

Jahrgang 30

Nummer 11/2008

**Metamizol** (E. Gysling) ..... 41

Metamizol, ein seit fast 90 Jahren verfügbares Pyrazolon-Schmerzmittel, ist in seinen positiven und negativen Eigenschaften weit weniger gut dokumentiert als moderne Medikamente. In Anbetracht des ungenügend definierten Nutzen/Risiko-Verhältnisses sollte es so zurückhaltend wie möglich verschrieben werden. Als «Allround»-Schmerzmittel ist es zweifellos ungeeignet.

**Ziconotid** (UP. Masche) ..... 43

Ein Derivat eines Nervengiftes kann zur intrathekalen Behandlung von chronischen Schmerzzuständen verwendet werden. Das Medikament ist für die zugelassene Indikation ungenügend dokumentiert und kann vielfältige Nebenwirkungen hervorrufen.

## Synopsis

### Metamizol

E. Gysling

Metamizol (Dipyrone, Novaminsulfon, Novalgin® u.a.), ein seit 1921 erhältliches Schmerzmittel, wird neuerdings in der Schweiz wieder vermehrt verschrieben.

#### Chemie/Pharmakologie

Metamizol entspricht dem Natriumsulfonat von Phenazon (Antipyrin), einem «klassischen» (1884 eingeführten) Analgetikum der sogen. Pyrazolonegruppe. Pyrazolone haben schmerzlindernde und fiebersenkende Eigenschaften. Eine spasmolytische Wirkung, die diesen Verbindungen ebenfalls zugeschrieben wird, ist nicht gut dokumentiert. Die Wirkungsweise von Metamizol ist nicht definitiv geklärt; sie beruht möglicherweise auf einer zentralen Hemmung einer besonderen Zyklusoxigenase-Isoform (COX-3, COX-1b).<sup>1</sup> Andere Zyklusoxigenasen (COX-1, COX-2) werden von Metamizol nur wenig gehemmt; das Medikament hat zwar auch eine plättchenhemmende,<sup>2</sup> jedoch keine bedeutsame entzündungshemmende Wirkung. Mit Ausnahme von Metamizol sind die Pyrazolone heute vom schweizerischen Arzneimittelmarkt verschwunden. Vor 30 Jahren waren in der Schweiz noch rund zwei Dutzend Schmerzmittel erhältlich, die unter anderem ein Phenazonderivat enthielten.

#### Pharmakokinetik

Metamizol wird im Magen/Darm bzw. im Blut rasch hydrolysiert, weshalb es als «Prodrug» angesehen wird. Infolge der Hydrolyse entsteht das aktive 4-Methylaminophenazon (MAP). Nach oraler Verabreichung ist das Medikament in dieser Form zu 85% bioverfügbar; maximale Plasmaspiegel

sind nach 1-2 Stunden erreicht. Die intramuskuläre Verabreichung ergibt eine ähnliche Bioverfügbarkeit; bei rektaler Gabe beträgt dieser Wert aber nur etwa 54%.<sup>3</sup> MAP hat eine Plasmahalbwertszeit von rund 3 Stunden; es wird weiter metabolisiert zu Aminophenazon, das ebenfalls pharmakologisch aktiv ist. Es ist nicht bekannt, wieviel die verschiedenen Metaboliten zur analgetischen Wirkung beitragen. Im Tierversuch können im Gehirn und Rückenmark Arachidonsäure-Derivate der aktiven Metaboliten nachgewiesen werden. Diese sind vermutlich für die oben erwähnte Zyklusoxigenasehemmung verantwortlich.<sup>4</sup> Die Biotransformation von Aminophenazon ist genetisch polymorph determiniert – es gibt rasche und langsame Azetylierer. Entsprechend variiert die Halbwertszeit von Aminophenazon zwischen etwa 3 und 7 Stunden. Formylaminophenazon und Acetylaminophenazon sind wahrscheinlich pharmakologisch inaktiv; im Urin werden hauptsächlich diese Metaboliten ausgeschieden. Bei repetitiver Verabreichung von Metamizol ist die MAP-Clearance um etwa 22% vermindert.<sup>3</sup> Eine deutlich reduzierte Clearance findet sich auch bei älteren Leuten sowie bei Personen mit Leberzirrhose. Eine Niereninsuffizienz führt zu einer reduzierten Ausscheidung der inaktiven Metaboliten. Alle vier wichtigen Metaboliten werden auch mit der Muttermilch ausgeschieden.<sup>3</sup>

