

Schmerz: Ist die Zeit der «Unmet Needs» vorbei?

Neuer Therapieansatz für die Behandlung von Schmerzen

MOR-NRI-Analgetika vereinen in einem Molekül zwei Wirkmechanismen: MOR und NRI, wobei MOR für die Wirkung über einen μ -Opioid-Rezeptor-Agonismus und NRI für die Wirkung über die Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung steht. Der erste Mechanismus hemmt die Schmerzempfindung, indem die Übertragung der Schmerzsignale innerhalb des zentralen Nervensystems unterdrückt wird. Der zweite unterstützt auf der absteigenden Bahn wichtige körpereigene schmerzhemmende Mechanismen.

Die zwei in einem Molekül vereinten Wirkmechanismen führen zu einer synergistischen Wirkung. Dies resultiert in der starken Wirksamkeit und der guten Verträglichkeit, welche die MOR-NRI-Analgetika auszeichnen: Das Molekül kann eine mit starken klassischen Opioiden (z.B. Oxycodon) vergleichbare Analgesie erzielen, mit deutlich weniger opioidtypischen Nebenwirkungen.

Tapentadol ist das erste in der Schweiz zugelassene MOR-NRI-Analgetikum. Studien zeigen, dass Tapentadol aufgrund der beiden Wirkmechanismen sowohl bei nozizeptiven als auch bei neuropathischen Schmerzen und demzufolge auch bei gemischten Schmerzen effektiv ist (1–7).

Wirksam bei nozizeptiven und neuropathischen Schmerzen

Die Wirksamkeit von Tapentadol bei nozizeptiven Schmerzen wurde sowohl bei postoperativen als

In den letzten Monaten sind im Rahmen von CHANGE PAIN – einer von den Schmerzgesellschaften EFIC und SGSS** unterstützten Initiative – vier Artikel zum Thema chronische Schmerzen, deren Problematik und Management erschienen. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es im Management chronischer Schmerzen Defizite gibt. Vor allem in den vier Kernbereichen Differenzierung der Schmerzmechanismen, Wissen um die multifaktorielle Art des Schmerzes, Arzt-Patienten-Kommunikation sowie Teufelskreis aus Wirksamkeit und Nebenwirkungen der Schmerztherapie sind noch Hürden zu überwinden. Mithilfe von Schulungen, Publikationen, Tools für die Diagnosestellung und einer verbesserten Kommunikation, aber auch mithilfe neuer Therapieansätze soll die Versorgung von Schmerzpatienten verbessert werden. Im vorliegenden, letzten Beitrag der CHANGE-PAIN-Serie wird nun eine neue Therapieoption mit einem MOR-NRI-Analgetikum vorgestellt – ein Ansatz der helfen kann, gewisse Schwierigkeiten besser zu meistern.*

auch bei Arthroseschmerzen belegt (1–3).

In zwei postoperativen Studien erhielten insgesamt 1504 Patienten für die ersten 72 Stunden nach einer Halluxoperation randomisiert alle 4 bis 6 Stunden entweder Tapentadol, Plazebo oder Oxycodon.

In der ersten Studie erzielten Tapentadol IR (50 und 75 mg) und Oxycodon IR (10 mg) basierend auf der Analyse des primären Endpunktes «Sum of Pain Intensity Difference» nach 48 Stunden (SPID48) eine vergleichbare Analgesie. Gegenüber Plazebo wurde eine signifikant überlegene Wirksamkeit gezeigt (alle $p < 0,001$).

Auch in der zweiten Studie war die Wirksamkeit von Tapentadol IR (50, 75 und 100 mg) und Oxycodon IR 15 mg vergleichbar und insgesamt signifikant besser als mit Plazebo (alle $p \leq 0,001$). Nebenwirkungen traten unter Tapentadol in allen Dosierungen signifikant weniger häufig auf als unter Oxycodon (70% unter

Tapentadol IR 50 mg, 75% unter Tapentadol IR 75 mg, 85% unter Tapentadol IR 100 mg, 87% unter Oxycodon IR 15 mg und 41% unter Plazebo) (1, 2).

