

Intratekální podání léčiv u onkologického pacienta s refrakterní bolestí

Jana Gregorová^{1, 2, 3}, Petra Holečková^{4, 5}

¹Oddělení klinické farmacie, Nemocnice Na Bulovce, Praha

²Ústav aplikované farmacie, Farmaceutická fakulta VFU, Brno

³Ústav farmakologie 2. lékařská fakulta UK, Praha

⁴Ústav radiační onkologie, Nemocnice Na Bulovce, Praha

⁵1. lékařská fakulta UK, Praha

U onkologického 69letého pacienta s diagnózou karcinomu rektosigmatu po úspěšné konzervativní léčbě spondylitidy byla řešena progresse bolestí, které ho významně limitovaly nejen v běžných denních činnostech, ale také mu znemožňovaly ulehnutí do postele a spánek vleže. Účinek systémové aplikace vysokých dávek opioidů, doplněných nesteroidními antiflogistiky a adjuvantní medikací nebyl dostatečný.

Klíčová slova: opioidy, refrakterní bolest, epidurální, intratekální podání léčiv, onkologický pacient.

Intrathecal drug administration in cancer patient with refractory pain

An oncological 69-year-old patient with a diagnosis of rectosigma carcinoma after successful conservative treatment of spondylitis was treated with progression of pain that significantly restricted him not only in usual daily activities, but mainly prevented him from lying down. The effect of systemic administration of high doses of opioids, supplemented with non-steroidal anti-inflammatory and co-analgesics, was not sufficient.

Key words: opioids, refractory pain, epidural, intrathecal drug delivery, cancer patient.

Úvod

Management chronické bolesti je založený na systémovém podávání neopioidních analgetik, slabých a silných opioidů a adjuvantní medikace podle doporučení Světové zdravotnické organizace (WHO – World Health Organization) (1). Schematicky je toto doporučení zobrazeno jako třístupňový analgetický žebříček, což v praxi znamená, že se volí analgetická léčba podle jednotlivých kroků, do další úrovně se postupuje při vyčerpání možností předchozího stupně a ve výjimečných případech silné bolesti lze přejít rovnou k léčbě silnými opioidy. Většinu případů chronické nádorové bolesti lze takto dobře zvládnout, přesto jsou pacienti,

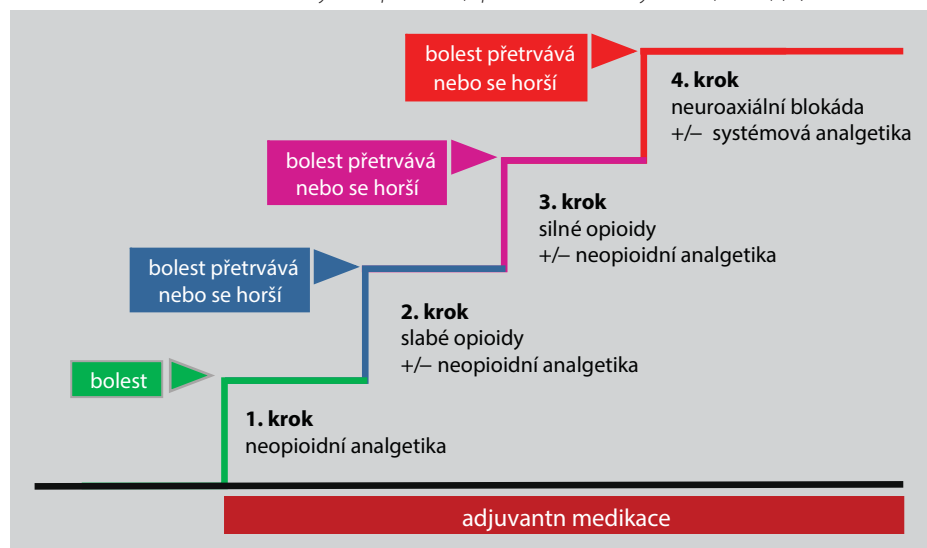
jejichž bolest není i při aplikaci těchto doporučení adekvátně kompenzována a kteří trpí na konci života nezvladatelnou – refrakterní bolestí (2, 3). Epidurální (ED) nebo intratekální (IT) podání analgetik – opioidů a/nebo lokálních anestetik (neuroaxiální blokáda) je v této situaci jedním z možných řešení a představuje pomyslnou čtvrtou příčku analgetického žebříčku (obrázek 1) (2, 3).

