

**Long-term Follow-up der intrathekalen Schmerztherapie  
mit Ziconotid (Prialt®)**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades Doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der  
Friedrich-Schiller-Universität Jena**

Von Rebecca Dries

geboren am 07.12.1995 in Fürth/Bay.

## Gutachter

1. Prof. Dr. Jan Walter, Klinikum Saarbrücken
2. Prof. Dr. med. Gabriele Schackert, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus  
Dresden
3. apl. Prof. Dr. med. Winfried Meißner, Universitätsklinikum Jena

Tag der öffentlichen Verteidigung: 01.06.2021

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	VII
1 Zusammenfassung .....	1
2 Einleitung .....	3
2.1 Geschichtliche Entwicklung der intrathekalen Schmerztherapie .....	3
2.1.1 Nachweis der Opioidrezeptoren .....	3
2.1.2 Erste therapeutische Einsätze bei Ratten .....	4
2.1.3 Erste therapeutische Einsätze bei Patienten mit Tumorschmerzen .....	5
2.1.4 Weiterentwicklung zur kontinuierlichen Opioidgabe.....	6
2.1.5 Einsatz bei chronischen, nichtmalignen Schmerzzuständen .....	7
2.2 Vorteile der intrathekalen Schmerztherapie .....	7
2.3 Schmerzpumpen .....	8
2.3.1 Aufbau .....	8
2.3.2 Implantierbare Schmerzpumpen.....	9
2.3.2.1 Gasbetriebene Pumpen .....	9
2.3.2.2 Batteriebetriebene Pumpen mit elektronischer Steuerung.....	10
2.3.2.3 Kosten und Lebensdauer .....	10
2.3.3 Stellenwert in der Schmerztherapie.....	11
2.3.4 Patientenselektion.....	12
2.3.4.1 Versagen konventioneller Therapieverfahren .....	12
2.3.4.2 Eindeutige Ursachenfindung .....	12
2.3.4.3 Ausschluss schwerwiegender psychischer Ursachen .....	13
2.3.4.4 Lebenserwartung des Patienten .....	13
2.3.4.5 Erfolgreiche Austestung .....	14
2.3.5 Eingesetzte Analgetika in der intrathekalen Schmerztherapie .....	14
2.3.5.1 Neuropathische Schmerzen .....	15

2.3.5.2	Nozizeptiver Schmerz.....	16
2.3.5.3	Gemischte Schmerzen .....	16
2.4	Ziconotid.....	17
2.4.1	Conopeptide.....	17
2.4.2	Entdeckung des Ziconotids.....	18
2.4.3	Chemische Struktur des Ziconotids.....	18
2.4.4	Pharmakologie.....	19
2.4.4.1	Einteilung spannungsabhängiger Kalziumkanäle.....	19
2.4.4.2	Spannungsabhängige N-Typ Kalziumkanäle als Zielstruktur .....	20
2.4.5	Pharmakokinetik, Metabolismus und Elimination .....	21
2.4.6	Medikamenteninteraktion.....	21
2.4.7	Erste klinische Studien .....	22
2.4.7.1	Studie von Staats .....	22
2.4.7.2	Studie von Wallace .....	23
2.4.7.3	Studie von Rauck.....	23
2.4.7.4	Ergebnisse der Studien .....	24
2.4.8	Ziconotid in der Langzeittherapie.....	26
2.4.8.1	Studiendesign und Patientenselektion .....	26
2.4.8.2	Wirksamkeit.....	26
2.4.8.3	UAWs in der Langzeittherapie .....	28
2.4.9	Initialdosis und Dosiserhöhung .....	29
2.4.10	Austestungsphase .....	30
2.4.11	Kosten.....	30
3	Ziele.....	31
4	Methodik .....	31
4.1	Patientengruppe und Beobachtungszeitraum.....	31
4.2	Untersuchungsmaterialien .....	32

4.3	Patientenfragebogen .....	32
5	Ergebnisse .....	33
5.1	Patientenkollektiv .....	33
5.2	Diagnosen .....	33
5.3	Initialdosis und Höchstdosis .....	34
5.4	Mittlere Dosis im Behandlungsverlauf .....	34
5.5	Behandlungsdauer mit Prialt® .....	35
5.6	Geschwindigkeit der Aufdosierung und Behandlungsdauer mit Prialt® .....	36
5.7	UAWs unter Prialt®-Einnahme .....	37
5.7.1	SUAWs .....	37
5.7.2	Milde und moderate UAWs .....	38
5.7.3	UAWs im Fragebogen .....	39
5.8	Vormedikation .....	41
5.9	Indikation für den Start der Prialt®-Therapie .....	41
5.10	Revisionsoperationen .....	42
5.11	Analgetische Co-Medikation .....	42
5.12	Patientenfragebogen .....	43
5.12.1	Schmerzlinderung .....	43
5.12.2	Zusätzliche schmerztherapeutische Maßnahmen .....	44
5.12.3	Psychologische Mitbetreuung .....	44
6	Diskussion .....	45
6.1	Diskussion der Methoden .....	45
6.1.1	Arztbriefe und Befüllungsprotokolle .....	45
6.1.2	Patientenfragebogen .....	46
6.2	Diskussion der Ergebnisse .....	47
6.2.1	Patientenkollektiv .....	47
6.2.2	Zu Grunde liegende Erkrankungen .....	48

6.2.3	Initialdosis .....	49
6.2.4	Höchstdosis und das Auftreten von Nebenwirkungen .....	49
6.2.5	Dosis im Behandlungsverlauf.....	50
6.2.6	Aufdosierung und Behandlungsdauer .....	52
6.2.7	Ziconotid als 3rd-line Therapie .....	53
6.2.8	Unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen .....	56
6.2.9	Vergleich objektiver und subjektiver Arzneimittelnebenwirkungen .....	58
6.2.10	Schwierigkeiten im Umgang mit chronischen Schmerzpatienten.....	59
6.2.11	Blutbildkontrollen unter der Prialt®-Therapie .....	59
7	Schlussfolgerungen .....	60
	Literaturverzeichnis .....	62
	Anhang .....	68
	Abbildungsverzeichnis .....	68
	Tabellenverzeichnis .....	69
	Patientenfragebogen .....	70
	Ehrenwörtliche Erklärung.....	76
	Danksagung .....	77
	Lebenslauf .....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>

## **Abkürzungsverzeichnis**

Abb.	Abbildung
CRPS	Komplexes Regionales Schmerzsyndrom
FBSS	Failed Back Surgery Syndrome
FDA	Food and Drug Administration
HVA	High voltage-activated
LVA	Low voltage-activated
mg	Milligramm
µg	Mikrogramm
min	Minute
ml	Milliliter
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
PACC	Polyanalgesic Consensus Conference
SUAW	Schwere unerwünschte Arzneimittelwirkung
Tab.	Tabelle
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

# 1 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden erstmals retrospektiv Patientendaten über den Einsatz des in der intrathekalen Schmerztherapie zugelassenen Medikamentes Ziconotid (Prialt®) am Universitätsklinikum Jena erhoben und ausgewertet. 13 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen und der Beobachtungszeitraum erstreckte sich vom Zeitpunkt der Marktzulassung des Medikaments im Februar 2005 bis zum Ende des Beobachtungszeitraums am 31.10.2018. Bis dato gibt es keine Veröffentlichungen über den klinischen Einsatz von Prialt® mit einer ähnlich großen Teilnehmerzahl und einem derart langen Beobachtungszeitraum an deutschen Krankenhäusern. Ein Beobachtungszeitraum von mehr als 13 Jahren ist auch im Vergleich mit internationalen Studien über den Langzeiteinsatz von Prialt® in der Behandlung chronischer Schmerzen hervorzuheben.

Bei Prialt® selbst handelt es sich um das synthetische Äquivalent eines Peptides, das Bestandteil des Gifts der Meeresschnecke *Conus magus* ist. Neben Morphin ist Prialt® das einzige Analgetikum, welches über die offizielle Marktzulassung in der intrathekalen Schmerztherapie verfügt (Sukul 2019). Im Gegensatz zu Morphin entfaltet es seine Wirkung nicht über die Bindung an Opioidrezeptoren, sondern vornehmlich über eine Blockade neuronaler, spannungsabhängiger Kalziumkanäle. Daher ist bei Prialt® keine Toleranzentwicklung zu erwarten, ein großer Vorteil gegenüber Morphin, was dem Medikament vor allem kurz nach dessen Marktzulassung zu großer Bekanntheit in der Schmerztherapie verhalf (Miljanich 2004). Sich anschließende Studien zeigten jedoch, dass bei 88% aller mit Prialt® therapierten Patienten mit mindestens einer unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW) zu rechnen ist. Am häufigsten berichteten die Patienten über Nebenwirkungen vornehmlich zentralnervöser Art. Es stellte sich außerdem heraus, dass für den Therapieerfolg eine geringe Initialdosis und eine langsame und vorsichtige Aufdosierung entscheidend sind (Eisai 2014). Das umfangreiche Nebenwirkungsprofil, die geringe therapeutische Breite und die fehlende Möglichkeit zur Antagonisierung sind die Hauptgründe, weshalb sich der Umgang mit Prialt® für den behandelnden Arzt oftmals sehr schwierig gestaltet und sich Prialt® bis dato gegenüber den Opiaten nicht in der intrathekalen Schmerzbehandlung durchgesetzt hat. Denn obwohl Studien gezeigt haben, dass Prialt® als „first in pump“-Analgetikum zu einer signifikant besseren Schmerzlinderung führte (Deer et al. 2018), wurde es in Jena analog zu anderen Kliniken typischerweise als 3rd-line Therapeutikum eingesetzt.

Ziel der Arbeit war es daher, retrospektiv zu eruieren, unter welchen Voraussetzungen

und Bedingungen eine Prialt®-Behandlung die besten schmerztherapeutischen Ergebnisse versprach. Ein besonderes Augenmerk lag hierbei auf

- der Initialdosis und der Dosiserhöhung im zeitlichen Verlauf,
- den aufgetretenen unerwünschten Nebenwirkungen,
- dem Stellenwert des Prialts® in der intrathekalen Schmerztherapie und der eingesetzten Vormedikation,
- den allgemeinen Schwierigkeiten im Umgang mit chronischen Schmerzpatienten und deren subjektiver Schmerz- und Krankheitswahrnehmung.

Als Grundlage der Arbeit dienten Arztbriefe und Befüllungsprotokolle, sowie ein eigens von uns erstelltes Fragebogeninstrument.

Insgesamt wurden in Jena 13 Patienten mit Prialt® behandelt, wobei zwölf davon es in Monotherapie über einen mittleren Behandlungszeitraum von 1219 Tagen erhielten. Die Initialdosis lag bei einem Mittelwert von 1,98 µg/d und die Maximaldosis im Therapieverlauf betrug im Mittel 7,75 µg/d. Damit erfuhren die in Jena behandelnden Patienten ein Dosierungsschema nach dem Motto „start low, go slow“, wie es auch vom Hersteller empfohlen wird (Elan Pharmaceuticals 2004). Neuere Erkenntnisse legen jedoch weitaus geringere Initialdosen nahe, sodass hier in Jena noch Verbesserungspotential vorhanden ist (Fisher et al. 2005, Hölper und Eichler 2012).

Bei 50,0% der Teilnehmer kam es im Laufe der Prialt®-Therapie zu mindestens einer dokumentierten, schweren Arzneimittelwirkung (SUAW). Bei der überwiegenden Anzahl dieser Fälle konnte jedoch nicht abschließend geklärt werden, ob die Nebenwirkungen tatsächlich medikamenteninduziert waren. Zehn von zwölf Teilnehmer (83,3%) klagten zudem über 36 aufgetretene, milde bis moderate UAWs. Am häufigsten wurden eine zunehmende Vergesslichkeit und Sensibilitätsstörungen verzeichnet. Die meisten UAWs waren damit, wie in der Literatur beschrieben, zentralnervösen Ursprungs (Eisai 2014).

Hohe Herausforderungen an die Ein- und Aufdosierung und nicht zuletzt dessen hohe Kosten (460-fach teurer als Morphin) werden wohl auch zukünftig die Therapiewahl dahingehend beeinflussen. Prialt® wird sich voraussichtlich nicht als Mittel der ersten Wahl in der intrathekalen Schmerztherapie etablieren. Gerade weil das Medikament zu den Orphan Drugs zählt und bis dato in Deutschland keine Veröffentlichungen mit einem umfassenderen Patientenkollektiv vorliegen, sollte über ein zentrales Prialt®-Register nachgedacht werden, wie es bereits in Italien und den USA existiert.

## **2 Einleitung**

### **2.1 Geschichtliche Entwicklung der intrathekalen Schmerztherapie**

Der Ursprung der intrathekalen Schmerztherapie wird heute in August Biers Arbeit über die „Cocainisierung des Rückenmarkes“ aus dem Jahr 1898 gesehen (Brill et al. 2003).

August Bier (1861 – 1949) war ein deutscher Chirurg, der dank seiner Entdeckungen an der Universität in Kiel als Begründer der Spinalanästhesie gilt: 1898 injizierte er präoperativ einem 34-jährigen Patienten, der unter erheblichen Nebenwirkungen der Allgemeinanästhesie im Rahmen einer Resektion eines tuberkulösen Fußes litt, 15 mg Kokain intrathekal mittels Lumbalpunktion. Der Patient verspürte daraufhin keine Schmerzen während des Eingriffs (Wulf 1998).

Die erste Publikation über den intrathekalen Einsatz von Opioiden folgte 1901 durch den rumänischen Arzt N. Racoviceanu-Pitesti. Dieser verabreichte Kokain in Kombination mit Morphin zur intrathekalen Schmerzbehandlung (Brill et al. 2003).

Bestätigt wurden diese Beobachtungen kurze Zeit später durch den japanischen Arzt Otojiro Kitagawa. In seiner Veröffentlichung aus dem Jahr 1901 berichtet er über vier Patienten mit therapierefraktären Rückenschmerzen nach intramuskulärer Morphingabe. Allen Patienten verabreichte er daraufhin intrathekal 20 mg des damals noch verwendeten Lokalanästhetikums Eucain. Zwei seiner Probanden erhielten zusätzlich noch 10 mg Morphin intrathekal. Beide letztgenannten Patienten waren nach Medikamentenapplikation für mehrere Tage schmerzfrei (Matsuki 1983).

#### **2.1.1 Nachweis der Opioidrezeptoren**

Die Entdeckung der Opioidrezeptoren in den 1970er Jahren war entscheidend für das Verständnis der Schmerzentstehung und die sich daraus ergebenden Möglichkeiten der invasiven Schmerztherapie.

1971 identifizierte Avram Goldstein als erster Opioidrezeptoren in Mäusen. Hierfür entwickelte und nutzte er die Methode der Bindung des Radioliganden Levorphanol an Hirngewebe (Goldstein et al. 1971).

Der pharmakologische Nachweis der Opioidrezeptoren war damit erfolgt, der direkte biochemische Beweis fehlte allerdings noch und sollte 1973 durch die amerikanischen Neurobiologen Candace B. Pert und Solomon H. Snyder gelingen (Pert und Snyder 1973).

Diese konnten durch Experimente an Ratten, Mäusen und Meerschweinchen mittels der spezifischen Bindung des Opioidantagonisten Naloxon Opioidrezeptoren in verschiedenen Geweben nachweisen. Die meisten Rezeptoren fanden sich hierbei im Gehirn und im Intestinaltrakt (Pert und Snyder 1973).

### **2.1.2 Erste therapeutische Einsätze bei Ratten**

Tony Yaksh und Thomas Rudy waren 1976 die ersten, die mittels eines Katheters Morphin in den spinalen Subarachnoidalraum von Ratten applizierten und damit eine effektive Analgesie erreichten (Yaksh und Rudy 1976). Die intrathekale Gabe von Morphin führte bei den Nagetieren zu einer Schmerzschwellenerhöhung sowohl nach Setzen mechanischer, thermischer und auch elektrischer Schmerzreize (Yaksh und Rudy 1976).

Neu an ihren Forschungen war vor allem die Erkenntnis, dass Opioide nicht nur supraspinal im zentralen Höhengrau des Mesenzephalons angreifen, sondern bereits auf Rückenmarksebene eine antinozizeptive Wirkung entfalten. Dies konnte anhand folgender Beobachtungen belegt werden:

1. Intrathekal verabreichte, radioaktiv markierte Stoffe konnten in keinen signifikanten Mengen in der Gehirnsubstanz nachgewiesen werden.
2. Es konnte nur eine Lokalanästhesie und keine Schmerzlinderung am gesamten Körper, wie nach systemischer Opioidapplikation, erreicht werden.
3. Dieselben Dosen, die nach intrathekaler Gabe eine Analgesie bewirkten, blieben nach intravenöser Verabreichung wirkungslos.
4. Zentral bedingte Nebenwirkungen einer Opioidtherapie, wie bspw. eine Atemdepression, blieben aus.
5. Nicht zuletzt blieb die direkte Gabe des Opioidantagonisten Naloxon in das mesenzephalale Höhengrau nach Morphingabe in den spinalen, subarachnoidalen Raum wirkungslos (Yaksh und Rudy 1977).

Die von Yaksh und Rudy gewonnenen Erkenntnisse waren wegweisend für die weitere Entwicklung und bildeten die Grundlage für den Einsatz der intrathekalen Schmerztherapie am Menschen.

### **2.1.3 Erste therapeutische Einsätze bei Patienten mit Tumorschmerzen**

Die intrathekale Opioidgabe wurde anfänglich nur bei Patienten mit chronischen Schmerzen auf Grund einer malignen Erkrankung eingesetzt, wobei sich nach den ersten Therapieerfolgen der Einsatzbereich rasch erweiterte (Belverud et al. 2008).

Der amerikanische Arzt Dr. Josef Wang applizierte hierfür 1979 erstmals acht Patienten mit chronischen, anderweitig nicht kontrollierbaren Schmerzen im unteren Rücken sowie in den Beinen einen intrathekalen Einzelbolus von 0,5 bzw. 1 mg Morphin im Bereich der Lendenwirbelsäule. Ursächlich für die Schmerzen war eine Krebserkrankung des Urogenitaltraktes. Bei der Studie handelte es sich um eine Doubleblind-Studie, die durch die zusätzliche Gabe intrathekaler Kochsalzlösung placebokontrolliert war und bei der die Schmerzlinderung mittels Visueller Analogskala (VAS) festgehalten wurde (Wang et al. 1979).

Zwei der acht Patienten gaben eine vollständige Schmerzlinderung sowohl nach Morphingabe, als auch nach der Applikation physiologischer Kochsalzlösung an. Die anderen sechs Patienten bemerkten eine komplette Schmerzreduktion nach der Morphingabe, während der analgetische Effekt nach Applikation der Kochsalzlösung ausblieb. Die Analgesie setzte nach 15 bis 45 Minuten ein und hielt im Durchschnitt 20 Stunden an. Des Weiteren blieben zentral bedingte Opioidnebenwirkungen, wie eine Sedierung oder Atemdepression, aus (Wang et al. 1979).

1982 folgte eine Studie durchgeführt von Miliam E. Leavens, bei der an sechs Patienten mit oral oder parenteral nicht therapierbaren Tumorschmerzen eine intrathekale bzw. eine Opioidapplikation in den Seitenventrikel erprobt wurde. Bei fünf der sechs Patienten trat nach einmaliger spinaler Morphinapplikation ein analgetischer Effekt ein. Diese fünf Patienten erhielten zur vereinfachten Applikation und auch zum späteren häuslichen Gebrauch ein kleines Reservoir (Ommaya-Reservoir), welches je nach Applikationsort entweder lumbal oder frontal angebracht wurde. Bei einem der Patienten war die Anlage eines Ommaya-Reservoirs auf Grund einer Vorerkrankung nicht möglich. Über das Reservoir konnte perkutan das Analgetikum verabreicht werden (Leavens et al. 1982). Nach intrathekaler Applikation im Lumbalbereich trat eine Schmerzlinderung nach 30 bis 60 Minuten auf, die bei einer Dosis von 0,5 mg für bis zu 14 Stunden und bei einer Dosis von 1 mg bis zu 20 Stunden anhielt. Eine Erhöhung der Morphindosis auf 2 mg hatte keine verbesserte oder verlängerte Analgesie zur Folge. Als Nebenwirkungen wurden Juckreiz und periorale Parästhesien beobachtet, wobei ersteres mit Diphenhydramin behandelt wurde (Leavens et al. 1982). Bei der intraventrikulären Verabreichungsform waren verglichen mit der intrathekalen

Darreichungsform höhere Dosen von 2,5 bis 4 mg Morphin nötig. Drei der vier Patienten beklagten zudem Übelkeit und Erbrechen innerhalb der ersten Stunde nach Applikation, welche medikamentös behandelt wurden. Bei zwei der vier Patienten in der ventrikulären Studiengruppe kam es zusätzlich noch zu Parästhesien im Gesichtsbereich.

Insgesamt waren aber alle Studienteilnehmer mit der Schmerzlinderung soweit zufrieden, dass keine der invasiven Therapien auf Grund unerwünschter Nebenwirkungen abgebrochen wurde (Leavens et al. 1982).

#### **2.1.4 Weiterentwicklung zur kontinuierlichen Opioidgabe**

In den 1980er Jahren folgten zunächst viele kleinere Studien, in denen erstmals auch Patienten mit nichtmalignen, chronischen Schmerzen eine intraspinale Morphinthherapie erhielten (Belverud et al. 2008).

Entscheidend hierbei war die Entwicklung weg von einer Einzelbolusgabe hin zu einer kontinuierlichen Verabreichung mittels implantierbarer Schmerzmittelpumpen. Ziel der kontinuierlichen Gabe war, Nebenwirkungen durch das rasche Anfluten eines Einzelbolus zu verringern, einen konstanten Opioidspiegel zu erreichen und das Infektionsrisiko zu minimieren (Belverud et al. 2008).

Implantierbare Arzneimittelpumpen wurden schon seit den 1970er Jahren angewendet, allerdings waren die Indikationen zunächst andere: anfänglich wurden die Pumpen zur kontinuierlichen Abgabe von Heparin bei Patienten mit wiederholten thromboembolischen Ereignissen und zur Insulintherapie bei Diabetikern eingesetzt (Blackshear et al. 1979).

1981 kam durch Onofrio und Kollegen erstmalig eine implantierbare Arzneimittelpumpe zur intrathekalen Verabreichung von Morphin zum Einsatz. Hierbei handelte es sich zunächst um einen Einzelfallbericht über einen Patienten mit malignen Schmerzen auf Grund eines sich ausbreitenden Chordoms im Bereich des Iliosakralgelenkes. Nach Befüllung der Pumpe war der Patient für mehrere Wochen schmerzfrei (Onofrio et al. 1981).

Analog der Einzelbolusgabe, die zunächst nur bei malignen und später erst bei nichtmalignen, schwersten Schmerzzuständen angewendet wurde, entwickelte sich auch das Einsatzgebiet der Schmerzmittelpumpen. Heutzutage stellen chronische, nicht tumorassoziierte Schmerzen die Primärindikation für eine Pumpenimplantation dar (Belverud et al. 2008).

### **2.1.5 Einsatz bei chronischen, nichtmalignen Schmerzzuständen**

Die erste große, multizentrische Retrospektivstudie über den Einsatz von Schmerzmittelpumpen bei vornehmlich nichtmalignen Schmerzen wurde 1996 veröffentlicht. Hierfür wurden in den USA 429 Patienten mit implantierter Schmerzmittelpumpe über einen mittleren Zeitraum von 14,5 Monaten beobachtet. Ein Drittel der Teilnehmer litt unter malignen Schmerzen, während bei zwei Dritteln der Teilnehmer nichtmaligne Schmerzen die Indikation für die intraspinale Opiattherapie darstellten. Hierbei waren die am häufigsten vertretenen Diagnosen das Failed Back Surgery Syndrome (FBSS), gefolgt vom komplexen regionalen Schmerzsyndrom (CRPS) und der Post-Zoster-Neuralgie (Paice et al. 1996).

Der Erfolg der Therapie wurde anhand der durch den Teilnehmer angegebenen Schmerzlinderung auf einer Skala von null bis 100 % bemessen. Zusätzlich erfolgte durch den jeweils behandelnden Arzt eine Einschätzung des Zugewinns an Lebensqualität im Alltag des Patienten unter der Behandlung (Paice et al. 1996).

Nach Ablauf des Beobachtungszeitraums berichteten die Teilnehmer über eine mittlere Schmerzreduktion von 61 %. Insgesamt war bei somatischen Schmerzen verglichen mit neuropathischen, viszeralen und gemischten Schmerzen eine stärkere Schmerzlinderung zu beobachten. Zudem gab es Unterschiede in der Initialdosis und im zeitlichen Verlauf der Dosierungen: Patienten mit tumorbedingten Schmerzen verlangten verglichen mit Teilnehmern auf Grund chronischer, nichtmaligner Schmerzen im Mittel nach einer höheren Initialdosis, wobei sich die Dosen innerhalb der ersten sechs Monate auf das Drei- bis Vierfache erhöhten. Danach stabilisierte sich die Dosierung. Bei nichtmalignen Schmerzen war die Initialdosis niedriger, es stellte sich aber keine Stabilisierung der Dosierung ein, sodass insgesamt eher ein linearer Zusammenhang zwischen Studiendauer und Höhe der täglich verabreichten Morphinmenge beobachtet werden konnte (Paice et al. 1996).

Auch war zu beobachten, dass rund ein Fünftel aller Teilnehmer über Probleme am implantierten Pumpensystem, insbesondere über katheterassoziierte Komplikationen berichteten. Vornehmlich bei männlichen Studienteilnehmern war zudem die Libido durch die intrathekale Opiatgabe gemindert (Paice et al. 1996).

## **2.2 Vorteile der intrathekalen Schmerztherapie**

Da bei der intrathekalen Schmerztherapie das Analgetikum direkt in den Spinalraum abgegeben wird, sind verglichen mit der oralen oder intravenösen Applikation wesentlich geringere Dosierungen erforderlich (Ver Donck et al. 2014). Die Angaben zu den

Umrechnungsfaktoren schwanken hierbei in der Literatur stark und liegen bei der oralen, verglichen mit der intrathekalen Morphingabe, bei Verhältnissen von 12:1 bis 300:1. Daher ist bei der Umstellung auf den intrathekalen Applikationsweg immer vorsichtig zu agieren (Sylvester et al. 2004).

Die geringeren systemischen Analgetikaspiegel unter intrathekaler Medikation führen letzten Endes zu einer Reduktion von UAWs. Im Falle des Morphins wird bei der intrathekalen Gabe auch die Bildung des unerwünschten Metaboliten Morphin-3-Glucuronid verhindert (Belverud et al. 2008). Dieser Metabolit wirkt selbst nicht an Opioidrezeptoren, jedoch ist dessen Anhäufung mit einem erhöhten Risiko für Krampfanfälle, Ataxien und Agitation verbunden (Hemstapat et al. 2009).

