

Aus der Klinik für Innere Medizin  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Ergibt eine Analgetikabehandlung mit einer Kombination aus Paracetamol  
und einer reduzierten Menge von Tramadol Unterschiede in Wirksamkeit  
und Verträglichkeit verglichen mit der üblichen Dosierung von Tramadol als  
Monotherapie?

Ergebnisse einer randomisierten, doppel-blinden Vergleichsstudie.

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dirk Krause

aus Werne a.d. Lippe

Gutachter/in:     1. Prof. Dr. med. H. Huckauf  
                          2. Prof. Dr. med. B. Gustorff  
                          3. Prof. Dr. med. R. Likar

Datum der Promotion: 22.03.2013

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungen</b>	<b>5</b>
<b>Einleitung</b>	<b>6</b>
<b>Herleitung einer Aufgabenstellung</b>	<b>15</b>
<b>Methodik</b>	<b>16</b>
Studiendesign	19
Statistische Analyse	21
Prüfprodukte und Therapie	22
Studentests und Evaluierungen der Patientencharakteristika	23
<b>Ergebnisbeschreibung</b>	<b>24</b>
Demographische Charakteristika und Patientendisposition	24
Analgetische Wirksamkeit und Verträglichkeit	27
Behandlungsdosierungen	31
Sicherheitsprofile und Studienausstieg	34
<b>Diskussion</b>	<b>36</b>
Schlussfolgerungen	43

**Zusammenfassung** 44

**Zentren, die an der Studie teilgenommen haben** 46

**Literaturverzeichnis** 47

**Anhang** 52

**Anmerkung**

**Lebenslauf:** Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht

**Selbständigkeitserklärung**

**Danksagung**

## Abkürzungsverzeichnis

<b>ANOVA</b>	<b>Varianzanalyse</b>
<b>AUC</b>	<b>Area under the curve</b>
<b>BD</b>	<b>Blutdruck</b>
<b>c max</b>	<b>Maximale Konzentration</b>
<b>cm</b>	<b>Zentimeter</b>
<b>CYP</b>	<b>Cytochrom P</b>
<b>GCP</b>	<b>Good Clinical Practice</b>
<b>IR</b>	<b>Immediate release</b>
	<b>(Arzneimittelformulierung mit nicht verzögerter Wirkstofffreigabe)</b>
<b>KG</b>	<b>Körpergewicht</b>
<b>NSAR</b>	<b>Nicht-Steroidale Antirheumatika</b>
<b>NS</b>	<b>Nicht signifikant</b>
<b>P</b>	<b>Paracetamol</b>
<b>PO</b>	<b>Per os</b>
<b>P/T</b>	<b>Paracetamol / Tramadol</b>
<b>SA</b>	<b>Standardabweichung</b>
<b>T</b>	<b>Tramadol</b>
<b>t max</b>	<b>Zeit bis zum Erreichen des maximalen Serumspiegels</b>
<b>t ½</b>	<b>Eliminationshalbwertszeit</b>
<b>UW</b>	<b>Unerwünschte Wirkung</b>
<b>VAS</b>	<b>Visuelle Analog Skala</b>

## EINLEITUNG

Die akute Lumbalgie gehört zu den häufigsten Beschwerden, bei denen die Konsultation eines praktischen Arztes notwendig wird<sup>1,2,3</sup>. Epidemiologische Studien, die vor allem in den USA durchgeführt wurden, ergeben, dass mehr als 70% der Bevölkerung an irgendeinem Zeitpunkt in ihrem Leben an einer Lumbalgie leiden werden<sup>4,5</sup>. Als Folge davon sind Rückenschmerzen eine der Hauptursachen für Arbeitsunfähigkeit und Fernbleiben vom Arbeitsplatz<sup>6</sup>. Direkte Kosten für Diagnose und Behandlung beliefen sich in den USA laut Schätzungen bereits 1990 auf mehr als \$23 Milliarden<sup>7</sup>, die indirekten Kosten sind unter Umständen 5 bis 10 Mal höher<sup>8,9,10</sup>.

Trotz der hohen Lumbalgieprävalenz ist die Diagnose der genauen Ursache normalerweise sehr schwierig, spezifische Ursachen können nur bei ~15% bis 20% der Lumbalgiepatienten festgestellt werden<sup>7,11</sup>. Obwohl Fälle akuter Rückenschmerzen selbstlimitierend sein können<sup>11</sup> und spontan wieder genesen (beinahe ungeachtet der Behandlung), leiden viele Patienten unter wiederkehrenden Symptomen oder beständigen, funktionalen Einschränkungen<sup>12</sup>. Nicht überraschend ist, dass sich die Weltgesundheitsorganisation bei ihrer Lumbalgie-Initiative auf subakute Rückenschmerzen als Zwischenstufe auf dem Weg zu chronischen Schmerzen konzentriert<sup>6</sup>. Im Rahmen der Initiative der Weltgesundheitsorganisation wurden bestehende Publikationen auf diesem Gebiet analysiert mit dem Ziel, die Ansätze für Lumbalgiestudien zu standardisieren und weltweit das Bewusstsein für die Rolle von Lumbalgie zu erhöhen<sup>6</sup>.

Richtlinien für diagnostische und therapeutische Ansätze, die in verschiedenen Ländern entwickelt und implementiert wurden<sup>13,14,15</sup>, zielen hauptsächlich auf physiotherapeutische Maßnahmen ab. Experten befürworten zunehmend eine frühzeitige und effektive medikamentöse Analgesie. Dabei wird empfohlen, Medikamente mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zu kombinieren, um gleichzeitig die Effektivität zu verstärken und die Toxizität zu reduzieren<sup>16,17</sup>. Durch den Einsatz von zwei kombinierten Arzneimitteln können deren unterschiedliche Profile anhaltend genutzt werden<sup>18</sup>. Es liegen Studienergebnisse vor, die darauf schließen lassen, dass mit

Kombinationen von Pharmaka therapeutische Effekte erzielt werden können, die in der Effektivität stärker sind als die Verdopplung der Dosis jedes einzelnen applizierten Medikamentes<sup>16,18,19</sup>. So konnte ein additiver analgetischer Effekt überzeugend mit der Kombination Aspirin mit Paracetamol nachgewiesen werden.

Als Monotherapie wird Paracetamol (P) als eine der ersten Therapiemöglichkeiten in der Behandlung schwacher bis mittelstarker Lumbalgien empfohlen<sup>20,21</sup>. Abgesehen von der Hepatotoxizität als einziger kritischen unerwünschten Wirkung (UW) bei der Therapie mit höheren Dosen (drei bis vier Gramm täglich) wird Paracetamol gut vertragen<sup>18</sup>. Trotzdem bleibt es in systematischen Übersichten schwierig, eine einheitliche Gesamtdarstellung der klinischen Wirksamkeit von Paracetamol zu geben<sup>22</sup>.

Trotz einiger Jahrzehnte Forschungsarbeit ist man noch immer weit davon entfernt, den Wirkmechanismus dieses nicht auf Opioid- oder Salicylsäurebasis aufgebauten Analgetikums zu verstehen. Paracetamol kann Schmerzmediatoren an peripheren Verletzungsstellen hemmen und modulieren<sup>19</sup>. Es gibt jedoch Anzeichen, die darauf hinweisen, dass die analgetische Wirkung von Paracetamol prinzipiell auf spinalen und supraspinalen Ebenen des Zentralnervensystems auftritt. Auf spinaler Ebene wird die Hemmung von Prostaglandin-H<sub>2</sub>-Synthasen<sup>23</sup> des Zentralnervensystems und der spinalen Prostaglandin-E<sub>2</sub>-Freisetzung<sup>24</sup> diskutiert. Dieser Fokus auf das Zentralnervensystem ist der Grund für die vernachlässigbare entzündungshemmende Wirkung von Paracetamol. Außerdem blockiert Paracetamol die NO-Synthase, wirkt so *N*-methyl-D-aspartat- (NMDA-) und Substanz-P-induzierter spinaler Hyperalgesie<sup>25</sup> entgegen und stimuliert auch indirekt spinale Serotoninbahnen<sup>26</sup>.

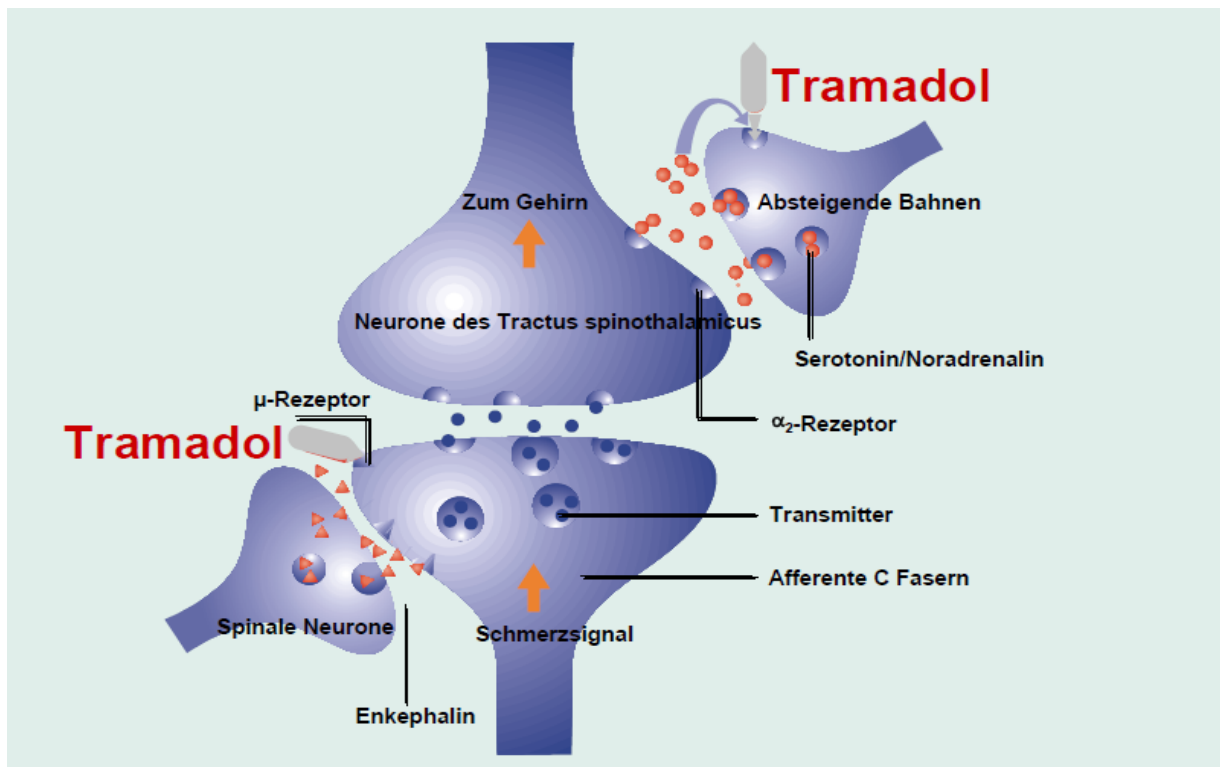
In der Behandlung lumbaler Schmerzzustände sind jedoch Nicht-Steroidale Anti-Rheumatika (NSAR) aufgrund ihrer stärkeren analgetischen Wirkung dem Paracetamol überlegen. Die Applikation von NSAR ist allerdings mit einem kritischen Sicherheitsprofil behaftet, vor allem bei einer über die Kurzzeitbehandlung hinausgehenden Therapiedauer. War das medizin-öffentliche Bewusstsein für Blutungen des Magen-Darm-Traktes durch die Einführung der Inhibitoren des Enzyms Cyclooxygenase II

(COX II – Inhibitoren) durchaus sensibilisiert<sup>27</sup>, so bleiben doch andere UW mit potenziell gravierenden Ausprägungen (kardiovaskulär, renal (akutes Nierenversagen)).

Gelingt auch mit NSAR keine zufriedenstellende Analgesie in der Behandlung von Lumbalgien, sind Opioide eine weitere Alternative. In den Kanadischen Richtlinien für den sicheren und effektiven Gebrauch von Opioiden bei chronischem nicht-Tumor Schmerz<sup>28</sup> wird aber auch vor Missbrauch und unbeabsichtigter Tod durch Überdosierung gewarnt. Letzterer habe eine Sterblichkeitsrate die mittlerweile doppelt so hoch wie die von HIV sei. Häufige unerwünschte Wirkungen mit über 20% sind Übelkeit, Verstopfung und Somnolenz. In mehr als 10% der Fälle kommt es zu Schwindel, Pruritus und Erbrechen. Vor allem bei alten Patienten würden aus Furcht vor unerwünschten Wirkungen wie besonders einer Sedierung zu wenig Opioide verschrieben.

Tramadol Hydrochlorid (T) ist ein synthetisches, zentral wirksames Opioid-Analgetikum mit zweifachem Wirkmechanismus, der sich auf die Enantiomere des razemischen Gemisches verteilt<sup>29</sup>. Das (+) – Enantiomer von Tramadol und sein O-demethylierter Metabolit (M1) sind Agonisten an den Opioid- (vorrangig  $\mu$ -) Rezeptoren. Es aktiviert auch schmerzhemmende Bahnen im Rückenmark durch Stimulation der Sekretion einerseits und Hemmung der Wiederaufnahme von Serotonin ((+) – Enantiomer) und Noradrenalin ((-) – Enantiomer) andererseits<sup>30,31</sup> (siehe Abbildung 1).



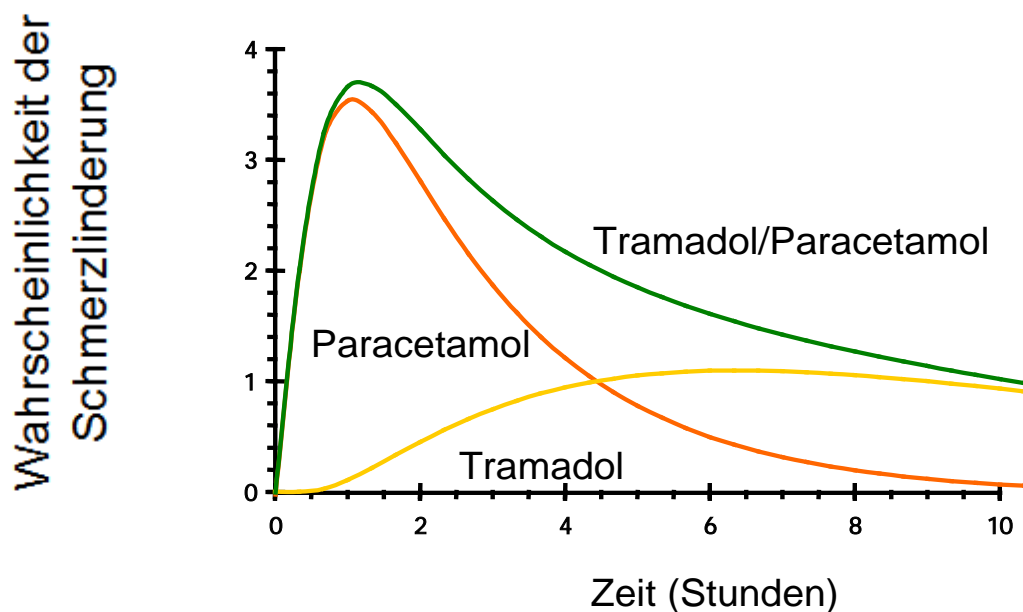


**Abbildung 1.** Wirkweise von Tramadol an der ersten synaptischen Umschaltung von peripherem Neuron auf die Neurone des Tractus Spinothalamicus<sup>37</sup>.

