



Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

AWMF-Leitlinien-Register	Nr. 145/003	Entwicklungsstufe	3
---------------------------------	--------------------	--------------------------	----------

Leitlinienreport

Langzeitanwendung von Opioiden bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen (LONTS), 2. Aktualisierung, 2020

Herausgeber



Deutsche Schmerzgesellschaft e.V.

In Zusammenarbeit mit



Deutsche Gesellschaft für
Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Deutsche Diabetes Gesellschaft

Deutsche
Diabetesgesellschaft



Deutsche Gesellschaft
für Neurologie

Deutsche Gesellschaft für
Neurologie



Deutsche Gesellschaft für
Psychosomatische Medizin und
Ärztliche Psychotherapie



Deutsche Gesellschaft für
Rheumatologie



Deutsche
Gesellschaft für
Geriatrie e.V.

Deutsche Gesellschaft für
Geriatrie



Deutsche Gesellschaft
für Psychiatrie und Psychotherapie,
Psychosomatik und Nervenheilkunde

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und
Psychotherapie, Psychosomatik und
Nervenheilkunde



Deutsche Gesellschaft für
Allgemeinmedizin und Familienmedizin

Deutsche Gesellschaft für
Allgemein- und
Familienmedizin



Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie & Intensivmedizin

Deutsche Gesellschaft für
Anästhesiologie und
Intensivmedizin



Deutsche Gesellschaft für
Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V.

Deutsche Gesellschaft für
Arbeits- und Umweltmedizin



Deutsche Gesellschaft für
Chirurgie

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS



Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und – psychotherapie



Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe



Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde



Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin



Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie



Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie



Deutsche Gesellschaft für Osteologie



Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin



Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und -therapie



Deutsche Gesellschaft für Urologie



Deutsche Migräne- und Kopfschmerz Gesellschaft



Interdisziplinäre Gesellschaft für orthopädische/unfallchirurgische und allgemeine Schmerztherapie



Deutsche Gesellschaft für psychologische Schmerztherapie und -forschung



Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft



Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker



Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft



Deutsche Rheuma-Liga



Schmerz-Los



Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

Impressum

Herausgeber

Deutsche Schmerzgesellschaft (DGSS)

Autoren Leitlinienreport

Dr. med. Monika Nothacker, MPH; Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

Prof. Dr. med. Winfried Häuser; Deutsche Schmerzgesellschaft

Redaktion, Pflege und Korrespondenz

Deutsche Schmerzgesellschaft, Bundesgeschäftsstelle

Alt-Moabit 101 b, 10559 Berlin

Tel. +49 30 39409689-0; Fax +49 30 39409689-9

E-Mail: info@dgss.org

Internet: www.dgss.org

– Kommentare und Änderungsvorschläge bitte nur an diese Adresse –

GÜLTIGKEITSDAUER UND FORTSCHREIBUNG

Diese Leitlinie wurde am 01.04.2020 durch die AWMF angenommen und ist bis zur nächsten Überarbeitung, spätestens bis April 2025 gültig

FASSUNGEN DER LEITLINIE

Die Leitlinie wird mit folgenden Komponenten publiziert:

- I. Langfassung: Graduierte Empfehlungen, Darstellung der Evidenzgrundlage und Kommentare (das vorliegende Dokument)
- II. Kurzfassung: Übersicht der wichtigsten Empfehlungen
- III. Leitlinien-Report
- IV. Patienten Leitlinie



Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

BITTE WIE FOLGT ZITIEREN

Häuser W, Klose P, Welsch P, Petzke F, Nothacker M (2020) Leitlinienreport. Der Schmerz 34: 245-278-

Internet: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/145-003.html>

Besonderer Hinweis:

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der Deutschen Schmerzgesellschaft unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der Leitlinienredaktion und der Herausgeberin, der Deutschen Schmerzgesellschaft, reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

Inhaltsverzeichnis

Impressum	Seite 1
Inhaltsverzeichnis	Seite 5
1. Geltungsbereich und Zweck	Seite 7
2. Methoden	Seite 11
3. Redaktionelle Unabhängigkeit (Umgang mit Interessenkonflikten)	Seite 30
4. Evaluation und Verbreitung	Seite 33
5. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	Seite 35
6. Literatur	Seite 37
7. Tabellen	Seite 41
8. Abbildungen	Seite 102
10. Anhang 1: Vergleich von Kernempfehlungen der französischen, kanadischen und US (Center for Diseases Control) Leitlinien mit den Empfehlungen der 2014 Version dieser Leitlinie	Seite 104
Anhang 2: Synopsis der Änderungen auf Grund der externen Gutachten	Seite 140
Anhang 3: Kommentare aus der öffentlichen Konsultation und Antworten der Steuergruppe	Seite 151



Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

Anhang 4: Kommentare der teilnehmenden Fachgesellschaften und Antworten der Steuergruppe	Seite 200
---	-----------

1. Geltungsbereich und Zweck

1.1 Begründung für die Aktualisierung des Leitlinienthemas

Die Opioid-Epidemie in Nordamerika (steigende Verordnungen von Opioiden für Menschen mit chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen [CNTS], assoziiert mit einem Anstieg der missbräuchlichen / abhängigen Verwendung, notfallmäßiger Krankenhausaufnahmen wegen Überdosierungen und Todesfällen mit verordneten Opioiden) (Manchikanti et al., 2012) weist auf die Notwendigkeit hin, den Stellenwert von Opioiden in der Therapie von CNTS kritisch zu überprüfen. Eine planmäßige Aktualisierung der Leitlinie war auf Grund des Regelwerkes der AWMF notwendig (die aktuelle Version der Leitlinie war bis Oktober 2019 gültig). Weiterhin waren seit der ersten Version der Leitlinie weitere randomisierte kontrollierte Studien mit Opioiden bei chronischen Rückenschmerzen und neuropathischen Schmerzen erschienen.

1.2 Zielorientierung der Leitlinie

Die Leitlinie gibt Behandelnden und Patientinnen/Patienten mit CNTS Orientierungshilfen über den möglichen Nutzen und Schaden von opioidhaltigen Analgetika. Ärzte erhalten konkrete Handlungsvorschläge für die Durchführung und Beendigung einer Therapie mit opioidhaltigen Analgetika. Unter Berücksichtigung der Kriterien der evidenzbasierten Medizin entsprechen die Empfehlungen dem besten Stand der Erkenntnisse aus Wissenschaft (beste aktuell verfügbare Evidenz) und den Erfahrungen der klinischen Praxis. Diese Leitlinie strebt folgende krankheitsspezifische Ziele an:

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

Strukturqualität: Durch die Empfehlungen zu möglichen Indikationen und Kontraindikationen, Durchführung und Beendigung einer Therapie mit opioidhaltigen Analgetika sollen Schnittstellenprobleme bei der Überleitung von Patienten zwischen ambulantem, stationärem und rehabilitativem Sektor und zwischen hausärztlichem und fachärztlichem Bereich reduziert werden.

Prozessqualität

1. Die Leitlinie nennt Maßnahmen zur angemessenen Information von Patienten/Patientinnen mit CNTS zur Durchführung einer Therapie mit opioidhaltigen Analgetika.
2. Die Leitlinie stellt Praxiswerkzeuge für die Durchführung und Dokumentation einer Therapie mit opioidhaltigen Analgetika zur Verfügung.
3. Die Leitlinie gibt konkrete Handlungsanweisungen für Ärzte bei Problemen der Therapie mit opioidhaltigen Analgetika beim CNTS.

Ergebnisqualität

1. Die Leitlinie fördert realistische Therapieziele und angemessenes Verhalten (z.B. beim Autofahren) von Menschen, die mit opioidhaltigen Analgetika behandelt werden.
1. Die Leitlinie soll realistische Therapieziele und angemessenes Verhalten (z.B. beim Autofahren) von Menschen, die mit opioidhaltigen Analgetika behandelt werden, fördern.
2. Die Fehlversorgung von Patienten mit Fibromyalgiesyndrom (FMS) und somatoformen Schmerzstörungen mit starken opioidhaltigen Analgetika soll reduziert werden.
3. Die Anzahl der Patienten mit missbräuchlicher Verwendung von rezeptierten opioidhaltigen Analgetika soll reduziert werden.
4. Die Patientensicherheit soll erhöht werden.

1.3 Patientenzielgruppe

Die Leitlinie wendet sich an alle Betroffene (Kinder, Jugendliche, Erwachsene, Menschen alle Geschlechter) mit CNTS.

1.4 Versorgungsbereich

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

Die Leitlinie ist für alle Versorgungsbereiche (Primär,- Sekundär- und Tertiärversorgung; ambulant und (teil-) stationär, Akut- und Rehabilitationsbereich) gültig.

