

Tapentadol retard bei starken chronischen Schmerzen

Ergebnisse einer nicht-interventionellen Studie bei Allgemeinmedizinern und Internisten

Von A. Schwittay, C. Schumann, B. C. Litzenburger, K. Schwenke

Chronischer Schmerz ist ein bedeutendes Gesundheitsproblem in Europa. In einer europäischen Telefonumfrage gab jeder fünfte Erwachsene an, unter chronischen Schmerzen zu leiden. Davon bewerteten 34% der Befragten ihre Schmerzen als stark mit einer Schmerzintensität von 8–10 Punkten auf der numerischen 11-Punkte-Skala [1]. Die meisten Befragten litten unter Rückenschmerzen (47%) und Arthrose-schmerzen (42%). Für 31% der Betroffenen war der Schmerz so stark, dass er als unerträglich empfunden wurde. In Deutschland leiden ungefähr 17% aller Erwachsenen an chronischen Schmerzen [2]. Folglich werden alltägliche Aktivitäten sowie das Sozial- und Arbeitsleben ernsthaft beeinträchtigt. Insbesondere ist die Lebensqualität chronischer Schmerzpatienten häufig stärker eingeschränkt, als bei Patienten mit anderen chronischen Erkrankungen [3]. Zudem geht chronischer Schmerz mit einer hohen sozioökonomischen Belastung einher und verursacht hohe direkte und indirekte Kosten [2]. Chronischer Schmerz lässt sich als nozizeptiver Schmerz (nach Gewebeträu-

ZUSAMMENFASSUNG

Ziel der Studie: In dieser nicht-interventionellen Studie bei Allgemeinmedizinern und Internisten wurde die routinemäßige Anwendung von Tapentadol prolonged release (Palexia® retard) zur Behandlung starker chronischer Schmerzen im deutschen Praxisalltag untersucht.

Methodik: Die Datenerhebung erfolgte prospektiv über einen dreimonatigen Beobachtungszeitraum. Neben der analgetischen Vortherapie wurden während des Beobachtungszeitraums Begleittherapie, Tapentadoldosierungen, Schmerzintensität, Schlaf- und Lebensqualitätsparameter sowie die Verträglichkeit von Tapentadol PR erfasst. Für die Wirksamkeitsanalyse standen Daten von 3134 Patienten zur Verfügung; mit den Daten von 1331 Patienten mit WHO-III-Vormedikation wurde zudem eine Subgruppenanalyse durchgeführt.

Ergebnisse: Insgesamt 97,8% aller Patienten erhielten bereits vor Studienbeginn eine analgetische Dauertherapie, 42,5% davon starke Opioide. Die Umstellung auf Tapentadol PR führte zu einer Reduktion der mittleren Schmerzintensität um 3,9 Punkte von anfangs $7,0 \pm 1,5$ auf $3,1 \pm 1,8$ bei Beobachtungsende (NRS-11, 11-Punkte-Schmerzskala; deskriptiver p-Wert $\leq 0,001$); bei Beobachtungsende verzeichneten 72,1% eine klinisch relevante Schmerzlinderung von mindestens 50%. Insgesamt 89,4% der Patienten erreichten bei Be-

obachtungsende entweder die von ihnen bei Therapiebeginn festgelegte angestrebte Reduktion der Schmerzintensität und/oder ein weiteres vorab vereinbartes individuelles Behandlungsziel. Dies ging einher mit einer signifikanten Abnahme der schmerzbedingten Alltagsbeeinträchtigungen und einer Verbesserung der Lebensqualität (deskriptiver p-Wert $\leq 0,001$) bei insgesamt guter Verträglichkeit. Insbesondere wurde eine gute Wirksamkeit der Tapentadol-PR-Therapie bei unterschiedlichen Schmerzindikationen für Patienten dokumentiert, die bereits starke Opioide als Vortherapie erhalten hatten. Hierbei wurde eine klinisch relevante Schmerzreduktion von mindestens 50% bei 67,2% der Patienten erzielt.

Schlussfolgerungen: Mit Tapentadol PR steht eine echte Alternative zu klassischen Opioiden in der Behandlung von starken chronischen Schmerzen zur Verfügung. Insbesondere bei starken chronischen Schmerzen, die eine Dauermedikation erfordern, könnte eine Reduktion opioidtypischer Nebenwirkungen durch Therapie mit Tapentadol PR zu einer besseren Compliance der Patienten beitragen.

Schlüsselwörter: Starke chronische Schmerzen – Nicht-interventionelle Studie – Praxisalltag – Schmerzintensität – Schmerztherapie – Tapentadol PR

Eingereicht am 20.06.2012 – Revision akzeptiert am 06.08.2012

Dr. med. Andreas Schwittay, Claudia Schumann, Praxis für Hausärztliche Versorgung, spezielle Schmerztherapie & Palliativmedizin, Böhlen; Dr. rer. nat. Beate C. Litzenburger, Dr. rer. nat. Karla Schwenke, Medical Affairs, Wissensmanagement, Grüenthal GmbH, Aachen

Palexia® retard; Grüenthal GmbH, Aachen

Diese Studie wurde unterstützt von der Grüenthal GmbH, Aachen.

ma; intaktes peripheres und zentrales Schmerzsystem), neuropathischer Schmerz (geschädigtes peripheres und/ oder zentrales Schmerzsystem) oder gemischter Schmerz (nozizeptiver und neuropathischer Schmerz) charakterisieren. Zur pharmakologischen Therapie dieser Schmerztypen steht eine Vielzahl unterschiedlicher Medikationsklassen zur Verfügung, wobei der Behandlungs-

erfolg jedoch stark variiert: 13–51% der Patienten beklagen eine unzureichende Wirksamkeit der verordneten Analgetika [2].

Die Herausforderung in der Therapie starker chronischer Schmerzen, die nur mit opioidhaltigen Analgetika angemessen behandelt werden können, besteht darin, eine Balance zwischen effektiver Analgesie und guter Verträglichkeit zu

finden. Diese zufriedenstellende Balance ist häufig nicht gegeben, da gastrointestinale oder zentralnervöse Nebenwirkungen während der Opioidtherapie oft zu erhöhten Abbruchraten führen [4].

Tapentadol prolonged release (PR)

Das zentral wirksame Analgetikum Tapentadol PR (Palexia® retard) ist seit Oktober 2010 in Deutschland zur Behandlung starker chronischer Schmerzen verfügbar. Der pharmakokinetische Steckbrief von Tapentadol PR kann in der Summary of Product Characteristics nachgelesen werden [5]. Tapentadol PR vereint zwei Wirkmechanismen in einem Molekül:

- die selektive Bindung an μ -Opioid-Rezeptoren (MOR) und damit Hemmung der prä- und postsynaptischen Weiterleitung des Schmerzsignals
 - und die Hemmung der Noradrenalinwiederaufnahme (NRI), die zu einer Konzentrationserhöhung von Noradrenalin im synaptischen Spalt führt [6].
- Daher wird Tapentadol als erster Vertreter einer neuen Substanzklasse, MOR-NRI, vorgeschlagen [7].