## **2.3 Schmerzpumpen**

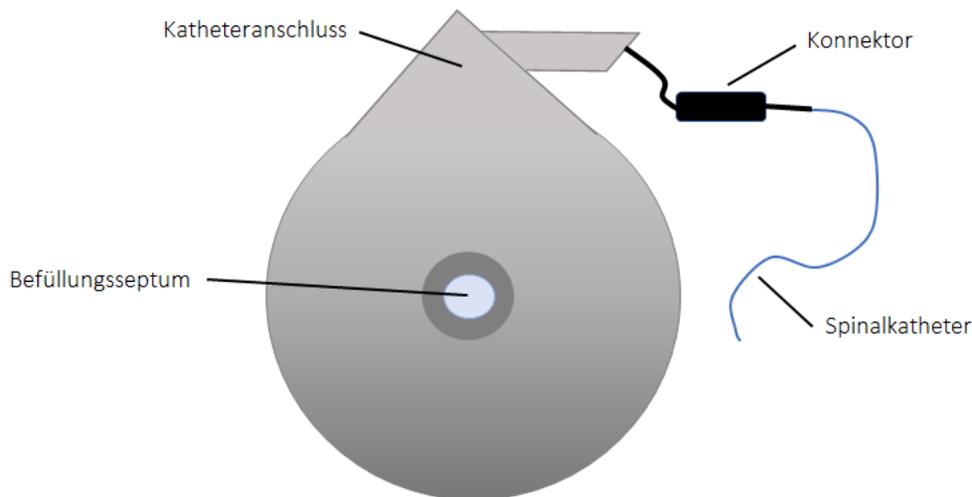
### **2.3.1 Aufbau**

Allen Arzneimittelpumpen ist gemeinsam, dass sie einen Spinalkatheter besitzen, über den das Analgetikum direkt in den Intrathekalraum gelangt (Abb. 1). Dieser Katheter ist meist aus röntgendichtem Material, sodass die korrekte Lage postoperativ mittels Röntgenbild überprüft werden kann (Jerosch und Steinleitner 2005).

Bei externen Pumpen, die sich außerhalb des Patientenkörpers befinden, bedarf es eines subkutan gelegenen Portsystems, an das die Pumpen angeschlossen werden können und welches Spinalkatheter und Pumpe miteinander verbindet. Solche externen Pumpen sind für den längeren Einsatz ungeeignet, sodass bei Schmerztherapien über einen Zeitraum von mehreren Monaten implantierbare Pumpen zum Einsatz kommen (Tronnier 2003).

Implantierbare Pumpen werden operativ in einer subkutanen Tasche platziert. Hierfür wird meist der obere Quadrant des Abdomens gewählt, wobei aus kosmetischen oder anatomischen Gründen auch andere Platzierungen möglich sind. Über einen Konnektor (Pumpensegment) wird dann die Pumpe an den Spinalkatheter angeschlossen (Burchiel 2011).

Zur Befüllung der Pumpen dient ein Septum, hinter dem sich das Medikamentenreservoir befindet. Dieses Septum wird unter sterilen Bedingungen mittels Auffüllkanüle punktiert und nachfolgend das Analgetikum in das Reservoir appliziert (Tronnier 2003).



**Abbildung 1: Schematische Darstellung einer Schmerzpumpe, eigene Darstellung, angelehnt an (Tronnier 2003)**

### **2.3.2 Implantierbare Schmerzpumpen**

Bei den implantierbaren Pumpen stehen prinzipiell zwei Systeme zur Verfügung: gasdruckbetriebene und batteriebetriebene Geräte (Moskopp und Wassmann 2015).

#### **2.3.2.1 Gasbetriebene Pumpen**

Gasbetriebene Systeme besitzen eine Kammer, in der sich das Analgetikum befindet und eine zweite Kammer, die mit einem Gas befüllt ist. Beide Hohlräume sind durch ein dünnes Septum voneinander getrennt. Bei dem Gas handelt es sich meist um Halogenkohlenwasserstoff, welches sich unter Körpertemperatur ausdehnt und so einen konstanten Druck auf das Medikamentenreservoir ausübt. Dadurch wird das Schmerzmittel in den Spinalkatheter und damit in den Liquorraum befördert. Es ist kein elektrischer Motor notwendig (Schwab et al. 2008).

Dies ist einerseits platzsparend, weshalb gasbetriebene Pumpen verglichen mit elektronischen Systemen über ein deutlich größeres Medikamentenreservoir verfügen. Andererseits kann die täglich applizierte Schmerzmitteldosis nach Befüllung nicht mehr individuell vom Patienten gesteuert werden und ist allein abhängig von der Konzentration des sich im Reservoir befindlichen Analgetikums (Jerosch und Steinleitner 2005).

Die meisten Pumpen besitzen daher neben dem Befüllungsseptum noch ein zweites Septum, welches vom Arzt punktiert und bei Schmerzexazerbationen zur Gabe eines zusätzlichen Bolus genutzt werden kann (Schwab et al. 2008).

Für das Antriebsgas gilt wie für alle Gase die Formel von Gay-Lusac. Diese besagt, dass bei konstantem Druck das Volumen direkt proportional zur Temperatur ist. Patienten müssen daher darauf aufmerksam gemacht werden, dass sich Temperatur- und Luftdruckveränderungen auf die von der Pumpe abgegebene Schmerzmittelmenge auswirken (Tronnier 2003). Ein weiterer Nachteil gasbetriebener Systeme ist, dass die Analgetikaapplikation nicht über einen Schalter zu stoppen ist und im Falle einer Überdosierung oder SUAWs das Analgetikum schnellstmöglich vom Arzt abpunktiert oder die Pumpe operativ entfernt werden muss (Schwab et al. 2008).

### **2.3.2.2 Batteriebetriebene Pumpen mit elektronischer Steuerung**

Bei elektrischen Systemen erfolgt die Steuerung der täglich von der Pumpe abgegebenen Medikamentendosis durch einen batteriegesteuerten Motor. Dieser kann perkutan mittels Hochfrequenzsignal angesteuert und programmiert werden (Jerosch und Steinleitner 2005). Dies erlaubt individuelle, genau auf den Patientenwunsch abgestimmte Applikationsschemata, die unterschiedliche Flussraten im Tagesverlauf und je nach Schmerzintensität ermöglichen (Schwab et al. 2008).

Darüber hinaus hat der Patient die Möglichkeit, bei Schmerzzunahme einen Zusatzbolus zu verabreichen. Die Dosis und maximale Anzahl der Zusatzgaben pro Tag werden vorher vom Arzt festgelegt. Die individuelle Programmierbarkeit und Steuerbarkeit stellen einen entscheidenden Vorteil der elektronischen Pumpen verglichen mit den Gasdruckpumpen dar, was sich aber auch in etwa doppelt so hohen Pumpenkosten für batteriebetriebene Systeme widerspiegelt (Jerosch und Steinleitner 2005).

Ein weiterer Vorteil ist der, dass mittels Lesegeräts das Füllvolumen jederzeit telemetrisch abgefragt werden kann und die Geräte bei Batterieerschöpfung oder abnehmendem Medikamentenvolumen ein Signal abgeben. Eine Batterieerschöpfung, welche meist nach mehreren Jahren auftritt, bedarf eines operativen Pumpenwechsels (Schwab et al. 2008).

### **2.3.2.3 Kosten und Lebensdauer**

Auf Grund des komplexeren Aufbaus ist bei batteriebetriebenen, programmierbaren Pumpen verglichen mit Gasdruckpumpen mit etwa doppelt so hohen Implantatkosten zu rechnen. Erstere kosten ca. 10.400 Euro, wohingegen für einfachere, gasbetriebene Systeme ca. 5.200 Euro aufgebracht werden müssen (Jerosch und Steinleitner 2005).

Während elektronische Systeme auf Grund einer begrenzten Batterielebensdauer nach ca. fünf bis zehn Jahren operativ entfernt und ausgetauscht werden müssen, ist bei den gasbetriebenen Systemen die Lebensdauer theoretisch unbegrenzt.

Ein erneuter Pumpenaustausch bei Batterieerschöpfung und der damit verbundene, stationäre Krankenhausaufenthalt erhöhen zusätzlich zu den bereits teureren Geräten die Behandlungskosten mit elektronischen Pumpsystemen (Likar et al. 2007).

### 2.3.3 Stellenwert in der Schmerztherapie

Intrathekale Schmerzmedikamente werden der Stufe vier des Stufenschemas der Schmerztherapie der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zugeordnet (Abb. 2) und kommen bei chronischen Schmerzen malignem oder nichtmalignem Ursprungs zum Einsatz, wenn schmerztherapeutische Maßnahmen bis einschließlich Stufe drei erfolglos waren (Hölper und Eichler 2012).

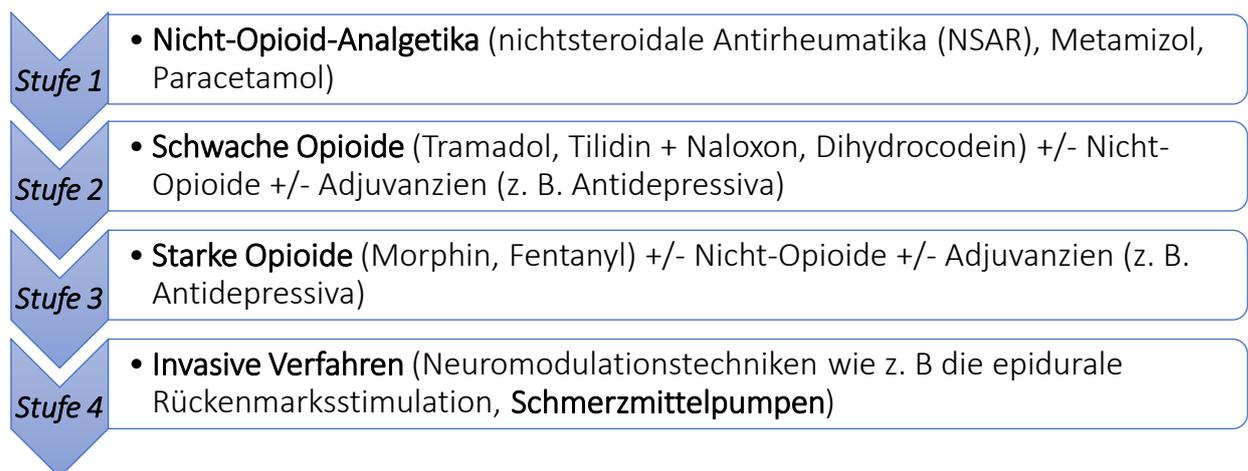


Abbildung 2: WHO-Stufenschema der Schmerztherapie (Vargas-Schaffer 2010)

Patienten sollten daher zunächst alle Möglichkeiten der oralen Schmerztherapie verbunden mit ergänzenden Behandlungen ausschöpfen. Eine Pumpenimplantation ist nur dann in Betracht zu ziehen, wenn konservative Methoden zu keiner adäquaten Schmerzlinderung führen oder unerwünschte Nebenwirkung nicht mehr tolerierbar sind (Belverud et al. 2008).

Die erwähnten konservativen Behandlungsmethoden umfassen sowohl die intensivierete Analgetikaeinnahme nach WHO-Stufenschema mit gegebenenfalls Wechsel der Medikamente innerhalb der Substanzklassen bei ausbleibendem Therapieerfolg als auch rehabilitative, kognitive und verhaltenstherapeutische Maßnahmen. Andere interventionelle Verfahren der Schmerztherapie, wie bspw. die periphere Nervenstimulation oder die Infiltrationsbehandlung, sollten ebenfalls erprobt werden (Ver Donck et al. 2014).

### **2.3.4 Patientenselektion**

Die wohlüberlegte und gründliche Auswahl geeigneter Patienten ist der entscheidende Faktor für die erfolgreiche intrathekale Schmerztherapie.

#### **2.3.4.1 Versagen konventioneller Therapieverfahren**

Eine Schmerzpumpe darf nur in Erwägung gezogen werden, wenn eine maximale konservative Therapie keine zufriedenstellende Schmerzlinderung erzielte oder die Nebenwirkungen den Nutzen überwiegen (Belverud et al. 2008).

#### **2.3.4.2 Eindeutige Ursachenfindung**

Im Rahmen einer möglichen Pumpenimplantation muss zunächst eine vollständige Schmerzdiagnostik erfolgen und die Schmerzen einer eindeutigen somatischen Ursache zugeordnet werden können. Somatoforme Störungen stellen hierbei keine Indikation für die intrathekale Therapie dar (Likar et al. 2007). Bei richtiger Diagnosestellung können durch die vollständige klinische Untersuchung die meisten Schmerzen auch auf konventionellem Weg behandelt werden (Burchiel 2011).

Wichtig für den behandelnden Arzt ist hierbei auch das Erkennen der somatosensorischen Phänomene Allodynie und Hyperalgesie. Allodynie bezeichnet die Wahrnehmung eines normalerweise nicht schmerzhaften Reizes als schmerzhaft, während die Hyperalgesie eine gesteigerte Schmerzwahrnehmung darstellt: Leichte Schmerzreize werden als äußerst schmerzvoll empfunden (Burchiel 2011).

Auf Veränderungen der Hauttemperatur, des Haarwachstums, des Schweißverhaltens und der kapillären Füllungszeit ist im Hinblick auf eine sympathische Komponente des Schmerzes zu achten (Burchiel 2011). Diagnostisch kann hierbei eine Sympathikusblockade Aufschluss geben, bei der ein Lokalanästhetikum in die unmittelbare Nähe des sympathischen Ganglions appliziert wird (Krumova et al. 2011).

Sowohl das Auftreten der somatosensorischen Phänomene als auch eine sympathische Beteiligung legen die Diagnose eines CRPS nahe, welches mittels spinaler Schmerzmittelgabe behandelt werden kann (Burchiel 2011).

Patienten mit fokalen Muskelspasmen einhergehend mit ausstrahlenden Schmerzen, wie sie typischerweise beim myofaszialen Schmerzsyndrom vorkommen, sprechen dagegen meist sehr gut auf Triggerpunktinjektionen mit einem Lokalanästhetikum an.

Triggerpunktinjektionen erzielen meist eine gute Analgesie, werden aber häufig von den Schmerztherapeuten nicht bedacht (Burchiel 2011).

#### **2.3.4.3 Ausschluss schwerwiegender psychischer Ursachen**

Eine wesentliche Rolle für den Erfolg der intrathekalen Schmerztherapie spielt die psychische Verfassung des Patienten. Es sollte daher bei jedem Patienten, bei dem eine Schmerzpumpe in Betracht gezogen wird, zunächst eine umfangreiche psychologische Evaluation erfolgen (Deer et al. 2010). Eine Depression einhergehend mit suizidalen Gedanken, eine Schizophrenie mit Psychosen und ein aktiver Drogen- und Alkoholmissbrauch gelten als Kontraindikationen für die Pumpenimplantation (Nelson et al. 1996). Des Weiteren sollten die Patienten über ein stabiles soziales Umfeld verfügen und hinsichtlich der Wirkung der intrathekalen Schmerztherapie realistische Erwartungen haben (Deer et al. 2010).

#### **2.3.4.4 Lebenserwartung des Patienten**

Die Lebenserwartung der Patienten spielt hinsichtlich der intrathekalen Analgetikaapplikation nur eine untergeordnete Rolle, aber der Weg des Analgetikums in den Spinalkanal ist je nach Krankheitszustand zu diskutieren. Grund hierfür sind die unterschiedlichen Kosten der Systeme, die mit einer Operation für den Patienten verbundenen Risiken und die möglichen Auswirkungen der jeweiligen Behandlung auf den Patientenalltag. Neben implantierbaren Pumpen stehen noch externe Pumpen, subkutane Medikamentenreservoirs verbunden mit einem intraspinalen Katheter und Epiduralkatheter zur Verfügung. Hierbei gilt folgende Orientierung:

- Bettlägerigen Patienten mit einer Lebenserwartung von wenigen Wochen ist auf Grund des hohen Operationsrisikos ein Epiduralkatheter zur Schmerzmittelgabe zu empfehlen.
- Bei ambulanten Patienten mit einer geringen Lebenserwartung ist ein subkutanes Reservoir die geeignetste Wahl, wenn ein Epiduralkatheter eine zu große Einschränkung im Alltag darstellt.
- Patienten mit einer Lebenserwartung von mehr als drei Monaten profitieren am meisten von implantierbaren Pumpen (Burchiel 2011).

Studien bezüglich der Schmerztherapie im palliativen Setting haben gezeigt, dass durch den Einsatz von Schmerzmittelpumpen die Sechs-Monate-Überlebensrate der Patienten

gesteigert werden kann. Schmerzmittelpumpen haben damit eine lebensverlängernde Wirkung (Smith et al. 2002).

#### **2.3.4.5 Erfolgreiche Austestung**

Als letzter Schritt vor einer Pumpenimplantation sollte eine Austestung erfolgen, um festzustellen, ob der Patient auf das vorgesehene Analgetikum anspricht. Hierbei gilt die Testung als positiv, wenn der Patient eine Schmerzlinderung von mindestens 50 Prozent auf der VAS angibt (Deer et al. 2017b).

Die Austestung kann entweder durch einen Einzelbolus mittels Lumbalpunktion oder durch einen Spinalkatheter, angeschlossen an ein externes System, erfolgen. Bei letzterem ist eine kontinuierliche Medikamentengabe und die Gabe mehrerer Einzeldosen über einen festgelegten Zeitraum möglich. Die Wahl der geeigneten Methode ist von vielen Faktoren abhängig. Eine Rolle spielt hierbei das eingesetzte Analgetikum, der klinische Zustand des Patienten, die Schmerzursache, das klinische Umfeld und die persönliche Erfahrung des behandelnden Arztes (Deer et al. 2017b).

Während und nach der Testung sollten die Patienten hinsichtlich der Atmung, der Blut-oxygenierung und des Bewusstseinszustands für mindestens 24 Stunden intensiv überwacht werden, da die Mortalität in der unmittelbaren Phase nach Start einer intrathekalen Therapie am höchsten ist (Deer et al. 2012).

Bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Erkrankung, einer stark reduzierten Lebenserwartung und einem hohen Eingriffsrisiko kann auf eine Opioidaustestung verzichtet werden, sofern orale oder transdermale Opiate gut vertragen wurden (Deer et al. 2017b). Letzten Endes bleibt die Austestung kontrovers diskutiert, da bis jetzt keine Studien vorliegen, die zeigen, dass sich eine erfolgreiche Austestung langfristig positiv auf den Krankheitsverlauf auswirkt. Zudem ist die Aussagekraft der Austestungsphase auf den langfristigen Erfolg einer Schmerztherapie mittels Pumpe eingeschränkt (Deer et al. 2017b).

#### **2.3.5 Eingesetzte Analgetika in der intrathekalen Schmerztherapie**

Aktuell sind Morphin und Ziconotid (Handelsname PRIALT<sup>®</sup>) die einzigen von der amerikanischen Lebensmittelüberwachungs- und Arzneimittelbehörde (FDA) zugelassenen Medikamente in der intrathekalen Schmerztherapie. Die Zulassung gilt auch nur für die jeweilige Monotherapie (Deer et al. 2009). Daneben ist für die intrathekale Applikation nur noch der GABA-B Agonist Baclofen offiziell zugelassen, wobei die Zulassung nur für die

Behandlung schwerster Spastiken gilt. Es wird diskutiert, ob Baclofen auch bei Patienten ohne Spastiken einen therapeutischen Nutzen in der Reduktion chronischer Schmerzen hat (Deer et al. 2007).

Off-label kommen in der Praxis zur Behandlung von Schmerzen neben Morphin und Ziconotid noch andere Substanzen wie Ketamin, Clonidin, Fentanyl, Sulfentanil, Hydromorphon oder Bupivacain zum Einsatz. Um daher einen Überblick zu schaffen und Empfehlungen und Leitlinien für den Analgetikagebrauch in der intrathekalen Schmerztherapie auszusprechen, findet seit 2000 die Polyanalgesic Consensus Conference, kurz PACC, statt (Bottros und Christo 2014).

Hierbei handelt es sich um eine Expertengruppe bestehend aus Ärzten und anderen Fachleuten, die sich umfangreich mit der intrathekalen Schmerztherapie auseinandersetzen. Ziel ist es, durch die Auswertung von Studien, klinischen Daten, vorliegender Literatur und unter zu Hilfenahme von Expertenmeinungen einen Algorithmus zur Wahl des für den Patienten am besten geeigneten Medikaments zu erstellen.

Die Konferenz tagte zuletzt 2012 und die hierbei aufgestellten Empfehlungen und Algorithmen orientieren sich maßgeblich an der Art des Schmerzes. Es werden neuropathische von nozizeptiven und gemischten Schmerzen voneinander unterschieden (Deer et al. 2012).

### **2.3.5.1 Neuropathische Schmerzen**

Ursächlich für neuropathische Schmerzen ist eine abnorme Funktion des Nervensystems. Der Schmerz ist hierbei nicht Symptom einer Krankheit, sondern ihm liegt eine Schädigung des Nervensystems zu Grunde (Woolf 2010).

Bei den eingesetzten Medikamenten ist nochmals zu erwähnen, dass in der intrathekalen Schmerztherapie nur Morphin und Ziconotid in Monotherapie über die offizielle Marktzulassung verfügen (Tab. 1). Die Empfehlung für den Einsatz anderer Medikamente sowie deren Kombination beruht allein auf der Zusammenschau von Publikationen, die im Hinblick auf Effektivität und Sicherheit zu den eingesetzten Schmerzmitteln bis März 2011 veröffentlicht wurden (Deer et al. 2012).

Verglichen mit der Behandlung nozizeptiver Schmerzen hat sich bei neuropathischen Schmerzen gezeigt, dass insgesamt höhere Opioiddosen notwendig sind. Außerdem scheint bei neuropathischen Schmerzen der intrathekale Einsatz von Nicht-Opioidanalgetika erfolgversprechend zu sein (Burchiel 2011).

**Tabelle 1: Algorithmus bei neuropathischen Schmerzen (Deer et al. 2012)**

1.Wahl	Morphin	Ziconotid	Morphin + Bupivacain*	
2.Wahl	Hydromorphon	Hydromorphon + Bupivacain* <b>oder</b> Hydromorphon + Clonidin*	Morphin + Clonidin*	
3.Wahl	Clonidin	Ziconotid + Opioid*	Fentanyl	Fentanyl + Bupivacain* <b>oder</b> Fentanyl + Clonidin*
4.Wahl	Opioid + Clonidin + Bupivacain*	Bupivacain + Clonidin*		
5.Wahl	Baclofen			
* Bei allen Mischbefüllungen handelt es sich um eine „Off-Label“-Therapie				

### 2.3.5.2 Nozizeptiver Schmerz

Nozizeptiver Schmerz ist der Schmerz, der bei potenziell gewebschädigenden Stimuli wahrgenommen wird und der dem Körper als Frühwarnsystem dient (Woolf 2010).

Grundlage hierfür sind spezielle periphere Neurone, sogenannte Nozizeptoren, die bei potentiell für den Körper schädlichen mechanischen Einwirkungen, Extremen in Temperaturen oder bei Anwesenheit chemischer Noxen elektrische Signale generieren und diese an übergeordnete Strukturen im zentralen Nervensystem (ZNS) weiterleiten (Dubin und Patapoutian 2010).

Die Empfehlungen zur Wahl des geeigneten Medikamentes (Tab. 2) unterscheiden sich hierbei in einigen Punkten von denen, die die Expertengruppe bei neuropathischen Schmerzen publiziert hat.

**Tabelle 2: Algorithmus bei nozizeptiven Schmerzen (Deer et al. 2012)**

1.Wahl	Morphin	Hydromorphon	Ziconotid	Fentanyl
2.Wahl	Morphin + Bupivacain*	Ziconotid + Opioid*	Hydromorphon + Bupivacain*	Fentanyl + Bupivacain*
3.Wahl	Opioid + Clonidin*	Ziconotid + Opioid*	Sulfentanil	
4.Wahl	Opioid + Clonidin + Bupivacain*		Sulfentanil + Bupivacain o. Clonidin*	
5.Wahl	Sulfentanil + Bupivacain + Clonidin*			
* Bei allen Mischbefüllungen handelt es sich um eine „Off-Label“-Therapie				

### 2.3.5.3 Gemischte Schmerzen

Bei Schmerzen, die sowohl neuropathische als auch nozizeptive Anteile aufweisen, richtet sich die Wahl des geeigneten Medikamentes nach dem klinischen Bild des Patienten.

Grundsätzlich handelt es sich bei den von der PACC veröffentlichten Algorithmen um Empfehlungen, und die klinischen Erfahrungen des behandelnden Arztes sollten in der Entscheidungsfindung immer mit berücksichtigt werden (Deer et al. 2012).

## 2.4 Ziconotid

Ziconotid (Handelsname PRIALT<sup>®</sup>) ist seit 2004 von der FDA und seit Februar 2005 von der europäischen Arzneimittelbehörde als Medikament in der intrathekalen Schmerztherapie zugelassen (Schmidtke et al. 2010). Der Name leitet sich von der klinischen Bedeutung des Prialts<sup>®</sup> als erste Alternative „**Primary Alternative**“ zu dem seit Jahren eingesetzten Morphin ab (Safavi-Hemami et al. 2019). Da es die Blut-Hirn-Schranke nur sehr schlecht passiert, ist die intrathekale Gabe die einzig mögliche Applikationsform (Wie und Derian 2018). Es handelt sich bei Ziconotid um das synthetische Derivat eines Peptids, welches von der pazifischen Zauberkegelschnecke *Conus magus* produziert wird und ein Bestandteil des Gifts ist, welches die Schnecke zum Lähmen ihrer Beute nutzt (Schmidtke et al. 2010).

Die Schnecke *Conus magus* wird der Schneckengattung *Conus* zugeordnet, welche mit mehreren hundert Arten die größte Gattung aus der Familie der Kegelschnecken, lateinisch *Conidae*, darstellt (Puillandre et al. 2015). Daher werden die im Gift dieser Schnecken enthaltenen Peptide auch als Conopeptide oder Conotoxine bezeichnet (Olivera 2006).

### 2.4.1 Conopeptide

Bis heute wurde das Gift von mehr als 700 Schnecken der Gattung *Conus* analysiert, wobei es sich bei dem Gift einer Schneckenspezies um ein Gemisch aus 100 bis 200 verschiedenen Conopeptiden bzw. Conotoxinen handelt. So ist von insgesamt mehr als 70000 unterschiedlichen Verbindungen auszugehen (Olivera 2006).

