

Organisation invasiver Behandlungsmethoden (epidurale/ intrathekale Medikamentenapplikation)

Univ. Prof. Dr. Rudolf Likar, MSc
Vorstand der Abt. für Anästhesiologie und Intensivmedizin -
Lehrabteilung der Medizinischen Universität Graz
ZISOP – Zentrum für interdisziplinäre Schmerztherapie,
Onkologie und Palliativmedizin
LKH- Klagenfurt

Organisation invasiver Behandlungsmethoden (epidurale/ intrathekale Medikamentenapplikation)

Univ. Prof. Dr. Rudolf Likar
Abteilung für Anästhesie und allgemeine Intensivmedizin
Interdisziplinäre Schmerzlinik, Klagenfurt
ZISOP – Center of excellence (Vorstand Prim. H. V. Schalk)

Interdisziplinäre Schmerzlinik LKH Klagenfurt-schmerzchirurgische Eingriffe

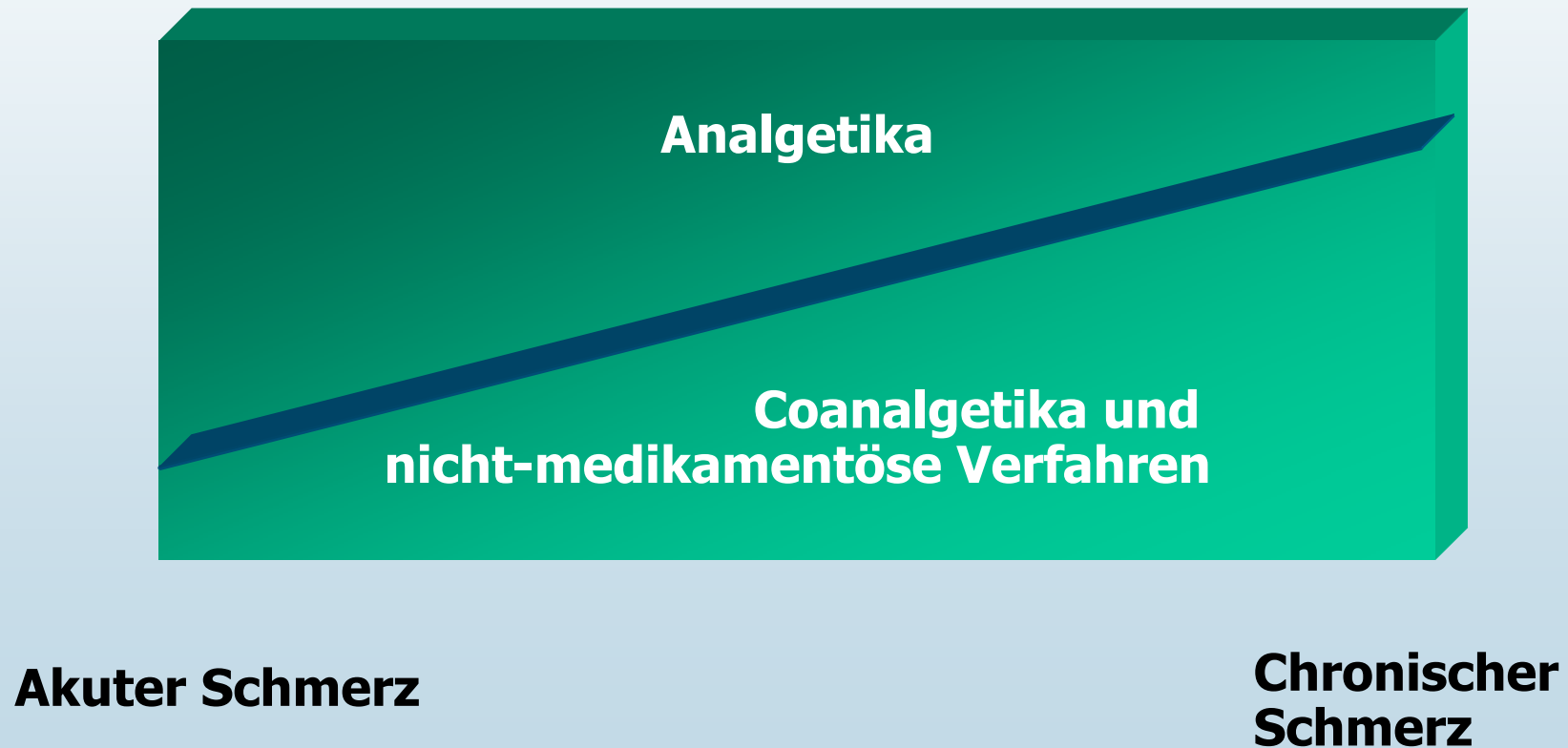
- **Anästhesie und Intensivmedizin**
- **Neurochirurgie**
- **Neurologie**
- **Orthopädie**
- **Radiologie**
- **Physikalische Medizin, klinische Psychologie,
Onkologie, Chirurgie, Strahlentherapie, Nuklearmedizin**

Ambulanzzeiten: MO – FR 07.00 – 14.00 Uhr
Tel. ++43 463 538 23720
Fax. ++43 463 538 23722



Medikamentöse Schmerztherapie

relative Bedeutung der Analgetika in der Behandlung von akuten zu chronischen Schmerzen



McQuay/Moore: Effekt epiduraler Applikation von Corticoiden Metaanalyse nach EBM-Kriterien

- Erneute Analyse der Daten der Metaanalyse von Watts/Silagy (1995) und der Studie von Carrete et al (1995)

Studien	% SR	SR-Dauer	Steroide (Pat.)	Placebo (Pat.)	Stat. Sign. Studien	NNT	Gesamt-Signifikanz
11	>75	1-60 Tage	319	345	3	7.3 (4.7 -16/ 95% CI)	1.5 (1.2-1.9/ 95% CI)
6	>50	12 Wo – 1 Jahr	315	395	1	13 (66-314/ 95% CI)	1.3 (1.1-1.5/ 95% CI)

McQuay HJ, Moore A: An evidence-based resource for pain (1998)

Epidurale Applikation von Corticoiden

Klinische Studien - Probleme

- **Studien nicht vergleichbar (Injektionsvolumen, Ort der Injektion, lösliches oder kristallines Präparat)**
- **Meist retrospektive Studien**
- **Meist geringe Patientenzahl**
- **Erhebliche Unterschiede in den Einschlußkriterien**
- **Keine Standardisierung von Diagnosen und diagnostischen Tests**
- **Keine einheitlichen Daten**
- **keine adäquaten Kontrollgruppen**
- **unzureichendes Follow-Up**
- **unzureichendes Outcome- Assessment**

Cortisonapplikation Indikation

Unspez. Rückenschmerz (Low back pain)
Postlaminektomiesyndrom

- **Methylprednisolon** **80 – 120 mg**
- **Triamcinolon** **20 – 40 mg**
- **Volumen** **(10 – 20 ml) LA**
- **Frequenz** **max. 3 / pro 6 Monate**

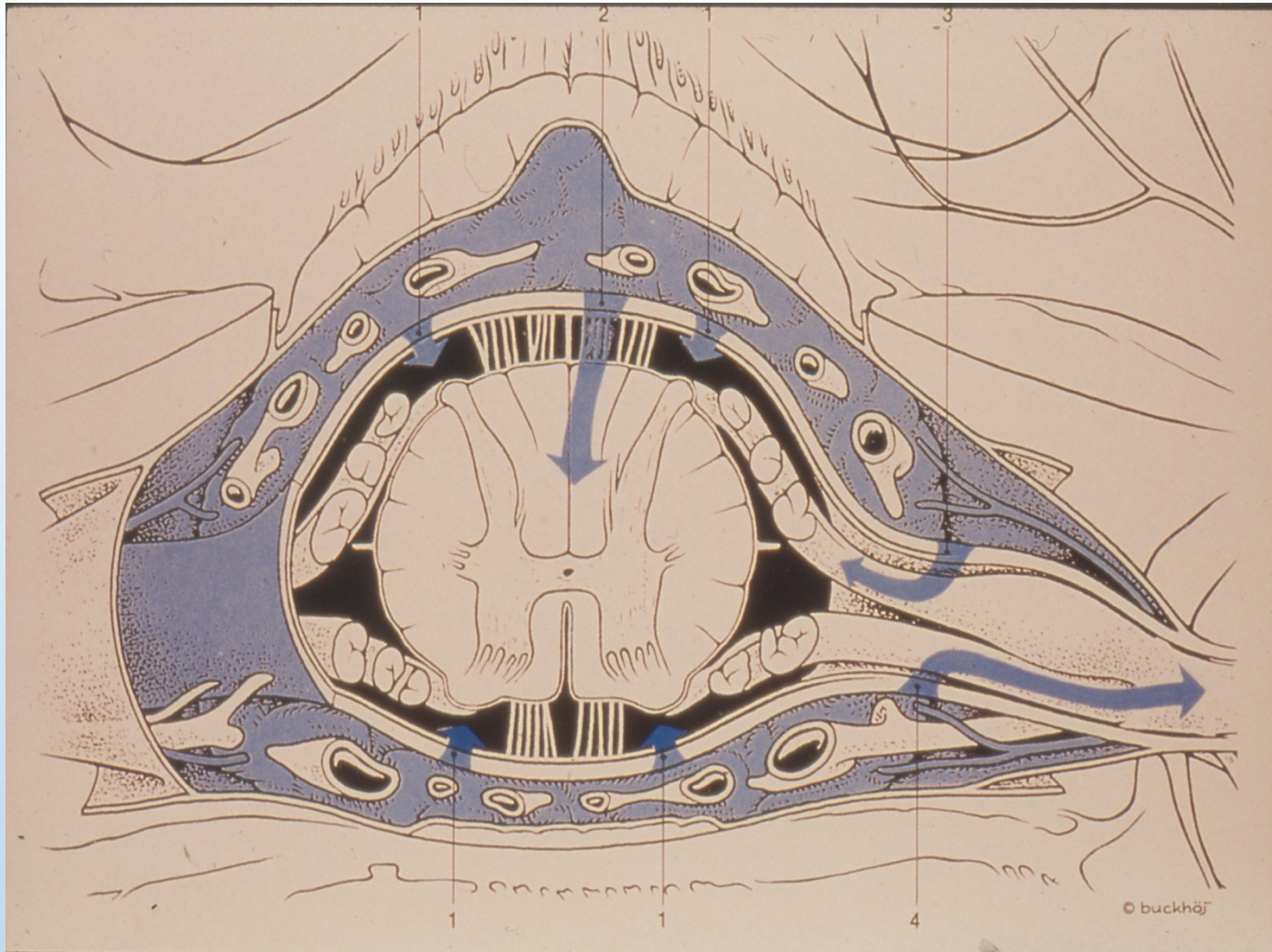
Epidurale Applikation von Corticoiden

Zusammenfassung

- **„... Usefulness demonstrated by non-randomized trials..“**
- **Indikation: „radicular compression presumed“**
- **Kurzzeitige Reduktion von Beinschmerzen**
- **minimale Effekte bei unspezifischen Rückenschmerz**

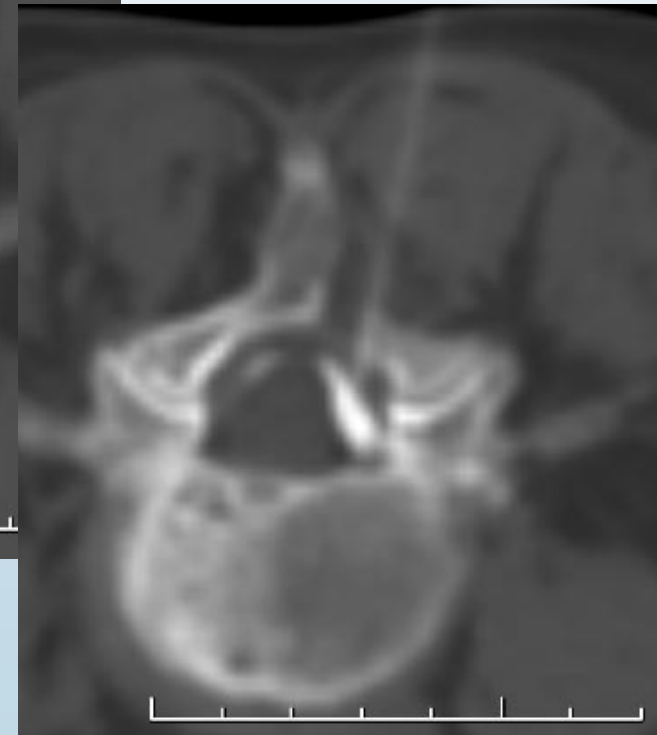
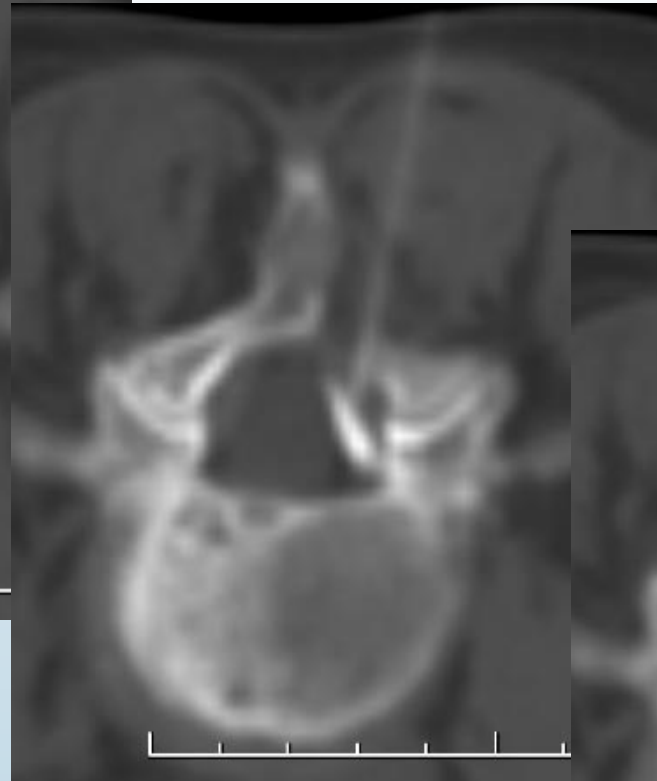
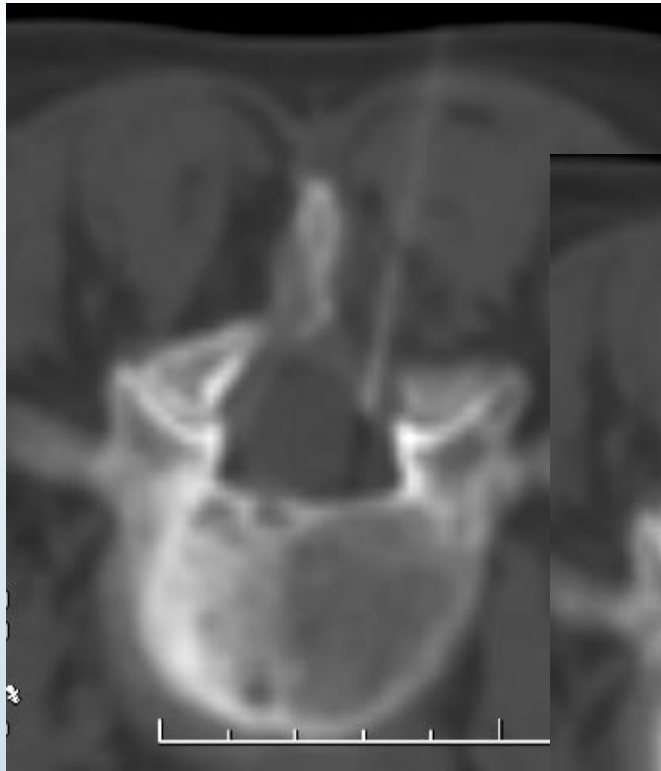
Spitzer ea:

Scientific approach to the assessment and management of activity-related spinal disorders: A monograph for clinicians. Report on the Quebec Task Force on Spinal Disorders. Spine 12: S1, 1987

