

Oxycodon bei Patienten mit chronischen nichttumorbedingten Schmerzen

Eine schweizerische offene Phase-IV-Studie in der täglichen Praxis

ROBERT THEILER¹, STEFAN BERZ²,
ULRICH MARTIN³, DANIEL UEBELHART⁴

Oxycodon (Oxycontin® Tabletten-retard) ist ein Opioid-Derivat, das sich seit Jahrzehnten insbesondere bei Patienten mit Tumorschmerzen, aber auch bei verschiedenen nicht-tumorbedingten Schmerzen bewährt hat. In der Schweiz existieren zur Verwendung von Oxycodon nur wenige Daten. Das Ziel dieser offenen, nichtkontrollierten Phase-IV-Studie war es, die Wirkung von Oxycodon auf Schmerz und Lebensqualität von Patienten zu untersuchen, deren mässige bis starke chronische Schmerzen durch den Einsatz schwacher oder starker Opiode zuvor nur unzureichend gelindert werden konnten.

Einleitung

Zwischen 2 und 5 Prozent der Bevölkerung in entwickelten Ländern sind von chronischen Schmerzen und damit verbundenen Behinderungen betroffen. In zunehmendem Masse wird die wichtige Rolle der Opiode bei der Behandlung mässiger bis starker, chronischer Tumor- und nichttumorbedingter Schmerzen erkannt (1, 2, 3). Man unterscheidet Morphin-ähnliche Agonisten, partielle Agonisten oder kombinierte Agonisten/Antagonisten – in Abhängigkeit von der Aktivität des entsprechenden Wirkstoffs am Opioid-Rezeptor innerhalb des zentralen und des peripheren Nervensystems sowie ihrem pharmakologischen Effekt. Mit der Entwicklung neuer galenischer Zubereitungen, die eine langsame Freisetzung bei täglicher oder halbtäglicher oraler Einnahme

Zusammenfassung (1)

- In dieser offenen, prospektiven, multizentrischen klinischen Phase-IV-Studie wurden 74 männliche und weibliche ambulante Patienten, bei denen starke, chronische, nichttumorbedingte Schmerzen bereits mehr als 6 Monate bestanden (durchschnittlich mehr als 9 Jahre), mit dem halbsynthetischen Opioid-Derivat Oxycodon behandelt.
- Für die Studie wurden Patienten rekrutiert, bei denen die Schmerzlinderung durch schwache oder starke Opiode oder durch feste Kombinationen dieser Wirkstoffe mit Nicht-Opioid-Analgetika unzureichend war.
- Primärer Endpunkt waren die im Brief Pain Inventory (BPI) registrierten Veränderungen. Als sekundäre Endpunkte waren definiert: Veränderungen der Schmerzintensität, einschliesslich Durchbruchschmerzen, die Fähigkeit zur Verrichtung alltäglicher Aktivitäten, die Beurteilung der Lebensqualität, die allgemeine Verfassung und schliesslich die Wirksamkeit nach Einschätzung des Versuchsleiters und des Patienten.
- Von 74 möglichen Patienten erfüllten 70 die Aufnahmekriterien und wurden zur Studie zugelassen (ITT-Population). 20 (28,6%) Patienten brachen die Studie vorzeitig ab, davon 13 innerhalb von zwei Wochen nach Behandlungsbeginn, nachdem unerwünschte Wirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Kopfschmerzen auftraten. 50 Patienten beendeten die Studie. Die mittlere Studiendauer betrug 36,5 Tage (SD ± 15,0 Tage), und die mittlere Anfangsdosis lag bei 33,4 mg (SD ± 25,2 mg) Oxycodon pro Tag, die auf maximal 68, 5 mg (SD ± 40,9 mg) Oxycodon am Tag 14 gesteigert wurde. Zum Studienende (Tag 42) betrug die mittlere Dosis 61,1 mg (SD ± 41,0 mg).

ermöglichen, wurden Opiode immer populärer. Die Vorteile der oralen Verabreichung von Opioiden treten am deutlichsten in einem abgestuften, individuellen Behandlungsschema zutage, das folgende Aspekte berücksichtigt: geeignete und wiederholte Patientenbefragungen und Schmerzbeurteilungen, sorgfältige Dosisanpassungen, Einhaltung eines regelmässigen Dosierungsplans, Kontrolle von Durchbruch- und einschliessenden Schmerzen, aggressives Vorgehen gegen Opioid-assoziierte Nebenwirkungen, in erster Linie Erbrechen und Verstopfung (1, 4).

Oxycodon ist ein halbsynthetisches Opioid-Derivat aus dem Alkaloid Thebain und hat

einige physikochemische Charakteristika mit anderen Opioiden gemeinsam (5). Oxycodon wirkt als Opioid-Agonist, ähnlich wie Morphin und andere Opioid-Analgetika, hauptsächlich auf die Opioid-Rezeptoren, zum Beispiel im Zentralnervensystem und in der glatten Muskulatur (5). Die pharmakologische Wirkung von Oxycodon umfasst Analgesie als therapeutische Hauptwirkung, zudem Sedierung, Miosis, Übelkeit, Erbrechen, Pruritus, verminderte gastrointestinale Motilität und Veränderungen des endokrinen Systems sowie des autonomen Nervensystems (5). Das grösste Risiko bei der Anwendung von Opioiden, einschliesslich Oxycodon, besteht im Auftreten

Oxycodon bei Patienten mit chronischen nichttumorbedingten Schmerzen

Zusammenfassung (2)

