



# Arzneimittel im Blickpunkt 35

Stand: 13. September 2011

Eine Information der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns ▪ [Verordnungsberatung@kvb.de](mailto:Verordnungsberatung@kvb.de) ▪ [www.kvb.de/praxis/verordnungen](http://www.kvb.de/praxis/verordnungen)

## ■ Tapentadol (Palexia®) - Ein neues Analgetikum der Klasse „MOR-NRI“

### Zusammenfassung und Fazit

- Das zentral wirksame Analgetikum Tapentadol ist zur Behandlung von starken chronischen Schmerzen, die nur mit Opioidanalgetika angemessen behandelt werden können, zugelassen.
- Als erster Vertreter der „MOR-NRI“ verfügt Tapentadol, ähnlich wie Tramadol, über einen dualen Wirkmechanismus am  $\mu$ -Opioid-Rezeptor einerseits, andererseits über die Hemmung der Noradrenalin-Wiederaufnahme.
- Tapentadol fällt wie die anderen stark wirksamen Opioide unter das Betäubungsmittelgesetz.
- Eine Empfehlung für die Behandlung von Tumorschmerzen kann nicht gegeben werden, da hierzu keine Studienergebnisse vorliegen.
- Klinische Phase-III-Studien bei chronischen Schmerzpatienten (bedingt durch Osteoarthritis und Rückenschmerzen) zeigen einen vergleichbaren Wirksamkeits-Effekt wie Oxycodon, jedoch eine etwas bessere Verträglichkeit, die sich primär auf die gastrointestinalen UAWs<sup>1</sup> bezieht. Zu beachten ist dabei allerdings, dass das Studiendesign eine verhältnismäßig hohe Oxycodon- Dosierung und keine nach Leitlinien empfohlene Komedikation standardmäßig vorgesehen hatte.
- Direkte Vergleichsstudien (Head-to-head Trials) mit Morphin und Tramadol liegen derzeit nicht vor.
- Tapentadol bietet eine mögliche Alternative bei starken gastrointestinalen UAWs unter vergleichbarer Opioidtherapie; ein Vorteil liegt hierbei im dualen Wirkmechanismus.
- UAWs des Nervensystems, Infektionen oder Schlaflosigkeit sind bei Tapentadol häufiger aufgetreten (45% zu 40%; 29% zu 23% bzw. 6,7% zu 4,0%)
- Die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft stuft Tapentadol als Analogpräparat ein.

---

<sup>1</sup> Unerwünschte Arzneimittelwirkungen = Nebenwirkungen

## Zulassung und Pharmakodynamik

Das zentral wirksame Analgetikum Tapentadol ist in Deutschland zur Behandlung von starken chronischen Schmerzen, die nur mit Opioidanalgetika angemessen behandelt werden können, zugelassen. Die analgetische Wirkung beruht auf einem dualen, spinalen Wirkmechanismus. Tapentadol wirkt einerseits als Opioid am  $\mu$ -Rezeptor, indem die prä- und postsynaptische Weiterleitung von Schmerzimpulsen im ZNS gedämpft wird. Andererseits bewirkt die Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung (Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren) eine Erhöhung der Noradrenalin-Konzentration im synaptischen Spalt, wodurch die absteigenden Nervenbahnen aus dem ZNS in die Peripherie gehemmt und so die Ausbreitung von Schmerzimpulsen unterdrückt werden. Aus diesem Grund wird Tapentadol als erster Vertreter der „MOR-NRI“ bezeichnet. Der Wirkmechanismus ist ähnlich dem Tramadol, im Gegensatz zu Tramadol fällt Tapentadol unter das Betäubungsmittelgesetz. Die im Tierversuch ermittelte analgetische Potenz liegt bezogen auf Morphin als Referenz bei 0,33-0,5, im indirekten Vergleich zwischen Tramadol (0,1 – 0,166) und Morphin.

## Pharmakokinetik

Die Metabolisierung von Tapentadol erfolgt hauptsächlich über die Konjugation mit Glucuronsäure, welche über die Uridin-Diphosphat-Transferase (UGT) vermittelt wird. Nach oraler Anwendung werden ungefähr 70% der Dosis als konjugierte Form in den Urin ausgeschieden. Tapentadol und seine Metabolite werden fast ausschließlich (99 %) renal eliminiert.

