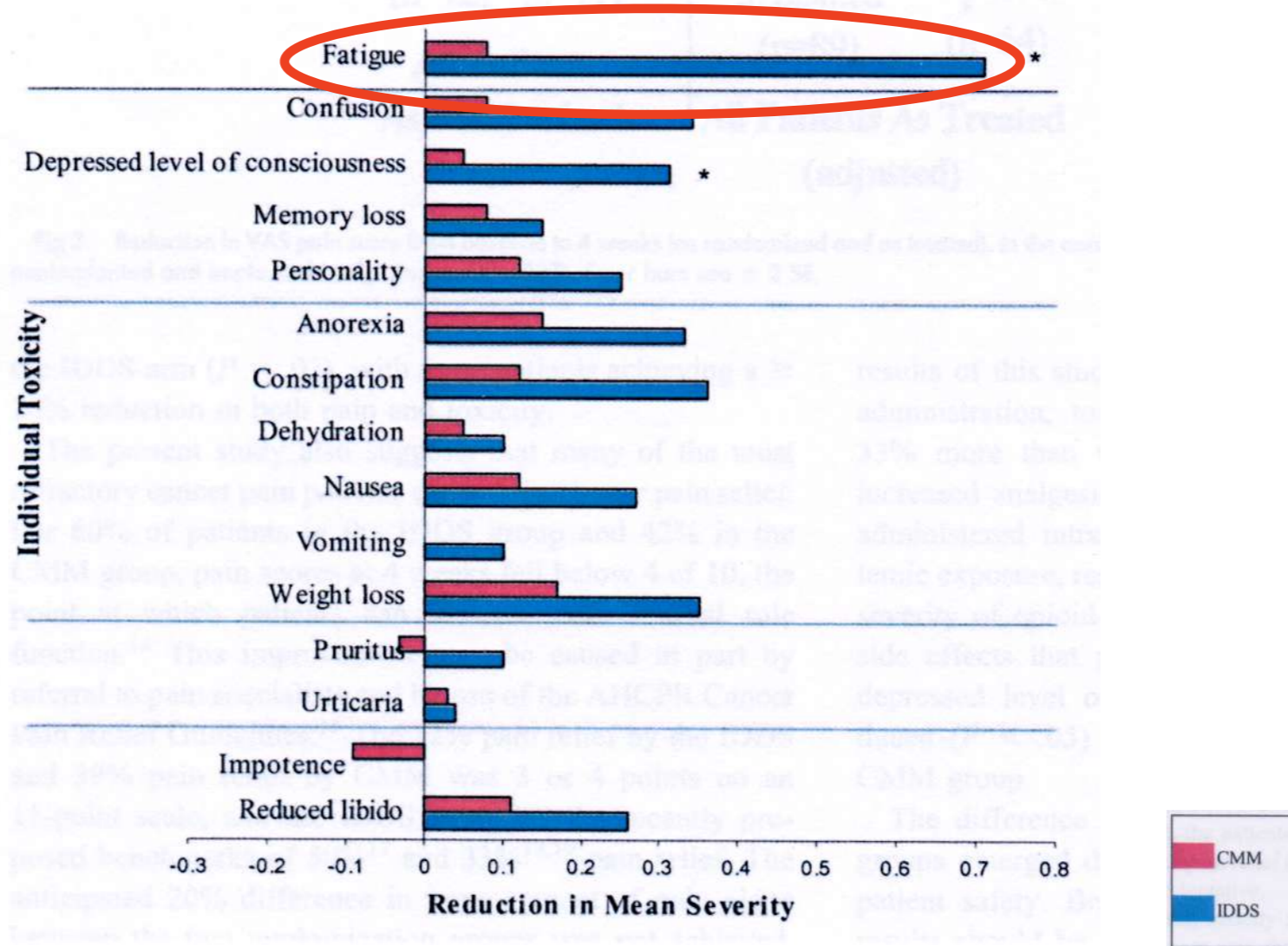
Grund für **Suizid-Wunsch** von Karzinom-Patienten:

1. Verlust der Autonomie

2. Schmerz

Müdigkeit

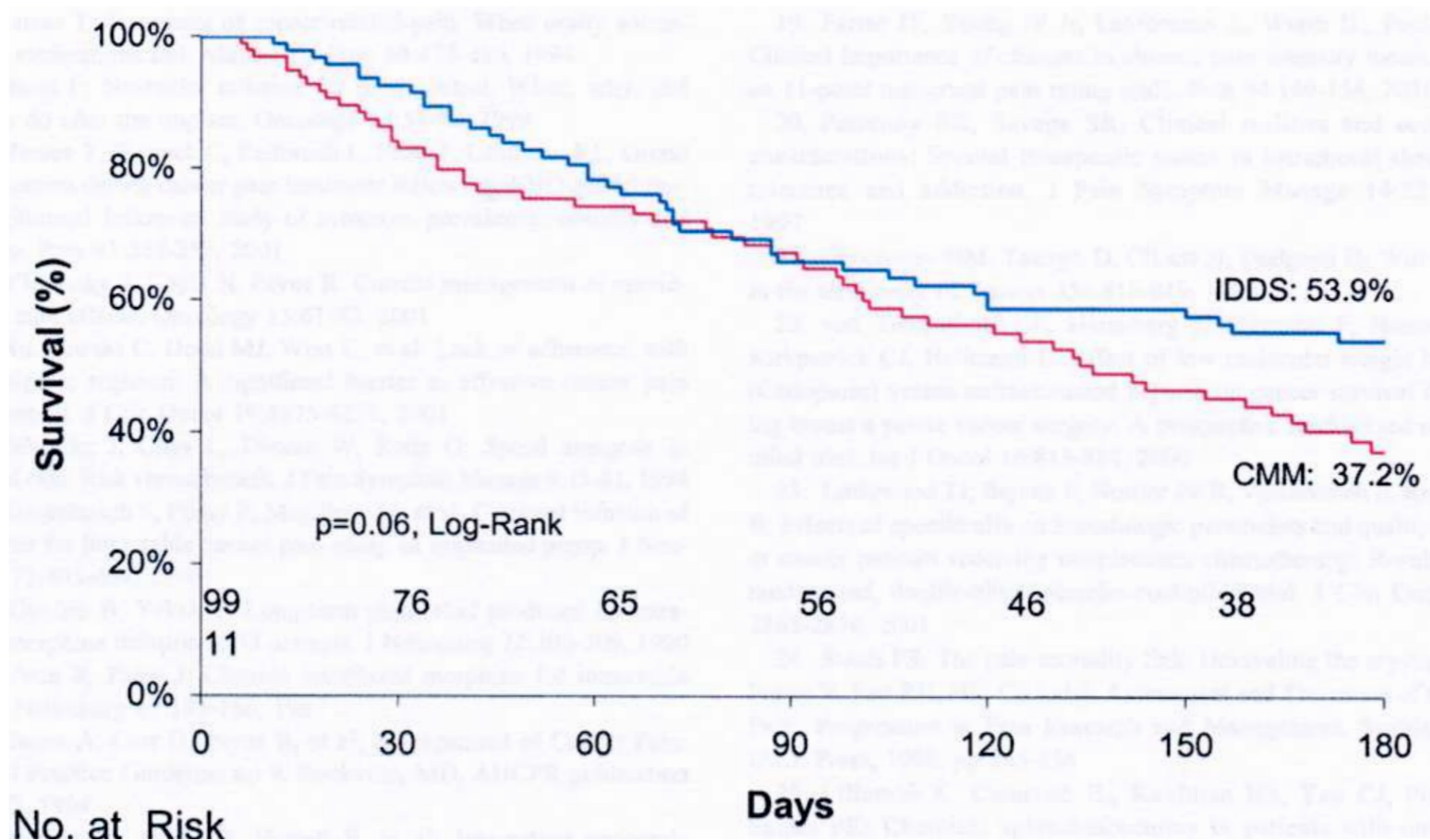
schwere Müdigkeit in 47% der palliativen Tumorthherapie



Peters M. Severe Fatigue During the Palliative Treatment Phase of Cancer. Cancer Nurs 2014;37(2):139-145

Smith TJ. Randomized Clinical Trial of an Implantable Drug Delivery System Compared With Comprehensive Medical Management for Refractory Cancer Pain: Impact on Pain, Drug-Related Toxicity, and Survival. J Clin Oncol 2002;20:4040-49

Längeres Überleben durch IT-Gabe



Smith TJ. Randomized Clinical Trial of an Implantable Drug Delivery System Compared With Comprehensive Medical Management for Refractory Cancer Pain: Impact on Pain, Drug-Related Toxicity, and Survival. J Clin Oncol 2002;20:4040-49

mögliche klinische Bedeutung

Eine gute Schmerztherapie (auch mit Opiaten) ist für Karzinom-Patienten sehr wichtig

Opiate, die zur Schmerztherapie gegeben werden können ein Progression des Tumors auslösen

Lokalanästhetika können Mechanismen positiv beeinflussen, die für Tumorwachstum und Metastasierung wichtig sind

Die intrathekale Opiatgabe kann eine bessere Schmerztherapie, mit weniger Nebenwirkungen und ev. längerem Überleben ermöglichen

mögliche klinische Bedeutung

Eine **gute Schmerztherapie** (auch mit Opiaten) ist für Karzinom-Patienten sehr wichtig

Opiate, die zur Schmerztherapie gegeben werden können ein Progression des Tumors auslösen

Lokalanästhetika können Mechanismen positiv beeinflussen, die für Tumorwachstum und Metastasierung wichtig sind

Die intrathekale Opiatgabe kann eine bessere Schmerztherapie, mit weniger Nebenwirkungen und ev. längerem Überleben ermöglichen

mögliche klinische Bedeutung

Eine gute Schmerztherapie (auch mit Opiaten) ist für Karzinom-Patienten sehr wichtig

Opiate, die zur Schmerztherapie gegeben werden können ein Progression des Tumors auslösen

Lokalanästhetika können Mechanismen positiv beeinflussen, die für Tumorwachstum und Metastasierung wichtig sind

Die intrathekale Opiatgabe kann eine bessere Schmerztherapie, mit weniger Nebenwirkungen und ev. längerem Überleben ermöglichen

mögliche klinische Bedeutung

Eine gute Schmerztherapie (auch mit Opiaten) ist für Karzinom-Patienten sehr wichtig

Opiate, die zur Schmerztherapie gegeben werden können ein Progression des Tumors auslösen

Lokalanästhetika können Mechanismen positiv beeinflussen, die für Tumorwachstum und Metastasierung wichtig sind

Die **intrathekale Opiatgabe** kann eine bessere Schmerztherapie, mit weniger Nebenwirkungen und ev. längerem Überleben ermöglichen

Evidenz??