Das Gift dient den Schnecken zum Fangen ihrer Beute und wird eigens dafür in einem kleinen Giftkanal produziert. Nähert sich potentielle Beute der Schnecke, wird das Gift mittels Stachel appliziert (Schmidtke et al. 2010). Kegelschnecken, zu deren Beute Fische zählen, verfügen hierfür über den gefährlichsten Giftcocktail. Bei der Schnecke *Conus magus*, aus deren Gift sich das Analgetikum Ziconotid ableitet, handelt es sich um so eine Fisch-jagende Spezies (Livett et al. 2004).

Allen Conopeptiden ist gemeinsam, dass es sich um sehr kleine Verbindungen von acht bis 30 Aminosäuren Länge handelt. Typischerweise verfügen Conopeptide über Disulfidverbindungen und sie entfalten ihre Wirkung an verschiedenen Zielstrukturen (Livett et al. 2004).

Angriffspunkte im Zielorganismus, seien dies Fische oder Weichtiere, sind Ionenkanäle (Natrium, Kalzium und Kalium), Rezeptoren ( $\alpha$ -Adrenozeptoren, nikotinerge Rezeptoren, Serotoninrezeptoren) oder Katecholamintransporter (Olivera 2006).

Des Weiteren unterscheiden sich die Conotoxine in ihrer Cysteinanzahl und -anordnung. Die Namensgebung der Peptide erfolgt anhand der verschiedenen Cysteinstrukturen und der unterschiedlichen Zielstrukturen (Han et al. 2008).

#### **2.4.2 Entdeckung des Ziconotids**

Die in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts intensiv betriebene Erforschung von fleischfressenden Kegelschnecken führte zufällig zur Entdeckung des Peptides, welches die spätere Grundlage für die Entwicklung von Ziconotid darstellte.

Forscher verabreichten dafür verschiedene Bestandteile des Giftcocktails der beiden Schneckenarten *Conus magus* und *Conus geographus* intrakraniell in Mäuse (Safavi-Hemami et al. 2019). Dabei entdeckten sie im Gift beider Arten jeweils ein Peptid, das bei den Mäusen zu einem charakteristischen Tremor führte (Olivera et al. 1985). Nähere Untersuchungen entdeckten präsynaptische Kalziumkanäle als Zielstruktur der Peptide (Kerr und Yoshikami 1984).

Diese Beobachtung erlaubte die Erforschung und Klassifizierung der bis dahin weitestgehend unbekanntes Kalziumkanäle. Die Radiomarkierung der beiden tremorinduzierenden, auch als  $\omega$ -Conopeptide zusammengefassten Peptide, zeigte überraschenderweise, dass sie besonders an Kanäle in für die Schmerzweiterleitung bedeutsamen Rückenmarksbereichen binden (Gohil et al. 1994). Es folgten intensive Forschungen, die sich mit dem Einsatz des  $\omega$ -Conopeptides als Analgetikum befassten (Safavi-Hemami et al. 2019).

#### **2.4.3 Chemische Struktur des Ziconotids**

Bei Ziconotid handelt es sich um das synthetische Äquivalent des  $\omega$ -Conopeptides MVII, welches aus 25 Aminosäuren besteht (Miljanich 2004). Das Omega steht hier für die neuronalen, spannungsabhängigen N-Typ Calciumkanäle als Zielstruktur des Peptides. Der Buchstabe M markiert den Ursprung des Peptides im Giftgemisch der Kegelschnecke *Conus magus* und die römische Zahl sieben beschreibt die Cysteinstruktur.

Auf Grund seiner speziellen dreidimensionalen Struktur ist Ziconotid stark hydrophil. In Verbindung mit der relativ großen Anzahl an Aminosäuren verglichen mit anderen Conotoxinen ist es daher schlecht gewebeängig. Ziel muss deshalb sein, Ziconotid direkt in das

Kompartiment mit den N-Typ Kalziumkanälen als Zielstrukturen zu verabreichen (Miljanich 2004).

#### 2.4.4 Pharmakologie

Ziconotid blockiert spannungsabhängige N-Typ Kalziumkanäle, die sich in hoher Konzentration im Hinterhorn des Rückenmarks befinden und maßgeblich an der Weiterleitung eines Schmerzreizes an das nachgeschaltete Neuron beteiligt sind (Gohil et al. 1994).

##### 2.4.4.1 Einteilung spannungsabhängiger Kalziumkanäle

Spannungsabhängige Kalziumkanäle sind große Proteinkomplexe, die als zentrale Struktur eine porenbildende alpha-Untereinheit besitzen. Diese alpha-Einheit ist entscheidend für die physiologischen und biochemischen Eigenschaften eines jeden Kalziumkanals. Umgeben ist das porenbildende Protein von mehreren kleineren Untereinheiten, die von unterschiedlichen Genen kodiert werden. Hierin begründet sich die enorme Variabilität der verschiedenen Kalziumkanäle (Bergsman et al. 2000).

Allen spannungsabhängigen Kalziumkanälen ist gemein, dass sie sich in den Membranen erregbarer Zellen befinden und der Übersetzung eines ankommenden elektrischen Signals in eine intrazelluläre biochemische Antwort dienen. Bei Depolarisation der Zellmembran öffnen sich die spannungsabhängigen Kalziumkanäle und erlauben einen raschen Einstrom von Kalzium in die Zelle. Die Erhöhung der intrazellulären Kalziumkonzentration setzt nun je nach Art des Kanals unterschiedliche Prozesse in Gang (Cao 2006).

Wie sich am Namen der Kalziumkanäle bereits erkennen lässt, ist für die intrazelluläre Antwort die Höhe der initialen Depolarisation entscheidend. So lassen sich high-voltage-activated (HVA) und low-voltage-activated (LVA) Kalziumkanäle voneinander unterscheiden. Diese wiederum werden je nach Lokalisation und Aufgabe noch in weitere Subtypen unterteilt (Bergsman et al. 2000) (Tab. 3 und Tab. 4).

**Tabelle 3: Unterteilung der LVA-Kanäle (Bergsman et al. 2000)**

Subtyp	Vornehmliche Lokalisation	Funktion
T-Typ	ZNS	Modulation der zellulären Erregbarkeit, Schmerzverarbeitung

Gabapentin und Pregabalin, Medikamente zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen, entfalten ihre Wirkung unter anderem über die Modulation von T-Typ Kalziumkanälen im Hinterhorn des Rückenmarks. Dort bewirken sie eine reduzierte Freisetzung von Neurotransmittern und damit eine abgeschwächte Signalweiterleitung des Schmerzreizes aus der Peripherie (Field et al. 2006).

**Tabelle 4: Unterteilung der HVA- Kanäle (Bergsman et al. 2000)**

Subtyp	Vornehmliche Lokalisation	Funktion
N-Typ	Primäre Afferenzen im Hinterhorn des Rückenmarks	Schmerzweiterleitung und Schmerzmodulation
L-Typ	Glatte Muskulatur, Skelett- und Herzmuskulatur	Kontraktion
P-/Q-Typ	ZNS	Transmitterfreisetzung
R-Typ	ZNS	Transmitterfreisetzung

Während die L-Typ Kalziumkanäle in den Myokardzellen schon seit Langem als Zielstruktur in der Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen genutzt werden, ist Ziconotid das erste Medikament in der Klasse der selektiven N-Typ Kalziumkanalblocker (Schmidtko et al. 2010).

#### **2.4.4.2 Spannungsabhängige N-Typ Kalziumkanäle als Zielstruktur**

An den präsynaptischen Terminalen im Hinterhorn des Rückenmarks gelegen bewirken N-Typ Kalziumkanäle bei Eintreffen eines Schmerzstimulus einen Kalziumeinstrom in die Zelle. Die Erhöhung der intrazellulären Kalziumkonzentration führt zur Ausschüttung exzitatorischer Transmitter wie Glutamat und verschiedener Neuropeptide in den synaptischen Spalt und damit zur Aktivierung nachfolgender Neurone (Gohil et al. 1994). Der Schmerzreiz wird so moduliert und an supraspinale Strukturen weitergeleitet.

Ziconotid bindet an die N-Typ Kalziumkanäle, blockiert diese und verhindert damit den Kalziumeinstrom in die Zelle. Dadurch wird die Freisetzung schmerzrelevanter Transmitter reduziert und eine Analgesie erreicht (Schmidtko et al. 2010).

Studien an Ratten haben außerdem gezeigt, dass es bei chronischen Entzündungen und Verletzungen peripherer Nerven zu einer deutlichen Zunahme an Kalziumkanälen vom N-Typ im Rückenmark kommt. Diese Beobachtung dient als Erklärung, weshalb Ziconotid vor allem bei chronischen Schmerzen analgetisch wirkt (Cizkova et al. 2002).

#### **2.4.5 Pharmakokinetik, Metabolismus und Elimination**

Einmal in den Liquor verabreicht weist Ziconotid eine Bioverfügbarkeit von nahezu 100 Prozent auf. Die Spitzenkonzentration im Liquor wird hierbei innerhalb von zwei Stunden nach Applikation erreicht. Auf Grund seiner Hydrophilie und damit schlechten Membrangängigkeit ist nur in sehr seltenen Fällen und bei hohen Dosen eine Konzentration im Blut unmittelbar nach Verabreichung nachzuweisen. Ziconotid hat eine mittlere Halbwertszeit von 4,5 Stunden (Wermeling et al. 2003).

Die Elimination erfolgt nicht bereits im Liquor, sondern erst mittels Endopeptidasen und Proteasen im Blut. Die Clearance aus dem Nervenwasser beträgt hierbei 0,26 ml/min bei einem mittleren Verteilungsvolumen von 99 ml (Wermeling et al. 2003). Die Ziconotidclearance ist damit ähnlich dem natürlichen Umsatz an Nervenflüssigkeit im menschlichen Körper. Dies lässt wiederum darauf schließen, dass der normale Abfluss des Liquors in den systemischen Kreislauf und nicht bereits metabolische Prozesse im Spinalraum selbst für die Elimination des Ziconotids verantwortlich sind (Wallace 2006).

Die Proteasen finden sich in verschiedenen Geweben, vornehmlich jedoch in Leber, Lunge, Niere und Muskelgewebe (Williams et al. 2008). Die genauen Schritte des proteolytischen Abbaus sind noch nicht bekannt. Es ist auch nicht klar, inwieweit Abbauprodukte des Ziconotids noch biologisch aktiv sind (Schmidtke et al. 2010).

#### **2.4.6 Medikamenteninteraktion**

Auf Grund der sehr geringen Plasmakonzentration, der kleinen Plasmaproteinbindung von nur 50 Prozent und einer Elimination unabhängig der Biotransformationsprozesse in der Leber sind Medikamentenwechselwirkungen unter Ziconotideinnahme nicht zu erwarten (Schmidtke et al. 2010).

Da Morphin und Ziconotid über unterschiedliche Mechanismen eine Analgesie bewirken, führt die gleichzeitige intrathekale Applikation zu einer Addition der schmerzreduzierenden Effekte. Die häufig beobachtete und bekannte Toleranzentwicklung nach langer Morphintherapie führt zu keiner Kreuztoleranz auf Ziconotid. Umgekehrt verhält es sich genauso, das heißt die dauerhafte Therapie mit Ziconotid hat keine Morphintoleranz zur Folge. Auch schützt Ziconotid nicht vor einer sich später entwickelnden Morphintoleranz oder macht diese rückgängig (Wang et al. 2000).

Zu beachten ist, dass unter Einnahme von Diuretika auch die Liquorproduktion und -zirkulation reduziert ist. Dies erhöht die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von UAWs (Williams et al. 2008).

#### **2.4.7 Erste klinische Studien**

Nachdem in mehreren Mausversuchen die antinozizeptive Wirkung des Ziconotids nachgewiesen werden konnte, erfolgten drei randomisierte und placebokontrollierte Studien zur Wirksamkeit bei chronischen, konventionell nicht therapierbaren Schmerzen am Menschen (Schmidtke et al. 2010).

Die drei Studien schlossen insgesamt 586 Patienten ein, von denen 349 das Ziconotid und 234 ein Placebo erhielten (Brookes et al. 2017). Drei Teilnehmer wurden auf Grund unzureichender Datenlage im weiteren Verlauf aus der Studie ausgeschlossen (Staats et al. 2004). Klinischer Endpunkt aller Studien war die Schmerzlinderung, welche mittels VAS gemessen wurde. Eine Maßnahme galt als wirksam, wenn eine Schmerzreduktion von 30 Prozent und mehr angegeben wurde (Brookes et al. 2017).

Entscheidend für den Erfolg und das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen war hierbei vor allem die Höhe der Initialdosis und die Geschwindigkeit der Aufdosierung, bis der gewünschte analgetische Effekt eintrat. Der Vorgang der stufenweisen Anpassung einer Dosis wird als Titration bezeichnet und unterschied sich in den drei Studien zum Teil enorm voneinander (Brookes et al. 2017).

##### **2.4.7.1 Studie von Staats**

Die von 1996 bis 1998 durchgeführte Studie schloss speziell Krebspatienten und an AIDS erkrankte Patienten ein, die unter konventionell nicht beherrschbaren Schmerzen litten. 111 Teilnehmer, die zum Teil bereits mit einem anderen intrathekalen Analgetikum behandelt wurden oder aber bis dato andere Applikationsformen nutzten, wurden der Placebo- oder der Ziconotidgruppe zugeteilt. In den ersten ein bis sieben Tagen wurde bei den Patienten, die bereits über eine implantierte Pumpe verfügten, das Analgetikum langsam ausgeschlichen und auf eine orale Medikation umgestellt. Die anderen Teilnehmer erhielten einen Spinalkatheter, der an eine externe Pumpe angeschlossen war. Es erfolgte eine Randomisierung und die sich über fünf Tage erstreckende Titration (Staats et al. 2004).

Initial erhielten die Patienten 9,6 µg Ziconotid pro Tag, welches alle zwölf Stunden bei nicht zufriedenstellender Schmerzlinderung erhöht wurde. Eine Höchstdosis war nicht vorgegeben (Staats et al. 2004).

Da es bei den ersten Patienten unter den hohen Ziconotiddosen gehäuft zu unerwünschten Nebenwirkungen kam, wurde aus Sicherheitsgründen die Initialdosis für die weiteren Teilnehmer auf 2,4 µg/d reduziert. Die Maximaldosis wurde auf 57,6 µg/d festgelegt und eine Dosiserhöhung durfte auch nur noch alle 24 Stunden stattfinden. Die Dosissteigerung sollte so lange erfolgen, bis eine Analgesie eintritt oder die Maximaldosis erreicht war. Nach fünf Tagen wurde mittels VAS beurteilt, ob die Maßnahme wirksam war (Staats et al. 2004).

#### **2.4.7.2 Studie von Wallace**

An dieser Studie nahmen 255 Patienten teil, die im Gegensatz zur Studie von Staats ausschließlich an nichtmalignen, chronischen Schmerzen litten. Das weitere Vorgehen war gleich dem der ersten Studie, außer dass sich die Titration nicht über fünf, sondern über sechs Tage erstreckte. Auch hier erhielten die Patienten initial eine Dosis von 9,6 µg/d. Diese konnte alle 24 Stunden bis zu einer Höchstmenge von 168 µg/d gesteigert werden (Wallace et al. 2006).

Analog zu der Studie von Staats traten vor allem unter hohen Dosen häufig unerwünschte Nebenwirkungen auf. Das von Staats neu entwickelte Titrationsschema wurde daher auch in diese Studie übernommen. Ergänzend sollte die Dosissteigerung nicht nur bis zur gewünschten Schmerzreduktion oder dem Erreichen der Tageshöchstdosis stattfinden, auch das Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen limitierte eine weitere Dosiserhöhung (Wallace et al. 2006).

#### **2.4.7.3 Studie von Rauck**

Die Studie von Rauck umfasste Patienten mit schweren, anderweitig nicht therapierbaren chronischen Schmerzen jeglicher Ursache. Insgesamt wurden 220 Teilnehmer der Kontroll- oder Interventionsgruppe zugeteilt. Alle Teilnehmer verfügten bereits über eine Schmerzpumpe und der Studienablauf unterschied sich hierbei auch von den ersten beiden Studien. Über einen Zeitraum von drei Wochen wurde das intrathekale Analgetikum ausgeschlossen, auf eine andere systemische Applikationsform umgestellt und die Pumpe mit einer Kochsalzlösung befüllt. Es folgte eine Woche, in der sich die Teilnehmer an ihre neue Medikation gewöhnen konnten. Danach wurde die Gruppe randomisiert und über drei weitere Wochen die Dosis an Ziconotid und Placebo bis zu der gewünschten Wirkung gesteigert.

Anders als in den ersten beiden Studien, bediente sich Rauck einem anderen Titrationsschema. Die Initialdosis war hier mit 2,4 µg/d wesentlich geringer und die tägliche Dosiserhöhung war auf 1,2 bis 2,4 µg beschränkt. Die tägliche Maximaldosis war mit 21,6 µg/d auch deutlich herabgesetzt worden.

Nach den drei Wochen der Dosisfindung erfolgte ebenfalls anhand der VAS die Einteilung in Responder und Non-Responder (Rauck et al. 2006).

#### **2.4.7.4 Ergebnisse der Studien**

In allen drei Studien war der Hauptendpunkt die Schmerzreduktion ermittelt mit Hilfe der VAS. Vor Beginn und nach Beendigung der Aufdosierungsphase, ob diese nun mit Ziconotid oder mit dem Placebo durchgeführt wurde, gaben die Patienten ihre aktuelle Schmerzintensität auf der Skala an (Brookes et al. 2017).

In der Studie von Staats kam es in der Interventionsgruppe zu einer signifikanten Schmerzreduktion um 53,1 % verglichen mit einer Reduktion von nur 18,1 % in der Placebogruppe (Staats et al. 2004). Auch in der von Wallace publizierten Studie erlangten die mit Ziconotid behandelten Patienten eine signifikant höhere Schmerzreduktion (31,2 % Interventionsgruppe vs. 6,0 % Kontrollgruppe) (Wallace et al. 2006). Beide Studien wendeten ein schnelles, Hochdosis-Titrationsschema an (Brookes et al. 2017).

In der von Rauck veröffentlichten Studie, bei der im Gegensatz zu den ersten beiden Studien ein langsames, vorsichtigeres Titrationsschema verwendet wurde, zeigte sich nach den drei Wochen der Dosisfindung in der Ziconotidgruppe ebenfalls eine signifikant bessere Schmerzlinderung (14,7 % vs. 7,2 %). Die Schmerzreduktion unter allen Teilnehmern, als auch die Differenz zwischen den beiden Gruppen, war hier aber deutlich geringer als noch in den beiden vorherigen Studien (Rauck et al. 2006).

Betrachtet man das Auftreten von UAWs war zu beobachten, dass die von Staats und Wallace gewählte Hochdosis-Titration zwar eine starke Schmerzreduktion zur Folge hatte, es aber gleichzeitig vermehrt zu SUAWs kam (Wallace 2006). Knapp die Hälfte der UAWs war hierbei zentralnervöser Art (Staats et al. 2004, Wallace et al. 2006).

Das von Rauck gewählte, langsamere Titrationsschema führte zwar ähnlich häufig zu UAWs, doch waren diese seltener schwerwiegend und tatsächlich ursächlich auf das Ziconotid zurückzuführen. In der ersten Studie war für 45,2 % der SUAWs das Ziconotid ursächlich. In der zweiten Studie waren 44,4 % der SUAWs dem Medikament zuzuschreiben. Anders

verhielt es sich bei der Studie von Rauck, in der nur 10,5 % der SUAWs durch Ziconotid bedingt waren (Rauck et al. 2006).

Weniger schwerwiegende UAWs führten zu einer geringeren Abbruchrate innerhalb der Ziconotidgruppe (8,0 % vs. 32,4 % bzw. 28,4 % in den ersten beiden Studien) (Rauck et al. 2006, Staats et al. 2004, Wallace et al. 2006).

Eine genaue Übersicht der in der initialen Titrationsphase aufgetretenen UAWs gibt die untenstehende Tabelle 5. Sowohl bei der Schmerzreduktion als auch bei dem Auftreten von UAWs ist zu berücksichtigen, dass die drei Studien jeweils nur einen Zeitraum von zehn Tagen bis maximal drei Wochen betrachten. Aussagen über den Langzeiteinsatz von Ziconotid können unter Zuhilfenahme sich anschließender Studien getroffen werden (Deer et al. 2018, Wallace et al. 2008, Webster et al. 2009).

**Tabelle 5: UAWs (Rauck et al. 2006, Staats et al. 2004, Wallace et al. 2006)**

	<i>Staats (2004)</i>		<i>Wallace (2006)</i>		<i>Rauck (2006)</i>	
	Ziconotid (%)	Placebo (%)	Ziconotid (%)	Placebo (%)	Ziconotid (%)	Placebo (%)
<i>Patienten mit jeglichen UAWs</i>	97,2	72,5	94,7	72,1	92,9	82,4
<i>Patienten mit SUAWs</i>	30,6	10,0	16,5	2,3	11,6	9,3
<u>Kardiovaskuläre System</u>	33,3	10,0	22,9	10,5	<10,0	<10,0
<u>GI-System</u>	58,3	40,0	66,5	32,6	unbekannt	unbekannt
▪ <i>Übelkeit</i>	29,2	17,5	48,8	19,8	41,1	30,6
▪ <i>Erbrechen</i>	18,1	12,5	14,1	2,1	15,2	13,0
<u>ZNS</u>	83,3	35,0	84,7	43,0	unbekannt	unbekannt
▪ <i>Schwindel</i>	50,0	10,0	53,5	15,1	47,3	13,0
▪ <i>Verwirrtheit</i>	20,8	5,0	11,8	5,8	17,9	14,8
▪ <i>Nystagmus</i>	45,8	10,0	40,0	12,8	<10,0	<10,0
▪ <i>Somnolenz</i>	23,6	7,5	12,4	4,7	22,3	14,8
▪ <i>Gangstörung</i>	20,8	0,0	27,1	3,5	15,2	1,9
▪ <i>Ataxie</i>	5,6	2,5	unbekannt	unbekannt	16,1	1,9
<u>Urogenitalsystem</u>	31,9	0,0	25,3	8,1	<10,0	<10,0
▪ <i>Harnverhalt</i>	18,1	0,0	15,3	2,3	<10,0	<10,0

## **2.4.8 Ziconotid in der Langzeittherapie**

Im Gegensatz zu den drei randomisiert kontrollierten Studien, hat das Patientenregister für die intrathekale Ziconotidtherapie (PRIZM) in ihrer Studie Teilnehmer über einen weitaus längeren Zeitraum von bis zu 18 Monaten beobachtet. Die erste Zwischenauswertung erlaubte Aussagen über die Ziconotidgabe in der Langzeittherapie (Deer et al. 2018).

### **2.4.8.1 Studiendesign und Patientenselektion**

Zwischen September 2013 und Juli 2015 wurden 93 Patienten in die Studie eingeschlossen, die im Durchschnitt 56,3 Jahre alt waren. 95,7% litten an chronischen Schmerzen nichtmalignen Ursprungs. 54,9% der Teilnehmer erhielten Ziconotid als 1st-line Analgetikum, während 45,2% vorher bereits mit einem alternativen intrathekalen Analgetikum behandelt wurden waren.

Die Hauptindikation für die Ziconotidtherapie war das Versagen vorheriger schmerztherapeutischer Maßnahmen pharmakologischer und nicht-pharmakologischer Art und die nicht ausreichende Schmerzlinderung durch andere intrathekale Analgetika.

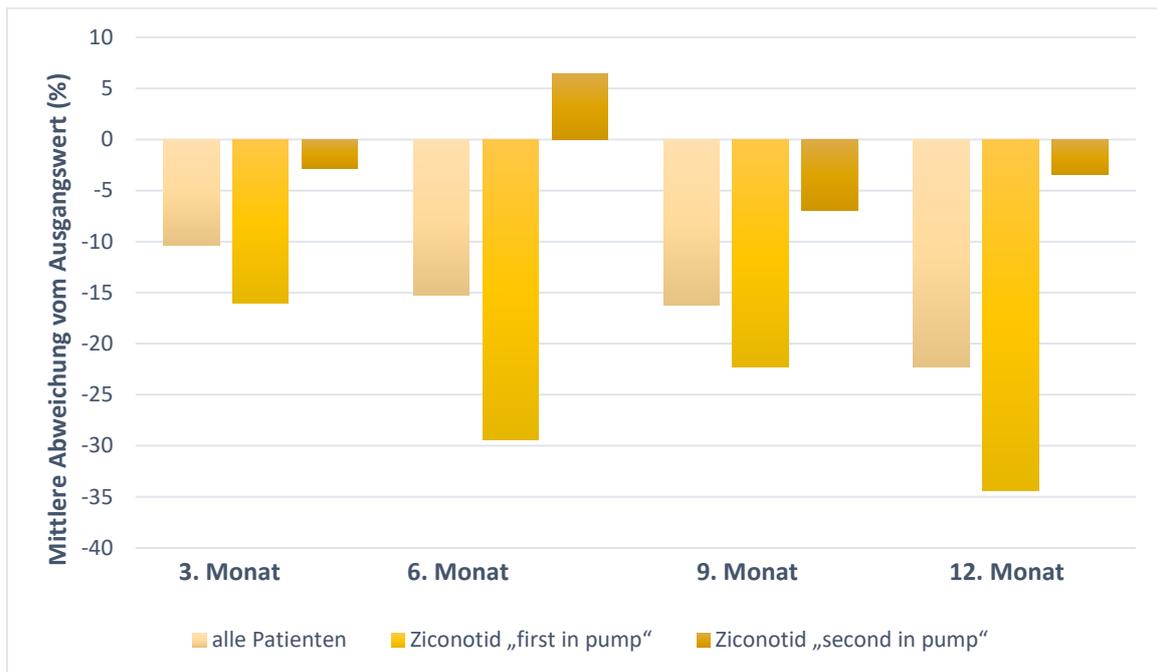
Der primäre Endpunkt war die mittlere Schmerzintensität innerhalb der letzten 24 Stunden nach zwölf Wochen intrathekaler Therapie. Diese wurde anhand einer numerischen Schmerzskala gemessen und mit dem Ausgangswert vor Therapiebeginn verglichen. Ein sekundärer Endpunkt war die vom Patienten eingeschätzte Veränderung des emotionalen Empfindens, der Aktivität und der Lebensqualität im Allgemeinen ermittelt an einer kategorischen Skala alle drei Monate. Darüber hinaus wurden die Patienten so lange beobachtet, wie sie Ziconotid der Monotherapie oder in Kombination erhielten.