Nervová tkáň je od krve oddělena dvěma bariérami, které ztěžují nebo brání průniku řady látek a léčiv do centrální nervové soustavy (CNS). První – hematoencefalická bariéra – odděluje krev protékající mozkovými kapilárami od mozkové tkáně, druhá – hematolymphatická – od-

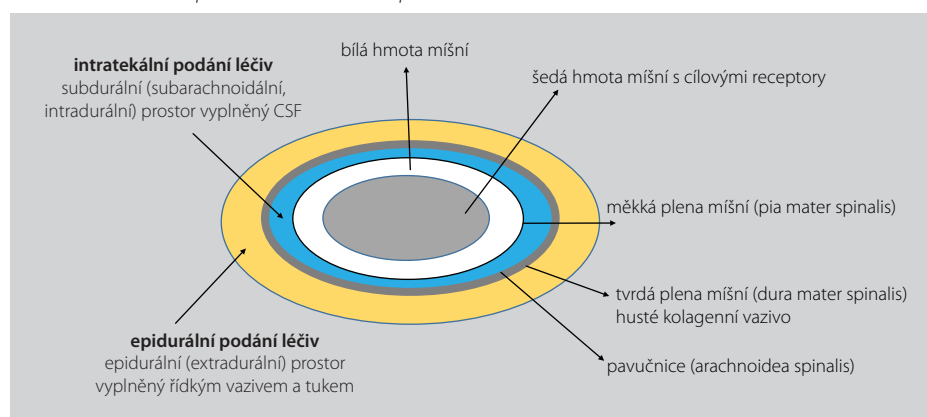
děluje krev od cerebrospinálního moku (CSF) (4). Výše zmíněné bariéry nepředstavují pro léčiva překážku v případě, že jsou podána přímo do ED nebo IT prostoru (obrázek 2). V míšních strukturních tak lze dosáhnout vysokých koncentrací léčiv při aplikaci nesrovnatelně menších dávek, než jakých je třeba při systémovém podání. Tabulka 1 uvádí ekvivalenční dávky opioidů podle způsobu jejich podání (5, 6).

Po aplikaci do ED prostoru lokální anestetika blokují spinální nervový kořen, zatímco opioidy musí difundovat přes tvrdou plenu míšní (dura mater spinalis) a pavučnici (arachnoidea spinalis) do CSF. Při IT podání je léčivo aplikováno přímo do CSF.

Obr. 1. Místo neuroaxiální blokady v terapii bolesti, zpracováno dle Smyth et al., 2014 (2, 3)



Obr. 2. Schéma – epidurální a intratekální podání léčiv



Tab. 1. Ekvianalgetické dávky opioidů podle způsobu podání, zpracováno dle Zech et al., 1995 (5)

Opioid	Způsob podání			
	Perorální	Parenterální	Epidurální	Intratekální
morfin	300	200	10	1
hydromorfon	60	20	2	0,2
fentanyl	-	1	0,1	0,01
sufentanil	-	0,1	0,01	0,001

Hydromorfon je v ČR k dispozici pouze v lékové formě, která umožňuje perorální podání.

Tab. 2. Lipofilita u vybraných opioidů, zpracováno dle Deer et al., 2012 (5)

Opioid	Rozdělovací koeficient: oktanol/voda při pH 7,4
morfin sulfát	1,42
hydromorfon hydrochlorid	1,23
sufentanil citrát	1 788
fentanyl citrát	813

Opioidy a většina dalších léčiv, kromě lokálních anestetik, dále pronikají z CSF přes měkkou plenu míšní (pia mater spinalis) a bílou míšní hmotu do šedé hmoty, kde jsou jejich cílové receptory. Pia mater je tvořena jednou vrstvou buněk bez mezibuněčných spojů a je velmi propustná pro IT podávaná léčiva. Bílá hmota, která se skládá z axonů neuronů obklopených myelinem, je hydrofobní,

naopak šedá hmota chudá na myelin je více hydrofilní.

Vzhledem k tomu, že v kazuistice je léčivo podáváno IT, v článku se dále věnujeme tomuto podání detailněji. Většina současných poznatků k IT podávaným léčivům je odvozena z literatury o spinální anestezii, proto nejsou tato data plně aplikovatelná na případy, kdy je léčivo podáváno IT dlouhodobě v indikaci chronické bolesti.