## Nebenwirkungen

Wie auch unter anderen Opioiden treten unerwünschte Wirkungen wie Übelkeit, Verstopfung, Somnolenz, Kopfschmerzen, Schwindel sehr häufig auf. Häufig kann es zu Erbrechen, Mundtrockenheit, Angst, depressiver Verstimmung, Nervosität, Aufmerksamkeitsstörungen, Tremor, Dyspnoe oder Pruritus kommen. Nähere Informationen entnehmen Sie bitte der Fachinformation.

## Wechselwirkungen und Kontraindikationen

Wird Tapentadol gleichzeitig zu anderen Opioiden oder Benzodiazepinen gegeben, erhöht sich das Risiko der respiratorischen Depression. Zusammen mit anderen, auf das zentrale Nervensystem wirkenden Arzneimitteln (z. B. Benzodiazepine, Antipsychotika, H1-Antihistaminika, Opiode, Alkohol) kann die sedative Wirkung von Tapentadol verstärkt und die Aufmerksamkeitsfähigkeit vermindert werden, was ggf. eine Dosisanpassung erforderlich macht. Die gleichzeitige Einnahme von MAO-Hemmern sollte aufgrund additiver Effekte auf Noradrenalin Spiegel und der dadurch erhöhten kardiovaskulären Risiken wie z.B. hypertensiver

Krisen vermieden werden. In Einzelfällen wurde im zeitlichen Zusammenhang mit serotoninergen Arzneimitteln z. B. SSRI eine erhöhte Gefahr für ein Serotoninsyndrom gesehen. Da bei Patienten mit schwerwiegenden Nieren- oder Leberfunktionsstörung keine Untersuchungen gemacht wurden, kann die Anwendung bei diesen nicht empfohlen werden. Das Vorliegen einer leichten bis mäßigen Nierenfunktionsstörung sowie einer leichten Leberfunktionseinschränkung erfordern keine Dosisanpassung, bei einer mittelschweren Leberfunktionsstörung soll Tapentadol nur mit Vorsicht unter einer Nutzen-Risiko-Bewertung eingesetzt werden. Ebenso soll Tapentadol bei Patienten mit Anfallsleiden, Pankreas- und Gallenwegserkrankungen nur mit Vorsicht angewendet werden. Patienten mit respiratorisch eingeschränkter Funktion oder Patienten, die empfindlich auf  $\mu$ -Opioidrezeptor-Agonisten reagieren, sollten mit Tapentadol aufgrund einer erhöhten Gefahr der dosisabhängigen Atemdepression, vorsichtig therapiert werden.

In der Schwangerschaft darf Tapentadol nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden. Daten aus Untersuchungen im Tiermodell zeigten keine teratogene Wirkung, jedoch eine verzögerte Entwicklung. In der Stillzeit soll Tapentadol nicht eingesetzt werden.

Aufgrund des zentralnervösen Effekts kann sich die Einnahme von Tapentadol auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen auswirken. Die Beurteilung dieser obliegt dem behandelnden Arzt.

Tapentadol besitzt ein Abhängigkeits- und Missbrauchspotential. Soll die Therapie abgesetzt werden, ist eine schrittweise ausschleichende Dosisreduktion empfohlen, um Entzugssymptome zu vermeiden.

## Studienlage

Die Zulassung wurde durch ein sog. „Dezentrales Verfahren“ angestrebt und erhalten. Bei einem Dezentralen Verfahren wird ein Zulassungsantrag von der Behörde eines Mitgliedstaates (Referenzmitgliedstaat) geprüft und ein Beurteilungsbericht erstellt und anschließend in einem koordinierten Prozess von den anderen Staaten anerkannt.<sup>2</sup>

Zwei Phase-III-Zulassungsstudien zur Wirksamkeit über 12 Wochen sind bis heute vollständig veröffentlicht (Alfilalo et al., Buynak et al.). Beide Studien waren prospektiv, randomisiert, doppelblind, aktiv- und placebokontrolliert und multizentrisch angelegt.