Ein niedriges Mißbrauchspotential<sup>32</sup>, das Fehlen eines analgetischen “Ceiling” Effektes<sup>33</sup> und weniger Atemdepression als bei konventionellen Opioiden bei gleichem Analgesieeffekt tragen zum vorteilhaften Profil von Tramadol bei<sup>34,35</sup>. Die mit Tramadol assoziierten UW sind jedoch nicht unerheblich und entsprechen, außer den gerade genannten, denen traditioneller Opioiden<sup>36</sup>.

Dennoch haben die vergleichsweise gravierenderen unerwünschten Wirkungen von NSAR den Ausschlag gegeben, Tramadol mit Paracetamol zu kombinieren.

Der Vorteil einer Kombination von Paracetamol und Tramadol sind neben der möglichen Reduktion von UW die sich ergänzenden pharmakokinetischen Profile (Abbildung 2):



**Abbildung 2.** Wahrscheinlichkeit der Schmerzlinderung mit Tramadol, Paracetamol und der Kombination beider Wirkstoffe (rechnerisches Modell; Y-Achse 0=Keine Schmerzlinderung, 4= Maximale Schmerzlinderung). Paracetamol flutet schnell an, die Wirkung setzt bald ein, hält aber nicht lange an. Der Wirkeintritt von Tramadol ist verzögert, hält dafür aber deutlich länger an. Die Kombination von Paracetamol und Tramadol beinhaltet die Vorteile beider Substanzen: Es kommt zu einem relativ schnellen Wirkeintritt, der über mehrere Stunden erhalten bleibt<sup>37</sup>.

Die Kombination von Paracetamol und Tramadol vereint zudem den schnellen Wirkungseintritt von Paracetamol und die anhaltende Wirkung von Tramadol.

	<b>Tramadol*</b>	<b>Paracetamol</b>
$t_{\max}$	2 Stunden	0.5 - 1 Stunden
$t_{1/2}$	6 Stunden	2 Stunden
Elimination	30% renal, 60% metab.	> 90% metab.
Metabolismus	CYP3A4 / CYP2D6	Glukuronidation Sulfatation
Bioverfügbarkeit	90-100% bei Mehrfachdosierung	bis zu 90% abhängig von der Darreichungsform
Proteinbindung	20%	20%

\* oral, IR (Kapseln)

**Abbildung 3.** *Pharmakokinetische Parameter von Tramadol und Paracetamol (Quelle Fachinformationen).*

Das pharmakokinetische Profil weist auch bzgl. Bioverfügbarkeit und Plasma-Proteinbindung ein ähnliches Verhalten auf (Abbildung 3); pharmakokinetische Studien ergaben keinen Hinweis auf ein Interaktionspotenzial<sup>37</sup> (Abbildung 4):

	T+P	T	P	T+P	
Substanz	(+) – T	(+) – T	P	P	
C <sub>max</sub> (ng/ml)	148	148	12.3 <sup>1)</sup>	13.2 <sup>1)</sup>	<sup>1)</sup> µg/ml
T <sub>max</sub> (h)	1.9	2.1	1.1	1	
AUC (ngxh/ml)	1385	1504	50.8 <sup>2)</sup>	51.7 <sup>2)</sup>	<sup>2)</sup> µgxh/ml
	(-) – T	(-) – T			
C <sub>max</sub> (ng/ml)	132	132			
T <sub>max</sub> (h)	1.9	2.1			
AUC (ngxh/ml)	1145	1217			
	(+) – M1	(+) – M1			
C <sub>max</sub> (ng/ml)	32	31			
T <sub>max</sub> (h)	2.9	2.9			
AUC (ngxh/ml)	407	393			

**EQ = innerhalb der normalen Range für Bioäquivalenz**

**Abbildung 4:** Maximale Konzentration, Zeit bis zur maximalen Konzentration und AUC von Tramadol und Paracetamol mit und ohne Gegenwart des Kombinationspartners<sup>37</sup>.

Dazu vereint eine Paracetamol / Tramadol (P/T) Kombination verschiedene Wirkmechanismen, wie sie so praktisch von keiner anderen Kombination erzeugt werden können:

**1. Opioid- Wirkung:**

- schwacher  $\mu$ -Rezeptor Agonist (vorwiegend (+) – Tramadol)
- analgetisch aktiver Metabolit (O-desmethyl-tramadol (M1))

**2. Monoaminerge Wirkung:**

- leichter, indirekter  $\alpha$ 2-Rezeptor Agonist (vorwiegend (-) – Tramadol)

**3. Prostaglandin-vermittelte Wirkung:**

- Schwache Hemmung der zentralen Prostaglandin-Biosynthese

Die Aussicht, eine gute Analgesie mit einer reduzierten Menge an Tramadol zu erzielen, ist wahrscheinlich auf den besonderen Wirkmechanismus zurückzuführen, wenn Tramadol mit Paracetamol kombiniert wird<sup>16,18,19</sup>. In präklinischen Versuchen zeigte sich, dass Paracetamol kombiniert mit traditionellen Opioiden einen rein additiven Effekt aufweist (z.B. Codein, Hydrocodon, Oxycodon)<sup>18,38</sup>. Die Kombination von Paracetamol mit Tramadol übt jedoch eine synergistische oder supra-additive Wirkung aus (s. Abbildung 5). Diese im Tierexperiment gezeigte Überlegenheit mit einem fixen Wirkstoffverhältnis von 9:1 führte zur Entwicklung der Dosiszusammensetzung des Kombinationspräparates<sup>17</sup>, wie sie in der vorliegenden Studie verwendet wird. In einer neueren Studie wurde diese supra-additive Wirksamkeit auch erstmals am Menschen bestätigt<sup>39</sup>.

Die Entscheidung des Entwicklers, dieses 9:1 Dosierungsverhältnis genau bei 37,5 mg Tramadol und 325 mg Paracetamol festzumachen, basierte auf der Überlegung, dass die Gabe einer einzelnen Kombinationstablette wahrscheinlich schon eine analgetische Wirkung hat und sich so von Placebo abhebt. Neben einer Verdopplung der Einzeldosis wäre in dieser Konstellation sogar eine Einnahme von drei Tabletten auf einmal vorstellbar. Tagesdosen von 3 x 1 Tablette bis zu 4 x 3 Tabletten könnten einen weiten Bereich der Schmerzintensität abdecken. Die Einzeldosen bei der Einnahme von 3 Tabletten auf einmal betragen somit 112,5 mg Tramadol und 975 mg Paracetamol und sind in verschiedenen Ländern als Dosen für die Einzelbestandteile durchaus üblich. Studien sind anfänglich auch mit einer Dreifachdosierung durchgeführt worden<sup>44</sup>, tatsächlich ist sie firmenseits später nicht weiter verfolgt worden.

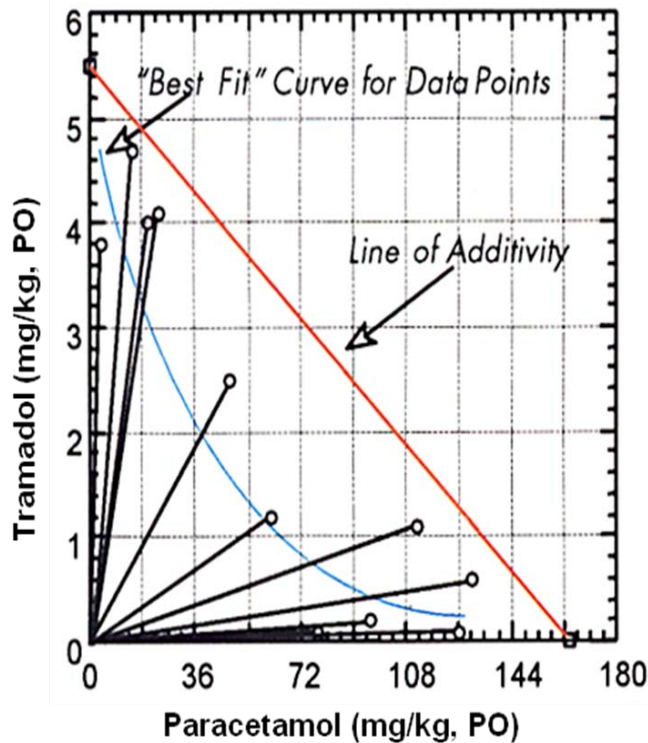


Abbildung übernommen aus Ref. 49

**Abbildung 5.** Darstellung eines Isobologramms verschiedener Paracetamol und Tramadol Dosen im Tierexperiment. Für die Erstellung eines solchen Isobologramms werden verschiedene Mischungsverhältnisse zwischen dem einen Extrem (100% Produkt A und 0% Produkt B) und dem Anderen (0% Produkt A und 100% Produkt B) verabreicht. Der Effekt der Schmerzlinderung wird in dem Diagramm eingetragen und es entsteht eine Linie oder eine Kurve. Die orangefarbene Linie ist die Linie der Additivität (die Effekte der einzelnen Komponenten addieren sich), Kurven rechts oberhalb dieser Linie weisen auf einen Antagonismus hin, Kurven unterhalb dieser Linie (wie hier dargestellt) legen einen Synergismus nahe.

Einzelne Berichte ließen darauf schließen, dass das Hinzufügen von Paracetamol während der initialen Titrationsphase niedriger Tramaldosierungen die analgetische Wirkung und Verträglichkeit dieser Opioidbehandlung verstärken kann<sup>40</sup>. Eine Minderung der unerwünschten Wirkungen wird mit einer solchen Kombination ein zusätzlicher Nutzen sein. Im Falle des Nachweises eines gleichwertigen analgetischen Effektes und gleichzeitiger Einsparung der Tramaldosis wäre die Kombination von

Paracetamol mit Tramadol in der Behandlung gegenüber einer Monotherapie mit Tramadol fraglos zu favorisieren.

## **HERLEITUNG EINER AUFGABENSTELLUNG**

Bislang liegen keine wissenschaftlichen Studienergebnisse zur analgetischen Wirksamkeit über den Vergleich einer P/T Kombination mit Tramadol in einer definierten Dosiszusammensetzung vor. Wichtig in diesem Zusammenhang ist die Frage, ob sich die P/T Kombination in der analgetischen Wirkung gegenüber Tramadol alleine unterscheidet. Dabei sollte das Hauptaugenmerk auf die Frage gerichtet sein, ob die Wirksamkeit einer geringeren Tramaldosis mittels eines „Booster“ Effektes durch hinzufügen von Paracetamol gesteigert werden kann und somit ihre geringere Dosis kompensiert.

Wichtig war so auch die Frage, ob die P/T Kombination die Rate der unerwünschten Wirkungen senken und damit im Vergleich zur Monotherapie mit dem Opioid die Verträglichkeit verbessern kann.

Im Rahmen von Preisverhandlungen mit den französischen Behörden (Commission de Transparence) nach der europäischen Zulassung der P/T Kombination wurde vom Zulassungsinhaber gewünscht, Studien durchzuführen, die der realen Anwendung entsprechen und weniger ausschließlich wissenschaftlichen Schmerzmodellen (wie z.B. das Zahnextraktionsmodell, das in den USA gefordert wird).

In dieser Pilotstudie sollte der pragmatische Parameter der Patientenzufriedenheit erfasst werden. In bis zur Erstellung des Studiendesigns erschienenen Publikationen wurde Patientenzufriedenheit fast ausschließlich als Parameter für das gesamte Schmerzmanagement verwendet<sup>41,42</sup>. Danach sind Schmerzlinderung, nicht jedoch Schmerzintensität, und Kommunikation Hauptparameter, die in die Zufriedenheit einfließen. In dieser Studie entfallen Unterschiede von Behandlerseite, da die Behandlung in jedem Zentrum für beide Produkte gleich war. Bei Ausfallraten von bis zu 30% in klinischen Studien mit Opioiden war anzunehmen, dass auch die Verträglichkeit eine wesentliche Rolle spielt. Bei ansonsten gleichem „Setting“ dürften also

Schmerzlinderung und Verträglichkeit die beiden Hauptparameter der Patientenzufriedenheit sein.

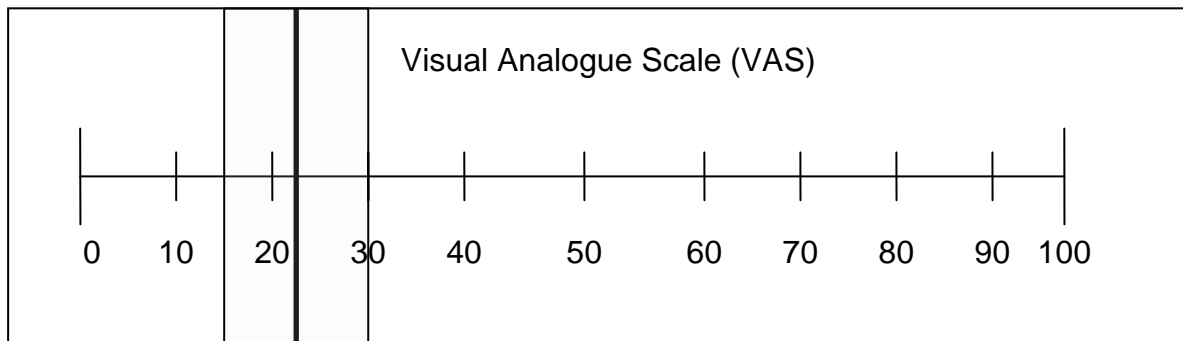
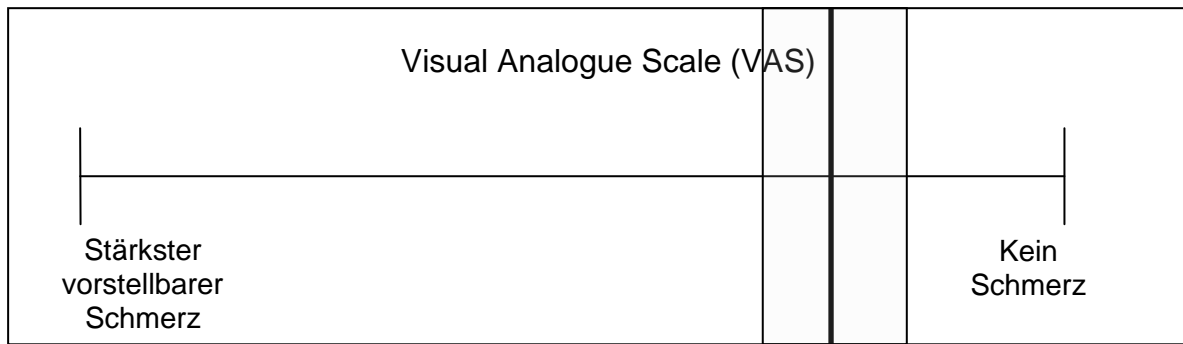
Der aus diesen Überlegungen resultierende Fragenkomplex und die klinischen Relevanzen waren der Ansatz für die vorgelegte multizentrische, klinische Studie.