Farmakokinetika IT podávaných léčiv

Kinetika léčiv podávaných IT je ovlivněna jejich fyzikálně-chemickými vlastnostmi, hlavně mírou jejich lipofility, dynamikou toku CSF a způsobem aplikace léčiva do IT prostoru.

Fyzikálně-chemické vlastnosti léčiv

Čím je lipofilita léčiva vyšší, tím je jeho průnik do CNS snadnější. Tabulka 2 ukazuje u vybraných opioidů míru lipofility, která je tím větší, čím je větší rozdělovací koeficient: oktanol/voda. Lipofilita léčiva ovlivňuje dobu, po kterou léčivo setrvává v CSF. Mezi vysoce lipofilní léčiva patří jednoznačně lokální anestetika, opioidy můžeme rozdělit na dvě skupiny – hydrofobní a hydrofilní. Hydrofobní opioidy – fentanyl, sufentanil snadno difundují z IT prostoru přes duru mater do epidurálního tuku, což znamená, že rychle unikají ven z CSF a jejich účinek je tak krátký. Naopak hydrofilní opioidy – morfin, hydromorfon zůstávají v CSF déle a ve větší míře než hydrofobní opioidy penetrují do šedé hmoty dorzálních rohů míchy. Lipofilita léčiva také ovlivňuje míru rozptýlení léčiva v CSF. Fentanyl, velmi lipofilní léčivo, je po podání více soustředěn v oblasti kolem hrotu katétru, zatímco morfin, který má hydrofilní charakter, je více rozptýlen v CSF (5).

Clearance morfinu, hydromorfonu, fentanylu z CNS je dána jednoduchou difúzí do plazmy, léčivo je potom metabolizováno a vyloučeno tak, jako je tomu při systémovém podání (5).

Dynamika toku CSF

Na kinetiku léčiv v IT prostoru má vliv také denní obměna CSF. Celkový objem CSF je asi 150 ml, za den se ho vytvoří kolem 450 ml, což znamená, že se 3krát denně obmění. V komorovém systému mozku je ho z celkového množství zhruba 20 % a v subarachnoidálním prostoru mozku i míchy 80 %. Zastaralý a zjednodušující koncept, že po podání léčiva do CSF bude léčivo transportováno proudem CSF a rozptýleno v celém subarachnoidálním prostoru a dosáhne specifických receptorů v míše a mozku, je překonaný (5). Záznamy z magnetické rezonance neprokázaly existenci jednosměrného velkého průtoku CSF, ale ukázaly, že se CSF pohybuje tam a zpět. Tato oscilace je výraznější v cervikální oblasti než v lumbální. Hlavním „motorem“, odpovědným za pulzace CSF a za rozptýlení IT podaných léčiv, je srdce. Dále se ukázalo, že při

pomalé IT aplikaci léčiva je jeho distribuce v CSF a průnik do míchy omezen na několik centimetrů kolem špičky katétru (5).

Způsob aplikace léčiva do IT prostoru

Jako nesprávný se ukazuje i předpoklad, že při stejné denní dávce léčiva je terapeutický efekt nižší, pokud je aplikován roztok s vyšší koncentrací pomaleji, než v případě, že je aplikován roztok s nižší koncentrací rychleji. Tento předpoklad byl založen na řadě neoficiálních a většinou nepublikovaných pozorování, které jsou v rozporu s dvěma nedávno zveřejněnými randomizovanými kontrolovanými studiemi (6, 7, 8).

Kazuistika

Anamnéza 69letého pacienta začíná v roce 2007, kdy mu byl diagnostikován karcinom rektosigmoidu, poté podstoupil resekci a adjuvantní chemoterapii s dosažením kompletní remise. V roce 2010 byla nalezena solitární metastáza v pravé plicí s následující lobektomií a chemoterapií, která byla ukončena v červnu 2011, výsledkem byla opět kompletní remise. V červenci 2014 se objevily mnohočetné metastázy do plic a lokální recidiva v anastomóze se suspekci na usuraci sacra. Pacient byl indikován k radioterapii na oblast recidivy tumoru s konkomitantní chemoterapií. Paliativní chemoterapie byla podávána až do ledna 2015. V únoru 2015 pacient přichází s bolestí v oblasti pánve, do té doby chronickou bolest neměl. Provedená magnetická rezonance zjistila dehiscenci anastomózy, proto byla v březnu 2015 zavedena kolostomie. Při CT vyšetření v dubnu 2015 byla nalezena progresse počtu i velikosti ložisek v plicích a nově drobná ložiska neměřitelné denzity v játrech.