- Die Ergebnisse der Studie zeigen den Nutzen der Anwendung von Oxycodon. Innerhalb von 6 Wochen verbesserte sich die im BPI erfasste Schmerzintensität ebenso signifikant wie die alltäglichen Aktivitäten sowie die Lebensqualität. Unter der Behandlung mit Oxycodon hatten die Patienten mehr Interesse am täglichen Leben und konnten besser an körperlichen Alltagsaktivitäten teilnehmen. Andererseits war die Abnahme der Schmerzintensität nicht statistisch signifikant, obwohl die Anzahl der Patienten mit starken oder unerträglichen Schmerzen von 61 (87,1%) Patienten zu Behandlungsbeginn auf 31 (44,9%) Patienten am Ende der Behandlung halbiert wurde.
- Die Anwendung von Oxycodon war in dieser Studie im Allgemeinen sicher, das Medikament wurde insgesamt gut vertragen. 46 Patienten berichteten über eine oder mehrere unerwünschte Wirkungen, wobei Opioid-typische Reaktionen wie Übelkeit, Verstopfung, Müdigkeit, Erbrechen und Schwindel am häufigsten waren. Andere unerwünschte Wirkungen betrafen Einzelfälle. Bei drei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen gab es keine eindeutige Beziehung zur Oxycodon-Medikation.
- Die Ergebnisse sprechen dafür, dass es möglich ist, das Schmerzmanagement durch Ärzte, die Opioide in der täglichen Praxis verwenden, zu optimieren. Dies kann durch umfassende Information der Ärzte und Patienten über unerwünschte Wirkungen, die durch die frühzeitige, individuelle Behandlung mit Laxativa und Antiemetika vermeidbar sind, erreicht werden. Damit liesse sich die ungenügende Compliance während der ersten Wochen der Opioid-Behandlung verbessern.

einer Atemdepression. Wie bei allen reinen Opioid-Agonisten gibt es keinen Ceiling-Effekt bezüglich der analgetischen Wirkung, wie man ihn von partiellen Agonisten kennt. Zusätzlich beobachtet man nach der Verabreichung von Opioid-Agonisten Anxiolyse und das Gefühl von Entspannung. Unter Oxycodon wurde eine geringere Histaminausschüttung beobachtet als unter Morphin (5), wobei das Abhängigkeitspotenzial mit dem von Morphin vergleichbar ist (6). Der genaue Mechanismus der analgetischen Wirkung von Oxycodon ist nicht restlos aufgeklärt. Es konnten jedoch spezifische ZNS-Opioid-Rezeptoren im Gehirn und Rückenmark identifiziert werden, die an der Ausprägung der analgetischen Effekte von Oxycodon beteiligt sind (5). Die Wirksamkeit von Opioiden bei der Behandlung von mässigen bis starken Tumorschmerzen und – in geringerem Ausmass – bei nichttumorbedingten Schmerzen wird gegenwärtig allgemein anerkannt. Oxycodon ist bereits seit mehr als 80 Jahren im klinischen Einsatz (7), und

die verfügbaren klinischen Daten belegen nicht nur seine Wirksamkeit bei der Behandlung von Tumorschmerzen, sondern auch den Nutzen bei prä- und postoperativen Patienten, bei Verbrennungspatienten und möglicherweise auch bei Patienten, die an Arthrose- und Rückenschmerzen leiden (8–15).

In der Schweiz existieren zur Verwendung von Oxycodon bei Patienten mit chronischen Tumorschmerzen und nichttumorbedingten Schmerzen nur wenige Daten. Das Ziel dieser offenen, nichtkontrollierten Studie war es, die Wirkung von Oxycodon auf Schmerz und Lebensqualität von Patienten zu untersuchen, deren mässige bis starke chronische Schmerzen durch den Einsatz schwacher oder starker Opioide nur unzureichend gelindert werden konnten. Die Verabreichung von Oxycodon in dieser Studie erfolgte entsprechend den Angaben der schweizerischen Fachinformation. Die Studie wurde von der Ethikkommission verabschiedet und von Swissmedic notifiziert.

Patientenauswahl und Methodik

Patienten

Insgesamt wurden 74 männliche und weibliche ambulante Patienten mit chronischen, nichttumorbedingten, mässigen bis starken Schmerzen (Schmerzen gleich bleibender Intensität über eine Dauer von mehr als 3 Monaten) gescreent. In die Studie wurden nur Patienten ≥ 18 Jahre und ≤ 75 Jahre aufgenommen, die an chronischen Schmerzen aufgrund verschiedener Erkrankungen litten (z.B. Phantomschmerz, Arthrose, Rückenschmerzen).

Patienten, die eines oder mehrere der folgenden Ausschlusskriterien aufwiesen, wurden nicht in die Studie aufgenommen: akute Schmerzsymptomatik (z.B. Kopfschmerzen, akuter lumbaler Radikulärschmerz), ausreichendes Ansprechen auf andere Analgetika, Überempfindlichkeit gegenüber einem der Inhaltsstoffe der Studien- beziehungsweise der Notfallmedikation, akute Lebererkrankung, akutes Abdomen, verzögerte Magenentleerung, Hirntrauma, Atemdepression, akutes oder schweres (chronisches) Bronchialasthma, Hyperkarbie und Verdacht auf paralytischen Ileus. Auch Patienten, die innerhalb der letzten 14 Tage mit Monoaminoxidase(MAO)-Hemmern behandelt wurden, schwangere oder stillende Frauen, Patienten mit bekanntem Drogen- oder Alkoholabusus sowie Patienten, bei denen keine Compliance erwartet wurde oder die vermutlich nicht in der Lage gewesen wären, Umfang und Ziel der Studie zu erfassen, wurden nicht in den Versuch aufgenommen.

Studiendesign

Es handelte sich um eine offene, nichtkontrollierte, multizentrische, einarmige Phase-IV-Studie mit Patienten, bei denen die Schmerzlinderung durch schwache oder starke Opioide nur unzureichend ausfiel. Codein, Dextropropoxyphen, Tramadol und Dihydrocodein oder feste Kombinationen dieser Wirkstoffe mit einem Nicht-Opioid, wie etwa Paracetamol, wurden als schwache Opioide definiert. Zu den starken Opioiden zählten Fentanyl, Buprenorphin sowie Morphin.