In dieser Pilotstudie sollte somit überprüft werden, ob sich mittels dieses deskriptiven Ansatzes ein erstes Signal generieren ließe, dass die P/T Kombination sich von der T Monotherapie unterscheidet.

## **METHODIK**

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten litten 10 bis 42 Tage vor der Rekrutierung an subakuter Lumbalgie ohne Anzeichen für eine Wurzelreizsymptomatik, die Schmerzintensität war zumindest mäßig ( $\geq 40$  mm auf einer 100-mm Visuellen Analog-Skala [VAS]). Abbildung 6 zeigt beispielhaft die Darstellung einer VAS. Alle Patienten waren älter als  $\geq 18$  Jahre.





**Abbildung 4.** *Beispiel einer Visuellen Analog Skala (Visual Analogue Scale, VAS), Vorder- und Rückseite. Der Patient betätigt den Schieber auf der Vorderseite, der korrespondierende Wert in Millimeter kann auf der Rückseite abgelesen werden.*

Patienten waren von der Studie ausgeschlossen, wenn sie drei Wochen vor der Rekrutierung eine analgetische Co-Medikation (Antidepressiva, Hypnotika, Muskelrelaxantien, Antiepileptika oder Corticosteroide) oder eine kurzfristig wirksame analgetische Medikation (NSAR, sonstige periphere Analgetika, Opioide, Anästhetika oder Medikationen zur äußeren Anwendung) 24 Stunden vor Aufnahme in die Studie eingenommen hatten. Patienten, bei denen früher eine Tramadolbehandlung fehlgeschlagen war oder die eine Tramadolbehandlung innerhalb der vorhergegangenen 15 Tage erhalten hatten, waren ebenfalls ausgeschlossen. Patienten waren nicht für die Studie geeignet, wenn eine der folgenden Diagnosen auf sie zutraf: Tumore oder Infektionen der Meningen oder des Rückenmarks, möglicherweise überraschend starke Schmerzen im Zusammenhang mit dem Rücken, Fibromyalgien, symptomatische Diskushernien, Spondylolisthesis stärker als Grad 2, schwere

Spinalstenose, akute vertebrale Frakturen oder entzündliche Erkrankungen. Studienteilnehmer wurden ausgeschlossen, wenn sie ein transkutanes elektrisches Nervenstimulationsgerät benutzten, wenn an ihnen Einrichtungen und Manipulationen durch einen Chiropraktiker durchgeführt wurden oder wenn sie irgendeine Form der Physiotherapie, Massage, oder physikalischen Therapie innerhalb der letzten 3 Wochen vor der Studie erhalten hatten. Patienten galten auch als nicht geeignet, wenn

- sie eine bekannte Kontraindikation gegen Opioiden und Paracetamol aufwiesen,
- sie unter einer signifikanten, psychiatrischen Störung litten (z.B. stärkere Depression, Demenz),
- sie antipsychotische Medikation erhielten,
- ihre Krankengeschichte versuchte Selbstmorde oder suizidale Tendenzen enthielt,
- Arzneimittelmissbrauch oder chronischer Alkoholmissbrauch zu erheben war.

Jegliche physikalische Therapien und adjunktive Therapien ebenso wie begleitende Schmerzmedikationen waren verboten. Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen, wenn sie an anderen Organerkrankungen litten.

Da es sich bei der P/T Medikation um Tabletten handelt, bei der T Monotherapie jedoch um Kapseln, wird in dieser Arbeit zur vereinfachten Darstellung jeweils von „Einheiten“ gesprochen. D.h., dass eine Kapsel oder eine Tablette der Studienmedikation jeweils einer Einheit der Studienmedikation entspricht.

Die Studie wurde gemäß der Deklaration von Helsinki (in der geänderten Fassung von 1996)<sup>43</sup> und der Good Clinical Practice Richtlinie<sup>44</sup> auf Basis der EU-Direktive an 17 Studienstandorten in Frankreich und 2 in Italien durchgeführt (sS. 46), nachdem bei jeder Institution ein positives ethisches Votum der zuständigen unabhängigen Ethikkommission erhalten worden war. Von allen Patienten wurde vor Aufnahme in die Studie eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt.

## Studiendesign

Die Studie war randomisiert, placebo-kontrolliert bezogen auf Paracetamol, doppel-blind und multizentrisch mit zwei parallelen Behandlungsgruppen; die Patienten erhielten die Studienmedikation 10 Tage lang. Um ethische Konflikte und Überladung des multizentrischen Designs zu vermeiden, wurde die Idee einer dritten Parallelgruppe mit Patienten, denen nur Placebo verabreicht werden würde, fallen gelassen.

Die Randomisierung wurde im Verhältnis 1:1 durchgeführt, was zur Aufnahme von 60 Patienten in die Kombinationstabletten (P/T) Gruppe und von 59 Patienten in die Tramadol Monotherapie (T) Gruppe führte. Die block-basierende Randomisierungsliste wurde in der Biometrischen Abteilung der Grünenthal GmbH, Aachen, Deutschland, von einer einzelnen Person erstellt, die darüber hinaus nicht in die Durchführung der Studie involviert war. Auf der Basis dieser Randomisierung erhielt jeder Prüfarzt eine Serie jeweils nur einmal vergebener Studienkennzahlen. Die Patienten wurden diesen innerhalb jedes einzelnen Zentrums in aufsteigender numerischer Reihenfolge zugeteilt. Sie wurden am Studientag 1 (Termin 1) betreut und begannen an diesem Tag ihre Behandlung, kamen am Tag 3 zum behandelnden Arzt zurück und dann wiederum am Tag 10 zum Abschlusstermin. Im Fall einer vorzeitigen Beendigung wurde der Patient/die Patientin gebeten, in die Klinik zurückzukommen und die Studienabschluss-Tests und -Evaluierungen zu diesem Zeitpunkt zu absolvieren.

Als primäre Wirksamkeitsvariable wurde die Behandlungszufriedenheit der Patienten erfasst, die bei deren Studien-Abschlusstermin zu bewerten war. Die Gesamtpatientenzufriedenheit umfasste sowohl die Wirksamkeit als auch die Verträglichkeit der Behandlung anhand einer 4-Punkt verbalen Bewertungsskala (sehr zufrieden, zufrieden, unzufrieden und sehr unzufrieden).

Zum gleichen Zeitpunkt bewerteten Patienten die Wirksamkeit (exzellent, gut, mittelmäßig, keine) und Verträglichkeit (sehr gut, gut, schlecht, sehr schlecht) mit 4-Punkt Bewertungsskalen.

Die Schmerzintensität und Schmerzlinderung über die vorhergegangenen 24 Stunden wurden ebenfalls während des Studien-Abschlusstermins evaluiert. Die Schmerzintensität wurde bewertet auf einer 100-mm horizontalen VAS (s. Abb. 1), mit den beiden Extremen "keine Schmerzen" (linkes Ende) und "stärkste vorstellbare

Schmerzen“ (rechtes Ende); Das Ergebnis wurde ausgedrückt als Prozentsatz der stärksten vorstellbaren Schmerzen. Schmerzlinderung (relativ zum Ausmaß der Schmerzen vor der Rekrutierung) wurde bewertet auf einer 5-Punkt verbalen Bewertungsskala mit den Kategorien vollständig, beträchtlich, mäßig, wenig, keine. Schließlich wurde der Gesamteindruck des Arztes von der Behandlungswirkung mit Hilfe einer 5-Punkt verbalen Bewertungsskala am Ende der Studie bewertet, relativ zur früheren Behandlung, mit folgenden Kategorien: sehr gut, gut, gering, sehr gering, keine Veränderung.

Eine vereinfachte Darstellung der Schmerzlinderung wurde mit einer Dichotomisierung unternommen. „Adäquate Schmerzlinderung“ bedeutete die Kombination der positiven Schmerzlinderungskategorien „mäßig“, „beträchtlich“, und „vollständig“, „inadäquate Schmerzlinderung“ war somit die Summe der Kategorien „wenig“ und „keine“.

Bei der erlaubten und auch erwarteten Auftitrierung der Dosis durch die Patienten wurde die Wirksamkeit der Studienmedikation durch zwei Variablen bestimmt: Zum einen durch die Höhe der Dosis und zum anderen durch die erhobenen Aussagen zu Schmerzintensität und -linderung. Eine Auftitrierung bis zur Maximaldosis (jew. 8 Einheiten) war bei dieser Indikation nicht zu erwarten. Das besondere Augenmerk der Evaluierung lag somit zum einen auf der Möglichkeit, dass Patienten sich zu einer vergleichbaren Zufriedenheit titrieren und Unterschiede zwischen den Produkten dann in unterschiedlichen Dosierungen zum Ausdruck kommen. Zum anderen hätten Patienten bei einer zu niedrigen Dosierung verharren können, was sich dann aber in Unterschieden in der Beurteilung der Patienten geäußert hätte.

Die Möglichkeit einer forcierten Auftitrierung wurde verworfen, da ein Teil der Patienten Dosen erhalten hätten, die sie nicht gebraucht hätten und dies zu mehr UW geführt hätte. Auch wäre dies gerade nicht dem Wunsch der französischen Behörden nach einer praxisnahen Studie nachgekommen.

Es bestand also, wie generell bei Studien mit Analgetika, die Möglichkeit eine fixe Dosierung vorzugeben und Wirksamkeit und Verträglichkeit zu prüfen oder eine freie Titration zuzulassen und zusätzlich zu den beiden obigen Parametern zu beobachten, ob sich Unterschiede in der Dosis ergeben. Wir wählten aus den oben genannten Gründen die letztere.

Die Sicherheitsprofile der Behandlungen wurden durch ein Monitoring der UW und Messung der Vitalzeichen bewertet. Bei jedem Termin wurden UW vom Prüfarzt aktiv abgefragt, bewertet und dokumentiert. Unter Verwendung von Standardmeldeformularen für UW wurde die Art jedes einzelnen Ereignisses spezifiziert. Beurteilt wurden dessen Schweregrad mit „schwach“, „mäßig“ oder „schwerwiegend“. Laut GCP-Verordnung gelten unerwünschten Ereignisse als schwerwiegend, die:

- den Tod eines Probanden zur Folge haben
- unmittelbar lebensbedrohend sind
- einen unvorhergesehenen Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts erforderlich machen
- eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich ziehen
- eine bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität zur Folge haben.

Der kausale Zusammenhang von UW wurde vom Arzt mit „definitiv“, „wahrscheinlich“ „möglich“ und „ausgeschlossen“ bewertet. Mögliche Gegenmaßnahmen und Ergebnisse wurden dokumentiert. Bei allen Patienten, die unter UW litten, sollten Folgeerscheinungen erfasst werden.

## **Statistische Analyse**

Bisher standen keine Daten zur Verfügung zum Vergleich von P/T mit T alleine in einem Multiple-Dosis-Setting, die die Berechnung der Stichprobengröße für diese Pilotstudie erlaubt hätten. Es wurde daher ein auf der Erfahrung basierter, konservativer, deskriptiver Ansatz gewählt. Mit der Einbeziehung des zu erwartenden Auftretens von Dropouts ergab sich eine Zielstudienpopulation von ~120 Patienten.

Daten wurden analysiert, nachdem die Datenbank gesperrt und die Behandlungsverblindung aufgehoben worden war. Numerische Daten (demographische Daten, Behandlungsdosis, Schmerzintensität, Vitalzeichen) wurden als Mittelwerte

(Standardabweichung) berichtet, während kategorisierte Wirksamkeitsdaten (Patientenzufriedenheit, Schmerzlinderung, Schmerzbekämpfung) und kategorisierte Sicherheitsergebnisse (wie UW) als Häufigkeitsverteilungen präsentiert wurden (Anzahl der Patienten und Häufigkeitsraten). Ein statistischer Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen erfolgte mittels eines  $X^2$  Raten- und Proportionstest für kategorische Daten. Numerische Daten von Baseline (Termin 1) bis zum Ende der Studie (Termin 3) wurden evaluiert mittels einer 2-Weg Varianzanalyse auf der Basis wiederholter Messungen (ANOVA: *analysis of variance*), mit Zeit und Behandlung als unabhängige Faktoren und der Interaktion der beiden (Auswirkung der Behandlung auf die Zeit) als relevantem, statistischem Ergebnis.

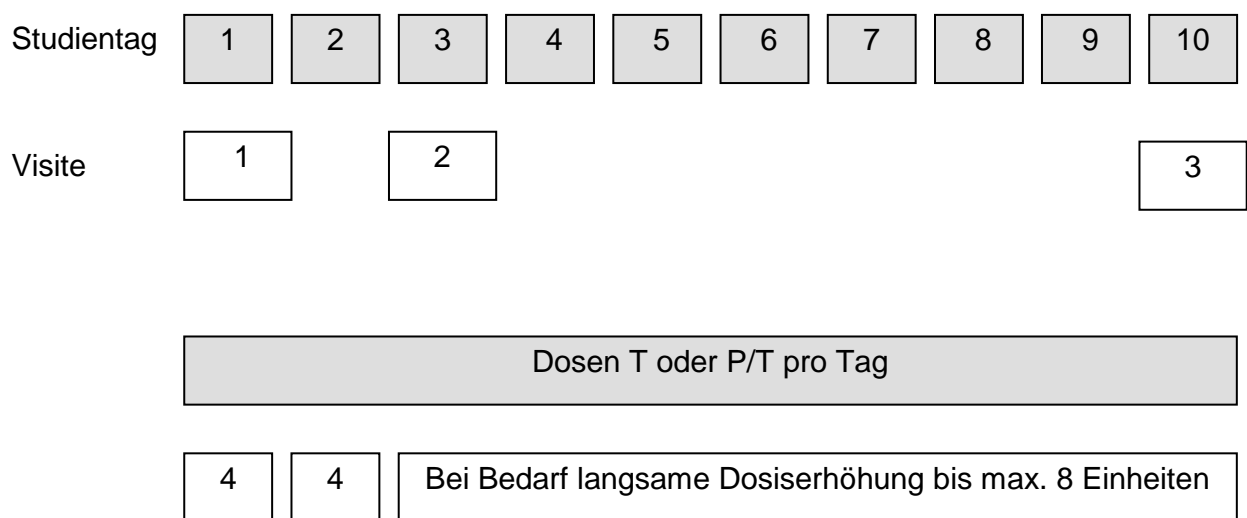
Alle Patienten, die zumindest eine Dosis der Studienmedikation erhielten, repräsentieren die Sicherheitspopulation.