#### Klinische Studien

Wenn man bedenkt, dass Metamizol seit bald 90 Jahren erhältlich ist und von Millionen und Abermillionen (z.B. in Brasilien, Israel, Mexiko, Polen) eingenommen wird, so muss die vorliegende Dokumentation seiner Wirksamkeit als sehr dürftig bezeichnet werden.

Gemäss einer Cochrane-Review, die auf vier Studien (mit insgesamt 636 Erwachsenen) beruht, ist die orale oder intravenöse Verabreichung von Metamizol in einer Dosis von 0,5 oder 1 g bei *Spannungskopfschmerzen und Migräne* signifikant besser wirksam als Placebo.<sup>5</sup> In einer Doppelblindstudie konnte auch gezeigt werden, dass diese beiden Metamizol-Dosen bei Spannungskopfschmerzen einer 1-g-Dosis von Acetylsalicylsäure (Aspirin® u.a.) nicht unterlegen sind.<sup>6</sup>

Bei *akuten postoperativen Schmerzen* (z.B. im Zusammenhang mit einer Zahnextraktion) sind orale Metamizol-Einzeldosen von 0,5 bis 1 g gemäss neun – überwiegend kleinen – randomisierten Studien ähnlich wirksam wie übliche Dosen von opioiden oder nicht-steroidalen Schmerzmitteln.<sup>7</sup>

Für die Beurteilung der Wirksamkeit bei *akuten Nierenkoliken* wurden 11 (ebenfalls kleine) Studien analysiert, in denen insgesamt 550 Personen Metamizol parenteral erhielten. Die Schlussfolgerung lautet hier, dass Metamizol wahrscheinlich gleich wirksam sei wie andere Schmerzmittel, wobei die intravenöse Verabreichung eine deutlichere Wirkung ergab als die intramuskuläre Injektion.<sup>8</sup>

In einer einfachblinden Studie wurde die *fiebersenkende Wirkung* von Metamizol (15 mg/kg) mit derjenigen von Ibuprofen (10 mg/kg, Brufen® u.a.) bei 75 Kindern im Alter zwischen 6 Monaten und 6 Jahren verglichen. Die antipyretische Wirkung von Ibuprofen und Metamizol war vergleichbar.<sup>9</sup>

### Unerwünschte Wirkungen

Die bekannteste, jedoch sehr seltene Nebenwirkung von Metamizol ist die *Agranulozytose*. Diese ist der Grund, weshalb Metamizol in vielen Ländern (Australien, Grossbritannien, Kanada, Schweden, USA) nicht mehr verkauft werden darf. Die Inzidenz dieser immunologisch bedingten Komplikation ist schwierig festzustellen. Es werden dazu sehr unterschiedliche Zahlen genannt; die schwedischen Erfahrungen aus den Jahren 1995 bis 1999 (während denen das Medikament zugelassen war) lassen annehmen, dass auf 1000 bis 4000 Metamizol-Verschreibungen ein Fall von Agranulozytose auftritt.<sup>11</sup> Nicht immer ist die Blutbildungsstörung auf die Leukozyten beschränkt, es können auch andere Zellreihen betroffen sein.

Die Tatsache, dass Metamizol in den englischsprachigen Ländern des Westens nicht mehr verkauft werden darf, hat zur Folge, dass unser Wissen über unerwünschte Wirkungen dieses Medikaments generell stark defizitär ist. In vielen Ländern werden bestenfalls 5% der unerwünschten Wirkungen gemeldet,<sup>10</sup> weshalb wir hier über weit weniger verlässliche Zahlen verfügen als bei anderen, global erhältlichen Medikamenten.