Oxycodon bei Patienten mit chronischen nichttumorbedingten Schmerzen

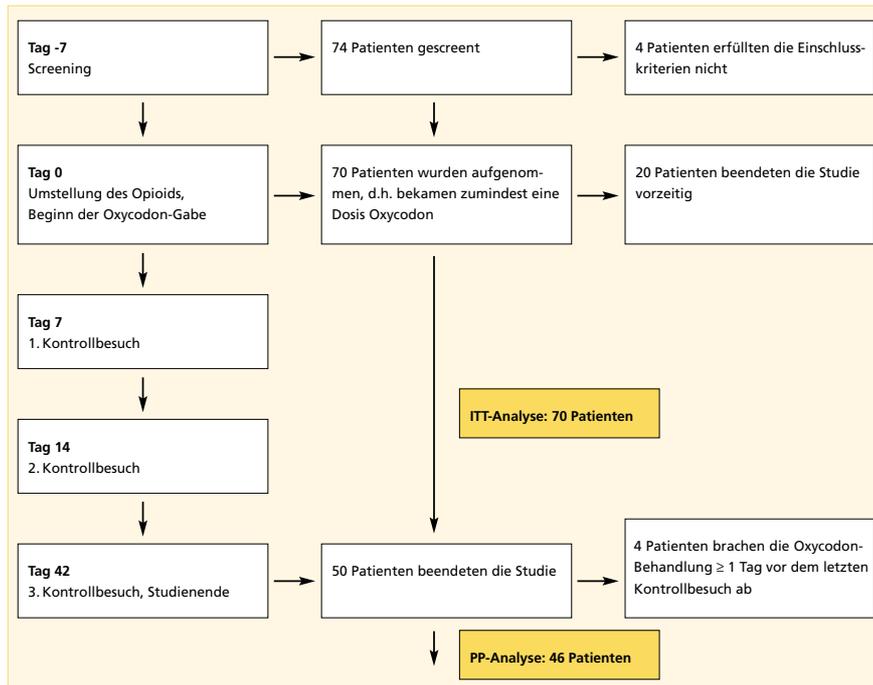


Abbildung 1: Studiendesign und Patientenverteilung im Verlauf der Studie

Nach dem Screening am Tag -7 wurde die aktuelle Schmerztherapie der Patienten bis zum Tag 0 zunächst unverändert belassen. Lediglich kleinere Veränderungen wurden vorgenommen, falls der Versuchsleiter dies für angemessen hielt. Am Tag 0 wurde Oxycodon verschrieben und die Behandlung mit den bestehenden Analgetika abgesetzt. Bei Patienten, die vorher ein schwaches Opioid eingenommen hatten, betrug die Anfangsdosis 20 mg Oxycodon pro Tag (10 mg Oxycodon alle 12 Stunden). Falls die Patienten von einem starken Opioid wechselten, wurde die tägliche Anfangsdosierung von Oxycodon auf der Basis der täglichen Dosis dieses Opioids berechnet. Die Dosierung von Oxycodon wurde individuell alle zwei Tage angepasst, mit Maximaldosen bis zu 160 mg/Tag (Abbildung 1). Falls erforderlich, wurde eine zusätzliche Behandlung mit NSAR (nichtsteroidale Antirheumatika) gestattet. Bei Durchbruchschmerzen wurden schnell wirkende Morphin-Tabletten und Paracetamol 500 mg als Notfallmedikation eingesetzt. Ein detailliertes Dosierungsschema für beide Wirkstoffe war im Studienprotokoll be-

schrieben. Falls es der Prüfarzt für erforderlich hielt, konnten je nach Bedürfnis des Patienten während des gesamten Studienverlaufs zusätzlich zur Oxycodon-Gabe psychotrope Medikamente verschrieben werden, die mit der Schmerzwahrnehmung interagieren.

Eine vorangegangene oder begleitende Behandlung hatte keine studienspezifischen Restriktionen zur Folge. Allerdings war die gleichzeitige Verabreichung anderer Opiode als Oxycodon und Morphin gemäss Studienprotokoll nicht erlaubt. Die prophylaktische Behandlung mit Laxativa wurde von Beginn an empfohlen; Antiemetika wurden im Bedarfsfall verschrieben.

Variable

Am Tag 0 (erste Verabreichung von Oxycodon) und am Tag 42 (Studienende) mussten die Patienten einen ersten Fragebogen in Form eines modifizierten Brief Pain Inventory (BPI) ausfüllen. Falls nötig, waren der Prüfarzt und/oder sein Team dabei behilflich. Das BPI war auf Deutsch, Französisch und Italienisch vorhanden. Die ersten drei Fragen des BPI betrafen die Schmerzintensität während der letzten

24 Stunden, das heisst die Intensität des stärksten und des schwächsten Schmerzes, sowie die mittlere Schmerzintensität während der letzten 24 Stunden. Die vierte Frage bezog sich auf die Schmerzintensität zum gegenwärtigen Zeitpunkt. In den folgenden sieben Fragen wurde auf den Einfluss des Schmerzes auf die täglichen Aktivitäten und die Lebensqualität innerhalb der letzten 24 Stunden eingegangen, also auf die allgemeine Aktivität, die Stimmung, die Gefähigkeit, die normale Arbeit (am Arbeitsplatz und zu Hause), auf die sozialen Beziehungen, den Schlaf und die Lebensfreude. Alle elf Fragen des BPI konnten anhand einer 10-Punkte-Skala beantwortet werden: 0 = «keine Schmerzen» beziehungsweise «kein Einfluss»; 10 = «schlimmste Schmerzen, die man sich vorstellen kann» beziehungsweise «vollständige Beeinflussung». Ein zweiter Fragebogen am Tag 0 und am Tag 42 diente zur Beurteilung der Lebensqualität innerhalb der letzten 24 Stunden und der Fähigkeit der Patienten, mit alltäglichen körperlichen Aktivitäten zurechtzukommen. Die Patienten wurden dazu vom Prüfarzt direkt befragt. Mit acht Fragen sollten die folgenden Fähigkeiten eingeschätzt werden: Anziehen, Aufstehen/Zubettgehen, Führen einer vollen Tasse/eines Glases zum Mund, Gehen auf ebenem Untergrund, Waschen/Abtrocknen des ganzen Körpers, Bücken/Aufheben von Kleidungsstücken vom Boden, Aufdrehen/Zudrehen normaler Wasserhähne, Einsteigen in ein/Aussteigen aus einem Auto. Die Beantwortung erfolgte gemäss einer 4-Punkte-Likert-Skala, die von «ohne jede Schwierigkeit» bis «unmöglich» reichte. Die Antwortmöglichkeiten auf die anschließende Frage nach der allgemeinen Leistungsfähigkeit bewegten sich ebenfalls auf einer 4-Punkte-Likert-Skala zwischen «Er/Sie kann alles tun, was er/sie möchte» und «Er/Sie kann kaum etwas von dem tun, was er/sie möchte». Für die letzte Frage («Wie zufrieden ist der Patient mit seiner medizinischen Situation?») waren entsprechend Antworten von «sehr zufrieden» bis «sehr unzufrieden» möglich. Bei jedem Besuch beurteilten die Patienten ihren Allgemeinzustand (4-Punkte-