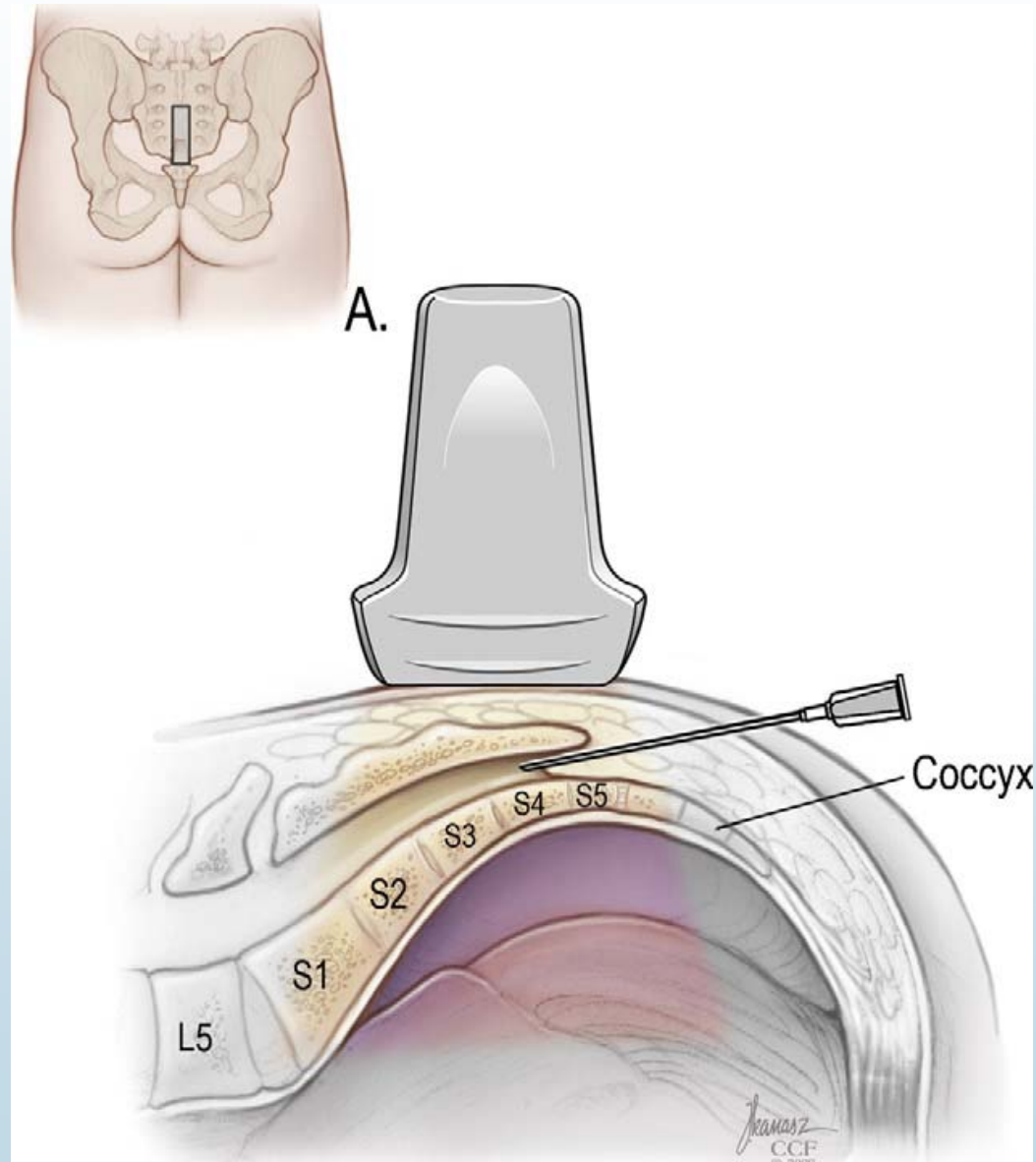


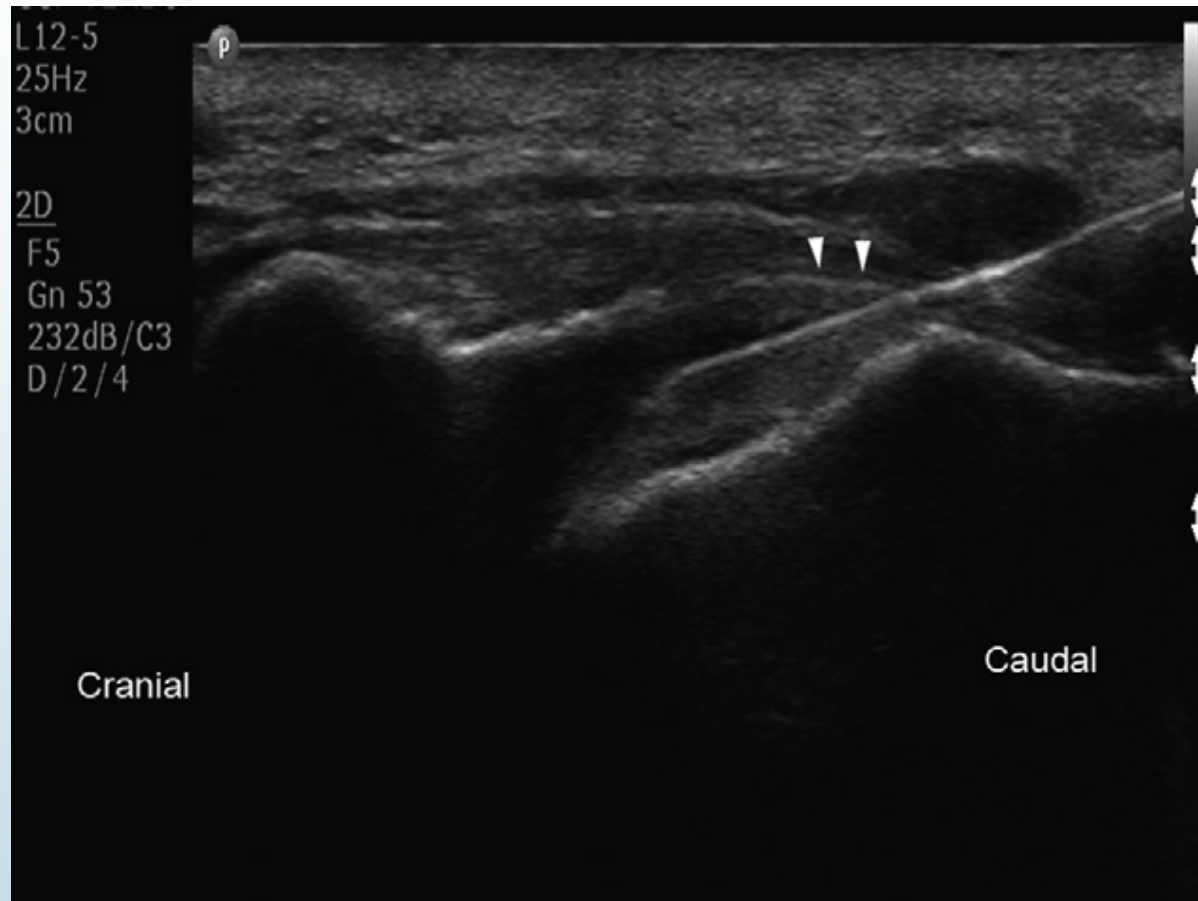


CT-gezielte Blockadebehandlung



Epidurale Blockade





Sekiguchi M, Yabuki S, Satoh K, Kikuchi S. An anatomic study of the sacral hiatus: a basis for successful caudal epidural block. Clin J Pain. 2004;20:51Y54

Klocke R, Jenkinson T, Glew D. Sonographically guided caudal epidural steroid injections. J Ultrasound Med. 2003;22:1229Y1232

Chen CP, Tang SF, Hsu TC, et al. Ultrasound guidance in caudal epidural needle placement. Anesthesiology. 2004;101:181Y184

Low back pain

Facettensyndrom

- **Diffuse Rückenschmerzen durch Bewegung verstärkt, ausstrahlend zum Beckenkamm und zur Leiste, Gesäß, Oberschenkel**
- **Blockierung und Fehlbelastung der kleinen Wirbelgelenke**
- **pseudoradikulär**

Low back pain

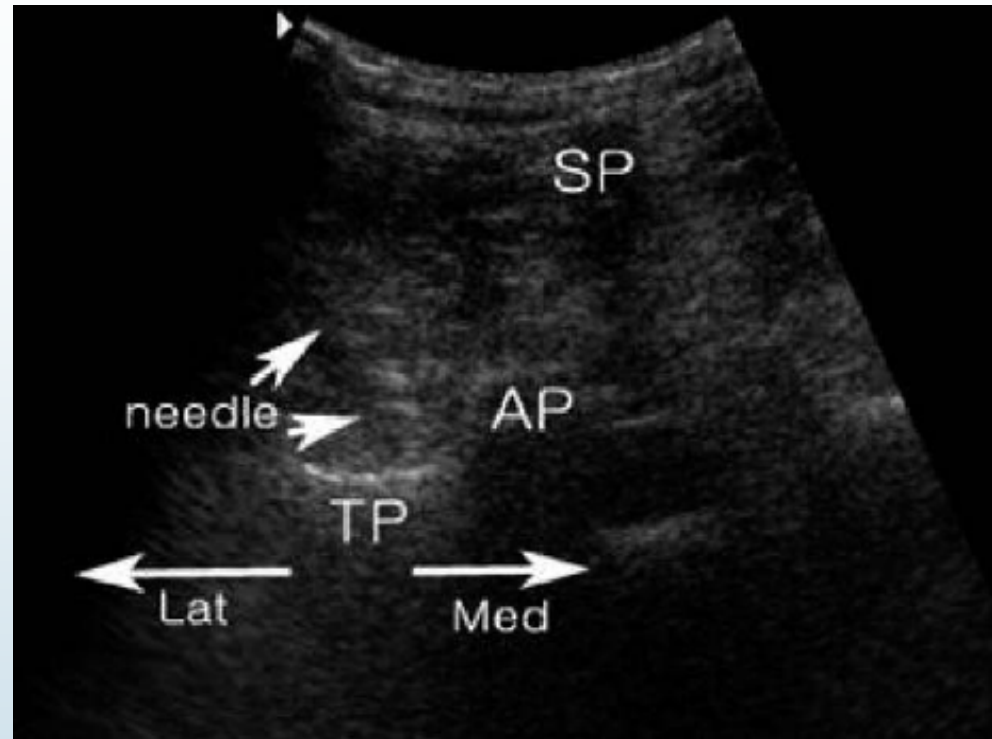
Indikationen zur Facettenblockade oder Facettendeneravierung

- **Pseudoradikulärer Schmerz in HWS, BWS, LWS**
- **Blockierung und Fehlbelastung der kleinen Wirbelgelenke**
- **Degenerative Veränderungen der Facettengelenke**
- **Addition zur periradikulären Therapie**

CT-gezielte Blockadebehandlung

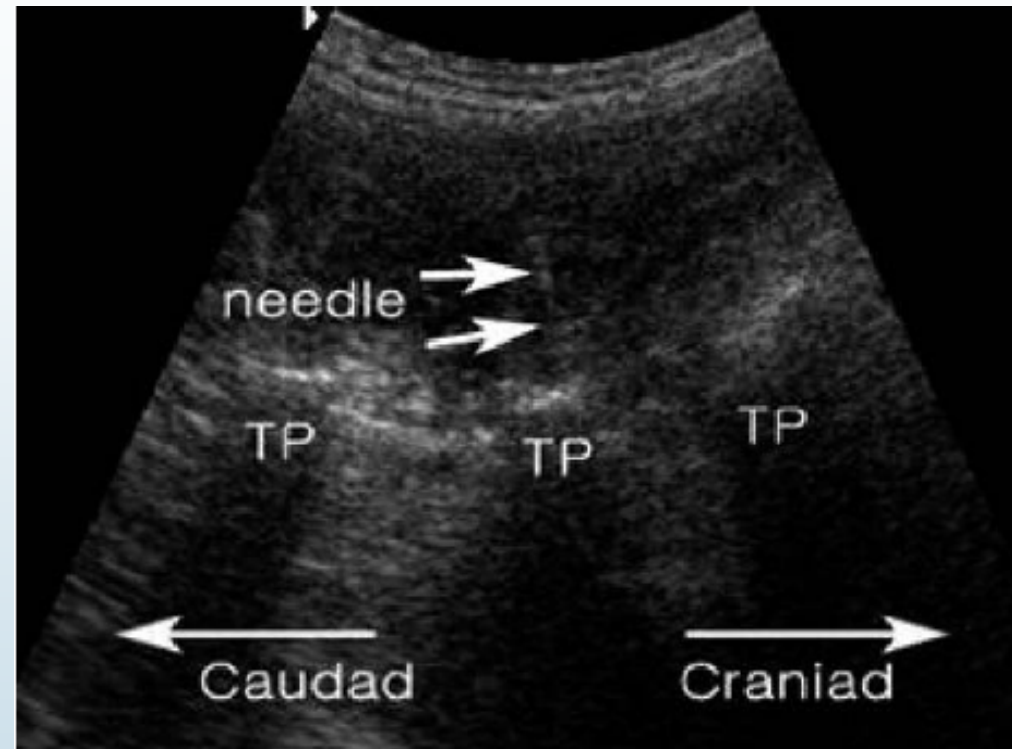


Facettengelenks-Blockade



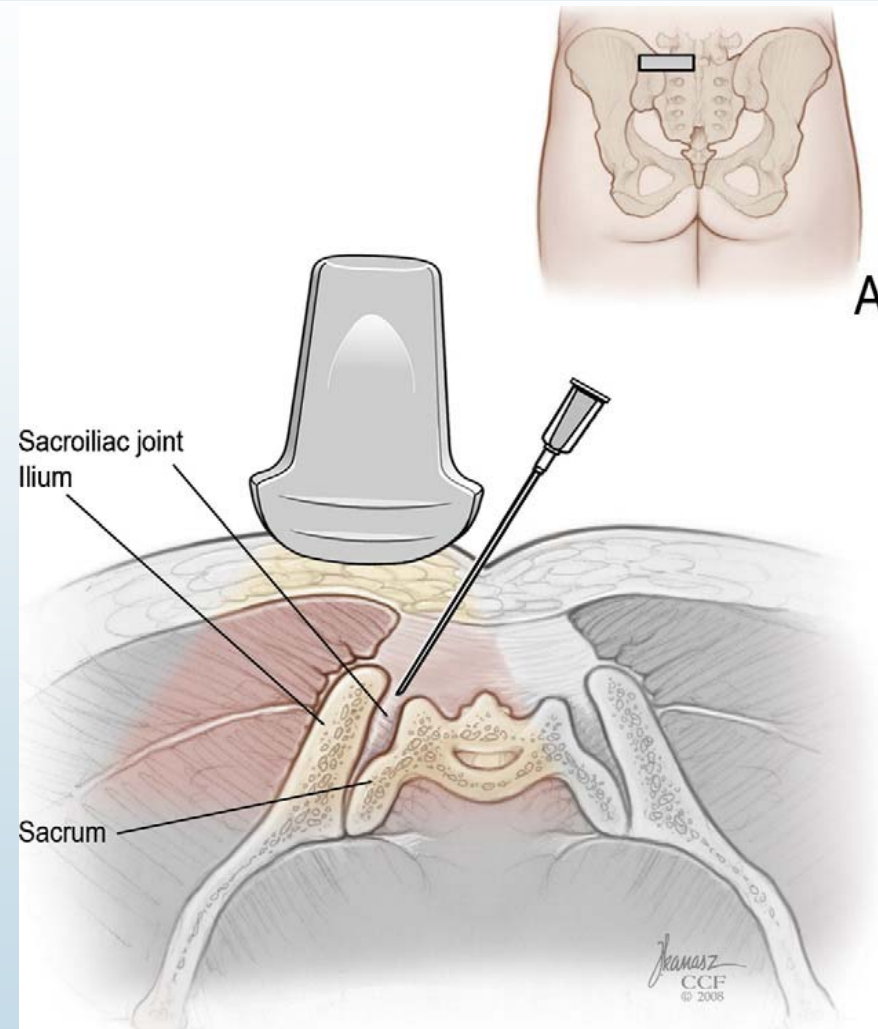
Ultrasonographic cross-axis view with the needle at the groove of the transverse process adjacent to the superior articular process. SP, spinous process; TP, transverse process; AP, articular process; Lat, lateral; Med, medial

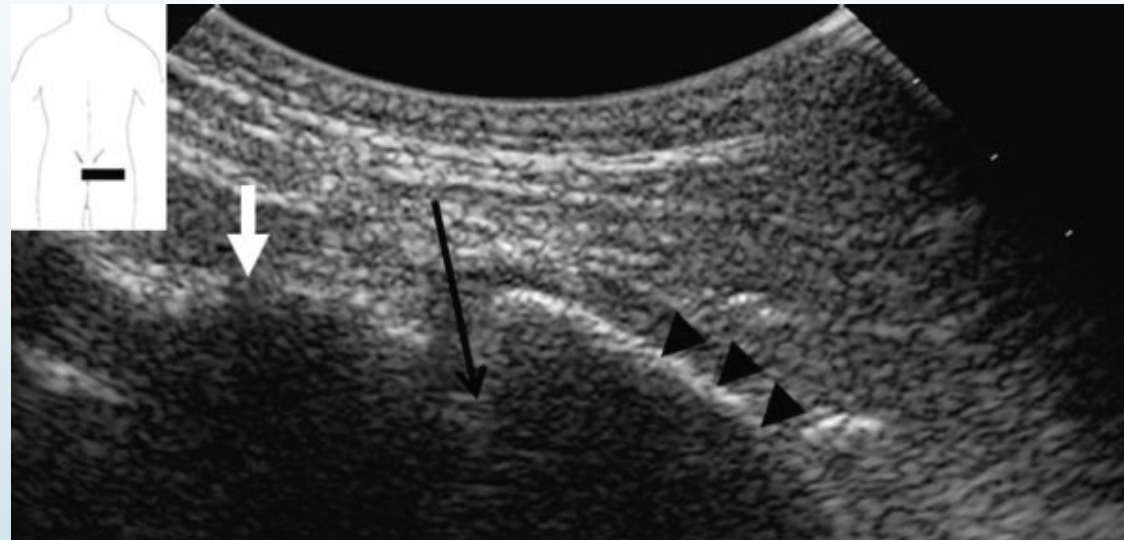
Shim JK, Moon JC, Yoon KB, Kim WO, Yoon DM. Ultrasound-Guided Lumbar Medial-Branch Block: A Clinical Study With Fluoroscopy Control . Regional Anesthesia and Pain Medicine 2006; Vol. 31 No. 5 September – October 2006



Ultrasonographic longitudinal paravertebral view with the needle at the cephalad margin of the transverse process. TP, transverse process.

Shim JK, Moon JC, Yoon KB, Kim WO, Yoon DM. Ultrasound-Guided Lumbar Medial-Branch Block: A Clinical Study With Fluoroscopy Control . Regional Anesthesia and Pain Medicine 2006; Vol. 31 No. 5 September – October 2006





A. KLAUSER, T. DE ZORDO, G. FEUCHTNER, P. SÖGNER, M. SCHIRMER, J. GRUBER, N. SEPP AND B. MORIGGL; Feasibility of Ultrasound-Guided Sacroiliac Joint Injection Considering Sonoanatomic Landmarks at Two Different Levels in Cadavers and Patients; 2008, American College of Rheumatology, Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research) Vol. 59, No. 11, November 15, 2008, 1618–1624

Table 2. Summary of Evidence Scores and Implications for Recommendation

Score	Description	Implication
1 A +	Effectiveness demonstrated in various RCTs of good quality. The benefits clearly outweigh risk and burdens	Positive recommendation
1 B +	One RCT or more RCTs with methodological weaknesses, demonstrate effectiveness. The benefits clearly outweigh risk and burdens	
2 B +	One or more RCTs with methodological weaknesses, demonstrate effectiveness. Benefits closely balanced with risk and burdens	
2 B ±	Multiple RCTs, with methodological weaknesses, yield contradictory results better or worse than the control treatment. Benefits closely balanced with risk and burdens, or uncertainty in the estimates of benefits, risk and burdens.	Considered, preferably study-related
2 C +	Effectiveness only demonstrated in observational studies. Given that there is no conclusive evidence of the effect, benefits closely balanced with risk and burdens	
0	There is no literature or there are case reports available, but these are insufficient to prove effectiveness and/or safety. These treatments should only be applied in relation to studies.	Only study-related
2 C -	Observational studies indicate no or too short-lived effectiveness. Given that there is no positive clinical effect, risk and burdens outweigh the benefit	Negative recommendation
2 B -	One or more RCTs with methodological weaknesses, or large observational studies that do not indicate any superiority to the control treatment. Given that there is no positive clinical effect, risk and burdens outweigh the benefit	

Sacroiliac joint pain		
Therapeutic intra-articular injections with corticosteroids and local anesthetic	1 B +	Recommended
RF treatment of rami dorsales and rami laterales	2 C +	To be considered
Pulsed RF treatment of rami dorsales and rami laterales	2 C +	To be considered
Cooled RF treatment of the rami laterales	2 B +	Recommended
Coccygodynia		
Local injections corticosteroids/local anesthetic	2 C +	To be considered
Intradiscal corticosteroid injections, ganglion impar block, RF ganglion impar, caudal block	0	Study related
Neurostimulation	0	Study related
Discogenic low back pain		
Intradiscal corticosteroid administration	2 B –	Negative recommendation
RF treatment of the discus intervertebralis	2 B ±	To be considered
Intradiscal electrothermal therapy	2 B ±	To be considered
Biacuplasty	0	Study related
Discrode	0	Study related
RF of the ramus communicans	2 B +	Recommended
Complex regional pain syndrome		
Intravenous regional block guanethidine	2 A –	Negative recommendation
Ganglion stellatum (stellate ganglion) block	2 B +	Recommended
Lumbar sympathetic block	2 B +	Recommended
Plexus brachialis block	2 C +	To be considered
Epidural infusion analgesia	2 C +	To be considered
Spinal cord stimulation	2 B +	Recommended in specialized centers
Peripheral nerve stimulation	2 C +	To be considered in specialized centers

Visceral pain due to pelvic tumors Neurolytic plexus hypogastricus block	2 C +	Recommended
Perineal pain due to pelvic tumors Intrathecal phenolization of lower sacral roots of cauda equina	0	Study related
Spinal pain due to vertebral compression fractures Vertebroplasty	2 B +	Recommended
Kyphoplasty	2 B +	Recommended
Chronic refractory angina pectoris Spinal cord stimulation	2 B +	Recommended in specialized centers
Ischemic pain in the extremities and Raynaud's phenomenon Ischemic vascular disease Sympathectomy	2 B ±	To be considered
Spinal cord stimulation	2 B ±	To be considered in specialized centers
Raynaud's phenomenon Sympathectomy	2 C +	To be considered
Pain in chronic pancreatitis RF nervus splanchnicus block	2 C +	To be considered
Spinal cord stimulation	2 C +	To be considered in specialized centers

Injection therapy for subacute and chronic benign low back pain

**Nelemans PJ, Bie RA de, Vet HCW de, Sturmans F
W W W**

Date of most recent update: 27 May 2001

Date of most recent substantive update: 12 July 1999

Nelemans PJ, Bie RA de, Vet HCW de, Sturmans F. Injection therapy for subacute and chronic benign low back pain (Cochrane Review).