Andere *allergische Reaktionen* sind wohl gesamthaft häufiger als die Agranulozytose und können ebenfalls lebensbedrohlich verlaufen. Neben anaphylaktoiden Reaktionen (Hautrötung, Urtikaria, Bronchospasmen, Angioödem) sind auch Fälle eines eigentlichen anaphylaktischen Schocks beobachtet worden. Asthmakranke und Personen, die auf andere Schmerzmittel (z.B. Acetylsalicylsäure, Paracetamol [z.B. Ben-u-ron®]) mit Allergien reagiert haben, sind besonders gefährdet. Ein *Blutdruckabfall* kann auch isoliert auftreten, möglicherweise besonders bei (zu) rascher intravenöser Injektion. Hautreaktionen verschiedenster Art kommen vor (verschiedene Hautausschläge, fixe Arzneimittelexantheme, sehr selten ein Stevens-Johnson-Syndrom oder eine toxische epidermale Nekrolyse). Weitere – wahrscheinlich sehr seltene – allergische Komplikationen sind eine cholestatische Hepatitis oder eine interstitielle Nephritis mit akutem Nierenversagen.

Die intramuskuläre (wie auch die paravenöse) Injektion von Metamizol ist schmerzhaft. In den klinischen Studien wurde gelegentlich über Brechreiz, Somnolenz und Mundtrockenheit berichtet. Unter einer Metamizol-Tagesdosis von 3 g wurden bei 25% der Behandelten Schleimhautläsionen oder eigentliche Ulzera im Bereich des Magens und Duodenums festgestellt;

eine Tagesdosis von 1,5 g führte nicht zu deutlicheren Läsionen als ein Placebo.<sup>12</sup>

### Interaktionen

Bei Personen, die mit Ciclosporin (Sandimmun® u.a.) behandelt werden, kann Metamizol zu einer Abnahme der Ciclosporin-Spiegel führen. Sonst sind keine klinisch relevanten Interaktionen dokumentiert. Ob die plättchenhemmende Wirkung von Metamizol diejenige der Acetylsalicylsäure beeinträchtigen kann, ist unbekannt.

### Dosierung, Verabreichung, Kosten

Metamizol (Novalgin®, Minalgin®) ist in der Schweiz als Tabletten zu 500 mg, als 50%ige Tropflösung, als Suppositorien zu 1 g und als 50%ige Injektionslösung (Ampullen zu 2 ml und zu 5 ml) erhältlich und kassenzulässig. Die Verabreichung ist offiziell ausschliesslich zur Behandlung von *«starken Schmerzen und hohem Fieber, welche auf andere Massnahmen nicht ansprechen»*, zugelassen.

Übliche orale und rektale Einzeldosen bei Erwachsenen sollen 0,5 bis 1 g betragen, die Tagesdosis bis zu 3 g. Als parenterale Einzeldosen werden ebenfalls 0,5 bis 1 g i.m. oder i.v. empfohlen; höhere Dosen sollen nur ausnahmsweise gewählt werden; die Tagesdosis darf 5 g nicht überschreiten. Obwohl die Anwendung bei Kindern nur minimal dokumentiert ist, enthält das Arzneimittelkompendium auch detaillierte Dosierungsangaben für Säuglinge, Kleinkinder und Kinder.

*Kontraindiziert* ist das Medikament namentlich bei einer bekannten Allergie auf Analgetika (Pyrazolone, Salizylate, Paracetamol, nicht-steroidale Entzündungshemmer). Weitere Kontraindikationen sind eine hepatische Porphyrie, Blutbildungsstörungen und instabile Kreislaufsituationen. Die Verträglichkeit von Metamizol in der Schwangerschaft ist nicht gesichert. Das Medikament soll in der Schwangerschaft und Stillzeit vermieden werden.

Metamizol ist kostengünstig; der Preis der Tabletten (20 bis 60 Rappen pro Tablette) ist nicht wesentlich höher als derjenige von Paracetamol-Tabletten. Eine 1-g-Ampulle ist für weniger als 1 Franken erhältlich.