674 Patienten mit Arthroseschmerzen in Knie oder Hüfte (Arthrose im Endstadium) erhielten im Rahmen einer weiteren Studie randomisiert Tapentadol (50 mg bzw. 75 mg, alle 4–6 Stunden bis maximal 450 mg/Tag), Oxycodon (10 mg, alle 4–6 Stunden bis maximal 60 mg/Tag) beziehungsweise Plazebo zugeteilt. Der primäre Endpunkt SPID nach 5 Tagen ergab eine vergleichbare Analgesie für Tapentadol und Oxycodon. Die Verträglichkeitsanalyse von 666 Studienteilnehmern zeigte, dass unter Tapentadol IR 50 mg Übelkeit und Erbrechen 5-mal weniger auftraten (OR: 0,21; 95%-KI: 0,13–0,34) als unter Oxycodon IR 10 mg (3). Ebenfalls eine bessere Verträglichkeit zeigte Tapentadol im Vergleich zu Oxycodon bei 849 Patienten mit Arthroseschmerzen oder mittelstarken bis starken

chronischen Rückenschmerzen über einen Zeitraum von 90 Tagen (4).

Auch neuropathische Schmerzen, wie die durch diabetische Polyneuropathie verursachten Schmerzsymptome, sprachen auf Tapentadol an. Schwartz et al. publizierten die Wirksamkeit und Verträglichkeit des ersten MOR-NRI-Analgetikums Tapentadol bei Schmerzpatienten mit diabetischer Polyneuropathie: 588 Betroffene, die vorgängig erfolglos mit anderen Schmerzmitteln behandelt worden waren und eine Schmerzstärke von mindestens 5 auf einer numerischen Schmerzskala von 0 bis 10 (NRS) angaben, erhielten zweimal täglich Tapentadol (100–250 mg). Nach 3 Wochen Tapentadolbehandlung wurden 395 Patienten, welche eine Schmerzerleichterung von mindestens 1 Punkt auf der Schmerzskala verzeichneten (sogenannte Responder), randomisiert und der Verum- oder Plazebogruppe zugeteilt. In der Tapentadolgruppe konnte nach