Alle Patienten, die zumindest bis Tag 8 laut Evaluierungsplan an der Studie teilnahmen und für die die gesammelten Studienabschluss-Daten zur Verfügung standen, gingen in die Wirksamkeitsevaluierung ein. Ausgeschlossen wurden jene Patienten, die verbotene, zusätzliche Medikationen eingenommen hatten oder bei denen begründete Zweifel bestanden, dass sie die Studienmedikation nach Vorschrift eingenommen hatten.

## **Prüfprodukte und Therapie**

In der P/T Gruppe, enthielt jede Tablette 325 mg Paracetamol plus 37,5 mg Tramadol (Handelsname: Zaldiar<sup>®</sup> (Grünenthal GmbH, Aachen, Deutschland)) und in der T Gruppe enthielt jede Kapsel 50 mg Tramadol Hydrochlorid (Handelsname: Tramal<sup>®</sup> (Grünenthal GmbH, Aachen, Deutschland)). Aufgrund der verschiedenen äußeren Form der Zubereitungsformen, wurde eine "Double-Dummy"-Technik benutzt, was bedeutet, dass jede einzelne Doseinheit der Studienmedikation entweder aus einer Kombinationstablette plus einer Placebokapsel bestand oder einer Placebotablette plus einer Tramadolkapsel. Alle Verum- und Placebomedikationen wurden von Grünenthal GmbH hergestellt und geliefert. Etikettierte Packungen

verblindeter Studienmedikation wurden bei den Terminen 1 und 2 gratis ausgeteilt. Die Patienten waren angewiesen, sämtliche nicht verwendeten Studienprodukte beim nächsten Termin wieder mitzubringen. Während der ersten 2 Studientage (bis zum Termin 2) wurde die Einnahme von 4 täglichen Dosen empfohlen. Danach wurde den Patienten gestattet, ihre tägliche Dosis falls notwendig langsam zu steigern, um eine optimale Analgesie zu erzielen. Die maximale Dosen pro 24-Stunden-Phase bestand aus 8 Doseinheiten (maximale 24- Stunden-Dosis: P/T, 2600 mg/300 mg; T, 400 mg) (Abbildung 7).



**Abbildung 7.** Studiendesign und Anzahl der applizierten Schmerzmitteldosen.

### Studientests und Evaluierungen der Patientencharakteristika

Die Basisdaten beinhalten:

- die demographischen Charakteristika (Geschlecht, Alter, Rasse, Körpergewicht, Größe, Body Mass Index),

- Vitalzeichen (peripherer arterieller Blutdruck und Pulsfrequenz, gemessen am Oberarm mit halbautomatischen sphygmomanometrischen Geräten nach 5 Minuten in Rückenlage),
- Krankengeschichte mit speziellem Fokus auf die momentanen Lumbalgie Beschwerden,
- die Anamnese und körperlichen Untersuchungsbefunde.

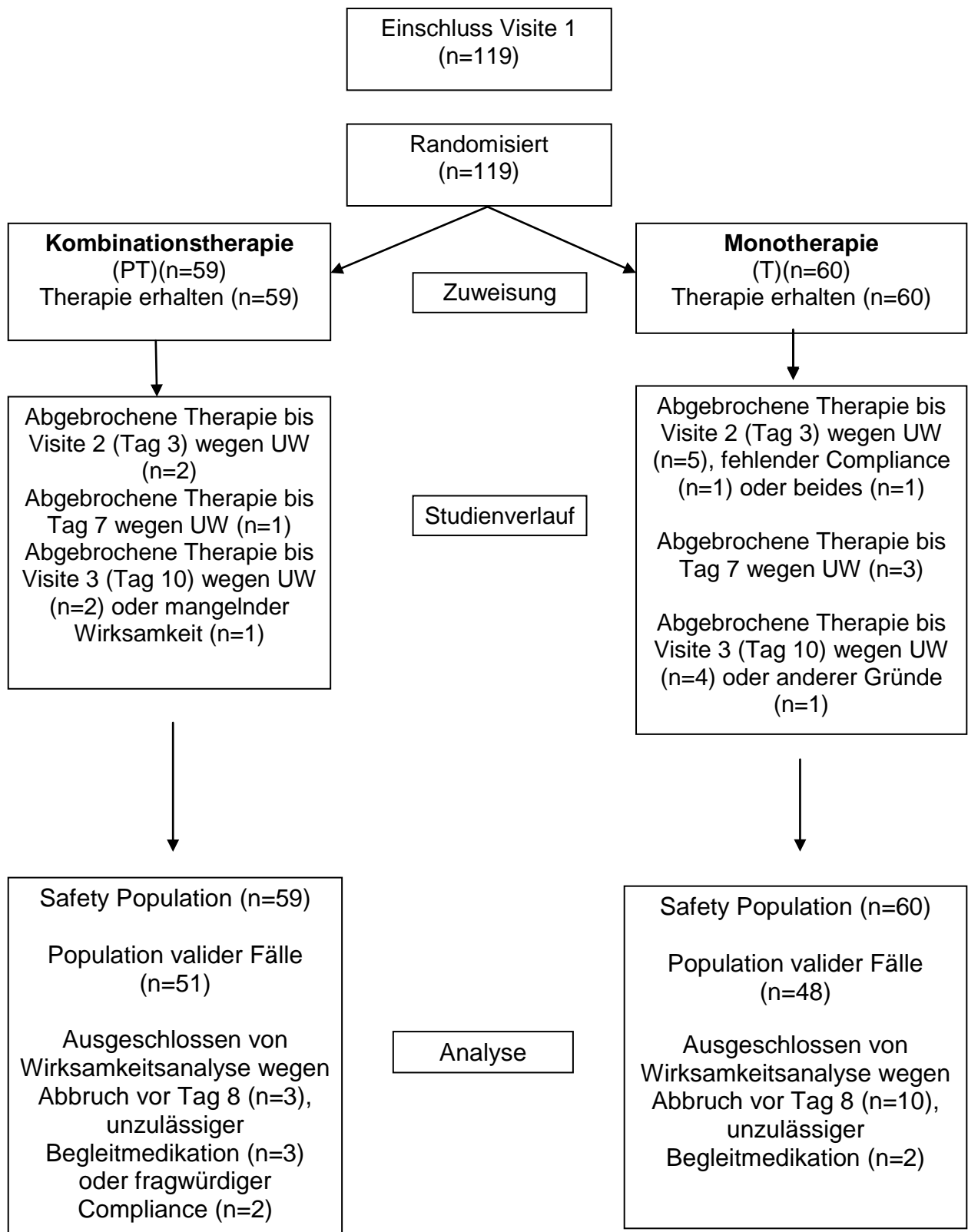
Die Einnahme jeglicher Medikamente während der vorhergehenden 2 Monate wurde ebenfalls dokumentiert.

## **ERGEBNISBESCHREIBUNG**

### **Demographische Charakteristika und Patientendisposition**

Insgesamt 119 Patienten wurden in die Studie aufgenommen und durch Randomisierung entweder der Gruppe zugeteilt, die P/T (n = 59) oder T alleine (n = 60) erhielt (Abbildung 8). Alle Patienten erhielten zumindest eine Dosis der Studienmedikation und repräsentieren daher die Sicherheitspopulation. Während der Studie beendeten 6 von 59 Patienten in der P/T Gruppe und 15 von 60 Patienten in der T Gruppe die Studienteilnahme vorzeitig. Häufigster Grund war das Auftreten von UW. Alle Patienten, die zumindest bis Tag 8 laut Evaluierungsplan an der Studie teilnahmen und für die die gesammelten Studienabschluss-Daten zur Verfügung standen, gingen in die Wirksamkeitsevaluierung ein. Ausgeschlossen wurden nur jene Patienten, die verbotene, zusätzliche Medikationen eingenommen hatten oder bei denen begründete Zweifel bestanden, dass sie die Studienmedikation nach Vorschrift eingenommen hatten. Daher umfasste die Wirksamkeitspopulation 51 (86,4%) der 59 P/T Patienten und 48 (80,0%) der 60 T Patienten.





**Abbildung 8.** Zuweisung, Studienverlauf und Analyse der Patienten.

Tabelle 1 fasst die demographischen Daten der 69 Frauen und 50 Männer zusammen, die an der Studie teilgenommen haben. Die Behandlungsgruppen waren vergleichbar im Hinblick auf die Baseline-Charakteristika; es waren keine Unterschiede zu erkennen, die sowohl statistisch signifikant und klinisch relevant gewesen wären. 96,1% in der P/T und 94,2% in der T Gruppe waren kaukasischen Ursprungs. Alle Patienten litten an subakuter Lumbalgie ohne Anzeichen von radikulärer Beteiligung oder neurologischer Defizite in den unteren Extremitäten und erfüllten die festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien. Die Zeit, die zwischen den ersten Symptomen der momentanen Lumbalgie-Beschwerden und der Studienaufnahme vergangen waren, waren ähnlich in den beiden Gruppen (Mittelwert [Standardabweichung], 21,8 [7,9] Tage für die P/T Gruppe; 22,5 [9,6] Tage für die T Gruppe;  $P = NS$ ).

Charakteristika	Paracetamol/ Tramadol		p*
	Gruppe (n=59)	Gruppe (n=60)	
Alter, mittleres (SA), in Jahren	56,5 (15,3)	54,1 (14,6)	0,336
Geschlecht, Anzahl (%)			
weiblich	38 (64,4)	31 (51,7)	0,222
männlich	21 (35,6)	29 (48,3)	
Gewicht, mittleres (SA), in kg	68,1 (12,4)	73,1 (14,0)	0,085
Grösse, mittlere (SA), in cm	165,2 (8,6)	167,3 (9,3)	0,279
BMI, mittlerer (SA), kg/m <sup>2</sup>	24,9 (3,7)	26,1 (4,8)	0,359

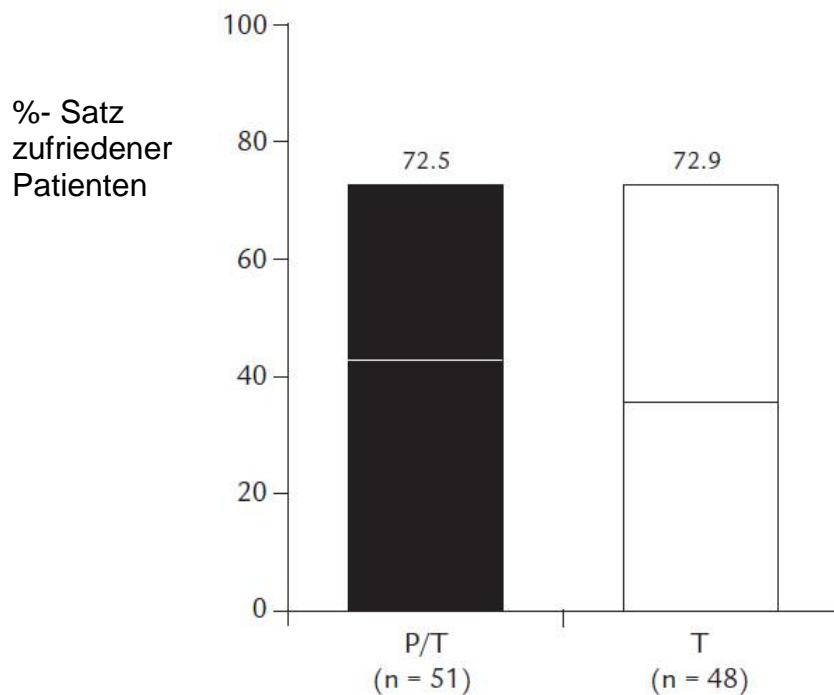
BMI = body mass index

\* Geschlechtsverteilung verglichen zwischen Behandlungsgruppen durch  $\chi^2$  Test, alle anderen Parameter verglichen durch nonparametrischen Rang Summen Test (Mann-Whitney).

**Tabelle 1.** Demographische Charakteristika der Patienten in der Sicherheitspopulation.

## Analgetische Wirksamkeit und Verträglichkeit

Der primäre Endpunkt, nämlich die Behandlungszufriedenheit der Patienten am Studien-Abschlusstermin wird dargestellt in Abbildung 9. Vergleichbare Prozentsätze von Patienten in beiden Behandlungsgruppen antworteten, dass sie sich zufrieden oder sehr zufrieden fühlten mit ihrer Behandlung (P/T, 72,5% [37 von 51] gegenüber T, 72,9% [35 von 48];  $P = \text{NS}$ ). Nur 2 der 51 Patienten in der P/T Gruppe und 3 von 48 in der T Gruppe fühlten sich sehr unzufrieden behandelt.

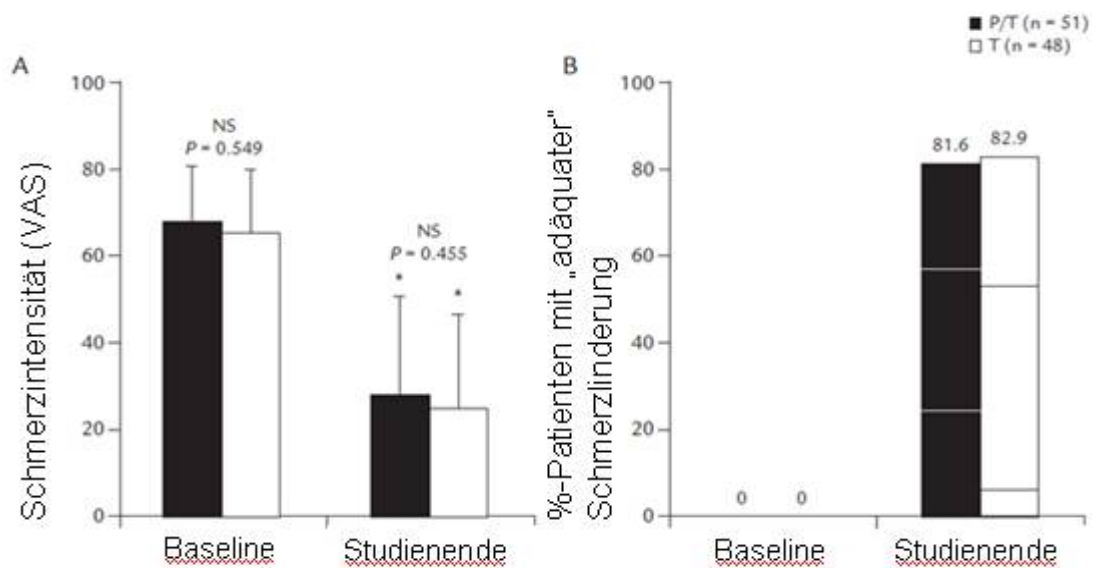


**Abbildung 9:** Behandlungszufriedenheit nach Angaben der Patienten am Ende der 10-tägigen analgetischen Behandlung mit der Kombination Paracetamol/Tramadol (P/T) 325 mg/37,5 mg Tabletten oder mit Tramadol (T) 50 mg Kapseln. Der untere Teil der Balken kennzeichnet diejenigen Patienten, die „zufrieden“ mit ihrer Behandlung waren, der obere Teil die Patienten, die „sehr zufrieden“ waren. Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt ( $\chi^2$  Test).