Oxycodon bei Patienten mit chronischen nichttumorbedingten Schmerzen

Skala von «sehr gut» bis «schlecht»), die Schmerzintensität während der letzten Wochen (5-Punkte-Skala von «schmerzfrei» bis «extreme Schmerzen») und die Häufigkeit der Schmerzen («anfallsartige Schmerzen», «Dauerschmerz» sowie «Dauerschmerz und anfallsartige Schmerzen»). Vom Tag 0 an beurteilten sowohl der Patient als auch der Prüfarzt die allgemeine Wirksamkeit der analgetischen Behandlung (4-Punkte Skala von «sehr gut» bis «schlecht»).

Während des gesamten Studienverlaufs wurde ein Medikationsprotokoll geführt, in das bei jedem Besuch die eingenommene Medikation, also Oxycodon, Notfallmedikation, Laxativa, Antiemetika und Begleitbehandlungen, eingetragen wurde. Ausserdem wurden an den Tagen -7, 0 und 42 folgende Vitalparameter untersucht: Körpergewicht, Körpertemperatur, Herzfrequenz, systolischer und diastolischer Blutdruck.

Primärer Endpunkt

Die im Brief Pain Inventory (BPI) vom Tag 0 bis zum Tag 42 (oder dem Tag, der auf eine vorzeitige Beendigung der Studie folgte) registrierte Veränderung wurde als primärer Wirksamkeitsparameter festgelegt.

Sekundäre Endpunkte

Die sekundären Endpunkte waren: Veränderungen der Schmerzintensität, einschliesslich Durchbruchschmerzen, die Fähigkeit zur Verrichtung alltäglicher Aktivitäten, die Beurteilung der Lebensqualität, die allgemeine Verfassung und schliesslich die Wirksamkeit nach Einschätzung des Versuchsleiters und des Patienten.

Verträglichkeit und Sicherheit

Vereinzelte Fälle von unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurden über den ganzen Studienverlauf aufgezeichnet. Vitalparameter wurden an den Tagen -7, 0 und 42 überprüft. Der Prüfarzt protokollierte in allen Fällen von unerwünschten Ereignissen Beginn und Ende, Häufigkeit, Intensität und Ausgang des betreffenden Ereignisses sowie die Kausalität im Zusammenhang mit der Versuchsmedikation.

Ausserdem wurde zu allen Besuchszeitpunkten ausser am Tag -7 die Verträglichkeit aus der Sicht des Prüfarztes und des Patienten beurteilt (4-Punkte-Skala von «sehr gut» bis «schlecht»).

Ethik/GCP

Die Studie wurde von den entsprechenden Ethik-Kommissionen genehmigt (Protokoll Oxy090699). Die Durchführung erfolgte gemäss den Empfehlungen von Swissmedic und den ICH-Richtlinien zur Good Clinical Practice. Alle Patienten gaben ihre schriftliche Einverständniserklärung vor Eintritt in die Studie.

Statistische Analyse

Die deskriptiven und konfirmatorischen Analysen wurden mittels statistischen Verfahrens des SAS-Systems für Windows, Release 6.12 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) durchgeführt. Das statistische Signifikanzniveau war $\leq 0,05$ (zweiseitig). Kontinuierliche Variablen wurden als Minimum, Maximum und Standardabweichung (SD), und kategoriale Variablen in Form von Häufigkeitsverteilung und Kreuztabellen beschrieben. Alle Daten wurden sowohl für die ITT-Population (Intention-To-Treat-Population) als auch für die PP-Population (Per-Protocol-Population) ausgewertet. Der statistische Vergleich der Werte am Tag 0 (Baseline) und am Tag 42 (Studienende) erfolgte mittels gepaartem t-Test und χ^2 -Test, abhängig von der Art der Daten. Eine Interimsanalyse wurde weder geplant noch durchgeführt.

Ergebnisse

Die Ergebnisse der ITT-Analyse unterschieden sich nicht signifikant von denen der PP-Analyse. In diesem Bericht werden daher nur die Daten und Ergebnisse der ITT-Population vorgestellt, die im Übrigen auch die tägliche Praxis besser widerspiegelt. Von 74 gescreenten Patienten erfüllten 70 die Aufnahmekriterien und willigten in die Teilnahme an der Studie ein (ITT-Population). 38,6 Prozent der Studienpopulation waren Männer. Das durchschnittliche Alter betrug 52 Jahre (SD: $\pm 11,6$ Jahre). Die Patienten litten an Rückenschmerzen (57,1%),

Geschlecht	
Weiblich	43 (61,4%)
Männlich	27 (38,6%)
Alter (Jahre)	
Mittel \pm SD	52,2 \pm 11,6
Min.–Max.	28–75
Diagnose	
Rückenschmerzen	40 (57,1%)
Fibromyalgie	8 (11,4%)
Arthrosen	6 (8,6%)
Andere Erkrankungen	16 (22,8%)

Tabelle 1: Demografische Daten: ITT-Population (n = 70); PP-Population (n = 46)

Fibromyalgie (11,4%) und schmerzhaften Arthrosen (8,6%). Andere Erkrankungen wie Spondylitis ankylosans, Paraplegie und neurogene Schmerzsyndrome machten 22,8 Prozent aller Fälle aus (Tabelle 1).

Im Durchschnitt litten die Patienten seit 9,2 Jahren an Schmerzen (SD \pm 9,3 Jahre; 0,6 bis 41,3 Jahre). Alle Patienten hatten seit mehr als sechs Monaten Schmerzen, wobei den meisten Fällen komplexe Erkrankungen mit ausgeprägter, chronischer Schmerzsymptomatik zugrunde lagen. Bei 8 Patienten (11,4%) bestand am Tag -7 keine Opioid-Therapie, das heisst, sie waren Opioid-naiv, was gegen die Empfehlung des Studienprotokolls versties. Weitere 8 Patienten (11,4%) erhielten mehr als ein Opioid (schwach und/oder stark), und die restlichen 52 Patienten (74,3%) bekamen entweder ein schwaches oder ein starkes Opioid. Bei 2 Patienten lag keine Information zur früheren Medikation vor.