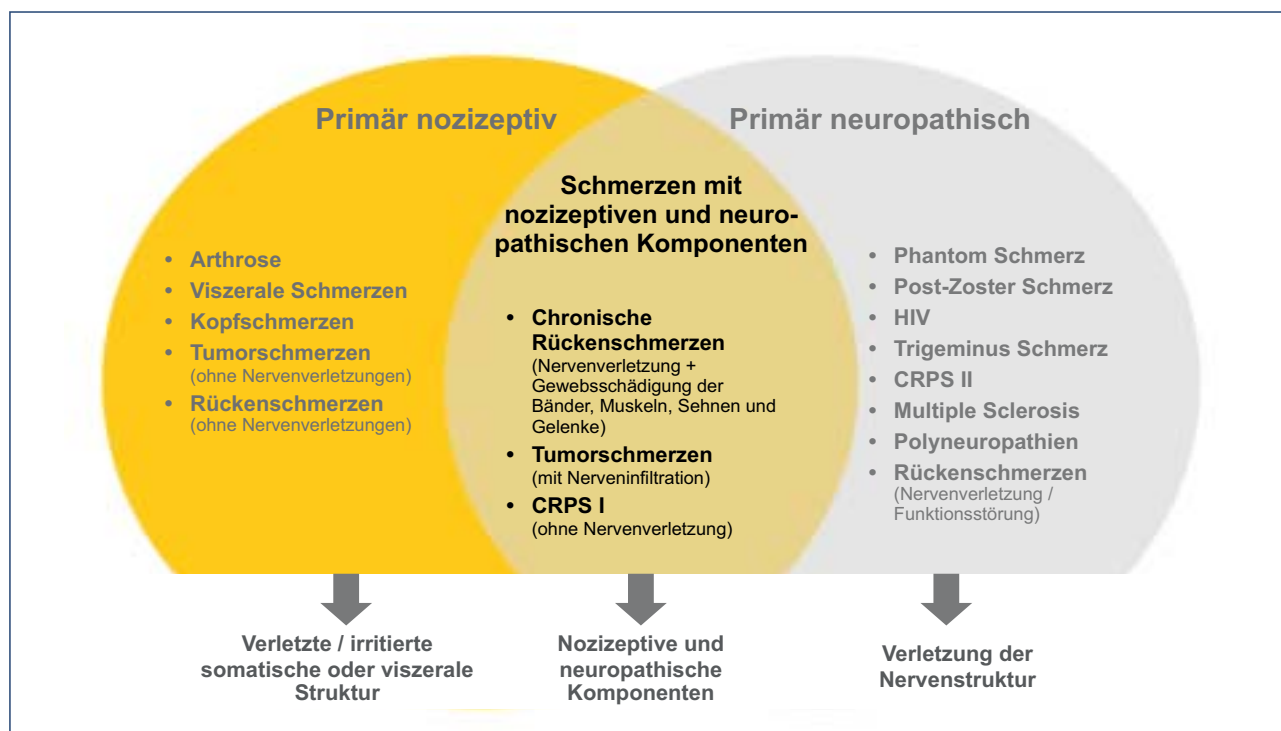


Abbildung: Nozizeptive, gemischte beziehungsweise neuropathische Schmerzen

einer 12-wöchigen Behandlungszeit eine signifikante Überlegenheit mit einer Schmerzreduktion von -1,3 (NRS, 95%-KI: -1,70 bis -0,92; $p < 0,001$) gegenüber Placebo nachgewiesen werden (5).

Chronische Rückenschmerzen – gemischter Schmerz

Rückenschmerzen machen den grössten Anteil chronischer nicht tumorbedingter Schmerzen aus und gehören zum Alltag der allgemeinpraktischen Praxis. Chronische Rückenschmerzen enthalten meist nozizeptive und neuropathische Schmerzkomponenten (8). Ihre Behandlung stellt daher eine grosse Herausforderung dar.

Wie bereits in vorherigen Beiträgen erwähnt, sollte die medikamentöse Schmerztherapie auf dem Schmerzentsstehungsmechanismus basieren (9). Eine fehlende Differenzierung und die allenfalls damit verbundene falsche oder ungenügende Medikation führt in vielen Fällen zu einer unbefriedigenden Schmerzlinderung. Meist werden in der Konsequenz die Medikamentendosis erhöht oder Kombinationen ver-

schiedener Analgetika und Koanalgetika eingesetzt, was eine Verschlechterung der Verträglichkeit mit sich bringen kann. Mangelnde Verträglichkeit und unbefriedigende Wirksamkeit sind eine grosse Belastung für den Patienten. Die Möglichkeit, neuropathische und nozizeptive Schmerzen mit einer Substanz behandeln zu können, eine Eigenschaft, die den MOR-NRI-Analgetika zugesprochen wird, ist gerade bei gemischten Schmerzen wie chronischen Rückenschmerzen eine Option, die Anlass zu Hoffnung gibt.

Die Wirksamkeit von Tapentadol bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen wurde in einer grossen plazebokontrollierten Phase-III-Studie mit insgesamt 981 Patienten untersucht. Die Patienten erhielten entweder Tapentadol 100 bis 250 mg (2 × täglich), 20 bis 50 mg Oxycodon (2 × täglich) oder Placebo für 15 Wochen (3 Wochen Titration; 12 Wochen Erhaltungsphase). Tapentadol erzielte, gemessen anhand einer 11-Punkte-NRS, in der 12. Woche gegenüber Placebo eine signifikant bessere

Analgesie (95%-KI: -0,8 [-1,22, -0,47]; $p < 0,001$). Auch die Resultate über die gesamte Erhaltungsphase (12 Wochen) bestätigten diese verbesserte Wirksamkeit (-0,7 [-1,06, -0,35]; $p < 0,001$). Unter Oxycodon konnte eine mit Tapentadol vergleichbare Analgesie beobachtet werden (-0,9 [-1,24, -0,49]; $p < 0,001$) und (-0,8 [-1,16, -0,46]; $p < 0,001$).