Die mittlere Initialdosis sowie die Dosis nach 12 Wochen waren sowohl bei den Patienten mit Ziconotid „first in pump“, als auch bei denen mit „second in pump“ annähernd die gleichen (1,6 µg/d vs. 1,7 µg/d und 3,2 µg/d vs. 3,1 µg/d). Nach zwölf Monaten unterschieden sich die Dosen jedoch deutlich voneinander (1,5 µg/d vs. 2,7 µg/d) (Deer et al. 2018).

### **2.4.8.2 Wirksamkeit**

Nach zwölf Wochen Therapie gaben alle Teilnehmer im Durchschnitt eine Schmerzreduktion um 10,4% an. Betrachtet man die Schmerzentwicklung über zwölf Monate, verringerte sich die Schmerzintensität auf der numerischen Schmerzskala verglichen mit dem Ausgangswert unter allen Teilnehmern sogar um 22,3%.

Die Schmerzentwicklung unter den Patienten mit Ziconotid „first in pump“ unterschied sich hierbei deutlich von denen mit Ziconotid „second in pump“ (Abb. 3). Nach zwölf Wochen gaben die Patienten mit Ziconotid „first in pump“ eine Schmerzreduktion von 16,0 % an, während die „second in pump“-Teilnehmer nur eine minimale Schmerzreduktion um 2,8 % erfuhren. Noch deutlicher unterscheiden sich die Werte nach zwölf Monaten Ziconotidbehandlung (34,4 % vs. 3,4 %). Nach dem sechsten Monat gaben die Teilnehmer mit Ziconotid „second in pump“ sogar eine Schmerzzunahme um 6,4 % an (Deer et al. 2018).



**Abbildung 3: Mittlere Schmerzabweichung vom Ausgangswert vor Therapiestart (Deer et al. 2018)**

Betrachtet man den sekundären Endpunkt mit der vom Patienten angegebenen Veränderung des emotionalen Befindens und der Lebensqualität und -aktivität, gaben nach drei Monaten 64,5 % und nach zwölf Monaten 78,6 % aller Teilnehmer eine leichte bis sehr starke Besserung an. Auch hier gaben die „first in pump“-Teilnehmer im Durchschnitt eine bessere Zufriedenheit an, die Werte unterschieden sich aber nicht so stark wie bei der alleinigen Betrachtung der Schmerzreduktion (nach Woche zwölf: 73,7 % vs. 50,0 %; nach zwölf Monaten: 85,7 % vs. 71,4 %).

Die Studie machte deutlich, dass die Erfolgsaussichten einer Ziconotidtherapie höher sind, wenn es als erstes Analgetikum in der intrathekalen Schmerztherapie eingesetzt wird (Deer et al. 2018). Ein Expertenkomitee empfiehlt Ziconotid daher auch als 1st-line Analgetikum für den intrathekalen Gebrauch (Deer et al. 2017c).

### 2.4.8.3 UAWs in der Langzeittherapie

Neben der Wirksamkeit wurden die Teilnehmer auch hinsichtlich des Auftretens von UAWs genauestens beobachtet. Von den 93 in der Studie eingeschlossenen Teilnehmern gaben 71,0% mindestens eine UAW an. Die häufigsten der UAWs betrafen das ZNS und sind in Tabelle 6 aufgeführt (Deer et al. 2018).

**Tabelle 6: Alle UAWs mit einem Auftreten > 5% an allen Teilnehmern**

	<i>Anteil an allen Teilnehmern (%)</i>
<i>Übelkeit</i>	14,0
<i>Verwirrtheit</i>	10,8
<i>Schwindel</i>	10,8
<i>Akustische Halluzinationen</i>	9,7
<i>Amnesie</i>	8,6
<i>Diarrhoe</i>	8,6
<i>Periphere Ödeme</i>	8,6
<i>Gedächtnisprobleme</i>	7,5
<i>Schwäche, Kraftlosigkeit</i>	5,4
<i>Gleichgewichtsstörungen</i>	5,4
<i>Müdigkeit, Erschöpfung</i>	5,4
<i>Somnolenz</i>	5,4
<i>Harnverhalt</i>	5,4

Die meisten der UAWs waren hierbei gering bis moderat, jedoch kam es bei 20 Teilnehmern (21,5 % aller Probanden) auch zu SUAWs. Vier Teilnehmer klagten über respiratorische Probleme und drei über schwere mentale bzw. psychische Veränderungen (nicht näher bezeichnet). Bei jeweils zwei Patienten mit SUAWs waren suizidale Absichten oder Pumpenkomplikationen zu beobachten. Des Weiteren trat bei jeweils einem Patienten folgende UAW auf: Depression, Hypertension, Trauerreaktion, Ileus, Obstipation, postoperative Wundinfektion, Harnwegsinfektion, zerebrale Blutung, Enzephalopathie, Exostose, Kolitis, Hypokaliämie, schwere abdominale Schmerzen und Paraplegie (Deer et al. 2018).

Nach Herstellerangaben, die das Auftreten von UAWs an über 1400 Patienten bei einer Therapiedauer von einer Stunde bis zu einer Langzeittherapie von sechs Jahren betrachten, gaben 88% der Teilnehmer mindestens eine, auf das Ziconotid zurückzuführende, Nebenwirkung an (Eisai 2014) (Tab. 7).

**Tabelle 7: UAWs nach Herstellerangaben (Eisai 2014)**

	<i>Anteil an allen UAWs (%)</i>
<i>Schwindel</i>	42
<i>Übelkeit</i>	30
<i>Verwirrung</i>	25
<i>Nystagmus</i>	23
<i>Gangstörungen</i>	16
<i>Verschwommensehen</i>	14
<i>Gedächtnisprobleme</i>	13
<i>Asthenie</i>	13
<i>Kopfschmerzen</i>	12
<i>Erbrechen</i>	11
<i>Somnolenz</i>	10

#### **2.4.9 Initialdosis und Dosiserhöhung**

Aus den drei randomisierten Studien und mehreren sich anschließenden Langzeitstudien geht hervor, dass eine niedrige Initialdosis und eine langsame Dosiserhöhung entscheidend für den Erfolg der Therapie sind. Nicht die Menge des applizierten Ziconotids an sich, sondern die Differenz zur vorherigen Dosis ist hierbei für die Verträglichkeit von Bedeutung (Pope und Deer 2013).

Nach Herstellerangaben soll die Prialt®-Therapie initial mit einer Dosis von 2,4 µg/d gestartet werden und die Dosis maximal zwei bis drei Mal pro Woche um nicht mehr als 2,4 µg/d erhöht werden. Dies geschieht so lange, bis die gewünschte Analgesie eintritt, jedoch nur bis zu einer empfohlenen Maximaldosis von 19,2 µg/d (Elan Pharmaceuticals 2004).

Andere Quellen empfehlen ein vorsichtigeres Schema. Es werden Initialdosen von 1,2 bis 2,4 µg/d appliziert, die bei guter Verträglichkeit wöchentlich um 0,6 µg erhöht werden. Dies geschieht so lange, bis die gewünschte Analgesie eintritt. Die Maximaldosis liegt hier bei 21,6 µg/d. 75 % aller Patienten, die auf Ziconotid ansprechen, tun dies bei Dosen geringer 9,6 µg/d (Eisai 2014, Hölper und Eichler 2012).

Zum Teil wird von Experten auch eine noch langsamere Dosissteigerung mit Startdosen von 0,5 µg/d und einer maximalen Erhöhung um 0,5 µg/d nicht häufiger als einmal die Woche empfohlen. Diese sehr langsame Anpassung soll das Auftreten, die Dauer und die Schwere von UAWs verringern (Fisher et al. 2005).

Hinsichtlich des Eintretens einer Schmerzreduktion auch im Hinblick auf die Erwartungen des Patienten ist generell zu beachten, dass die mediane Dosis bei Wirkeintritt in etwa 6,0 µg/d beträgt (Eisai 2014).

#### **2.4.10 Austestungsphase**

Da die Effekte des Ziconotids erst nach einigen Tagen und mehreren Applikationen eintreten können, findet vor Pumpenimplantation häufig zunächst eine Austestungsphase statt. In dieser werden das Ansprechen des Patienten auf das Medikament, die Dosis bis zum Eintreten der Schmerzlinderung und mögliche UAWs ermittelt (Caraway et al. 2008).

Hierfür stehen drei verschiedene Methoden zur Verfügung: die kontinuierliche Gabe mittels externer Pumpe über mehrere Tage bis Wochen, eine Kurzinfusion mittels externer Pumpe über einen klar definierten Zeitraum und die Einzelbolusgabe (Burton et al. 2010).

Zunächst konnte sich keine der drei Methoden als verlässlicher gegenüber den anderen beiden Verfahren behaupten. Dennoch empfahl ein Expertenausschuss 2008 die kontinuierliche Gabe mit einer Initialdosis von 1,2 µg/d und einer Erhöhung um die gleiche Dosis alle zwölf bis 24 Stunden über einen Gesamtzeitraum von drei Tagen (Burton et al. 2010).

Wurde danach längere Zeit die kontinuierliche Gabe präferiert (McDowell und Pope 2016), wird heute die Einzelbolusgabe vermehrt angewendet und aktuell auch von Expertengremien empfohlen, um das Ansprechen auf Ziconotid festzustellen. Hierfür wird eine Dosis von 1 bis 2 µg pro Bolus empfohlen, die bei der nächsten Bolusgabe bei Bedarf auch erhöht werden kann (Deer et al. 2017b).

Wichtig nach jeder Applikation ist ein gründliches Monitoring des Patienten für mindestens acht Stunden, um mögliche Komplikationen erkennen und schnell behandeln zu können (Deer et al. 2017b).

#### **2.4.11 Kosten**

Die Kosten für eine definierte Tagesdosis Prialt® belaufen sich auf 59,99 € (Stand 2011). Verglichen mit den Ausgaben für Morphin in der intrathekalen Therapie ist Prialt® damit um das 460-fache teurer (Schwabe und Paffrath 2011).

Prialt® wird in 1 ml oder 5 ml großen Durchstechflaschen verkauft. 1 ml Infusionslösung enthält hierbei 100 µg des Wirkstoffs Ziconotid. Die Kosten betragen 503 € für die kleine und 2669 € für die große Flasche (o.V. 2006).

### **3 Ziele**

Da bis dato keine Publikationen über den Einsatz von Prialt® an deutschen Krankenhäusern vorliegen, war Ziel der Arbeit, retrospektiv zu eruieren, unter welchen Bedingungen und Voraussetzungen eine Prialt®-Behandlung die beste schmerztherapeutische Wirkung versprach und wo sich Schwierigkeiten im Umgang mit Prialt® zeigten.

Chronische Rückenschmerzen, wie sie die häufigste Indikation für den Start einer intrathekalen Schmerztherapie darstellen, betreffen in Deutschland knapp 25 % der an chronischen Schmerzen leidenden Bevölkerung (Häuser et al. 2013). Weltweit gelten chronische Rückenschmerzen damit als die Hauptursache von Behinderung und Arbeitsunfähigkeit (Vos et al. 2012). Die hohe Prävalenz von chronischen Schmerzen und die damit verbundenen Kosten betonen daher die Notwendigkeit weiterer Forschungen im Bereich der chronischen Schmerzbehandlung. Unsere Arbeit über Prialt®, das bis dato einzige neben Morphin offiziell zugelassene Analgetikum in der intrathekalen Schmerztherapie, leistet hierzu einen entscheidenden Beitrag.

Ziel unserer Arbeit und damit der Datenauswertung von 13 in Jena mit Prialt® behandelten Patienten war eine genauere Betrachtung des Prialts® hinsichtlich

- der eingesetzten Initialdosis und der Dosiserhöhung im zeitlichen Verlauf,
- der Häufigkeit und der Art aufgetretener UAWs,
- dessen Stellenwert in der intrathekalen Schmerztherapie und der eingesetzten Vor-medikation,
- der allgemeinen Schwierigkeiten im Umgang mit chronischen Schmerzpatienten und deren subjektiver Schmerz- und Krankheitswahrnehmung,
- der Umsetzbarkeit von in der Literatur beschriebenen Empfehlungen im Umgang mit Prialt® im klinischen Setting.

### **4 Methodik**

#### **4.1 Patientengruppe und Beobachtungszeitraum**

Für die vorliegende Arbeit wurden alle Patienten betrachtet, die ab dem Zeitpunkt der Zulassung im Februar 2005 bis einschließlich Oktober 2018 mindestens einmal Prialt® über das Universitätsklinikum Jena erhalten haben.

Die Verabreichung von Prialt® in der intrathekalen Schmerztherapie startete in Jena im April 2007. Bis Oktober 2018 wurde 13 Patienten das Analgetikum verabreicht, wobei zwölf davon es in Monotherapie erhielten.

## **4.2 Untersuchungsmaterialien**

Die der Arbeit zu Grunde liegenden klinischen Daten stammen aus den Entlassungsbriefen und den Befüllungsprotokollen der Pumpen. Zusätzlich wurde ein Patientenfragebogen ausgehändigt, in dem die Patienten vor allem hinsichtlich der Zufriedenheit mit dem Medikament und aufgetretener Nebenwirkungen befragt wurden. Acht der 13 Patienten nahmen an der Befragung teil.

Sowohl für die Datenauswertung als auch für den Patientenfragebogen wurde im Vorfeld ein Ethikkommissionsvotum (Registriernummer: 2018-1046-Daten) eingeholt. Die Daten wurden gemäß aktueller Datenschutzverordnung bearbeitet und eine Verwendung erfolgte nur nach schriftlicher Zustimmung durch den Patienten.

Zur Auswertung und grafischen Darstellung wurden die gewonnenen Daten in das Statistikprogramm IBM SPSS Statistics Version 25 überführt.

Auf Grund der kleinen Patientengruppe wurden die Ergebnisse und Beobachtungen vor allem deskriptiv diskutiert und mithilfe der gewonnenen Daten Trends aufgezeigt.

## **4.3 Patientenfragebogen**

Bei dem verwendeten Fragebogen handelt es sich um ein sechsseitiges Dokument mit insgesamt 14 Fragen, die die Patienten anhand von vorgegebenen Antwortmöglichkeiten beantworteten. Es waren immer auch Mehrfachantworten möglich und die Teilnehmer hatten zusätzlich die Option, eigene Bemerkungen zu ergänzen (siehe Anhang).

Ziel der Befragung war es, die aus den Arztbriefen und Protokollen gewonnenen Informationen zu ergänzen und mehr über die Erfahrungen mit Prialt® aus Patientensicht zu erlangen.

Hierfür wurden die Patienten zunächst telefonisch kontaktiert und in Erfahrung gebracht, ob sie mit der Teilnahme an der Befragung einverstanden sind. Es folgte das postalische Zusenden des Fragebogens zusammen mit einem kurzen Anschreiben oder es wurde ein persönlicher Termin zum Ausfüllen des Bogens vereinbart.

Die erste Frage zielt darauf ab zu erfahren, wie die Patienten auf Prialt® aufmerksam wurden. Es folgen Fragen hinsichtlich der Erwartungen an das Medikament vor Therapiestart, der

eingetretenen Schmerzlinderung und der allgemeinen Zufriedenheit mit dem Medikament verglichen mit anderen intrathekal eingesetzten Schmerzmitteln.

Ein Großteil des Fragebogens behandelt die unter Prialt®-Therapie aufgetretenen UAWs. Hierfür werden die häufigsten in der Literatur beschriebenen UAWs den verschiedenen Organsystem zugeordnet und aufgelistet. Der Zeitpunkt des Auftretens von UAWs wird ebenfalls erfragt.

Die letzten Fragen beziehen sich auf die neben der Prialt®-Gabe stattgefundenene Begleittherapie. Die Patienten werden hinsichtlich zusätzlich eingenommener Analgetika, der Inanspruchnahme weiterer schmerztherapeutischer Maßnahmen und einer psychologischen Mitbetreuung befragt.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Patientenkollektiv

Sieben Männer und sechs Frauen wurden in die Beobachtung eingeschlossen. Bei Prialt®-Erstgabe waren die Teilnehmer zwischen 44 und 71 Jahre alt (Median 58 Jahre, Mittelwert 58,58 Jahre).

### 5.2 Diagnosen

Von den 13 untersuchten Teilnehmern lag bei elf die Diagnose chronischer Schmerz (ICD R52.1 und ICD R52.2) vor. Bei zwei Teilnehmer war eine Radikulopathie im Lumbalbereich (ICD M54.16) ursächlich für die Schmerztherapie.

Betrachtet man die Ursachen der chronischen Schmerzen genauer, ergibt sich folgendes Bild (Tab. 8).

**Tabelle 8: Ursachen der chronischen Schmerzen**

<i>Zu Grunde liegende Erkrankung</i>	<i>Häufigkeit (%), n=13</i>
<i>FBSS</i>	9 (69,2)
<i>Osteochondrose ohne vorherige operative Versorgung</i>	1 (7,7)
<i>Schmerzen bei Tetraplegie nach traumatischer HWK 4-Fraktur</i>	1 (7,7)
<i>Sakral infiltrierendes Rektumkarzinom</i>	1 (7,7)
<i>Genauere Ursache unbekannt</i>	1 (7,7)

Die häufigste Ursache für den Start der intrathekalen Schmerztherapie ist mit 69,2% chronischer Schmerz in Folge mindestens einer Wirbelsäulenoperation, nach der die Schmerzen gar nicht, nicht ausreichend oder sogar noch schlimmer wurden.

### 5.3 Initialdosis und Höchstdosis

Nach Ausschluss des Patienten, der nur einmalig in Jena vorstellig wurde und Prialt® nicht in Monotherapie, sondern in Kombination mit Morphin erhalten hat, gehen Daten von zwölf Patienten in die Betrachtung der Medikamentendosis ein.

Die Initialdosis betrug zwischen 1,2 bis 2,4 µg/d mit einem Mittelwert von 1,98 µg/d. Der Median lag bei 2 µg/d.

Die individuelle Höchstdosis betrug zwischen 3 µg/d bis 19 µg/d mit einem Mittelwert von 7,75 µg/d und einem Median bei 6,36 µg/d (Abb.4).

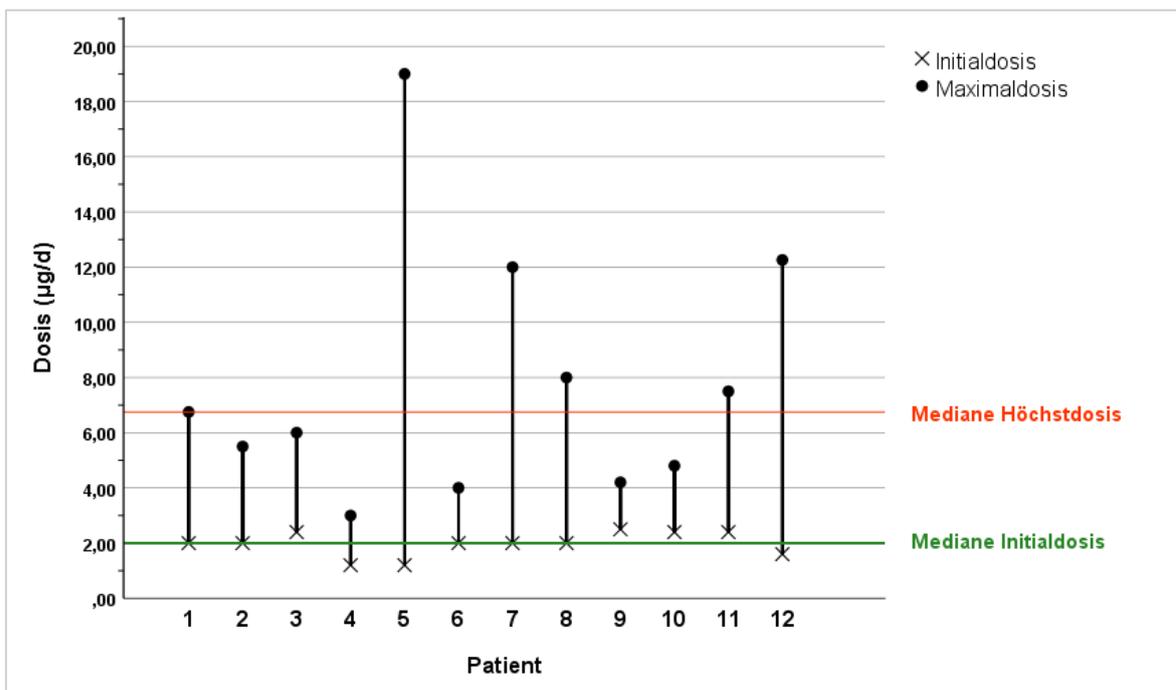


Abbildung 4: Initial- und Maximaldosis

### 5.4 Mittlere Dosis im Behandlungsverlauf

Retrospektiv wurde die Durchschnittsdosis pro Tag über einen Zeitraum von 5 Jahren ermittelt (Tab. 9). Diese lag am Tag 14 bei 3,1 µg/d, nach der vierten Woche bei 3,9 µg/d, nach der achten Woche bei 3,6 µg/d und nach der zwölften Woche bei 3,8 µg/d. Nach sechs Monaten erhielten die Patienten im Durchschnitt 4,0 µg/d. Fünf Patienten erhielten Prialt® auch

noch nach einem (4,5 µg/d) und nach zwei Jahren (5,5 µg/d). Vier Patienten gingen in die Betrachtung der Durchschnittsdosis nach drei (8,0 µg/d), vier (10,6 µg/d) und fünf Jahren (9,0 µg/d) ein. Nach dem sechsten und siebten Jahr lag die mittlere Dosis bei 10,2 µg/d bzw. 10,3 µg/d.

Die durchschnittliche Dosis stieg damit, bis auf einen Abfall um 0,3 µg/d in Woche acht, bis zu einer Behandlungsdauer von vier Jahren kontinuierlich an, um sich dann auf einem annähernd konstanten Niveau zu halten.

**Tabelle 9: Mittlere Dosis und Spannweite**

	Woche 2 n= 11	Woche 4 n= 11	Woche 8 n= 9	Woche 12 n= 9	Monat 6 n= 7	Monat 12 n= 5	Jahr 2 n= 5	Jahr 3 n= 4	Jahr 4 n= 4	Jahr 5 n= 4	Jahr 6 n= 3	Jahr 7 n= 3
<b>Dosis (µg/d)</b>												
<b>Mittlere Dosis</b>	3,1	3,9	3,6	3,8	4,0	4,5	5,5	8,0	10,6	9,0	10,2	10,3
<b>Minimaldosis</b>	1,5	1,5	1,7	2,0	2,7	3,0	3,0	3,5	5,7	5,7	5,3	5,5
<b>Maximaldosis</b>	6,0	10,0	6,0	8,0	6,0	9,1	9,5	12,6	17,8	14,7	14,7	15,4

Ein Patient erhielt Prialt® über einen Zeitraum von mehr als zehn Jahren. Nach dem achten Jahr betrug dessen Tagesdosis 5,5 µg/d, nach dem neunten Jahr 5,0 µg/d und nach dem zehnten Jahr 6,0 µg/d. Der Patient wird auch noch nach Ende des Beobachtungszeitraums weiterhin erfolgreich mit Prialt® behandelt.

### 5.5 Behandlungsdauer mit Prialt®

Der Behandlungszeitraum mit Prialt® bis einschließlich 31.10.2018 variierte zwischen 23 und 3709 Tagen. Die mittlere Behandlungsdauer lag bei 1219 Tagen.

Der Patient mit der kürzesten Behandlungsdauer hat die Prialt®-Gabe noch in der Austestungsphase auf Grund nicht tolerierbarer Nebenwirkungen abgebrochen. Hier wurde die Dauer des stationären Aufenthaltes im Rahmen der Austestungsphase als Behandlungszeitraum erfasst. Der Patient mit einer Behandlungsdauer von 3709 Tagen wurde bis zum Ende der Datenerhebung am 31.10.2018 weiterhin mit Prialt® therapiert.

Bei Patienten, die der Nachbeobachtung verloren gegangen sind, sei dies auf Grund eines Wechsels an eine andere neurochirurgische Klinik oder da sie im Laufe des Beobachtungszeitraums verstorben sind, wurde der am Universitätsklinikum Jena dokumentierte Behandlungszeitraum mit Prialt® als Gesamtbehandlungsdauer definiert. Einen Überblick über den Behandlungszeitraum nach prozentualer Verteilung der Patientenzahl zeigt Abb. 5.

Ein Patient hat eine Mischbefüllung mit Prialt® und Morphin erhalten und war nur zu einer einmaligen Befüllung in der Neurochirurgie Jena vorstellig. Hier liegen keine weiteren Angaben zur Behandlungsdauer vor, weshalb nur zwölf Patienten in die Betrachtung der Behandlungsdauer einfließen.

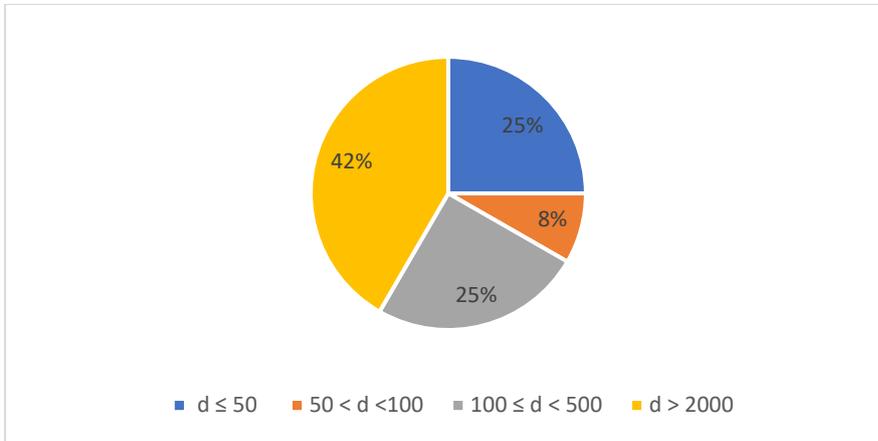


Abbildung 5: Behandlungsdauer in Tagen (d) und Patientenverteilung

### 5.6 Geschwindigkeit der Aufdosierung und Behandlungsdauer mit Prialt®

Berechnet man bei jedem der untersuchten Patienten die Geschwindigkeit der Aufdosierung bis zur persönlichen Höchstdosis in  $\mu\text{g}/28$  Tage und setzt diese in Zusammenhang mit der gesamten Dauer der Prialt®-Therapie, ergibt sich folgendes Bild (Abb. 6).