Reviewers' conclusions: Convincing evidence is lacking on the effects of injection therapies for low back pain. There is a need for more, well designed explanatory trials in this field.

Stellenwert der intrathekalen Schmerztherapie – Konsensuspapier

R. Likar⁷, W. Ilias⁶, H. Kloimstein⁵, A. Kofler⁴, HG Kress³, J. Neuhold²,
MM Pinter¹ und MC Spendel⁷

1. Neurologisches Rehabilitationszentrum Rosenhügel, Wien, Österreich
2. Krankenhaus der Elisabethinen, Graz, Österreich
3. Abt. f. Anästhesie und Intensivmedizin B, Medizinische Universität Wien, Österreich
4. Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich
5. Allgemeines Krankenhaus Linz, Linz, Österreich
6. Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Wien, Österreich
7. Landeskrankenhaus, St. Veiter Straße 47, 9020 Klagenfurt, Österreich

Indikation für intrathekale Applikation

Consensus Statement

Wirkungen

Nebenwirkungen

Indikationen für intrathekale Therapie

- SCS
- Pumpen

Rückenschmerz
Arachnoiditis
Plexusläsion

Radikolopathien
Neuralgien
Periphere Ischämie
Angina pectoris
CRPS
Postzosterneuralgien
Phantomschmerz
Neuropathien

diffuser Tumorschmerz
Osteoporose
viszerale Schmerzen
Kopfschmerz
Neuropathischer Schmerz

Das Stufenschema der Schmerztherapie



Generelle Einschlusskriterien für die intrathekale Schmerztherapie

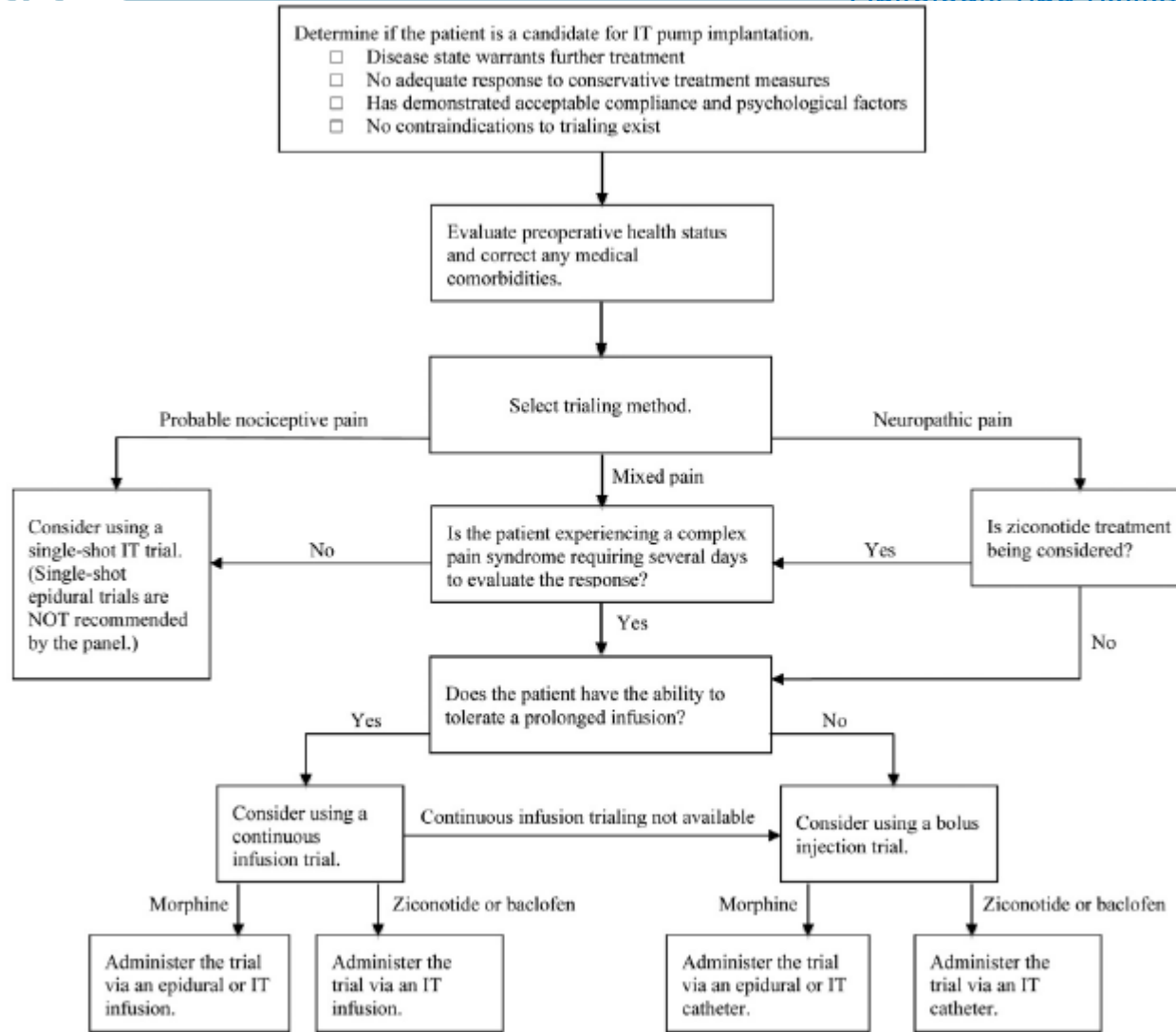
- **Therapieresistenz trotz ausgereizter medikamentöser Therapie**
- **Nebenwirkungen der oralen/systemischen medikamentösen Therapie nicht vertretbar**
- **Chirurgische Sanierung der Schmerzursache ist nicht möglich**
- **Multimorbidität ?**
- **Schlechte Lebensqualität: dazu gehören Schmerz, Angst, gastrointestinale Probleme, Müdigkeit, Bewegungseinschränkungen, Depression, die durch die Therapie verbesserbar ist**
- **hohe medikamentöse Therapiekosten**

Vorbereitung auf die Wirksamkeitsprüfung:

- **Schmerzanamnese, bisherige Medikation**
- **Funktionsbeurteilung (subjektiv und objektiv)**
- **Psychologische/psychiatrische Evaluierung**
- **Lokalbefund am geplanten Insertionsort (WS, Abdomen, eventl. Röntgen, CT/MRI)**
- **Ausschluss von Kontraindikationen (Infektion, Gerinnung etc.)**

Schmerzpumpenplan

- **Neurologische, neurophysiologische, neurochirurgische und radiologische Abklärung**
- **Psychiatrische, psychologische und soziökonomische Evaluierung**
- **Multiinterdisziplinäre Entscheidung für spinale Testphase**
- **Durchführung einer einfach blinden Testphase (Single-shot **bzw. kontinuierlich mit intrathekalen Katheter und Port**). In Ausnahmefällen placebokontrollierte Testphase.**



Trialing algorithm. IT, intrathecal

Timothy R. Deer, Joshua Prager et al; Polyanalgesic Consensus Conference—2012: Recommendations on Trialing for Intrathecal (Intraspinal) Drug Delivery: Report of an Interdisciplinary Expert Panel; Neuromodulation 2012

Description of Trialing Parameters and Outcomes for Ziconotide Trials.

Authors and year	Trialing Study design	Trial type	Trial ziconotide dose	Implantation/follow-up Initial ziconotide dose	Follow-up ziconotide doses	Adverse events	Efficacy
Okano et al, 2008; and Shah and Akbik, 2009 (18,20)	Prospective, single-center study of 11 patients; 73% of patients completed a successful trial; $\geq 50\%$ reduction in pretrials pain was defined as a successful trial	IT bolus	1.2, 2.4, and 5 μg	NA	NA	Urinary retention and motor weakness were experienced with the 5- μg dose, hallucination was experienced with one of the lower doses	88% patients continued to experience pain relief at 6 months after ziconotide was added to the IT pump
Rosenblum, 2008 (19)	Prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled study of six patients with severe chronic pain; proportions of patients who completed a successful trial were 25% (0 μg), 17% (2 μg), 50% (4 μg), and 67% (8 μg); $>30\%$ or $>50\%$ reduction in VAS rated successful trial	IT bolus	0, 2, 4, and 8 μg	NA*	NA*	Nausea, vomiting, ataxia all occurred with the 8- μg dose; nausea also occurred with the 4- μg dose	NA
Grigsby and McGlothlen, 2008 (17)	Prospective, single-center ongoing study of 42 patients with chronic pain; 67% of patients completed a successful trial and received or were scheduled to receive continuous ziconotide infusion at the time of reporting; $\geq 50\%$ reduction from baseline in VAS score was defined as a successful trial	IT bolus	1 μg and up to two additional injections of 3 and 5 μg if a $\geq 50\%$ pain reduction was not achieved	1 μg *	1.2 $\mu\text{g}/\text{d}$ *	Well tolerated by most patients; nausea and vomiting were experienced with the 1- and 3- μg doses; one patient discontinued continuous ziconotide infusion because of cognitive changes	27%, 42%, 71%, and 40% of patients who experienced effectiveness with the trial or who were satisfied with the trial continued to experience pain relief after 2 weeks, 1 month, 3 months, and 6 months, respectively
Baumgartl, 2006 (16)	Retrospective study of four patients; 75% patients had NPS score reductions of approximately 2 out of 10 points to 5 of 10 points	IT bolus	5, 40, and 50 μg	NA*	Progressive doses of 0.6 to 7.2 $\mu\text{g}/\text{d}$ *	Dysphoria was experienced with the 5- μg dose; nausea and positional dizziness were experienced with the 50- μg dose	One patient had a 5-point reduction in pain after a 50- μg bolus dose but not with continuous infusion; one patient had no reduction in pain after 40- and 50- μg bolus doses or with continuous infusion; one patient had a 25% reduction in pain after her bolus dose and with continuous infusion

Timothy R. Deer, Joshua Prager et al; Polyanalgesic Consensus Conference—2012: Recommendations on Trialing for Intrathecal (Intraspinal) Drug Delivery: Report of an Interdisciplinary Expert Panel; Neuromodulation 2012

Description of Trialing Parameters and Outcomes for Ziconotide Trials.

Ting et al, 2008 (22)	Retrospective study of seven patients with chronic malignant or nonmalignant pain; 71% of patients completed a successful trial, 43% of whom were implanted with an IT pump; ≥ 3 -point reduction from baseline in Pain Now score or a >50% improvement in self-reported pain was defined as a successful trial	Continuous IT infusion	Initial dose, 1.2 or 2.4 $\mu\text{g}/\text{d}$; maximum dose, 2.5 or 5.6 $\mu\text{g}/\text{d}$, respectively	NA	NA	Post-dural puncture headache, catheter dislodgement, deep vein thrombosis	NA
Ver Donck et al, 2008 (21)	Prospective open-label study of 71 patients with severe chronic pain; 61% of patients implanted after trialing; VAS, CPRS, and CGI scales were used to assess a successful trial	Continuous IT infusion for a period of 3 or 4 weeks, which was later reduced to 1 or 2 weeks	Initial dose, 2.4 $\mu\text{g}/\text{d}$; subsequent doses, 3.4–4.1 $\mu\text{g}/\text{d}$	NA	NA	Nausea, dizziness, asthenia, vertigo, headache, leg weakness, meningitis, device failure, CSF leakage, lumbar puncture headache, catheter-related complications	Continuous IT trialing of ziconotide may be sufficient for the assessment of patient response
Wermeling and Berger, 2006 (23)	Case report of a 54-year-old man with severe peripheral neuropathy; VAS scale and patient-reported results on the Pain Relief scale were used to assess a successful trial	Continuous IT infusion	0.3–100 ng/kg/h	20 ng/kg/h	5–12 ng/kg/h	Confusion, double vision, memory impairment, sedation, slurred speech, altered sense of smell, feeling of an out-of-body experience, anxiety, personality change, tiredness	Pain relief was assessed as significant by the patient at 2 months
Wermeling et al, 2003 (24)	Open-label study of 22 patients with chronic pain; VAS and CPRS scales were used to assess a successful trial	Limited-duration IT infusion for 1 hour	1, 5, 7.5, or 10 μg	NA*	NA*	Primarily mild to moderate in severity; severe myasthenia, dizziness, and headache were reported with the use of the 10- μg dose	NA
Wermeling and Berger, 2006 (23)	Case series of two 47-year-old women with severe pain; both patients experienced success with the trial; VAS and CPRS scales were used to assess a successful trial	Limited-duration epidural infusion for 1 hour	5 or 10 μg	NA*	NA*	Mild headache, somnolence, light-headedness, itchiness, nausea, hypotension	NA

*Some patients may have received continuous IT ziconotide therapy via externalized infusion pump.

CGI, Clinical Global Impression; CPRS, Categorical Pain Relief Scale; CSF, cerebrospinal fluid; IT, intrathecal; NA, not available; NPS, numeric pain scale; VAS, visual analog scale.

Timothy R. Deer, Joshua Prager et al; Polyanalgesic Consensus Conference—2012: Recommendations on Trialing for Intrathecal (Intraspinal) Drug Delivery: Report of an Interdisciplinary Expert Panel; Neuromodulation 2012

Psychological Aspects of Trialing Checklist.

- Behavioral expectations during trialing
- Realistic expectations of the procedure and outcome of the trial, as well as of IT efficacy
- Credible and consistent response to trial medication infusion as assessed by improvement in VAS score
- Minimal requests for discomfort-related pain medications during the trial procedure
- Stable mental status
- Minimal negative symptoms (i.e., depression, anxiety)
- Minimally altered mental status (i.e., confusion, cognitive impairment, psychosis)
- Minimal or absent anger and victimization
- Adequate stress management and coping skills
- Minimal conflict with the implanting physician and cooperative with staff in the surgery center
- Adequate social support present and involved with the trial

IT, intrathecal; VAS, visual analog scale.

Psychological Comorbidities in Chronic Pain.

- Mood disorders (i.e., depression with possible suicidal ideation)
- Anxiety disorders (i.e., anxiety, panic, OCD, phobias)
- Anger and hostility (i.e., dangerousness)
- Psychosis or dissociation
- Eating disorders (i.e., uncontrolled anorexia or bulimia)
- Substance dependence disorders (i.e., medication abuse, alcohol or street drug use)
- Cognitive impairment (i.e., medication-related loss of brain function, pain, mental disorders, underlying brain disease)
- Sleep cycle disturbances (i.e., poor sleep because of a primary sleep disorder)
- Personality disorders (i.e., inability to function because of excessive emotionality, avoidance, mistrust of others, unusual habits, and lifestyle)
- Factitious disorders (i.e., unconscious feigning of illness) or malingering (i.e., conscious feigning of illness)

OCD, obsessive compulsive disorder.

Parameter für die Testung

Individuell	Subjektiv	Objektiv
Patient	Schmerztagebuch	Rescuebedarf
Schmerzsyndrom	VAS	Funktions-Scores
Besserung des primären Zielparameters	VAS	Physikalische Befunde
	Fragebögen (SF36, McGill)	

Spinale Agentien im präklinischen und menschlichen Schmerzmodell

Medikamentenklasse	Akut	Gewebsverletzung	Nervenverletzung	Human Aktivität*
AGONISTEN				
Opioid μ	+	+	0/+	+
δ	+	+	0/+	+
Alpha ₂ Adrenergikum	+	+	+	+
Adenosin (A1)	+	+	+	+
GABA A	+/-	+	+	+
Benzodiazepin	-	+	+	+
GABA B	+/-	+	+	+
ANTAGONISTEN				
Glutamat, NMDA	0	+	+	+
VDCC-N-Typ	0	+	+	+
INHIBITOREN				
Cyclooxygenase	0	+	0	+
AChase (mus)	+	+	+	+

Akut: thermische Aktivität; TF: Gewebsverletzung: Formalintestphase 2; Nervenverletzung: Chung: chirurgisches neuropathisches Modell, welches taktile Allodynie hervorruft (Yaksh, 1987; Yaksh, 1997b; Yaksh and Malmberg, 1999; Millan, 2002). * Substanzen, die intrathekal oder epidural bei Menschen verabreicht wurden

The Polyanalgesic Initiative

Hassenbusch S. J. et al, JPSM 27(6) : 540-563 (2004)

Ziel der Polyanalgesic Consensus Konferenz 2004

- **Literatur Review vom Oktober 1999 bis Juli 2003**
- **Update des Medikamentenauswahlalgorithmus von 2000**
- **Vorschlag für Leitlinien für die Verabreichung der optimalen Konzentration der Medikamentendosierung**
- **Entwicklung eines Consensus, der Evidence unterstützt ist, für die IT Medikamentenverabreichung**
- **klare Leitlinien für die Verwendung von IT Medikamenten**

Algorithmen für intrathekale Medikamentenkombination

Linie 1

Morphin ↔ Hydromorphon

Neuropathischer Schmerz

**Linie 2
und
3**

Morphin (oder Hydromorphon) + Bupivacain
Morphin (oder Hydromorphon) + Clonidin

3

Morphin (oder Hydromorphon) + Bupivacain + Clonidin

Linie 4

Fentanyl, Sufentanyl, Midazolam, Baclofen

Z
I
C
O
N
O
T
I
D

Nur für spezielle Patienten

pre- oder klin. Daten
begrenzt

Neostigmin, Adenosin, Ketorolac

insuffizient

Ropivacain, Meperidin, Gabapentin, Buprenorphin, Octreotid, etc.