Indes wurde unter Tapentadol im Vergleich zu Oxycodon eine signifikant bessere Verträglichkeit bezüglich opioidtypischer Nebenwirkungen beobachtet: Gastrointestinale Nebenwirkungen wie Obstipation, Nausea und Erbrechen waren die häufigsten Beschwerden, über die Patienten berichteten (Placebo 26,3%; Tapentadol PR 43,7%; Oxycodon CR 61,9%). Des Weiteren betrug die Rate der Therapieabbrüche aufgrund medikamentenbedingter Nebenwirkungen unter Tapentadol 16,7% im Vergleich zu 31,7% unter Oxycodon, was die bereits aus anderen Studien bekannte tiefere Abbruchrate unter der Therapie mit dem neuen MOR-NRI-Analgetikum bestätigte (6).

Erste Langzeitdaten

Im Zusammenhang mit zentralwirksamen Analgetika werden häufig Bedenken wegen Toleranzentwicklung und Abhängigkeitspotenzial geäussert. Bezüglich Verträglichkeit und möglicher Toleranzentwicklung untersuchten Wild et al. bei Patienten mit Arthrose in Knie oder Hüften beziehungsweise bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen die Langzeitanwendung von Tapentadol über 1 Jahr im Vergleich zu Oxycodon. Therapiebezogene Nebenwirkungen traten bei 85,7 Prozent der Patienten unter Tapentadol und bei 90,6 Prozent unter Oxycodon auf. 22,1 Prozent der Patienten in der Tapentadolgruppe brachen die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab. Im Vergleich dazu führten Nebenwirkungen bei 36,8 Prozent der Patienten unter Oxycodon zu einem Therapieabbruch. Die Abbruchrate aufgrund gastrointestinaler Nebenwirkungen betrug 8,6 Prozent bei den Tapentadolpatienten im Vergleich zu 21,5 Prozent bei Patienten unter Oxycodonthherapie. Auch nach einem Jahr Behandlungszeit

Tapentadol im Überblick (nach [6, 10, 11])

- **Tapentadol ist der erster Vertreter der MOR-NRI-Analgetika**
- Die zwei Wirkmechanismen MOR und NRI führen zu einer starken Analgesie bei:
 - nozizeptiven Schmerzen
 - neuropathischen Schmerzen
- Zuverlässige Wirksamkeit nachgewiesen bei:
 - chronischen Rückenschmerzen
 - Arthrose
 - diabetischer Neuropathie
 - postoperativen Schmerzen (Hallux-valgus-Operation, Hysterektomie, Zahnextraktion)
- Pharmakologie und Metabolismus:
 - keine Vorstufe, aktives Molekül
 - keine aktiven Metaboliten
 - Metabolisierung in der Leber: 55% O-Glucuronidierung (UGT1A6, 1A9, 2B7), 15% Sulfatierung, 15% CYP450-Metabolismus
 - HWZ $4,3 \pm 0,8$ Stunden
 - > 95% innerhalb 24 Stunden renal ausgeschieden
 - max. Plasmaspiegel nach 1,5 Stunden (Filmtabletten), resp. 4 Stunden (Retardtabletten)

erzielte Tapentadol eine anhaltende mit Oxycodon vergleichbare Analgesie (Schmerzreduktion auf 11-Punkte-NRS von 7,6 [0,05] auf 4,4 [0,09] im Vergleich zu 7,6 [0,11] auf 4,5 [0,17]) (7).

Fazit für die Praxis

Die MOR-NRI-Analgetika versprechen ein hoffnungsvoller Therapieansatz für das Management von Schmerzpatienten in der klinischen Praxis zu sein. Aufgrund des zweifachen Wirkmechanismus, der sich in einem Molekül vereint, können sie als eine Art Passepartout, also als Schlüssel

zur Lösung verschiedener Probleme, sprich Schmerzarten, betrachtet werden. Die Therapiewahl gemäss Differenzierung zwischen nozizeptivem und neuropathischem Schmerz wird einfacher. Bei der Herausforderung «gemischter Schmerz» könnten die bisher üblichen Kombinationstherapien in vielen Fällen durch ein MOR-NRI-Analgetikum ersetzt werden. Eine einfachere Handhabung der Medikation, bessere Verträglichkeit und somit eine bessere Therapieadhärenz ist die Folge. Die Anwendung einer Monotherapie birgt

zudem weniger Interaktionsprobleme, und die Dosisfindung ist erleichtert.