### Kommentar

*Man kann durchaus argumentieren, das Risiko einer gefährlichen Magenblutung unter einem nicht-steroidalen Antirheumatikum wie Diclofenac (Voltaren® u.a.) oder Ibuprofen (Brufen® u.a.) sei grösser als das Risiko einer Agranulozytose unter Metamizol. Diese Sichtweise lässt aber ausser Acht, dass das Nutzen/Risiko-Verhältnis der nicht-steroidalen Entzündungshemmer viel genauer definiert ist als dasjenige von Metamizol. Ob Metamizol – besonders bei der oralen Verabreichung – wirksamer oder ebenso wirksam ist wie z.B. Paracetamol, ist ungenügend bekannt. Dass es sich bei «anderen» allergischen Phänomenen – Blutdruckabfall, Bronchospasmen usw. – durchaus um gefährliche Reaktionen handelt, besteht kein Zweifel. Dabei muss man sich bewusst sein, dass solche Reaktionen auch bei Personen auftreten, die das Medikament vorher problemlos vertragen haben. Gesamthaft lässt sich festhalten, dass der therapeutische Stellenwert von Metamizol ganz ungenügend definiert ist.*

*Nicht nur in Deutschland,<sup>13</sup> sondern auch in der Schweiz wird jedoch in den letzten Jahren wieder mehr Metamizol verschrieben. Die meisten Verschreibungen erfolgen «off label» – sie*

entsprechen nicht der anerkannten Indikation, da Metamizol nicht erst dann verschrieben wird, wenn andere Mittel versagt haben. Metamizol gewissermassen blindlings als Universal-Schmerzmittel zu verschreiben, ist schlechte Medizin. Grundsätzlich ist zu empfehlen, auf die orale Anwendung von Metamizol zu verzichten und das Medikament wirklich nur dann parenteral einzusetzen, wenn andere Mittel nicht in Frage kommen.

#### Literatur

- 1 Nossaman BD et al. Pharmacology 2007; 80: 249-60
- 2 Graff J et al. Clin Ther 2007; 29: 438-47
- 3 Levy M et al. Clin Pharmacokinet 1995; 28: 216-34
- 4 <http://archiv.ub.uni-marburg.de/diss/z2006/0184/pdf/dtr.pdf>
- 5 Ramacciotti AS et al. Cochrane Database Syst Rev 2007; (2): CD004842
- 6 Martínez-Martín P et al. Cephalalgia 2001; 21: 604-10
- 7 Rees J et al. Cochrane Database Syst Rev 2001; (3): CD003227
- 8 Rees J et al. Cochrane Database Syst Rev 2002; (4): CD003867
- 9 Prado J et al. Sao Paulo Med J 2006; 124: 135-40
- 10 Schönhöfer P et al. Lancet 2003; 361: 968-9
- 11 Hedenmalm K, Spigset O. Eur J Clin Pharmacol 2002; 58: 265-74
- 12 Bianchi Porro G et al. Digestion 1996; 57: 186-90
- 13 Schlüssel K, Schulz M. Pharmazie 2006; 61: 878-86

---

## Synopsis

---

### Ziconotid

UP. Masche

Ziconotid (Prialt®) wird für die intrathekale Behandlung von starken chronischen Schmerzen empfohlen.

#### Chemie/Pharmakologie

Bei Ziconotid handelt es sich um das synthetische Analogon eines aus 25 Aminosäuren bestehenden Peptids, das auch als *ω-Conotoxin MVIIA* bezeichnet wird und im Nervengift enthalten ist, das von der Kegelschnecken-Art *Conus magus* produziert wird. Diese im Meer lebenden Schnecken lähmen mit dem Gift Fische und andere Beutetiere.

Ziconotid bewirkt eine selektive und reversible Blockade von bestimmten spannungsabhängigen Kalziumkanälen («N-type voltage sensitive calcium channels»), die beim Menschen vor allem in den nozizeptiven Nervenzellen im Hinterhorn des Rückenmarks verbreitet sind. Dadurch wird die präsynaptische Freisetzung von schmerzvermittelnden Neurotransmittern (Substanz P, Glutamat u.a.) vermindert und die Schmerzübertragung im Rückenmark gehemmt. Opioid- und andere Rezeptoren werden durch Ziconotid nicht beeinflusst.

