

Starke chronische Schmerzen

Therapie mit intrathekaler Ziconotid-Infusion häufiger in Erwägung ziehen

Patientinnen und Patienten mit starken, chronischen Schmerzen erhalten in Deutschland – anders als in den USA – noch sehr selten eine intrathekale Infusion mit Ziconotid. Doch die Betroffenen leiden teilweise erheblich und könnten sehr von dieser Behandlung profitieren. Eine Änderung der Fachinformation in diesem Jahr macht den Beginn der Therapie in einer geringeren Dosis jetzt auch in Deutschland möglich, was auch in den USA üblich ist. Dies verbessert Verträglichkeit und Sicherheit. Daher sollte die Methode künftig häufiger erwogen werden. Sie bietet in Situationen, in denen es kaum noch Optionen gibt, eine Chance auf eine effektive Schmerzlinderung. Zudem trägt der Einsatz von Ziconotid dazu bei, die Anwendung von Opioiden zu reduzieren.

Impressum

„Ziconotid Best Practice Sharing Vol. 1“
Prialt®-Academy, online, 30.09.2022

Bericht:
Petra Eiden, Berlin

Redaktion:
Dr. Sabine Lohrengel

Leitung Corporate Publishing:
Ulrike Hafner (verantwortlich)

Report in „Der Schmerz“
Band 36, Heft 6, Dezember 2022

Mit freundlicher Unterstützung der
Esteve Pharmaceuticals GmbH, Berlin

Die Herausgeberinnen und Herausgeber
der Zeitschrift übernehmen keine
Verantwortung für diese Rubrik.

Springer Medizin Verlag GmbH
Heidelberger Platz 3, 14197 Berlin
Geschäftsführung: Fabian Kaufmann,
Dr. Cécile Mack, Dr. Hendrik Pügge

Die Springer Medizin Verlag GmbH
ist Teil der Fachverlagsgruppe
Springer Nature.

© Springer Medizin Verlag GmbH

Druck: Druckpress GmbH, Leimen

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vor der Anwendung im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

In der modernen Schmerztherapie steht nach den Ausführungen von PD Dr. Stefan Wirz, Chefarzt der Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin des CURA-Krankenhauses Bad Honnef, zunächst die Schmerzanalyse im Vordergrund. Denn während beim nozizeptiven Schmerz eine Schmerztherapie nach dem WHO-Stufenschema von Nicht-Opioidanalgetika bis hin zu starken Opioiden erfolgt, kommen beim neuropathischen Schmerz Antiepileptika und Antidepressiva oder – nach entsprechender Austestung – ebenfalls Opioide sowie topische Behandlungen zum Einsatz.

Hierbei gibt es laut Wirz allerdings eine Reihe von Herausforderungen: So liegt bei vielen Patientinnen und Patienten eine Kombination der beiden Schmerztypen vor. Zudem können Nicht-Opioide oft aufgrund von Multimorbidität nicht oder nur eingeschränkt eingesetzt werden. Opioide wiederum sind zwar nicht organotoxisch, haben aber typische Nebenwirkungen wie Obstipation, Übelkeit, Müdigkeit, Schwindel und Erbrechen sowie Benommenheit, Schläfrigkeit, Atemdepression und Toleranzentwicklung [1].

Darüber hinaus führt die Therapie nach dem WHO-Stufenschema nur bei etwa 90% der Patientinnen und Patienten zum Erfolg [2]. Als Ursache für die unzureichende Wirksamkeit nannte Wirz eine Hypersensitivierung, die u. a. durch Schmerzmittel, auch Opi-

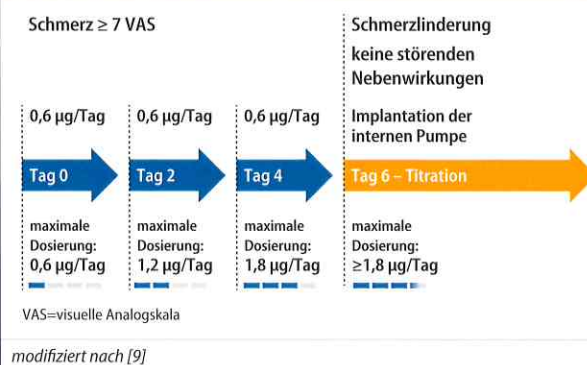
oide, ausgelöst werden kann, und zu einer Verselbstständigung der Schmerzleitung führt [3]. Bei chronifizierten Schmerzen können neben biologischen auch psychologische und soziale Faktoren eine entscheidende Rolle in der Schmerzentstehung spielen und müssen in der Therapieplanung berücksichtigt werden. PD Dr. Jens