Fallbeispiel 1

57-jähriger Patient

Ösophagus-Karzinom

lokoregionale Lymphknoten-Metastasen,
Vd.a. Metastasen in Lunge und Leber

Koprostase bei Morphin-induziertem
Stuhlverhalt, sowie Übelkeit

MST Continus 420mg po/Tag,

Morphin-Tropfen 6% i.R. (ca. 3x15Tr.=
135mg)

=total ca. **550mg** Morphin po/d

Lodine 2x300mg, Novalgin 4x1g, Saroten
25mg



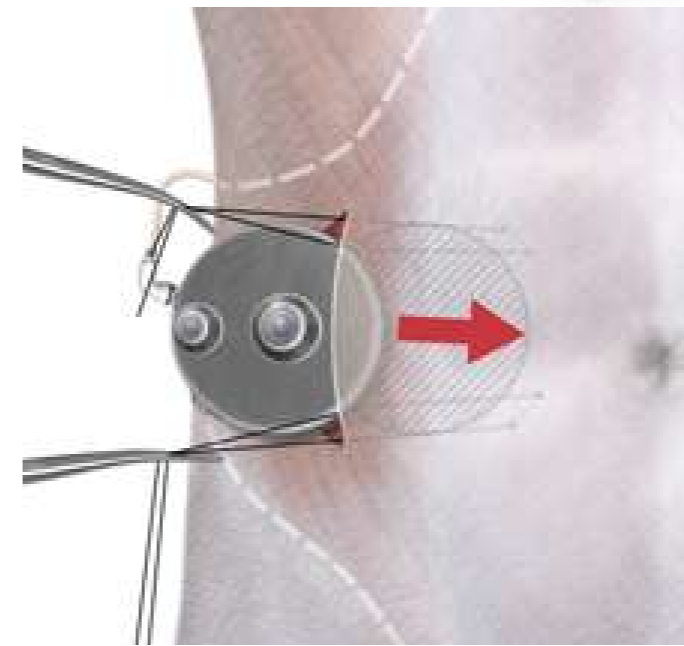
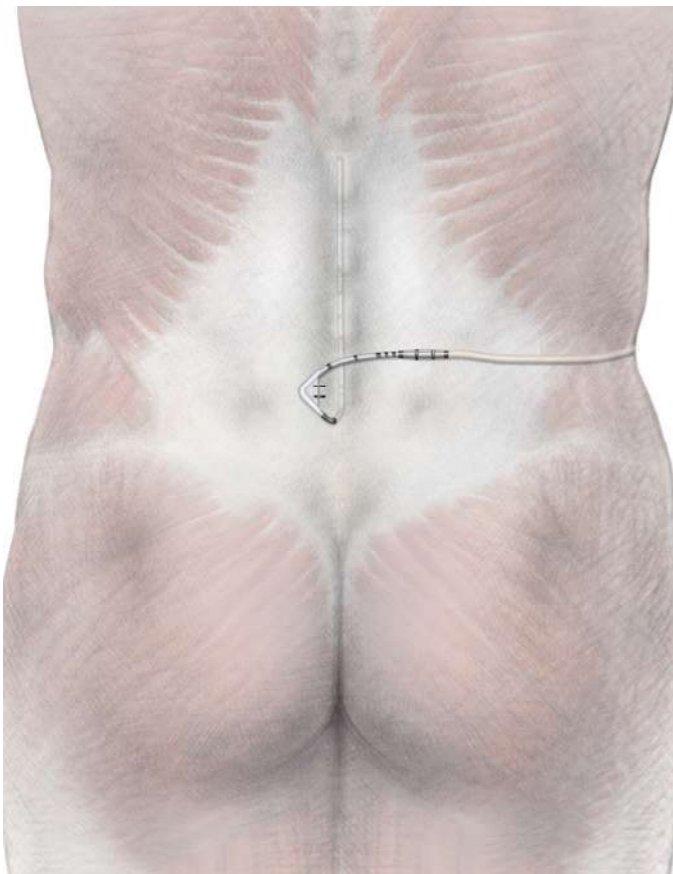
CT Thorax 29.9.2011

intrathekaler Katheter



implantierte intrathekale Pumpe

Implantation einer intrathekalen Pumpe
Synchromed II 20ml am 24.10.2011



Fallbeispiel 1

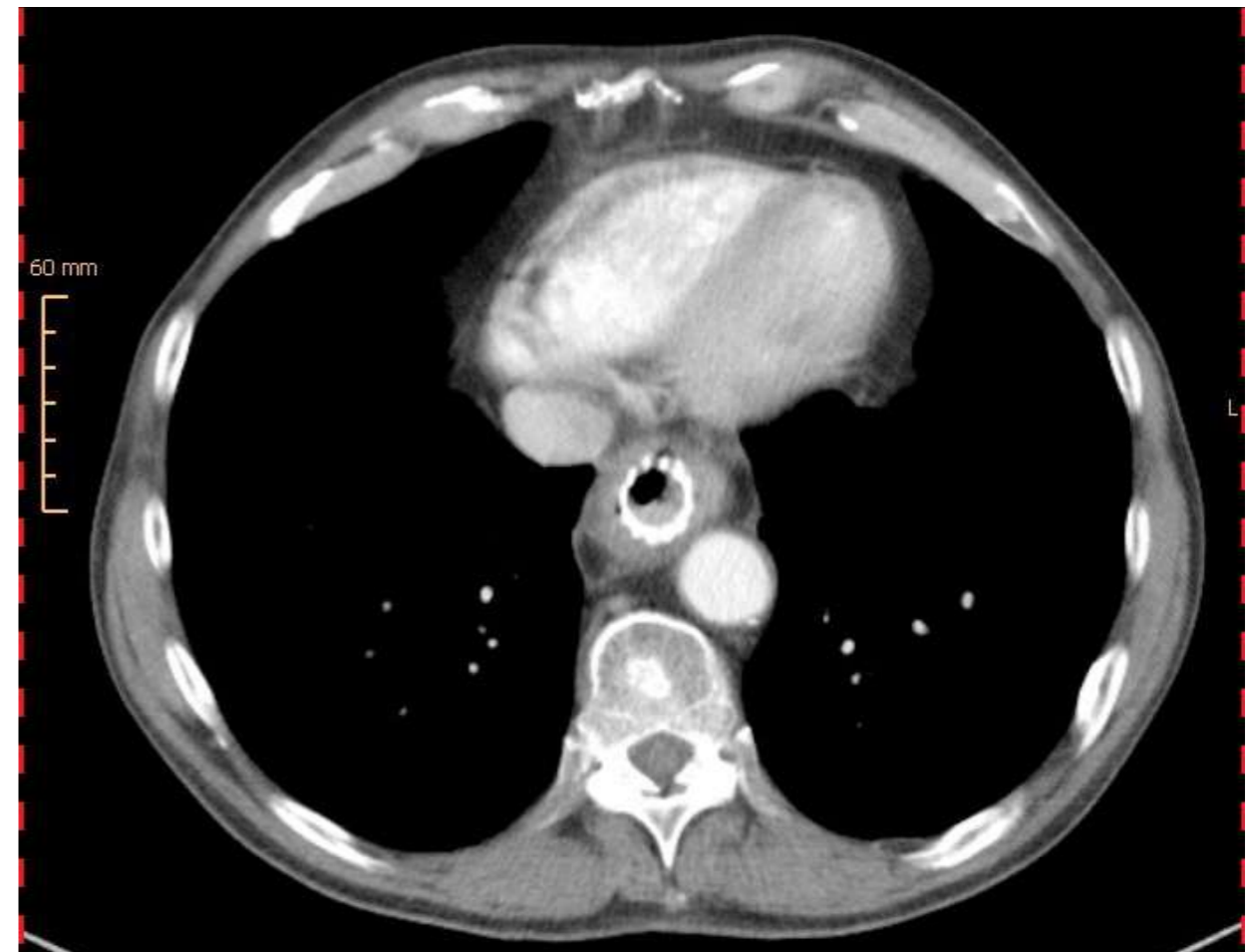
Oktober 2011: 57-jähriger Patient

Ösophagus-Karzinom

lokoregionale Lymphknoten-Metastasen,
Vd.a. Metastasen in Lunge und
Leber ...

Lebenserwartung? ...

> oder < 3 Monate? ...



CT Thorax 29.9.2011

Fallbeispiel 1

09/2011: Implantation intrathekale Pumpe
24.10.2011 (Morphin 0.8mg/d +
Clonidin)

+550mg Morphin po/d

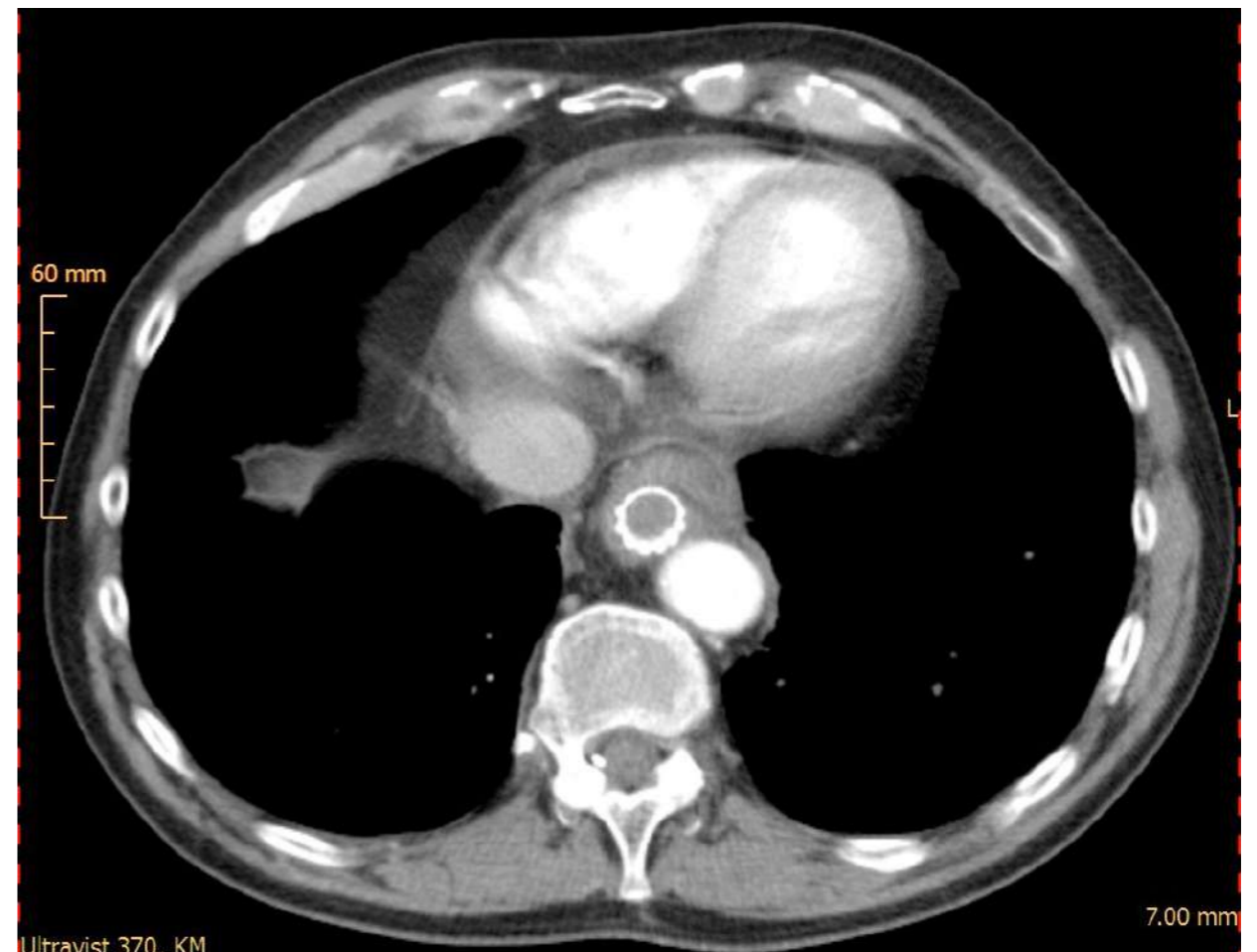
14.10.2014 Morphin 10.9mg/d (+ Clonidin)

+Transtech (Buprenorphin) 35 mcg/h

+Hydrocodon 2x10mg (gegen Husten)

+Morphin-Tropfen i.R.