1.5 Anwenderzielgruppe/Adressaten

Die Empfehlungen der Leitlinie richten sich an folgende medizinische Berufsgruppen, die mit der Erkennung, Diagnostik und Behandlung von Patientinnen/Patienten mit CNTS befasst sind und an der Leitlinienentwicklung beteiligt waren: hausärztlicher Bereich (Gebiete Innere Medizin und Allgemeinmedizin oder Innere Medizin ohne Schwerpunktbezeichnung, Ärztinnen/Ärzte ohne Gebietsbezeichnung), spezialisierter Bereich (alle an der Leitlinienentwicklung beteiligten Gebiete der Medizin mit unmittelbarer Patientenversorgung) , behandlungsergänzende Fachberufsgruppen (Apotheker, Pflegewissenschaftler, psychologische Psychotherapeuten); Angehörige von Menschen mit CNTS. Die Leitlinie dient weiterhin zur Information für weitere Ärztinnen/Ärzte, die Menschen mit CNTS behandeln (u.a. Kinder- und Jugendmediziner), Ergotherapeuten, Physiotherapeuten, Sozialarbeiter und Sozialpädagogen sowie von Entscheidungsträgerinnen/Entscheidungsträger im Gesundheitswesen, der Öffentlichkeit über gute diagnostische/therapeutische Vorgehensweisen, den Vertragsverantwortlichen von „Strukturierten Behandlungsprogrammen“ und „Integrierten Versorgungsverträgen“ und den Herausgebern von nationalen und internationalen Leitlinien.

2. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

2.1. Steuergruppe

Das Präsidium der Deutschen Schmerzgesellschaft nominierte Mitglieder einer Steuergruppe. Kriterien der Auswahl waren eine klinische und/oder wissenschaftliche Expertise in der Therapie mit Patienten/Patientinnen mit CNTS sowie eine möglichst ausgewogene Vertretung der (Teil-) Gebiete der Medizin bzw. der Psychologie, welche besonders häufig Patienten/Patientinnen mit CNTS behandeln (Anästhesiologie, Geriatrie, Innere Medizin, Neurologie, Orthopädie). Weiterhin war ein Vertreter der Palliativmedizin in der Steuergruppe. Die Aufgaben der Steuerungsgruppe bestanden in der Vorbereitung der Empfehlungen der Leitlinie für die Konsensuskonferenzen. Die Steuergruppe wurde von Herrn Professor Dr. med.



Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

Winfried Häuser und Professor Dr. med. Frank Petzke geleitet. Die Mitglieder der Steuergruppe sind in Tabelle 1 aufgeführt.

2.2 Konsensusgruppe

Das Präsidium der Deutschen Schmerzgesellschaft beschloss, alle medizinischen Fachgesellschaften, welche ein Gebiet der Erwachsenenmedizin der

Weiterbildungsordnung (WBO) für Ärzte vertreten, zur Teilnahme einzuladen.

Weiterhin wurden alle Fachgesellschaften, welche an der ersten Version der Leitlinie teilgenommen hatten, sowie die Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin zur Teilnahme eingeladen. Medizinische Berufsverbände wurden nicht zur Teilnahme eingeladen. Alle angesprochenen Fachgesellschaften nahmen die Einladung zur Teilnahme an mit Ausnahme der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Schmerzmedizin. Die Deutsche Gesellschaft für Physikalische Medizin und Rehabilitation antwortete nicht auf die Einladung zur Teilnahme. Im Verlaufe der Leitlinienentwicklung wurde die Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie aus der Leitliniengruppe ausgeschlossen, weil ihr Delegierter nicht an der Onlineabstimmung teilnahm. Die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin hatte Gelegenheit, sich im Rahmen der öffentlichen Konsultation zu äußern. Eine direkte Beteiligung ist bei Interesse bei der nächsten Aktualisierung geplant.

Für die psychologischen Fachgesellschaften wurde die Deutsche Gesellschaft für Psychologische Schmerzforschung und – therapie eingeladen. Neu in die Leitliniengruppe aufgenommen wurden als Vertreter der Pflege die Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaften und als Vertreter der Apotheker der Bundesverband der Krankenhausapotheker, beide AWMF- Mitgliedsgesellschaften. Die teilnehmenden Fachgesellschaften und ihre Delegierten der Konsensusgruppe sind in Tabelle 2 aufgeführt (Tabelle 2).

2.3 Beteiligung von Patienten

Die zwei angesprochenen Patientenselbsthilfeorganisationen (Deutsche Rheuma-Liga, SchmerzLos) nahmen die Einladung an. Eine Vertreterin von SchmerzLos war Mitglied der Steuerungsgruppe.