Keßler, Leiter der Sektion Schmerzmedizin der Klinik für Anästhesiologie am Universitätsklinikum in Heidelberg, empfiehlt deshalb, Patientinnen und Patienten mit komplexer Schmerzproblematik, so möglich, in einem interdisziplinären Schmerzboard vorzustellen und einer multimodalen Therapie zuzuführen.

Ziconotid in der Praxis

Matis et al. haben in einer Fallserie Daten von sechs Patienten ausgewertet, die eine Kombination aus nozizeptiven und neuropathischen Schmerzen in einer Stärke von durchschnittlich 8,5 auf der visuellen Analogskala (VAS) hatten und mit einer intrathekalen Ziconotid-Infusion behandelt wurden [9]. Die Therapie erfolgte zunächst über eine externe Pumpe. Die Dosis lag initial bei 0,6 µg/Tag und wurde in Abständen von zwei Tagen jeweils um 0,6 µg/Tag erhöht (Abb. 1). War nach sechs Tagen eine Linderung des Schmerzes festzustellen oder hatten die Patienten keine beeinträchtigenden Nebenwirkungen, wurde eine interne Pumpe implantiert. Anschließend war eine weitere, langsame Dosisanpassung möglich. Nach 2 Jahren lag die Dosis bei durchschnittlich 7,6 µg/Tag. In dieser Zeit konnte der Schmerz auf durchschnittlich 5,7 Punkte auf der VAS reduziert werden, d. h. um ca. 30–40%. Das sei für diese Betroffenen sehr relevant gewesen, weil sie keine weiteren Optionen mehr gehabt hätten, hob Matis hervor.

Abb. 1 Schema für die Titration einer intrathekalen Ziconotid-Infusion nach dem Prinzip „start low, go slow“



Suizidgedanken bei starkem chronischem Schmerz

Die Schmerzen seien teilweise so stark, dass Betroffene an Suizid denken würden, hob Dr. Georgios Matis, Oberarzt am Zentrum für Neurochirurgie der Uniklinik Köln, hervor. Um eine Chronifizierung möglichst zu vermeiden, empfahl Wirz, bei unzureichendem Erfolg des WHO-Stufenschemas den Schmerz früher effektiv zu lindern, anstatt eine Schmerzpersistenz zuzulassen.

Als mögliche minimalinvasive Verfahren nannte er Sakral-, Facetten- und selektive Wurzelblockaden sowie die periradikuläre Therapie, die jedoch regelmäßig wiederholt werden müssen. Nachhaltigere Verfahren seien die Rückenmarkstimulation und die intrathekale Analgesie, ergänzte Wirz.

Intrathekale Analgesie mit Ziconotid

Die intrathekale Applikation von Analgetika hat den Vorteil, den First-Pass-Effekt und die Blut-Hirnschranke zu umgehen [4]. Der Wirkstoff gelangt über den Liquor ins Gehirn und Rückenmark [4]. Intrathekale Infusionen seien auch ambulant gut zu managen, kämen jedoch noch viel zu selten und zu spät zum Einsatz, betonte Wirz. Das sei ein Fehler, weil die Verfahren eine wichtige Ergänzung des Therapiearsenals darstellen würden, ergänzte er.

In der intrathekalen Analgesie wird Ziconotid (Prialt®) laut Matis über alle Schmerzarten hinweg als Firstline-Therapie empfohlen [4, 5]. Er nannte als wichtigsten

Vorteil, dass Ziconotid kein Opioid ist und daher keine der Opioid-typischen Nebenwirkungen hat. Zudem führe es nicht zu Toleranz und Abhängigkeit, so dass kein Entzug notwendig sei, führte Matis fort. Auch eine Umstellung einer intrathekalen Infusion von Opioid auf Ziconotid ist möglich [4].