Die Kombination dieser Wirkmechanismen führt synergistisch zur analgetischen Wirkung bei insbesondere reduzierter Inzidenz von opioidtypischen gastrointestinalen Nebenwirkungen [6]. Die Wirksamkeit und gute Verträglichkeit von Tapentadol PR bei der Behandlung von Patienten mit starken chronischen Schmerzen wurde im Rahmen eines umfangreichen klinischen Studienprogramms bei unterschiedlichen chronischen Schmerzzuständen nachgewiesen [8–14]; die Wirksamkeit der neuen Substanz war vergleichbar mit Oxycodon und Placebo signifikant überlegen.

Die hier vorgestellten Daten stammen aus der ersten nicht-interventionellen Beobachtungsstudie zur Wirksamkeit und Anwendungssicherheit von Tapentadol PR in der Behandlung von starken chronischen Schmerzen im Praxisalltag.

Tab. 1: Demografische Daten und Schmerzdiagnosen des Wirksamkeitskollektivs (n = 3134) und der Patienten mit unmittelbarer WHO-III-Vortherapie (n = 1331)

	Gesamtkollektiv (n = 3134)	WHO-III- Vortherapie (n = 1331)
Geschlecht		
• Männlich	1250 (39,9%)	506 (38,0%)
• Weiblich	1879 (60,0%)	824 (61,9%)
Alter (Jahre)	66,8 ± 13,6	68,1 ± 13,7
• Frauen	68,9 ± 13,7	70 ± 13,8
• Männer	63,8 ± 12,8	65 ± 12,8
Schmerzdauer		
• < 1 Monat	109 (3,5%)	14 (1,1%)
• 1–3 Monate	290 (9,3%)	73 (5,5%)
• > 3–6 Monate	369 (11,8%)	115 (8,6%)
• > 0,5–1 Jahr	417 (13,3%)	161 (12,1%)
• > 1–2 Jahre	453 (14,5%)	211 (15,9%)
• > 2 Jahre	1488 (47,5%)	755 (56,7%)
Schmerzdiagnose*		
• Rückenschmerzen	2582 (82,4%)	1111 (83,5%)
Hauptsächliche Ursachen		
– Bandscheibendegeneration	1537 (49,0%)	664 (49,9%)
– Spondylarthrose	1125 (35,9%)	499 (37,5%)
– Spinalstenose	782 (25,0%)	380 (28,6%)
– Osteoporose	692 (22,1%)	357 (26,8%)
• Weitere Schmerzursachen	1939 (61,9%)	855 (64,2%)
– Gonarthrose	784 (25,0%)	366 (27,5%)
– Coxarthrose	628 (20,0%)	295 (22,2%)
– Diabetische Polyneuropathie	302 (9,6%)	135 (10,1%)
– Tumor	269 (8,6%)	130 (9,8%)
– Schlaganfall oder Trauma	147 (4,7%)	68 (5,1%)
– Postherpetische Neuralgie (postzosterische Neuralgie)	111 (3,5%)	46 (3,5%)
– Andere Ursachen	456 (14,6%)	196 (14,7%)

Angaben sind Mittelwerte ± Standardabweichung oder Anteil Patienten (%). Prozentzahlen addieren sich aufgrund fehlender Angaben bzw. Mehrfachnennungen im Erhebungsbogen nicht auf 100%.
*Mehrfachnennungen möglich

METHODIK

Diese prospektive, nicht-interventionelle Studie wurde zwischen Oktober 2010 und Juni 2011 in Deutschland gemäß §4, Absatz 23, Satz 3 und §67, Absatz 6 des Arzneimittelgesetzes (AMG) der Bundesrepublik Deutschland durchgeführt. Gemäß den gesetzlichen Bestimmungen erfolgte eine Anzeige beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, bei der Kassenärztlichen Bundesvereinigung und den Spitzenverbänden der Krankenkassen. Insgesamt 3000 niedergelassenen Allgemeinärzten, Praktischen Ärzten und Internisten wurde unter Berücksichtigung einer ausgeglichenen geografischen Verteilung eine Teilnahme an der Studie angeboten.

Im Unterschied zu randomisierten klinischen Studien mit eng definierten Einschlusskriterien und Behandlungsprotokollen für ein bevorzugt homogenes Patientenkollektiv erlaubte dieses nicht-interventionelle Studiendesign einen Einblick in die routinemäßige Anwendung von Medikationen unter Praxisbedingungen bei einem heterogenen Patientenkollektiv, das der Versorgungsrealität eher entspricht. Alle Behandlungsentscheidungen lagen allein im Ermessen des Arztes. Patienten, für die Tapentadol PR indiziert war, konnten an der Studie teilnehmen und wurden über einen Zeitraum von ca. drei Monaten unter Berücksichtigung der individuellen Therapiedauer des Patienten beobachtet. Daten wurden im Konsultationsgespräch mit dem Patienten vom Arzt zu drei Erhebungszeitpunkten erhoben und in einem Beobachtungsbogen dokumentiert.

Dosierung

Tapentadol PR sollte gemäß der Fachinformation dosiert werden, angepasst und titriert an den individuellen Schweregrad der zu behandelnden Schmerzen und der Möglichkeit, den Patienten zu überwachen. Abhängig von der Vortherapie konnte mit 2×50 mg/Tag bis 2×250 mg/Tag begonnen werden, wo-

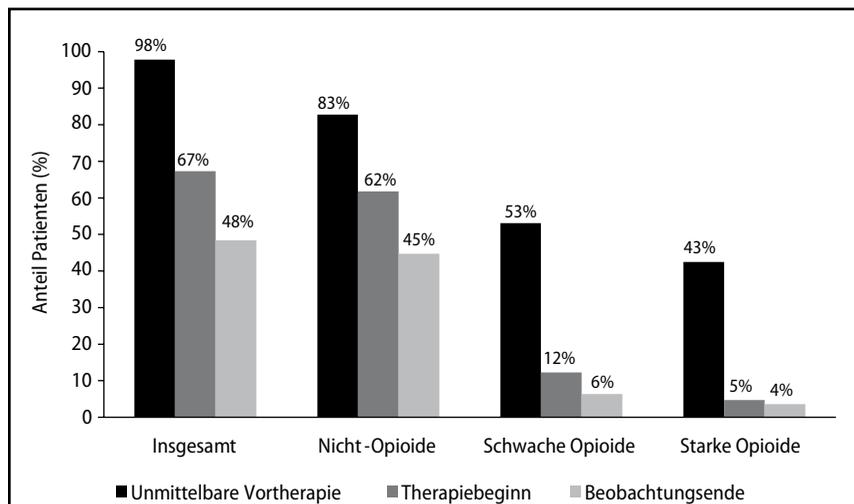


Abb. 1: Analgetische Dauertherapie unmittelbar vor Beginn der Behandlung mit Tapentadol PR und zusätzlich zu Tapentadol PR während der Beobachtung (n = 3134). Mehrfachnennungen waren möglich.

bei eine Dosisanpassung bei nicht ausreichender Analgesie innerhalb von drei Tagen empfohlen wurde [15].