Tapentadol als erster Vertreter der MOR-NRI-Analgetika hat in zahlreichen klinischen Studien seine Wirksamkeit bei nozizeptiven, neuropathischen und gemischten Schmerzen belegen können. Die gegenüber Oxycodon überlegene Verträglichkeit und die anhaltende mit Oxycodon vergleichbare analgetische Wirkung werden dieses Medikament wohl zu einer bedeutsamen Unterstützung bei den Schwierigkeiten des Schmerzmanagements und zu einem wichtigen Pfeiler der Schmerztherapie machen. ▶

*EFIC European Federation of the IASP (International Association for the Study of Pain) Chapters

** SGSS Schweizerische Gesellschaft zum Studium des Schmerzes

Referenzen:

1. Daniels S et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of the relative efficacy and tolerability of tapentadol IR and oxycodone IR for acute pain. *Curr Med Res Opin*, 2009. 25 (6): p. 1551–1561.
2. Daniels S et al. A randomized, double-blind, phase III study comparing multiple doses of tapentadol IR, oxycodone IR, and placebo for postoperative (bunionectomy) pain. *Curr Med Res Opin*, 2009. 25 (3): 765–776.
3. Hartrick C et al. Efficacy and tolerability of tapentadol immediate release and oxycodone HCl immediate release in patients awaiting primary joint replacement surgery for end-stage joint disease: a 10-day, phase III, rando-

mized, double-blind, active- and placebo-controlled study. *Clin Ther*, 2009. 31 (2): 260–271.

4. Hale M et al. Tolerability of tapentadol immediate release in patients with lower back pain or osteoarthritis of the hip or knee over 90 days: a randomized, double-blind study. *Curr Med Res Opin*, 2009. 25 (5): 1095–1104.

5. Schwartz S et al. Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin*, 2011. 27 (1): 151–162.

6. Buynak R et al. Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled Phase III study. *Expert Opin Pharmacother*, 2010. 11 (11): 1787–1804.

7. Wild JE et al. Long-term Safety and Tolerability of Tapentadol Extended Release for the Management of Chronic Low Back Pain or Osteoarthritis Pain. *Pain Pract*, 2010.

8. Freynhagen R et al. PainDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin*, 2006. 22 (10): 1911–1920.

9. Varrassi G et al. Pharmacological treatment of chronic pain – the need for CHANGE. *Curr Med Res Opin*, 2010. 26(5): 1231–1245.

10. Tzschenke TM et al. Tapentadol hydrochloride: a next-generation, centrally acting analgesic with two mechanisms of action in a single molecule. *Drugs Today (Barc)*, 2009. 45 (7): 483–496.

11. Kress HG. Tapentadol and its two mechanisms of action: is there a new pharmacological class of centrally-acting analgesics on the horizon? *Eur J Pain*, 2010. 14 (8): p. 781–783.

Hürdenlauf chronischer Schmerz – erste Hürde genommen

Frau Doktor Hoederath, welches sind die grössten Hürden in der Behandlung chronischer Rückenschmerzen?

Eine Besonderheit des chronischen Rückenschmerzes ist sicher, dass er meist sowohl nozizeptiver als auch neuropathischer Natur ist. Dies bedingt häufig eine Kombinationstherapie aus Analgetika und Antikonvulsiva oder Antidepressiva. Bei Letzteren sollte der Patient ausführlich darüber aufgeklärt werden, dass in erster Linie der Schmerz und nicht eine Depression oder Epilepsie behandelt wird.