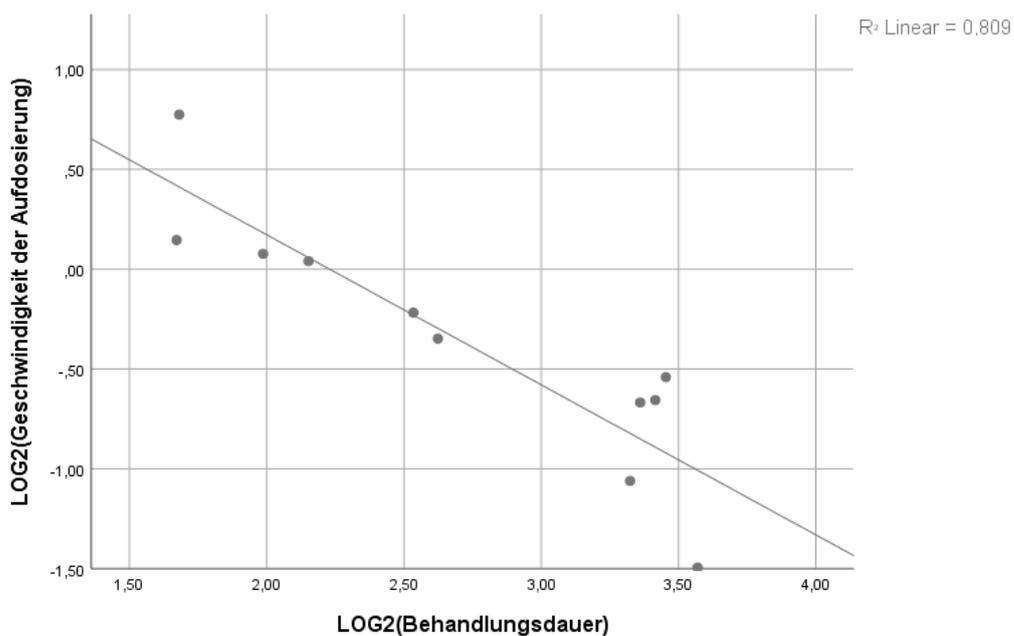


Abbildung 6: Aufdosierungsgeschwindigkeit und Behandlungsdauer

Mit einem  $R^2$  von 0,809 ist ein linearer Zusammenhang zwischen Geschwindigkeit der Aufdosierung und Behandlungsdauer naheliegend. Eine langsamere Höherdosierung des Medikamentes scheint mit einer insgesamt längeren Prialt®-Therapie einherzugehen.

## 5.7 UAWs unter Prialt®-Einnahme

Betrachtet man das Auftreten UAWs muss zwischen den in den Arztbriefen dokumentierten Ereignissen und den von den Patienten anhand des Fragebogens angegebenen Nebenwirkungen unterschieden werden. Zunächst werden die in den Arztbriefen festgehaltenen UAWs betrachtet. Es liegen Daten von zwölf der 13 eingeschlossenen Teilnehmer vor.

Bei zwölf von zwölf Patienten und damit allen Teilnehmern kam es im Verlauf der Behandlung zu mindestens einer UAW, die vermeintlich mit der Prialt®-Therapie in Zusammenhang standen. Die Nebenwirkungen lassen sich hierbei in milde und schwerwiegende Formen unterteilen.

### 5.7.1 SUAWs

Eine SUAW liegt vor, wenn diese das Patientenleben unmittelbar bedroht und/oder sie mit einem erneuten oder verlängerten Krankenhausaufenthalt verbunden ist.

Sechs von zwölf untersuchten Patienten beklagten mindestens eine SUAW (Tab. 10). Insgesamt kam es zu zehn SUAWs. Die häufigste Nebenwirkung war hierbei ein akuter Harnverhalt mit 20,0% an allen SUAWs.

**Tabelle 10: SUAWs**

	Anzahl (%) der Patienten, n=12
<b>Alle SUAWs</b>	<b>6 (50,0)</b>
Akuter Harnverhalt	2 (16,7)
Schwere psychische Probleme, v.a. Vergesslichkeit	1 (8,3)
Motorische Aphasie	1 (8,3)
Delir	1 (8,3)
Halluzinationen	1 (8,3)
Dyspnoe	1 (8,3)
Übelkeit und Erbrechen bei Pumpenfehlfunktion	1 (8,3)
Materialinfektion	1 (8,3)
Tachykardie	1 (8,3)

Bei vier von sechs (66,7 %) Patienten mit einer schwerwiegenden Komplikation war diese auch ausschlaggebend für das Beenden der Prialt®-Therapie.

### 5.7.2 Milde und moderate UAWs

Zehn von zwölf Patienten (83,3 %) berichteten über mindestens eine milde bis moderate UAW. Insgesamt wurden 36 Ereignisse in den Arztbriefen dokumentiert. Mit 23 (63,9 %) aufgetretenen Nebenwirkungen waren hiervon die meisten Ereignisse psychisch oder zentralnervösen Ursprungs. Jeweils drei der zwölf Teilnehmer (25,0%) litten unter Vergesslichkeit und dem Auftreten von Sensibilitätsstörungen. Diese Arten milder bis moderater UAWs wurden damit am häufigsten beobachtet.

Sechs von zwölf Patienten (50,0 %) berichteten über UAWs psychischer Art und vier von zwölf Patienten (33,3 %) bemerkten Veränderungen, welche das vegetative System betrafen (Tab. 11).

**Tabelle 11: Milde und moderate UAWs**

<i>Alle milden und moderaten UAWs</i>	<i>Anzahl (%) der Patienten, n=12</i>
<b>10 (83,3)</b>	
<u>ZNS</u>	<b>7 (58,3)</b>
▪ Dysästhesien	3 (25,0)
▪ Schwindel	2 (16,7)
▪ Sehstörung	2 (16,7)
▪ Sprechstörung	2 (16,7)
▪ Kopfschmerz	1 (8,3)
▪ Gefühl von Schwäche	1 (8,3)
▪ Müdigkeit	1 (8,3)
▪ Tinnitus	1 (8,3)
▪ Auftreten neuer Schmerzen	1 (8,3)
<u>Psychische Nebenwirkungen</u>	<b>6 (50,0)</b>
▪ Vergesslichkeit	3 (25,0)
▪ Verwirrtheit	2 (16,7)
▪ Konzentrationsstörungen	2 (16,7)
▪ Desorientiertheit	2 (16,7)
<u>Vegetatives System</u>	<b>4 (33,3)</b>
▪ Muskelkrämpfe	1 (8,3)
▪ Faszikulationen	1 (8,3)
▪ Vermehrter Tränenfluss	1 (8,3)
▪ Schüttelfrost	1 (8,3)
▪ Blutdruckabfall	1 (8,3)
<u>Andere</u>	<b>5 (41,7)</b>
▪ Miktionsprobleme	2 (16,7)
▪ Gewichtszunahme	2 (16,7)
▪ Übelkeit	2 (16,7)
▪ Leberwerte- oder Kreatininerhöhung	1 (8,3)

### 5.7.3 UAWs im Fragebogen

Im Rahmen der Arbeit konnten acht der 13 Patienten telefonisch oder persönlich kontaktiert werden und waren bereit, an einer kurzen Patientenbefragung anhand eines Fragebogens teilzunehmen. Die von Seiten der Patienten beobachteten UAWs sind gesondert von den in den Arztbriefen dokumentierten und gesicherten Ereignissen zu betrachten.

Sechs der acht befragten Teilnehmer (75,0 %) gaben UAWs psychischer Art an. Hierunter wurden Konzentrationsstörungen und Vergesslichkeit am häufigsten genannt. Insgesamt litten fünf der acht Patienten (62,5 %) unter Konzentrationsproblemen und vier (50,0 %) berichteten über eine zunehmende Vergesslichkeit unter Prialt®-Therapie.

UAWs zentralnervöser Art wurden von 62,5 % der befragten Studienteilnehmer beklagt. Am häufigsten wurde hierbei über Müdigkeit und Gleichgewichtsstörungen mit einem Vorkommen von jeweils 37,5 % an allen acht Teilnehmern berichtet. 37,5 % aller befragten Patienten litten unter Übelkeit.

Eine genaue Übersicht der von den Patienten angegebenen UAWs ist der folgenden Tabelle 12 zu entnehmen.

**Tabelle 12: UAWs im Fragebogen**

	Anzahl (%) der Patienten, n=8
<b>Alle UAWs</b>	<b>6 (75,0)</b>
<u>ZNS</u>	<b>5 (62,5)</b>
▪ Müdigkeit	3 (37,5)
▪ Gleichgewichtsstörungen	3 (37,5)
▪ Vigilanzminderung	2 (25,0)
▪ Sehstörungen	2 (25,0)
▪ Sprechstörung	2 (16,7)
▪ Wortfindungsstörungen	1 (12,5)
▪ Dysästhesien	1 (12,5)
▪ Gefühl von Schwäche	1 (12,5)
▪ Kopfschmerzen	1 (12,5)
▪ Auftreten neuer Schmerzen	1 (12,5)
<u>Psychische Nebenwirkungen</u>	<b>6 (75,0)</b>
▪ Konzentrationsstörung	5 (62,5)
▪ Vergesslichkeit	4 (50,0)
▪ Verwirrtheit	2 (25,0)
▪ Halluzinationen	1 (12,5)
▪ Gefühl des Erstarrtseins	1 (12,5)
<u>Vegetatives System</u>	<b>4 (50,0)</b>
▪ Sehstörung	2 (25,0)
▪ Miktionsprobleme/Harnverhalt	2 (25,0)
▪ Blutdruckabfall	2 (25,0)
▪ Starkes Schwitzen	2 (25,0)
▪ Muskelkrämpfe	1 (12,5)
▪ Atemnot	1 (12,5)
▪ Störung der Sexualfunktion	1 (12,5)
▪ Kurzzeitiger Bewusstseinsverlust	1 (12,5)
▪ Schüttelfrost	1 (12,5)
<u>Gastrointestinales System</u>	<b>3 (37,5)</b>
▪ Übelkeit	3 (37,5)
▪ Erbrechen	1 (12,5)

Zwei der acht befragten Teilnehmer (25,0%) gaben ein vermehrtes Auftreten von UAWs kurz nach Beginn der Prialt®-Austestung an. Ein Patient (12,5%) bemerkte die UAWs verstärkt unmittelbar nach einer Dosiserhöhung. Jeweils ein Patient klagte über UAWs einige Stunden bzw. mehrere Tage und Wochen nach Wiederbefüllung der Pumpe. Zwei Teilnehmer (25,0%) gaben einen tageszeitlichen Zusammenhang des Auftretens von UAWs unter der Prialt®-Therapie an.

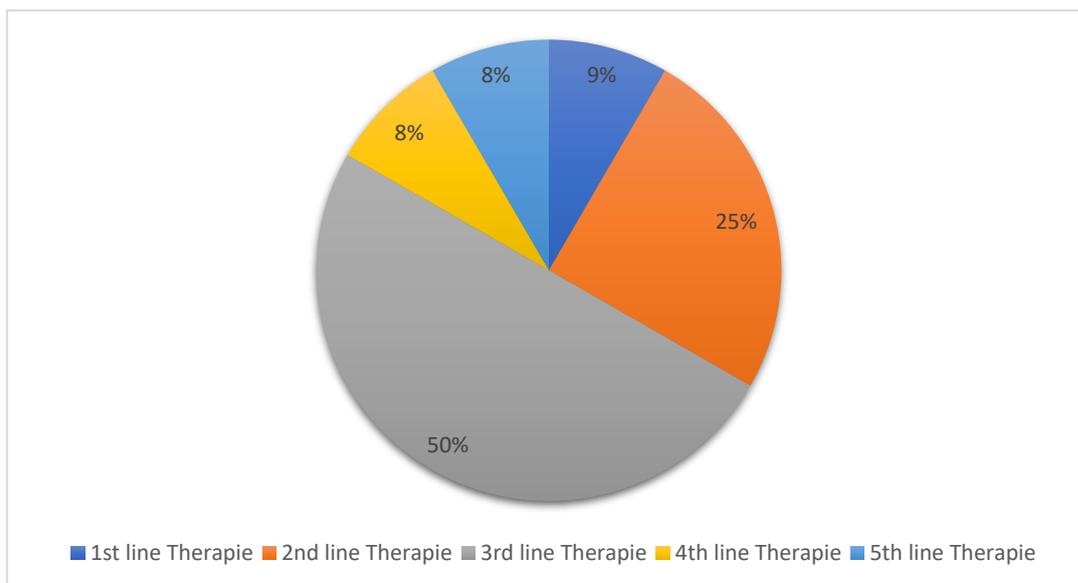
Insgesamt teilten vier der Patienten (50,0%) mit, dass es zu unterschiedlichen und nicht näher eingrenzbaeren Zeitpunkten zu dem Auftreten von UAWs kam.

## 5.8 Vormedikation

Bei zwölf der 13 Teilnehmer lagen Daten über die Vormedikation vor.

In sechs der zwölf Fälle (50,0 %) wurde das Prialt® als 3rd-line Therapie eingesetzt. Vor dem Start der Ziconotidbehandlung erhielten diese Patienten zunächst Morphin und später Hydromorphon. Drei Patienten (25,0 %) erhielten Prialt® als 2nd-line Analgetikum in der intrathekalen Schmerztherapie. Jeweils einer dieser Patienten erhielt als Mittel der ersten Wahl zunächst Morphin, Hydromorphon bzw. Bupivacain. Bei einem Patienten (8,3 %) wurde Ziconotid an vierter Stelle nach Morphin, Hydromorphon und Bupivacain eingesetzt. Wiederum ein anderer Patient (8,3 %) wurde nach nicht zufriedenstellender Behandlung mit Morphin, Hydromorphon, Bupivacain und Ketamin an fünfter Stelle mit Prialt® therapiert (Abb. 8).

Nur ein Teilnehmer (8,3 %) erhielt Prialt® als Erstmedikation, nachdem die Behandlung mit Morphin noch in der Austestungsphase keine ausreichende Schmerzlinderung erzielt hatte.



**Abbildung 7: Vormedikation (Prozentuale Verteilung)**

Bei zwei Patienten hat ein Medikamentenwechsel von Prialt® auf Morphin bzw. Bupivacain stattgefunden, wobei im Laufe der Behandlung dann erneut zu Ziconotid gewechselt wurde.

## 5.9 Indikation für den Start der Prialt®-Therapie

Es liegen Daten von zwölf der 13 Patienten über die Indikation der Prialt®gabe bzw. den Medikamentenwechsel auf Prialt® vor.

Sechs Patienten (50,0 %) erhielten Prialt<sup>®</sup>, da es unter den vorher eingesetzten Medikamenten in der intrathekalen Therapie zu keiner ausreichenden Schmerzlinderung kam. Bei drei Patienten (25,0 %) wiederum war eine Morphin- und Hydromorphonunverträglichkeit indikationsstellend für einen Wechsel auf Ziconotid. Bei zwei Patienten (16,7 %) war eine zunehmende Toleranzentwicklung auf Morphin ausschlaggebend für den Wechsel auf Prialt<sup>®</sup>. Ein Teilnehmer (8,3 %) beklagte sowohl eine psychische, als auch eine physische Morphinabhängigkeit, weshalb zu Prialt<sup>®</sup> gewechselt wurde. In einem Fall (8,3 %) war eine Morphinüberdosierung der Grund für das Austesten mit Ziconotid.

### **5.10 Revisionsoperationen**

Von zwölf der 13 Patienten liegen Daten über die Anzahl und über die Gründe von Revisionsoperationen während der Ziconotidtherapie vor.

Bei sieben der zwölf Patienten (58,3 %) war keine Revisionsoperation notwendig, ein Patient (8,3 %) unterzog sich einer Revisionsoperation, bei drei Patienten (25,0 %) waren zwei und bei einem Patienten (8,3 %) sogar vier Revisionseingriffe notwendig.

Insgesamt kam es damit in dem beobachteten Zeitraum unter Prialt<sup>®</sup>-Gabe zu zehn Revisionsoperationen. In jeweils drei Fällen (je 30,0 %) waren hierbei eine Pumpendysfunktion bzw. eine Pumpendislozierung ursächlich für den Eingriff. In zwei Fällen (20,0 %) stellte eine Batterieerschöpfung die Indikation für eine erneute Operation. Des Weiteren machten eine Katheterspitzeninfektion (10,0 %), eine aufgetretene Wundheilungsstörung sowie ein defekter Konnektor einen erneuten Eingriff notwendig.

Keiner der Revisionseingriffe konnte jedoch als medikamentenabhängige Komplikation bewertet werden.

### **5.11 Analgetische Co-Medikation**

Ein Patient brach die Prialt<sup>®</sup>-Gabe noch während der Austestungsphase ab und es liegen keine Daten über die in dieser Zeit zusätzlich verabreichten Schmerzmittel vor, weshalb er nicht in die Betrachtung begleitender Analgetika miteingeht.

Von den anderen zwölf Patienten wurden elf (91,7 %) wiederum neben dem intrathekal applizierten Prialt<sup>®</sup> zu mindestens einem Zeitpunkt im Verlauf der Behandlung noch mit zusätzlichen Medikamenten im Sinne einer verbesserten Analgesie therapiert (Tab. 13).

Am häufigsten wurden hierbei die Antikonvulsiva Gabapentin und Pregabalin (75,0 % aller Teilnehmer), starke Opiate (50,0 %) und NSAR (41,7 %) eingesetzt.

**Tabelle 13: Co-Analgetika***Anzahl der Patienten mit Co-Analgetika (%), n=12*

<b>Alle Co-Analgetika</b>	<b>11 (91,7)</b>
<i>Antikonvulsiva (Pregabalin und Gabapentin)</i>	<i>9 (75,0)</i>
<i>NSAR</i>	<i>5 (41,7)</i>
<i>Starkes Opiat</i>	<i>6 (50,0)</i>
▪ <i>Oral</i>	<i>5 (41,7)</i>
▪ <i>Transdermal</i>	<i>2 (16,7)</i>
<i>Schwaches Opiat</i>	<i>3 (25,0)</i>
<i>Antidepressiva</i>	<i>4 (33,3)</i>
<i>Steroid</i>	<i>1 (8,3)</i>

## 5.12 Patientenfragebogen

Acht der 13 untersuchten Patienten waren telefonisch oder persönlich kontaktierbar und einverstanden, an einer kurzen Patientenbefragung anhand eines Fragebogens teilzunehmen. Neben den beobachteten Nebenwirkungen wurden die Patienten auch hinsichtlich ihrer persönlichen Erfahrungen und Erwartungen mit bzw. an das Medikament befragt.

Es zeigte sich, dass alle acht Patienten durch ihren behandelnden Neurochirurgen auf das Prialt® aufmerksam wurden und alle vor dem Start der Prialt®-Therapie positive Erwartungen an das Medikament hatten.

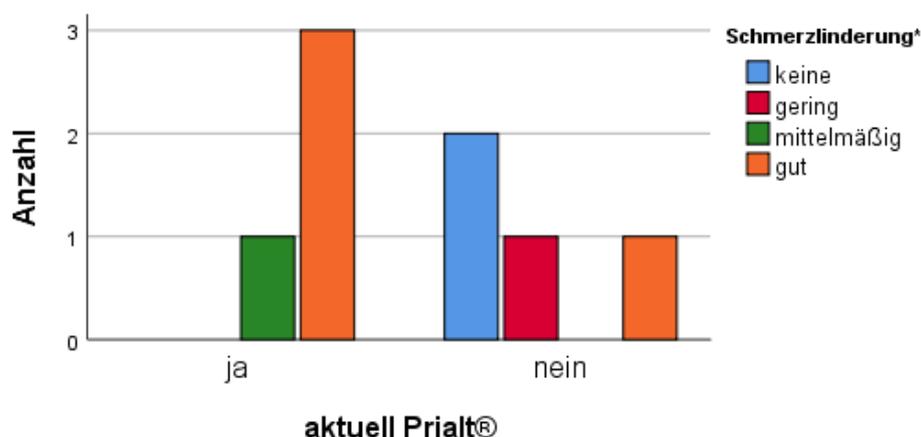
### 5.12.1 Schmerzlinderung

Von den acht befragten Patienten wiederum bekamen bis zum Ende des Beobachtungszeitraums noch vier (50,0%) Prialt® verabreicht. Diese vier Patienten gaben eine bessere und zufriedenstellendere Schmerzlinderung an als die vier Patienten, die zum Ende des Beobachtungszeitraums nicht mehr mit Prialt® therapiert wurden.

Insgesamt gab jedoch keiner der Teilnehmer eine sehr gute Schmerzlinderung durch die Prialt®-Einnahme an (Tab. 14 und Abb. 9).

**Tabelle 14: Aktuelle Prialt®-Gabe und Schmerzlinderung**

			Schmerzlinderung				
			keine	gering	mittelmäßig	gut	Gesamt
aktuell Prialt®	ja	Anzahl	0	0	1	3	4
		% innerhalb von Prialt®	0,0 %	0,0 %	25,0 %	75,0 %	100,0 %
	nein	Anzahl	2	1	0	1	4
		% innerhalb von Prialt®	50,0 %	25,0 %	0,0 %	25,0 %	100,0 %
Gesamt	Anzahl	2	1	1	4	8	
	% innerhalb von Prialt®	25,0 %	12,5 %	12,5 %	50,0 %	100,0 %	



\*ermittelt anhand der vom Patienten im Fragebogen gemachten Angabe

**Abbildung 8: Aktuelle Prialt®-Gabe und Schmerzlinderung**

### 5.12.2 Zusätzliche schmerztherapeutische Maßnahmen

Sechs der acht (75,0%) Patienten gaben im Fragebogen an, neben der intrathekalen Prialt®-Applikation noch andere schmerztherapeutische Maßnahmen in Anspruch genommen zu haben bzw. zu nehmen.

Vier (50,0%) Patienten bekamen Massagen, jeweils zwei (25,0%) Patienten nutzten zusätzlich physiotherapeutische Maßnahmen. Zwei Patienten waren ergänzend mit einer epiduralen Rückenmarksstimulation versorgt. Jeweils ein Teilnehmer (12,5%) nutzte das Verfahren der Hypnose, der Akupunktur, der Infiltration in das Iliosakralgelenk und der Wärmebehandlung als ergänzende Behandlung der chronischen Schmerzen.

### 5.12.3 Psychologische Mitbetreuung

Auf die Frage, ob zusätzlich zu der Prialt®-Behandlung noch eine psychologische Betreuung in Anspruch genommen wurde, gab ein (12,5%) Patient an, diese in Form von begleitenden

Gesprächen mit der Stationspsychologin genutzt zu haben. Alle anderen sieben (87,5%) Patienten verneinten eine psychologische Mitbetreuung.

Betrachtet man wiederum die Arztbriefe, nutzten drei weitere der befragten Patienten die Möglichkeit einer psychologischen Mitbehandlung. Bei einem Patienten erfolgte diese im Rahmen eines psychosomatischen Klinikaufenthaltes, ein Patient wurde ambulant psychologisch behandelt und ein weiterer nutzte begleitende Gespräche mit dem Stationspsychologen während eines mehr als siebenwöchigen Klinikaufenthaltes auf Grund von pumpenassoziierten Komplikationen.

## **6 Diskussion**

### **6.1 Diskussion der Methoden**

Bei der Auswertung der patientenbezogenen Daten wurde zunächst strikt zwischen den in den Arztbriefen und Protokollen enthaltenen, gesicherten, objektiven Informationen und den von den Patienten im Fragebogen gemachten Antworten unterschieden.

#### **6.1.1 Arztbriefe und Befüllungsprotokolle**

Da sich die Patienten zur Wiederbefüllung ihrer Pumpen, vor allem im Rahmen der Dosisfindung zu Beginn der Prialt<sup>®</sup>therapie, regelmäßig in der neurochirurgischen Ambulanz vorstellten, lagen in Form von Arztbriefen sehr genaue und gesicherte Informationen bezüglich der Medikamentendosierung und den aufgetretenen Nebenwirkungen vor.

In Vergleichsstudien wurde die Wirksamkeit des Medikaments vor allem anhand der Schmerzintensität, gemessen an numerischen Schmerzskaleten, ermittelt. Veränderungen der Schmerzintensität verglichen mit der Schmerzstärke vor dem Start der Prialt<sup>®</sup>-Therapie waren der primäre Endpunkt (Deer et al. 2018). Die Patienten am Uniklinikum Jena bewerteten ihre aktuell empfundenen Schmerzen zumeist nicht unter Zuhilfenahme gängiger Schmerzskaleten, da hierdurch ein Bias durch die subjektive Einschätzung entstehen kann. Die Wirksamkeitsprüfung des Medikamentes erfolgte über die gezielte Befragung zum analgetischen Effekt bzw. potenziellen UAWs.

Nicht alle Patienten wurden vom Zeitpunkt der Pumpenimplantation bis zum Ende des Beobachtungszeitraums bzw. bis zu dem Punkt, an dem sie der Nachbeobachtung durch Tod oder den Wechsel an eine andere neurochirurgische Klinik verlorengelangen sind, durchgehend von den Neurochirurgen in Jena betreut. Gerade bei außerorts erfolgter Pumpenimplantationen oder Eingriffen, die bereits sehr viele Jahre zurücklagen, waren keine Daten über

die initial eingesetzten Analgetika, deren Dosierung und mögliche aufgetretene Komplikationen zu eruieren.

Für die Zukunft wäre denkbar, die Therapiewirksamkeit nicht nur anhand der Schmerzlin-derung zu beurteilen, um eine bessere Grundlage zur objektiven Bewertung zu haben. Bei-spielsweise könnte der Selbsteinschätzungstest „Patient Global Impression of Change Score“ zum Einsatz kommen. In sechs Kategorien bewerten die Patienten hierbei nicht nur den analgetischen Effekt des Medikamentes, sondern den Einfluss der Therapie auf die ge-samte Lebensqualität (Elfving et al. 2016). In anderen Langzeitstudien ist dieses Verfahren der subjektiven Bewertung bereits zum Einsatz gekommen (Deer et al. 2018). Die Bewer-tungsmethode ist mit einem geringen zeitlichen Aufwand verbunden und könnte daher auch im klinischen Umfeld schnell und einfach durchgeführt werden.

Was die Dokumentation im Allgemeinen betrifft, ist eine Vollständigkeit aller Befunde und außerorts erfolgter, schmerztherapeutischer Eingriffe zu erstreben.

### **6.1.2 Patientenfragebogen**

Der von uns erstellte Fragenbogen umfasste 14 Fragen im Multiple-Choice-Format und setzte sich aus Fragen zusammen, deren Beantwortung uns im Hinblick auf die Wirksamkeit und das Nebenwirkungsprofil von Prialt® als erheblich bedeutsam erschienen. Ziel war es, die durch die Arztbriefe vorliegenden Informationen zu ergänzen und mögliche Diskrepan-zen zwischen dem Therapieverlauf aus Sicht des Arztes und der subjektiven Bewertung durch den Patienten aufzuzeigen.