Datenerhebung

- **Demografie, Begleiterkrankungen, Vortherapie.** Während der Aufnahmeuntersuchung wurden die Patienten nach demografischen Daten, bestehenden Begleiterkrankungen und zur analgetischen Vortherapie befragt; diese Angaben sowie die Schmerzdiagnose und der Grund für die Einstellung auf Tapentadol PR wurden vom Arzt im Beobachtungsbogen aufgenommen. Zu den drei Erhebungszeitpunkten – Aufnahmeuntersuchung, Therapieüberprüfung nach vier bis sechs Wochen und Beobachtungsende nach ca. drei Monaten – wurden Tapentadoldosierungen und analgetische sowie andere Begleitmedikationen vom Arzt dokumentiert.
- **Schmerzintensität, Alltagsbeeinträchtigungen.** Desweiteren wurden die Patienten zu den Erhebungszeitpunkten nach der durchschnittlichen Intensität ihrer Schmerzen in den letzten drei Tagen, dem tageszeitlichen Verlauf der Schmerzen über die letzten 24 Stunden sowie nach Beeinträchtigungen von Schlafqualität, Lebensqualität, sozialen Aktivitäten, Selbstständigkeit und Libi-

do in den letzten vier Wochen befragt. Zur Beschreibung ihrer Schmerzintensität und eventuellen Beeinträchtigungen stand den Patienten eine numerische 11-Punkte-Skala (NRS-Skala [16]) zur Verfügung, auf der sie die Intensität des Schmerzes zwischen 0 = kein Schmerz und 10 = maximal vorstellbarer Schmerz sowie die Stärke der Beeinträchtigung zwischen 0 = keine Beeinträchtigung und 10 = maximal vorstellbare Beeinträchtigung bewerten konnten. Diese Informationen wurden vom Arzt im Beobachtungsbogen dokumentiert.

- **Behandlungsziele.** Während der Aufnahmeuntersuchung (Therapiebeginn) vereinbarten Arzt und Patient gemeinsam Behandlungsziele, die über den Behandlungszeitraum erreicht werden sollten. Neben der angestrebten Reduktion der Schmerzintensität (NRS-Schmerzskala) wurde ein zusätzliches realistisch erreichbares individuelles Behandlungsziel ausgewählt, das aus den Bereichen Lebensqualität, körperliche Funktionsfähigkeit, psychisches Wohlbefinden, Selbstständigkeit, soziale Aktivitäten, Arbeitsfähigkeit o. ä. stammen konnte. Bei Beobachtungsende wurde dieses Therapieziel vom Patienten mit „viel besser als erwartet“, „besser als erwartet“, „wie erwartet“, „schlechter als

erwartet“ und „viel schlechter als erwartet“ bewertet [17].

• **Verträglichkeit.** Zur Beurteilung der Verträglichkeit von Tapentadol PR wurde das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs) vom Arzt über den gesamten Studienverlauf verfolgt (Abfrage bei den Visiten, spontane Meldungen durch die Patienten) und auf einem UAW-Dokumentationsbogen dokumentiert. Eine explizite Kausalitätsbewertung durch den Arzt wurde dabei nicht durchgeführt. Die Tatsache, dass der UAW-Dokumentationsbogen ausgefüllt wurde, implizierte, dass der Arzt von einem Kausalzusammenhang zwischen aufgetretener Symptomatik und Behandlung mit Tapentadol PR ausging, also eine UAW vermutete.

Statistische Methoden

Die von den Ärzten ausgefüllten Beobachtungsbögen wurden von der factum GmbH (Offenbach) mithilfe des Datenmanagement-Programms DMSys* (Version 5.1) bearbeitet (doppelte Dateneingabe) und alle Daten auf Vollständigkeit, Konsistenz und Plausibilität überprüft. Die Wirksamkeitsanalyse wurde von der factum GmbH mit dem Statistikprogramm SPSS (Version 15.0.0) durchgeführt. Für die Bewertungsskalen zur Erfassung der mittleren Schmerzintensität, Schlafqualität, Lebensqualität, sozialen Aktivitäten, Selbstständigkeit und Libido wurden mithilfe von Wilcoxon-Rang-Tests deskriptive p-Werte für die Veränderungen im Studienverlauf berechnet.

Die Sicherheits- und Verträglichkeitsanalyse wurde von der PHARMSOFT Dr. B. Rodust GmbH (Ascheberg) durchgeführt. UAWs wurden mit dem „Medical Dictionary for Regulatory Activities“ (MedDRA®, Version 14.0) kodiert. Für die Inzidenz der Nebenwirkungen wurde das 95%-Konfidenzintervall bestimmt.

Zusätzlich wurde eine Wirksamkeitsanalyse von allen Patienten, die starke Opioiden (WHO III) als unmittelbare analgetische Dauertherapie vor Tapentadol

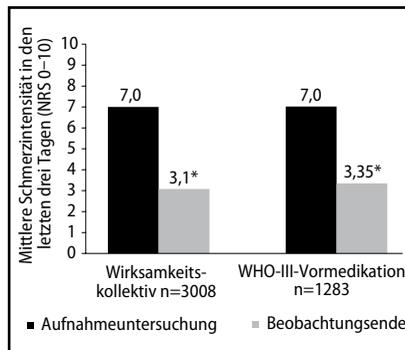


Abb. 2: Reduktion der mittleren Schmerzintensität (über die letzten drei Tage) im Rahmen der Tapentadol-PR-Therapie über den Beobachtungszeitraum im Gesamtwirksamkeitskollektiv sowie bei Patienten mit WHO-III-Vortherapie. Es wurden nur Daten von Patienten mit Angaben zu beiden Untersuchungszeitpunkten berücksichtigt. NRS = Numerische 11-Punkte-Skala; * $p \leq 0,001$ (deskriptiv) verglichen mit der Aufnahmeuntersuchung (Wilcoxon-Rang-Test).

PR erhalten hatten, vorgenommen. Die statistische Auswertung hierbei war rein deskriptiv.

ERGEBNISSE

Patientendemografie

Insgesamt 1432 ärztliche Zentren nahmen an der nicht-interventionellen Studie teil. 3222 Beobachtungsbögen von überwiegend Allgemeinmedizinern (75,0%) und Internisten (20,0%) gingen in die Safetyanalyse ein. In die Wirksamkeitsanalyse konnten die Daten von 3134 prospektiv dokumentierten Patienten einbezogen werden. Tabelle 1 fasst die demografischen Daten und Schmerzdiagnosen des Wirksamkeitskollektivs zusammen. Der Anteil der Frauen (60,0%) überwog im Vergleich zu den männlichen Patienten (39,9%). Das Durchschnittsalter der Frauen lag mit $68,9 \pm 13,7$ Jahren über dem der Männer mit $63,8 \pm 12,8$ Jahren. Bei 81,7% der Patienten bestanden Begleiterkrankungen; am häufigsten wurden kardiovaskuläre Erkrankungen (55,4%), Stoffwechselerkrankungen (33,6%) und psychische Erkrankungen (22,8%) genannt.