Od února 2015 byla pacientovi ambulantně ošetřujícím onkologem nastavována analgetická medikace. Od května 2015 dochází k progresi bolestí. Poté následují tři hospitalizace na oddělení onkologie, jejichž důvodem byla vždy další progresse bolestí. Hospitalizace byly zaměřeny na identifikaci příčiny bolesti a management její terapie.

První hospitalizace od 11. května do 15. června

Bylo popsáno presakrální zánětlivé prosáknutí na podkladě dehiscence anastomózy rek-

tosigmatu, osteomyelitida obratlového těla S1 a epidurálně absces v páteřním kanálu.

Pacient byl léčen meropenemem 4 týdny za hospitalizace a dále linezolidem a ofloxacinem, další 4 týdny v domácím prostředí.

Analgetika při příjmu – pacient užíval relativně malou dávku perorálního silného opioidu v kombinovaném přípravku s obsahem účinných látek oxykodon/naloxon 30/15 mg po 12 hodinách a jako rescue medikaci měl paracetamol 750 mg. Během hospitalizace byla analgetická medikace postupně navyšována tak, jak progredovaly bolesti a při propouštění do domácí péče odcházel pacient s uspokojivě kompenzovanými bolestmi transdermálním fentanylem 125 µg/hod, perorálním metamizolem v dávce 1 g po 6 hodinách a rescue medikací perorálním morfinem v lékové formě s rychlým uvolňováním v jednotlivé dávce 20 mg (preparát Sevredol).

Druhá hospitalizace od 19. do 31. července

Při příjmu se pacient cítí docela slušně, ale při pohybu mívá bolesti v zádech v oblasti postiženého obratle, v klidu má pocit tlaku, při zrychleném pohybu „jako když mu tam projede kudla“. Kontrolní magnetická rezonance ukázala přitažení pahýlu rekta k presakrálnímu prostoru jizevnatými změnami, vymizení epidurálního abscesu, kolem durálního vaku a kořenů S1 pouze jizevnaté změny.

Analgetika při příjmu – pacient užíval stejnou medikaci, s kterou byl při minulé hospitalizaci propouštěn – transdermální fentanyl 125 µg/hod, metamizol 1 g perorálně pravidelně po 6 hodinách a rescue medikace perorálně podávaný Sevredol 20 mg. Během hospitalizace byla analgetická medikace postupně navyšována v souladu s doporučením WHO a do domácí péče pacient odchází s uspokojivě tlumenými bolestmi transdermálním fentanylem 250 µg/hod, přidaným perorálním oxykodonem (preparát Oxycontin) 40 mg v pravidelné jedné denní dávce v 19 hodin, perorálním metamizolem 1 g po 6 hodinách a perorální rescue medikací – Sevredol 20 mg.

Třetí hospitalizace od 31. srpna do 30. října

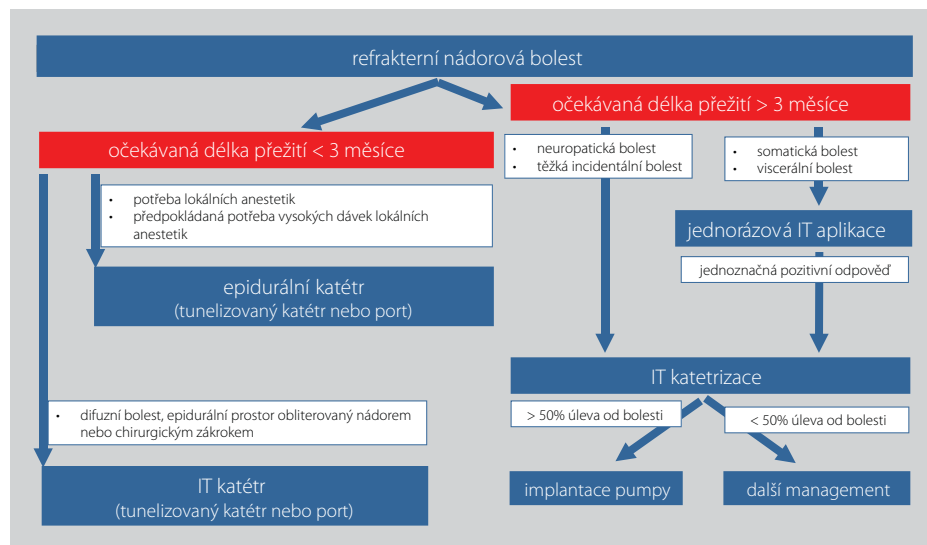
Od půlky srpna se u pacienta výrazně zhoršily bolesti v oblasti sakrální oblasti s vystřelová-

ním do obou stehů, udává, že „se v noci budí šílenou bolestí, má úlevovou polohu na pravém boku, má pocit, že náplast funguje jen jeden den, poté je bez efektu“, posledních 10 dní již moc nechodí.