Für das Multiple-Choice-Format entschieden wir uns, da es eine gute Auswertung ermög-licht. Zudem ist diese Fragetechnik für den Patienten einfacher zu beantworten und wir er-hofften uns eine höhere Teilnahmebereitschaft sowie eine bessere Vollständigkeit des Fra-geinstruments. Außerdem konnten so gezielt UAWs abgefragt werden, über die in der Lite-ratur berichtet wird (Eisai 2014). Bei der Gruppierung der Nebenwirkungen in das gastroin-testinale, zentralnervöse, vegetative oder das psychische System betreffend, diente uns eine der größten klinischen Studien über den Einsatz von Prialt® in der Langzeittherapie von Wallace et al. als Orientierung. Auch die Frage nach der Begleitmedikation ist an diese Stu-die angelehnt (Wallace et al. 2008).

Da in der Literatur noch nicht beschrieben, war für uns die Frage nach einer begleitenden konservativen Schmerzbehandlung in Form von Massagen, Hypnose, autogenem Training, Osteopathie und Wärmebehandlungen von besonderem Interesse. Des Weiteren wurde unser

Patientenkollektiv hinsichtlich einer psychologischen Mitbehandlung befragt, da komplexe psychologische und soziale Faktoren bei chronischen Schmerzzuständen bekanntermaßen eine essentielle Rolle spielen (Burchiel 2011).

Ein Problem hinsichtlich der Beantwortung der Fragen stellte mit Sicherheit dar, dass alle befragten Patienten im Krankheitsverlauf mehrere unterschiedliche Analgetika via Schmerzpumpe erhielten. Die häufig wechselnden Medikamente und die Tatsache, dass die Prialt®-Therapie mitunter Jahre zurück lag, machten eine Zuordnung von Ereignissen und Beobachtungen zu dem Prialt® schwierig.

Nicht zuletzt konnten durch uns überhaupt nur acht der 13 Patienten telefonisch erreicht werden bzw. stimmten diese der Teilnahme an der Befragung zu.

Um in Zukunft den schmerztherapeutischen Erfolg unter Prialt®-Therapie besser bewerten zu können, ist daher bei ärztlicher Konsolidierung ein regelmäßiges, gezieltes Nachfragen nach UAWs und dem Einsatz konservativer Therapieverfahren erstrebenswert. Da bei dem Krankheitsbild „chronischer Schmerz“ der psychischen Verfassung des Patienten zweifelsohne eine große Bedeutung zukommt, sollte die Frage nach einer psychologischen Mitbehandlung oder dem Wunsch danach vermehrt gestellt werden.

## **6.2 Diskussion der Ergebnisse**

### **6.2.1 Patientenkollektiv**

In dem von uns untersuchten Patientenkollektiv lag bei 92,3 % der Teilnehmer ein chronischer Schmerz nichtmalignen Ursprungs vor. Vergleicht man unsere Ergebnisse mit denen von Langzeitstudien, in denen Ziconotid ebenfalls zum überwiegenden Teil (95,7 % bzw. 97,2% (Deer et al. 2018, Wallace et al. 2008)) bei Patienten mit nichtmalignen, chronischen Schmerzen eingesetzt wurde, ergibt sich folgendes Bild: Während in Jena und in einer der beiden Langzeitstudien (Wallace et al. 2008) annähernd gleich viele Frauen wie Männer mit Prialt® behandelt wurden, waren in der anderen Studie 61,3 % der Patienten weiblichen Geschlechts (Deer et al. 2018).

Andere Studien schlossen bei alleiniger Betrachtung von Patienten mit chronischen Schmerzen nichtmalignen Ursprungs 45,5 % (Ellis et al. 2008) bzw. 62,5 % (Raffaelli et al. 2011) Frauen ein. Das Gesamtkollektiv, welches jedoch verglichen mit unserer Beobachtung prozentual deutlich mehr Patienten mit malignen Schmerzen umfasste, war zu 49,0 % (Ellis et al. 2008) bzw. 58,7% (Raffaelli et al. 2011) weiblich.

Die Geschlechterverteilung unserer Beobachtung befand sich damit im Rahmen der auch in der Literatur beschriebenen Werte. Es wurden von uns keine Anhaltspunkte gefunden, wonach es einen Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Indikationsstellung für eine Prialt®-Behandlung gibt.

Bei dem Start der Prialt®-Therapie waren die Patienten in Jena im Mittel 58,6 Jahre alt. Verglichen mit Altersangaben in der Literatur von 52,1 Jahren (Wallace et al. 2008) und 56,3 Jahren (Deer et al. 2018) bei der initialen Prialt®-Gabe, waren die in Jena untersuchten Patienten damit im Durchschnitt etwas älter.

Eine mögliche Erklärung ist, dass in unserer Patientengruppe nur ein Teilnehmer Prialt® als Erstmedikament in der intrathekalen Schmerztherapie erhielt, während in einer der Vergleichsstudien bei mehr als der Hälfte der Patienten Prialt® als „first in pump“-Analgetikum angewendet wurde (Deer et al. 2018). Prialt® als 3rd-line Therapie, wie es in unserer Untersuchung vorzugsweise eingesetzt wurde, geht mit einem späteren Beginn der Therapie und damit einem höheren Patientenalter einher. Dieser Annahme ist vorauszusetzen, dass alle Studienteilnehmer, sowohl die in Jena als auch die der Vergleichsstudien, in einem ähnlichen Alter mit der intrathekalen Schmerztherapie begonnen haben. Diese Information ist der vorliegenden Literatur allerdings nicht zu entnehmen.

### **6.2.2 Zu Grunde liegende Erkrankungen**

Alle in Jena mit Prialt® behandelten Patienten litten unter schwersten, chronischen Schmerzen. Ursächlich für die chronischen Schmerzen waren hierbei in 69,2% ein oder mehrere Eingriffe an der Wirbelsäule, in deren Folge die Schmerzen nicht abnahmen oder sich sogar verschlimmerten. Dieses Krankheitsbild, welches als failed back surgery syndrome (FBSS) bezeichnet wird (Chan und Peng 2011), war in vergleichbaren Veröffentlichungen ebenfalls die am häufigsten vorliegende Erstdiagnose: 16,7% unter den Patienten, die Ziconotid als erstes Analgetikum in der intrathekalen Therapie erhielten und 41,5% unter den Patienten mit Ziconotid als 2nd- oder 3rd-line Therapie (Deer et al. 2018). Eine in Italien durchgeführte Langzeitstudie kam zu einem ähnlichen Ergebnis. Hier war bei Patienten mit nichtmalignen Schmerzen das FBSS mit 36,1% die am häufigsten vorliegende Grunderkrankung (Raffaelli et al. 2011).

Die prozentualen Anteile unterscheiden sich allesamt in geringem Maße von unseren Beobachtungen, was sicherlich auch auf unser relativ kleines Patientenkollektiv von nur 13 Patienten zurückzuführen ist.

Anderen Studien ist nicht zu entnehmen, welche Diagnosen genau vorlagen. Unter den Schmerzen nichtmaligner Art sind chronische neuropathische Schmerzen mit einem nachweislich neurologischen Ursprung allerdings führend (Ellis et al. 2008, Wallace et al. 2008).

### **6.2.3 Initialdosis**

Mit Initialdosen zwischen 1,2 und 2,4  $\mu\text{g}/\text{d}$  und einer mittleren Startdosis von 1,98  $\mu\text{g}/\text{d}$  erhielten in Jena alle Patienten eine Therapie, wie sie vom Hersteller empfohlen wird. Dieser sieht eine Maximaldosis von 2,4  $\mu\text{g}/\text{d}$  vor (Eisai 2014).

Neue Veröffentlichungen empfehlen für eine erfolgreiche Langzeittherapie allerdings weit- aus niedrigere Initialdosen von 0,5  $\mu\text{g}/\text{d}$  bis 1,2  $\mu\text{g}/\text{d}$ . Die initial applizierte Prialt®-Dosis sollte so niedrig wie möglich sein, vorausgesetzt mit der eingesetzten Dosis ist eine adäquate Schmerzlinderung zu erwarten (Deer et al. 2017c).

Auf der Grundlage von neuesten Erkenntnissen erhielten die in Jena behandelten Patienten damit Initialdosen, die über der empfohlenen Menge liegen. Vor dem Hintergrund, dass unter Ziconotid eine Analgesie erst ab einer Dosis von 6  $\mu\text{g}/\text{d}$  zu erwarten ist (Eisai 2014) und eine langsame Aufdosierung von 0,5  $\mu\text{g}/\text{d}$  maximal einmal pro Woche empfohlen wird (Fisher et al. 2005), ist mit Sicherheit kritisch zu hinterfragen, wie sich dieses Therapiekonzept im klinischen Umfeld umsetzen lässt und wie es vor allem auch von Seiten des Patienten toleriert wird. Angenommen, die Initialdosis würde mit 0,5  $\mu\text{g}/\text{d}$  bemessen, hätte man eine Aufdosierungsphase von drei Monaten. Es fragt sich, ob dies unter medizinischen Gesichtspunkten sinnvoll und kostendeckend zu gleich ist.

Ein vorsichtigeres Dosierungsschema geht mit einer besseren Schmerzlinderung und weniger UAWS in der Langzeittherapie einher (Pope und Deer 2013), weshalb für zukünftige Behandlungen auch in Jena eine niedrigere Initialdosis erwünschenswert ist. Bis zum Eintritt einer zufriedenstellenden Analgesie sollte eine schmerztherapeutische Begleitmedikation eingenommen werden.

### **6.2.4 Höchstdosis und das Auftreten von Nebenwirkungen**

Die Höchstdosis betrug Werte zwischen 3  $\mu\text{g}/\text{d}$  und 19  $\mu\text{g}/\text{d}$  bei einem Median von 6,36  $\mu\text{g}/\text{d}$  und variierte damit stark unter den Patienten. Eine Dosis von 19  $\mu\text{g}/\text{d}$ , die damit nahe an der vom Hersteller empfohlenen Maximaldosis von 21,6  $\mu\text{g}/\text{d}$  (Eisai 2014) liegt, wurde nur bei einem Patienten erreicht. Der Patient erhielt diese hohe Dosierung allerdings nur für drei Wochen, da es zu SUAWS psychischer und neurologischer Art kam. Da sich die Symptome

langfristig auch unter niedrigen Dosen nicht besserten, wurde die Prialt®-Therapie bei einer Tagesdosis von 9,2 µg eingestellt. Dennoch erhielt dieser Patient Prialt® über einen Zeitraum von 2842 Tagen, was deutlich über der mittleren Behandlungsdauer von 1219 Tagen lag. Trotz der unter hohen Dosen aufgetretenen SUAWS, profitierte der Patient also über einen langen Zeitraum von der Prialt®-Behandlung.

Alle anderen Patienten, bei denen die Prialt®-Behandlung auf Grund von SUAWS abgebrochen wurde, geschah dies bereits bei deutlich geringeren Dosen.

Die stark variierenden Höchstdosen zeigen, dass sich das Auftreten UAWS individuell sehr unterschied und die Dosis, so lange sie sich in dem vom Hersteller empfohlenen Bereich befindet, keinen offensichtlichen Einfluss darauf hatte. Leider kann diese Beobachtung nicht anhand bereits veröffentlichter Studien belegt werden oder verglichen werden, da aus diesen nicht hervorgeht, bei welcher Prialt®-Dosis eine Behandlung abgebrochen wurde. Experten sind sich jedoch einig, dass die Geschwindigkeit der Aufdosierung eine entscheidende Rolle spielt (Deer et al. 2012, Pope und Deer 2013, Tronnier et al. 2010). Unabhängig davon gilt es, andere Faktoren zu berücksichtigen, beispielsweise Co-Medikation oder Infektionen, die die erfassten Nebenwirkungen beeinflusst haben könnten.

### 6.2.5 Dosis im Behandlungsverlauf

Vergleicht man die in Jena applizierten, durchschnittlichen Tagesdosen innerhalb der ersten zwölf Behandlungsmonate mit denen in vergleichbaren Studien (Tab. 15), so sind die in Jena applizierten Dosen in ähnlicher Höhe wie die, die auch in einer multizentrischen amerikanischen Studie (Deer et al. 2018) und einer italienischen Studie (Raffaelli et al. 2011) eingesetzt wurden.

**Tabelle 15: Durchschnittsdosis Jena vs. Vergleichsstudien**

	Mittlere Dosis (µg/d)			
	Jena	Deer et al. 2018	Raffaelli et al. 2011	Ellis et al. 2008
<b>Initial</b>	1,9	1,6	1,4	Keine Angabe
<b>Woche 4</b>	3,9	3,3	3,4	9,6
<b>Woche 8</b>	3,6	3,8	4,1	7,2
<b>Woche 12</b>	3,8	3,2	4,4	9,6
<b>Monat 6</b>	4,0	3,1	4,5	9,6
<b>Monat 9</b>	5,5	3,4	Keine Angabe	12,0
<b>Monat 12</b>	4,5	2,7	Keine Angabe	14,4

Anders verhält es sich in der prospektiven Langzeitstudie nach Ellis et. al, in der bereits in der vierten Woche eine Durchschnittsdosis von 9,6 µg/d verabreicht wurde. Die Durchschnittsdosis blieb auch im weiteren Verlauf bei ähnlich hohen Werten. Es muss jedoch erwähnt werden, dass alle Teilnehmer dieser Studie bereits in einer von zwei vorangegangenen, placebokontrollierten Studien ein gutes Ansprechen auf Ziconotid gezeigt hatten. Während dieser Studien wurden zeitweise Tagesdosen von 57,6 µg toleriert und keine SUAWS verzeichnet, die einen Abbruch der Behandlung gerechtfertigt hätten. Die Patienten waren damit hinsichtlich der Verträglichkeit und Wirksamkeit des Prialt<sup>®</sup> bereits vorselektiert (Ellis et al. 2008).

Die bereits vorher gezeigten Toleranz hoher Prialt<sup>®</sup>-Dosen steht jedoch im Widerspruch der allgemeinen Annahme, dass Prialt<sup>®</sup> eben genau nicht an Opioid-Rezeptoren bindet. Daher ist verglichen mit Opiaten gerade keine Toleranzentwicklung und kein Gewöhnungseffekt zu erwarten (Malmberg und Yaksh 1995). Dass die von Ellis et al. untersuchten Patienten Prialt<sup>®</sup> grundsätzlich vertrugen und nicht unmittelbar auf niedrige Dosen mit SUAWS reagierten, lässt sich durch die erfolgreiche Teilnahme an einer der vorangegangenen Kurzzeitstudien begründen. Warum bei diesen Patienten für eine zufriedenstellende Analgesie bereits nach vier Wochen Dosen von mehr als 9 µg/d appliziert wurden, die weit über der Wirkeintrittsdosis von 6,0 µg/d lagen (Eisai 2014) und es außerdem zu einer weiteren Dosiseskala-tion im Laufe der folgenden elf Monate kam, bleibt ungeklärt. Die Beobachtung legt nahe, dass Prialt<sup>®</sup> nicht ausschließlich an spannungsabhängige Kalzium-Kanäle bindet, sondern gerade bei höheren Dosierungen womöglich noch weitere, bisher unbekannte Zielstrukturen mit involviert sind. Hier scheinen die genauen Wirkmechanismen noch nicht abschließend geklärt zu sein.

Die in Jena ab der zwölften Woche zu beobachtende steigende Tendenz der Tagesdosis hielt auch über den zwölften Monat hinaus weiterhin an, um nach dem vierten Behandlungsjahr ein Maximum von 10,6 µg/d zu erreichen. Die Dosisreduktion von 5,5 µg/d (Monat neun) auf 4,5 µg/d (Monat zwölf) ist durch das Ausscheiden zweier Patienten aus unserer Studie zwischen den beiden Erfassungsterminen zu erklären, die verglichen mit den anderen Studienteilnehmer besonders hohe Prialt<sup>®</sup>-Dosen erhalten hatten.

Nach dem vierten Behandlungsjahr war keine weitere Dosiszunahme mehr zu verzeichnen. Es erhielten in Jena jedoch auch nur die Patienten solch hohe Dosen, die über Jahre ein gutes Ansprechen auf Prialt<sup>®</sup> ohne SUAWS gezeigt hatten. Die nach vier Jahren relativ konstante

Tagesdosis von etwa 10 µg steht damit im Einklang mit den von Ellis et al. publizierten Daten.

Eine weitere Langzeitstudie von Webster et al. umfasste 78 Patienten, die vorher bereits Teilnehmer zweier Langzeitstudien über die Wirksamkeit der Prialt®-Therapie waren. Zu Beginn der Studie lag die mittlere Tagesdosis bei 6,5 µg und die Patienten wurden im Durchschnitt bereits 930 Tage mit Prialt® behandelt. Im Verlauf der Studie, die sich über einen Zeitraum von 1020 Tagen erstreckte, lag die mittlere Tagesdosis zwischen 5,5 µg/d und 7,2 µg/d. Auch hier blieben die Tagesdosen damit über einen langen Zeitraum konstant (Webster et al. 2009). Analog zu dieser Studie verhielt es sich auch bei dem Patienten in Jena, der mit Ende unseres Beobachtungszeitraums mehr als zehn Jahre mit Prialt® therapiert wurde. Zwischen den Jahren zwei und zehn variierte hier die tägliche Dosis zwischen 4,3 µg und 6,0 µg. Dieser Patient ist besonders hervorzuheben, da es in der Literatur bislang keine Informationen über einen derart langen Behandlungszeitraum gibt.

Alles in allem belegen unserer Beobachtungen damit die Ergebnisse vorheriger Studien, dass ab einer bestimmten Tagesdosis keine weitere Dosiszunahme notwendig ist, um eine dauerhafte Analgesie zu erreichen. Auch wenn über mehrere Monate bzw. einige Jahre Tagesdosen von 10 µg ein gutes Wirkungs-Nebenwirkungs-Spektrum aufweisen, scheinen für eine wirklich langfristige Therapie Dosen um die 6 µg/d besonders erfolgsversprechend zu sein. Eine Toleranzentwicklung, wie sie bei Morphin bekannt ist, ist bei der Therapie mit Prialt® nicht zu erwarten, was unsere Ergebnisse bestätigen.

Bis jedoch eine Dosis erreicht wird, bei der eine dauerhafte analgetische Wirkung eintritt, bricht ein Großteil der Patienten die Therapie ab (58,3 % der Teilnehmer in Jena erhielten Prialt® kürzer als ein Jahr).

Ergebnisse aktueller Studien widerlegen außerdem, dass eine in den Zulassungsstudien des Medikamentes zeitweise applizierte Tagesdosis von bis zu 57,6 µg ohne schwerwiegende Komplikationen nicht möglich ist (Rauck et al. 2006, Staats et al. 2004, Wallace et al. 2006).

### **6.2.6 Aufdosierung und Behandlungsdauer**

Unsere Beobachtungen legen nahe, dass es einen linearen Zusammenhang zwischen der Geschwindigkeit der Dosiszunahme und der Gesamtbehandlungsdauer gibt: Je langsamer die Dosis gesteigert wurde, desto länger wurden die Patienten insgesamt mit Prialt® therapiert. Ein R-Quadrat-Wert von 0,809 zeigt eine hohe Korrelation der beiden Variablen.

Geht man davon aus, dass unter einer langsameren Aufdosierung das Risiko für das Auftreten SUAWs, welche einen Therapieabbruch zur Folge haben, geringer ist, so deckt sich unsere Studie mit den in der Literatur gemachten Angaben (Deer et al. 2012, Tronnier et al. 2010).

Es bleibt jedoch die Frage offen, ob die längere Behandlungsdauer unter geringerer Aufdosierungsgeschwindigkeit wirklich auf eine bessere Wirksamkeit und Verträglichkeit des Prialts® zurückzuführen ist oder sich die Patienten auf Grund der längeren Austestungsphase schlichtweg in längerer ärztlicher Behandlung befanden.

Angesichts der Tatsache, dass erst bei Tagesdosen von 6 µg mit dem Eintritt der Analgesie zu rechnen ist (Eisai 2014), darf auch nicht unerwähnt bleiben, dass eine über Monate und Jahre dauernde Aufdosierung bis zu dieser wirksamen Dosis eine erfolgreiche und vor allem lange Schmerztherapie vortäuschen kann. Während dieser Zeit erfahren die Patienten unter Umständen keine zufriedenstellende Schmerzlinderung durch Prialt® und sind daher zusätzlich auf eine analgetische Co-Medikation und konservative schmerztherapeutische Maßnahmen angewiesen.

Die Schlussfolgerung, dass ein linearer Zusammenhang zwischen der Geschwindigkeit der Aufdosierung und der gesamten Behandlungsdauer gleichbedeutend mit einer verbesserten Wirksamkeit des Medikamentes ist, ist so ohne Weiteres womöglich nicht zu treffen. Hierzu sind das Wirkprofil des Prialts® und die intrathekale Schmerztherapie im Allgemeinen zu komplex und viele weitere Faktoren müssen mitberücksichtigt werden.

Unsere Beobachtungen und auch die vorliegenden Literatur zeigen auf, dass für den Therapieerfolg mit Prialt® eine vorsichtige und langsame Dosiserhöhung nach dem Motto „start low, go slow“ von entscheidender Bedeutung ist (Deer et al. 2012, Pope und Deer 2013, Tronnier et al. 2010).

### **6.2.7 Ziconotid als 3rd-line Therapie**

Ziconotid und Morphin sind momentan die einzigen Medikamente in der intrathekalen Schmerztherapie, die über die offizielle Marktzulassung verfügen. Obwohl Morphin und Ziconotid beide als gleichwertige 1st-line Therapie empfohlen werden (Deer et al. 2012), wurde Ziconotid in Jena typischerweise erst als 3rd-line Therapeutikum eingesetzt.

Der Stellenwert des Prialts® in der intrathekalen Therapie in Jena sollte auch vor dem Hintergrund kritisch betrachtet werden, dass laut einer Studie mit über 90 Teilnehmern Prialt® als „first in pump“-Therapie zu einer signifikant besseren Schmerzreduktion führte,

verglichen mit den Patienten, die vorher bereits ein anderes intrathekales Analgetikum erhalten haben (Deer et al. 2018). Diese Beobachtung veranlasste ein Expertengremium, Prialt® bei Patienten mit chronischen, nichtmalignen Schmerzen als das Mittel der ersten Wahl noch vor Morphin in der intrathekalen Therapie einzusetzen, sofern keine Kontraindikationen dafür vorliegen (Deer et al. 2017c).

Es stellt sich daher die Frage, warum in Jena, so wie es auch die gängige Praxis weltweit ist, trotz zu Grunde liegender Literatur bei nur einem Patienten Prialt® als „first in pump“-Analgetikum vorrangig von den behandelnden Ärzten gewählt wurde. Zwei weitere Patienten erhielten zwar Prialt® als Erstmedikament via implantierter Schmerzmittelpumpe, aber die Wahl wurde erst nach frustrierten Therapieversuchen mit Bupivacain bzw. Morphin und Hydromorphon getroffen. Eine Erklärung für den typischen Einsatz des Prialts® in der Zweit- oder Drittlinientherapie liegt in der jahrelangen Erfahrung im Umgang mit Morphin und anderen, im Off-Label Use eingesetzten Opiaten in der intrathekalen Therapie. Neben Morphin ist hier vor allem Hydromorphon zu erwähnen, welches zehn der 13 in Jena behandelten Patienten vor dem Start der Prialt®-therapie erhalten hatten.

Morphin wird im Gegensatz zu Prialt® bereits seit dem Beginn der intrathekalen Schmerztherapie in den 1980er Jahren angewendet (Leavens et al. 1982, Rico et al. 1982). Morphin ist damit das am häufigsten in Studien untersuchte Pharmakon in der intrathekalen Schmerzbehandlung (Ver Donck et al. 2014). Das Nebenwirkungsspektrum ist hierbei gut untersucht und entspricht weitestgehend dem der oralen Opiateinnahme, wobei viele der bekannten Nebenwirkungen selbst limitierend sind oder sich durch die Einnahme zusätzlicher Medikamente gut behandeln lassen (Gerber 2003).

Der Trend zum Morphin als das intrathekale Schmerzmedikament der ersten Wahl, lies sich auch in Jena aufzeigen: Seit der Einführung des medizinischen Leistungserfassungssystems SAP im Jahr 2009 haben sich bis Dezember 2018 mehr als 185 Patienten zur Auffüllung einer Arzneimittelpumpe in der neurochirurgischen Ambulanz vorgestellt. Betrachtet man alle Patienten ab Februar 2005, dem Zeitpunkt der Prialt®-Zulassung auf dem europäischen Arzneimittelmarkt (Schmidtko et al. 2010), die zur Wiederbefüllung ihrer Arzneimittelpumpe vorstellig wurden, würde man auf eine weitaus noch größere Patientengruppe kommen. Dieses Kollektiv umfasst jedoch nicht ausschließlich Patienten mit chronischen Schmerzen, sondern auch diejenigen, die auf Grund einer Spastik Baclofen via intrathekalem Applikationsweg erhielten. Dennoch haben von der insgesamt sehr großen Anzahl an Patienten mit implantierter Arzneimittelpumpe nur 13 Prialt® erhalten.

Folglich ist bei anderen intrathekalen Pharmaka auf einen weitaus größeren Erfahrungsschatz zurückzugreifen, weshalb Prialt® meist erst nach Versagen herkömmlicher Analgetika eingesetzt wurde.

Es entsteht eine Art Teufelskreis: Geringe Erfahrungswerte im Umgang mit Prialt® führen zu einem bevorzugten Start der intrathekalen Schmerztherapie mit Morphin und anderen Opiaten. Dies hat zur Folge, dass das Wissen über den Umgang mit Prialt® abnimmt, weshalb eine Prialt®-Behandlung auf Grund von Unsicherheiten und Unwissen noch seltener in Betracht gezogen wird. Prialt® kommt dann meist erst als Ultima Ratio bei besonders therapieresistenten Schmerzen zum Einsatz, die womöglich von vorne herein bereits sehr viel schwerer zu behandeln sind. Damit sinkt wiederum die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Prialt®-Behandlung verglichen mit anderen intrathekalen Analgetika. Häufige frustrane Prialt®-Therapien veranlassen den Therapeuten, den Einsatz des Medikamentes für zukünftige Patienten seltener in Betracht zu ziehen.