Schmerz: Diagnose, Typ und Dauer

Rückenschmerzen (82,4%) waren die häufigste Schmerzursache des Wirksamkeitskollektivs (Mehrfachnennung zulässig, Tab. 1); 70,0% dieser Patienten gaben eine radikuläre Schmerzausstrahlung an. Schmerzen anderer Ätiologien traten bei 61,9% aller Patienten auf, wobei Gonarthrose (25,0%), Coxarthrose (20,0%) sowie Neuropathien (diabetische Polyneuropathie und postherpetische Neuralgie [postzosterische Neuralgie]; 13,1%) die meist genannten Ursachen waren.

Insgesamt 84,3% der Patienten litten an gemischten Schmerzen, 5,6% an überwiegend nozizeptiven und 4,8% an überwiegend neuropathischen Schmerzen. Fast die Hälfte der Patienten (47,5%) hatten seit mehr als zwei Jahren Schmerzen.

Analgetische Vortherapie

Fast alle Patienten (97,8%) erhielten bereits vor Behandlungsbeginn mit Tapentadol PR eine analgetische Dauertherapie, die vorwiegend aus mehreren verschiedenen Analgetika bestand (Abb. 1). Nur 0,2% der Patienten nahmen bedarfsweise Schmerzmittel ein; 1,4% der Patienten waren zuvor nicht mit Analgetika therapiert worden.

Als unmittelbare Vortherapie erhielten 55,9% ($n = 1751$) WHO I/II und 42,5% ($n = 1331$) WHO III als stärkste analgetische Medikationen. Die häufigsten Verordnungen unter den starken Opioiden waren Oxycodon (41,8%, davon 22,0% Oxycodon/Naloxon bezogen auf die 1331 Patienten, die mit WHO III dauerhaft vortherapiert wurden), Fentanyl (31,4%), und Buprenorphin (14,4%). Bei den schwachen Opioiden waren es Tramadol (57,4% bezogen auf die 1665 Patienten, die mit schwachen Opioiden dauerhaft vortherapiert wurden) und Tilidin/Naloxon (46,6%). Außerdem erhielten 82,8% aller Patienten Nicht-Opioiden als analgetische Dauertherapie wie Antirheumatika (NSAID, 56,2% bezogen auf Patienten, die mit Nicht-Opioiden behandelt wurden) und Metamizol (49,5%). Die Einnahme von Anti-

depressiva (34,2% aller Patienten), Antiepileptika (18,5%), Laxativa (20,0%) und Antiemetika (12,8%) wurde ebenfalls dokumentiert. Ein Drittel aller Patienten (31,0%) erhielt, zumeist zusätzlich zur Dauertherapie, bei Bedarf Analgetika, vorwiegend Nicht-Opioide (75,1%).

Gründe für die Einstellung auf Tapentadol PR

Neben einer unzureichenden Analgesie der Vormedikation (91,1%) gehörte eine unzureichende Lebensqualität (70,3%) zu den häufigsten Gründen für eine Einstellung auf Tapentadol PR. Weiterhin wurden unzureichende allgemeine Verträglichkeit (31,9%), unzureichende Ausgewogenheit zwischen Wirksamkeit und Verträglichkeit (27,8%), mangelnde Compliance (9,2%), sowie Interaktionen mit Begleitmedikationen (5,9%) genannt.

Dosierung im Studienverlauf

Die Behandlung mit Tapentadol PR wurde bei mehr als zwei Drittel der Patienten (73,2%) mit 2×50 mg/Tag initiiert; 20,6% erhielten 2×100 mg/Tag und 6,1% mindestens 2×150 mg/Tag als Startdosis. Die mittlere tägliche Dosis betrug $131,6 \pm 62,7$ mg bei Therapiebeginn und lag am Ende der Titrationsphase bei $186,9 \pm 94$ mg. Bei 26,6% der Patienten erfolgte die Titration innerhalb von drei Tagen, bei 27,5% innerhalb von vier bis sieben Tagen; bei 23,9% erstreckte sich die Titrationphase auf ein bis zwei Wochen und bei 17,9% auf mehr als zwei Wochen (keine Angabe bei 4,1%). Zum Ende der Beobachtungsstudie wurde eine mittlere Tagesdosis von $203,7 \pm 102,4$ mg dokumentiert. Die Behandlungsdauer lag im Median bei 92 Tagen; bei 89,8% aller Patienten wurde die Therapie nach der Therapieüberprüfung nach vier bis sechs Wochen und bei 79,3% aller Patienten nach Beobachtungsende fortgesetzt.

Analgetische Zusatztherapie

Die analgetische Dauertherapie zusätzlich zu Tapentadol PR wurde im Beobachtungsverlauf reduziert: Bei Behandlungsbeginn waren es 67,3% aller

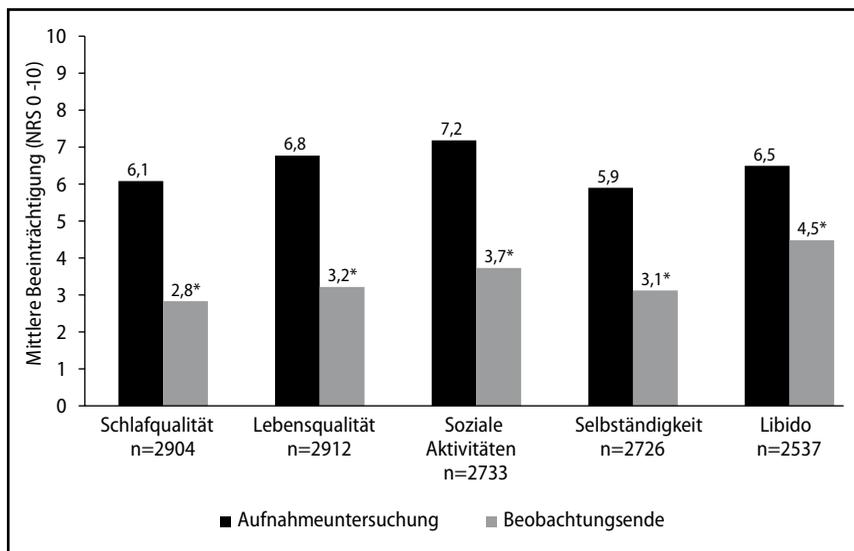


Abb. 3: Beeinträchtigung von Schlaf- und Lebensqualitätsparametern (in den letzten vier Wochen) über den Beobachtungszeitraum im Gesamtkollektiv. Es wurden nur Daten von Patienten mit Angaben zu beiden Untersuchungszeitpunkten berücksichtigt. NRS = Numerische 11-Punkte-Skala (von 0 = keine Beeinträchtigung bis 10 = maximal vorstellbare Beeinträchtigung); * $p \leq 0,001$ (deskriptiv) verglichen mit der Aufnahmeuntersuchung (Wilcoxon-Rang-Test).