Analgetika při příjmu – pacient užíval transdermální fentanyl 300 µg/hod, dávka byla navýšena ošetřujícím onkologem během ambulantní kontroly, perorální oxykodon (Oxycontin) 40 mg pravidelně v 19 hodin, metamizol 1 g perorálně pravidelně po 6 hodinách a perorální rescue medikace Sevredol 20 mg. Analgetická medikace byla na začátku hospitalizace změněna a pacient dostával kontinuální infuzi morfinu subkutánně 200 mg/24 hodin, 20 mg morfinu pravidelně jako subkutánní bolus v 21 hodin, dále perorálně 0,5 mg klonazepamu večer, ketoprofen 100 mg ráno a večer a gabapentin 300 mg 3krát denně, jako rescue medikaci měl fentanyl 100–200 µg nazálně při bolesti VAS > 3 maximálně po 4 hodinách.

Účinek systémové aplikace vysokých dávek opioidů doplněných nesteroidními anti-flogistiky a koanalgetiky ale nebyl dostatečný. Bolesti pacienta stále významně limitovaly nejen v běžných denních činnostech, ale také mu znemožňovaly ulehnutí do postele a spánek vleže. Proto algeziolog zavedl katétr do subarachnoidálního prostoru a doporučil podávání bolusově 2 mg morfinu intratekálně po 12 hodinách. Přestože podání 2 mg morfinu do intratekálního prostoru představuje významné navýšení celkové dávky opioidů – 2 mg morfinu intratekálně podané jsou ekvivalentní cca 400 mg morfinu, který by byl podán subkutánně, pacientovi toto navýšení nepřineslo žádnou úlevu. Přistoupili jsme proto v souladu s doporučením dle Deer et al. k podání lokálního anestetika – **bupivacainu do intratekálního prostoru**. Jako úvodní dávku jsme zvolili 1 mg každých 12 hodin, což mělo jednoznačný pozitivní efekt – pacient si byl schopen pomalu a opatrně lehnout do postele. Dávka bupivacainu byla dále navýšena na 1 mg po 6 hodinách, dávka systémově podávaného morfinu byla snížena na 160 mg, morfin nebyl do intratekálního prostoru dále podáván, byl vysazen gabapentin a pacient byl propuštěn do domácího prostředí, kde se zavedenou medikací strávil ještě téměř celý rok s dostatečně tlumenými bolestmi.

Graf. 3. Refrakterní nádorová bolest a strategie k využití neuroaxiální blokády, zpracováno dle Burton AW, et al. (10)



Tab. 3. Doporučené koncentrace a dávky léčiv podávaných intratekálně, upraveno dle PACC 2012 (5)

Léčivo	Úvodní dávka	Maximální dávka/den	Maximální koncentrace roztoku
morfin	0,5–1 mg/den	15 mg	20 mg/ml
fentanyl	25–75 µg/den	není známo	10 mg/ml
bupivakain	1–4 mg/den	10 mg	30 mg/ml
klonidin	40–100 µg/den	10–600 µg	1 mg/ml
sufentanil	10–20 µg/den	není známo	5 mg/ml

PACC 2012: Polyanalgetic consensus conference 2012

Tab. 4. Doporučená léčiva podávaná intratekálně, upraveno dle PACC 2012 (5)

Algoritmus pro IT terapii neuropatické bolesti		
1. linie	morfin	morfin + bupivakain
2. linie	fentanyl	fentanyl + bupivakain
Algoritmus pro IT terapii nociceptivní bolesti		
1. linie	morfin	fentanyl
2. linie	morfin + bupivakain	fentanyl + bupivakain

PACC 2012: Polyanalgetic consensus conference 2012. IT: intratekální

Tab. 5. Epidurální podání bupivacainu (SPC: Marcain 0,5 %) v terapii akutní bolesti

indikace	koncentrace roztoku		dávka		nástup účinku	trvání účinku
	mg/ml	%	ml	mg	min	hod
léčba pooperační bolesti, intermitentní injekce	2,5	0,25	6–15	15–37,5	2–5	1–2
léčba poporodní bolesti, kontinuální infuze	1,25	0,125	10–15/hod	12,5–18,8/hod	–	–
	2,5	0,25	5–7,5 ml/hod	12,5–18,8/hod	–	–
	1,25	0,125	5–10/hod	6,25–12,5/hod	–	–

SPC: souhrn údajů o přípravku.