Ziconotid wird mg pro mg als 100- bis 1000-mal potenter eingestuft als Morphin. Im Gegensatz zu Opioiden entwickelt sich bei Ziconotid keine Toleranz und Abhängigkeit sowie keine wesentliche Atemdepression.<sup>1-3</sup>

#### Pharmakokinetik

Ziconotid wird intrathekal verabreicht und ist wahrscheinlich vollständig biologisch verfügbar. Die Substanz verteilt sich praktisch nur im Liquor und tritt nicht nennenswert ins Plasma

über; ein Teil wird vom Rückenmark aufgenommen (was für die Wirkung verantwortlich ist). Der Abbau erfolgt über nicht genau identifizierte proteolytische Enzyme. Die Halbwertszeit im Liquor beträgt rund 4,5 Stunden.<sup>4</sup>

#### Klinische Studien

Als wichtigste klinische Studien, die mit Ziconotid durchgeführt worden sind, liegen drei *placebokontrollierte Doppelblindstudien* vor. Untersucht wurden Personen mit chronischen Schmerzen, die auf andere systemisch oder intrathekal verabreichte Analgetika nicht mehr ansprachen und deren Intensität auf einer von 0 bis 100 mm verlaufenden visuellen Analogskala mindestens 50 mm erreichte. Die intrathekale Medikamentengabe erfolgte mit einer Infusionspumpe über einen Katheter, der in der Regel lumbal oder tief-thorakal platziert wurde. Andere Schmerzmittel konnten, ausser auf intrathekalem Weg, zusätzlich eingesetzt werden. Als primären Endpunkt bestimmte man die durchschnittliche prozentuale Abnahme der Schmerzstärke auf der Analogskala.

255 Personen mit starken Schmerzen, die *nicht durch eine maligne Erkrankung* verursacht waren und mehrheitlich als neuropathisch klassifiziert wurden, erhielten entweder Ziconotid oder Placebo. Über 6 Tage fand eine Titrationsphase statt, bei der die Ziconotid-Dosis abhängig von den Schmerzen 24-stündlich erhöht werden konnte. Die Anfangsdosis betrug zunächst 0,4 µg/h, die Maximaldosis 7,0 µg/h; nachdem gut ein Fünftel des Kollektivs behandelt worden war, setzte man zur besseren Verträglichkeit die Anfangsdosis auf 0,1 µg/h und die Maximaldosis auf 2,4 µg/h herab. Bei Personen, bei denen die Schmerzintensität in diesen 6 Tagen um mindestens 30% abgenommen hatte und eine allfällige Opioid-Behandlung nicht hatte intensiviert oder umgestellt werden müssen, führte man die Therapie 5 Tage lang weiter. Bei den anderen wurde, wenn sie Ziconotid bekommen hatten, die Behandlung gestoppt, und wenn sie zur Placebo-Gruppe gehört hatten, auf Ziconotid gewechselt. Nach Ablauf der 6-tägigen Titrationsphase betrug die durchschnittliche Abnahme der Schmerzstärke in der Ziconotid-Gruppe 31%, in der Placebo-Gruppe 6%. Unter Ziconotid berichteten 44% über eine mindestens mittelgradige Schmerzlinderung, unter Placebo waren es 17%.<sup>5</sup>

Einem fast gleichen Protokoll folgte eine Studie mit 111 *Krebs- oder HIV-Kranken*, die wegen verschiedener Komplikationen (pathologische Frakturen, postherpetische Neuralgie, Neuropathie u.a.) von starken Schmerzen geplagt waren. Hier liess sich die Schmerzstärke unter Ziconotid um 51% und unter Placebo um 18% reduzieren.<sup>6</sup>