Patienten (4,7% starke Opioide, 12,3% schwache Opioide, 61,8% Nicht-Opioide, Mehrfachnennungen möglich), bei Beobachtungsende 48,4% (3,6% starke Opioide, 6,4% schwache Opioide, 44,7% Nicht-Opioide; Abb. 1; Mehrfachnennungen möglich). Zum Beobachtungsende wurde für 34,8% der Patienten eine ausschließliche analgetische Dauerbehandlung mit Tapentadol PR dokumentiert; 10,7% erhielten Bedarfsmedikation zusätzlich zu Tapentadol PR (für 6,1% lagen keine Daten vor).

Die Dokumentation der Patienten, die zusätzlich eine analgetische Bedarfsmedikation oder Antidepressiva/Antiepileptika erhielten, zeigte eine tendenzielle Reduktion dieser Medikationen bei Beobachtungsende.

Analgesie

Durch die Behandlung mit Tapentadol PR reduzierte sich die Schmerzintensität der Patienten im Beobachtungszeitraum von $7,0 \pm 1,5$ bei der Aufnahmeuntersuchung um 3,9 Punkte auf $3,1 \pm 1,8$ (Abb. 2). Am Beobachtungsende wurde für 72,1% der Patienten (bezogen auf vorlie-

gende Daten für $n = 3008$) eine mindestens 50%ige Schmerzreduktion dokumentiert. Verbesserungen wurden auch im tageszeitlichen Verlauf der Schmerzen beobachtet. Bedeutend weniger Patienten litten unter Dauerschmerzen mit Schmerzattacken (43,7% vor Therapiebeginn, 10,9% bei Beobachtungsende). Ein Rückgang der Schmerzen konnte auch bei den Patienten mit Dauerschmerzen mit leichten Schwankungen (von 26,6% auf 25,9%) und mit Schmerzattacken und schmerzhaften Intervallen (von 7,7% auf 4,3%) erfasst werden.

Schlaf- und Lebensqualität

Die Lebensqualität und die sozialen Aktivitäten verbesserten sich um jeweils 3,5 Punkte auf $3,2 \pm 1,9$ und $3,7 \pm 2,5$, die Selbstständigkeit um 2,8 Punkte auf $3,1 \pm 2,4$ und die Libido um 2 Punkte auf $4,5 \pm 3,4$ (Abb. 3). Beeinträchtigungen der Schlafqualität wurden im Studienverlauf um 3,2 Punkte auf $2,8 \pm 1,9$ reduziert. Ebenfalls verringerte sich die Häufigkeit des nächtlichen Erwachens aufgrund von Schmerzen. Während die Mehrheit der Patienten (74,1%) bei Beobachtungs-

beginn mindestens zweimal pro Nacht aufwachen und nur 4,9% der Patienten durchschlafen, waren dies bei Beobachtungsende nur noch 17,6% und 23,5% hatten eine ungestörte Nachtruhe.

Erreichte angestrebte Behandlungsziele

Bei der Aufnahmeuntersuchung legten die Patienten ihre angestrebte Schmerzintensität im Mittel auf $2,8 \pm 1,3$ Punkte auf der 11-stufigen Schmerzskala fest. Bei Beobachtungsende betrug die mittlere Schmerzintensität $3,1 \pm 1,8$ und wich im Mittel damit nur um 0,3 Punkte vom angestrebten Behandlungsziel ab. Damit hatten mehr als die Hälfte aller Patienten (65,8% bezogen auf vorliegende Daten für $n = 3008$) die von ihnen bei Therapiebeginn festgelegte angestrebte Reduktion erreicht.

Die am häufigsten vereinbarten zusätzlichen individuellen Behandlungsziele stammten aus den Bereichen Lebensqualität (70,9% der Patienten), körperliche Funktionsfähigkeit (42,4%) und psychisches Wohlbefinden (30,6%). Bei Beobachtungsende hatten 89,7% aller Patienten ihr individuelles Behandlungsziel erreicht: 28,4% urteilten „wie erwartet“, 42,3% „besser als erwartet“ und 19,0% „viel besser als erwartet“ (bezogen auf vorliegende Daten für $n = 2960$).

Insgesamt 89,4% der Patienten (bezogen auf vorliegende Daten für $n = 3020$) erreichten bei Beobachtungsende entweder die von ihnen bei Therapiebeginn festgelegte angestrebte Reduktion der Schmerzintensität und/oder ein weiteres, vorab vereinbartes, individuelles Behandlungsziel.

Verträglichkeit

Bei 6,7% der 3222 Patienten des Safety-Kollektivs ($n = 217$; 95%-Konfidenzintervall = 5,58%–8,04%) wurden insgesamt 446 unerwünschte Arzneimittelwirkungen dokumentiert. Davon waren 378 (84,8%) für Tapentadol PR bekannt und 68 (15,2%) unbekannt. Die meisten dieser 446 UAWs waren nicht schwerwiegend (406; 91,0%). Vierzig (9,0%) waren

schwerwiegend, wobei es keine lebensbedrohlichen UAWs oder UAWs mit tödlichem Ausgang gab.

Am häufigsten (d. h., bei 10 oder mehr Patienten) beobachtet wurden Übelkeit (hiervon waren 81 Patienten betroffen; 2,5%) und Schwindel, welcher von 51 Patienten berichtet wurde (1,6%), gefolgt von Erbrechen (22 Patienten; 0,7%), Diarrhö (15 Patienten; 0,5%), Verstopfung (13 Patienten; 0,4%), Schlafstörungen (13 Patienten; 0,4%), Ruhelosigkeit (13 Patienten; 0,4%), Somnolenz (12 Patienten; 0,4%), Kopfschmerz (11 Patienten; 0,3%), Müdigkeit (11 Patienten; 0,3%) und Sehstörungen (10 Patienten; 0,3%).

Die Therapie mit Tapentadol PR wurde insgesamt gut vertragen. Die Erkenntnisse aus dieser nicht-interventionellen Studie führen hinsichtlich der Verträglichkeit zu keiner Veränderung des qualitativen oder quantitativen Risikoprofils von Tapentadol PR.

WHO-III-Subgruppe

Insgesamt 1331 Patienten mit WHO-III-Dauermedikation in unmittelbarer Vortherapie konnten in die Subgruppenanalyse aufgenommen werden. Die demografischen Angaben und Schmerzdiagnosen dieser Patienten waren mit den Angaben für das Gesamtkollektiv vergleichbar (Tab. 1). Das Durchschnittsalter war mit $70 \pm 13,8$ Jahren (Frauen) und $65 \pm 12,8$ Jahren (Männer) etwas höher und mehr Patienten hatten eine Schmerzdauer von mehr als zwei Jahren (56,7% vs. 47,5% beim Gesamtkollektiv).