Die Schmerzintensität auf der VAS vor der Behandlung war gleichermaßen erhöht in beiden Behandlungsgruppen (P/T, 67,5 [ $\pm 13,0$ ] gegenüber T, 65,3 [ $\pm 14,6$ ];  $P = \text{NS}$ ) und

nahm bis zum Ende der Studie auf mittlere Schmerzintensitätslevel von 27,9% (P/T) und 24,8% (T) ab. (Abbildung 10). Die 2-faktorielle ANOVA auf der Basis wiederholter Messungen bestätigte die signifikante Reduktion der Schmerzintensität in beiden Behandlungsgruppen ( $P < 0,001$ ) und ließ auf keine signifikanten Auswirkungen der Behandlung auf diese Veränderungen über einen längeren Zeitraum hinweg schließen ( $P = \text{NS}$ ).

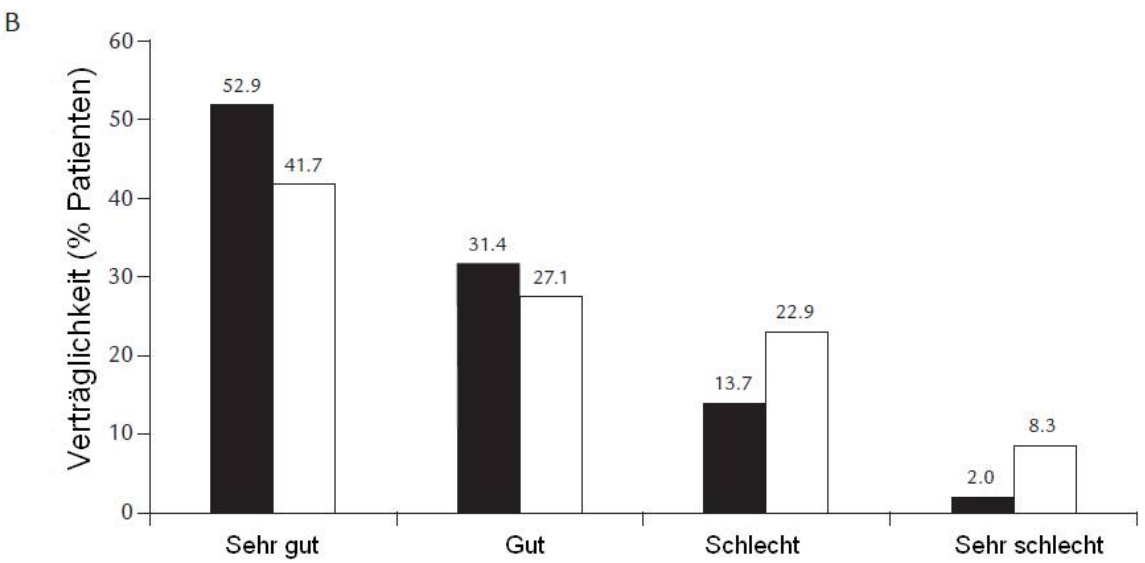
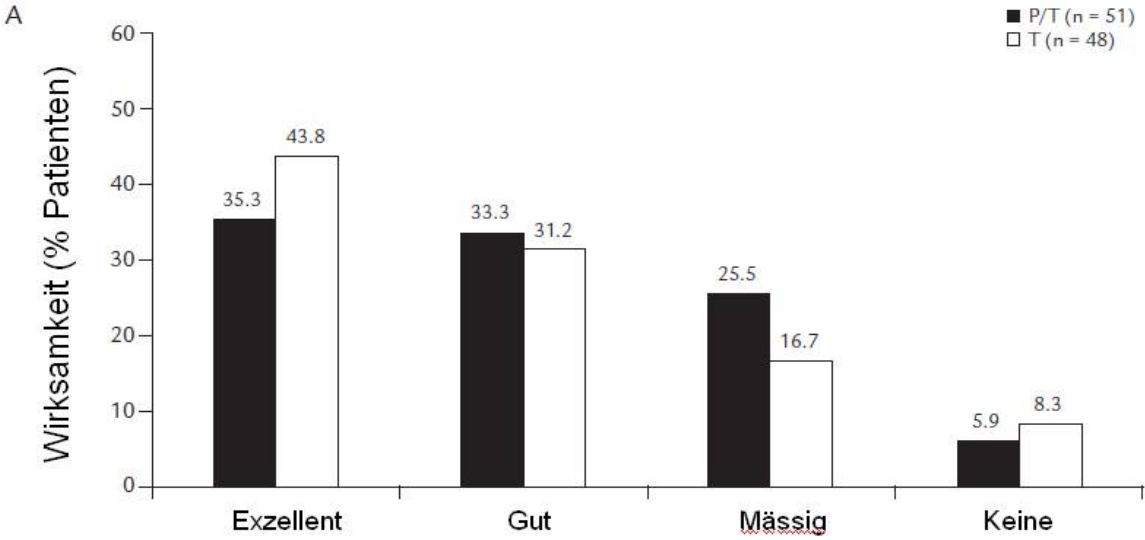
Die Schmerzintensitäten bei der Aufnahme waren für beide Behandlungsgruppen gleich ( $P = \text{NS}$ ) und auch die Schmerzreduktion am Ende der Studie war vergleichbar ( $P = \text{NS}$ ). Die Behandlungsgruppen berichteten am Termin 3 von einer vergleichbaren „adäquaten Schmerzlinderung“ (81,6% (40 von 49) der P/T Patienten und 82,9% (39 von 47) der T Patienten ( $P = \text{NS}$ ), Abbildung 10). „Adäquat“ bedeutet die Kombination der positiven Schmerzlinderungskategorien „mäßig“, „beträchtlich“, und „vollständig“. Nur vier Patienten pro Behandlungsgruppe erfuhren keine Schmerzlinderung.

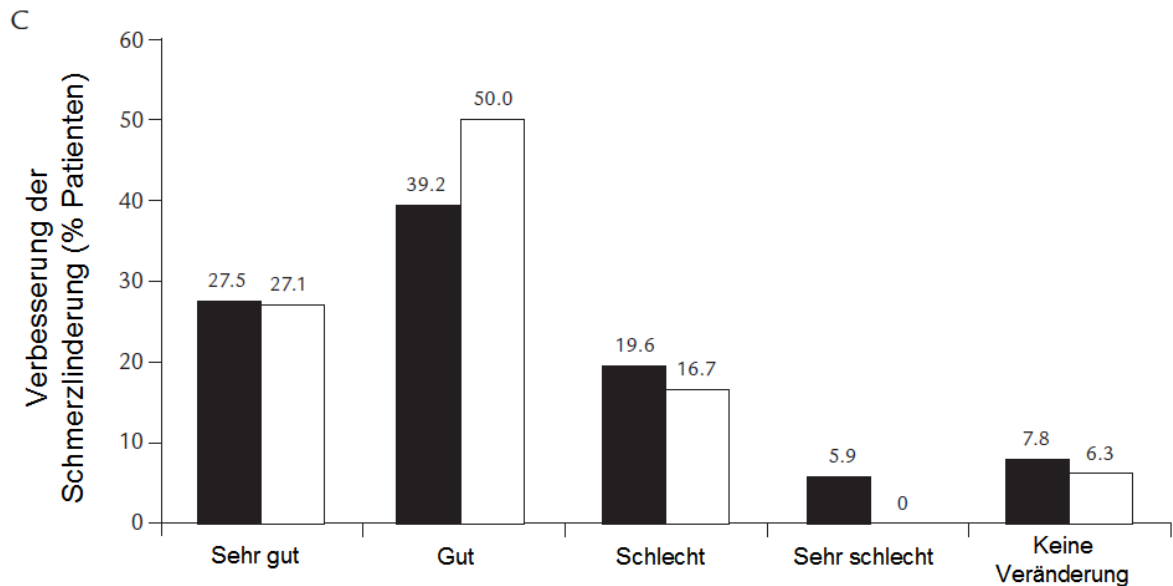


**Abbildung 10:** (A) Mittlere Schmerzintensität (mit SA) nach Messung mit Visueller Analogskala (Prozentsatz des schlimmsten, vorstellbaren Schmerzes) bei Studienbeginn (Baseline) und nach 10-tägiger Behandlung (Studienende) mit der Kombination Paracetamol/Tramadol (P/T) 325 mg/37,5 mg Tabletten oder Tramadol (T) 50 mg Kapseln. (B) Prozentsatz von Patienten, die eine adäquate Schmerzlinderung erfuhren, gemessen am Ende der Studie. Die Unterteilungen in den Balken zeigen an (von unten aufsteigend) „mäßige“, „bedeutende“ und „komplette“ Schmerzlinderung. \*  $p < 0,001$  vs Baseline.

Abbildung 11 präsentiert die sekundären Endpunkt-Variablen, die beim Studienabschluss-Termin bewertet wurden. Die meisten Patienten in beiden Gruppen beurteilten die analgetische Wirksamkeit ihrer Behandlung als ausgezeichnet, gut oder zumindest mittelmäßig (P/T, 94,1% [48 von 51] im Vergleich zu T, 91,7% [44 von 48];  $P = \text{NS}$ ). Nur 3 von 51 P/T-behandelten Patienten und 4 von 48 T-behandelten Patienten beurteilten die Wirksamkeit ihrer Behandlung mit „keine Wirksamkeit“. Insgesamt 43 von 51 der P/T Patienten beurteilten die Verträglichkeit ihrer Behandlung als gut oder sehr gut, im Vergleich zu 33 von 48 der T Patienten. Dies entspricht 84,3% der P/T Patienten und 68,8% der T Patienten ( $P = \text{NS}$ ).

Die Prüfarzte waren der Meinung, dass bei 66,7% (34/51) der P/T-behandelten und 77,1% (37/48) der T-behandelten Patienten eine gute oder sehr gute Verbesserung ihrer Schmerzbekämpfung festzustellen war ( $P = NS$ ).





**Abbildung 11:** (A) Wirksamkeit und (B) Verträglichkeit nach Patientenangaben nach 10-tägiger Behandlung mit der Kombination Paracetamol/Tramadol (P/T) 325 mg/37,5 mg Tabletten oder Tramadol (T) 50 mg Kapseln. (C) Verbesserung der Schmerzlinderung nach Angaben der Prüfarzte.

## Behandlungsdosierungen

Im Mittel nahmen die Patienten während der gesamten Studiendauer (Tage 1-10) 4,39 [ $\pm 1,02$ ] tägliche Dosen an Studienmedikation für die P/T Gruppe und 4,34 ( $\pm 0,96$ ) für die T Gruppe ( $P = \text{NS}$ ). Für eine detailliertere Evaluierung wurde der Mittelwert der Anzahl der Einheiten während der ersten zwei Studientage für jeden Patienten berechnet, um die anfängliche tägliche Dosierung abschätzen zu können (Tabelle 2). Nach Termin 2 wurden die Patienten dazu ermutigt, ihre Dosis, falls notwendig, anzupassen (und zu erhöhen), um Schmerzlinderung zu erzielen. Während dieser Zeitspanne (Tage 3-10), variierte die tägliche Menge Studienmedikation ohne linearen Trend über einen längeren Zeitraum.

Folgender dualer Ansatz wurde für die Präsentation dieser Daten ausgewählt: (1) Die mittlere Anzahl der Einheiten der Studientage 3 bis 10 wurde berechnet für jeden

einzelnen Patienten und als endgültiger Dosierungslevel angesehen; und (2) wurde die maximale tägliche Dosis seit Studientag 3 für jeden einzelnen Patienten berechnet, unabhängig davon, ob diese Dosis am Studientag 10 oder an irgendeinem Tag vorher erzielt wurde. Die Ergebnisse für die P/T Gruppe und die T Gruppe werden in Tabelle 2 präsentiert. Die 2-faktorielle ANOVA mit wiederholten Messungen für die Mittelwerte der Anzahl der Studienmedikationseinheiten bestätigte die signifikanten Erhöhungen von der anfänglichen bis zur abschließenden täglichen Dosierung in beiden Behandlungsgruppen ( $P < 0.001$ ). Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ( $P = \text{NS}$ ). Die Post-Hoc-Evaluierung zeigte, dass die Mittelwerte der Anzahl der täglichen Einheiten zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar waren, sowohl während der Anfangsphase und der Abschlussphase bis zum Studientag 10 (beide,  $P = \text{NS}$ ).

Tabelle 2 präsentiert auch die Mittelwerte der täglichen Dosierungen von Tramadol in Milligramm (welche, per definitionem, für die P/T Gruppe niedriger waren) und die mittleren Dosierungen der Paracetamolkomponente (trifft nicht auf die T Gruppe zu). Die 2-faktorielle ANOVA mit wiederholten Messungen bestätigte, dass die Tramaldosierungen in der P/T Gruppe ( $P < 0,001$ ) beständig und signifikant niedriger waren, ohne einen Hinweis auf Auswirkungen von der Behandlung auf die Tramadol Dosissteigerungen während der Studie ( $P = \text{NS}$ ). Der statistische Vergleich der maximalen täglichen Dosierungen zwischen den Behandlungsgruppen untermauerte die Beobachtung einer vergleichbaren Anzahl von Einheiten ( $P = \text{NS}$ ), während die Tramaldosis für mit P/T-behandelte Patienten signifikant niedriger war als für die T Gruppe ( $P < 0,001$ ).