Polyanalgetischer Algorithmus für intrathekale Therapien

Line #1	(a) Morphin	↔	(b) Hydromorphon	↔	(c) Ziconotid
Line #2	(d) Fentanyl	↔	(e) Morphin/Hydromorphon + Ziconotid	↔	(f) Morphin/Hydromorphon + Bupivacain/Clonidin
Line #3	(d) Clonidin	↔	(h) Morphin/Hydromorphon/Fentanyl Bupivacain + /Clonidin + Ziconotid		
Line #4	(i) Sufentanil	↔	(j) Sufentanil + Bupivacain + /Clonidin + Ziconotid		
Line #5	(k) Ropivacain, Buprenorphin, Midazolam, Meperidin, Ketorolac				
Line #6	Experimental Drugs		Gabapentin, Octreotid, Conpeptide, Neostigmin, Adenosin, XEN2174, AM336, XEN, ZGX160		

Deer T, Krames ES, Hassenbusch SJ et al. Polyanalgesic Consensus Conference 2007: Recommendations for the management of Pain by Intrathecal (Intraspinal) Drug Delivery: Report of an Interdisciplinary Expert Panel. Neuromodulation 2007; 10(4):300-328

Pharmakodynamik von Opioiden

	Morphin	Hydromorphon	Oxycodon
Proteinbindung (%)	30-40	20	38-46
Lipidlöslichkeit	1.07	1.47	1.7
Metabolismus	Leber	Leber	Leber
Ausscheidung	Niere	Niere	Niere
Active Metaboliten	M3, M6	OH-3-glucur (dihydromorph)?	Oxymorphon? Noroxycodon?
Immunsuppression	+	-	-
Geschlecht	F > M	?	-
Alter ↑	Dosis ↓	Dosis ↓?	Dosis ↓

Lipidlöslichkeit, Start-Dosis, Wirkpotenz

	Lipidlöslichkeit	Start-Dosis	Wirkpotenz
Morphin	1,42	0,5 – 1,0 mg	1
Hydromorphon	11,36	0,2 mg	5
Meperidine	38,8	2,0 mg	
Methadon	116		
Fentanyl	813	50 µg	100
Sufentanil	1.778	25 µg	1.000
Buprenorphin	10.000	150 µg	25-50

Hydromorphon – Pharmakodynamik

	Wirkeintritt	Wirkdauer
intravenös	< 5 min	3-4 h
subkutan	5-10 min	3-4 h
intrathekal	ca. 20 min (22,5 ± 6 min)	ca. 10 h (9,8 ± 5,5 h)

Schlussfolgerung

- **Hydromorphon ist 5 x potenter als Morphin. Morphin ist ungefähr 10 x weniger lipidlöslich als Hydromorphon, daher ist die Absorption von subkutanem Compartment in die systemische Zirkulation langsamer und reduziert die Bioverfügbarkeit von Morphin.**

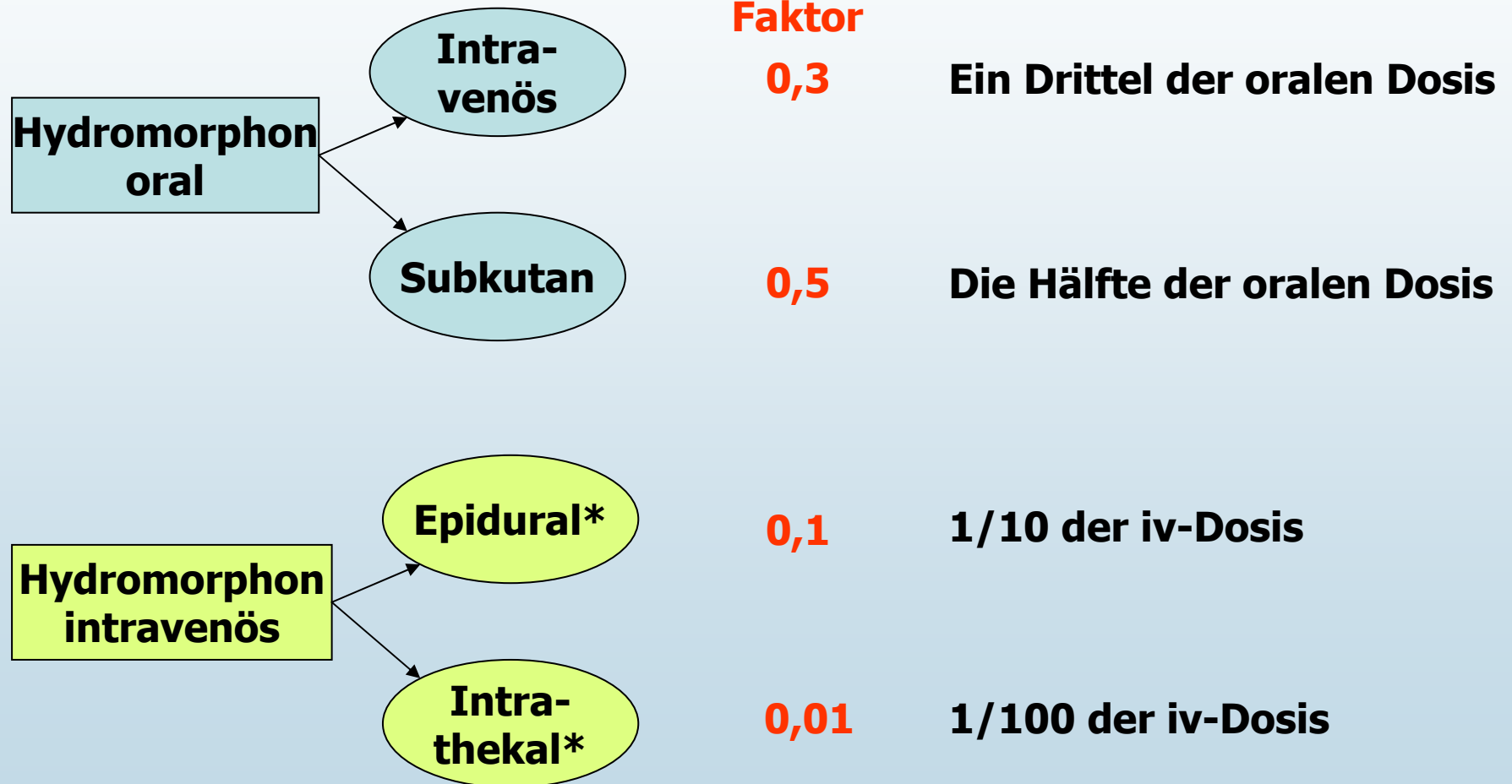
Moulin DE, Kreeft JH, Murray-Parsons N, Bouquillon AI. Comparison of continous subcutaneous and intravenous hydromorphone infusions for management of cancer pain. The Lancet 1991; 337(23):465-468

- **Hydromorphon ist first-line-Therapie. Es wirkt vorwiegend auf die μ -Rezeptoren, weniger auf die Delta- und Kappa-Rezeptoren. Hydromorphon ist mehr lipidlöslich, hat weniger Metaboliten als Morphin und daher eine schmalere supraspinale Verteilung, welche die Ursache für die geringen Nebenwirkungen ist.**
- **Hydromorphon erhält die Stabilität bis 95%, auch nach vier Monaten der intrathekalen Verabreichung. Intrathekal werden 20% der Morphindosis benötigt.**
- **Intrathekales Hydromorphon verursacht weniger Nebenwirkungen als Morphin hinsichtlich Übelkeit, Erbrechen, Juckreiz, Sedierung.**
- **Die maximale Konzentration von Hydromorphon beträgt 10 mg/ml und maximal 4 mg pro Tag.**

Deer T, Krames ES, Hassenbusch SJ, Burton A, Caraway D. et al. Polyanalgesic Consensus Conference 2007: Recommendations for the Management of Pain by Intrathecal (Intraspinal) Drug Delivery: Report of an Interdisciplinary Expert Panel. Neuromodulation: Technology at the neural interface 2007; 10(4):300-328

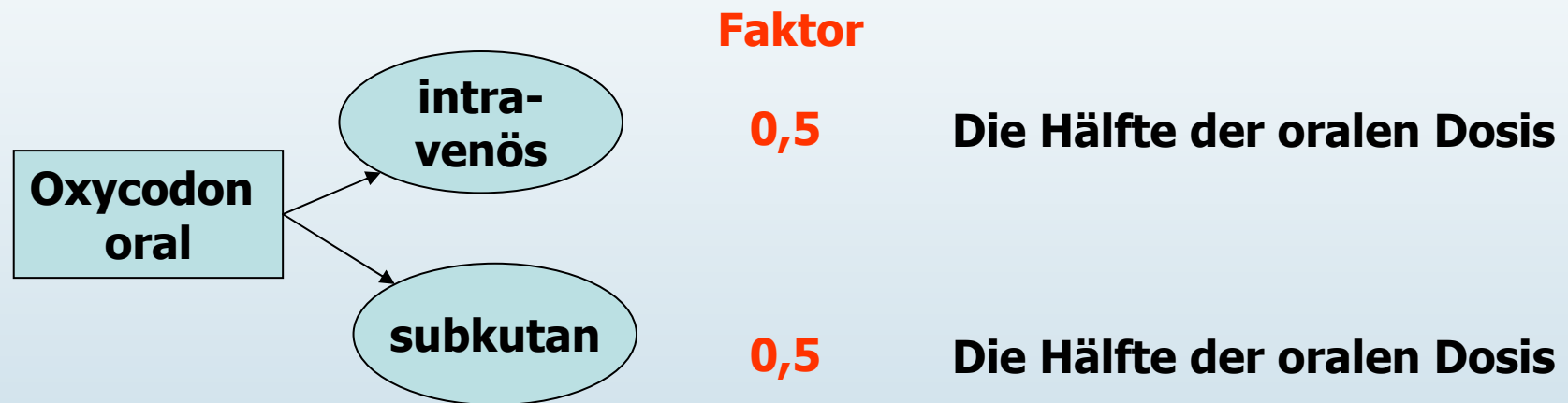
Johansen MJ, Satterfield WC, Baze WB et al. Continuous intrathecal infusion of hydromorphone: safety in the sheep model and clinical implications. Pain Med 2004; 5:14-25

Dosisumstellung



* Besondere Indikationsstellung, Dosierung muss unter besonders vorsichtiger Titration erfolgen

Dosisumstellung



Dosisverhältnis aufgrund der Bioverfügbarkeit:

Oxycodon oral : OxyNorm Injektionslösung

2 : 1

Äquianalgetische Dosen

Table 1. Equianalgesic Dosing Chart ¹⁵		
Opioid	Equianalgesic Dose (mg)	
	Oral	Parenteral
Morphine	30	10
Hydromorphone	7.5	1.5
Fentanyl		0.1
Oxycodone	20	10
Methadone	20 (acute) 2–4 (chronic)	10 (acute) 2–4 (chronic)
Meperidine	300 (not recommended)	75
Codeine	200	120
Propoxyphene		130–200

Konzentration und Dosierung intrathekaler Medikamente

Drug	Maximum Konzentration	Maximum Dosierung/Tag
Morphin	20 mg/ml	15 mg
Hydromorphon	10 mg/ml	4 mg
Fentanyl	2 mg/ml	Kein oberes Limit
Sufentanil	50 µg/ml (not available for compounding)	Kein oberes Limit
Bupivacain	40 mg/ml	30 mg
Clonidin	2 mg/ml	1.0 mg
Ziconotid	100 µg/ml	19.2 µg (Elan Empfehlung)

Deer T, Krames ES, Hassenbusch SJ et al. Polyanalgesic Consensus Conference 2007: Recommendations for the management of Pain by Intrathecal (Intraspinal) Drug Delivery: Report of an Interdisciplinary Expert Panel. Neuromodulation 2007; 10(4):300-328

Literature update on IT drugs (1999-2003) Linie 4 andere Medikamente

- **Baclofen: durch Spastizität verursachter Schmerz**
- **Midazolam:**
 - aufgrund der Tiertoizität kontraindiziert
 - analgetischer Effekt bei kurzzeitiger Anwendung postoperativ
- **Ziconotide (SNX-111)**
 - Effektivität im Tiermodell bei neuropathischem Schmerz
 - auch bei Menschen bei neuropathischem Schmerz, weitere Studien werden durchgeführt
- **Neostigmin:**
 - keine Evidenz für Neurotoxizität
 - begrenzte Daten bei Menschen für die analgetische Effektivität
 - Nebenwirkungen: Übelkeit, Erbrechen, Schwäche

Intrathekale Analgesie

- **Ziconotid**
 - **N – type VSCC (voltage sensitive calcium –channel) antagonist**
 - **dosisabhängige antihyperalgetische Wirkung**
 - **lineare spinale Pharmakokinetik**
 - **Wirkung reversibel und Fehlen der Organtoxizität**
 - **Tolerabilität wird verbessert mit langsamer Titration**
 - **Keine kumulative Toxizität bei langer Anwendung**
 - **KEINE Toleranz, KEINE Abhängigkeit**
 - **Synergetische Wirkung mit Morphin (KEINE Cross Toleranz)**
 - **Clonidin hat additive Analgesie (Baclofen ?)**

Indikation	Chronisch unbehandelbarer Schmerz
Analgesie	N-Typ Calcium Kanal Antagonist
Dosis	<2,4µg/Tag (<0,1µg/h), Titration bis zu einem Maximum von 21,6µg/Tag (0,9µg/h)
Art der Verabreichung	Kontinuierliche intrathekale Infusion
Pharmakokinetisches Profil in Liquor (Mittelwerte von 23 Patienten, welche 1 Std. intrathekale Infusion mit 1, 5, 7,5 oder 10µg)	Zeit bis zur Spitzenkonzentration: ca. 2 Std. Verteilungsvolumen: 0,155L Clearance: 0,0228 L/h (0,38 ml/min) Eliminationshalbwertszeit: 4,6 Std.
Behandlungsbezogene Nebenwirkungen	Die häufigsten sind Schwindel, Übelkeit, Verwirrtheit

Intrathekale Ziconotid – Titrationsstudie bei stärksten chronischen Schmerzen

Die Patienten wurden randomisiert, Ziconotid-Gruppe oder Placebo-Gruppe

Die intrathekale Infusion wurde gestartet mit 0,1 µg/h, die Dosis wurde in Schritten von 0,05 bis 0,1 µg/h über drei Wochen gesteigert.

Ziconotid mittlere Dosis am Ende 0,29 µg/h (6,96 µg/Tag)

Die mittlere Schmerzintensität war VAS 80.7 mm, die mittlere Schmerzdauer 14 – 15 Jahre, hauptsächlich litten die Patienten unter neuropathischen Schmerzen und failed back surgery.

90% wurden bereits mit intrathekalem Morphin behandelt, 99% hatten orale Opioide, 40% SCS, 67% Wirbelsäulenoperationen.

Die meisten Patienten hatten psychologische Interventionen.

Rauck RL et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of intrathecal ziconotide in adults with severe chronic pain; J Pain Symptom Manage, 2006; 31(5): 393-406

**Die häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen während der
Behandlungsdauer (Inzidenz mehr als 10% in jeder Behandlungsgruppe)**

Nebenwirkung	Patienten in % Ziconitid (n = 112)	Patienten in % Placebo (n = 108)
Alle Nebenwirkungen	104 (92,9)	89 (82,4)
Schwindel	53 (47,3)	14 (13,0)
Übelkeit	46 (41,1)	33 (30,6)
Körperliche Schwäche	25 (22,3)	13 (12,0)
Schläfrigkeit	25 (22,3)	16 (14,8)
Durchfall	21 (18,8)	18 (16,7)
Verwirrtheit	20 (17,9)	5 (4,6)
Ataxie	18 (16,1)	2 (1,9)
Kopfschmerzen	17 (15,2)	13 (12,0)
Erbrechen	17 (15,2)	14 (13,0)
Abnormer Gang	17 (15,2)	2 (1,9)
Beeinträchtigung der Denkleistung	13 (11,6)	1 (0,9)
Schmerzen	12 (10,7)	8 (7,4)
CK Anstieg	12 (10,7)	4 (3,7)
Juckreiz	9 (8,0)	11 (10,2)
Schlaflosigkeit	7 (6,3)	13 (12,0)

Zeit des Auftretens der ersten Nebenwirkungen (nur Ziconotid – behandelte Patienten)

Nebenwirkung	Inzidenz (%)	Tagesmittelwert	Durchschnittsdosis/h
Abnormer Gang (inkl. Ataxie)	34 (30,4)	4,5 (0-24)	0,20 (0,1-4,0)
Abnormes Sehen (inkl. Sehschwäche)	11 (9,8)	8,0 (0-30)	0,20 (0,1-0,6)
Aphasie bzw. Sprachstörung	19 (17,0)	16,0 (4-24)	0,30 (0,1-0,6)
Körperliche Schwäche (inkl. Myasthenie)	27 (24,1)	3,0 (0-30)	0,15 (0,1-0,6)
Verwirrtheit	20 (17,9)	9,5 (0-24)	0,28 (0,1-0,6)
Schwindel	53 (47,3)	3,0 (0-24)	0,15 (0,1-0,6)
Kognitive Beeinträchtigung oder Amnesie	16 (14,3)	7,5 (2-29)	0,16 (0,1-0,6)
Übelkeit (inkl. Erbrechen)	53 (47,3)	4,0 (0,32)	0,13 (0,1-0,4)
Nystagmus	9 (8,0)	8,0 (4-16)	0,16 (0,1-0,7)
Somnolenz	25 (22,3)	4,0 (0-24)	0,11 (0,1-0,5)
Abnormes Denken (inkl. Denkschwierigkeiten)	8 (7,1)	4,0 (0-18)	0,12 (0,1-0,5)
Harnretention	10 (8,9)	7,5 (1-24)	0,15 (0,0-0,6)

Rauck RL et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of intrathecal ziconotide in adults with severe chronic pain; J Pain Symptom Manage, 2006; 31(5): 393-406