---

<sup>2</sup> Zum Vergleich: Im zentralisierten Verfahren sind die wissenschaftliche Beurteilung und die Zulassungsentscheidung institutionell getrennt. Der Zulassungsantrag muss bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) eingereicht werden. Das Beurteilungsverfahren für den Zulassungsantrag wird von den wissenschaftlichen Ausschüssen – bei Humanarzneimitteln der Ausschuss für Humanarzneimittel – der Europäischen Arzneimittelagentur durchgeführt; in diese Ausschüsse werden von den Mitgliedsstaaten hochrangige Vertreter der nationalen Arzneimittelbehörden entsandt. Für bestimmte Arzneimittel wie Orphan Drugs oder Onkologische Wirkstoffe ist dieses Verfahren zwingend vorgeschrieben.

In die Studienpopulation dieser beiden Studien wurden Patienten mit chronischen (nicht-tumorbedingten) Schmerzen aufgrund einer Knie-Arthrose (Osteoarthritis) bzw. mit chronischen Rückenschmerzen (low back pain) eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden u. a. Patienten, die mit Kortikosteroiden, MAO-Hemmern, Trizyklika oder Antikonvulsiva therapiert wurden. Ko-Analgetika waren während der Studienphase nicht erlaubt. Komorbiditäten wie maligne Erkrankungen, TIA und Schlaganfall, Leber- und Nierenfunktionseinschränkung waren ebenfalls ein Ausschlussgrund. Primärer Endpunkt war die Schmerzreduktion, welche durch anerkannte Schmerzskalen ermittelt wurde. Insgesamt wurden letztendlich 981 (Bunyak et al.) und 1030 Patienten (Alfilalo et al.) in die Studien eingeschlossen. Als Gesamtergebnis zeigte sich eine mit *Oxycodon vergleichbare Schmerzreduktion*. Die opioid-induzierten Nebenwirkungen waren unter Tapentadol *signifikant* geringer als unter Oxycodon. Allerdings war das Studiendesign so angelegt, dass die Oxycodon Dosis mindestens 40mg täglich betrug. Laut Fachinformation sind diese 40mg Oxycodon bei Nicht-Tumorschmerzen im Allgemeinen ausreichend. Die Mindestdosierung lag bei 200mg Tapentadol (2x100mg) und 40mg (2x20mg) Oxycodon täglich. In beiden Studien lag die mediane Dosierung während der 12-wöchigen Erhaltungsphase (Total Daily Dose (TDD)) bei 400mg Tapentadol und 80mg Oxycodon. Diese doch hohe Oxycodon-Dosis kann dazu geführt haben, dass ein Teil der Studienteilnehmer quasi überdosiert war, und sich so die hohe Rate an UAWs erklären lässt. Zudem wurde die prophylaktische Komedikation opioid-induzierter Obstipation wie sie in den Leitlinien empfohlen wird, nicht systematisch durchgeführt. Insgesamt lagen die Abbruchraten in beiden Studien in der Oxycodon-Gruppe am höchsten. In der Bunyak-Studie haben 47,6% der Placebo-, 52,2% in der Tapentadol- und 40,5% in der Oxycodon-Gruppe die Studie gemäß Studienprotokoll beendet (in den Verum-Armen primär aufgrund von UAWs, im Placebo-Arm mangels Wirksamkeit). Bei Alfilalo et al. führten 61,4% aus dem Placebo-, 57,4% aus dem Tapentadol- und 35,4% aus dem Oxycodon-Arm die Studie bis zum Ende durch. Aus beiden Studien geht nicht klar hervor, wie viele der Patienten welche Begleitmedikation erhalten haben.

Eine Studie bei chronischen Schmerzen bedingt durch Osteoarthritis, in der die Wirkung sowohl von Tapentadol als auch Oxycodon nicht signifikant besser als Placebo hinsichtlich der Schmerzreduktion war, wurde bisher noch nicht vollständig publiziert (vgl. Congress Abstract Rauschkolb).