### Paracetamol/Tramadol Gruppe

Parameter	n	Mittelwert	SA	Bereich
<b>Initiale tägliche Dosis (Tag 1-2)</b>				
Tägliche Dosis, Einheiten	47	3,59	0,51	2,5-4,0
Paracetamol Dosis, mg	47	1165	167	813-1300
Tramadol Dosis, mg	47	134,4	19,3	94-150
<b>Letzte tägliche Dosis (Tag 3-10)</b>				
Tägliche Dosis, Einheiten	47	4,6	1,24	3,0-7,5
Paracetamol Dosis, mg	47	1495	404	975-2438
Tramadol Dosis, mg	47	172,2	46,6	113-281
<b>Maximale tägliche Dosis</b>				
Tägliche Dosis, Einheiten	47	5	1,56	3,0-8,0
Paracetamol Dosis, mg	47	1625	507	975-2600
Tramadol Dosis, mg	47	187,5	58,5	113-300

### Tramadol Gruppe

Parameter	n	Mittelwert	SA	Bereich
<b>Initiale tägliche Dosis (Tag 1-2)</b>				
Tägliche Dosis, Einheiten	47	3,55	0,75	2,0-7,0
Paracetamol Dosis, mg	-	-	-	-
Tramadol Dosis, mg	47	177,7	37,7	100-350
<b>Letzte tägliche Dosis (Tag 3-10)</b>				
Tägliche Dosis, Einheiten	47	4,55	1,19	2,4-7,5
Paracetamol Dosis, mg	-	-	-	-
Tramadol Dosis, mg	47	227,3	59,7	119-375
<b>Maximale tägliche Dosis</b>				
Tägliche Dosis, Einheiten	47	5,15	1,55	3,0-8,0
Paracetamol Dosis, mg	-	-	-	-
Tramadol Dosis, mg	47	257,4	77,3	150-400

\*

**Tabelle 2.** Wirksamkeitspopulation: *Tagesdosen der Therapie mit der Kombination Paracetamol/Tramadol versus Tramadol Monotherapie.*

## Sicherheitsprofile und Studienausstieg

Von den 119 Patienten, denen Studienmedikation verabreicht wurde, brachen 21 die Studie ab. Von diesen 21 Patienten kamen 6 aus der P/T Gruppe und 15 aus der T Gruppe. Die Abbruchrate war somit 10,2% in der P/T Gruppe und 25% in der T Gruppe. Dieser deutliche numerische Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant. UW waren die Ursache für die Mehrzahl der Studienabbrüche: 5 (8,5%) Patienten in der P/T Gruppe und 13 (21,7%) Patienten in der T Gruppe ( $P = \text{NS}$ ). In der P/T Gruppe berichteten die studienabbrechenden Patienten über einen mittleren Wert von 1,4 UW, wobei Übelkeit ( $n = 2$  Patienten) und lokal begrenztem Juckreiz ( $n = 2$ ) die vorherrschenden Symptome waren, die zu vorzeitiger Beendigung der Studienteilnahme führten. In der T Gruppe berichteten die studienabbrechenden Patienten über einen mittleren Wert von 3,0 UW, wobei Übelkeit ( $n = 9$  Patienten), Schwindel ( $n = 5$ ), Erbrechen ( $n = 5$ ), und Schläfrigkeit ( $n = 4$ ) die häufigsten Symptome waren. Einer der P/T Patienten beendete die Studienteilnahme wegen eines Ereignisses (Handgelenksarthrose), das nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation in Zusammenhang gebracht wurde.

Insgesamt 160 UW traten bei 74 Patienten auf (Häufigkeit 62,2%). Keine UW war schwerwiegend oder unerwartet. Tabelle 3 zeigt, dass die Gesamthäufigkeit der UW in der P/T Gruppe signifikant niedriger war als in der T Gruppe (30/59 [50,8%] gegenüber 44/60 [73,3%];  $P = 0,019$ ). In der P/T Gruppe, wurde über 49 Ereignisse berichtet (0,83 Ereignisse pro Patient) und in der T Gruppe traten 111 Ereignisse auf (1,85 Ereignisse pro Patient). Dieser Unterschied in der Häufigkeit der Ereignisse war statistisch signifikant ( $P < 0,001$ ).

Unerwünschte Wirkung	Paracetamol/Tramadol Gruppe (n=59)		Tramadol Gruppe (n=60)		p*
	n	Inzidenz, %	n	Inzidenz, %	
Übelkeit	8	13,6	21	35,0	0,012
Schwindel	3	5,1	15	25,0	0,006
Schläfrigkeit/Benommenheit	7	11,9	15	25,0	0,198
Obstipation	3	5,1	9	15,0	0,136
Erbrechen	2	3,4	8	13,3	0,104
Mundtrockenheit	7	11,9	8	13,3	0,972
Schwitzen	3	5,1	6	10,0	0,505
Appetitverlust	0	0	3	5,0	0,248
Gastrointestinale Probleme	1	1,7	3	5,0	0,623
Juckreiz	4	6,8	1	1,7	0,351
Kopfschmerzen	3	5,1	1	1,7	0,599
Patienten mit mind. 1 UW	30	50,8	44	73,3	0,019

p\*  $\chi^2$  test.

**Tabelle 3.** Inzidenz von unerwünschten Wirkungen in den Gruppen Paracetamol/Tramadol und Tramadol.

Tabelle 3 vergleicht auch die Hauptarten von UW. Das häufigste UW war Übelkeit, von der nur 8 der 59 P/T Patienten aber 21 von 60 T-behandelten Patienten berichteten ( $P = 0.012$ ). Über Schwindel oder Vertigo wurde auch weniger häufig in der P/T Gruppe berichtet als in der T Gruppe: 3 von 59 im Vergleich zu 15 von 60 ( $P = 0,006$ ). Unterschiede zugunsten von P/T waren festzustellen bei Verstopfung (P/T, 3/59 im Vergleich zu T, 9/60;  $P = \text{NS}$ ), Schläfrigkeit oder Somnolenz (7/59 im Vergleich zu 15/60;  $P = \text{NS}$ ) und Erbrechen (2/59 im Vergleich zu 8/60;  $P = \text{NS}$ ). Der Schweregrad der UW in der P/T Gruppe und der T Gruppe war meist schwach (49% [24/49] beziehungsweise 40% [44/111]) oder mäßig (41% [20/49] im Vergleich zu 45% [50/111], wobei weniger UW als schwerwiegend eingestuft wurden (10% [5/49] im Vergleich zu 15% [17/111]).

Die bewertete Kausalität (d.h. die Wahrscheinlichkeit, dass die UW auf die Behandlung zurückzuführen waren) war in der P/T gegenüber der T Gruppe in 10% (5/49) gegenüber 25% (28/111) „definitiv“, in 65% (32/49) gegenüber 59% (65/111) „wahrscheinlich“ und zumindest in 20% (10/49) gegenüber 14% (15/111) aller berichteten Ereignisse „möglich“, was auf einen etwas klareren kausalen Zusammenhang bei T-

behandelten Patienten schließen lässt als bei P/T Patienten. Gegenmaßnahmen waren in nur 6% der Patienten notwendig (P/T, 6/49 gegenüber T, 3/111), und in den meisten Fällen (69%) war weder eine Dosisreduktion noch ein Absetzen des Medikaments notwendig (P/T, 43/49 gegenüber T, 108/111). Alle Patienten, die unter UW litten, erholten sich ohne Folgeerscheinungen. Die Vitalzeichen blieben während der Behandlungsphase in beiden Gruppen durchgehend stabil (Tabelle 4).

Parameter*	Paracetamol/Tramadol Gruppe			Tramadol Gruppe		
	n	Mittelwert	SA	n	Mittelwert	SA
<b>Einschluss (Visite 1)</b>						
Systolischer BD, mm Hg	59	125,6	12,7	60	130,2	13
Diastolischer BD, mm Hg	59	74,6	7,5	60	78,3	7,1
Pulsfrequenz, Schläge/Minute	58	69,9	7,5	60	68,8	7,3
<b>Studienende (Visite 3)</b>						
Systolischer BD, mm Hg	57	127,9	13,2	58	128,9	13,9
Diastolischer BD, mm Hg	57	76,5	6,5	58	77,8	8,2
Pulsfrequenz, Schläge/Minute	57	70,2	7,2	58	69,8	7,7

BD = Blutdruck

\* Vitalzeichen der gesamten safety Population. Messungen wurden liegend durchgeführt.

**Tabelle 4.** *Vitalzeichen während der Behandlung mit der Kombination Paracetamol/Tramadol oder einer Monotherapie mit Tramadol.*

## DISKUSSION

Die vorgelegte multizentrische Studie ist die erste randomisierte, doppel-blinde Studie mit Mehrfachdosen, die vergleichbare analgetische Wirkung und eine verbesserte Verträglichkeit der Paracetamol/Tramadol Kombination gegenüber Tramadol zeigt. Mit der neuen Kombinationstablette (325 mg Paracetamol und 37,5 mg Tramadol) ließ sich eine ähnlich analgetische Wirksamkeit erzielen wie mit Tramadol (50 mg) alleine oral

appliziert. Dieser Effekt wurde erreicht, obwohl die P/T Kombination 25 % weniger Tramadol enthielt als das Monopräparat.

Mehrere in dieser Studie angewandte standardisierte, validierte und auch unabhängige Methoden haben keinen Unterschied in der Wirksamkeit der untersuchten Behandlungsregime belegen können.

Die Studie brachte Erkenntnisse zu den folgenden Parametern, die sich zwischen der Kombinations- und der Monotherapie vergleichen lassen:

- Behandlungszufriedenheit
- Abnahme der Schmerzintensität
- Behandlungsdosis
- Die daraus resultierenden unerwünschten Wirkungen

Als den pragmatischsten primären Wirksamkeitsparameter wählten wir die Patientenbewertung der Behandlungszufriedenheit aus. Der Prozentsatz der Patienten, die zufrieden oder sehr zufrieden waren, war hoch und identisch in der P/T Gruppe (72,5%) und in der T Gruppe (72,9%).

Ein ähnlicher Trend zeichnete sich für alle mit der Wirksamkeit in Zusammenhang stehenden sekundären Variablen, wie zum Beispiel

- eine fühlbare Reduktion der Schmerzintensität,
- hohe Raten an „adäquater“ Schmerzlinderung,
- hohe Raten einer guten oder sehr guten Verbesserung bei der Schmerzbekämpfung (laut Beurteilung des Arztes) und
- gute Behandlungswirksamkeit (laut Eindruck des Patienten).

Der Abbildung 11 ist zu entnehmen, dass die Ärzte eine numerisch bessere Schmerzlinderung mit T als mit P/T wahrnehmen. Ein möglicher Grund hierfür könnte sein, dass aus Behandler Sicht wahrscheinlich die Wirksamkeit der Behandlung ausschlaggebend ist. Der Patient aber erlebt die Summe aller am Wirkungsprofil beteiligten Faktoren: Dies ist zunächst die Wirksamkeit, aber auch die für ihn überaus

wichtige Verträglichkeit; er kommt so zu einem geringgradig anderen Urteil. Es ist also gut möglich, dass die Beurteilung des Behandlungserfolges durch den behandelnden Arzt zu einseitig auf den Parameter Wirksamkeit abzielte.

Der tägliche Arzneimittelkonsum war vergleichbar bei den beiden Gruppen (~4,4 Einheiten; P/T, 4,39 im Vergleich zu T, 4,34), sowohl am Studienbeginn (~3,6 Einheiten; P/T, 3,59 gegenüber T, 3,55), als auch bei Studienende (~4,6 Einheiten; P/T, 4,60 gegenüber T, 4,55).

Die Untersuchungsergebnisse, die eine annähernd identische Schmerzintensität und auch Schmerzabnahme bei gleichen eingenommenen Einheiten von Schmerzmitteln demonstrieren, zeigen in dieser Pilotstudie keinen Unterschied in dem Behandlungserfolg zwischen der Kombinationstablette ((325 mg Paracetamol/37,5 mg Tramadol) und der 50 mg Tramadolkapsel.

Vergleichbare Ergebnisse wurden indirekt aus Einzeldosisstudien bei postoperativen Zahnschmerzen gewonnen<sup>45,46</sup>, bei denen sich eine bessere analgetische Wirksamkeit für die P/T Tabletten ergeben hatte als für ähnliche Mengen von allein verabreichtem T. Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass bei den gegebenen Dosen beider Präparate die P/T Kombination ermöglicht, Tramadol einzusparen, ohne dass der Analgesie-Effekt gemindert wird. Zu diskutieren wäre, ob der beobachtete Anstieg beim Dosierungslevel der täglichen P/T und T Einnahme vom Beginn (Tage 1-2) bis zum zweiten Teil (Tage 3-10) der vorliegenden Studie eine gewisse Toleranzentwicklung widerspiegeln könnte. 10 Tage sind jedoch eine eher kurze Zeitspanne für die Evaluierung eines Toleranzphänomens. Es war auch keine lineare Dosissteigerung zwischen den Tagen 3 und 10 zu beobachten, deshalb ist die Dosissteigerung von der ersten Phase (Tage 1-2) bis zur zweiten Phase (Tage 3-10) eher als eine Titration zum Zweck der Schmerzlinderung anzusehen. Die mittlere tägliche P/T Dosis, die nach den Bedürfnissen der Patienten titriert wurde, entsprach den 4,2 Einheiten, die in zwei Studien zu chronischer Lumbalgie beobachtet wurden<sup>47,48</sup>. Beide Studien verglichen P/T mit Placebo, die Patienten wurden über einen Zeitraum von 3 Monaten beobachtet. In keiner fand sich jedoch ein Hinweis auf eine Toleranzentwicklung. In diesen Studien zu chronischer Lumbalgie waren die mittleren Schmerzintensitäten mit Werten von VAS <50 mm höher als jene, die in der vorliegenden Studie erzielt wurden (<30 mm). In einer

weiteren Studie zu chronischen Rücken- und Osteoarthroseschmerzen wurde die P/T Behandlung (mittlere Dosis 3,5 Tabletten täglich) verlängert auf 24 Monate in einem open-label Studienmodell. 40% der 154 Patienten beurteilten die analgetische Wirksamkeit weiterhin als "sehr gut" oder "ausgezeichnet"<sup>49</sup>.

Der Unterschied in der Verträglichkeit zwischen P/T und T in unserer Studie war deutlich. Eine bessere Verträglichkeit der Kombination ergab sich anhand einiger unabhängiger Beobachtungen. Die Bewertung einer zumindest guten Behandlungsverträglichkeit, ungeachtet der analgetischen Wirksamkeit, wurde von 84,3% der P/T Patienten berichtet, eine 16%-Punkt höhere Rate als bei den 68,8% der Patienten in der T Gruppe ( $P = NS$ ). Zusätzlich wies die T Gruppe gegenüber der P/T Gruppe eine 2,5-mal höhere Studienabbruchrate auf (Gesamtabbrüche und Abbrüche wegen UW); auch die Anzahl von UW war signifikant höher.

Diese Ergebnisse sind ein Signal dafür, dass die reduzierte Opioidmenge in der P/T Kombinationstablette nicht nur eine gleiche analgetische Wirksamkeit sondern auch eine bessere Verträglichkeit als T alleine bieten kann. Die Ansicht, dass die bessere Verträglichkeit von P/T zurückzuführen ist auf den reduzierten Opioidgehalt wird unterstützt durch die Tatsache, dass opioid-typische UW (Übelkeit, Schwindel, Somnolenz, Verstopfung und Erbrechen) weniger häufig auftraten. Im klinischen Gebrauch ist diese verbesserte Verträglichkeit vor allem hilfreich für die Schmerztherapie geriatrischer Patienten<sup>50</sup>, wo vor allem die geringere Inzidenz an Somnolenz im Vergleich zu einer gängigen Codein/Paracetamol Kombination<sup>51</sup> ein wichtiges Auswahlkriterium der Schmerztherapie ist. Angesichts der demografischen Entwicklung und der Tatsache, dass die Behandlung muskulo-skeletaler Erkrankungen in immer größerem Masse ältere Patienten betrifft, sind diese Kriterien zunehmend von Bedeutung. In einer dänischen Studie<sup>52</sup>, in der Daten der gesamten Bevölkerung berücksichtigt wurden, erlitten in einem Jahr fast 125.000 Patienten Frakturen, über 10.000 von ihnen nahmen Opioide. Bei einem Vergleich mit 12.000 Kontroll-Patienten ergab sich, dass gängige Opioide das Frakturrisiko 1,5 bis 2,3-fach erhöhten, wahrscheinlich durch erhöhte Sedierung und Schwindel der Patienten. In einer anschließenden Evaluierung der entstandenen Mehrkosten<sup>53</sup> am Beispiel von Deutschland ergaben sich direkte und indirekte Mehrkosten zwischen 0,5 und 1,0 Milliarden Euro. Dieses Beispiel zeigt, wie wichtig eine effiziente und gut vertragene

Schmerztherapie vom medizinisch-ethischen genauso wie vom ökonomischen Standpunkt aus ist, insbesondere für ältere Patienten.