Die signifikante Verbesserung des VAS – Scores von der Aufnahme bis zur 3. Woche:

Ziconotid	14,7%
Placebo	7,2%

Eintritt der Wirksamkeit in der Ziconotid -Gruppe innerhalb einer Woche

**23,7% Reduktion von Opioiden
in der Ziconotid Gruppe verglichen zu
17,3% Reduktion in der Placebo – Gruppe.**

Rauck RL et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of intrathecal ziconotide in adults with severe chronic pain; J Pain Symptom Manage, 2006; 31(5): 393-406

Mischbarkeit von Prialt (Shields et al. 2005 und 2007)

Mischung	PRIALT	
	90%	80%
Ziconotid (25 µg/mL) & Morphin (35 mg/mL)	8 Tage	15 Tage
Ziconotid (25 µg/mL) & Hydromorphon (35 mg/mL)	19 Tage	40 Tage
Ziconotid (25 µg/mL) & Bupivacain (5 mg/mL)	22 Tage	45 Tage
Ziconotid (25 µg/mL) & Baclofenlösung (1,5 mg/mL)	12 Tage	29 Tage
Ziconotid (25 µg/mL) & Baclofenpulver (2,0 mg/mL)	20 Tage	41 Tage
Ziconotid (25 µg/mL) & Clonidin (2 mg/mL)	>60 Tage	>60 Tage

US-Konsensus 2007

	Empfohlene maximale Dosierung	Empfohlene maximale Konzentration
i.th. Morphin	15 mg/Tag	20 mg/mL
i.th. Hydromorphon	4 mg/Tag	10 mg/mL
i.th. Fentanyl	Kein oberes Limit	2 mg/mL
i.th. Sufentanil	Kein oberes Limit	50 µg/mL
i.th. Bupivacain	30 mg/Tag	40 mg/mL
i.th. Clonidin	1 mg/Tag	2 mg/mL
i.th. Ziconotid	USA: 19,2 µg/Tag Europa: 21,6 µg/Tag	100 µg/ml

US-Konsensus 2007

Titrationsempfehlung:

- **Niedrige Startdosis: 0,5 µg/Tag**
- **Dosissteigerung um maximal 0,5 µg/Tag**
- **Intervall zwischen Dosissteigerungen: 1 Woche**

Empfehlung: Dosierschema Ziconotid

Dosierschritte	Empfohlene Dosiserhöhung pro Woche [$\mu\text{g}/\text{w}$]	Empfohlene Tagesdosis [$\mu\text{g}/\text{d}$]
1. Woche	Initialdosis	1,2-2,4
2. Woche	0,6	1,8-3,0
3. Woche	0,6	2,4-3,6
4. Woche	0,6	3-4,2
5. Woche	0,6	3,6-4,8
6. Woche	0,6	4,2-5,4
.....
		Max. empf. Tagesdosis 21,6

23-jährige Patientin, Kompressionsfraktur Th4

Konstanter, bandförmiger, stechender Schmerz thorakal, einschließender heftiger Schmerz in die Hüfte/Leiste ausstrahlend.

Die Patientin wurde 14 Jahren nach dem Trauma vorgestellt mit einer Therapie mit Oxycodon 300-400 mg täglich. Es wurde ein intrathekaler Versuch mit Hydromorphon bis 1100 µg/d durchgeführt. Die Patientin berichtet über eine partielle Schmerzlinderung im Bereich des Levels der Läsion, aber nicht unterhalb des Levels.

Der Patientin wurde eine intrathekale Pumpe mit Hydromorphon 500 µg/Tag implantiert. Die beste Schmerzlinderung wurde mit Hydromorphon 8,5 mg/Tag in der Kombination mit 400 µg Baclofen erzielt. Es konnte in dieser Zeit keine zufrieden stellende Schmerzlinderung unterhalb des Levels der Läsion erreicht werden.

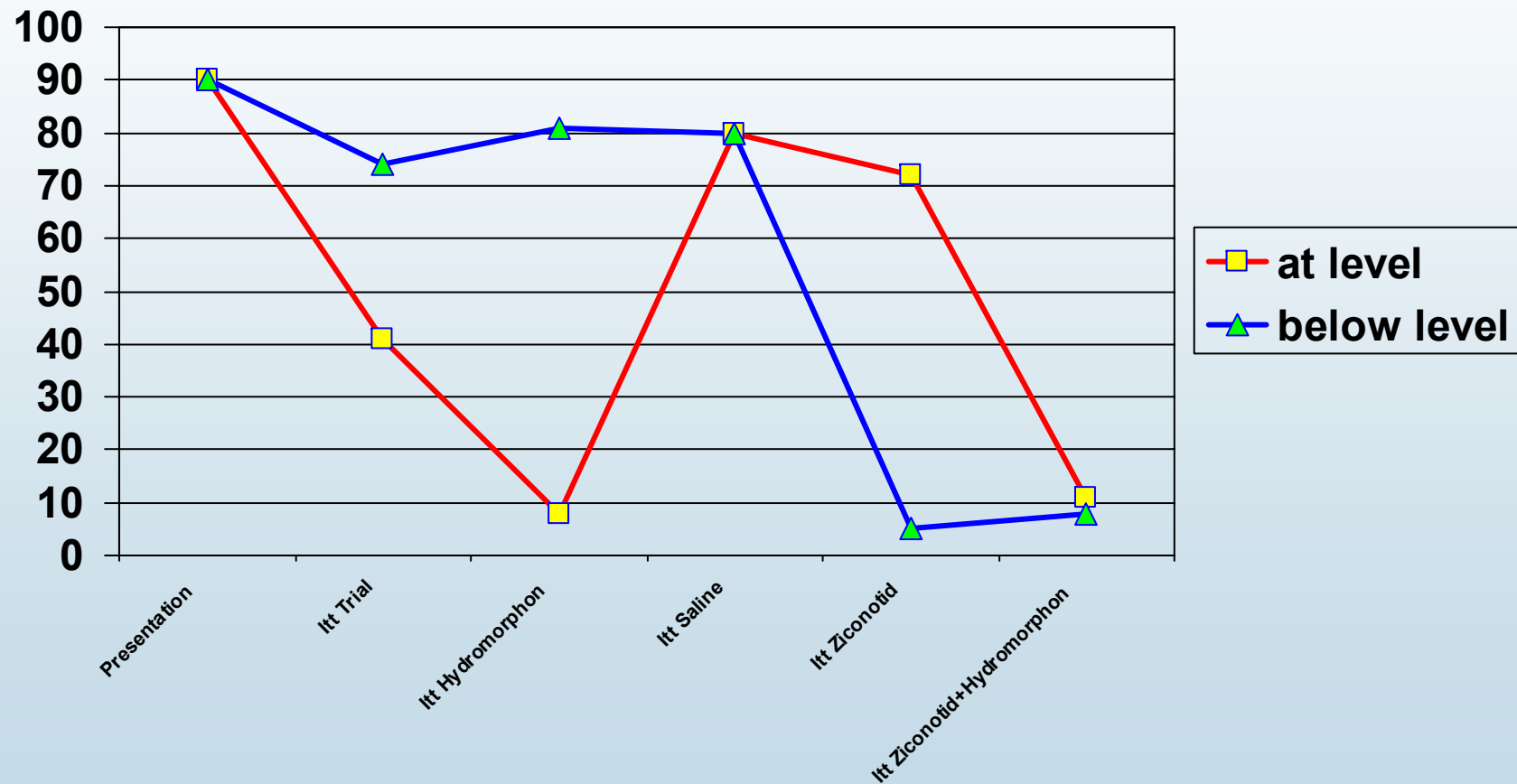
Saulino M. Successful reduction of neuropathic pain associated with spinal cord injury via of a combination of intrathecal hydromorphone and ziconotide: a case report. Spinal Cord 2007; 07:1-4

**Die Patientin wurde auf Ziconotid 2,4 µg/Tag ausgetestet.
Patientin hat eine gute Schmerzlinderung – im Endeffekt mit
11 µg/Tag Ziconotid und 1,2 mg Hydromorphon täglich.**

Schlussfolgerung:

**Mit der Kombination Hydromorphon und Ziconotid konnte bei
der Patientin mit traumatischer Rückenmarksläsion eine gute
Schmerzlinderung erzielt werden.**

Saulino M. Successful reduction of neuropathic pain associated with spinal cord injury via of a combination of intrathecal hydromorphone and ziconotide: a case report. Spinal Cord 2007; 07:1-4



Saulino M. Successful reduction of neuropathic pain associated with spinal cord injury via of a combination of intrathecal hydromorphone and ziconotide: a case report. Spinal Cord 2007; 07:1-4

13-jähriges Mädchen, CRPS Typ 1 – brennender, einschließender, stechender Schmerz; Schmerzskala VAS 5

Allodynie untere Extremität/Fuß

Therapie:

Epiduralkatheter mit Bupivacain und Fentanyl; mit Physiotherapie konnte eine gute Besserung erzielt werden.

10 Monate später neue Verletzung: Verletzung des Sprunggelenks beim Mountainbiken.

Die Patientin entwickelt eine massive Allodynie vom Fuß bis zur Hüfte. Es wurde eine SCS Sonde ohne Erfolg implantiert.

Intrathekaler Katheter für Single Shot Bupivacain Injektionen. Es wurde dann Ziconotid beigefügt (6 µg/Tag).

Stanton-Hicks M, Kapural L. An Effective Treatment of Severe Complex Regional Pain Syndrome Type I in a Child Using High Doses of Intrathecal Ziconotide. Letters. Journal of Pain and Symptom Management 2006; 32(6):509-511

Zwei Monate später 24 µg/Tag Ziconotid. Die Patientin konnte wieder gehen, fast kompletter Rückgang der Allodynie und Hyperalgesie.

Zusammenfassung:

Diese Beobachtung lässt vermuten, dass Ziconotid eine effektive Therapie bei CRPS Typ I im Kindesalter.

Stanton-Hicks M, Kapural L. An Effective Treatment of Severe Complex Regional Pain Syndrome Type I in a Child Using High Doses of Intrathecal Ziconotide. Letters. Journal of Pain and Symptom Management 2006; 32(6):509-511



CRPS – angegriffener Fuß vor und nach der Titration von intrathekalem Ziconotid

Stanton-Hicks M, Kapural L. An Effective Treatment of Severe Complex Regional Pain Syndrome Type I in a Child Using High Doses of Intrathecal Ziconotide. Letters. Journal of Pain and Symptom Management 2006; 32(6):509-511

Table 3. Case Reports of IT Ziconotide Monotherapy in Patients With Neuropathic Pain

Reference	Patient Background	Efficacy Results	Safety Results
Brose et al. ³⁶	<ul style="list-style-type: none"> – 43-year-old man; 23-year history of intractable brachial plexus avulsion pain – Pre-ziconotide VASPI score, 85 mm – Starting ziconotide dose, 0.3 ng/kg per hour 	<ul style="list-style-type: none"> – IT ziconotide monotherapy resulted in dose-dependent pain relief – On Day 8 of ziconotide therapy, the patient was pain free at a dose of 2 ng/kg per hour 	<ul style="list-style-type: none"> – Dizziness, blurred vision, and nystagmus resolved with ziconotide dose reduction
Leong et al. ³⁷	<ul style="list-style-type: none"> – 40-year-old man with idiopathic peripheral neuropathy affecting both feet – Intraspinal opioids weaned because of severe edema; ziconotide therapy initiated at 2.4 mcg/day 	<ul style="list-style-type: none"> – In comparison with earlier treatment modalities, the patient experienced increased analgesia and increased energy – At last assessment, the patient had been treated with ziconotide for >9 months 	<ul style="list-style-type: none"> – Word-finding difficulty, sleeplessness, dry mouth, mild agitation, nystagmus; all AEs resolved with ziconotide dose reduction
Penn and Paice ³⁸	<ul style="list-style-type: none"> – 45-year-old man with a history of low back pain radiating bilaterally to his feet – Neuropathic pain worsened and LE edema was noted with IT opioid therapy – Initial ziconotide dose, 4.8 mcg/day 	<ul style="list-style-type: none"> – Pain score quickly improved from 10 to 3 – The patient continued on ziconotide for 24 days, despite persistent AEs 	<ul style="list-style-type: none"> – Orthostatic hypotension, nausea, lightheadedness, and nystagmus; these AEs were tolerated or resolved with ziconotide dose reduction – Ziconotide therapy was discontinued because of unresponsiveness, abnormal lab values, erratic behavior, and abnormal EEG readings – The patient was hospitalized, treated, and discharged after 3 days
Staats et al. ³⁹	<ul style="list-style-type: none"> – 48-year-old man with intractable neuropathic pain of undetermined etiology – Pre-ziconotide VASPI score, 80 mm – Unable to walk unassisted – Enrolled in a short-term ziconotide trial (initial dose, not available); continued on ziconotide in a long-term trial (initial dose, 3.6 mcg/day) 	<ul style="list-style-type: none"> – Initial ziconotide dose in long-term trial was 3.6 mcg/day and was gradually decreased to minimize AEs (ziconotide dose, 1.2 mcg/day from Month 27 on) – For 43 months of ziconotide therapy, the patient's VASPI score was generally stable (20–30 mm) – Patient was able to walk unassisted 	<ul style="list-style-type: none"> – AEs during short-term trial: orthostatic hypotension, dizziness, diplopia, and memory impairment – AE during long-term trial: occasional, mild short-term memory loss
Ver Donck et al. ⁴⁰	<ul style="list-style-type: none"> – 55-year-old man with a history of lower back and leg pain of mixed neuropathic and nociceptive origin – IT morphine was weaned because of AEs and tolerance; patient entered a short-term ziconotide trial (initial dose, 2.4 mcg/day) and a subsequent open-label, long-term study (maintenance dose, 14.4 mcg/day) 	<ul style="list-style-type: none"> – After ~2 years of ziconotide therapy, the patient had a VASPI score of 0 mm – Dose was decreased to lowest effective dose (6.72 mcg/day) and maintained – Patient discontinued all antidepressants and other pain medications – Patient's mental status improved 	<ul style="list-style-type: none"> – Ketonuria, elevated liver enzymes, nervousness, abnormal gait, and impaired verbal expression occurred after fast titration (ziconotide dose, 14.4 mcg/day); all AEs resolved with treatment and ziconotide dose reduction to 9.6 mcg/day

Wermeling and Berger ⁴¹	<ul style="list-style-type: none"> - 54-year-old man with painful HIV-associated neuropathy - Initial ziconotide dose, 0.3 ng/kg per hour 	<ul style="list-style-type: none"> - The patient noted that significant pain relief continued for up to 24 hours after turning off the pump when he felt symptoms of impending toxicity 	<ul style="list-style-type: none"> - After 6 days, the patient temporarily discontinued ziconotide therapy for 24 hours because of AEs of confusion, double vision, memory impairment, sedation, and slurred speech - Ziconotide was eventually discontinued when the patient developed meningitis; the patient may have been disconnecting and reconnecting the IT catheter from the external infusion pump, which may have led to the development of meningitis
Fisher and Lokey ⁴²	<ul style="list-style-type: none"> - 16-year-old boy with CRPS - Multiple oral drugs and a lumbar block provided insufficient analgesia - Pre-ziconotide VASPI score, 70–100 mm - Initial ziconotide dose, 5 mcg/day 	<ul style="list-style-type: none"> - Over the course of 1 year, ziconotide was titrated to 7.5 mcg/day - At Month 7, his gait was normal and his activity level increased - Late in Year 3 he reported complete pain cessation - Patient receives a maintenance dose of 2.8 mcg/day 	<ul style="list-style-type: none"> - At Day 5, ziconotide was discontinued (dose, 6 mcg/day) because of urinary retention which later resolved; ziconotide was reinitiated 1 week later - At Month 6, the patient became depressed; symptoms improved with venlafaxine treatment

IT, intrathecal; VASPI, Visual Analog Scale of Pain Intensity; AE, adverse event; LE, lower extremity; EEG, electroencephalogram; HIV, human immunodeficiency virus; CRPS, complex regional pain syndrome.

Table 4. Case Reports of IT Ziconotide Combination Therapy in Patients with Neuropathic Pain

Reference	Patient Background	Efficacy Results	Safety Results
Saulino ⁴³	<ul style="list-style-type: none"> – 23-year-old woman with neuropathic pain associated with SCI – 2 neuropathic pain syndromes: 1 at the level of the SCI, 1 below the level of the SCI – Pre-IT therapy VASPI score, 89 mm 	<ul style="list-style-type: none"> – Ziconotide (11 mcg/day) plus hydromorphone (1.32 mg/day) therapy resulted in good control of at-level pain (VASPI score, 12 mm) and below-level pain (VASPI score, 8 mm), which has been maintained for 15 months 	<ul style="list-style-type: none"> – AE: increase in the frequency of intermittent catheterization at initiation of ziconotide therapy
Stanton-Hicks and Kapural ⁴⁴	<ul style="list-style-type: none"> – 13-year-old girl diagnosed with CRPS type I with sympathetically maintained pain in her right LE – VAS score was 80 mm on a regimen of IT bupivacaine and sufentanil – Nonambulatory – Severe allodynia and hyperalgesia – Coldness, swelling, and dry scaling skin on right LE 	<ul style="list-style-type: none"> – After slow titration (during ~3 months) of ziconotide to a dose of 24 mcg/day (and continued therapy with IT bupivacaine and sufentanil), the patient had a VAS score of 40 mm and was ambulating – Little/no allodynia and hyperalgesia noted – Appearance of right LE returned to almost normal 	<ul style="list-style-type: none"> – No reported AEs
Madaris ⁴⁵	<ul style="list-style-type: none"> – 67-year-old man with radiculopathy and arachnoiditis – Pre-ziconotide pain scores ranged from 5 to 10 – IT morphine (5.0 mg/day) and clonidine (253 mcg/day) resulted in granuloma formation 	<ul style="list-style-type: none"> – The patient started IT ziconotide (0.5 mcg/day) along with IT morphine (0.5 mg/day) – After 6 months of ziconotide and morphine therapy, the patient reported a pain score of 4 (ziconotide dose, 4.5 mcg/day; morphine dose, 1.5 mg/day) 	<ul style="list-style-type: none"> – No reported AEs

IT, intrathecal; SCI, spinal cord injury; VASPI, Visual Analog Scale of Pain Intensity; AE, adverse event; CRPS, complex regional pain syndrome; LE, lower extremity; VAS, Visual Analog Scale.