CT: zunehmende Obstruktion des distalen
Stentendes. Rezidivierende Aspirationen
bei Ösophago-Bronchialer Fistel



CT Thorax 13.12.2012

> 3 Jahre

Fallbeispiel 2

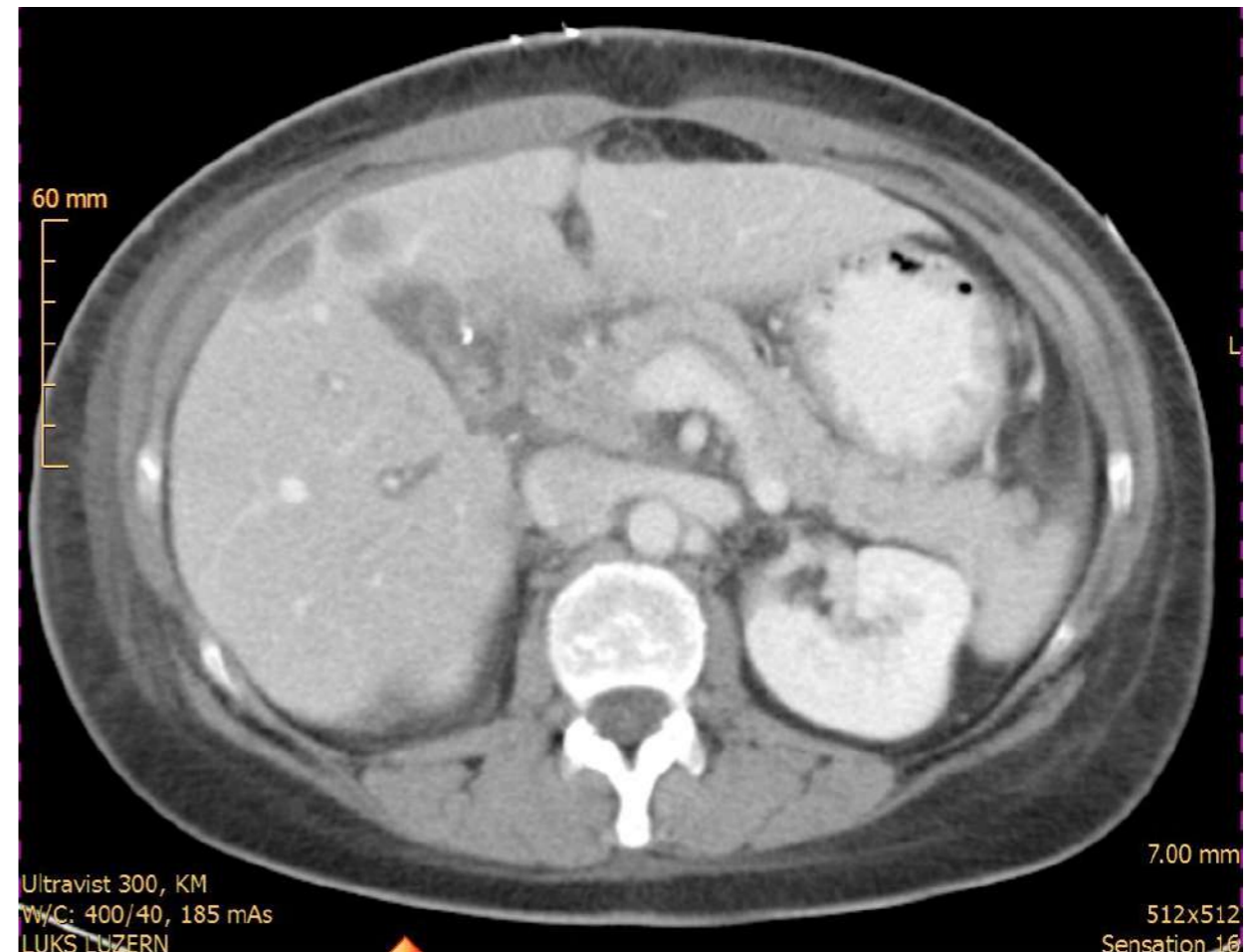
48-jährige Patientin

18.11.2011: lap. Cholezystektomie

21.11.2011: CT bei LE-Verdacht

Pankreaskopf-Karzinom

multiple Lebermetastasen, Primärtumor
schnell wachsend (geplante Resektion
16.12.2011 abgesagt, nur Anlage einer
Biliodigestiven Anastomose)



CT Thorax 22.12.2011

Fallbeispiel 2

1. PDK 16.12.2011 (intraoperativ)
2. PDK (Th7) 19.12.2011
3. PDK (Th5) 22.12.2012 (tunneliert!)

23.12.2011:
Bupi 0.375% +Mo 4mg + Clonidin 300mcg
auf 3-5ml



Fallbeispiel 2

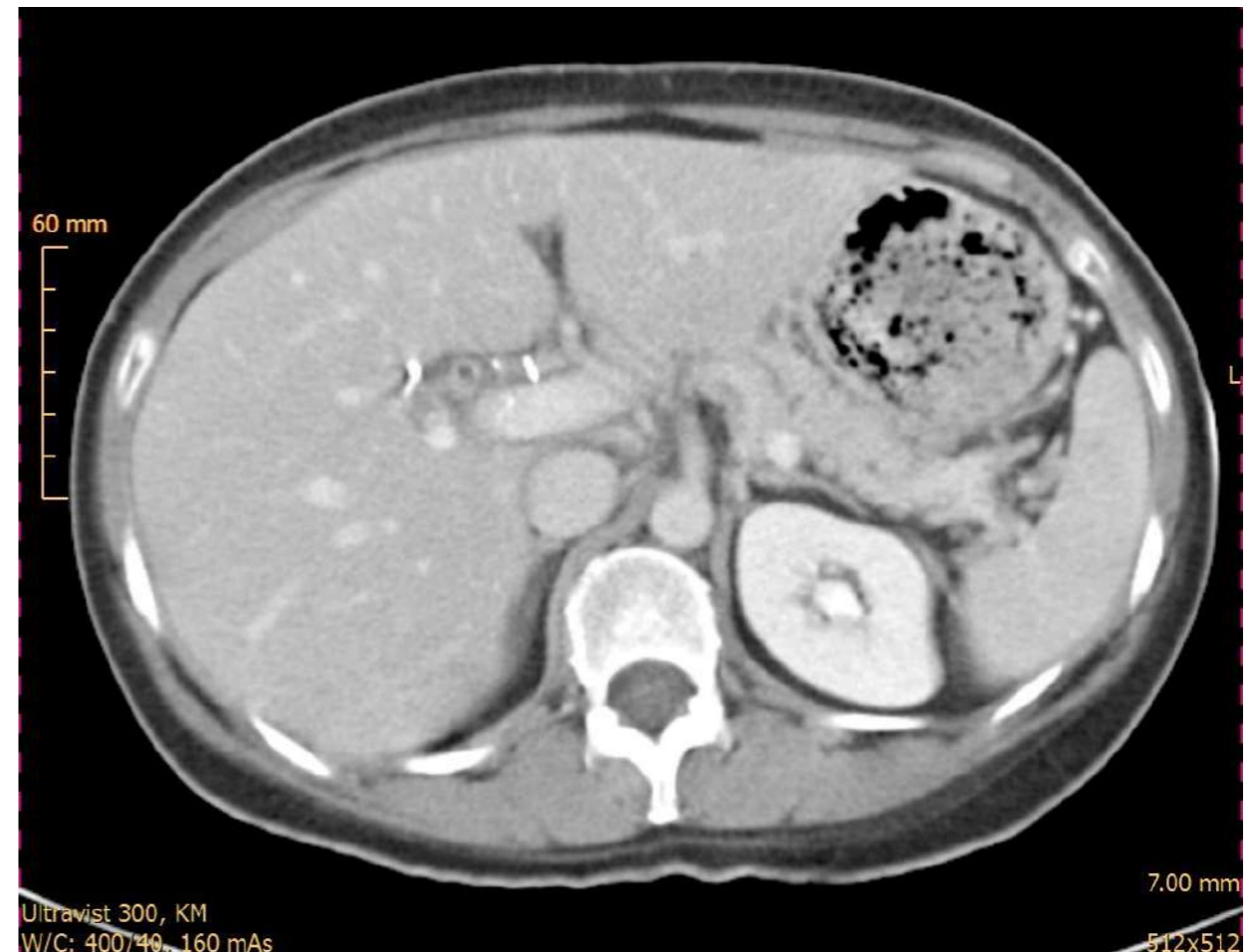
5.5.2012:

Bupi 0.25% +Mo 4mg auf 2ml/h

unter Chemotherapie Verschwinden der
Lebermetastasen

7.5.2012:

PDK-Entfernung wegen Infekt
(gleicher PDK für 5 1/2 Monate)



CT Thorax 7.2.2012

Fallbeispiel 2

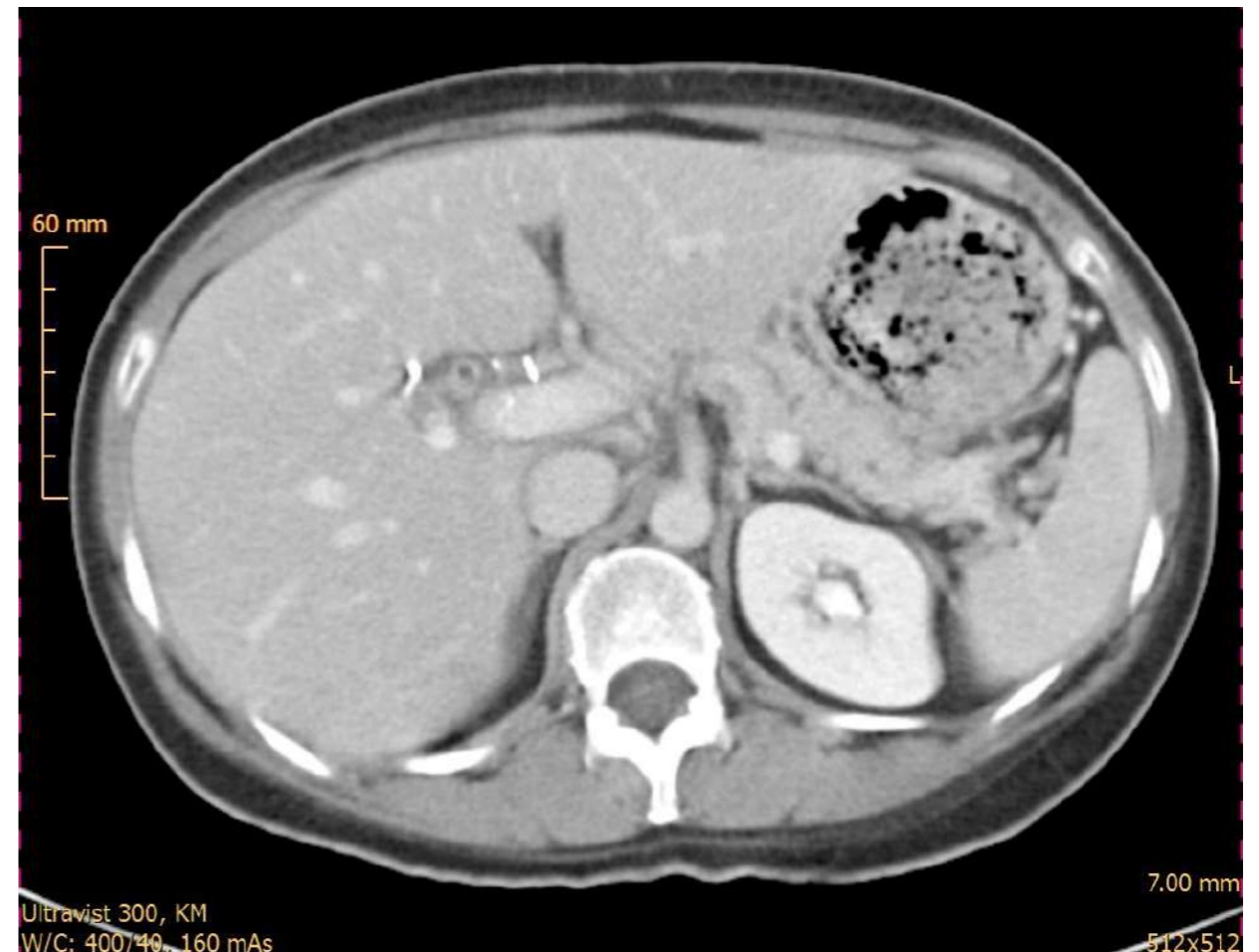
5.5.2012:

Bupi 0.25% +Mo 4mg auf 2ml/h

unter Chemotherapie Verschwinden der
Lebermetastasen

7.5.2012:

PDK-Entfernung wegen Infekt
(gleicher PDK für 5 1/2 Monate)



CT Thorax 7.2.2012

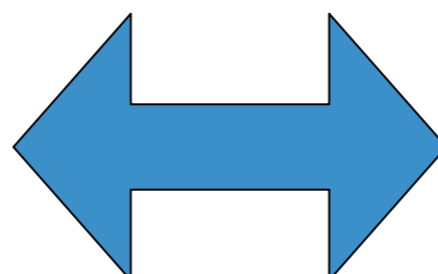
intrathekale Schmerztherapie bei Tumorpatienten

Frühzeitig!!! ...