Generell ist die Aufklärung des Patienten von grosser Wichtigkeit. Nur so stimmt die Therapieadhärenz, und die Medikamente

werden richtig und kontinuierlich eingenommen. Die grössten Hürden sind also, dass an chronischen Rückenschmerzen verschiedene Schmerzarten beteiligt sind und dass die Kommunikation mit dem Patienten vorsichtig, ernsthaft und ausführlich erfolgen muss.

In der täglichen Praxis ist die Differenzierung von nozizeptiven und neuropathischen Schmerzanteilen beim chronischen Rückenschmerz häufig schwierig.

Wie gehen Sie damit um?

Wir machen vor allem eine genaue Schmerzanamnese und nehmen uns dafür sehr viel Zeit. Wie ist der Schmerz? Wie ist der Schmerzcharakter? Wann tritt der Schmerz auf? Ist der Schlaf

durch den Schmerz gestört? Wie ist er in Ruhe? Wie bei körperlicher Aktivität? Hat er einen besonders brennenden Charakter? Diese Fragen ermöglichen es uns, eine gute Vorstellung des Schmerzes zu erhalten. Die ausführliche Anamnese dient auch schon der Therapie, weil der Patient sich sehr ernst genommen fühlt. Zudem setzen wir zur Erfassung der neuropathischen Schmerzkomponente den Fragebogen Pain-Detect ein.

Welche Erfahrungen haben Sie mit dem MOR-NRI-Analgetikum Tapentadol gemacht?

Ich war Prüffürstin einer in der Schweiz laufenden Studie und hatte mehrere Patienten eingeschlossen. Sowohl bezüglich Analgesie als auch bezüglich Verträglichkeit hatte ich einen guten Eindruck. Die Patienten litten viel weniger unter Obstipation sowie unter Übelkeit und Schwindel. Auch die weniger ausgeprägte Müdigkeit war ein wichtiges Kriterium.

Ich habe im Rahmen der Studie auch Patienten von 75 µg Fentanyl oder von Methadon auf Tapentadol umgestellt. Hier handelt es sich um hochpotente Analgetika. Auch in diesen Fällen konnte mit höheren Dosen Tapentadol eine gute Analgesie erreicht wer-

den. Wichtig ist hier, dass beim Umstellen von hohen Opioiddosen auf Tapentadol darauf geachtet wird, dass keine Entzugssymptome auftreten. In der Studie war die vorgegebene Tapentadol-Einsteigerdosis zu tief, sodass Entzugssymptome auftraten. Bei Tapentadol ist direkt auf die äquivalente Dosis umzustellen, ohne Dosisreduktion. Bei sehr hohen Dosierungen sollte man das Opioid eventuell ausschleichen.

Worin sehen Sie die Bedeutung dieser neuen Therapieoption?

Die grösste Bedeutung von Tapentadol ist, dass es zwei Wirkmechanismen hat und deshalb eben schon mit einer Tablette nozizeptive und neuropathische Schmerzen behandelt. Meiner Meinung nach ist es für den Patienten ein grosser Vorteil, dass er nur ein Medikament erhält. Des Weiteren liegt die Bedeutung der Substanz auch in der guten Verträglichkeit. Dies wird in einer geringeren Abbruchrate resultieren. Zudem entstehen keine aktiven Metaboliten. Schmerztherapeuten sind dankbar, eine neue Therapieoption zu haben.



Dr. med. Petra Hoederath ist Fachärztin für Neurochirurgie, seit 2002 am Kantonsspital St. Gallen tätig und Oberärztin in der Klinik für Neurochirurgie. Ihre Schwerpunkte sind Neuromodulation und Schmerzbehandlung. Im Rahmen ihrer schmerztherapeutischen Weiterbildung hat sie 2005 1½ Jahre im Zentrum für Schmerzmedizin (SPZ) in Nottwil gearbeitet, um die Zusatzbezeichnung «Spezielle Schmerztherapie» zu erhalten. Hier ist sie weiterhin als Konsiliarärztin für neurochirurgische Schmerztherapie tätig.

Im September 2011 öffnete das Schmerzzentrum des Kantonsspitals St. Gallen seine Türen. Dr. Hoederath ist Mitglied im Führungsteam des Schmerzzentrums.