Rauck R.L., Wallace M. S., Burton A. W., Kapural L., North J. M. Intrathecal Ziconotide for Neuropathic Pain: A Review Pain Practice, Volume 9, Issue 5, 2009 327-337

**Die häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen während der
Behandlungsdauer (Inzidenz mehr als 10% in jeder Behandlungsgruppe)**

Nebenwirkung	Patienten in % Ziconitid (n = 112)	Patienten in % Placebo (n = 108)
Alle Nebenwirkungen	104 (92,9)	89 (82,4)
Schwindel	53 (47,3)	14 (13,0)
Übelkeit	46 (41,1)	33 (30,6)
Körperliche Schwäche	25 (22,3)	13 (12,0)
Schläfrigkeit	25 (22,3)	16 (14,8)
Durchfall	21 (18,8)	18 (16,7)
Verwirrtheit	20 (17,9)	5 (4,6)
Ataxie	18 (16,1)	2 (1,9)
Kopfschmerzen	17 (15,2)	13 (12,0)
Erbrechen	17 (15,2)	14 (13,0)
Abnormer Gang	17 (15,2)	2 (1,9)
Beeinträchtigung der Denkleistung	13 (11,6)	1 (0,9)
Schmerzen	12 (10,7)	8 (7,4)
CK Anstieg	12 (10,7)	4 (3,7)
Juckreiz	9 (8,0)	11 (10,2)
Schlaflosigkeit	7 (6,3)	13 (12,0)

Zeit des Auftretens der ersten Nebenwirkungen (nur Ziconotid – behandelte Patienten)

Nebenwirkung	Inzidenz (%)	Tagesmittelwert	Durchschnittsdosis/h
Abnormer Gang (inkl. Ataxie)	34 (30,4)	4,5 (0-24)	0,20 (0,1-4,0)
Abnormes Sehen (inkl. Sehschwäche)	11 (9,8)	8,0 (0-30)	0,20 (0,1-0,6)
Aphasie bzw. Sprachstörung	19 (17,0)	16,0 (4-24)	0,30 (0,1-0,6)
Körperliche Schwäche (inkl. Myasthenie)	27 (24,1)	3,0 (0-30)	0,15 (0,1-0,6)
Verwirrtheit	20 (17,9)	9,5 (0-24)	0,28 (0,1-0,6)
Schwindel	53 (47,3)	3,0 (0-24)	0,15 (0,1-0,6)
Kognitive Beeinträchtigung oder Amnesie	16 (14,3)	7,5 (2-29)	0,16 (0,1-0,6)
Übelkeit (inkl. Erbrechen)	53 (47,3)	4,0 (0,32)	0,13 (0,1-0,4)
Nystagmus	9 (8,0)	8,0 (4-16)	0,16 (0,1-0,7)
Somnolenz	25 (22,3)	4,0 (0-24)	0,11 (0,1-0,5)
Abnormes Denken (inkl. Denkschwierigkeiten)	8 (7,1)	4,0 (0-18)	0,12 (0,1-0,5)
Harnretention	10 (8,9)	7,5 (1-24)	0,15 (0,0-0,6)

Rauck RL et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of intrathecal ziconotide in adults with severe chronic pain; J Pain Symptom Manage, 2006; 31(5): 393-406

Diese Fälle verdächtigen einen kausale Zusammenhang zwischen Ziconotid und Suizid, Suizidalität bei symptomfreien Patienten mit einer Anamnese der Depression. Deswegen ist eine psychiatrische Evaluierung unvermeidbar vor der und während der Ziconotid-Behandlung.

(EU keine Restriktion – US nicht zugelassen bei Psychosen)

Christoph Maier, Hans-Helmut Gockel; Increased risk of suicide under intrathecal ziconotide treatment? – A warning; Pain 152 (2011) 235-237

Zusammenfassung Ziconotid

- **effektiv bei opioidresistenten Schmerzen**
- **sicher im „outpatient“ Einsatz**
- **bleibende Effektivität**
- **minimale Nebenwirkungen durch Medikamenten – Interaktionen**
- **neurologische Nebenwirkungen**
- **keine Toleranz**
- **keine Entzugssymptomatik**
- **keine Atemdepression**
- **keine hormonelle Beeinflussung**
- **Missbrauch Potential extrem gering**
- **kein Opioid - Stigma**

Rauck RL et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of intrathecal ziconotide in adults with severe chronic pain; J Pain Symptom Manage, 2006; 31(5): 393-406

Erdine S, De Andrés J; Drug delivery Systems; Pain Practice; 2006; 6(1)

Thompson JC: Treatment challenges and complications with ziconotide monotherapy in established pump patients. Pain Physician; 2006; 9(2):147-52

Prommer EE; Ziconotide: can we use it in palliative care? An J Hosp Palliat Care; 2005; 22(5):369-74

Wechseln von intrathekalen Medikamenten zu Ziconotid

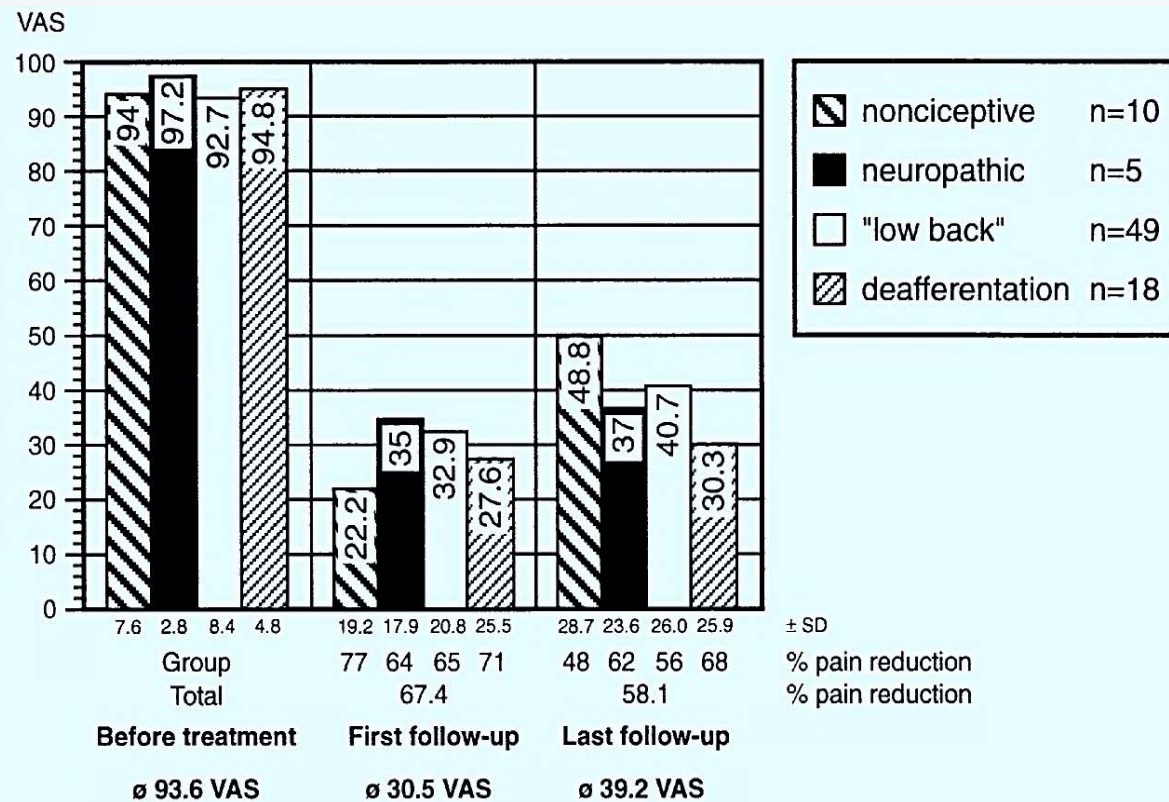
- Die Pat. sollten unbedingt gewarnt werden von intrathekalen Therapien bevor sie durch Ziconotid ersetzt werden.
- Der Pat. sollte in einem stabilen Zustand sein.
- Clonidin kann stufenweise um ein Zehntel reduziert werden, alle 10 Tage ist dies ohne große Nebenwirkungen möglich.
- Das Weaning von spinalen Opioiden kann in einem Zeitraum von 1 bis 2 Wochen erfolgen bei Ersetzen der intrathekalen Opioiden mit oralen Opioiden oder transdermale System.
- Der Wechsel zu Ziconotid sollte stationär erfolgen oder unter enger Kontrolle als ambulanter Patient.

Kress H. G., Simpson K. H., Marchettini P., Donck A. V., Varrassi G. Intrathecal Therapy: What Has Changed With the Introduction of Ziconotide Pain Pactorice, Volume 9, Issue 5, 2009 338-347

Lipidlöslichkeit, Start-Dosis, Wirkpotenz

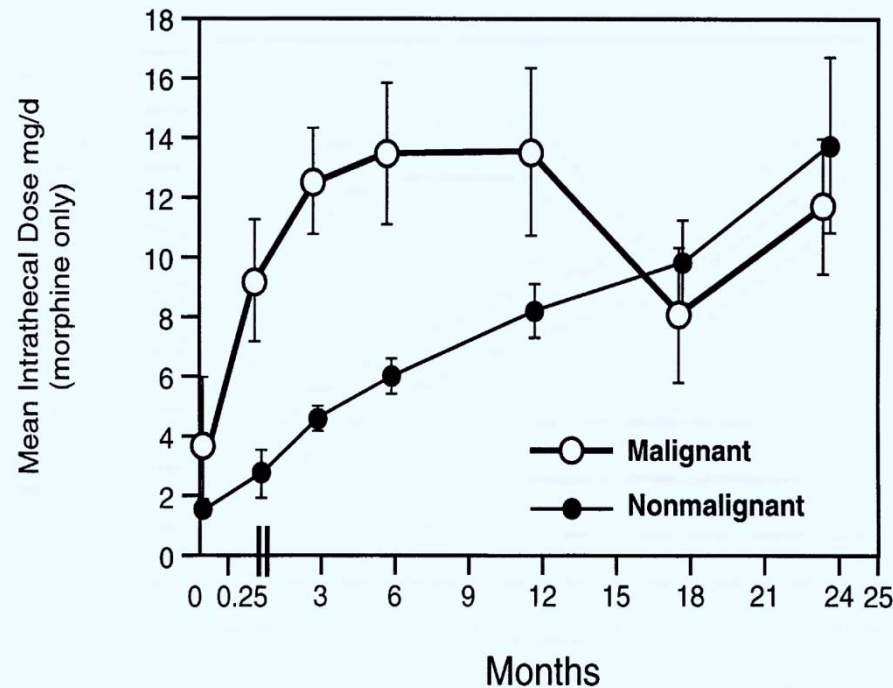
	Lipidlöslichkeit	Start-Dosis	Wirkpotenz
Morphin	1,42	0,5 – 1,0 mg	1
Hydromorphon	11,36	0,2 mg	5
Meperidine	38,8	2,0 mg	
Methadon	116		
Fentanyl	813	50 µg	100
Sufentanil	1.778	25 µg	1.000
Buprenorphin	10.000	150 µg	25-50

Intrathekale Analgesie über implantierte Pumpe Therapieverlauf



Winkelmüller M, Winkelmüller W. Long-term effects of continuous intrathecal opioid treatment in chronic pain of nonmalignant etiology. J Neurosurg. 1996 Sept; 85(3):458-67

Morphin-Dosissteigerung: Tumor - /Nicht-Tumor-Schmerz



	Initial	Discharge	3 mo.	6 mo.	12 mo.	18 mo.	24 mo.
Malignant	93	83	74	38	21	10	7
Nonmalignant	166	131	157	137	108	72	47

Paice JA, Penn RD, Shott S. Intraspinal morphine for chronic pain: a retrospective, multicenter study. J Pain Symptom Manage. 1996 11(2):71-80

Study	Study Characteristics	Methodological Quality Scoring	Participants	Pain Relief		Results	
				≤ 12 mos.	> 12 mos.	Short-term relief ≤ 12 months	Long-term relief > 12 months
Winkelmüller & Winkelmüller 1996 (71)	O	53	120	74%	74%	P	P
Roberts et al 2001 (72)	O	50	88	82%	82%	P	P
Deer et al 2002 (73)	O	53	109	NA	NA	NA	NA
Thimineur et al 2004 (74)	O	60	38 – pump 31 – non-pump	NA	NA	N	N
Shaladi et al 2007 (75)	O	55	24	100%	100%	P	P

O = observational, P = positive, N = negative, NA = not applicable

Patel V. B., Manchikanti L., Singh V., Schultz D. M., Hayek S. M., Smith H. S. Systematic Review of Intrathecal Infusion, Systems for Long-Term Management of Chronic, Non-Cancer Pain Physician 2009; 12:345-360 . ISSN 1533-3159

Schlussfolgerung:

- **Intrathekale Infusion für die Behandlung von chron. intrathekalen Schmerz bewirkt positives Langzeit-Outcome und spielt eine Rolle im fortgeschrittenen Stadium von refraktären Schmerzen.**
- **Review Level 2/3 oder Level 3 Evidenz für intrathekale Infusionen zur Langzeitschmerzlinderung bei chronischen Nichttumorschmerzen.**

Patel V. B., Manchikanti L., Singh V., Schultz D. M., Hayek S. M., Smith H. S. Systematic Review of Intrathecal Infusion, Systems for Long-Term Management of Chronic, Non-Cancer Pain Physician 2009; 12:345-360 . ISSN 1533-3159

Kress H. G., Simpson K. H., Marchettini P., Donck A. V., Varrassi G. Intrathecal Therapy: What Has Changed With the Introduction of Ziconotide Pain Pactice, Volume 9, Issue 5, 2009 338-347

Intrathekale Analgesie

- **Intrathekale Infusion 1,2 – 8, 3 mg /h (30 –200 mg/d)**
- **Paradoxer Schmerz, Hyperalgesie oder Allodynie**
 - **Symptome verschwinden bei Dosisreduktion**
- **Neuropathische Schmerzen 1/3 höhere Opioiddosen als Nozizeptor – Schmerz**
 - **Beinödeme (3Pat) Wechsel Morphin > Sufentanil**

Hassenbusch SJ, Stanton-Hicks M, Covington EC, Walsh JG, Guthrey DS. Long-term intraspinal Infusions of opioids in the treatment of neuropathic pain. J Pain Symptom Manage. 1995 Oct; 10(7):527-43.

Intrathekale Analgesie

- **Nebenwirkungen**
 - **Übelkeit, Erbrechen 25,2%**
 - **Pruritus 13,3%**
 - **Ödeme 11,7%**
 - **Schwitzen 7,2%**
 - **Müdigkeit 7,2%**
 - **Gewichtszunahme 5,4%**
 - **Libidoverlust 4,9 %**

Paice JA, Penn RD, Shott S. Intraspinal morphine for chronic pain: a retrospective, multicenter study. J Pain Symptom Manage. 1996 11(2):71-80

Supanz S, Likar R, Liebmann PM, Wintersteiger R, Sittl R, Sadjak A. On the role of the kidneys in the pathogenesis of edema formation during permanent morphine application/an experimental study in rats. Arzneimittelforschung. 2004;54(5):259-64

Intrathekale Analgesie

- **Intraspinale Opioide**
 - **80 % hypogonadotropischer Hypogonadismus**
 - **20 % Wachstumshormondefizit**
 - **20 % zentraler Hypocorticismus**
 - **50 % hyporeniner Hypoaldosterinismus**
- **Keine Korrelation zwischen hormoneller Störung und Dauer der Opioidtherapie**
- **Wenn Defizit : Androgene, Östrogene, Corticosteroide und eventuell Wachstumshormon substituieren**

Abs R, Verhelst J, Maeyaert J, Van Buyten JP, Opsomer F, Adriaensen H, Verlooy J, Van Havenbergh T, Smet M, Van Acker K. Endocrine consequences of long-term intrathecal administration of opioids. J Clin Endocrinol Metab. 2000 Jun; 85(6):2215-22.

Table 5. Common* AEs Associated with IT Ziconotide Therapy

Ziconotide ²³⁻²⁵	Ziconotide ²³⁻²⁵
<ul style="list-style-type: none"> • Abnormal gait • Asthenia • Ataxia • Confusion • Constipation • Diarrhea • Dizziness • Fever 	<ul style="list-style-type: none"> • Headache • Nausea • Nystagmus • Pain • Postural hypotension • Somnolence • Urinary retention • Vomiting

* Occuring in $\geq 15\%$ of patients in any study.
AEs, adverse events; IT, intrathecal.

Table 6. Common* AEs Associated with IT Morphine Therapy

Morphine ⁵⁹	Morphine ⁵⁹
<ul style="list-style-type: none"> • Constipation • Depression • Disturbance of libido • Disturbance of micturition • Dizziness • Dry mouth • Edema • Fatigue • Hallucinations 	<ul style="list-style-type: none"> • Insomnia • Loss of appetite • Myoclonic jerk/spasm • Nausea • Nightmare • Provocation of asthma • Pruritus • Sweating

* Occuring in $\geq 15\%$ of patients.
AEs, adverse events; IT, intrathecal.