Erwartetes Überleben noch genug lang ... (>3 Monate)

Blutgerinnung (Tc, Leberfunktion) noch gut/akzeptabel ...

Onkologe



Schmerztherapeut

Fallbeispiel 3

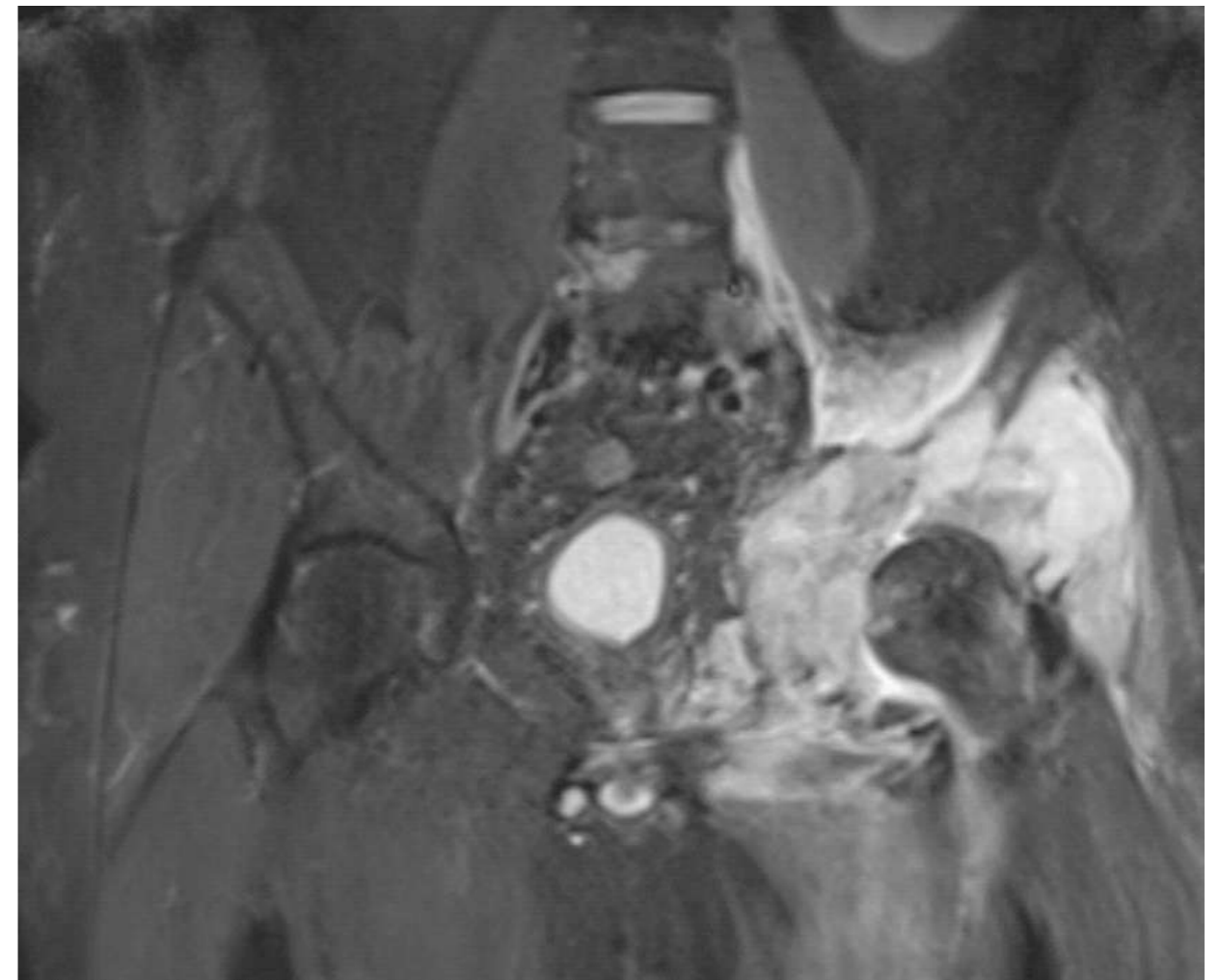
09/2013:

44-jähriger Patient

Chondrosarkom Becken links

18.9.2013: Implantation einer intrathekalen
Pumpe (40ml)

18.03.2014: Morphin 37.2mg/Tag, Clonidin
309mcg/Tag, Bupivacain 3.7mg/d



MRI 27.08.2013

Fallbeispiel 4

01.09.2014:
40-jähriger Patient
Metastasierendes Pankreaskarzinom

30.09.2014: Implantation einer
intrathekalen Pumpe (20ml)
Katheterspitze Th9



CT 26.09.2014

Einfluss der Flussgeschwindigkeit

(der intrathekalen Medikamente)

Untersuchungen an Schwein

vergleichbar

-Rückenmarkslänge

-Liquor-Produktion



Bernards CM. Cerebrospinal Fluid and Spinal Cord Distribution of Baclofen and Bupivacain during Slow Intrathecal Infusion in Pigs. Anesthesiology 2006;105:169-78.

Einfluss der Flussgeschwindigkeit

(der intrathekalen Medikamente)

Medikamenten-Konzentrationen
(Bupivacain / Baclofen)

- im Liquor
- in Rückenmark

Abhängig von Distanz zu Infusionsort

Abhängig von Infusionsgeschwindigkeit

- 20mcl/h
- 1000mcl/h

(min. und max. Flussrate Synchromed II)

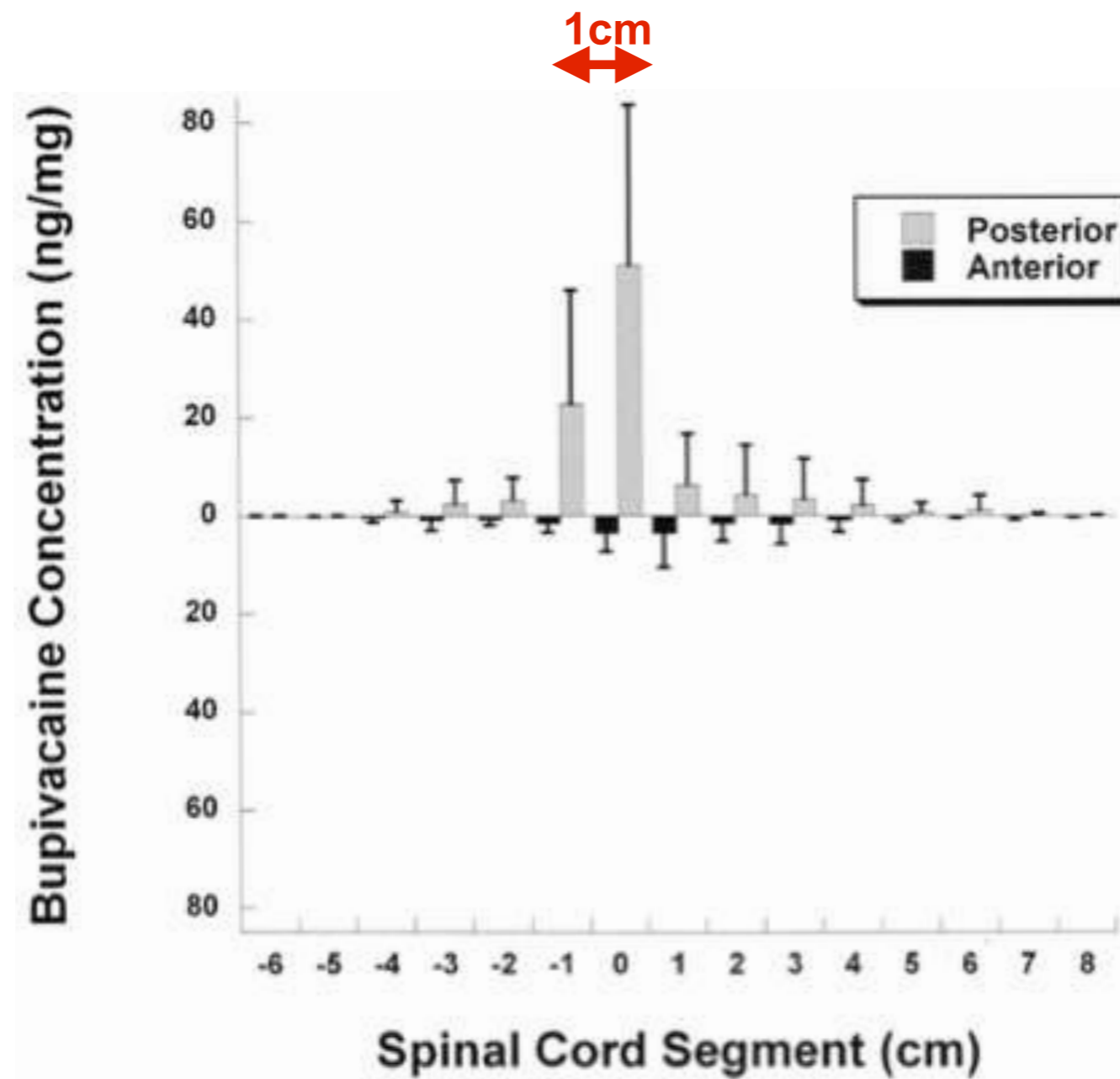
- Bolus (1ml/5min = 12'000mcl/h)



Bernards CM. Cerebrospinal Fluid and Spinal Cord Distribution of Baclofen and Bupivacain during Slow Intrathecal Infusion in Pigs. Anesthesiology 2006;105:169-78.