Ziconotid ist zugelassen zur Behandlung von starken, chronischen Schmerzen bei Erwachsenen, die eine intrathekale Analgesie benötigen [6]. Der N-Typ-Kalziumantagonist (NCCB) inhibiert den spannungssensitiven Kalziumeinstrom im Hinterhorn des Rückenmarks. Dadurch wird die Freisetzung von Neurotransmittern gehemmt, die für die Rückenmarksignalisierung von Schmerz verantwortlich sind. Bei der Anwendung ist insbesondere auf das mögliche Auftreten von kognitiven und neuropsychiatrischen Veränderungen zu achten. Depression des zentralen Nervensystems, Erhöhung der Kreatininkinase, allergische Reaktionen, Infektionsrisiko und unzureichende Daten zur Langzeitanwendung gehören zu weiteren Warnhinweisen [6].

Start low, go slow

Da das therapeutische Fenster von Ziconotid sehr schmal ist, empfahl Matis: „Start low, go slow.“ Basierend auf Erfahrungen aus der Praxis der letzten Jahre – u. a. aus den USA – wurde im Jahr 2022 die deutsche Fachinformationen geändert. Seither ist es angezeigt, die Therapie mit nicht mehr als 2,4 µg/Tag einzuleiten und dann individuell zu titrieren [6].

Dies ermöglicht eine geringere Startdosis als zuvor.

Matis wendet hierbei ein Stufenschema an, das er im Rahmen eines Europäischen Konsensus-Meetings mitentwickelt hat [4]. Demnach sollte zunächst bestätigt werden, dass die Patientin bzw. der Patient einen starken, chronischen nozizeptiven oder/und neuropathischen Tumor- oder Nicht-Tumorschmerz hat und für eine intrathekale Therapie infrage kommt [4]. Zudem erfolgt ein neuropsychiatrisches Assessment, um bspw. Psychosen, Halluzinationen oder Suizidversuche in der Anamnese auszuschließen, zudem wird die Kreatininkinase bestimmt.

Die Therapie kann in einer Dosis von 0,6 µg/Tag, wie in **Abb. 1** dargestellt, gestartet werden [7]. Sie wird in einer Testphase beim Nicht-Tumorschmerz über eine externe Infusionspumpe bzw. beim Tumorschmerz über einen intrathekalen Portkatheter infundiert, Dosiserhöhungen erfolgen ein- bis maximal zweimal pro Woche. Bei der Titration wird überprüft, ob der Schmerz ausreichend gelindert wurde, keine Psychosen oder Halluzinationen aufgetreten sind und weitere Nebenwirkungen handhabbar bleiben. Ist dies der Fall, wird in der Regel eine interne Pumpe implantiert, Tumorpatienten mit einer Lebenserwartung von drei Monaten können weiter über den Portkatheter versorgt werden. Beim Tumorschmerz gibt es keine angegebene Höchstdosis, bei Nicht-Tumorschmerz sollten 19,2 µg/Tag nicht überschritten werden [4].

Herstellung der Infusionslösung

Die Einstellung erfolgt stationär. Die implantierten Pumpen müssen alle drei bis vier Wochen nachgefüllt werden, dies kann in einer spezialisierten Schmerzpraxis ambulant stattfinden [4]. Kommt Ziconotid als Verdünnung zum Einsatz, sollte diese vor der Verwendung unter aseptischen Bedingungen hergestellt werden. Die Infusionslösung kann die Schmerztherapeutin bzw. der Schmerztherapeut selbst zubereiten. Wie Theodora Hellmich, Apothekerin aus Soest, berichtet, gibt es auch Apotheken, die die Herstellung unter Reinraumbedingungen anbieten. Dies habe den Vorteil, dass Apotheken – bei Verfügbarkeit eines Reinraumlabor – in der Regel den gesamten Inhalt eines Vials nutzen könnten, was die Kosten reduziere, erklärte sie.

Die Abrechnung der intrathekalen Ziconotid-Infusion ist nach den Ausführungen von Dr. Jan Helfrich, Head of Market Access von Esteve Deutschland, unproblematisch. Das Medikament wird in der Klinik und der Niederlassung voll erstattet.