3. Methoden

3.1 Zusammenfassung der wichtigsten Änderungen gegenüber der 1. Aktualisierung der Leitlinie

Redaktionelle Änderungen im Vergleich zur 1. Aktualisierung der Leitlinie

Die Formulierung für eine evidenzbasierte positive Empfehlung der ersten Aktualisierung der Leitlinie wurde von „soll, sollte und kann (durchgeführt)“ in „soll, sollte oder kann empfohlen werden“ geändert, um den Aspekt der gemeinsamen Entscheidungsfindung von Arzt und Betroffenen zu betonen.

Methodische Änderungen im Vergleich zur 1. Aktualisierung der Leitlinie

Neben der Befragung der Mitglieder der Steuer- und Konsensusgruppe wurden auch die Mitglieder der deutschen Schmerzgesellschaft durch einen Internet Survey zu neuen Themen der Leitlinie befragt.

Die systematischen Übersichtsarbeiten mit Meta-Analysen, welche den evidenzbasierten Empfehlungen zu potentiellen Indikationen zu Grunde gelegt wurden, wurden nicht mehr in der Zeitschrift „Der Schmerz“, sondern im European Journal Pain eingereicht und begutachtet. Die Volltexte der Publikationen inkl. ergänzender Informationen sind über PubMed kostenfrei (free access) zugänglich (Bialas et al., 2020; Petzke et al., 2020; Sommer et al., 2020; Welsch et al. 2020). Ein Kapitel über Patientenpräferenzen wurde ergänzt.

3.2 Formulierung von Schlüsselfragen

Die Schlüsselfragen von LONTS 2014 wurden von der Steuerungsgruppe in einem Delphi-Verfahren für die Aktualisierung übernommen. Weiterhin wurde eine Befragung aller Teilnehmer der Leitliniengruppe 2019 sowie eine Onlinebefragung aller Mitglieder der Deutschen Schmerzgesellschaft vom 08.11-30.11.2018 nach weiteren klinischen Fragestellungen durchgeführt. Die neuen Fragestellungen sind fett gedruckt.

Präambel

Zu welchen opioidhaltigen Arzneimitteln soll die Leitlinie Stellung nehmen?

Gibt es eine Opioidepidemie in Deutschland?

Wie wird eine „Langzeitanwendung“ definiert? Gibt es dezidierte Empfehlungen für verschiedene Zeiträume (Wochen – Monate – Jahre) einschließlich der Empfehlung evtl. notwendiger durchzuführender Studien?

Indikationen und Kontraindikationen

- Für welche chronische Schmerzsyndrome gibt es eine Evidenz der Wirksamkeit von opioidhaltigen Analgetika in der Langzeitanwendung?
- Wie wirksam (Schmerzreduktion, Verbesserung körperlicher Funktionsfähigkeit) sind opioidhaltige Analgetika in der Langzeitanwendung?
- Wie verträglich (Abbruchrate in RCTs wegen Nebenwirkungen) sind opioidhaltige Analgetika in der Langzeitanwendung?
- Wie sicher (Rate von schweren Nebenwirkungen und Todesfällen) sind opioidhaltige Analgetika in der Langzeitanwendung?
- Bei welchen klinischen Konstellationen kann eine Langzeitanwendung von opioidhaltigen Analgetika erwogen werden?
- Bei welchen klinischen Konstellationen ist von einer Langzeitanwendung von opioidhaltigen Analgetika abzuraten?

Praxis der Opioidtherapie

Diagnostik vor Einleitung einer Langzeitanwendung

- Bei welchen klinischen Konstellationen ist eine fachpsychotherapeutische Diagnostik bei der Langzeitanwendung von opioidhaltigen Analgetika zu empfehlen?
- Welche diagnostischen Maßnahmen werden vor der Langzeitanwendung von opioidhaltigen Analgetika empfohlen?
- Welche Inhalte sollte eine Aufklärung vor der Langzeitanwendung von opioidhaltigen Analgetika beinhalten?

Auswahl der Medikamente und Dosierung

- Welche Kriterien sind bei der Auswahl von Medikamenten zur Langzeittherapie chronischer Schmerzen zu berücksichtigen?