Kombinationen von Opioiden und Nicht-Opioiden können theoretisch Sinn machen, wenn das Hinzufügen des Nicht-Opioids die Wirksamkeit oder die Verträglichkeit verbessert.

Bei chronischen Erkrankungen steht in Europa seit langem die Codein/Paracetamol Kombination zur Verfügung. Die mäßige Verträglichkeit und die Tatsache, dass Codein als Prodrug erst enzymatisch aktiviert werden muss, lassen diese Kombination nicht als eine zu bevorzugende Alternative erscheinen, zumal ca. 7% der kaukasischen Bevölkerung dieses Enzym nicht hat. Eine systematische Übersicht, die die Kombination von Codein und Paracetamol mit Paracetamol alleine vergleicht<sup>54</sup>, kommt zu dem Schluss, dass der Zusatz von Codein die Wirksamkeit um 5% erhöht, die Einnahme von wiederholten Dosen jedoch die Zunahme der unerwünschten Wirkungen erhöht. Die Kombination könnte nach Meinung der Autoren somit für die intermittierende Schmerzlinderung geeignet sein (und weniger für die Chronische).

Die im wesentlich in den USA verwendete Kombination von Oxycodon mit Paracetamol wirkt<sup>55</sup>, wird wahrscheinlich aber nicht für Europa entwickelt und registriert. Die Verwendung eines Betäubungsmittels innerhalb der Kombination schränkt die kommerziell interessante breite Verwendung ein.

2009 hat die EMA die Empfehlung ausgesprochen, alle Zulassungen von Dextropropoxyphen/Codein Kombinationen zurückzuziehen<sup>55</sup>. Diese waren bis dahin vor allem in Großbritannien und Frankreich weitverbreitet.

Generell ist die Studienlage zur Kombinationstherapie dünn<sup>56</sup>, die Produkte sind häufig auch älter und haben kein Programm zur klinischen Entwicklung durchlaufen.

Ein 2004 durchgeführter Überblick über klinische Studien zur Behandlung von Lumbalgie empfahl, dass rigorosere Studien geplant werden sollten, um die relativen Wirksamkeits- und Sicherheitsprofile jener Arzneimittel zu erstellen, die für die Behandlung von chronischer und akuter Lumbalgie<sup>56</sup> eingesetzt werden. Die vorliegende Studie trägt dazu bei, solche Forderungen zu erfüllen. Klare Ergebnisse wurden aufgrund der Auswahl des Studiendesigns (randomisiert, in Parallel-Gruppen, doppel-blind, Double-Dummy-Technik, aktiv-kontrolliert) und Auswahl der Patienten erzielt. Wie bereits festgestellt, litt kein einziger Patient an einer spezifischen Art von Lumbalgie (z.B. durch Tumore verursachte oder radikuläre Lumbalgie). Zusätzlich



wurde das Zeitfenster der bereits vorher bestehenden Schmerzen für die Definition von „subakut“ sehr sorgfältig gewählt. Die Diagnose der subakuten Lumbalgie war sehr selektiert und ergab eine homogene Gruppe von Patienten mit unspezifischer Lumbalgie, die dennoch repräsentativ für die große Mehrheit der Patienten mit subakuter Lumbalgie war<sup>7,11</sup>. Keine Schmerzmedikationen oder Therapien außer der Studienmedikation wurden während der Studie verwendet. Insgesamt gesehen sind also die Qualitätskriterien, wie sie für die weitere Entwicklung und Verbesserung von Richtlinien empfohlen werden<sup>57,58</sup>, eingehalten worden:

- Doppel-Blind-Design,
- Verwendung eines aktiven Vergleichspräparats,
- präzise Auswahl der Patienten nach definierten diagnostischen Kategorien,
- Studiendauer,
- Erwägung angemessener Washout-Phasen für analgetische Prämedikation,
- validierte Schmerzbeurteilung.

Die Aussagen dieser Studie sind somit umso bedeutsamer, da genau diese Kriterien im Studiendesign konkret berücksichtigt wurden.

Die beschriebene Auswahl der Patienten und des zugrunde gelegten Studiendesigns bringt auch Einschränkungen der Studie mit sich. Die vorliegenden Ergebnisse können nicht direkt auf Patienten mit spezifischeren Arten von Lumbalgie übertragen werden. Außerdem können die hier vorgelegten Ergebnisse variieren, wenn andere Analgetika oder Co-Analgetika in Kombination mit der hier vorliegenden Studienmedikation eingenommen werden. Es ist ebenso möglich, dass schwierige Fälle von subakuter Lumbalgie unberücksichtigt geblieben sind. Die Prüfarzte haben diese Fälle möglicherweise nicht in die Studie eingeschlossen, um ihnen die wash-out Phase zu ersparen. Daher kann die Übertragbarkeit der vorliegenden Ergebnisse auf Patienten, die direkt von einer anderen Behandlung zu P/T oder zu T alleine transferiert werden (ohne eine Washout-Phase, wie sie in vorliegender Studie angewandt wird) auch begrenzt sein.

Wir führten keinen direkten Vergleich mit einer Paracetamol-Gruppe in der vorliegenden Studie durch. In Anbetracht der Tatsache, dass prinzipiell wirksame Behandlungsoptionen verfügbar sind, wäre eine Einbeziehung dieser Vergleichsgruppe nicht ethisch gewesen. Bedauerlicherweise sind nur ein paar kontrollierte, pharmakologische Studien über die Behandlung von subakuter Lumbalgie veröffentlicht worden. Keine umfasste eine Paracetamol Monotherapie; in jenen 2 Studien<sup>59,60</sup>, bei denen es eine Placebogruppe gab, wurden nicht NSAR oder Opioide als aktive Behandlungen bewertet. Zwei Studien zu chronischer Lumbalgie können zumindest einen indirekten Eindruck davon vermitteln, wie P/T im Vergleich zu Placebo bei dieser Art von Patient wirkt. Peloso et al<sup>47</sup> verglichen eine 3-monatige P/T Kombinationsbehandlung (n = 167) mit Placebo (n = 169) bei Patienten mit chronischer Lumbalgie. Sie beobachteten signifikante, analgetische Wirkungen in der Gruppe mit aktiver Behandlung, während Patienten, die Placebo erhielten, in nur 25% der Fälle ihre Behandlung als gut oder sehr gut beurteilten. Im Vergleich nannten 64% der P/T Patienten den Behandlungserfolg gut oder sehr gut. Vergleichbare Ergebnisse wurden von Ruoff et al erzielt<sup>48</sup>.

Die Ergebnisse dieser deskriptiven Pilotstudie müssten durch weitere klinische Arbeiten bestätigt werden, für deren Planung diese Studie wertvolle Hinweise liefert.

Die vorliegende Studie legt nahe, dass Kombinationsanalgetika, wie z.B. die neue P/T Tablette, eine wertvolle Rolle in der Schmerzbekämpfung bei subakuter Lumbalgie spielen. Obwohl allgemeine Vorbehalte gegenüber dem Einsatz von Kombinationspräparaten im deutschsprachigen Raum weiterhin weit verbreitet sind, können Kombinationsanalgetika mit fixer Dosierung eine wertvolle Rolle spielen, wenn sie gemäß rationaler pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Kriterien entwickelt werden und wenn Behauptungen hinsichtlich ihres Nutzens durch evidenzbasiertes Datenmaterial und gut geplante klinische Studien untermauert werden<sup>16</sup>. Die rationale Strategie bei der pharmakologischen Behandlung von Schmerzzuständen besteht somit darin, Medikationen zu kombinieren, die verschiedene pharmakologische und pharmakokinetische Charakteristika besitzen und multiple analgetische Wirkmechanismen aufweisen.

Die P/T Kombination folgt dieser Strategie und hat sich in vielen Studien als wirksames und gut vertragenes Analgetikum bei der Behandlung von mittleren bis schweren Schmerzen erwiesen. In klinischen Studien hat diese Kombination bei postoperativen Zahnschmerzen, bei plötzlich aufflackernden Osteoarthrose-Schmerzen, bei Fibromyalgie und chronischer Lumbalgie und chronischer Osteoarthrose eine wirksame Analgesie geboten<sup>61</sup>. Gerade für die chronische Lumbalgie wurde in jüngerer Vergangenheit immer öfter eine Beteiligung neuropathischer Schmerzkomponenten diskutiert, die über den rein nociceptiven Schmerz hinausgehen. Vor diesem Hintergrund sind die jüngeren Arbeiten zu Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie als ermunternd für die weitere Erforschung der P/T Kombination in dieser Indikation zu werten<sup>62,63</sup>. Die vorliegende Studie erweitert diese Beobachtungen auf Patienten mit subakuter Lumbalgie. Diese positive Erfahrung kann wahrscheinlich auch auf andere subakute und chronische Schmerzzustände anwendbar sein.

## **SCHLUSSFOLGERUNGEN**

Die vorgelegte Studie belegt eine vergleichbare Wirksamkeit der T Kapseln und der neuen P/T Kombination in der Behandlung von unspezifischer subakuter Lumbalgie. Diese Studie bestätigte zum ersten Mal bei diesem Krankheitsbild die vergleichbare Analgesie der P/T Tabletten (325 mg Paracetamol/37,5 mg Tramadol) und der T Kapseln (50 mg Tramadol) in einem placebo-kontrollierten, doppel-blinden, randomisierten Studiendesign mit Parallel-Gruppen. Obwohl beide Medikationen generell gut vertragen wurden, verbesserte die um 25% reduzierte Menge Tramadol in der P/T Kombination die Verträglichkeit beträchtlich (bei reduzierten Häufigkeiten der UW) und führte zu weniger Therapieabbrüchen im Vergleich zu T als Monotherapie.

## ZUSAMMENFASSUNG

**Hintergrund:** In verschiedenen Schmerzstudien erwies sich die Einzeldosiskombination von Paracetamol/Tramadol (P/T) als wirksamer als jeweils eines der beiden Mittel alleine. P/T könnte für Patienten mit subakuter Lumbalgie (L) von Vorteil sein. Eine solche Studie wurde bisher nicht durchgeführt.

**Zweck:** Diese Studie verglich bei Patienten mit subakuter Lumbalgie die Wirksamkeit und Verträglichkeit von P/T mit der von Tramadol (T) alleine und bewertete, ob P/T unter vergleichbaren analgetischen Bedingungen eine bessere Verträglichkeit aufweisen würde.

**Methodik:** Es handelte sich um eine multizentrische, randomisierte, doppel-blinde, Parallel-Gruppen-Studie. Patienten wurden aufgenommen, wenn sie unter unspezifischer 10 bis 42 Tage andauernder Lumbalgie und zumindest unter mittleren Schmerzen ( $\geq 40$  mm auf einer 100-mm Visuellen Analog-Skala) litten. Die Patienten wurden randomisiert und 10 Tage lang mit P/T (325 mg/37,5 mg) oder T (50mg) behandelt. Die Studienergebnisse betrafen die Wirksamkeit der Behandlung (Intensität der Schmerzen, Schmerzlinderung, Patientenzufriedenheit, Bewertung der Schmerzbe-kämpfung durch die Ärzte) und Verträglichkeit (UW, Verträglichkeitsbeurteilung durch die Patienten).

**Ergebnisse:** Insgesamt 119 Patienten wurden aufgenommen (P/T, n = 59; T, n = 60). Demographische Charakteristika der Patienten waren bei der P/T und T Gruppe im Hinblick auf Alter (Mittel, 56,5 beziehungsweise 54,1 Jahre), Geschlecht (Frauen/Männer, 38/21 gegenüber 31/29), Rasse (kaukasisch, 96,1% gegenüber 94,2%), und Body Mass Index (24,9 gegenüber 26,1 kg/m<sup>2</sup>) vergleichbar. Die Schmerzintensität (Mittel [Standardabweichung] Prozentsatz der stärksten vorstellbaren Schmerzen) verbesserte sich von beinahe identischen Werten beim Ausgangswert

(P/T, 67,5 [13,0] gegenüber T, 65,3 [14,6];  $P = \text{NS}$ ) auf ebenso niedrige Werte beim abschließenden Termin (P/T, 27,9 [22,7] gegenüber T, 24,8 [21,6];  $P = \text{NS}$ ). Die Reduktion bei der Schmerzintensität war in beiden Behandlungsgruppen signifikant ( $P < 0,001$ ). Ausreichende Schmerzlinderung (d.h. "gemäßigt", "beträchtlich", oder "komplett") wurde beobachtet bei 81,6% (40/49) der P/T Patienten gegenüber 82,9% (39/47) der T Patienten ( $P = \text{NS}$ ). Vergleichbar hohe Raten wurden bei der Gesamtpatientenzufriedenheit (72,5% [37/51] beziehungsweise 72,9% [35/48];  $P = \text{NS}$ ) erzielt. Beide Behandlungsgruppen bekamen eine vergleichbare Anzahl an täglichen Einheiten der Studienmedikation verabreicht, was zu signifikant ( $P < 0,001$ ) niedrigeren täglichen Tramaldosen in der (P/T) Gruppe führte (Mittel [Standardabweichung] 172,5 [46,6];  $P = \text{NS}$ ) als in der T Gruppe 227,3 [59,7]. Mehr P/T Patienten (84,3%) als T Patienten (68,8%) beurteilten die Therapieverträglichkeit als gut oder sehr gut ( $P = \text{NS}$ ). Bei P/T Patienten wurden signifikant weniger UW ( $P < 0,001$ ) beobachtet, und die Gesamthäufigkeit an UW (meist opioid-typische UW [z.B. Übelkeit, Schwindel/Vertigo, Schläfrigkeit/Somnolenz, Verstopfung, Erbrechen]) war deutlich niedriger nach P/T im Vergleich zu T ( $P = 0,019$ ). Die häufigsten UW in der P/T und der T Gruppe waren Übelkeit (8/59 beziehungsweise 21/60 Patienten;  $P = 0,012$ ) und Schwindel (3/59 gegenüber 15/60 Patienten;  $P = 0,006$ ).

**Schlussfolgerungen:** Tramadol, als Monosubstanz und in Kombination mit Paracetamol, bot eine effektive Analgesie bei subakuter Lumbalgie. Die Kombination von P/T, die 25% weniger Tramadol als T als Monosubstanz enthält, reduzierte die Häufigkeit von UW und Therapieabbrüchen und verbesserte die Verträglichkeit.