20 (28,6%) Patienten brachen die Studie vorzeitig ab, davon 13 innerhalb von zwei Wochen nach Behandlungsbeginn. In allen Fällen war das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Kopfschmerzen der Grund für den Studienabbruch (Abbildung 1, 5). 50 Patienten beendeten die Studie. 4 Patienten verletzten das Studienprotokoll, indem sie die Anwendung von Oxycodon vor dem letzten Besuch abbrachen, und wurden daher nicht in die PP-Analyse aufgenommen (Abbildung 1).

Oxycodon bei Patienten mit chronischen nichttumorbedingten Schmerzen

Medikation	Tag 7 (n = 69)	Tag 14 (n = 66)	Tag 42 (n = 50)
Opioide (Morphin, Tramadol und andere)	17 (24,6%)	16 (24,2%)	14 (28,0%)
Paracetamol	30 (43,5%)	31 (47,0%)	22 (44,0%)
NSAR (Rofecoxib, Celecoxib, Ibuprofen, Diclofenac und andere)	28 (40,6%)	28 (42,2%)	18 (36,0%)
Psychotrope Drogen (Citalopram, Gabapentin, Paroxetin, Trimipramin und andere)	22 (31,9%)	20 (33,3%)	18 (36,0%)

Tabelle 2: Begleitende Schmerz- und Notfallmedikation

BPI	Fragen 1–4 ^a		Fragen 5–11 ^b	
	Tag 0 n = 70	Tag 42 n = 50	Tag 0 n = 69	Tag 42 n = 50
Mittlerer Score	6,57 ± 1,61	5,20 ± 1,87	6,10 ± 1,47	5,31 ± 1,86
Minimum	3	1	1,86	1,47
Maximum	10	10	10	9,43

^a p = 0,0001; ^b p = 0,0024

Tabelle 3: Brief Pain Inventory (BPI), getrennt nach Schmerzintensität (Fragen 1–4) und Auswirkung des Schmerzes auf die täglichen Aktivitäten und die Lebensqualität (Fragen 5–11). Mittlere Scores ± SD

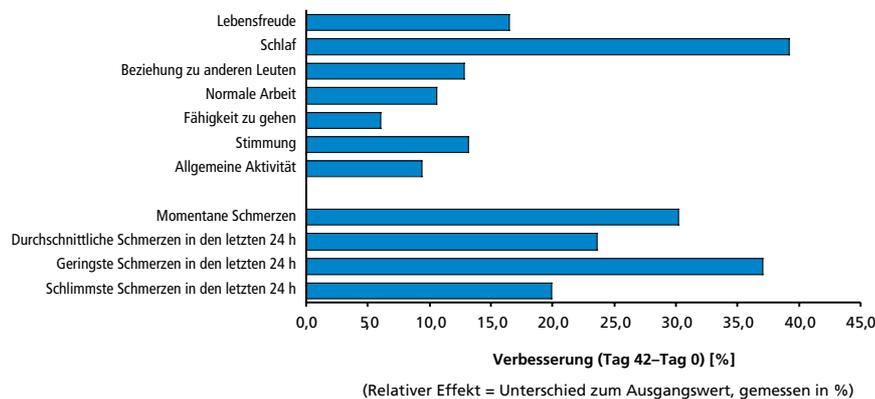


Abbildung 2: Verbesserung der BPI-Parameter; Relativer Effekt der Behandlung in Prozent

Die mittlere Studiendauer betrug 36,5 Tage (SD ± 15,0 Tage), und die mittlere Anfangsdosis lag bei 33,4 mg (SD ± 25,2 mg) Oxycodon pro Tag, die auf maximal 68,5 mg (SD ± 40,9 mg) Oxycodon am

Tag 14 gesteigert wurde. Zum Studienende (Tag 42) betrug die mittlere Dosis 61,1 mg (SD ± 41,0 mg). Die grosse Standardabweichung ist in erster Linie auf 1 Patienten zurückzuführen, der über den

ganzen Studienverlauf 160 mg Oxycodon erhielt.

Mit Nachdruck wurde die prophylaktische Anwendung von Laxativa schon von Beginn an, also ab Tag 0, empfohlen. Antiemetika sollten im Bedarfsfall verabreicht werden. Trotzdem verschrieben die meisten Prüfärzte Laxativa nicht konsequent ab Tag 0. Am Tag 7 erhielten nur 17 (25,0%) Patienten Laxativa, am Tag 14 waren es 21 (31,8%), und 18 (36,0%) am Tag 42. Die entsprechenden Zahlen für die Behandlung mit Antiemetika betragen 11 (15,9%), 14 (21,2%), und 7 (14,0%) Patienten.

Die gleichzeitige Einnahme anderer Analgetika war vom Protokoll gestattet, und einige Patienten nahmen daher zusätzlich Paracetamol, NSAR und schnell wirksames Morphin. In einigen Fällen wurden ausserdem zur Beeinflussung der Schmerzwahrnehmung Antidepressiva und psychotrope Medikamente verschrieben (Tabelle 2).

Brief Pain Inventory (BPI)

Zum Studienbeginn (Baseline, Tag 0) betrug der mittlere Score für die vier Fragen zur Schmerzintensität 6,6 (SD ± 1,61). Der mittlere Score für die acht anderen Fragen – zum Einfluss der Schmerzen auf alltägliche Aktivitäten und auf die Lebensqualität – lag bei 6,1 (SD ± 1,47). Am Ende der Studie nahmen diese Werte statistisch signifikant auf 5,2 (SD ± 1,87 [p = 0,0001]) beziehungsweise 5,3 (SD ± 1,86 [p = 0,0024]) ab. Die Behandlung mit Oxycodon zeigte daher einen statistisch und klinisch relevanten Effekt auf die Schmerzintensität sowie auf die Beeinflussung des Alltags und der Lebensqualität, so wie sie vom BPI erfasst wurde (Tabelle 3, Abbildung 2).