Neben der klinischen Erfahrung darf auch der finanzielle Aspekt nicht unbeachtet bleiben. Die Kosten für eine definierte Tagesdosis Prialt® belaufen sich auf 59,99 Euro. Es ist damit über 400-mal teurer als Morphin (Schwabe und Paffrath 2011). Doch nicht nur die Anschaffungskosten sind aus finanzieller Sicht von Interesse, sondern auch die Ausgaben, welche mit einer Prialt®-Umstellung verbunden sind. Aktuelle Leitlinien empfehlen vor Pumpenimplantation einen Einzelbolus Prialt® zu verabreichen, um ein Ansprechen auf Prialt® bei gleichzeitigem Ausbleiben von Allergien und Nebenwirkungen sicher zu stellen. Diese Einzelbolusgabe muss nicht unter stationären Bedingungen erfolgen, es bedarf aber eines gründlichen Monitorings über mindestens acht Stunden nach jeder Bolusapplikation. Bei kontinuierlicher Prialt®-Gabe mittels Katheter und externer Pumpe oder via bereits implantierter Pumpe, wie dies in Jena praktiziert wurde, sollten die Patienten im stationären Setting überwacht werden (Deer et al. 2017b). Der Medikamentenwechsel unter stationären Bedingungen wird im DRG-Fallpauschalensystem mit 1850 Euro vergütet (Relativgewicht ca. 0,5). Der Medikamentenwechsel auf Prialt® ist für das Universitätsklinikum Jena damit nur dann kostendeckend, wenn die Patienten für maximal vier Tage in stationärer Behandlung sind. Im Durchschnitt waren die in Jena behandelten Patienten für ihren Medikamentenwechsel jedoch sieben Tage in stationärer Betreuung. Bei durchschnittlichen Krankenhauskosten von ca. 400 Euro pro Tag entstehen so Zusatzkosten von ca. 1200 Euro, welche vom Krankenhaus selbst aufzubringen sind. Zusätzliche Kosten und ein nicht zu vernachlässigender Aufwand entstehen auch durch die mit der schrittweisen und langsamen Dosiserhöhung einhergehenden häufigen ambulanten Vorstellungen der Patienten. Die Betreuung der Patienten in

der neurochirurgischen Hochschulambulanz wird hierfür mit einer Pauschale von 150 Euro pro Quartal vergütet, sei dies zur Wiederbefüllung der Pumpe, zur Vorstellung in der Sprechstunde auf Grund aufgetretener Komplikationen oder zu einer geplanten Dosiserhöhung. Gerade in der unmittelbaren Phase nach Beginn einer Prialt®-Behandlung stehen hierbei die für das Krankenhaus entstehenden Kosten und Mühen in keinem Verhältnis zu der pro Quartal erstatteten Patientenpauschale.

Neben der Kostenfrage ist jedoch wohl der entscheidende Punkt im Hinblick auf den Stellenwert des Prialts® in der intrathekalen Therapie, dass bei dem Analgetikum eine sehr enge therapeutische Breite berücksichtigt werden muss (Ver Donck et al. 2014). Dies hat einen vorsichtigen und schwierigen Umgang mit dem Medikament zur Folge. Oftmals geht eine Prialt®-Therapie daher mit einer Vielzahl an UAWs einher: In Jena litt jeder zweite Patient unter einer SUAWS und 83,3 % der Teilnehmer bemerkten mindestens eine dokumentierte, milde bis moderate UAW.

Während alle Symptome einer Opioidüberdosierung mit dem Opioidrezeptorantagonisten Naloxon behandelt werden können (Boyer 2012), gibt es für Ziconotid bis heute kein spezifisches Antidot. Treten unter Prialt®-Gabe Komplikationen auf, ist das unmittelbare Beenden der Prialt®-Applikation die einzige Therapieoption. Auf Grund der schlechten Gewebegängigkeit des Medikamentes können die UAWs trotz sofortigem Stopp der Prialt®-Gabe jedoch noch über Tage bis Wochen persistieren (Schmidtko et al. 2010).

Auch wenn in Studien eine bessere Wirksamkeit des Prialts® als „first in pump“-Analgetikum gezeigt werden konnte, wird es auf Grund der schwierigen therapeutischen Handhabung, der häufigen und vielfältigen Nebenwirkungen, der geringen Erfahrung einhergehend mit einer noch ausbaufähigen Studienlage und nicht zuletzt der hohen Kosten Morphin und andere Opiate nicht als Mittel der Wahl ablösen. Prialt® wiederum kann bei Patienten mit bekannter Opiatunverträglichkeit oder Kontraindikationen eingesetzt werden und sollte dann auch den Vorzug vor einem individuellen Heilversuch, wie er beispielsweise mit Lokalanästhetika gemacht wird, erhalten.

### **6.2.8 Unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen**

Alle in Jena eingeschlossenen Teilnehmer litten im Verlauf der Prialt®-Behandlung unter mindestens einer in Arztbriefen festgehaltenen UAW. Ein ähnlich häufiges Auftreten von UAWs war auch in den drei randomisiert kontrollierten Studien zu verzeichnen, die die Grundlage für die Marktzulassung des Medikamentes darstellten. In diesen trat bei 97,2 %

(Staats et al. 2004), 94,7% (Wallace et al. 2006) und bei 92,9% (Rauck et al. 2006) der mit Prialt® behandelten Teilnehmer mindestens eine UAW auf. Sich anschließende Langzeitstudien berichteten über dem Ziconotid zuzuschreibende Nebenwirkungen bei 87,7% (Wallace et al. 2008), 71,0% (Deer et al. 2018), 94,8% (Ellis et al. 2008), 52,1% (Webster et al. 2009) bzw. 63,5% (Raffaelli et al. 2011) aller untersuchten Patienten. Letztere Langzeitstudien schlossen häufig Patienten ein, die nach Beenden einer vorherigen Kurzzeitstudie in das neue Studiendesign überführt wurden. In den Folgestudien wurden nur noch die neu aufgetretenen UAWs dokumentiert, weshalb die Gesamtzahl an UAWs folglich etwas geringer war. Der Hersteller selbst gibt UAWs bei 88,0% aller Patienten an (Eisai 2014). Unsere Ergebnisse zeigen übereinstimmend mit der Literatur, dass sowohl in der Kurzzeittherapie als auch in der Langzeitbehandlung mit Prialt® bei fast allen Patienten mit UAWs zu rechnen ist.

Analog der Herstellerangaben waren auch in Jena mit einem Anteil von 63,9% die häufigsten UAWs von zentralnervöser bzw. psychischer Art. Der Hersteller berichtet hier vor allem über Schwindel, Übelkeit, Verwirrung und einen erworbenen Nystagmus (Eisai 2014). Ein Nystagmus wiederum kann Ursache beschriebener Sehstörungen und Schwindelgefühlen sein. In Jena hingegen waren am häufigsten Dysästhesien und Vergesslichkeit zu beobachten (jeweils 25,0% aller Patienten). Jeder zweite in Jena untersuchte Patient wiederum litt mindestens einmal unter Schwindel, Sehstörungen, Verwirrtheit und Übelkeit. Unsere Beobachtungen decken sich damit weitestgehend mit den Herstellerangaben. Minimale Unterschiede in der prozentualen Verteilung sind unter anderem auf unser relativ kleines Patientenkollektiv von nur zwölf Teilnehmern zurück zu führen. Ferner war es oftmals nicht einfach zu differenzieren, in wie weit unter der Therapie aufgetretene Komplikationen tatsächlich durch Prialt® verursacht wurden. Besonders gilt es hier die begleitende Co-Medikation, das Fortschreiten der Grunderkrankung, das Auftreten zusätzlicher Erkrankungen und das Wesen chronischer Schmerzpatienten an sich als mögliche Ursachen der Beschwerden in Betracht zu ziehen.

Während der Hersteller nahezu alle UAWs als leicht bis mittelschwer klassifiziert und SUAWs selten zu erwarten sind, beklagte jeder zweite von uns untersuchte Patient mindestens eine SUAW. Am häufigsten (16,7% aller Studienteilnehmer) musste die Therapie auf Grund eines akuten Harnverhaltes abgebrochen werden. In einem der beiden Fälle eines Harnverhaltes trat die Blasenentleerungsstörung jedoch auch noch nach Absetzen des Prialts® auf, weshalb eher das bestehende benigne Prostatasyndrom als das Prialt® laut des behandelnden Arztes dafür verantwortlich war.

Genaue prozentuale Angaben über die Häufigkeit SUAWs macht der Hersteller nicht (Eisai 2014). In bereits publizierten Studien lag die Inzidenz jedoch zwischen 11,6 % und 44,9 % an allen Probanden (Deer et al. 2018, Rauck et al. 2006, Staats et al. 2004, Wallace et al. 2006, Webster et al. 2009). Es wurde hierbei auch immer kritisch hinterfragt, in wie weit die UAWs tatsächlich auf das Medikament zurückzuführen sind oder nicht viel mehr die implantierten Pumpen an sich oder die Grunderkrankung bzw. Nebendiagnosen des Patienten dafür ursächlich waren. So kam eine Studie zu dem Ergebnis, dass nur zwei von insgesamt 141 SUAWs primär durch Prialt® bedingt waren (Webster et al. 2009). In einer weiteren Studie wurde bei 36,2 % der Teilnehmer eine SUAW beobachtet, wobei nach ärztlicher Einschätzung letzten Endes nur ein Viertel davon tatsächlich durch Prialt® verursacht wurden (Wallace et al. 2008). Das italienische Register über den Einsatz von Ziconotid geht sogar so weit zu behaupten, dass sich keine der beschriebenen SUAWs durch Prialt® erklären lassen (Raffaelli et al. 2011).

Schwere Komplikationen psychischer und zentralnervöser Art (Delir, Halluzinationen, Aphasien, psychische Probleme im Sinne einer Vergesslichkeit), die in Jena in vier von 10 Fällen zu verzeichnen waren, lassen sich in Anbetracht des bekannten Nebenwirkungsspektrums des Prialts® plausibel auf das Medikament als Ursache zurückzuführen. Ein akuter Harnverhalt, auch wenn er in Jena nur in einem von zwei Fällen sicher dem Prialt® zuzuschreiben war, ist nach Angaben der europäischen Arzneimittelagentur ebenfalls bei 1,0 % bis 10,0 % aller Patienten zu erwarten. Die von uns verzeichneten Fälle von Pumpenfehlfunktionen, Materialinfektionen, Dyspnoen sowie Tachykardien sind dagegen eher unwahrscheinlich unmittelbar durch das Medikament selbst verursacht.

### **6.2.9 Vergleich objektiver und subjektiver Arzneimittelnebenwirkungen**

Analog der in den Arztbriefen dokumentierten UAW beklagten die acht von uns anhand des Fragebogens interviewten Teilnehmer am häufigsten über UAWs psychischer und zentralnervöser Art.

Auffallend ist, dass sich die in den Arztbriefen dokumentierten UAWs und die Angaben, die acht der 13 Teilnehmer dazu im Fragebogen machten, zum Teil erheblich unterschieden: Patienten, die nach gesicherten Informationen in Form von ärztlichen Dokumenten unter erheblichen UAWs litten, gaben im Fragebogen keinerlei Beschwerden an. Andere Patienten dagegen wurden laut Arztbriefen seit Jahren ohne nennenswerte UAWs erfolgreich mit Prialt® therapiert, klagten im Fragebogen jedoch über erhebliche Einschränkungen.

Die beobachtete Diskrepanz lässt sich unter anderem durch die oftmals lange Krankengeschichte und häufige Medikamentenwechsel der Patienten erklären, sodass sich eine genaue Zuordnung aufgetretener UAWs zu einem bestimmten Medikament für den Patienten schwierig gestaltet. Auch kann es durch das gezielte Nachfragen nach möglichen UAWs ähnlich der Einstufung der Schmerzen mittels gängiger Skalen zu einem Bias gekommen sein. Des Weiteren müssen Begleiterkrankungen mit einbezogen werden. So litt einer der befragten Teilnehmer mittlerweile unter einer Demenz, weshalb trotz erheblicher dokumentierter UAWs einhergehend mit mehreren Krankenhausaufenthalten retrospektiv sämtliche Komplikationen aus Patientensicht verneint wurden.

Die psychische Verfassung des Patienten spielt ebenfalls eine entscheidende Rolle. So ist erwiesenermaßen eine Co-Existenz von chronischen Schmerzen und Depressionen zu beobachten, wobei sich beide Krankheitsbilder gegenseitig negativ beeinflussen. In Schmerzkliniken leidet im Durchschnitt jeder zweite Patient unter einer schweren Depression (Bair et al. 2003). In Jena befanden sich laut Klinikdokumenten und dem von uns eingesetzten Fragebogen vier Probanden zumindest zeitweise in psychologischer Mitbehandlung. Fragt man diese Patienten nach dem Erfolg schmerztherapeutischer Maßnahmen und möglichen Nebenwirkungen, so werden die Antworten erwartungsgemäß weniger positiv ausfallen als bei psychisch gesunden Menschen.

#### **6.2.10 Schwierigkeiten im Umgang mit chronischen Schmerzpatienten**

In der Prialt®-Behandlung, wie in der intrathekalen Therapie im Allgemeinen, muss aber wohl vor allem das „Wesen“ chronischer Schmerzpatienten mitberücksichtigt werden. Hierbei sind Schmerzmittelpumpen nach jahrelanger frustraner Behandlung mit weniger invasiven Therapieformen oftmals die Ultima Ratio in der Behandlung chronischer Schmerzen. Auf Grund der langen und schwierigen Krankheitsgeschichte, einer gestörten Krankheitsverarbeitung einhergehend mit depressiven Symptomen und dem hohen Stellenwert der Erkrankung, der ihr von Seiten des Patienten beigemessen wird, ist eine komplette Schmerzfreiheit unabhängig vom eingesetzten Analgetikum unter Umständen gar nicht möglich.

#### **6.2.11 Blutbildkontrollen unter der Prialt®-Therapie**

In Jena zählt eine Blutentnahme vor und während der intrathekalen Schmerztherapie mit Prialt® nicht zum standardmäßigen Vorgehen. Neueste Erkenntnisse legen jedoch nahe, dass es unter der Prialt®-Behandlung zu einem Anstieg der Kreatin-Kinase im Serum des Patienten kommen kann. Daher wird von Experten bei jedem Patienten eine Bestimmung dieses

Parameters vor dem Start der Prialt®-Therapie und zusätzlich bei muskelassoziierten Beschwerden unter laufender Behandlung empfohlen (Deer et al. 2017a). Fand sich bei Patienten eine erhöhte Kreatin-Kinase, so war diese meist muskuloskelettalen Ursprungs (Wallace et al. 2008). Außer für die Kreatin-Kinase konnten in Studien keine signifikanten Veränderungen weiterer Laborparameter unter Prialt®-Behandlung nachgewiesen werden (Ellis et al. 2008, Wallace et al. 2008, Wallace et al. 2006).

Da auch von den in Jena behandelnden Patienten über Muskelkrämpfe berichtet wurde und um deren mögliche Ursachen und den Verlauf besser beurteilen zu können, ist eine Bestimmung der Kreatin-Kinase vor Prialt®-Gabe sicherlich als sinnvoll zu erachten. Eine solche Blutentnahme ist sowohl für den Patienten als auch aus organisatorischen und finanziellen Gesichtspunkten gut durchführbar.

## **7 Schlussfolgerungen**

Unsere Untersuchungen machten deutlich, dass bei der Prialt®-Therapie mit vielfältigen UAWs vor allem zentralnervöser und psychischer Art zu rechnen ist. Zudem gestaltet sich die richtige Dosisfindung schwierig und erfordert sowohl vom behandelnden Arzt als auch vom Patienten viel Geduld und Mitarbeit. Eine gute Arzt-Patienten-Bindung ist eine wichtige Voraussetzung für den Therapieerfolg. Da die Therapie im Idealfall bei einer Dosis zwischen 0,5 und 1,2 µg/d gestartet wird (Deer et al. 2017c), ein merkbarer analgetischer Effekt aber erst bei einer Dosis von 6 µg/d zu erwarten ist (Eisai 2014), muss der Patient in der Zeit der Aufdosierung besonders intensiv vom behandelnden Therapeuten aufgeklärt, betreut und motiviert werden. Der überwiegende Teil der Patienten wird unter der Prialt®-Behandlung UAWs erfahren, die aber, sofern sie tolerierbar sind, vom Patienten zu Gunsten einer im Idealfall eingetretenen Analgesie akzeptiert werden sollten. Über dieses Geschehen und die Tatsache, dass kein Medikament ohne Nebenwirkung ist, sollte mit dem Patienten gesprochen werden.

Gerade was die Initialdosis betrifft zeigten mehrere Studien, dass eine möglichst niedrige Startdosis mit weniger UAWs einhergeht (Deer et al. 2012, Pope und Deer 2013, Tronnier et al. 2010). Mit einer in Jena eingesetzten Initialdosis von 1,98 µg/d, welche im mittleren Bereich liegt, besteht hier für zukünftige Patienten noch Verbesserungspotenzial.

Es sollte außerdem auf eine vollständige Dokumentation aller Nebenwirkungen geachtet werden und auch eine Bewertung von Seiten des Schmerztherapeuten erfolgen, ob die beobachtete UAWs tatsächlich auf Prialt® zurückzuführen sind. Oftmals war im Nachhinein

gerade bei seltenen und schweren Komplikationen nicht eindeutig zu entscheiden, ob diese tatsächlich medikamenteninduziert oder aber auf andere, patientenindividuelle Faktoren zurückzuführen waren.

Hinsichtlich eines möglichen Kreatininanstiegs unter Prialt®-Gabe sollte in Zukunft dieser Laborwert bei jedem Patienten vor Therapiebeginn und bei neu aufgetretenen, muskulären Beschwerden erneut bestimmt werden.

Auch wenn Prialt® in Studien als „first in pump“-Analgetikum eine bessere Wirksamkeit verglichen mit einer Zweit- oder Drittlinientherapie zeigte (Deer et al. 2018), hat es bis jetzt nicht Morphin als das Mittel der ersten Wahl in der intrathekalen Therapie abgelöst. Die vorliegende Arbeit legt den Schluss nahe, dass es das in naher Zukunft auch nicht tun wird. Dafür ist schon die Handhabung des Medikamentes zu schwierig und das Nebenwirkungsprofil übersteigt den therapeutischen Nutzen oftmals deutlich.

Gerade auch aus finanzieller Sicht und mit zunehmendem Kostendruck im Gesundheitswesen ist eine Prialt®-Therapie für eine große Anzahl an Patienten nicht zu rechtfertigen. Prialt® bleibt ein Orphan Drug, welches bei Patienten mit bekannter Opiatunverträglichkeit oder aber nach frustanem Einsatz anderer Pharmaka in der intrathekalen Schmerzbehandlung eine weitere, oftmals letzte Therapieoption darstellen kann.

Um in Zukunft bei Fragestellungen hinsichtlich des Einsatzes von Prialt® auf ein größeres Patientenkollektiv und eine ausführlichere Datenlage zurückgreifen zu können, wäre auch in Deutschland die Einführung eines zentralen Patientenregisters sehr nützlich. Ein solches existiert bereits in Italien und den USA. Durch Zentralisierung von Patientendaten konnten beide Register Studien mit 104 bzw. 93 mit Prialt® behandelten Patienten veröffentlichen und aussagekräftige Informationen im Umgang mit Prialt® gewinnen (Deer et al. 2018, Raffaelli et al. 2011). Verglichen dazu wurden am Universitätsklinikum Jena mit 13 Teilnehmern prozentual überdurchschnittlich viele Patienten mit Prialt® behandelt, was auf das große Einzugsgebiet über Thüringen hinaus und die umfassende Erfahrung im Umgang mit Schmerzmittelpumpen zurückzuführen ist. Dennoch ließen sich bei einem Patientenkollektiv dieser Größe durch uns nur deskriptiv Trends aufzeigen, für signifikante Aussagen bedarf es einer größeren Patientengruppe in Form eines deutschlandweiten Registers.

## Literaturverzeichnis

- Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. 2003. Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Intern Med*, 163 (20):2433-2445.
- Belverud S, Mogilner A, Schulder M. 2008. Intrathecal pumps. *Neurotherapeutics*, 5 (1):114-122.
- Bergsman JB, David B. Wheeler PD, Richard W. Tsien DP. 2000. Classification and Function of Voltage-Gated Calcium Channels In: Professor Makato Endo M.D. PD, Kurachi PDY, Mishina PDM, Hrsg. *Pharmacology of Ionic Channel Function: Activators and Inhibitors*. Springer.
- Blackshear PJ, Rohde TD, Prosl F, Buchwald H. 1979. The implantable infusion pump: a new concept in drug delivery. *Med Prog Technol*, 6 (4):149-161.
- Bottros MM, Christo PJ. 2014. Current perspectives on intrathecal drug delivery. *J Pain Res*, 7:615-626.
- Boyer EW. 2012. Management of opioid analgesic overdose. *N Engl J Med*, 367 (2):146-155.
- Brill S, Gurman GM, Fisher A. 2003. A history of neuraxial administration of local analgesics and opioids. *Eur J Anaesthesiol*, 20 (9):682-689.
- Brookes ME, Eldabe S, Batterham A. 2017. Ziconotide Monotherapy: A Systematic Review of Randomised Controlled Trials. *Curr Neuropharmacol*, 15 (2):217-231.
- Burchiel KJ. 2011. Surgical management of pain. thieme.
- Burton AW, Deer TR, Wallace MS, Rauck RL, Grigsby E. 2010. Considerations and methodology for trialing ziconotide. *Pain Physician*, 13 (1):23-33.
- Cao YQ. 2006. Voltage-gated calcium channels and pain. *Pain*, 126 (1-3):5-9.
- Caraway D, Saulino M, Fisher R. 2008. Intrathecal Therapy Trials with Ziconotide; A trialing protocol before initiation of long-term ziconotide intrathecal therapy is presented. *Practical Pain Management* 8:53-56
- Chan CW, Peng P. 2011. Failed back surgery syndrome. *Pain Med*, 12 (4):577-606.
- Cizkova D, Marsala J, Lukacova N, Marsala M, Jergova S, Orendacova J, Yaksh TL. 2002. Localization of N-type Ca<sup>2+</sup> channels in the rat spinal cord following chronic constrictive nerve injury. *Exp Brain Res*, 147 (4):456-463.
- Deer T, Rauck RL, Kim P, Saulino MF, Wallace M, Grigsby EJ, Huang IZ, Mori F, Vanhove GF, McDowell GC, 2nd. 2018. Effectiveness and Safety of Intrathecal Ziconotide: Interim Analysis of the Patient Registry of Intrathecal Ziconotide Management (PRIZM). *Pain Pract*, 18 (2):230-238.
- Deer T, Krames ES, Hassenbusch SJ, Burton A, Caraway D, Dupen S, Eisenach J, Erdek M, Grigsby E, Kim P, Levy R, McDowell G, Mekhail N, Panchal S, Prager J, Rauck R, Saulino M, Sitzman T, Staats P, Stanton-Hicks M, Stearns L, Willis KD, Witt W, Follett K, Huntoon M, Liem L, Rathmell J, Wallace M, Buchser E, Cousins M, Ver Donck A. 2007. Polyanalgesic consensus conference 2007: recommendations for the management of pain by intrathecal (intraspinal) drug delivery: report of an interdisciplinary expert panel. *Neuromodulation*, 10 (4):300-328.
- Deer TR, Kim C, Bowman R, Tolentino D, Stewart C, Tolentino W. 2009. Intrathecal ziconotide and opioid combination therapy for noncancer pain: an observational study. *Pain Physician*, 12 (4):E291-296.
- Deer TR, Smith HS, Cousins M, Doleys DM, Levy RM, Rathmell JP, Staats PS, Wallace M, Webster LR. 2010. Consensus guidelines for the selection and implantation of patients with noncancer pain for intrathecal drug delivery. *Pain Physician*, 13 (3):E175-213.

- Deer TR, Pope JE, Hayek SM, Lamer TJ, Veizi IE, Erdek M, Wallace MS, Grider JS, Levy RM, Prager J, Rosen SM, Saulino M, Yaksh TL, De Andres JA, Abejon Gonzalez D, Vesper J, Schu S, Simpson B, Mekhail N. 2017a. The Polyanalgesic Consensus Conference (PACC): Recommendations for Intrathecal Drug Delivery: Guidance for Improving Safety and Mitigating Risks. *Neuromodulation*, 20 (2):155-176.
- Deer TR, Hayek SM, Pope JE, Lamer TJ, Hamza M, Grider JS, Rosen SM, Narouze S, Perruchoud C, Thomson S, Russo M, Grigsby E, Doleys DM, Jacobs MS, Saulino M, Christo P, Kim P, Huntoon EM, Krames E, Mekhail N. 2017b. The Polyanalgesic Consensus Conference (PACC): Recommendations for Trialing of Intrathecal Drug Delivery Infusion Therapy. *Neuromodulation*, 20 (2):133-154.
- Deer TR, Prager J, Levy R, Rathmell J, Buchser E, Burton A, Caraway D, Cousins M, De Andres J, Diwan S, Erdek M, Grigsby E, Huntoon M, Jacobs MS, Kim P, Kumar K, Leong M, Liem L, McDowell GC, 2nd, Panchal S, Rauck R, Saulino M, Sitzman BT, Staats P, Stanton-Hicks M, Stearns L, Wallace M, Willis KD, Witt W, Yaksh T, Mekhail N. 2012. Polyanalgesic Consensus Conference 2012: recommendations for the management of pain by intrathecal (intraspinal) drug delivery: report of an interdisciplinary expert panel. *Neuromodulation*, 15 (5):436-464; discussion 464-436.
- Deer TR, Pope JE, Hayek SM, Bux A, Buchser E, Eldabe S, De Andres JA, Erdek M, Patin D, Grider JS, Doleys DM, Jacobs MS, Yaksh TL, Poree L, Wallace MS, Prager J, Rauck R, DeLeon O, Diwan S, Falowski SM, Gazelka HM, Kim P, Leong M, Levy RM, McDowell G, II, McRoberts P, Naidu R, Narouze S, Perruchoud C, Rosen SM, Rosenberg WS, Saulino M, Staats P, Stearns LJ, Willis D, Krames E, Huntoon M, Mekhail N. 2017c. The Polyanalgesic Consensus Conference (PACC): Recommendations on Intrathecal Drug Infusion Systems Best Practices and Guidelines. *Neuromodulation*, 20 (2):96-132.
- Dubin AE, Patapoutian A. 2010. Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *J Clin Invest*, 120 (11):3760-3772.
- Eisai L. 2014. Prialt®100 Mikrogramm/ml Infusionslösung.
- Elan Pharmaceuticals I. 2004. PRIALT (ziconotide intrathecal infusion).
- Elfving B, Lund I, C LB, Bostrom C. 2016. Ratings of pain and activity limitation on the visual analogue scale and global impression of change in multimodal rehabilitation of back pain - analyses at group and individual level. *Disabil Rehabil*, 38 (22):2206-2216.
- Ellis DJ, Dissanayake S, McGuire D, Charapata SG, Staats PS, Wallace MS, Grove GW, Vercruyse P, Elan Study G. 2008. Continuous Intrathecal Infusion of Ziconotide for Treatment of Chronic Malignant and Nonmalignant Pain Over 12 Months: A Prospective, Open-label Study. *Neuromodulation*, 11 (1):40-49.
- Field MJ, Cox PJ, Stott E, Melrose H, Offord J, Su TZ, Bramwell S, Corradini L, England S, Winks J, Kinloch RA, Hendrich J, Dolphin AC, Webb T, Williams D. 2006. Identification of the alpha2-delta-1 subunit of voltage-dependent calcium channels as a molecular target for pain mediating the analgesic actions of pregabalin. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103 (46):17537-17542.
- Fisher R, Hassenbusch S, Krames E, Leong M, Minehart M, Prager J, Staats P, Webster L, Willis KD. 2005. A consensus statement regarding the present suggested titration for prialt (ziconotide). *Neuromodulation*, 8 (3):153-154.
- Gerber HR. 2003. Intrathecal morphine for chronic benign pain. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 17 (3):429-442.
- Gohil K, Bell JR, Ramachandran J, Miljanich GP. 1994. Neuroanatomical distribution of receptors for a novel voltage-sensitive calcium-channel antagonist, SNX-230 (omega-conopeptide MVIIC). *Brain Res*, 653 (1-2):258-266.