Die dritte Studie dauerte 3 Wochen und fand bei 220 Personen mit chronischen *Schmerzen unterschiedlicher Genese* statt; grösstenteils waren sie als neuropathisch beschrieben, zum Beispiel als Ausdruck einer missglückten Rückenoperation («failed back surgery»). Als Startdosis von Ziconotid wählte man 0,1 µg/h; bei Bedarf wurde sie 24-stündlich um 0,05 bis 0,1 µg/h auf maximal 0,9 µg/h erhöht; im Durchschnitt lag sie nach 3 Wochen bei knapp 0,3 µg/h. Die Schmerzstärke hatte in dieser Frist bei Ziconotid um 15% und bei Placebo um 7% abgenommen. 28% der mit Ziconotid Behandelten äusserten grosse oder gar vollständige Zufriedenheit über das Ergebnis; bei Placebo waren es 12%.<sup>7</sup>

Eine längerfristige Anwendung ist nur in offen geführten Untersuchungen geprüft worden. Als Beispiele seien zwei Studien

erwähnt: In der kleineren – 145 Personen umfassend, bei denen die Ziconotid-Behandlung im Anschluss an eine placebokontrollierte Phase weitergeführt wurde – dauerte die mediane Beobachtungszeit 86 Tage,<sup>8</sup> in der grösseren (n=644) 68 Tage.<sup>9</sup> Dabei zeigte sich, dass sowohl die schmerzlindernde Wirkung wie die Dosierung mehr oder weniger konstant bleiben, dass aber auch die Behandlung in einem hohen Prozentsatz wegen Nebenwirkungen abgebrochen wird, die mehrheitlich Ziconotid anzulasten sind.

### Unerwünschte Wirkungen

Wie man aus den Vergleichen mit Placebo ableiten kann, lässt eine Behandlung mit Ziconotid mannigfache Nebenwirkungen erwarten. Namentlich handelt es sich um *neurologische Symptome* (Schwindel, Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Nystagmus, Gangstörungen, Ataxie u.a.), *psychiatrische Probleme* (Verwirrtheit, Gedächtnisstörungen, Halluzinationen, Angstzustände, Depressivität, Suizidgedanken u.a.), *gastrointestinale Beschwerden* (Übelkeit, Durchfall, Verstopfung), *verschwommenes Sehen*, Harnretention, orthostatische Hypotonie, periphere Ödeme und Fieber.<sup>4</sup> Die Gefahr von neuropsychiatrischen Nebenwirkungen wurde von der amerikanischen FDA als bedeutend genug betrachtet, um die Packungsbeilage mit einer «black box warning» zu versehen.<sup>10</sup>

Bei über 10% der Behandelten fand sich ein *Anstieg der Kreatinkinase-Aktivität* auf über das 3-fache der oberen Norm; unterschieden nach Isoformen, war der Skelettmuskeltyp (CK-MM) betroffen.<sup>3</sup> Bislang gibt es keine Hinweise, dass gegen Ziconotid Antikörper gebildet werden.

### Interaktionen

Generell ist damit zu rechnen, dass sich Ziconotid und andere im ZNS aktiven Substanzen in ihren Nebenwirkungen gegenseitig verstärken. Beobachtet wurde zum Beispiel eine verstärkte Sedation, wenn Ziconotid mit Baclofen (Lioresal<sup>®</sup>), Clonidin (Catapresan<sup>®</sup>) oder Propofol (Disoprivan<sup>®</sup> u.a.) kombiniert wurde. Diuretika vermindern die Liquorzirkulation, was theoretisch zu erhöhten Ziconotid-Spiegeln führen kann.<sup>4</sup>

### Dosierung, Verabreichung, Kosten

Ziconotid (Prialt<sup>®</sup>) – zugelassen für die Therapie von starken chronischen Schmerzen, die auf Opioide oder andere Massnahmen ungenügend ansprechen – wird in einer Konzentration von 100 µg/ml in Stechampullen zu 1 ml oder zu 5 ml angeboten. Als anfängliche Dosis wird 0,1 µg/h empfohlen, die je nach Ansprechen auf 0,9 µg/h gesteigert werden kann. Weil rasche Dosiserhöhungen mit einem vermehrten Nebenwirkungsrisiko einhergehen, sollten sie höchstens 0,1 µg/h betragen sowie in einem Abstand von mindestens 24 Stunden und nicht häufiger als 2- bis 3-mal pro Woche stattfinden. Für die Verabreichung, mit einer programmierbaren Infusionspumpe über einen intrathekalen Katheter durchgeführt, braucht es die entsprechenden Fachkenntnisse. Um das Risiko einer Meningitis zu vermindern, sollte insbesondere bei längerfristiger Therapie ein internes bzw. geschlossenes Katheter- und Pumpsystem bevorzugt werden. Die gleichzeitige intrathekale Verabreichung von anderen Medikamenten ist nicht eingehend geprüft und gilt im Falle von Zytostatika als kontraindiziert. Personen mit einer psychotischen oder anderen schwerwiegenden psychiatrischen Erkrankung sollte man kein Ziconotid verschreiben.