Schmerzintensität

Die Schmerzintensität wurde bei jedem Besuch mittels einer Likert-Skala mit fünf Antwortmöglichkeiten untersucht: «keine Schmerzen», «leichte Schmerzen», «mässige Schmerzen», «starke Schmerzen» und «unerträgliche Schmerzen». Am Tag -7 (Screening) berichteten alle Patienten mässige (7,1%), starke (78,6%) oder unerträgliche (14,3%) Schmerzen. Die Verteilung

Oxycodon bei Patienten mit chronischen nichttumorbedingten Schmerzen

Schmerz	Tag -7 (n = 70)	Tag 0 (n = 70)	Tag 42 (n = 69)
Keine Schmerzen	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,4%)
Leichte Schmerzen	0 (0,0%)	0 (0,0%)	9 (13,0%)
Mässige Schmerzen	5 (7,1%)	9 (12,9%)	28 (40,6%)
Starke Schmerzen	55 (78,6%)	53 (75,7%)	29 (42,0%)
Unerträgliche Schmerzen	10 (14,3%)	8 (11,4%)	2 (2,9%)

Tabelle 4: Schmerzintensität an den Tagen -7, 0 und 42; Anzahl der Patienten (n) und prozentuale Verteilung (%)

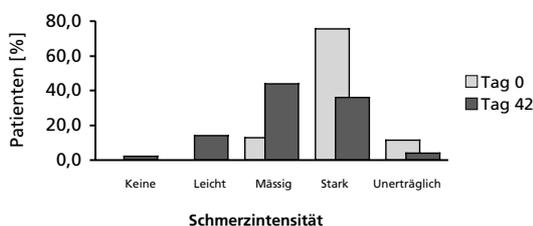


Abbildung 3: Schmerzintensität am Tag 0 und Tag 42

am Tag 0 war sehr ähnlich. Am Studienende (Tag 42) verschoben sich diese Werte in Richtung «keine Schmerzen», das heisst, weniger Patienten litten unter starken und unerträglichen Schmerzen. Diese Verbesserung bei der Schmerzintensität war jedoch statistisch nicht signifikant (Tabelle 4, Abbildung 3).

Die Zahl der Patienten mit permanenten und zusätzlichen Durchbruchschmerzen sank ausserdem zum Ende der Studie um 16 auf 39 (56,5%). Diese Verringerung deutet darauf hin, dass einige Patienten am Schluss der Studie auf eine für sie geeignetere medikamentöse Schmerztherapie eingestellt waren als zu Beginn.

Tägliche körperliche Aktivitäten

Die Mehrzahl der täglichen körperlichen Aktivitäten, mittels eines Fragebogen evaluiert, verbesserte sich von Tag 0 bis Tag 42 auf statistisch signifikante Weise. Ausserdem berichteten statistisch signifikant mehr Patienten, dass sie tun könnten, was sie wollen. Mit ihrer medizinischen Situation waren sie statistisch signifikant zufriedener.

Screenings (Tag -7) beantworteten 43 (61,4%) Patienten die Frage nach ihrem Allgemeinzustand mit «schlecht» bis «mässig». Wenn man die Entwicklung dieser Variable betrachtet, kann man im Verlauf der Zeit eine Verbesserung feststellen. Zu Beginn der Behandlung (Tag 0), beurteilten noch 48 (68,6%) Patienten ihren Allgemeinzustand als «mässig» oder «schlecht», gegenüber 39 (56,5%) am Ende der Studie. Die Verbesserung des Allgemeinzustands war statistisch annähernd signifikant ($p = 0,055$).

Beurteilung der Gesamtwirkung durch Patient und Prüfarzt

Während am Tag 0 die Wirkung der gewohnten Therapie von 5 (7,1%) Patienten als «gut» oder «sehr gut» eingestuft wurde, waren es am Studienende 35 (50,7%) Patienten, die sagten, die Behandlung mit Oxycodon sei wirksam ($p > 0,05$). Die Prüfarzte schätzten die

Wirksamkeit der Behandlung ähnlich ein wie die Patienten. Die Prüfarzte beurteilten die Behandlung am Tag 0 in 10 (14,3%) Fällen als wirksam; die Wirksamkeit von Oxycodon am Ende der Behandlung schätzten sie bei 40 (58%) Patienten als «gut» oder «sehr gut» ein ($p > 0,05$).

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

46 (65,7%) Patienten berichteten eine oder mehrere unerwünschte Wirkungen zu einem oder mehreren Zeitpunkten. Die Gesamtzahl der unerwünschten Wirkungen betrug 108, wobei Nausea (22 Fälle), Obstipation (14 Fälle) und Kopfschmerzen (10 Fälle) am häufigsten zu Protokoll gegeben wurden. Von diesen und anderen häufig berichteten unerwünschten Wirkungen, wie Mundtrockenheit, Erbrechen und Müdigkeit, ist ein Zusammenhang mit der Opioid-Behandlung bekannt. Bei der Mehrzahl der übrigen unerwünschten Wirkungen (z.B. Insomnia, Schleiersehen, verminderte Libido, Diarrhö und Schüttelfrost) handelte es sich um Einzelfälle. Die Liste unerwünschter Wirkungen mit einer Häufigkeit $\geq 2\%$ zeigt Abbildung 4.

Bei 97 (89,8%) unerwünschten Wirkungen wurde ein möglicher kausaler Zusammenhang mit der Opioid-Behandlung angenommen. In 47 (43,5%) Fällen wurde die unerwünschte Wirkung als schwer wiegend eingestuft. Im Verlauf der Studie kam es zu 3 ernstesten unerwünschten Ereignissen (Tabelle 5), die bei 20 (28,6%) Patienten zum vorzeitigen Abbruch der Studie führten.