Literatur

1. Kalso E et al., Pain 2004, 112:372–380
2. Shkodra M et al., Palliat Med 2022, 2692163221122354
3. Silverman SM Pain Physician 2009, 12:679–684
4. Matis G et al., Brain Behav 2021, 11 (Suppl 1):e02055
5. Deer TR et al., Neuromodulation 2017, 20:96–132
6. Fachinformation Prialt®, Stand August 2022
7. Matis G et al., 15th World Congress INS, Barcelona, Spanien, 2022

Prialt 100 Mikrogramm/ml Infusionslösung

Quantitative und qualitative Zusammensetzung: Wirkstoff: Ziconotid (als Acetat). 1 ml Lösung enthält 100 µg Ziconotid (als Acetat). Jede Durchstechflasche zu 1 ml/2 ml/5 ml enthält 100 µg/200 µg/500 µg Ziconotid (als Acetat). **Sonstige Bestandteile:** Methionin, Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure (pH-Korrigenz), Natriumhydroxid (pH-Korrigenz). **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von starken, chronischen Schmerzen bei Erwachsenen, die eine intrathekale (i.th.) Analgesie benötigen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; Kombination mit einer i.th. Chemotherapie; Psychosen, die unter Ziconotid auftraten, in der Vorgeschichte; Suizidversuch oder Suizidgedanken, die unter Ziconotid auftraten, in der Vorgeschichte; Infektion an der Mikroinfusions-Injektionsstelle, unkontrollierte hämorrhagische Diathese und Spinalkanalobstruktion, die das Zirkulieren des Liquors (CSF) beeinträchtigt. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: Verwirrung; Schwindel; Nystagmus; Gedächtnisstörungen; Kopfschmerzen; Somnolenz; Verschwommensehen; Übelkeit; Erbrechen; Gangabnormalitäten; Asthenie. Häufig: Verminderter Appetit; Anorexie; Ängstlichkeit; akustische Halluzination; Schlaflosigkeit; Agitation; Desorientiertheit; Halluzination; visuelle Halluzination; Depression; Paranoia; Reizbarkeit; verschlimmerte Depression; Nervosität; Affektlabilität; Veränderungen der mentalen Verfassung; verschlimmerte Angstzustände; verschlimmerte Verwirrung; Dysarthrie; Amnesie; Dysgeusie; Tremor; Gleichgewichtsstörung; Ataxie; Aphasie; Gefühl von Brennen; Sedierung; Parästhesie; Hypästhesie; Aufmerksamkeitsstörung; Sprachstörungen; Areflexie; Koordinationsstörung; Lageschwindel; kognitive Störungen; Hyperästhesie; Hyporeflexie; Ageusie; vermindertes Bewusstsein; Dysästhesie; Parosmie; mentale Beeinträchtigung; Doppelsehen; Sehstörungen; Photophobie; Schwindel; Tinnitus; orthostatische Hypotonie; Hypotonie; Dyspnoe; Diarrhoe; Mundtrockenheit; Obstipation; verschlimmerte Übelkeit; Oberbauchschmerzen; Pruritus; vermehrtes Schwitzen; Gliederschmerzen; Myalgie; Muskelspasmen; Muskelkrampf; Muskelschwäche; Arthralgie; periphere Schwellung; Harnstauung; Harnverhaltung; Dysurie; Harninkontinenz; Müdigkeit; Fieber; Lethargie; peripheres Ödem; Rigor; Sturz; Brustschmerz; Kältegefühl; Schmerz; ängstliche Nervosität; verschlimmerte Schmerzen; erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut; vermindertes Gewicht. Gelegentlich: Sepsis; Meningitis; Delirium; psychotische Störungen; Suizidversuch; Gedankenblockade; abnorme Träume; Aggressivität; Inkohärenz; Bewusstlosigkeit; Koma; Stupor; Konvulsionen; Schlaganfall; Enzephalopathie; Vorhofflimmern; Atemnot; Dyspepsie; Hautausschlag; Rhabdomyolyse; Myositis; Rückenschmerzen; Muskelzuckungen; Nackenschmerz; akutes Nierenversagen; Gehschwierigkeiten; abnormes Elektrokardiogramm; erhöhte Aspartataminotransferase, erhöhte Körpertemperatur; erhöhte Kreatinphosphokinase MM im Blut. **Nicht bekannt:** Anaphylaktische Reaktion. **Inhaber der Zulassung:** Esteve Pharmaceuticals GmbH, Hohenzollerndamm 150-151, 14199 Berlin, Deutschland. **Stand der Information:** 08/2022. **Verschreibungspflichtig.**