Infusionsgeschwindigkeit

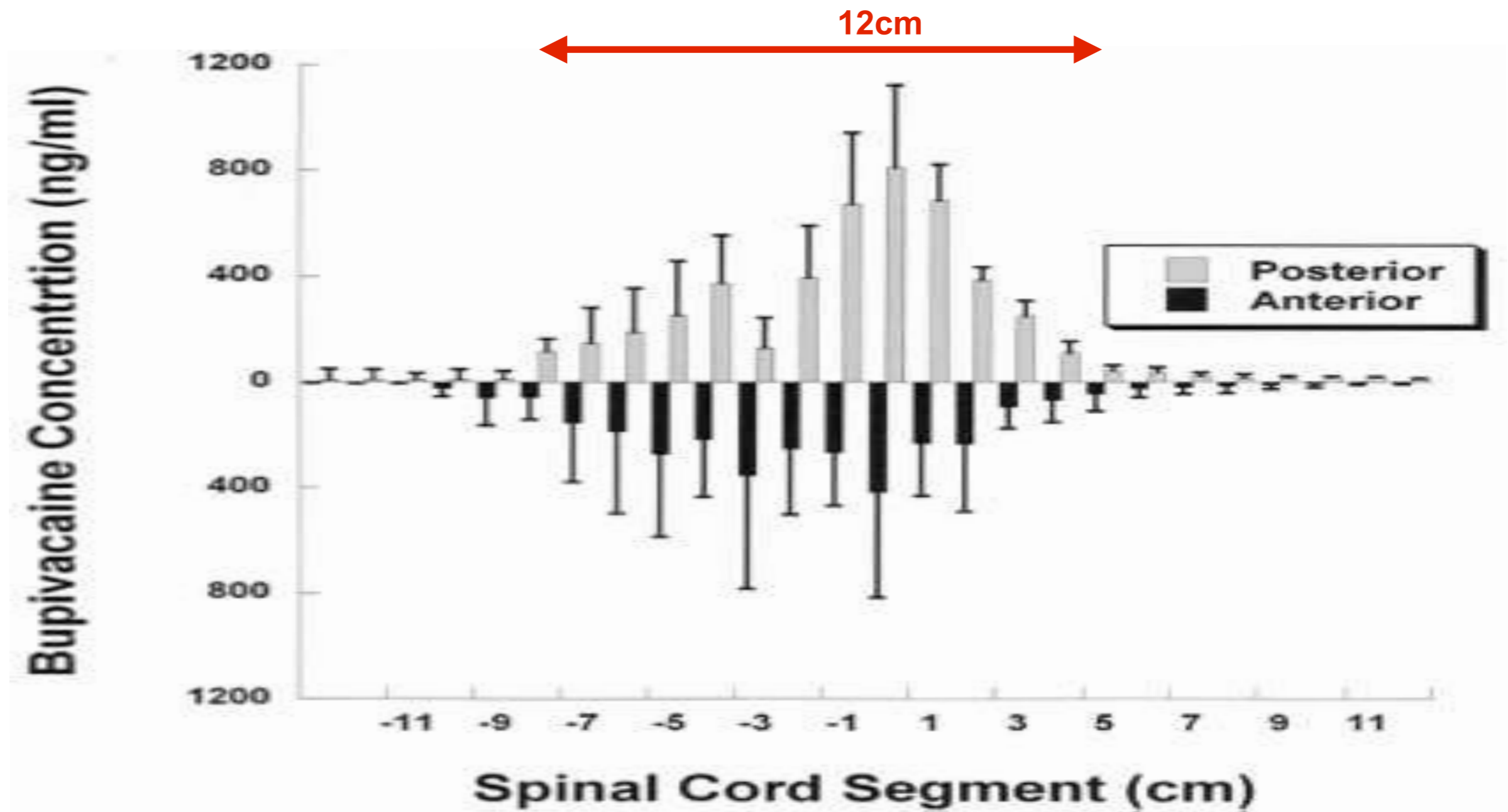
Bupivacain-Konzentration in CSF: bei Infusionsgeschwindigkeit 20mcl/h



Bernards CM. Cerebrospinal Fluid and Spinal Cord Distribution of Baclofen and Bupivacain during Slow Intrathecal Infusion in Pigs. *Anesthesiology* 2006;105:169-78.

Infusionsgeschwindigkeit

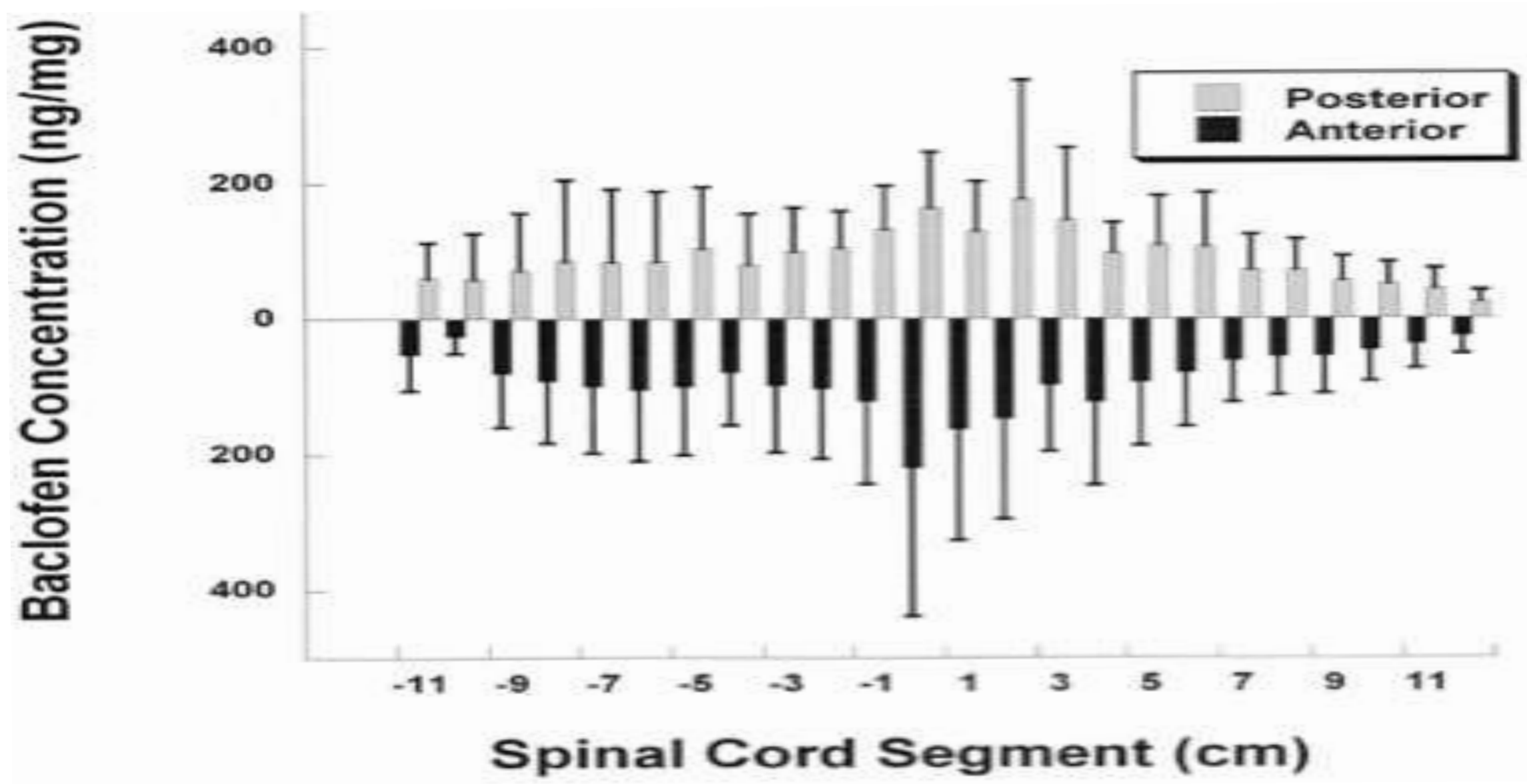
Bupivacain-Konzentration in CSF: bei Infusionsgeschwindigkeit 1000mcl/h



Bernards CM. Cerebrospinal Fluid and Spinal Cord Distribution of Baclofen and Bupivacain during Slow Intrathecal Infusion in Pigs. *Anesthesiology* 2006;105:169-78.

Infusionsgeschwindigkeit

Bupivacain-Konzentration in CSF: bei „Bolus-Gabe“ 1000mcl/5min = 12'000mcl/h



Bernards CM. Cerebrospinal Fluid and Spinal Cord Distribution of Baclofen and Bupivacain during Slow Intrathecal Infusion in Pigs. *Anesthesiology* 2006;105:169-78.