Die am häufigsten aufgeführten Gründe für die Einstellung auf Tapentadol PR waren auch in diesem Patientenkollektiv eine unzureichende Analgesie der Vormedikation (88,1%) und eine unzureichende Lebensqualität (69,0%). Weiterhin wurden unzureichende allgemeine Verträglichkeit (37,1%), unzureichende Ausgewogenheit zwischen Wirksamkeit und Verträglichkeit (31,3%), mangelnde Compliance (9,6%) sowie Interaktionen mit Begleitmedikationen (6,6%) genannt.

Bei insgesamt 61,4% der Patienten wurde die Tapentadol PR Therapie mit 2×50 mg/

Tag initiiert; 28,6% erhielten 2×100 mg/Tag und 8,1% mindestens 2×150 mg/Tag als Startdosis. Die mittlere tägliche Dosis bei Therapiebeginn war mit $148,4 \pm 75,4$ mg höher als im Gesamtkollektiv ($131,6 \pm 62,7$ mg). Bei Beobachtungsende betrug sie $227,8 \pm 108,8$ mg. Die Mehrheit der Patienten (81,2%) setzte die Therapie nach Beobachtungsende fort.

Vergleichbar mit dem Gesamtkollektiv wurde die mittlere Schmerzintensität in der Gruppe der Patienten mit WHO-III-Vormedikation von $7,0 \pm 1,6$ vor Therapiebeginn um 3,7 Punkte auf $3,35 \pm 1,9$ reduziert (Abb. 2). Bei der Aufnahmeuntersuchung wurde die angestrebte Schmerzintensität auf $2,95 \pm 1,29$ festgelegt, nur 0,4 Punkte Abweichung von der tatsächlichen mittleren Schmerzintensität bei Beobachtungsende. Folglich hatten mehr als die Hälfte aller Patienten (63,5% bezogen auf vorliegende Daten für $n = 1282$) die von ihnen bei Therapiebeginn festgelegte angestrebte Reduktion erreicht. Weiterhin erreichten 67,2% der Patienten in diesem Kollektiv (bezogen auf vorliegende Daten für $n = 1283$) eine klinisch relevante Schmerzreduktion um mindestens 50%. Insgesamt 88,3% der Patienten (bezogen auf vorliegende Daten für $n = 1258$) erreichten ihr zusätzliches individuelles Behandlungsziel.

DISKUSSION

In der vorliegenden nicht-interventionellen Studie wurden erstmals die Wirksamkeit und Anwendungssicherheit von Tapentadol PR in der Behandlung von starken chronischen Schmerzen bei einem größeren Patientenkollektiv ($n = 3222$) im Praxisalltag dokumentiert. Die Mehrzahl der – oft multimorbiden – Patienten, die an der Studie teilnahmen, hatte seit mehr als sechs Monaten chronische Schmerzen, 47,5% seit mehr als zwei Jahren. Fast alle Patienten (98%) erhielten vor Behandlungsbeginn mit Tapentadol PR eine analgetische Dauertherapie und 42,5% wurden bereits mit starken Opioiden dauerhaft therapiert. Trotz dieser vorbestehenden Schmerztherapie wur-

den bei der Eingangsuntersuchung bei vielen Patienten starke Schmerzen und damit verbundene, vielfach erhebliche Beeinträchtigungen der Schlaf- und Lebensqualität dokumentiert. Hauptgründe für einen Therapiewechsel zu Tapentadol PR waren daher auch die unzureichende analgetische Wirksamkeit der bisherigen Therapie und die eingeschränkte Lebensqualität der Patienten.

Erfolgreiche Schmerzreduktion bei breitem Wirkspektrum

Die dreimonatige Therapie mit Tapentadol PR führte zu einer Reduktion der mittleren Schmerzintensität auf durchschnittlich 3,1 Punkte, im Mittel nur 0,3 Punkte über dem von den Patienten bei Therapiebeginn festgelegten Therapieziel von 2,8 Punkten. Damit erreichten mehr als die Hälfte der Patienten (65,8%) die von ihnen festgelegte angestrebte Schmerzreduktion. Zu berücksichtigen ist, dass die angestrebte Schmerzreduktion subjektiv und möglicherweise als Therapieziel zu ambitioniert vom Patienten

angestrebt wurde, da zudem zwei Drittel der Patienten (72,1%) eine klinisch relevante Schmerzlinderung um mindestens 50% hatten. Eine mittlere Schmerzintensität von ungefähr 3 Punkten wird heute als erstrebenswertes Therapieziel angesehen und geht im Allgemeinen mit Verbesserungen von schmerzbedingten Alltagsbeeinträchtigungen und einer Zunahme an Lebensqualität einher. Neben der verbesserten Analgesie konnte durch die Tapentadolbehandlung auch die zusätzliche analgetische Dauertherapie deutlich reduziert werden; 35% der Patienten konnten zu Beobachtungsende ganz darauf verzichten. Das Wirkspektrum von Tapentadol PR erfasste dabei sowohl die Behandlung von nozizeptiven Schmerzen (z. B. Patienten mit Gonarthrose- und Coxarthroseschmerzen), als auch von neuropathischen Schmerzen (z. B. Patienten mit schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie oder postherpetischer Neuralgie) oder von gemischten Schmerzen (Patienten mit Rückenschmerzen oder Tumorschmerzen).

Das Ausmaß der erzielten Schmerzlinderung sowie die breite Wirkung bei unterschiedlichen Schmerzindikationen/Schmerztypen im Praxisalltag steht im Einklang mit den Ergebnissen mehrerer randomisierter klinischer Studien [8–11] sowie einer randomisierten Langzeit-Safetystudie [12]. In diesen Studien war die Schmerzreduktion geringfügig niedriger als in der hier vorliegenden Beobachtungsstudie; es muss dabei jedoch das unterschiedliche Studiendesign berücksichtigt werden.

Der Therapieerfolg von Tapentadol PR spiegelt sich auch in der Verbesserung von schmerzbedingten Alltagsbeeinträchtigungen wie sozialen Aktivitäten, Selbständigkeit und Libido, sowie der Schlaf- und Lebensqualität wider. Die meisten Patienten (89,7%) erreichten zu Beobachtungsende ihr zusätzliches individuelles Behandlungsziel, das aus unterschiedlichen Befindlichkeitsbereichen gewählt werden konnte. Gerade die Reduzierung von Alltagsbeeinträchtigungen, verbunden mit einer Verbesse-

Tab. 2: Dosierungsempfehlungen für den Therapiestart zur Erreichung einer äquianalgetischen Dosierung bei Umstellung von anderen Opioiden auf Tapentadol PR. Die Startdosierung richtet sich nach den individuellen Patientenbedürfnissen; Umrechnungswerte basieren auf den üblichen Umrechnungsfaktoren zu Morphin bzw. auf den jeweiligen Fachinformationen (modifiziert nach [19])