Rauck R.L., Wallace M. S., Burton A. W., Kapural L., North J. M. Intrathecal Ziconotide for Neuropathic Pain: A Review Pain Practice, Volume 9, Issue 5, 2009 327-337

Die Rationale für die Auswahl von Medikamentendosis und Konzentration

- **systemische Studien sind schwer durchführbar**
- **im Allgemeinen**
 - **die tägliche Dosis ist verantwortlich für Effekt und Nebenwirkungen**
 - **Konzentration im Liquorflüssigkeit ist verantwortlich für die Neural-Toxizität**
- **Empfehlungen für maximale IT Dosen und Konzentrationen passierend auf „high flow- and low concentration“ Strategie**

	Dosierung (mg/d)	Konzentration (mg/ml)
Morphin	15	30
Hydromorphon	10	30
Bupivacain	30	38
Clonidin	1	2

Regulierung betreffend der Zusammensetzung von IT Medikamenten

- **Lokale Pharmaziegesellschaft, Standards für die Anwendung**
 - Sterilität, Kontrolle auf bakterielle Endotoxine
 - chemische und physikalische Stabilität
- **Vermeidung von**
 - Konservierungsmittel
 - Antioxidant
 - Löslichkeit verstärkt
 - **Buffer (Acetat Buffer sind nicht kompatibel mit dem SynchroMed System)**
- **Kontrolle**
 - pH gewöhnlich zwischen 4-8 (**niedriger pH kann Sicherheit der Pumpenkomponenten vermindern**)
 - Isotonizität mit Liquorflüssigkeit

Minimale Evidenzerfordernis für die Verwendung von IT Analgetika

- präklinische Daten

E = essential;

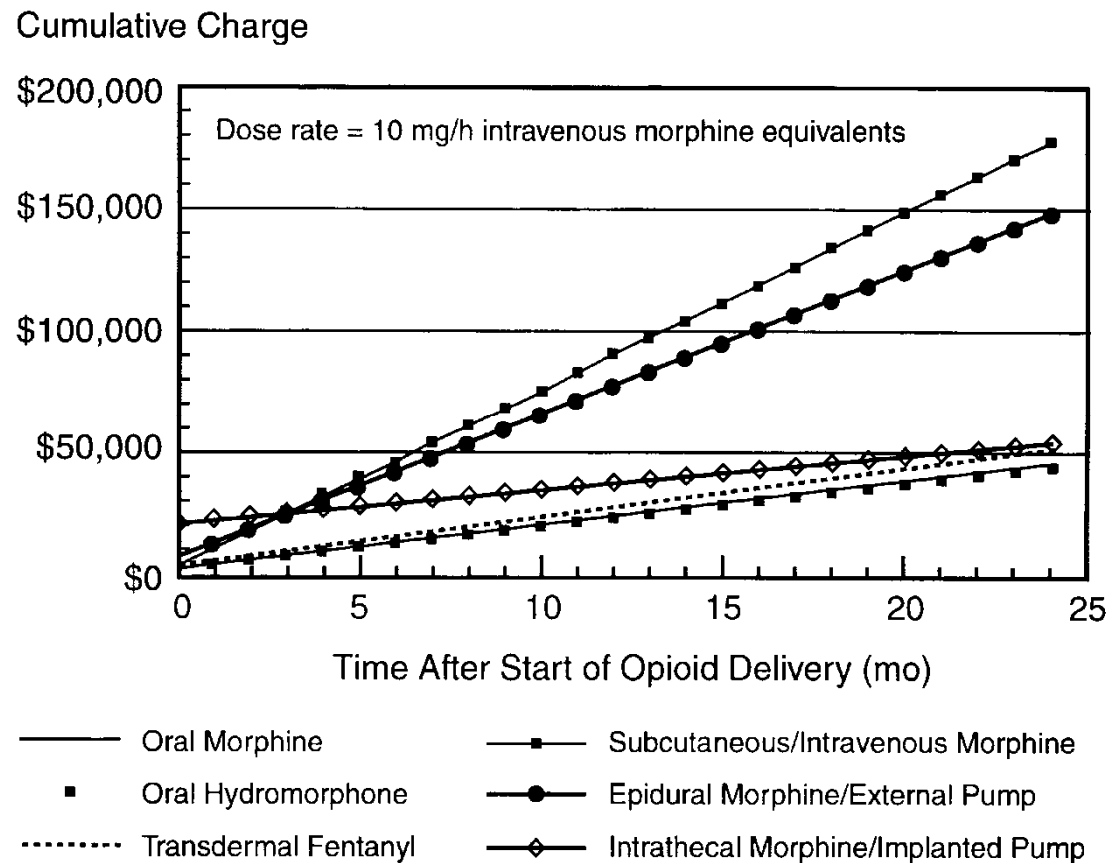
W = wünschenswert

- physikalische und chemische Studien
- **Löslichkeit, pH, Stabilität, Kompatibilität** E
- Tierstudien
 - Mechanismus der Wirkung, pharmakokinetisch,
 - Effektivität W
 - Toxizität (Neurotoxizität, Nebenwirkungen) E

- Humanklinische Studien

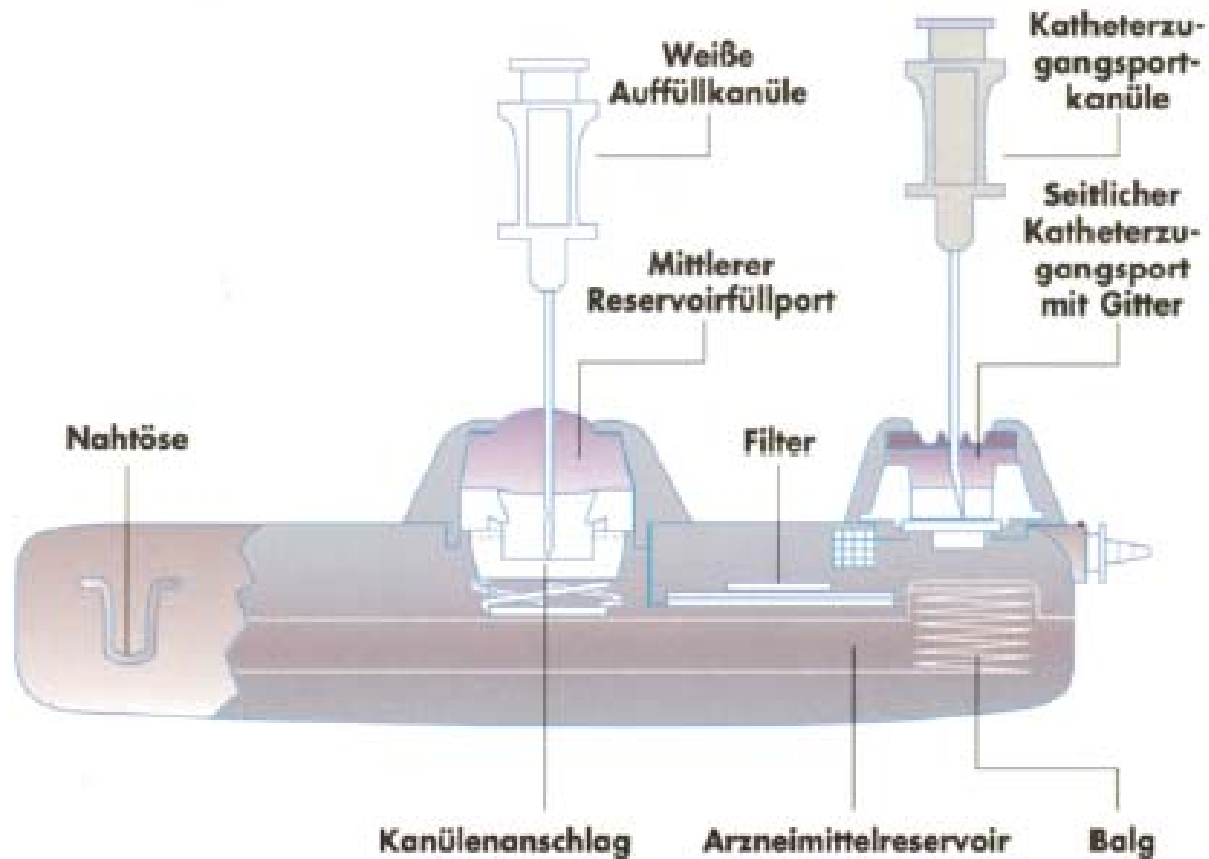
- Pharmakokinetik
- **Sicherheits- und Nebenwirkungsdaten** E
- Effektivität (analysierte, kontrollierte Studien, Fallberichte) W
- Datenbank W
- Genehmigung der Behörden (FDA) W

Kosten der Morphintherapie Vergleichsanalyse break-even-points je Applikationsweg

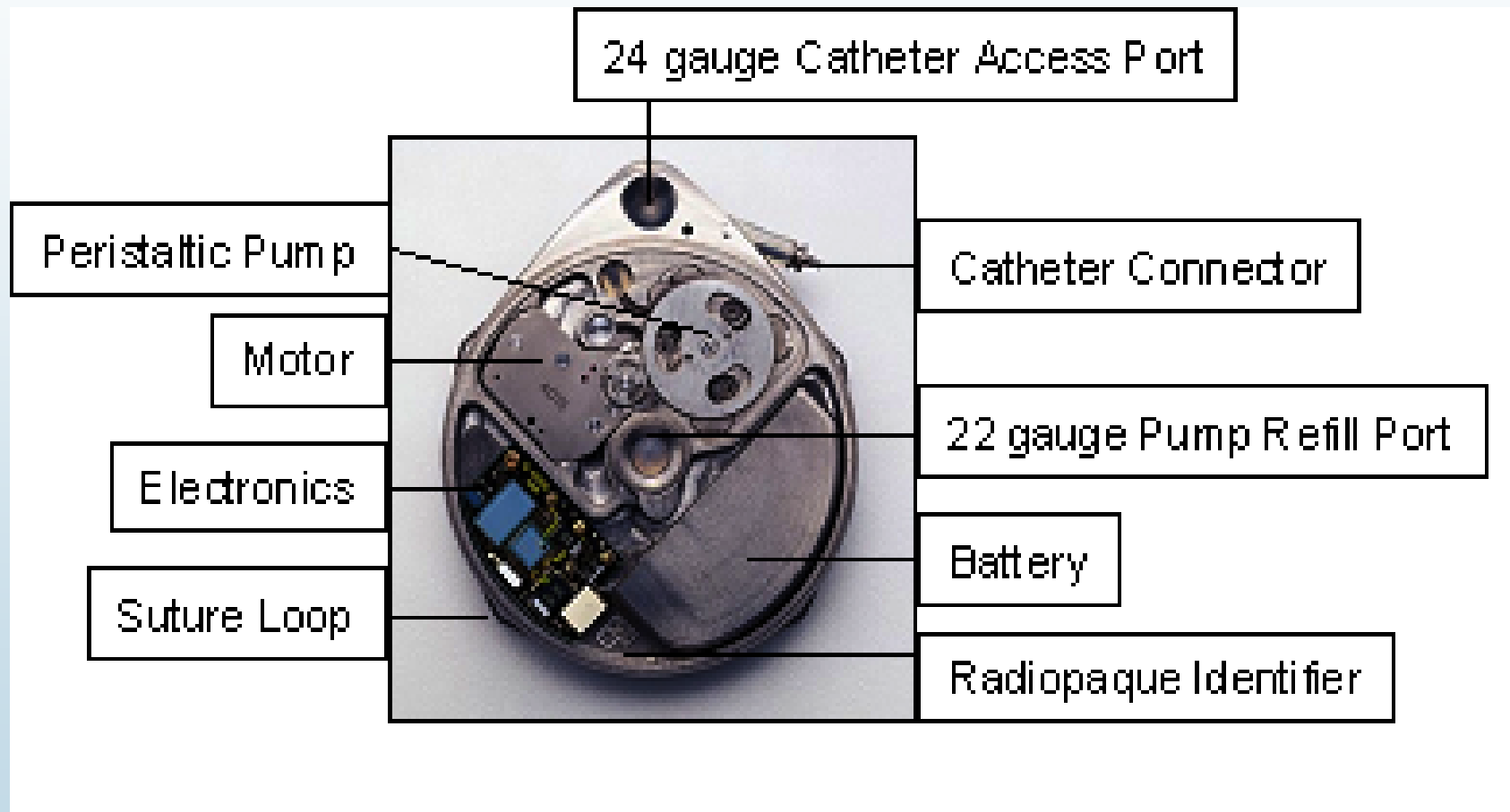


Mueller-Schwefe G, Hassenbusch SJ, Reig E. Cost effectiveness of intrathecal therapy for pain. Neuromodulation; 1999 Apr. 2(2):77-84





Gasdruckpumpe

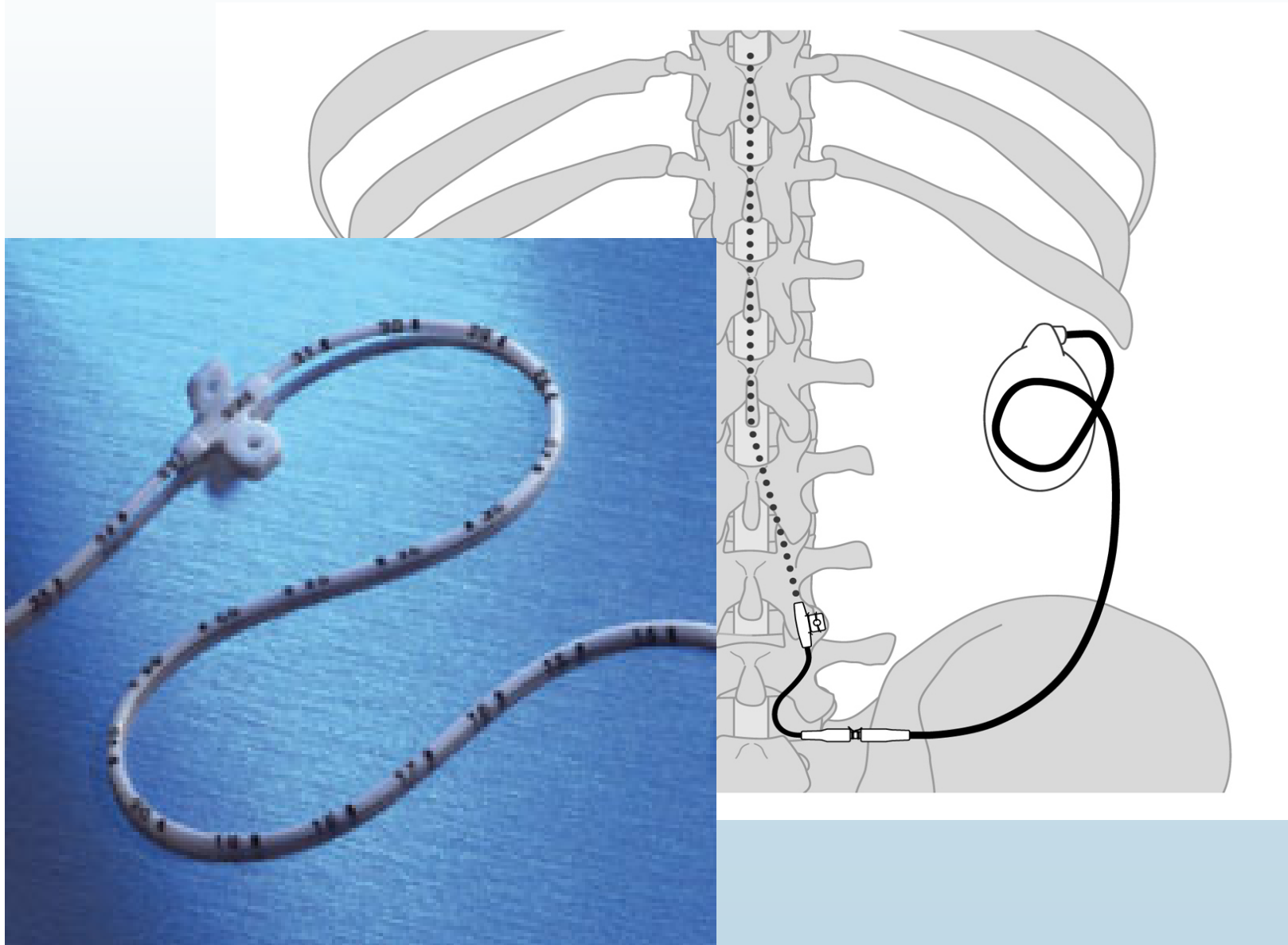


elektronische Pumpe



SynchroMed EL vs SynchroMed II

	SMEL 10	SMEL 18	SMII 20	SMII 40
SynchroMed Pump Models				
Total Reservoir Volume	10 ml	18 ml	20 ml	40 ml
Usable Reservoir Volume	8 ml	16 ml	19 ml	39 ml
Device Displacement Volume	105 cc	125 cc	87.3 cc	117.5 cc
Device Weight (full)	185 g	223 g	165 g	215 g
Drug Stability Labeling - Morphine - Baclofen	90 days	90 days	180 days	180 days



Was ist der N'Vision Programmierer?



Gegenüberstellung Gasdruckpumpen und elektronische Pumpen

	batteriebetriebene, programmierbare Pumpen	gasbetriebene Pumpen
Nachteile	kleineres Reservoirvolumen	Dosisänderung nur über Konzentrationsänderung
	begrenzte Batterielebensdauer (ca. 7 Jahre)	Titration nur über Neubefüllung
	mehrfacher Austausch im Verlauf einer Therapie (Kosten)	kein Tagesprofil
	hohe Konzentration an Katheterspitze (Granulombildung)	keine PCA
		Einfluss von Umgebungsdruck und Temperatur auf die Flussrate
		hohe Konzentration an Katheterspitze (Granulombildung)

konstante Flussrate vs. variabler Substanzfluss

konstante Flussrate	programmierbarer Fluss
stabiler Dauerschmerz	variable Schmerzstärke
Durchbruchschmerz selten	Durchbruchschmerz häufig
Standardmedikation (First Line)	zirkadiane Rhythmik
ökonomische Aspekte	Schmerzprogression
	komplexe Medikation (Second oder Third Line)

Postoperatives Management

- **Antibiotikaprophylaxe**
- **Dokumentation der Katheterlage**
- **Dokumentation der Dosierung**
- **QOL-Score, MPQ, BPI, VAS**
- **Patienten- und Angehörigenschulung**
- **postoperative Schmerztherapie**
- **Weaning der oralen Dosierung**
- **Graduelle orale Reduktion über 48h**
- **Dosisanpassung intrathekal**
- **3-5 Tage stationär postoperativ**

Antibiotische Prophylaxe der Wahl während der Implantation eines Spinal Cord Stimulators oder eines spinalen Drug-Delivery Systems

Medikament	präoperative Dosis	Anmerkungen
Cefazolin	1-2 g i.v. 30 Min. vor Inzision	
Clindamycin	600 mg i.v. 30 Min. vor Inzision	bei Patienten mit β – Lactam Allergie
Vancomycin	1 g i.v. über 60 Min. vor Inzision	bei Patienten, die Träger eines methicillin – resistenten Staphylococcus aureus sind

Evidence level 1a, Empfehlungsgrad A

Intrathekale Morphine und Granulome Ursachen

- **Effekt ideopathisch ?** **nein**
- **Medikamentenkonzentration versus Dosis?** **ja**
- **Rezeptor verursacht ?** **unsicher**
- **Rolle der Mastzellen?**
 - **Ursprung des Granuloms in der Dura/Arachnoidea**
 - **die Anwesenheit von Mastzellen in der Dura**
 - **die Fähigkeit von Opioiden einige aber nicht alle Arten von Mastzellen zu degranulieren**
 - **Opioidrezeptoren spielen eine fragliche Rolle**

Morphin > Hydromorphin > Fentanyl

Intrathekales Granulom

- *North R, et al, Neurosurgery 29; 778-784, 1991*
- *Blount JP, et al, Journal of Neurosurgery, 84: 272-6, 1996*
- *Bejjani GK, et al, 48: 288-91, 1997*
- *Cabbell KL, et al, Neurosurgery, 42: 1176-80, 1998*
- *Langsam A, Neurosurgery, 44: 689-91, 1999*
- *Coffey R, Burchiel K (Review) Neurosurgery, 50: 78-86, 2002*
- *McMillan, M. et al, Anesth Analg 96: 186-90, 2003*

0,1 % Prävalenz von intrathekalen Veränderungen bei Patienten

More than 95,000 IT drug-delivery systems have been implanted worldwide since the 1980s, and the incidence of catheter-tip granuloma has generally been estimated at <3%, although estimates in select populations have been as high as 43%.