kontinuierliche Flussrate

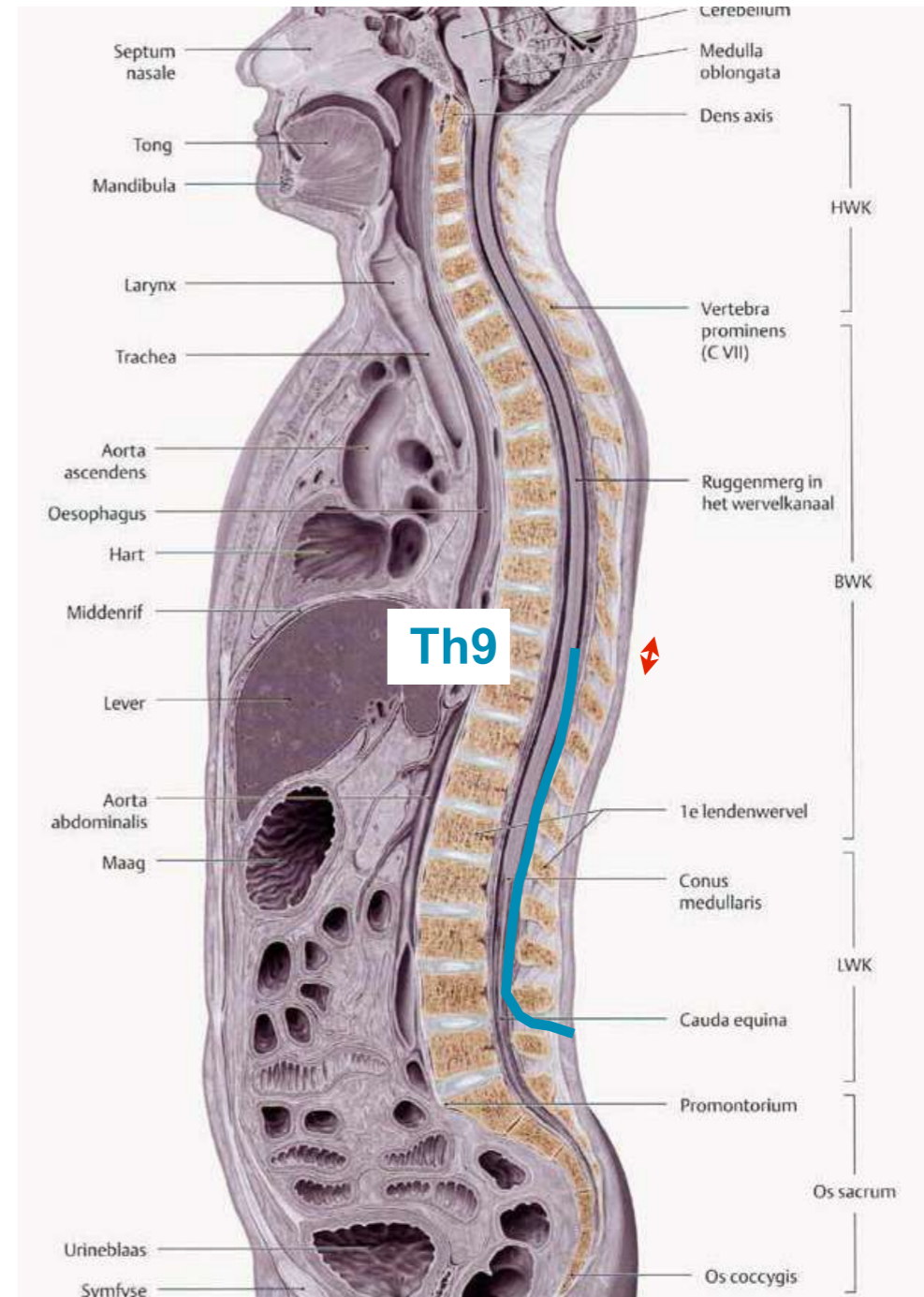


Bild aus <http://www.mikroskopie-forum.de/index.php?topic=10112.0>

kontinuierliche Flussrate

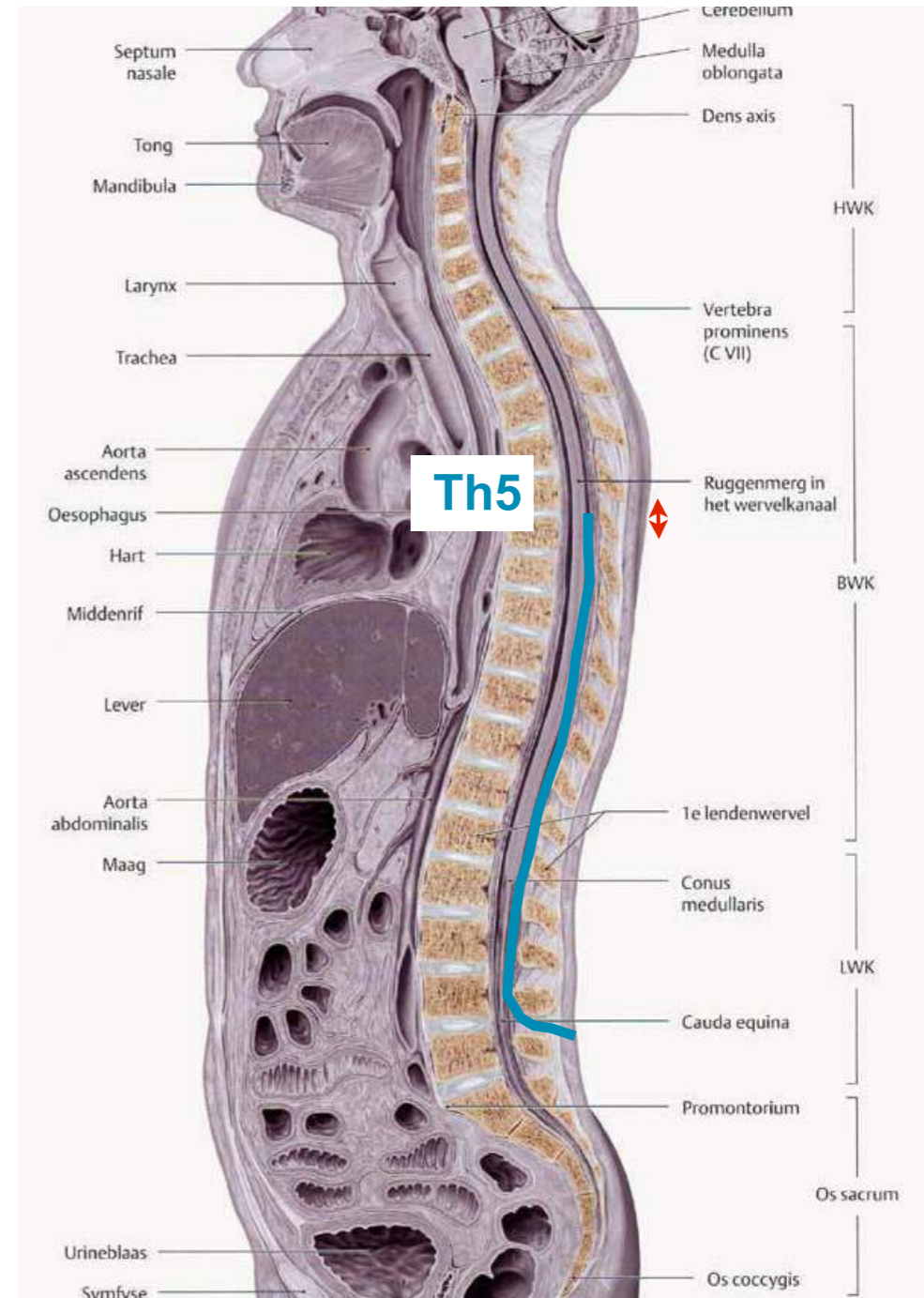


Bild aus <http://www.mikroskopie-forum.de/index.php?topic=10112.0>

kontinuierliche Flussrate

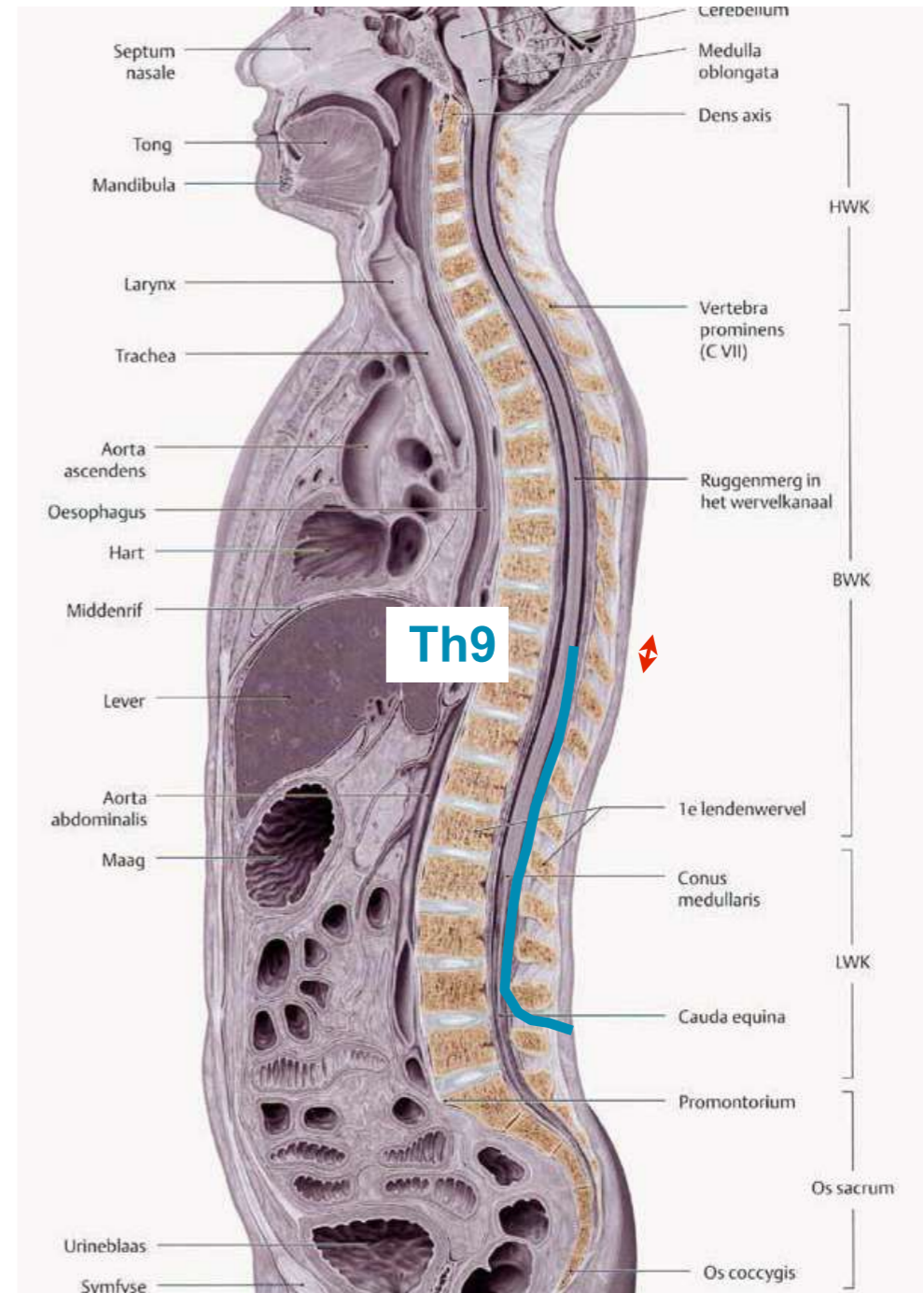


Bild aus <http://www.mikroskopie-forum.de/index.php?topic=10112.0>

intermittierend höhere Flussrate
(Flex-Modus)