Therapie	Erhaltungsdosis				
Nicht-Opioid	Unabhängig von der täglichen Dosis wird eine Anfangsdosis von 2 × 50 mg/Tag empfohlen.				
Tramadol, oral (mg/d)	< 400	≥ 400 bis < 600*	= 600*		
Tilidin, oral (mg/d)	< 400	≥ 400 bis < 600	= 600		
Oxycodon oder Oxycodon/ Naloxon, oral (mg/d)	< 40	≥ 40 bis < 60	≥ 60 bis < 80	≥ 80 bis < 100	Titrierung auf die Maximaldosis von 2 × 250 mg/d möglich
Morphin, oral (mg/d)	< 80	≥ 80 bis < 120	≥ 120 bis < 160	≥ 160 bis < 200	
Hydromorphon, oral, 2 × täglich (mg/d)	< 12	≥ 12 bis < 16	≥ 16 bis < 20	≥ 20 bis < 28	
Hydromorphon, oral, 1 × täglich (mg/d)	< 16	≥ 16 bis < 24	≥ 24 bis < 32	≥ 32 bis < 40	
Fentanyl**, transdermal (µg/h)	< 37,5	≥ 37,5 bis < 50	≥ 50 bis < 75	≥ 75 bis < 87***	
Buprenorphin**, transdermal (µg/h)	< 35	≥ 35 bis < 52,5	≥ 52,5 bis < 70	≥ 70 bis < 87,5***	
Tapentadol PR (mg/d) Anfangsdosis	2 × 50	2 × 100	2 × 150	2 × 200	2 × 250

*Eine Tagesdosis von mehr als 400 mg ist nur in besonderen Fällen angezeigt. **Bei Umstellung von einem Schmerzpflaster sollte die Therapie mit Tapentadol PR innerhalb des in der Fachinformation empfohlenen Zeitraums nach Entfernen des Pflasters beginnen. ***Kombination von unterschiedlichen Pflasterstärken

rung der Lebensqualität, ist den Patienten oft wichtiger als eine vollständige Linderung ihrer Schmerzen [3].

Therapieerfolg bei Patienten mit WHO-III-Vortherapie

Insgesamt 42,5% der Patienten benötigten vor ihrer Teilnahme an dieser nicht-interventionellen Studie eine Dauertherapie mit starken Opioiden zur Behandlung ihrer Schmerzen. Diese Patienten waren etwas älter als das Gesamtkollektiv, litten bereits länger an chronischen Schmerzen und hatten trotz WHO-III-Therapie eine mittlere Schmerzintensität von 7 Punkten. Die Einstellung auf Tapentadol PR führte bei den bereits mit starken Opioiden in Dauertherapie vorbehandelten Patienten zu einer wirksamen, mit dem Gesamtkollektiv vergleichbaren Schmerzreduktion.

Ähnliche Ergebnisse wie beim Gesamtkollektiv wurden auch für die Erreichung der bei der Eingangsuntersuchung festgelegten Behandlungsziele erreicht. Tapentadol PR stellte in der beobachteten Patientengruppe eine Alternative zur bisherigen Opioidtherapie dar. Die hier beobachtete starke Wirksamkeit und das gute Verträglichkeitsprofil von Tapentadol PR könnte sich zudem möglicherweise positiv auf die Therapietreue der Patienten auswirken. In dieser Studie setzte ein hoher Anteil der Patienten mit WHO-III-Vormedikation (81,2%) die Tapentadol-PR-Therapie auch nach Beobachtungsende fort.

Umstellungsverhalten

In der Therapie chronischer Schmerzen gilt die Opioidrotation als allgemein anerkannte Vorgehensweise bei Verträglichkeitsproblemen und/oder unzureichender Analgesie [18]. Die Umstellung auf Tapentadol PR erfolgte am häufigsten mit täglichen Anfangsdosierungen von 2×50 mg oder 2×100 mg. Bei einem Kollektiv, das zu 42,5% aus Patienten mit einer WHO-III-Vortherapie bestand, wurde insgesamt hinsichtlich der Initialdosierung von Tapentadol PR eher niedrig dosiert umgestellt. In der Fachinforma-

tion wird bei nicht ausreichender Analgesie eine Dosisanpassung innerhalb von drei Tagen empfohlen [15], um möglichst schnell die optimale Erhaltungsdosis zu erreichen. Dies erfolgte nur bei 27% der Patienten. Ein Hochtitrieren in dieser ersten nicht-interventionellen Studie erfolgte bei den meisten Patienten über einen längeren Zeitraum.

Die mittlere Tagesdosis betrug zum Beobachtungsende 204 ± 102 mg und entsprach weniger als der Hälfte der erlaubten Höchstdosis (500 mg/Tag). Bezugnehmend auf klinische Studien (313 ± 116 mg [9] und 299 ± 107 mg [8]) und der Langzeit-Safetystudie (381 ± 102 mg bei Patienten, die die Studie beendeten [12]), lag die mittlere Tagesdosis in der hier vorliegenden Beobachtungsstudie somit erheblich niedriger. Eine mögliche Ursache hierfür könnte die noch relativ geringe Erfahrung der teilnehmenden Ärzte mit der neu zugelassenen Medikation zum Zeitpunkt der Durchführung sein. Eine Dosisanpassung gemäß den heute zur Verfügung stehenden Umstellungsempfehlungen sowie eine Ausschöpfung des Dosispektrums könnten den Therapieerfolg möglicherweise noch weiter verbessern. Tabelle 2 zeigt die heutigen Umstellungsempfehlungen.

Limitationen der Studie

Bei der vorliegenden nicht-interventionellen Studie handelt es sich um eine breit angelegte, prospektive Anwendungsbeobachtung unter Alltagsbedingungen. Die dokumentierten Daten zur Anwendungssicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Tapentadol PR spiegeln dabei die klinische Routine im Praxisalltag wider und ergänzen damit die bisher vorliegenden Erkenntnisse aus klinischen Zulassungsstudien [8, 9, 11]. Im Gegensatz zu dem üblichen Vorgehen in klinischen Studien erfolgte in dieser nicht-interventionellen Studie die Behandlung einschließlich der Diagnose und Überwachung nicht nach einem vorab festgelegten Prüfplan, sondern gemäß der üblichen ärztlichen Behandlungspraxis. Während in klinischen Studien Pati-

entengruppen aufgrund der strikten Ein- und Ausschlusskriterien und der kontrollierten wissenschaftlichen Rahmenbedingungen genau definiert werden, wird in den nicht-interventionellen Studien ein breiteres Spektrum von behandelten Patienten erfasst. Die unterschiedlichen Studiendesigns einer nicht-interventionellen und einer klinischen Studie müssen demnach auch bei der Bewertung der Daten (z. B. Fehlen einer Kontrollgruppe und unterschiedliche Responderraten) berücksichtigt werden.

Es wird auch darauf hingewiesen, dass der Beobachtungszeitraum nur drei Monate betrug; es kann daher über eine längerfristige Wirksamkeit von Tapentadol PR bei diesem Patientenkollektiv keine Aussage getroffen werden. Die randomisierte Langzeit-Safetystudie von Wild und Kollegen [12] zeigte jedoch eine langfristig gute Schmerzreduktion bei Patienten mit Arthroschmerzen, die bis zu ein Jahr lang mit Tapentadol PR behandelt wurden.