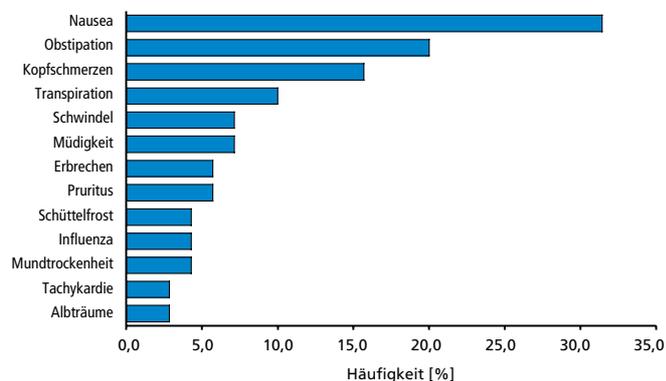


Abbildung 4: Unerwünschte Wirkungen mit einer Häufigkeit $\geq 2\%$

Oxycodon bei Patienten mit chronischen nichttumorbedingten Schmerzen

Art des Ereignis	Ergebnis	Zusammenhang mit Oxycodon
Sigma-Divertikulitis bei vorbestehender Colitis ulcerosa	70-jähriger männlicher Patient, wurde für 7 Tage hospitalisiert und erholte sich ohne Spätkomplikationen; die Studie wurde gemäss Protokoll beendet.	unwahrscheinlich
Myokardinfarkt	54-jähriger männlicher Patient, wurde für 4 Tage hospitalisiert und erholte sich ohne Spätkomplikationen; die Studie wurde gemäss Protokoll beendet.	nicht nachprüfbar
Herzstillstand bei vorbestehender Lebererkrankung	63-jährige weibliche Patientin, starb 5 Tage nach Hospitalisierung. Patientin litt an vorbestehender, schwerer Lebererkrankung und akuter Nierenerkrankung und nahm mehrere andere Medikamente.	unwahrscheinlich

Tabelle 5: Schwere unerwünschte Ereignisse

Die Verträglichkeit von Oxycodon wurde ebenfalls von Patient und Prüfarzt beurteilt. Am Tag 42 stuften 31 (44,9%) Patienten die Verträglichkeit als «gut» oder «sehr gut» ein, 17 (24,6%) hielten sie für «mässig» und 21 (30,4%) für «schlecht». Die Prüfarzte kamen zu einer ähnlichen Einschätzung.

Gesamteindruck und weitere Behandlung mit Oxycodon

Am Ende der Studie wurde für jeden Patienten ein Abschlussbericht verfasst. Eine Frage in diesem Bericht bezog sich auf die weitere Behandlung des Patienten und die zweite Frage auf den Gesamteindruck der Oxycodon-Therapie

39 (55,7%) Patienten führten die Einnahme von Oxycodon fort, und 30 (42,9%) beurteilten die Behandlung als «hervorragend» oder «gut». Erwartungsgemäss fiel das Ergebnis für Oxycodon bei der PP-Population besser aus. Hier setzten 38 (82,6%) Patienten die Behandlung fort, und 28 (60,8%) schätzten die Behandlung als «hervorragend» oder «gut» ein.

Diskussion

Die Patienten, die an dieser Studie teilnahmen und mit Oxycodon behandelt wurden, gehören zu einer Gruppe von Patienten mit komplexen Schmerzerekrankungen des Bewegungsapparats, Zuständen nach fehlgeschlagener Wirbelsäulenchirurgie, neurogenen Erkrankungen oder Fibromyalgie, assoziiert mit chronischen,

starken Schmerzen, die zur Kontrolle starker Analgetika (Opioiden) bedürfen.

Die Studienergebnisse zeigen die Möglichkeiten der Oxycodon-Behandlung bei Patienten, deren Schmerzen nicht auf eine maligne Erkrankung zurückgingen, und die entweder nicht auf eine vorangegangene Therapie mit Opioiden angesprochen hatten oder bei denen bei der vorangegangenen Opioid- und NSAR-Therapie unerwünschte Wirkungen aufgetreten waren. Die Studie belegt, dass Oxycodon innerhalb von sechs Wochen sowohl die Schmerzintensität und den Einfluss auf die täglichen körperlichen Aktivitäten als auch die Lebensqualität, beurteilt anhand des BPI, verbesserte. Die Auswertung des Fragebogens hinsichtlich der körperlichen Aktivitäten zeigt ebenfalls Verbesserungen.

Unter der Oxycodon-Behandlung hatten die Patienten mehr Interesse am täglichen Leben und konnten besser an alltäglichen, körperlichen Aktivitäten teilnehmen. Andererseits war die Abnahme der Schmerzintensität nicht statistisch signifikant, obwohl die Anzahl der Patienten mit starken oder unerträglichen Schmerzen von 61 (87,1%) zu Behandlungsbeginn auf 31

(44,9%) am Ende der Behandlung halbiert wurde.

Frühere Studien haben die Wirksamkeit von Oxycodon bei der Behandlung von Karzinomschmerzen (16) und Schmerzen nichtmalignen Ursprungs (8–10 und 14–15) demonstriert. In drei dieser Studien betrug die mittlere Tagesdosis von Oxycodon nach Einstellung ungefähr 40 mg (8, 10, 15) und somit etwa zwei Drittel der mittleren Dosis in der vorliegenden Studie. Diese Tatsache und die gleichzeitige Verwendung von NSAR, psychotropen Medikamenten oder eines schnell wirksamen Morphins belegt die schwer wiegende Schmerzsymptomatik der Studienpatienten. Dass die Patienten im Durchschnitt seit mehr als neun Jahren (0,6–41,3 Jahre) unter schweren Schmerzen

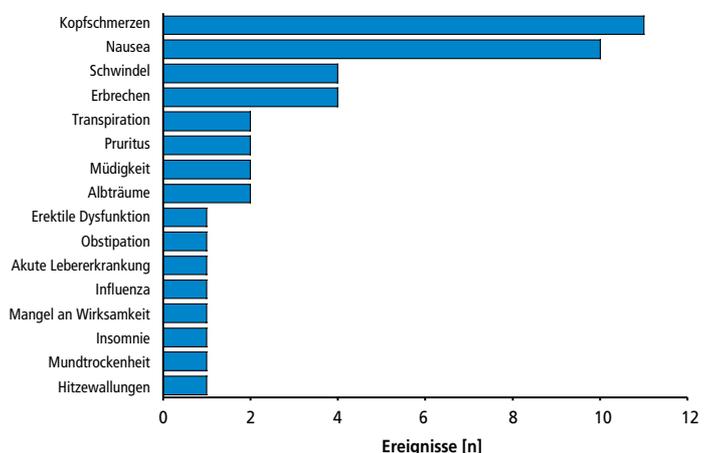


Abbildung 5: Gründe für den Studienabbruch

Oxycodon bei Patienten mit chronischen nichttumorbedingten Schmerzen

litten, zeigt, dass es sich bei der betrachteten Population um eine Selektion bezüglich der Dauer und des Schweregrades der Erkrankung handelte.