Eine Studie bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen zeigte eine signifikante Schmerzreduktion im Vergleich zu Placebo. Während der offenen dreiwöchigen Titrierungsphase wurden alle Patienten auf die optimale Tapentadol-Dosis eingestellt. Für die folgende 12-wöchige Erhaltungsphase wurden die Patienten in einen Tapentadol- und einen Placebo-Arm randomisiert. Ob hier von einer erfolgreichen Verblindung ausgegangen werden kann, darf gefragt werden. Von den 591 rekrutierten Patienten wurden schließlich 395 randomisiert

den beiden Studienarmen zugeordnet. Eine aktive Vergleichssubstanz wurde hier nicht untersucht (Schwartz et al).

Eine gepoolte Analyse dreier Phase-III-Studien bei chronischen Schmerzpatienten mit Kniearthrose und Rückenschmerzen (Buynak et al., Alfilalo et al. und ClinicalTrials.gov Identifiers NCT00486811, nicht veröffentlicht) zeigte für Tapentadol eine vergleichbare Effektivität zu Oxycodon beim primären Endpunkt der Wirksamkeit. Dabei wurde für Tapentadol das Erreichen von 50% der analgetischen Wirkung von Oxycodon als „nicht-unterlegen“ festgelegt (Lange et al.).

In einer offenen Sicherheitsstudie, die über einen Zeitraum bis zu einem Jahr gelaufen ist, kam es bei ähnlichem Studiendesign (Patienten, Studienmedikation,...) zu einer ähnlichen Wirksamkeit, aber besseren Verträglichkeit verglichen mit Oxycodon, jedoch mit den bekannten Einschränkungen der Aussagefähigkeit (Wild et al). Die gastrointestinalen UAWs Obstipation, Übelkeit bzw. Erbrechen lagen bei Tapentadol (N=894) niedriger (23%, 18%, 7%) als bei Oxycodon (N=223; 39%, 33%, 15%), ebenso wie Juckreiz (5,4% zu 10,3%). UAWs des Nervensystems, Infektionen oder Schlaflosigkeit sind bei Tapentadol höher (45% zu 40%; 29% zu 23% bzw. 6,7% zu 4,0%). Angaben zu Komedikation wie Antidepressiva, Analgetika, insbesondere aber der leitliniengemäße Einsatz von Laxantien wie z. B. Bisacodyl und Senna werden zwar erwähnt, jedoch bleibt offen, wie viele Patienten in welchem Studienarm eine solche erhalten haben, so dass auch hier keine klaren Schlüsse gezogen werden können.

Direkte Vergleichsstudien von Tapentadol mit Tramadol oder Morphin liegen derzeit noch nicht vor.

## Kostenvergleich

Fertigarzneimittel	Dosierung/ Tablette	Stück	Kosten / Packung (€)	Tagestherapiekosten bei Gesamtdosis/Tag (€)	
Oxygesic Retardtbl.	20mg	100 St.	279,22	40mg	5,58
				80mg	11,17
Oxycodon-HCl Retardtbl	20mg	100 St.	152,25 - 168,08	40mg	3,05 - 3,36
				80mg	6,09 - 6,72
Oxycodon-HCl Retardtbl.	40mg	100 St.	295,52 – 326,81	80mg	5,91- 6,54
Palexia Retardtbl.	100mg	100 St.	279,22	200mg	5,58
				400mg	11,17
Morphin Retardtbl.	100mg	100 St.	137,52 - 190,85	200mg	2,75 - 3,82

DDD nach der Amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2011 nach WIdO und DIMDI: Oxycodon: 75mg; Morphin 100mg; Preise nach Lauer mit Stand vom 15.08.2011

***Literaturverzeichnis:***

Arzneitelegramm 41: 103-104 (2010) download unter [www.arznei-telegramm.de](http://www.arznei-telegramm.de)

Alfilalo M 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: 489-505 (2010)

Buyak 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 activecontrolled Phase III study. Expert Opin Pharmacother 11:1787-804 (2010)

Fachinformation Palexia download unter [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)

Lange B et al: Efficacy and Safety of Tapentadol Prolonged Release for Chronic Osteoarthritis Pain and Low Back Pain. Adv Ther 27: 381-399 (2010)

Rauschkolb C et al: Eular Congress Abstract Efficacy of Tapentadol prolonged release for the management of chronic nociceptive and neuropathic pain in phase 3 studies.. Ann Rheum Dis 69: 288 (2010)

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. Current Medical Research & Opinion 27: 151–162 (2011)

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 10: 416-27 (2010)