Timothy R. Deer, Joshua Prager et al; Polyanalgesic Consensus Conference—2012: Consensus on Diagnosis, Detection, and Treatment of Catheter-Tip Granulomas (Inflammatory Masses); *Neuromodulation* 2012

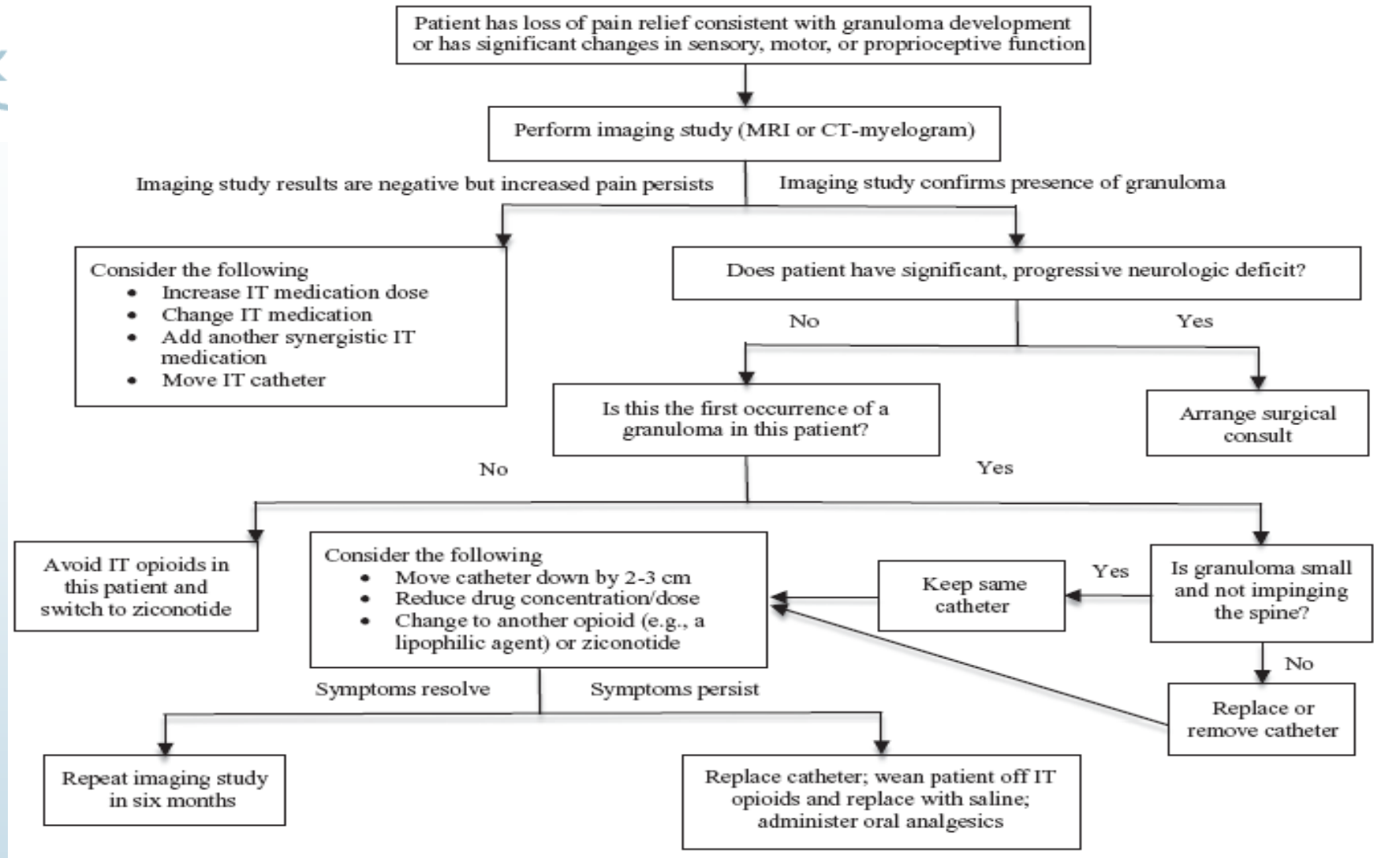
McMillan MR, Doud T, Nugent W. Catheter-associated masses in patients receiving intrathecal analgesic therapy. *Anesth Analg* 2003;96:186–190.

Signs and Symptoms Associated With Granuloma.

- New or different sensory symptoms (e.g., numbness, tingling, burning, hyperesthesia, hyperalgesia, hypohesia, anesthesia)
- New, occasional, or intermittent bowel or bladder sphincter dysfunction
- New motor weakness, change in gait, or difficulty walking
- Any neurologic symptoms or signs that differ from baseline (e.g., reflex changes, clonus)
- Change in the character, quality, or intensity of pain
- The need for frequent or large escalations of the daily drug dose to maintain the analgesic effect
- Only temporary alleviation of increasing pain after rapid dose escalations
- Reports of new radicular pain, especially at or near the dermatomal level of the catheter tip

Timothy R. Deer, Joshua Prager et al; Polyanalgesic Consensus Conference—2012: Consensus on Diagnosis, Detection, and Treatment of Catheter-Tip Granulomas (Inflammatory Masses) Neuromodulation 2012

McMillan MR, Doud T, Nugent W. Catheter-associated masses in patients receiving intrathecal analgesic therapy. *Anesth Analg* 2003;96:186–190.



Algorithm for treatment of granuloma. MRI, magnetic resonance imaging; CT, computed tomography; IT, intrathecal.

Timothy R. Deer, Joshua Prager et al; Polyanalgesic Consensus Conference—2012: Consensus on Diagnosis, Detection, and Treatment of Catheter-Tip Granulomas (Inflammatory Masses) *Neuromodulation* 2012
McMillan MR, Doud T, Nugent W. Catheter-associated masses in patients receiving intrathecal analgesic therapy. *Anesth Analg* 2003;96:186–190.



Granuloma at T1-T2 as seen on magnetic resonance imaging.

Timothy R. Deer, Joshua Prager et al; Polyanalgesic Consensus Conference—2012: Consensus on Diagnosis, Detection, and Treatment of Catheter-Tip Granulomas (Inflammatory Masses) *Neuromodulation* 2012

McMillan MR, Doud T, Nugent W. Catheter-associated masses in patients receiving intrathecal analgesic therapy. *Anesth Analg* 2003;96:186–190.



Komplikationen können in zwei Gruppen eingeteilt werden, nämlich in systembezogene und medikamentenbezogene Komplikationen.

- **Systembezogene Komplikationen** sind Wundinfektionen, Katheterbruch, Kathetermigration, Katheterspitzen – Granulom. Es besteht ein Konsensus darüber, dass das Katheterspitzen – Granulom in Beziehung zu hochkonzentrierten Opioiden steht, speziell zu Morphin. Bei auftretendem neuen Schmerz im Rücken und den Beinen, im Bereich des Dermatoms sollte der Verdacht hoch sein.
- **Pumpentechnische Komplikationen** sind sehr selten.
- **Medikamentenbezogenen Komplikationen** sind Dosierung, Programmierungsfehler, Fehlfüllungen und das Spektrum der opioidspezifischen Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, Sedierung, Harnretention, Juckreiz, Atemdepression).

Raj PP, Leland L, Erdine S, Staats PS. Radiographic Imaging for Regional Anesthesia and Pain Management. New York: Churchill Livingstone; 2003. Reproduced with permission of P. Prithvi Raj, MD.

Phan PC, Are M, Burton AW. Neuraxial Infusions. Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management, 2005;9:152-160

Follett KA et al. Prevention and management of intrathecal drug delivery and spinal cord stimulation infections. Anesthesiology 2004;100:1582-1594.

Follet KA et al. analysierten vier prospektive Untersuchungen, 36 Infektionen bei 35 Patienten wurden berichtet (Gesamtzahl 700 Patienten), das ergibt eine Infektionsrate von 5 Prozent (Range in den vier Studien von 2,5 – 9%).

Die Infektionen betreffend die Pumpentasche machten 57 – 80% der Infektionen aus.

Infektionen im Lumbalbereich 13 – 33% und Meningitis in 0 – 14% der Patienten.

In 55 – 80% der Patienten wurde das System total explantiert.

Die Autoren empfehlen antibiotische Therapie plus Systementfernung.

Nur eine geringe Anzahl der Infektionen konnte erfolgreich behandelt werden, ohne dass das System entfernt wurde.

Follett KA et al. Prevention and management of intrathecal drug delivery and spinal cord stimulation infections. Anesthesiology 2004;100:1582-1594.

Schlussfolgerung

Behandlung muss individuell erfolgen unter Bedachtnahme, dass sich eine Infektion von der Pumpentasche bis zum Rückenmark ausbreiten kann.

Infektionsrisiko mit implantierten Systemen

- **Management der Patienten mit Infektionen des Implantationssystems (Pumpensystems)**
- **Pumpentascheninfektionen können durch konservatives Management ansprechen (lokale Revision, Drainage, orale Antibiotika) – Evidence level 2b, Empfehlungsgrad B.**
- **In den meisten Fällen sollte das System entfernt werden.**
- **Tiefer gehende Infektionen entlang der subkutanen Katheter können sich bis zum Epiduralraum ausbreiten. Die Entfernung des Systems und auch antibiotische Therapie sind hier anzuraten (Evidence Level 2b, Empfehlungsgrad B)**

Nebenwirkungen und Substanzen

- **Implantation und Nachsorge durch ein erfahrenes Zentrum**
- **standardisiertes Nachsorgeprogramm**
- **klarer Algorithmus zum Management von Nebenwirkungen und Komplikationen (Risk Management)**

Die Vorteile der intrathekalen Schmerztherapie:

- **effektive Schmerzlinderung - hohe Wirksamkeit**
- **verringerte Nebenwirkungen**
- **signifikante Reduktion der oralen Medikation**
- **bessere Beweglichkeit und Funktionalität**
- **bessere Lebensqualität**
- **grundsätzlich längerfristige Kostenersparnis, allerdings abhängig vom Finanzierungssystem**

Patient: St. G., männlich, geb. 25.08.1950
Beruf: Pension, früher Koch

Diagnosen:

- chron. Lumboischialgie L5/S1 bei Diskusprolaps 2001
- St. p. Laminektomie L5/S1 2001
- St. p. implantierte Schmerzpumpe 12/2006 mit Buprenorphin (Tricumed)
- chron. Schmerzsyndrom
- Adipositas
- Hypertonie

Schmerzen:

- VAS 8 – 9
- brennender, ziehender und stechender Dauerschmerz
- Schlafqualität stark herabgesetzt
- Einschränkung der Bewegung

Diagnose:

- neuropathischer Schmerz mit Nozizeptorkomponente

Medikamente und Therapie:

NSAR

Tramadol

Buprenorphin (intrathekal und oral)

Gabapentin

Pregabalin

Amitriptylin

Metamizol

Fentanyl

Myolastan

Sirdalud

Lidocainpatch

Sufentanil

Facettenblockaden, CT-gezielte Blockaden, Heilgymnastik

12/2006 – 12/2008

Buprenorphin 25 µg/die → 64 µg/die, Clonidin 128 µg, Bupivacain 2,5 mg/die, VAS 3-4

12/2008

Sufentanil umgestellt, da Buprenorphin nicht lieferbar → mit Tagesdosis Sufentanil 10 µg/die, Clonidin 128 µg/die, Bupivacain 2,5 mg/die, Temgesic sublingual bis 10 x 0,4 mg

12/2009

Sufentanil 25 µg/die, Bupivacain 1,7 mg/die, Clonidin 214 µg/die, VAS 7-8

Hydromorphon

Feber 2010:

Beginn mit der Gabe von Hydromorphon 60 mg 3 ml, Bucain 0,5% 12 ml,
Clonidin 1500 µg/ml 5 ml, und NaCl 0,9% 15 ml, Schmerzreduktion auf VAS 2

März 2010:

Zunahme der Schmerzen auf VAS 6,

Erhöhung von Hydromorphon auf 80 mg = 2285 µg/die, 214 µg Clonidin/die

STATUS QUO:

Der Pat. ist zufrieden. Der Pat. konnte auch problemlos sein Gewicht reduzieren, aufgrund der deutlichen Schmerzreduktion. VAS 2, keine Nebenwirkungen.

Aktuelle Medikamente:

Metamizol 4 x 30 gtt

Amitriptylin 25 mg

Gabapentin 2000 mg

Buprenorphin 0,8 mg Sublingualtabletten bis 4 x tägl.

Lidocainpatch

Pantoloc 40 mg

**Patient: F. M., männlich, geb. 01.09.1938,
Beruf: Pension**

Diagnosen:

- Churg-Strauss-Syndrom
- Polyneuropathie
- St. p. Multiorganversagen 05/2007
- St. p. SCS-Sonde epidural 01/2004 – 01/2009 ex
- St. p. implantierte Schmerzpumpe 01/2009 mit Prialt
- COPD
- Hypertonie
- Osteoporose
- Depressio

Schmerzen:

- VAS 9
- brennender, ziehender und zeitweise einschließender Dauerschmerz

Diagnose:

- neuropathischer Schmerz,
Behandlung im ZISOP seit 2003

Medikamente und Therapie:

Fentanyl transdermal 125 µg

Hydromorphon

Gabapentin

Pregabalin

Amitriptylin

Aprednisolon

Ziconotid

Lidocainpatch

Protonenpumpenhemmer

Respicur

Spiriva

Norvasc

Trittico

Tritace

Haldol

Temesta

Psychotherapie, Spiegeltherapie, Heilgymnastik, TENS-Therapie

vorher:

Austestung auf Ziconotid 2,4 µg → 50%ige Schmerzlinderung, Implantation → wurde dann auf 3,6 µg erhöht, Nebenwirkungen aufgetreten (Verwirrtheit, Halluzinationen, Ataxie) → 2,4 µg Ziconotid weiter starke Nebenwirkungen (Verwirrtheit, Aggressivität, akustische Halluzinationen, hört Stimmen, Verfolgungswahn, Antriebslosigkeit, Ataxie)

Hydromorphon:

03.03.2010:

Beginn mit Hydromorphon 20 mg/ml = 1 ml + 19 ml NaCl, Tagesdosis 200 µg
Schmerzreduktion von VAS 8 auf VAS 6

09.03.2010:

Hydromorphon – Tagesdosis wird auf 240 µg erhöht
Durogesic 50 µg/Std. wird auf 25 µg/Std. reduziert

10.03.2010:

Durogesic wird abgesetzt, Hydromorphon wird auf 260 µg erhöht

11.03.2010:

Der Pat. wird in häusliche Pflege entlassen.

STATUS QUO:

Der Patient ist mit der Schmerzreduktion sehr zufrieden.

VAS 4 – 5, keine Nebenwirkungen.

Aktuelle Medikamente:

Vendalsaft 40 mg 3 x tägl.

Pregabalin 600 mg

Amitriptylin 25 mg

Neurobion forte

Aprednisolon

Foradil

Respicur 300 mg

Trittico 150 mg

Risperdal

Cal-D-Vita

Pantoloc 40 mg

ACC 600 mg

Doxybene 200 mg

Berodual DA

(Fentanyl transdermal 125 µg/Std. wurde abgesetzt)

Patient: W. K., männlich, geb. 20.01.1954
Beruf: Pension, früher Koch

Diagnosen:

- St. p. Beckentrümmerfraktur nach Unfall 1996
- posttraumatische ISG-Arthrose rechts
- Lumboischialgie
- St. p. SCS-Sonde epidural 02/2004
- St. p. Arthrodesse ISG rechts 4 x
- St. p. SCS-Revision – Wundheilungsstörung 03/2006
- St. p. implantierte Schmerzpumpe 07/2008 (Tricumed)
- St. p. Meningitis bei liegendem intrathekalen Katheter 08/2008
- St. p. Neuimplantation der Pumpe 01/2009
- Diskusprolaps C5/C6
- art. Hypertonie
- Depression
- COPD Grad III

Schmerzen:

- VAS 7 – lumbale WS, ausstrahlend in die rechte Leiste, stechend, ziehend
- VAS 10 – thorakale WS, stechend

Diagnose:

- Nozizeptorschmerz

Medikamente und Therapie:

Morphin
Metamizol
Amitriptylin
NSAR
Fentanyl transdermal
Pantoloc
Anafranil
Nozinan
Seloken
Nitroderm

CT-Blockaden, Epiduralblockaden LWS und HWS, Heilgymnastik, TENS-
Therapie

Der Patient hat mit Morphin intrathekal keine ausreichende Schmerzlinderung
(Morphin 6,2 µg ↑, Clonidin 128 µg/die).

Hydromorphon

16.03.2010:

VAS 8 – 9, Beginn mit Hydromorphon 30 mg, 4 ml Clonidin 1500 µg/ml, 29,5 ml NaCl →
800 µg Hydromorphon, 171 µg Clonidin

18.03.2010:

keine Schmerzlinderung, Erhöhung auf 60 mg Hydromorphon, weiter VAS 7, zusätzlich Taubheitsgefühl im
Bereich der linken Hüfte und OSCH.

22.03.2010:

Die Schmerzen im Bereich der WS deutlich gebessert, aber unverändert Ganzkörperschmerz.
Bedarfsmedikation Hydral 5,2 mg oral.

23.03.2010:

VAS 7 – 8, Hydromorphon auf 90 mg erhöht, wird auf 75 mg aufgrund von Benommenheit reduziert,
~ 1800 µg Hydromorphon/171 µg Clonidin

29.03.2010:

VAS 8 – 9 → im Bereich des Schmerzbandes (WS), zusätzlich Diclofenac infiltriert, gutes Ansprechen,
VAS 5

16.04.2010:

Der Patient wird in häusliche Pflege entlassen.

STATUS QUO:

Der Patient ist unzufrieden, im Rahmen des stationären Aufenthaltes wird ein Antrag für eine Aufnahme an der psychosomatischen Klinik Bad Aussee gestellt. Der Pat. wird für eine eventuelle Ziconotidaustestung vorgemerkt.

Aktuelle Medikamente:

Hydromorphon retard oral 5,2 mg mind. 4 x tägl.

Diclofenac Infusion

Pregabalin 300 mg

Nexium 40 mg

Lasix 40 mg

KCL retard

Respicur 400 mg

Spiriva

Symbicort forte

Dominal forte 80 mg

Berodual DA

Passedan Tropfen

Schmerztherapie

Möglichkeiten einer symptomatischen Therapie

**Physikalische
Therapie**

**Medikamentöse
Schmerztherapie**

**Physiothera-
peutische-
Maßnahmen**

**Psychologische
Therapie**

**Neurochirur-
gische/invasive
Verfahren**

**TENS
Akupunktur**

Danke für Ihre Aufmerksamkeit

**Bei Fragen zu dieser
Präsentation wenden Sie
sich bitte per e-mail an
tamara.kreuter@kabeg.at**