Bolus-Gabe mit max.
Infusionsgeschwindigkeit

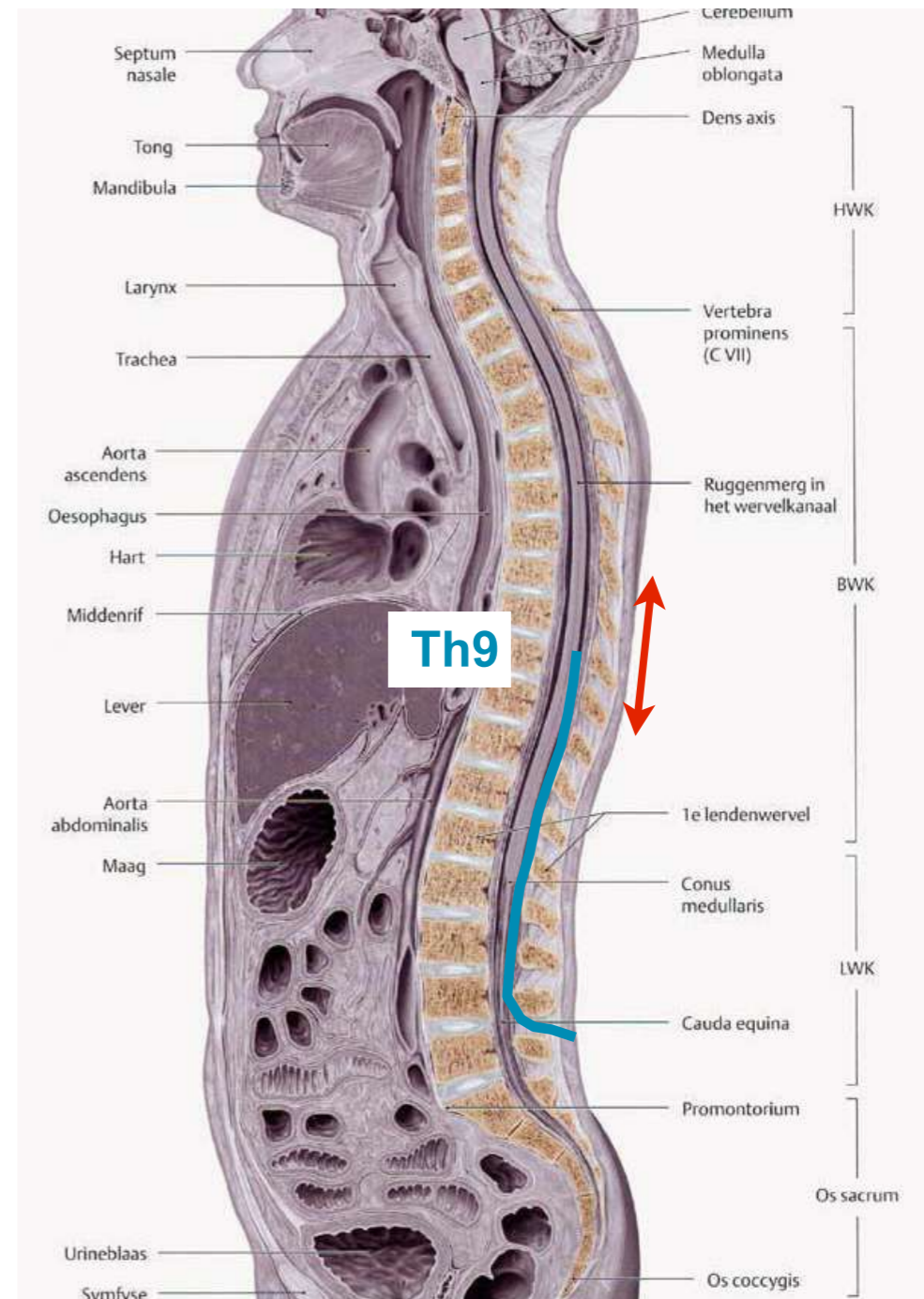
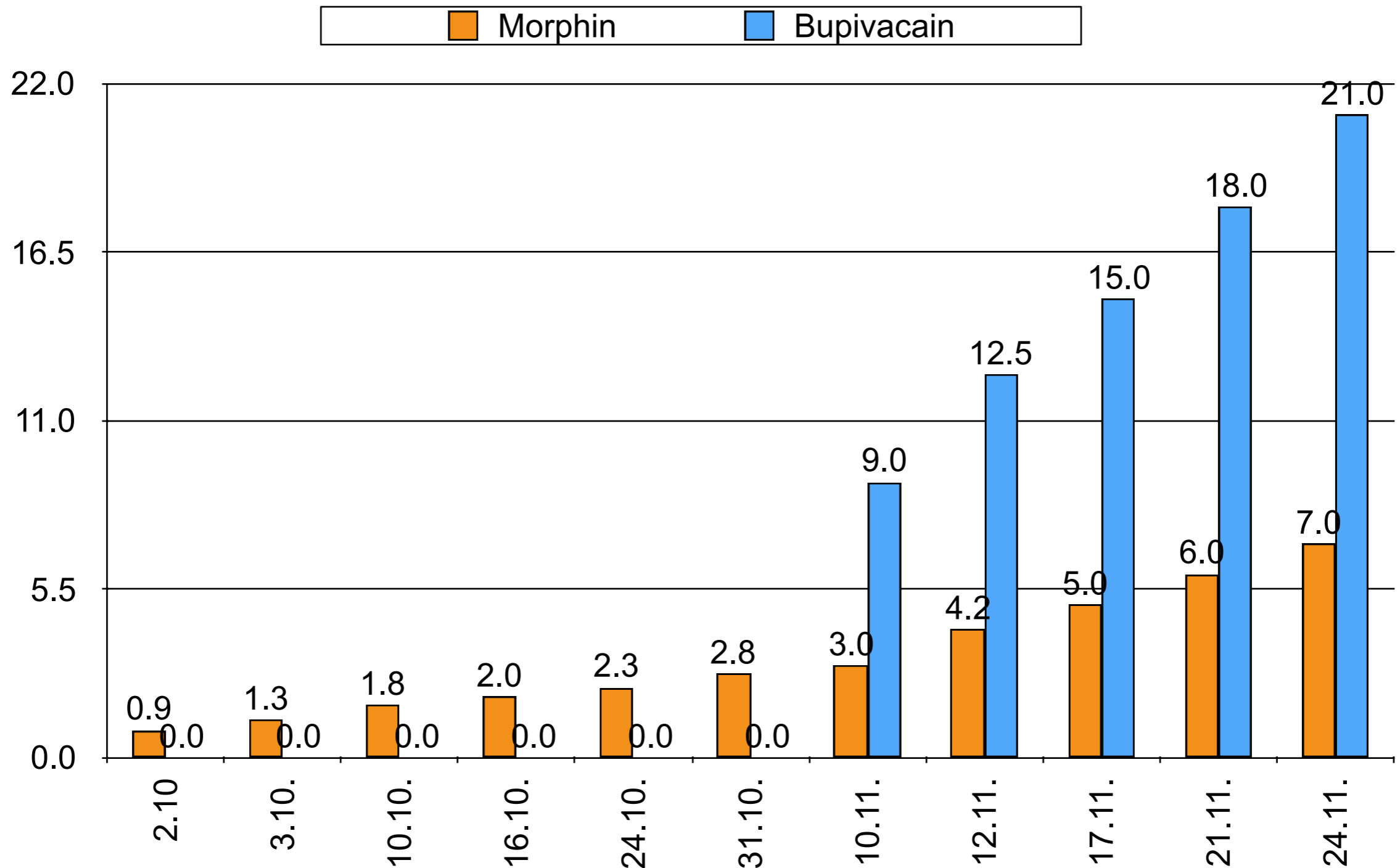


Bild aus <http://www.mikroskopie-forum.de/index.php?topic=10112.0>

Fallbeispiel 4



Fallbeispiel 4

24.11.2014 Bolusgerät programmiert

Bolus 0.4mg
Lockout 30min
Max. 12x/24h

Morphin: 7mg/24h --> 11.6mg/24h
Bupivacain: 21mg/24h --> 34mg/24h

nach Bolusgabe von NRS 8 auf 0 innert
weniger Minuten (für ca. 2h)

aber

Übelkeit und Schwindel für ca. 30min

1.12.2014

Bolus 0.3mg
Lockout 30min
Max. 18x/24h

Morphin: 13.6mg/24h
Bupivacain: 40.8mg/24h

Fallbeispiel 4

Bolusfunktion programmiert

Bolus 0.4mg
Lockout 30min
Max. 12x/24h



nach Bolusgabe von NRS 8 auf 0 innert
weniger Minuten (für ca. 2h)

aber

Übelkeit und Schwindel für ca. 30min

Flex-Modus

Pain Med. 2017 May 1;18(5):924-931. doi: 10.1093/pm/pnw229.

Comparison of the Effects of Intermittent Boluses to Simple Continuous Infusion on Patients' Global Perceived Effect in Intrathecal Therapy for Pain: A Randomized Double-Blind Crossover Study.

Eldabe S¹, Duarte RV², Madzinga G¹, Batterham AM³, Brookes ME¹, Gulve AP¹, Perruchoud C⁴, Raphael JH⁵, Lorenzana D⁶, Buchser E⁴.

Fallbeispiel 5

12/2018:

58-jähriger Patient

hepatisch und ossär metastasierendes
Rektumkarzinom

10.12.2018: Implantation einer
intrathekalen Pumpe (40ml)
Katheterspitze Th10

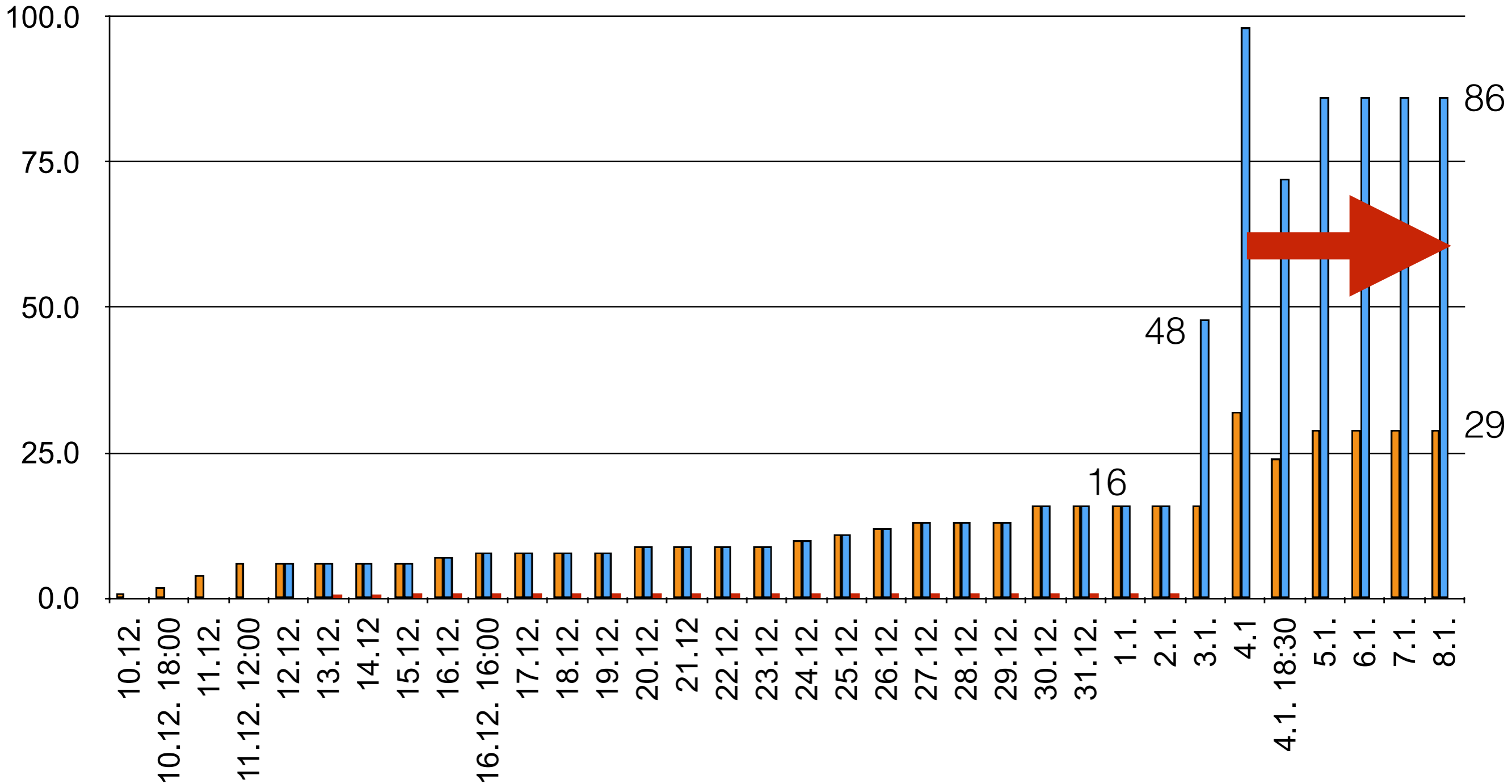


CT 6.11.2018

Fallbeispiel 5

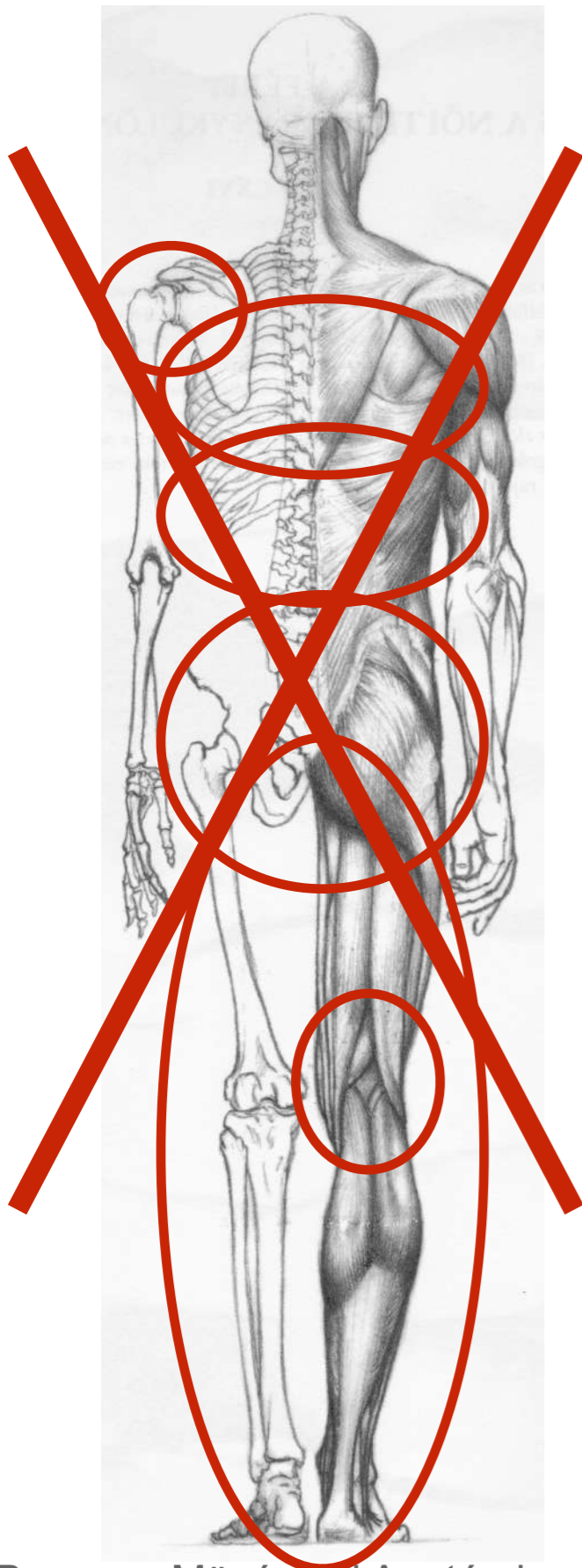


Schmerzfrei



intrathekale Schmerztherapie

Voraussetzung: Schmerz in **einer** Region!