Obwohl die prophylaktische Verabreichung von Laxativa schon zu Beginn der Behandlung dringend empfohlen wurde, wurden Laxativa und Antiemetika nur in beschränktem Umfang verschrieben (weniger als 50% der Patienten erhielten Laxativa). 4 Patienten brachen die Studie jedoch vorzeitig wegen Übelkeit und Erbrechens ab. Diese Ergebnisse unterstreichen die Empfehlung, Laxativa und Antiemetika in der ersten Woche der Opioid-Behandlung grosszügig zu verabreichen. Darüber hinaus ist es von äusserster Wichtigkeit, die Patienten schon zu Beginn der Opioid-Behandlung auf das Auftreten dieser unerwünschten Wirkungen hinzuweisen, die durch die Verabreichung von Antiemetika und Laxativa unterbunden werden können.

Bei der Studie müssen verschiedene potenzielle Einschränkungen berücksichtigt werden. Erstens handelte es sich um eine offene Phase-IV-Studie ohne Kontrollgruppe. Mit anderen Worten: Die Anforderungen des Studienprotokolls waren nicht sehr restriktiv, da ein Ziel der Studie darin bestand, die Anwendung von Oxycodon in der täglichen Praxis zu dokumentieren. Die Ergebnisse bestätigen, dass das Muster und das Ergebnis der Opioid-Verabreichung zu einem grossen Teil von der Einstellung und Erfahrung des Prüfarztes bezüglich Schmerzmanagement abhängen. Die Compliance des Patienten kann signifikant verbessert werden, wenn die Grundregeln des Schmerzmanagements sorgfältig eingehalten werden.

Zweitens war die Grösse der Stichprobe limitiert, und die Ausfallrate mit 30 Prozent, wie erwartet, recht hoch. Daher können die Ergebnisse nur als Indikator betrachtet werden. Drittens konnte infolge des Studienprotokolls und der schwerwiegenden Krankheitsumstände, die es zu

berücksichtigen galt, die Menge der gleichzeitig verabreichten Analgetika, wie etwa NSAR oder Paracetamol, nicht exakt bestimmt werden. Daher konnten keine Berechnungen zur Menge der Analgetika, die während der Studie zur Anwendung kamen, angestellt werden, und demzufolge auch keine Stellungnahmen dazu abgegeben werden.

Die Anwendung von Oxycodon war in dieser Studie im Allgemeinen sicher und wurde gut vertragen, was mit dem Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Oxycodon aus früheren Nicht-Tumor-Studien in Einklang steht. 46 Patienten berichteten über eine oder mehrere unerwünschte Wirkungen, wobei Opioid-typische Nebenwirkungen wie Übelkeit, Verstopfung, Müdigkeit, Erbrechen und Schwindel am häufigsten waren. Aus einem einzelnen Zentrum wurden 6 der 11 Fälle von Kopfschmerzen gemeldet, und ein Zentrums-effekt kann hier nicht ausgeschlossen werden. Diese 6 Patienten wurden vorzeitig aus der Studie entlassen. Andere schwere unerwünschte Wirkungen betrafen Einzelfälle. Drei schwer wiegende unerwünschte Ereignisse/Reaktionen wurden beobachtet: Sigma-Divertikulitis, Myokardinfarkt und Herzstillstand. In diesen drei Fällen gab es keine eindeutige Beziehung zwischen dem dokumentierten Ereignis und der Oxycodon-Medikation.

Zusammenfassend belegen die Studienergebnisse die Wirksamkeit von Oxycodon in der Schmerztherapie. Der Effekt hinsichtlich Schmerzintensität bei Patienten mit starken, chronischen, nichttumorbedingten Schmerzen war nachweisbar und führte zu einer Verbesserung der alltäglichen körperlichen Aktivitäten, der Schlafqualität und damit der Lebensqualität. Die Ergebnisse sprechen ausserdem dafür, dass es möglich ist, das Schmerzmanagement durch Ärzte, die Opioide in der täglichen Praxis verwenden, zu optimieren. Dies kann erreicht werden durch umfassende Information der Ärzte und Patienten

über unerwünschte Wirkungen, die durch die frühzeitige, individuelle Behandlung mit Laxativa und Antiemetika vermeidbar sind und so zur Verbesserung der ungenügenden Compliance während der ersten Wochen der Opioid-Behandlung beitragen.

Literaturverzeichnis auf Anfrage beim Verlag erhältlich (info@rosenfluh.ch)

Korrespondenzadresse:
PD Dr. Robert Theiler
Stadtspital Triemli
Birmensdorferstrasse 497
8063 Zürich
Tel. 01-466 11 11
E-Mail: robert.theiler@triemli.stzh.ch

¹ Klinik für Rheumatologie und Institut für Physikalische Medizin, Triemli-Spital, Zürich

² MARAS AG, Cham

³ Mundipharma Medical Company, Basel

⁴ Rheumaklinik und Institut für Physikalische Medizin, Universitätsspital, Zürich

Interessenlage: Die Studie wurde gesponsert von Mundipharma Medical Company, Basel, Schweiz.

Danksagung: Dr. med. Christiana de Bosset (Brisago), Dr. med. Gerda Hainos (Zürich), Dr. med. Jiri Hruby (Münchenstein), Dr. med. Monika Jaquenod (Zürich), Dr. med. Christian Keller (Basel), Dr. med. Rainer Klöti (Bad Schinznach), Dr. med. Marianne Lang (Lugano), Dr. med. Rolf Maager (Aarau), Dr. med. Claude Merlin (Baden), Dr. med. Johann W. Meyer (Zurich), Dr. med. Pierre Reust (Genf), Dr. med. Marc Sinniger (Genf), Dr. med. Maciej S. Stepniowski (Aarau), PD Dr. med. Robert Theiler (Zürich), Dr. med. Jan Triebel (Bellikon), PD Dr. med. Daniel Uebelhart (Zürich).