Zur Anwendung bei schwangeren und stillenden Frauen gibt es keine Erfahrungen.

Ziconotid ist limitiert kassenzulässig und kostet monatlich 432.20 Franken pro Doseinheit von 0,1 µg/h.

### Kommentar

*Zwar mag es wünschbar sein, dass man für die intrathekale Schmerzbehandlung ein Nicht-Opioid zur Verfügung hat. Doch ist grosse Skepsis angebracht, ob sich Ziconotid – als überaus teures Medikament – dafür besonders gut eignet. Die vielfältigen und bedenklichen Nebenwirkungen lassen Ziconotid als wenig attraktiv erscheinen. Die schmale therapeutische Breite zieht es nach sich, dass eine längere Behandlung oft nicht toleriert wird. Ebenfalls ist zu bemängeln, dass die Daten aus kontrollierten Studien einen Zeitraum von nicht mehr als drei Wochen abdecken – bei einem Medikament, das notabene für die Behandlung chronischer Schmerzen vorgesehen ist.*

### Literatur

- 1 Wermeling DP. Pharmacotherapy 2005; 25: 1084-94
- 2 Lynch SS et al. Ann Pharmacother 2006; 40: 1293-300
- 3 <http://www.pbm.va.gov/monograph/Ziconotide.pdf>
- 4 <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Prialt/14122704en6.pdf>
- 5 Wallace MS et al. Neuromodulation 2006; 9: 75-86
- 6 Staats PS et al. JAMA 2004; 291: 63-70 <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/291/1/63>
- 7 Rauck RL et al. J Pain Symptom Manage 2006; 31: 393-406
- 8 Ellis DJ et al. Neuromodulation 2008; 11: 40-9
- 9 Wallace MS et al. Anesth Analg 2008; 106: 628-37
- 10 [http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2007/Apr\\_PI/Prialt\\_PL.pdf](http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2007/Apr_PI/Prialt_PL.pdf)

### Fragen zur Pharmakotherapie?

Vielleicht können wir Ihnen helfen. Unser Informationszentrum beantwortet Ihre Fragen vertraulich, speditiv und kostenlos.

info-pharma, Bergliweg 17, 9500 Wil  
Telefon 071-910-0866 – Telefax 071-910-0877  
e-mail: sekretariat@infomed.ch

Ihr freiwilliger Beitrag auf Postcheckkonto 90-36-1 hilft uns, diese Dienstleistung auszubauen.

## pharma-kritik

[www.pharma-kritik.ch](http://www.pharma-kritik.ch)

e-mail: [sekretariat@infomed.ch](mailto:sekretariat@infomed.ch)

Gegründet 1979

von Etzel Gysling unter Mitarbeit von Renato Galeazzi und Urs A. Meyer  
Redaktionsteam: Renato Galeazzi, Etzel Gysling (Leitung), Urspeter Masche, Peter Ritzmann, Thomas Weissenbach  
Layout und Sekretariat: Verena Gysling  
Abonnementspreis für den Jahrgang 30 (2008, 20 Nummern): 102 Franken  
Erscheinungsweise: 18 Ausgaben  
Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil  
Telefon 071-910-0866, Telefax 071-910-0877  
Website: [www.infomed.org](http://www.infomed.org) – e-mail: [sekretariat@infomed.ch](mailto:sekretariat@infomed.ch)  
Druck: Druckerei R.-P. Zehnder AG, 9500 Wil  
© 2009 Infomed Wil. All rights reserved.