Barcsay: Művészeti Anatómia. 1953

erwartetes Überleben >3 Monate

Nein



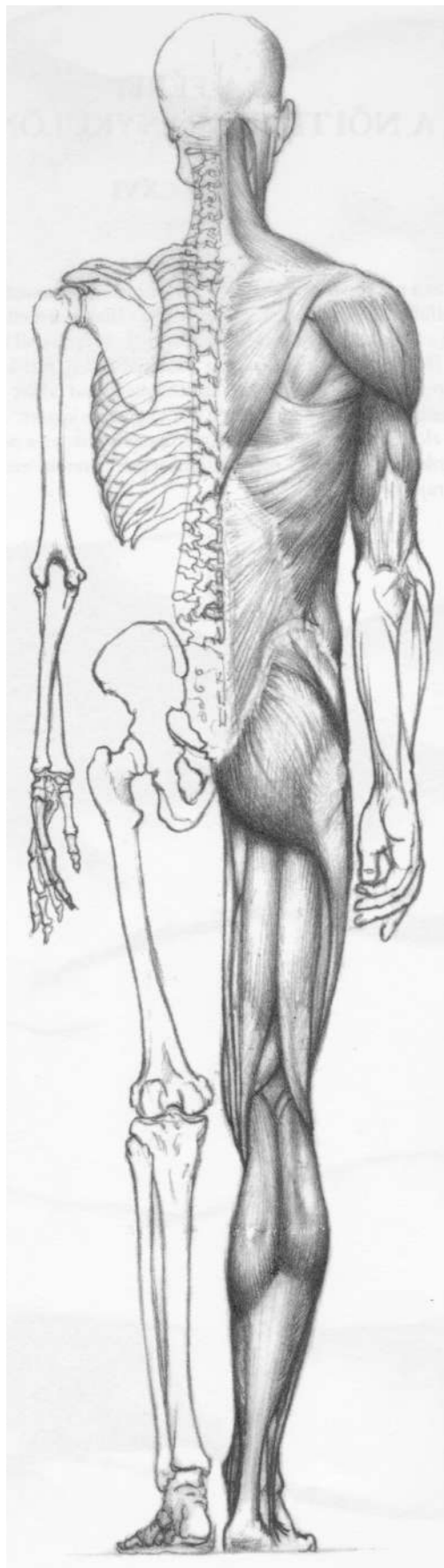
Ja



intrathekale Schmerztherapie

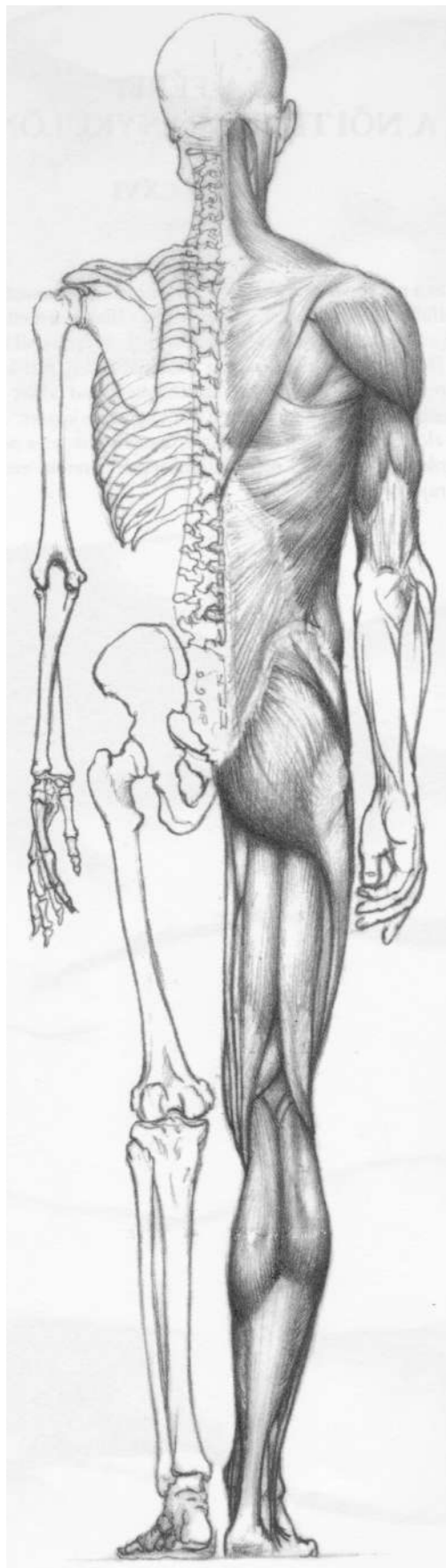
Wichtig: Katheterspitze auf richtiger Höhe!

**aktuelles Vorgehen Schmerztherapie
Luzerner Kantonsspital:**



Barcsay: Művészeti Anatómia. 1953

intrathekale Schmerztherapie



Implantation/Katheteranlage:
postoperativ Bolus 0.3-0.5mg
Morphin



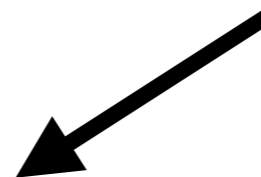
Start mit 0.3-0.5mg Morphin/24h



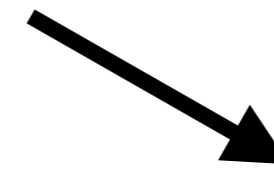
Dosis 1-2(-3)x/d um **10-25%** (-50%)
erhöhen



Insuffizient



zusätzlich **Bupivacain**
(Mo/Bupi = 1:1)
(insbesondere bei
neuropathischen
Schmerzen)



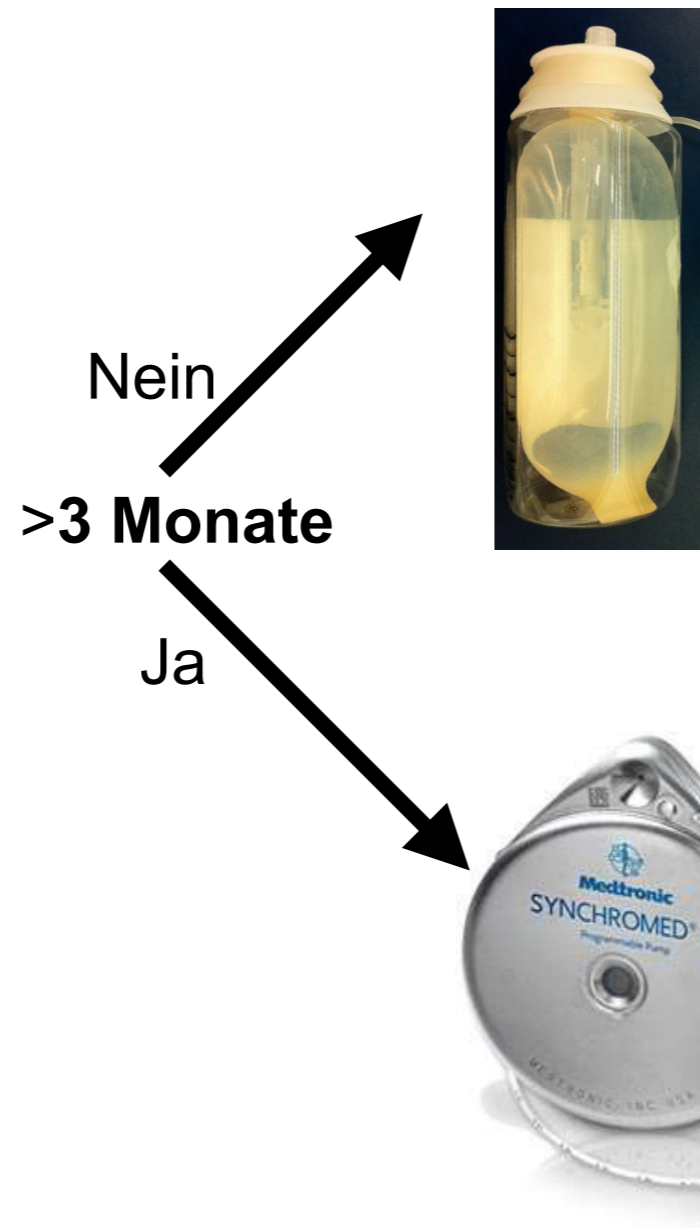
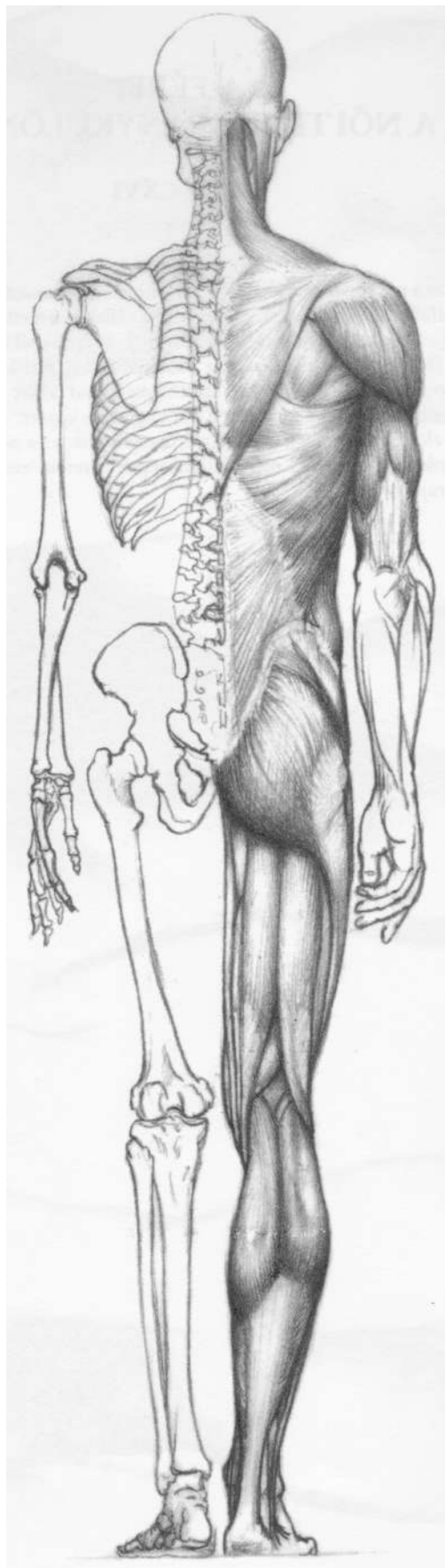
bei implantierter Pumpe:
Bonusgeber
programmieren

z.B. 0.3-0.5mg/Sperrzeit 1h/
maximal 24x/d oder 24h



Barcsay: Művészeti Anatómia. 1953

intrathekale Schmerztherapie



funktionierende Betreuung
ausserhalb Spital
(**Spitex**, Pflegeinstitution,
Hausarzt, Onkologe ...)

guter Informationsaustausch!!!

Team!!!



Barcsay: Művészeti Anatómia. 1953

david.lorenzana@luks.ch