Fazit für die Praxis

Die vorliegenden Ergebnisse aus dem Praxisalltag zeigen, dass mit Tapentadol PR eine echte Behandlungsalternative zu klassischen Opioiden in der Therapie von starken chronischen Schmerzen multipler Genese zur Verfügung steht. Eine Umstellung auf Tapentadol PR führte bei breitem Wirkspektrum zu einer wirksamen und verträglichen Schmerzreduktion verbunden mit einer Verbesserung von schmerzbedingten Alltagsbeeinträchtigungen und Lebensqualität.

Tapentadol prolonged release for severe chronic pain. Results of a non-interventional study involving general practitioners and internists

Study objective: This prospective, non-interventional study involving general practitioners and internists in Germany investigated the administration of tapentadol prolonged release (Palexia® retard) for the treatment of severe chronic pain in routine clinical practice over a 3-month observation period.

Methods: Collected data included tapentadol PR dosage, previous and concomitant analgesic treatment, pain intensity, sleep and quality of life parameters, and tolerability of tapentadol PR. Effectiveness was analyzed for 3134 patients; additionally, a subgroup analysis was performed in 1331 patients with WHO III pretreatment.

Results: A total of 97.8% of all patients received analgesic long-term pretreatment, 42.5% of those strong opioids. Switching to tapentadol PR resulted in a mean pain reduction of 3.9 points from 7.0 ± 1.5 at baseline to 3.1 ± 1.8 at end of observation (NRS-11, 11-point pain scale; descriptive p value ≤ 0.001); 72.1% of patients experienced a clinically relevant pain relief of $\geq 50\%$ at end of observation. A total of 89.4% of the patients attained either their intended pain reduction and/or an additional individual treatment goal at end of observation; both were established at start of tapentadol PR treatment. This was accompanied by a significant decrease in pain-related impairments of daily activities and an improvement in quality of life (descriptive p value ≤ 0.001) with an overall good tolerability of tapentadol PR. In particular, good effectiveness of tapentadol PR treatment was reported for various pain indications in patients who had already previously been treated with strong opioids. A clinically relevant pain reduction $\geq 50\%$ was achieved in 67.2% of these patients.

Conclusions: Tapentadol PR can be considered an alternative therapy to classical opioids for the treatment of severe chronic pain. Particularly for severe chronic pain requiring long-term medication, a reduction of common opioid side-effects with tapentadol PR therapy could contribute to better patient compliance.

Keywords: Severe chronic pain – Daily clinical practice – Non-interventional study – Pain intensity – Pain management – Tapentadol PR

LITERATUR

- Breivik H, Collett B, Ventafridda V, et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 10 (2006), 287–333.
- Wolff R, Clar C, Lerch C, Kleijnen J. Epidemiologie von nicht tumorbedingten chronischen Schmerzen in Deutschland. *Schmerz* 25 (2011), 26–44.
- Müller-Schwefe GHH, Überall MA. Schmerz und Lebensqualität. *Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement* 16 (2011), S20–S22.
- Kalso E, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain* 112 (2004), 372–380.
- Electronic Medicines Compendium. Pallexia SR 50 mg prolonged-release tablets. Summary of Product Characteristics. Einsehbar unter <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/24389/SPC/Pallexia+SR+50+mg+prolonged-release+tablets/>.
- Tzschentke TM, Christoph T, Schröder W, et al. Tapentadol: mit zwei Mechanismen in einem Molekül wirksam gegen nozizeptische und neuropathische Schmerzen. *Präklinischer Überblick. Schmerz* 25 (2011), 19–25.
- 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* 14 (2010), 781–783.
- Afilalo M, Etropolski MS, Kuperwasser B, et al. Efficacy and safety of tapentadol extended release compared with oxycodone controlled release for the management of moderate to severe chronic pain related to osteoarthritis of the knee. A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III study. *Clin Drug Investig* 30 (2010), 489–505.
- Buynak R, Shapiro D.Y., Okamoto A., 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* 11 (2010), 1787–1804.
- Lange B, Kuperwasser B, Okamoto A, et al. Efficacy and safety of tapentadol prolonged release for chronic osteoarthritis pain and low back pain. *Adv Ther* 27 (2010), 381–399.
- Schwartz S, Etropolski M, Shapiro DY, 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* 27 (2011), 151–162.
- Wild JE, Grond S, Kuperwasser B, et al. Long-term safety and tolerability of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain or osteoarthritis pain. *Pain Pract* 10 (2010), 416–427.
- Merker M, Dinges G, Koch T, Kranke P, Morin AM. Unerwünschte Nebenwirkungen von Tapentadol im Vergleich zu Oxycodon. Eine Metaanalyse randomisierter, kontrollierter Vergleichsstudien. *Schmerz* 26 (2012), 16–26.
- Steigerwald I, Müller M, Davies A, et al. Effectiveness and safety of tapentadol prolonged release for severe, chronic low back pain with or without a neuropathic pain component: results of an open-label, phase 3b study. *Curr Med Res Opin* 28 (2012), 911–936.
- Grünenthal GmbH. Fachinformation Pallexia® retard. Stand: August 2010.
- Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, et al. Consensus statement. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *J Pain* 9 (2008), 105–121.
- Kiresuk TJ, Sherman RE: Goal attainment scaling: a general method for evaluating comprehensive community mental health programs. *Community Ment Health J* 4 (1968), 443–453.
- Fine PG, Portenoy RK. Ad Hoc Expert Panel on Evidence Review and Guidelines for Opioid Rotation: Establishing "best practices" for opioid rotation: conclusions of an expert panel. *J Pain Symptom Manage* 38 (2009), 418–425.
- Freye E. Opiode in der Medizin. 8. Auflage. Springer, Berlin Heidelberg 2009, S. 144–145.

Diese Studie wurde von der Grünenthal GmbH, Aachen unterstützt. Die Autoren danken Elke Grosseindemann und Birgit Brett für die redaktionelle Bearbeitung des Manuskripts. Alle Kosten im Zusammenhang mit der Erstellung des vorliegenden Manuskripts wurden von der Grünenthal GmbH, Aachen übernommen.

Dr. Schwittay (Praxis für Hausärztliche Versorgung, spezielle Schmerztherapie & Palliativmedizin) ist als Berater für die Grünenthal GmbH, Aachen tätig. Dr. Schwittay war teilnehmender Arzt dieser Studie und erhielt eine Aufwandsentschädigung für die vollständige Dokumentation der Patienten. Frau Schumann ist eine Mitarbeiterin in der Praxis von Dr. Schwittay. Dr. Litzemberger (Medical Manager, Medical Affairs, Wissensmanagement, Grünenthal GmbH) und Dr. Schwenke (Leitung Medical Affairs, Wissensmanagement, Grünenthal GmbH) sind Mitarbeiterinnen der Grünenthal GmbH, Aachen.

Für die Verfasser:

Dr. Karla Schwenke
Grünenthal GmbH
Geschäftsbereich Deutschland
52099 Aachen
Tel: +49 241 569-1381
Fax: +49 241 569-2875
karla.schwenke@grunenthal.com