Diskuze

Evropská onkologická společnost (ESMO – The European Society of Medical Oncology) vydala doporučení, že by do managementu terapie bolesti u pacientů s nádorovou bolestí měly být zařazeny intraspinální techniky, ale zdůrazňuje dohled kvalifikovaného týmu a varuje před plošným používáním (9). Důvodem je to, že doporučení k IT podání analgetik pro refrakterní nádorovou bolest je založeno pouze na čtyřech

observačních studiích a jedné randomizované kontrolované studii, doporučení má proto sílu II-b (střední úroveň evidence) (10).

Evropští odborníci v oblasti paliativní péče (The European Palliative Care Research Collaborative) uvádějí, že důkazy pro plošné zavedení spinální analgezie u pacientů s nádorovou bolestí jsou slabé právě kvůli malému počtu randomizovaných kontrolovaných studií. Nicméně doporučují tuto metodu využít v případech, kdy selhaly jiné léčebné postupy, pro-

tože se ukazuje, že je spinální analgezie v těchto případech účinná (11).

Důležité je, že očekávaná délka života by neměla být rozhodujícím faktorem pro indikaci neuroaxiální blokády, jak ukazuje rozhodovací schéma na obrázku 3 (12, 13).

U uvedeného pacienta bylo postupováno dle doporučení WHO a bylo využito všech možností třístupňového analgetického žebříčku – vysoké dávky systémově podávaného opioidu, neopioidní analgetika a adjuvantní medikace. Přesto pacient trpěl bolestí, proto byla indikována ošetřujícím lékařem neuroaxiální analgezie. Algeziolog doporučil podávat intratekálně pouze opioid – morfin. Je otázka, zda při systémovém podávání vysokých dávek opioidů – v základní medikaci byla dávka 220 mg morfinu/den – může mít další navýšení morfinu, byť do subarachnoidálního prostoru, ještě nějaký další zásadní přínos. Ukázalo se, že nikoli a že zvýšení dávky morfinu nepřineslo pacientovi žádnou úlevu.

V roce 2012 byla uveřejněna doporučení k IT podání léčiv u chronické nociceptivní a neuropatické bolesti – Polyanalgetic consensus conference 2012 (PACC 2012) (5). Tabulka 3 obsahuje doporučené dávky a koncentrace léčiv, která je možno podávat IT, a v tabulce 4 je uvedený algoritmus IT terapie bolesti s účinnými látkami, které jsou dostupné v České republice. U neuropatické bolesti je v první linii možno podávat kombinaci opioidu a lokálního anestetika, u nociceptivní bolesti lze v druhé linii k opioidu přidat lokální anestetikum. Doporučené dávkování pro IT podání lokálního anestetika se vztahuje konkrétně k bupivacainu.

V ČR je dle souhrnu údajů o přípravku (SPC) lokální anestetikum – bupivacain povolen pouze k terapii akutní bolesti, pokud je podán ED, nebo k lokální anestezii, pokud je podán IT v indikacích uvedených v tabulkách 5 a 6. Ostatní indikace a postupy jsou „off label“, proto je důležitá znalost doporučení, která se opírají o konsensus odborníků v dané oblasti. Významná je spolupráce multidisciplinárního týmu, který je po zhodnocení stavu pacienta schopen daná doporučení využít pro konkrétního pacienta. Tabulky 5 a 6 jsou uvedeny pro srovnání dávek bupivacainu podávaného ED a IT v povolených indikacích tedy dle SPC a dávek, které jsou doporučovány při IT podání v terapii nociceptivní a neuropatické bolesti – tabulka 3.