## **Zentren, die an der Studie teilgenommen haben**

Dr. X. Cornille (Caen, Frankreich),

Dr. P. Pawlowski, Dr. F. Philippe & Dr. F. Perrin (Dijon, Frankreich),

Dr. W. Grassi (Jesi / Ancona, Italien),

Dr. P. Crozes (Lyon, Frankreich),

Dr. C. Naïm (Marseille, Frankreich),

Dr. D. Rau (Martigues, Frankreich),

Dr. P. Gibeault (Paris, Frankreich),

Dr. M. Ghezail (Rosny-sous-Bois, Frankreich),

Dr. R. Marcolongo (Sienna, Italien),

Dr. G. Daumas, Dr. D. Leblan & Dr. A. Zenoun (Toulouse, Frankreich),

Dr. J. Hautin & Dr. P. Tauveron (Tours, Frankreich),

Dr. J. Fannius & Dr. B. Rime (Versailles, Frankreich),

Dr. L. Chapuis (Vitré, Frankreich).

## Literaturverzeichnis

---

- <sup>1</sup> Hagen KB, Hilde G, Jamtvedt G, et al. Bed rest for acute low-back pain and sciatica. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD001254.
- <sup>2</sup> Jensen S. Back pain-clinical assessment. *Aust Fam Physician* 2004; 33:397-401.
- <sup>3</sup> Manek NJ, MacGregor AJ. Epidemiology of back disorders: prevalence, risk factors, and prognosis. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17:134-140.
- <sup>4</sup> Borenstein DG. Epidemiology, etiology, diagnostic evaluation, and treatment of low back pain. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13:128-134.
- <sup>5</sup> Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* 1998; 41:778-799.
- <sup>6</sup> Ehrlich GE. Back pain. *J Rheumatol Suppl* 2003; 67:26-31.:26-31.
- <sup>7</sup> Jackson KC. Pharmacotherapy in lower back pain. *Drugs Today (Barc )* 2004; 40:765-772.
- <sup>8</sup> Frymoyer JW, Cats-Baril WL. An overview of the incidences and costs of low back pain. *Orthop Clin North Am* 1991; 22:263-271.
- <sup>9</sup> Maniadakis N, Gray A. The economic burden of back pain in the UK. *Pain* 2000; 84:95-103.
- <sup>10</sup> Patel AT, Ogle AA. Diagnosis and management of acute low back pain. *Am Fam Physician* 2000; 61:1779-1786.
- <sup>11</sup> Hildebrandt J. Does unspecific low back pain really exist [in German]?. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 2004;142:139-145.
- <sup>12</sup> Carey TS, Garrett J, Jackman A, et al. The outcomes and costs of care for acute low back pain among patients seen by primary care practitioners, chiropractors, and orthopaedic surgeons. The North Carolina Back Pain Project. *N Engl J Med.* 1995;333:913–917.
- <sup>13</sup> European Commission COST B13 Management Committee. European guidelines for the management of low back pain. *Acta Orthop Scand Suppl* 2002;73:20-25.
- <sup>14</sup> Burton AK, Waddell G. Clinical guidelines in the management of low back pain. *Baillieres Clin Rheumatol* 1998; 12:17-35.
- <sup>15</sup> van Tulder MW, Tuut M, Pennick V, et al. Quality of primary care guidelines for acute low back pain. *Spine* 2004; 29:E357-E362.
- <sup>16</sup> Desmeules J, Rollason V, Piguat V, et al. Clinical pharmacology and rationale of analgesic combinations. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 2003; 28:7-11.
- <sup>17</sup> Raffa RB, Clark-Vetri R, Tallarida RJ, et al. Combination strategies for pain

---

management. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4:1697-1708.

<sup>18</sup> Barkin RL. Acetaminophen, aspirin or ibuprofen in combination analgesic products. *Am J Ther* 2001; 8:433-442.

<sup>19</sup> Raffa RB. Pharmacology of oral combination analgesics: rational therapy for pain. *J Clin Pharm Ther* 2001; 26:257-264.

<sup>20</sup> NICE. Clinical Guidelines, May 2009. Low back pain: Early management of persistent non-specific low back pain. <http://guidance.nice.org.uk/CG88/NICEGuidance/pdf/English>

<sup>21</sup> Chou R, Qaseem A, Snow V, et al. Diagnosis and treatment of low back pain: A joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med* 2007 Oct 2;147(7):478-91.

<sup>22</sup> Davies RA, Maher CG, Hancock MJ. A systematic review of paracetamol for non-specific low back pain.. *Eur Spine J*. 2008 Nov;17(11):1423-30.

<sup>23</sup> Aronoff DM, Oates JA, Boutaud O. New insights into the mechanism of action of acetaminophen: Its clinical pharmacologic characteristics reflect its inhibition of the two prostaglandin H2 synthases. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79:9-19.

<sup>24</sup> Muth-Selbach US, Tegeder I, Brune K, et al. Acetaminophen inhibits spinal prostaglandin E2 release after peripheral noxious stimulation. *Anesthesiology* 1999; 91:231-239.

<sup>25</sup> Bjorkman R, Hallman KM, Hedner J, et al. Acetaminophen blocks spinal hyperalgesia induced by NMDA and substance P. *Pain* 1994; 57:259-264.

<sup>26</sup> Pelissier T, Alloui A, Caussade F, et al. Paracetamol exerts a spinal antinociceptive effect involving an indirect interaction with 5-hydroxytryptamine3 receptors: in vivo and in vitro evidence. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;278:8-14.

<sup>27</sup> Singh G, Ramey DR, Morfeld D, et al. Gastrointestinal tract complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis. A prospective observational cohort study. *Arch Intern Med*. 1996 Jul 22;156(14):1530-6.

<sup>28</sup> Canadian Guideline for Safe and Effective Use of Opioids for CNCP Available at: <http://nationalpaincentre.mcmaster.ca/opioid/>

<sup>29</sup> Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, et al. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an 'atypical' opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 260:275-285.

<sup>30</sup> Raffa RB, Nayak RK, Liao S, et al. The mechanism(s) of action and pharmacokinetics of tramadol hydrochloride. *Rev Contemp Pharmacother* 1995; 6:485-497.

<sup>31</sup> Raffa RB, Friderichs E. The basic science aspect of tramadol hydrochloride. *Pain Reviews* 1996; 3:249-271.

<sup>32</sup> Richter W, Barth H, Flohe L, et al. Clinical investigation on the development of dependence during oral therapy with tramadol. *Arzneimittelforschung* 1985; 35:1742-1744.



- 
- <sup>33</sup> Besson JM, Vickers MD. Panel discussion. *Drugs* 1994; 47:44-46.
- <sup>34</sup> Houmes RJ, Voets MA, Verkaaik A, et al. Efficacy and safety of tramadol versus morphine for moderate and severe postoperative pain with special regard to respiratory depression. *Anesth Analg* 1992; 74:510-514.
- <sup>35</sup> Vickers MD, O'Flaherty D, Szekely SM, et al. Tramadol: Pain relief by an opioid without depression of respiration. *Anaesthesia*. 1992;47:291–296.
- <sup>36</sup> Fachinformation Tramal. Verfügbar unter: <http://www.rote-liste.de/Online/>
- <sup>37</sup> Grünenthal, Zaldiar slide kit.
- <sup>38</sup> Beaver WT. Combination analgesics. *Am J Med*. 1984;77:38–53.
- <sup>39</sup> Filitz J, Ihmsen H, Gunther W, et al. Supra-additive effects of tramadol and acetaminophen in a human pain model. *Pain* 2008 Jun; 136 (3): 262-70.
- <sup>40</sup> Barkin RL. Alternative dosing for Tramadol aids effectiveness. *Formulary*.1995;30:542–543.
- <sup>41</sup> Ward SE, Gordon DB. Patient satisfaction and pain severity as outcomes in pain management: a longitudinal view of one setting's experience. *J Pain Symptom Manage*. 1996 Apr;11(4):242-51.
- <sup>42</sup> Carlson J, Youngblood R, Dalton JA, Blau W, Lindley C. Is patient satisfaction a legitimate outcome of pain management? *J Pain Symptom Manage*. 2003 Mar;25(3):264-75.
- <sup>43</sup> World Medical Association Declaration of Helsinki: Recommendations Guiding Medical Doctors in Biomedical Research Involving Human Subjects [WMA Web site]. Ferney-Voltaire, France: WMA;1989. Available at: <http://www.wma.net>. Accessed June 15, 2005.
- <sup>44</sup> European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, International Conference on Harmonisation–World Health Organization. Guideline for Good Clinical Practice [EMA Web site]. ICH Topic E6. Geneva, Switzerland: WHO; 2002. Available at: <http://www.emea.eu.int>. Accessed June 15, 2005.
- <sup>45</sup> Edwards JE, McQuay HJ, Moore RA. Combination analgesic efficacy: Individual patient data meta-analysis of single-dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain. *J Pain Symptom Manage*. 2002;23:121–130.
- <sup>46</sup> Medve RA, Wang J, Karim R. Tramadol and acetaminophen tablets for dental pain. *Anesth Prog*. 2001;48:79–81.
- <sup>47</sup> Peloso PM, Fortin L, Beaulieu A, et al, for the Protocol TRP-CAN-1 Study Group. Analgesic efficacy and safety of tramadol/acetaminophen combination tablets (Ultracet) in treatment of chronic low back pain: A multicenter, outpatient, randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol*. 2004;31:2454–2463.
- <sup>48</sup> Ruoff GE, Rosenthal N, Jordan D, et al, for the Protocol CAPSS-112 Study Group. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of chronic lower back pain: A

---

multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled outpatient study. *Clin Ther.* 2003;25:1123–1141.

<sup>49</sup> Mullican WS, Lacy JR, for the TRAMAP-ANAG-006 Study Group. Tramadol/acetaminophen combination tablets and codeine/acetaminophen combination capsules for the management of chronic pain: A comparative trial. *Clin Ther.* 2001;23:1429–1445.

<sup>50</sup> Serrie A, Jouve E, Creuze A, et al. Efficacy and safety of paracetamol (325 mg)-tramadol (37.5 mg) combination (PTC) in elderly patients: a PMS in general practice [abstract no. 616]. *Eur J Pain* 2009; 13 Suppl. 1: S179.

<sup>51</sup> Pickering G, Estrade M, Dubray C. Comparative trial of tramadol/paracetamol and codeine/paracetamol combination tablets on the vigilance of healthy volunteers. *Fundam Clin Pharmacol* 2005 Dec; 19 (6): 707-11.

<sup>52</sup> Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with the use of morphine and opiates. *J Intern Med.* 2006 Jul;260(1):76-87.

<sup>53</sup> Kotowa W, Voelkl M, Hass B, et al. Estimated costs associated with different fracture risks related to Opioid treatment in Germany. *Value in Health* 2007;10(3):A172.

<sup>54</sup> de Craen AJ, Di Giulio G, Lampe-Schoenmaeckers JE et al. Analgesic efficacy and safety of paracetamol-codeine combinations versus paracetamol alone: a systematic review. *BMJ.* 1996 Aug 10;313(7053):321-5.

<sup>55</sup> Gaskell H, Derry S, Moore RA, et al. Single dose oral oxycodone and oxycodone plus paracetamol (acetaminophen) for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jul 8;(3):CD002763.

<sup>55</sup> European Medicines Agency. Questions and answers on the withdrawal of the marketing authorisations for medicines containing dextropropoxyphene. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/referral/dextropropoxyphene/40106109en.pdf>.

<sup>56</sup> Romanò CL, Romanò D, Lacerenza M . Antineuropathic and Antinociceptive Drugs Combination in Patients with Chronic Low Back Pain: A Systematic Review. Published online 2012 April 26. doi: 10.1155/2012/154781PMCID: PMC3350983.

<sup>56</sup> Schnitzer TJ, Ferraro A, Hunsche E, et al. A comprehensive review of clinical trials on the efficacy and safety of drugs for the treatment of low back pain. *J Pain Symptom Manage.* 2004;28:72–95.

<sup>57</sup> Burton AK, Balague F, Cardon G, et al, for the COST B13 Working Group on European Guidelines for Prevention in Low Back Pain. How to prevent low back pain [published correction appears in *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005;19:1095]. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005;19:541–555.

<sup>58</sup> Devogelaer JP, Dreiser RL, Abadie E, et al. Guidelines for clinical studies assessing the efficacy of drugs for the management of acute low back pain. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21: 691–694.

---

<sup>59</sup> Bannwarth B, Allaert FA, Avouac B, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral adenosine triphosphate in subacute low back pain. *J Rheumatol.* 2005;32:1114–1117.

<sup>60</sup> Hoiriis KT, Pflieger B, McDuffie FC, et al. A randomized clinical trial comparing chiropractic adjustments to muscle relaxants for subacute low back pain. *J Manipulative Physiol Ther.* 2004;27:388–398.

<sup>61</sup> McClellan K, Scott LJ. Tramadol/paracetamol [published correction appears in *Drugs.* 2003;63:1636]. *Drugs.* 2003;63:1079–1086, discussion 1087–1088.

<sup>62</sup> Freeman R, Raskin P, Hewitt DJ, et al. Randomized study of tramadol/acetaminophen versus placebo in painful diabetic peripheral neuropathy. *Curr Med Res Opin* 2007 Jan; 23 (1): 147-61.

<sup>63</sup> Cha BY, Ko KS, Kim DS, et al. Comparison of the analgesic efficacy and safety between tramadol/acetaminophen combination tablet (Ultracet) and gabapentin for the treatment of painful diabetic neuropathy: multicenter, randomized, open comparative study [abstract no. O-0218]. 20<sup>th</sup> World Diabetes Congress; 2009 Oct 18-22; Montreal (QC).

---

## **Anhang**

---

## **Anmerkung:**

Die klinische Arbeit, die bereits an folgender Stelle publiziert wurde

Serge Perrot; Dirk Krause; Philippe Crozes, et al. Efficacy and Tolerability of Paracetamol/Tramadol (325 mg/37.5 mg) Combination Treatment Compared with Tramadol (50 mg) Monotherapy in Patients with Subacute Low Back Pain: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, 10-Day Treatment Study. *Clinical Therapeutics*, Volume 28, Number 10, 2006.

liegt der hier präsentierten Dissertation zugrunde.

## **Erklärung**

„Ich, Dirk Krause, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

Ergibt eine Analgetikabehandlung mit einer Kombination aus Paracetamol und einer reduzierten Menge von Tramadol Unterschiede in Wirksamkeit und Verträglichkeit verglichen mit einer Therapie mit der üblichen Dosierung von Tramadol als Monotherapie?

Ergebnisse einer randomisierten, doppel-blinden Vergleichsstudie.

selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

09.01.2013

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Huckauf, der mich mit detaillierter, hartnäckiger und wohlwollender Unterstützung immer angespornt hat, nach dem Besten zu streben. Vielen herzlichen Dank !