- Goldstein A, Lowney LI, Pal BK. 1971. Stereospecific and nonspecific interactions of the morphine congener levorphanol in subcellular fractions of mouse brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 68 (8):1742-1747.
- Han TS, Teichert RW, Olivera BM, Bulaj G. 2008. Conus venoms - a rich source of peptide-based therapeutics. *Curr Pharm Des*, 14 (24):2462-2479.
- Häuser W, Schmutzer G, Hinz A, Hilbert A, Brähler E. 2013. Prävalenz chronischer Schmerzen in Deutschland, Befragung einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe. *Schmerz*, 27:46 - 55.
- Hemstapat K, Le L, Edwards SR, Smith MT. 2009. Comparative studies of the neuro-excitatory behavioural effects of morphine-3-glucuronide and dynorphin A(2-17) following spinal and supraspinal routes of administration. *Pharmacol Biochem Behav*, 93 (4):498-505.
- Hölper BM, Eichler MK. 2012. *Kompodium Neuro-und Wirbelsäulen Chirurgie*. ProINN-Verlag.
- Jerosch J, Steinleitner W. 2005. Minimal-invasive Wirbelsäulen-Intervention. Aktuelle und innovative Verfahren für die Praxis und Klinik. *Dtsch Arztebl International*, 102 (48):3332-.
- Kerr LM, Yoshikami D. 1984. A venom peptide with a novel presynaptic blocking action. *Nature*, 308 (5956):282-284.
- Krumova EK, Gussone C, Regeniter S, Westermann A, Zenz M, Maier C. 2011. Are sympathetic blocks useful for diagnostic purposes? *Reg Anesth Pain Med*, 36 (6):560-567.
- Leavens ME, Hill CS, Jr., Cech DA, Weyland JB, Weston JS. 1982. Intrathecal and intraventricular morphine for pain in cancer patients: initial study. *J Neurosurg*, 56 (2):241-245.
- Likar R, Ilias W, Kloimstein H, Kofler A, Kress HG, Neuhold J, Pinter MM, Spindel MC. 2007. Stellenwert der intrathekalen Schmerztherapie. *Der Schmerz*, 21 (1):15-27.
- Livett BG, Gayler KR, Khalil Z. 2004. Drugs from the sea: conopeptides as potential therapeutics. *Curr Med Chem*, 11 (13):1715-1723.
- Malmberg AB, Yaksh TL. 1995. Effect of continuous intrathecal infusion of omega-conopeptides, N-type calcium-channel blockers, on behavior and antinociception in the formalin and hot-plate tests in rats. *Pain*, 60 (1):83-90.
- Matsuki A. 1983. Nothing new under the sun--a Japanese pioneer in the clinical use of intrathecal morphine. *Anesthesiology*, 58 (3):289-290.
- McDowell GC, Pope JE. 2016. Intrathecal Ziconotide: Dosing and Administration Strategies in Patients With Refractory Chronic Pain. *Neuromodulation*, 19:522-532.
- Miljanich GP. 2004. Ziconotide: neuronal calcium channel blocker for treating severe chronic pain. *Curr Med Chem*, 11 (23):3029-3040.
- Moskopp D, Wassmann H. 2015. *Neurochirurgie : Handbuch für die Weiterbildung und interdisziplinäres Nachschlagewerk : Mit 187 Tabellen*. Stuttgart: Schattauer.
- Nelson DV, Kennington M, Novy DM, Squitieri P. 1996. Psychological selection criteria for implantable spinal cord stimulators. *Pain Forum*, 5 (2):93-103.
- o.V. 2006. Neues Analgetikum: Ziconotid: Schnecken Gift gegen den Schmerz. *Deutsche Apotheker Zeitung*, 37:28.
- Olivera BM. 2006. Conus peptides: biodiversity-based discovery and exogenomics. *J Biol Chem*, 281 (42):31173-31177.
- Olivera BM, Gray WR, Zeikus R, McIntosh JM, Varga J, Rivier J, de Santos V, Cruz LJ. 1985. Peptide neurotoxins from fish-hunting cone snails. *Science*, 230 (4732):1338-1343.

- Onofrio BM, Yaksh TL, Arnold PG. 1981. Continuous low-dose intrathecal morphine administration in the treatment of chronic pain of malignant origin. *Mayo Clin Proc*, 56 (8):516-520.
- Paice JA, Penn RD, Shott S. 1996. Intraspinal morphine for chronic pain: a retrospective, multicenter study. *J Pain Symptom Manage*, 11 (2):71-80.
- Pert CB, Snyder SH. 1973. Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. *Science*, 179 (4077):1011-1014.
- Pope JE, Deer TR. 2013. Ziconotide: a clinical update and pharmacologic review. *Expert Opin Pharmacother*, 14 (7):957-966.
- Puillandre N, Duda TF, Meyer C, Olivera BM, Bouchet P. 2015. One, four or 100 genera? A new classification of the cone snails. *J Molluscan Stud*, 81 (1):1-23.
- Raffaelli W, Sarti D, Demartini L, Sotgiu A, Bonezzi C, Italian Ziconotide G. 2011. Italian registry on long-term intrathecal ziconotide treatment. *Pain Physician*, 14 (1):15-24.
- Rauck RL, Wallace MS, Leong MS, Minehart M, Webster LR, Charapata SG, Abraham JE, Buffington DE, Ellis D, Kartzinell R, Ziconotide 301 Study G. 2006. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of intrathecal ziconotide in adults with severe chronic pain. *J Pain Symptom Manage*, 31 (5):393-406.
- Rico RC, Hobika GH, Avellanosa AM, Trudnowski RJ, Rempel J, West CR. 1982. Use of intrathecal and epidural morphine for pain relief in patients with malignant diseases: a preliminary report. *J Med*, 13 (3):223-231.
- Safavi-Hemami H, Brogan SE, Olivera BM. 2019. Pain therapeutics from cone snail venoms: From Ziconotide to novel non-opioid pathways. *J Proteomics*, 190:12-20.
- Schmidtko A, Lotsch J, Freynhagen R, Geisslinger G. 2010. Ziconotide for treatment of severe chronic pain. *Lancet*, 375 (9725):1569-1577.
- Schwab S, Schellinger P, Werner C, Unterberg A, Hacke W. 2008. *NeuroIntensiv*. Springer.
- Schwabe U, Paffrath D. 2011. *Arzneiverordnungs-Report 2011 : Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
- Smith TJ, Staats PS, Deer T, Stearns LJ, Rauck RL, Boortz-Marx RL, Buchser E, Catala E, Bryce DA, Coyne PJ, Pool GE, Implantable Drug Delivery Systems Study G. 2002. Randomized clinical trial of an implantable drug delivery system compared with comprehensive medical management for refractory cancer pain: impact on pain, drug-related toxicity, and survival. *J Clin Oncol*, 20 (19):4040-4049.
- Staats PS, Yearwood T, Charapata SG, Presley RW, Wallace MS, Byas-Smith M, Fisher R, Bryce DA, Mangieri EA, Luther RR, Mayo M, McGuire D, Ellis D. 2004. Intrathecal ziconotide in the treatment of refractory pain in patients with cancer or AIDS: a randomized controlled trial. *JAMA*, 291 (1):63-70.
- Sukul VV. 2019. Intrathecal Pain Therapy for the Management of Chronic Noncancer Pain. *Neurosurg Clin N Am*, 30 (2):195-201.
- Sylvester RK, Lindsay SM, Schauer C. 2004. The conversion challenge: from intrathecal to oral morphine. *Am J Hosp Palliat Care*, 21 (2):143-147.
- Tronnier V. 2003. *Neuromodulation bei chronischen Schmerzzuständen : elektrische Neurostimulation und rückenmarksnahe Opioidapplikation*. Bremen: UNI-MED Verl.
- Tronnier V, Hofacker W, Ilias W, Kleinmann B, Koulousakis A, Kress HG, Likar R, Lux EA, Muller-Schwefe G, Schutze G, Uberall M. 2010. [Recommendations for the management of chronic pain by intrathecal ziconotide]. *MMW Fortschr Med*, 152 Suppl 3:106-109.
- Vargas-Schaffer G. 2010. Is the WHO analgesic ladder still valid? Twenty-four years of experience. *Can Fam Physician*, 56 (6):514-517, e202-515.

- Ver Donck A, Vranken JH, Puylaert M, Hayek S, Mekhail N, Van Zundert J. 2014. Intrathecal drug administration in chronic pain syndromes. *Pain Pract*, 14 (5):461-476.
- Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, Shibuya K, Salomon JA, Abdalla S, Aboyans V, Abraham J, Ackerman I, Aggarwal R, Ahn SY, Ali MK, Alvarado M, Anderson HR, Anderson LM, Andrews KG, Atkinson C, Baddour LM, Bahalim AN, Barker-Collo S, Barrero LH, Bartels DH, Basanez MG, Baxter A, Bell ML, Benjamin EJ, Bennett D, Bernabe E, Bhalla K, Bhandari B, Bikbov B, Bin Abdulhak A, Birbeck G, Black JA, Blencowe H, Blore JD, Blyth F, Bolliger I, Bonaventure A, Boufous S, Bourne R, Boussinesq M, Braithwaite T, Brayne C, Bridgett L, Brooker S, Brooks P, Brugha TS, Bryan-Hancock C, Bucello C, Buchbinder R, Buckle G, Budke CM, Burch M, Burney P, Burstein R, Calabria B, Campbell B, Canter CE, Carabin H, Carapetis J, Carmona L, Cella C, Charlson F, Chen H, Cheng AT, Chou D, Chugh SS, Coffeng LE, Colan SD, Colquhoun S, Colson KE, Condon J, Connor MD, Cooper LT, Corriere M, Cortinovis M, de Vaccaro KC, Couser W, Cowie BC, Criqui MH, Cross M, Dabhadkar KC, Dahiya M, Dahodwala N, Damsere-Derry J, Danaei G, Davis A, De Leo D, Degenhardt L, Dellavalle R, Delossantos A, Denenberg J, Derrett S, Des Jarlais DC, Dharmaratne SD, Dherani M, Diaz-Torne C, Dolk H, Dorsey ER, Driscoll T, Duber H, Ebel B, Edmond K, Elbaz A, Ali SE, Erskine H, Erwin PJ, Espindola P, Ewoigbokhan SE, Farzadfar F, Feigin V, Felson DT, Ferrari A, Ferri CP, Fevre EM, Finucane MM, Flaxman S, Flood L, Foreman K, Forouzanfar MH, Fowkes FG, Franklin R, Fransen M, Freeman MK, Gabbe BJ, Gabriel SE, Gakidou E, Ganatra HA, Garcia B, Gaspari F, Gillum RF, Gmel G, Gosselin R, Grainger R, Groeger J, Guillemin F, Gunnell D, Gupta R, Haagsma J, Hagan H, Halasa YA, Hall W, Haring D, Haro JM, Harrison JE, Havmoeller R, Hay RJ, Higashi H, Hill C, Hoen B, Hoffman H, Hotez PJ, Hoy D, Huang JJ, Ibeanusi SE, Jacobsen KH, James SL, Jarvis D, Jasrasaria R, Jayaraman S, Johns N, Jonas JB, Karthikeyan G, Kassebaum N, Kawakami N, Keren A, Khoo JP, King CH, Knowlton LM, Kobusingye O, Koranteng A, Krishnamurthi R, Laloo R, Laslett LL, Lathlean T, Leasher JL, Lee YY, Leigh J, Lim SS, Limb E, Lin JK, Lipnick M, Lipshultz SE, Liu W, Loane M, Ohno SL, Lyons R, Ma J, Mabweijano J, MacIntyre MF, Malekzadeh R, Mallinger L, Manivannan S, Marcenes W, March L, Margolis DJ, Marks GB, Marks R, Matsumori A, Matzopoulos R, Mayosi BM, McAnulty JH, McDermott MM, McGill N, McGrath J, Medina-Mora ME, Meltzer M, Mensah GA, Merriman TR, Meyer AC, Miglioli V, Miller M, Miller TR, Mitchell PB, Mocumbi AO, Moffitt TE, Mokdad AA, Monasta L, Montico M, Moradi-Lakeh M, Moran A, Morawska L, Mori R, Murdoch ME, Mwaniki MK, Naidoo K, Nair MN, Naldi L, Narayan KM, Nelson PK, Nelson RG, Nevitt MC, Newton CR, Nolte S, Norman P, Norman R, O'Donnell M, O'Hanlon S, Olives C, Omer SB, Ortblad K, Osborne R, Ozgediz D, Page A, Pahari B, Pandian JD, Rivero AP, Patten SB, Pearce N, Padilla RP, Perez-Ruiz F, Perico N, Pesudovs K, Phillips D, Phillips MR, Pierce K, Pion S, Polanczyk GV, Polinder S, Pope CA, 3rd, Popova S, Porrini E, Pourmalek F, Prince M, Pullan RL, Ramaiah KD, Ranganathan D, Razavi H, Regan M, Rehm JT, Rein DB, Remuzzi G, Richardson K, Rivara FP, Roberts T, Robinson C, De Leon FR, Ronfani L, Room R, Rosenfeld LC, Rushton L, Sacco RL, Saha S, Sampson U, Sanchez-Riera L, Sanman E, Schwebel DC, Scott JG, Segui-Gomez M, Shahraz S, Shepard DS, Shin H, Shivakoti R, Singh D, Singh GM, Singh JA, Singleton J, Sleet DA, Sliwa K, Smith E, Smith JL, Stapelberg NJ, Steer A, Steiner T, Stolk WA, Stovner LJ, Sudfeld C, Syed S, Tamburlini G, Tavakkoli M, Taylor HR, Taylor JA, Taylor WJ, Thomas B, Thomson WM, Thurston GD, Tleyjeh IM, Tonelli M, Towbin JA, Truelsen T, Tsilimbaris MK, Ubeda C, Undurraga EA, van der Werf MJ, van Os

- J, Vavilala MS, Venketasubramanian N, Wang M, Wang W, Watt K, Weatherall DJ, Weinstock MA, Weintraub R, Weisskopf MG, Weissman MM, White RA, Whiteford H, Wiersma ST, Wilkinson JD, Williams HC, Williams SR, Witt E, Wolfe F, Woolf AD, Wulf S, Yeh PH, Zaidi AK, Zheng ZJ, Zonies D, Lopez AD, Murray CJ, AlMazroa MA, Memish ZA. 2012. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 380 (9859):2163-2196.
- Wallace MS. 2006. Ziconotide: a new nonopioid intrathecal analgesic for the treatment of chronic pain. *Expert Rev Neurother*, 6 (10):1423-1428.
- Wallace MS, Rauck R, Fisher R, Charapata SG, Ellis D, Dissanayake S, Ziconotide 98-022 Study G. 2008. Intrathecal ziconotide for severe chronic pain: safety and tolerability results of an open-label, long-term trial. *Anesth Analg*, 106 (2):628-637, table of contents.
- Wallace MS, Charapata SG, Fisher R, Byas-Smith M, Staats PS, Mayo M, McGuire D, Ellis D, Ziconotide Nonmalignant Pain Study G. 2006. Intrathecal ziconotide in the treatment of chronic nonmalignant pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Neuromodulation*, 9 (2):75-86.
- Wang JK, Nauss LA, Thomas JE. 1979. Pain relief by intrathecally applied morphine in man. *Anesthesiology*, 50 (2):149-151.
- Wang YX, Gao D, Pettus M, Phillips C, Bowersox SS. 2000. Interactions of intrathecally administered ziconotide, a selective blocker of neuronal N-type voltage-sensitive calcium channels, with morphine on nociception in rats. *Pain*, 84 (2-3):271-281.
- Webster LR, Fisher R, Charapata S, Wallace MS. 2009. Long-term intrathecal ziconotide for chronic pain: an open-label study. *J Pain Symptom Manage*, 37 (3):363-372.
- Wermeling D, Drass M, Ellis D, Mayo M, McGuire D, O'Connell D, Hale V, Chao S. 2003. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intrathecal ziconotide in chronic pain patients. *J Clin Pharmacol*, 43 (6):624-636.
- Wie CS, Derian A. 2018. Ziconotide. StatPearls. Treasure Island (FL).
- Williams JA, Day M, Heavner JE. 2008. Ziconotide: an update and review. *Expert Opin Pharmacother*, 9 (9):1575-1583.
- Woolf CJ. 2010. What is this thing called pain? *J Clin Invest*, 120 (11):3742-3744.
- Wulf HF. 1998. The centennial of spinal anesthesia. *Anesthesiology*, 89 (2):500-506.
- Yaksh TL, Rudy TA. 1976. Analgesia mediated by a direct spinal action of narcotics. *Science*, 192 (4246):1357-1358.
- Yaksh TL, Rudy TA. 1977. Studies on the direct spinal action of narcotics in the production of analgesia in the rat. *J Pharmacol Exp Ther*, 202 (2):411-428.

## **Anhang**

### **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Schematische Darstellung einer Schmerzmittelpumpe, .....	9
Abbildung 2: WHO-Stufenschema der Schmerztherapie.....	11
Abbildung 3: Mittlere Schmerzabweichung vom Ausgangswert vor Therapiestart .....	27
Abbildung 4: Initial- und Maximaldosis .....	34
Abbildung 5: Behandlungsdauer in Tagen (d) und Patientenverteilung .....	36
Abbildung 6: Aufdosierungsgeschwindigkeit und Behandlungsdauer .....	36
Abbildung 7: Vormedikation.....	41
Abbildung 8: Aktuelle Prialt <sup>®</sup> -Gabe und Schmerzlinderung .....	44

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Algorithmus bei neuropathischen Schmerzen .....	16
Tabelle 2: Algorithmus bei nozizeptiven Schmerzen.....	16
Tabelle 3: Unterteilung der LVA-Kanäle.....	19
Tabelle 4: Unterteilung der HVA- Kanäle .....	20
Tabelle 5: UAWs .....	25
Tabelle 6: Alle UAWs mit einem Auftreten > 5% an allen Teilnehmern .....	28
Tabelle 7: UAWs nach Herstellerangaben .....	29
Tabelle 8: Ursachen der chronischen Schmerzen.....	33
Tabelle 9: Mittlere Dosis und Spannweite .....	35
Tabelle 10: SUAWs.....	37
Tabelle 11: Milde und moderate UAWs.....	38
Tabelle 12: UAWs im Fragebogen.....	40
Tabelle 13: Co-Analgetika.....	43
Tabelle 14: Aktuelle Prialt®-Gabe und Schmerzlinderung .....	44
Tabelle 15: Durchschnittsdosis Jena vs. Vergleichsstudien .....	50

## Patientenfragebogen

### Patientenfragebogen über die intrathekale Schmerztherapie mit Ziconotid (Prialt®)

Initialen des Patienten: \_\_\_\_\_

Datum der Befragung: \_\_\_\_\_

Geschlecht: \_\_\_\_\_

Alter: \_\_\_\_\_

***Es sind immer auch Mehrfachantworten möglich.***

#### 1. Wann und wie haben Sie das erste Mal von der Therapie mit Prialt® erfahren?

- Patientengespräch
- Arztgespräch
- digitale Medien (Internet, Foreneinträge etc.)
- Fernsehbeitrag
- Fachliteratur
- Anderes: \_\_\_\_\_

Ergänzungen:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

#### 2. Wie waren Ihre Erwartungen?

- positiv
- negativ
- neutral

Ergänzungen:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

#### 3. Bekommen Sie aktuell immer noch Prialt® mittels Schmerzpumpe?

- Ja

Wenn ja, Zeitpunkt der letzten Befüllung und aktuelle Dosierung:

\_\_\_\_\_

- Nein

Ergänzungen:

---

---

4. Was war der Grund für den Start der Prialt®-Therapie?

- ausbleibende Schmerzlinderung durch andere Schmerzmedikamente
- Unverträglichkeiten/ Allergien
- Medikamentennebenwirkungen
- Patientenwunsch nach Austestungsphase
- Anderes: \_\_\_\_\_

Ergänzungen:

---

---

5. Hat das Medikament Ihre Erwartungen erfüllt?

- sehr
- mittel
- gering
- gar nicht

Ergänzungen:

---

---

6. Trat eine Schmerzlinderung ein?

- sehr gute Schmerzlinderung
- gute Schmerzlinderung
- mittelmäßige Schmerzlinderung
- geringe Schmerzlinderung
- keine Schmerzlinderung

Ergänzungen:

---

---

7. Was waren Nebenwirkungen?

- gastrointestinale Nebenwirkungen
  - Erbrechen
  - Übelkeit
  - Durchfall
- Zentrale Nebenwirkungen

- Müdigkeit
- Sprachstörungen
- Gefühl von Schwäche
- Verschwommensehen
- Bewusstseinsintrübung
- Kopfschmerzen
- Auftreten von Missempfindungen (Kribbeln, Taubheitsgefühl etc.)
- Auftreten neuer Schmerzen
- Gleichgewichtsstörungen
  - Schwindel
  - Gangunsicherheiten
  
- vegetative Störungen
  - Schüttelfrost
  - Atemnot
  - Harnverhalt/ Blasenentleerungsstörungen
  - Störungen der Sexualfunktion
  - Muskelzuckungen
  - Fieber
  - Blutdruckabfall
  - kurzzeitiger Bewusstseinsverlust
  - starkes Schwitzen
  
- psychische Störungen
  - Halluzinationen
  - Vergesslichkeit
  - Konzentrationsstörungen
  - Verwirrtheit
  - Gefühl des „Erstarrtseins“
  - Persönlichkeitsveränderungen (z. Bsp. vermehrt aggressives Verhalten)

Wenn ja, welche: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

- Unverträglichkeiten/ Allergien
- Blutbildveränderungen
- Andere: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

Wenn Nebenwirkungen auftraten, **wann** traten diese vor allem auf?

- innerhalb weniger Stunden nach Pumpenbefüllung
- Tage/ wenige Wochen nach Pumpenbefüllung
- Zu Beginn der Austestungsphase
  - kurzfristig
  - längerfristig
- nach einer Dosiserhöhung

- abhängig von der Tageszeit
  - kurz nach dem Aufstehen
  - mittags
  - abends
  - nachts
- unterschiedlich

Ergänzungen: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

**8. Wie bewerten Sie die Befüllungsintervalle?**

- angemessen
- zu kurzes Intervall bzw. zu häufige Pumpenbefüllungen
- zu langes Intervall, bzw. zu wenige Pumpenbefüllungen

Ergänzungen: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

**9. Würden Sie Prialt® anderen Patienten empfehlen?**

- ja, weil \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_
- nein, weil \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

Ergänzungen: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

**10. Nehmen oder nahmen Sie neben dem Prialt® noch andere Medikamente?**

- keine
- NSAR (ASS, Diclofenac, Ibuprofen etc.) oder Paracetamol
- schwache Opiate (Tilidin, Tramado, Dyhydrocodein, Clonidin)
- starke Opiate (Morphin, Hydromorphon, Buprenorphin, Fentanyl, Oxycodon)
- Steroide (Cortison, Prednisolon etc.)
- Antidepressiva
- Vitamin B Komplex
- Pregabalin (Lyrica®)
- Andere:

Wenn ja, wie wurden die Schmerzmittel eingenommen (oral, intravenös, als Pflaster, als direkte Injektion in das schmerzhaftere Gebiet etc.)?

\_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

Ergänzungen: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

11. Werden oder wurden neben der Prialt®-Behandlung noch andere Formen der Schmerztherapie angewendet?

- Physiotherapie
- Wärmetherapie
- Massagen
- Akupunktur
- Biofeedback
- autogenes Training, Entspannungsverfahren
- Osteopathie und Chiropraktik
- Hypnose
- Transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS)
- Neuromodulation
  - Rückenmarksstimulation (SCS)
  - Subkutane periphere Nervenstimulation (SPNFS)
- Andere: \_\_\_\_\_

Ergänzungen: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

12. Besteht oder bestand neben der Prialt®-Behandlung eine psychologische Mitbetreuung?

- Ja, in Form von: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
- Nein

Ergänzungen: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

13. Wie bewerten Sie Prialt® verglichen mit anderen intrathekal eingesetzten Schmerzmitteln?

- besser
- gleich
- schlechter

Ergänzungen: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Falls Prialt® nicht mehr eingesetzt wird:

14. Welcher Anlass war ausschlaggebend für das Beenden der Prialt®-Therapie?

- fehlende/ nicht ausreichende Schmerzlinderung
  - Unverträglichkeit/ Allergie
  - zunehmende Nebenwirkungen
  - Patientenwille
  - Beenden der intrathekalen Schmerztherapie mittels Pumpe
  - Anderes: \_\_\_\_\_
-

### **Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Priv.-Doz. Dr. med. habil. Jan Walter, Dr. med. Rupert Reichart und Dr. med. Denise Feierabend,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Ort, Datum

Unterschrift des Verfasser

## **Danksagung**

Ich bedanke mich herzlich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Rolf Kalff, Herrn Priv.-Doz. Dr. med. habil. Jan Walter und Herrn Dr. med. Rupert Reichart für die Ermöglichung der Dissertation an der Klinik für Neurochirurgie der Universität Jena.

Mein Dank gilt insbesondere auch Frau Dr. med. Denise Feierabend, die mich während meiner Arbeit hervorragend betreute. Bei Fragen stand sie jeder Zeit zur Verfügung und zeigte immer großes Engagement und Hilfsbereitschaft.

Des Weiteren möchte ich mich bei den Mitarbeiterinnen des Sekretariats der Klinik für Neurochirurgie bedanken, die mich in organisatorischen Belangen unterstützten und mir den Zugang zu den Räumlichkeiten für die Datenerhebung ermöglichten.

Abschließend geht ein großes Dankeschön an meine Familie, im Besonderen an meine Eltern. Letztere hielten mir nicht nur für die Dissertation stets den Rücken frei, sondern stellten eine wichtige Unterstützung im gesamten Studium dar. Für ihr offenes Ohr und ihren Rückhalt bin ich überaus dankbar.