Bupivacain byl podáván pacientovi nejprve po 12 hodinách, při nedostatečném efektu byl interval zkrácen na 6 hodin a konečná celková denní dávka byla 4 mg, což je v souladu s doporučenými dávkami uváděnými v tabulce 3. Po ED podání bupivacainu je analgetický účinek krátký cca 1–2 hodiny (tabulka 5). U našeho pacienta při IT podání byl šestihodinový interval dostačující. Za prodlouženým účinkem lokálního anestetika IT podaného stojí pravděpodobně zpomalená clearance lipofilního léčiva z hydrofilního prostředí CSF.

IT podání bupivacainu přineslo pacientovi významnou úlevu, která následně umožnila snížení dávky systémově podávaného opioidu.

Závěr

K managementu léčby refrakterní bolesti, která je důsledkem nádorového onemocnění,

Tab. 6. Intratekální podání bupivacainu (SPC: Marcain spinal 0,5% a Marcain spinal 0,5% heavy) v terapii – indikace anestezie

Indikace	Koncentrace roztoku	Dávka		Nástup anestezie	Trvání anestezie
	mg/ml	ml	mg	min	hod
Marcain spinal 0,5%					
chirurgické výkony na dolních končetinách, včetně kyčelního kloubu	5,0	2–4	10–20	5–8	1,5–4
Marcain spinal 0,5% heavy					
chirurgické výkony urologické	5,0	1,5–3	7,5–15	5–8	2–3
chirurgické výkony v dolní části břicha, na dolních končetinách, včetně kyčelního kloubu	5,0	2–4	10–20	5–8	1,5–3

SPC: souhrn údajů o přípravku

patří ED a IT podání opioidů i lokálních anestetik, očekávaná délka přežití není rozhodujícím faktorem pro volbu neuroaxiální analgezie jako vhodného postupu. Důležitá je spolupráce multidisciplinárního týmu a vysoce individualizovaný přístup k pacientům, u kterých jsou

vyčerpány všechny možnosti terapie bolesti dle doporučení WHO a kteří i přesto trpí bolestí. Jedině tak mohou být řešeny nestandardní situace v klinické praxi a v konečném důsledku sníženo procento pacientů, kteří na konci života trpí bolestí.

LITERATURA

1. <http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/>.
2. Smyth CE, Jarvis V, et al. Brief review: Neuraxial analgesia in refractory malignant pain. *Can J Anesth/J Can Anesth*. 2014; 61: 141–153.
3. Pergolizzi JV, Raffa RB. The WHO Pain Ladder: Do We Need Another Step? www.practicalpainmanagement.com/issues/1401.
4. Serlin Y, Shelef I, et al. Anatomy and physiology of the blood-brain barrier. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. 2015; 38: 2–6.
5. Zech DFJ, Grond S, et al. Validation of the WHO Guidelines for cancer pain relief: a 10 year prospective study. *Pain*. 1995; 63: 65–76.
6. Deer TR, et al. Polyanalgesic Consensus Conference 2012:

- Recommendations for the Management of Pain by Intrathecal (Intraspinal) Drug Delivery: Report of an Interdisciplinary Expert Panel. *Neuromodulation*. 2012; 15: 436–466.
7. Plas AA, Marinus J, et al. The lack of efficacy of different infusion rates of intrathecal baclofen in complex regional pain syndrome: a randomized, double-blind, crossover study. *Pain Med* 2011; 12: 459–465.
 8. Perruchoud C, Eldabe S, et al. Effects of flow rate modifications on reported analgesia and quality of life in chronic pain patients treated with continuous intrathecal drug therapy. *Pain Med* 2011; 12: 571–576.
 9. Ripamonti CI, Santini D, et al. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. 2012; 23(Suppl 7): vii139–vii154.

10. Hayek SM, Deer TR, et al. Intrathecal Therapy for Cancer and Non-Cancer Pain. *Pain Physician* 2011; 14: 219–248.
11. Kurita GP, Kaasa S, et al. Spinal opioids in adult patients with cancer pain: a systematic review: a European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC) opioid guidelines project. *Palliativ Med*. 2011; 25(5): 560–577.
12. Deer TR, Smith HS, et al. Comprehensive Consensus Based Guidelines on Intrathecal Drug Delivery Systems in the Treatment of Pain Caused by Cancer Pain. *Pain Physician* 2011; 14: E283–E312.
13. Burton AW, Rajagopal R, et al. Epidural and Intrathecal Analgesia Is Effective in Treating Refractory Cancer Pain. *Pain medicine*. 2004; 6: 239–247.