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

- **Wie kann sichergestellt werden, dass trotz Rabattverträgen in der Apotheke kein Austausch des verordneten Opioids erfolgt?**
- Sind einzelne opioidhaltige Analgetika anderen opioidhaltigen Analgetika in Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit bei bestimmten chronischen Schmerzsyndromen überlegen? (RCTs von Direktvergleichen von Opioiden)
- Unterscheiden sich verschiedene Applikationsformen (oral vs. transdermal) von opioidhaltigen Analgetika in Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit bei bestimmten chronischen Schmerzsyndromen?
- Sind opioidhaltige Analgetika nichtopioidhaltigen Analgetika in Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit bei bestimmten chronischen Schmerzsyndromen überlegen?
- Mit welchen Verfahren lassen sich Patienten frühzeitig erkennen, bei denen langfristig keine durch opioidhaltige Analgetika bewirkte klinisch bedeutsame Schmerzlinderung zu erwarten ist?
- Mit welchen Verfahren lassen sich Patienten frühzeitig erkennen, bei denen langfristig eine durch opioidhaltige Analgetika bewirkte klinisch bedeutsame Schmerzlinderung zu erwarten ist?
- Nach welcher Behandlungsdauer ist eine Nutzen-Schaden-Abwägung als Grundlage für die Fortführung oder Abbruch der Therapie sinnvoll?
- Welche Kriterien sind bei der Auswahl einzelner opioidhaltiger Analgetika bei der Langzeitanwendung von Opioiden zu berücksichtigen?
- Wie sollte die Titrierung von opioidhaltigen Analgetika bei CNTS erfolgen?
- Welche Maßnahmen zur Prophylaxe und Behandlung von Nebenwirkungen werden empfohlen?
- Ist eine Bedarfsmedikation bei der Langzeitanwendung von opioidhaltigen Analgetika sinnvoll?
- Sind Reduktionsversuche bei der Langzeitanwendung von opioidhaltigen Analgetika sinnvoll?
- Sind Therapiepausen (drug holidays) bei der Langzeitanwendung von opioidhaltigen Analgetika sinnvoll?
- **Gibt es Kohortenstudien, nach denen man eine Empfehlung zum Intervall der Reduktionsversuche und Therapiepausen machen kann?**

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

- Bei welchen klinischen Konstellationen ist eine Langzeittherapie mit opioidhaltigen Analgetika sinnvoll?
- Wie ist die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Langzeitanwendung von opioidhaltigen Analgetika zu überprüfen und zu dokumentieren?
- Welche Maßnahmen sind bei einer Schmerzzunahme unter Langzeitanwendung von opioidhaltigen Analgetika zu ergreifen?
- Bei welchen klinischen Konstellationen sollte die Langzeitanwendung mit opioidhaltigen Analgetika beendet werden?
Missbräuchliche Verwendung und Sucht und ihre Therapie
- Wie können Fehlgebrauch und missbräuchliche / abhängige Verwendung von opioidhaltigen Analgetika erkannt werden?
- **Wie häufig ist nichtmedizinischer Gebrauch bei Verordnung einer Opioidtherapie? Wie häufig ist nichtmedizinischer Gebrauch bei Langzeittherapie / wie häufig entsteht Abhängigkeit / Sucht?**
- **Führt die verstärkte Dopaminfreisetzung durch Oxycodon (im Vergleich zu Morphin) zu einem höheren Risiko einer Opioidabhängigkeit oder stärkeren Entzugssymptomen?**
- **Führt die Tatsache, dass bei eigentlich retardierten Oxycodon-Präparaten 40% des Wirkstoffs schnell freigesetzt werden, zu einem höheren Risiko einer Opioidabhängigkeit?**
- **Wie hoch ist das Risiko des schädlichen Gebrauchs von Opioiden in Kombination mit Gabapentin und Pregabalin?**
- **Sollte man bei den Praxiswerkzeugen auch einen Symptomfragebogen zu Entzugssymptomen anbieten? wie z.B. Scoring-Systeme wie der Subjective Opiate Withdrawal Scale (SOWS) oder der objektivere Clinical Opiate Withdrawal Scale (COWS)?**
- **Gibt es Kriterien, die bei einem Patienten eher für eine ambulante oder eher für einen stationären Opioidentzug sprechen?**
- **Ist der Opioidentzug erfolgreicher, wenn man die Opioidgabe plötzlich abbricht (und entsprechend medikamentös unterstützt) oder wenn man die Dosis langsam hinuntertitriert?**

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

- **Unter welchen Umständen ist eine Substitutionsbehandlung bei Abhängigkeit durch opioidhaltige Analgetika sinnvoll?**
- **Welche Medikamente werden zur Unterstützung des Opioidentzugs empfohlen?**
- **Wie sollte die Opioidreduktion bei der Hinzugabe von Cannabis erfolgen?**
- **Wie ist die Kombination von Opioiden und Cannabinoiden zu bewerten?**
- **Bei welchen Patienten mit CNTS, die im Verlauf einer (langdauernden) Opioidtherapie eine (iatrogene) Abhängigkeit (nach ICD) entwickeln, ist eine Substitutionstherapie mit retardierten Opioiden sinnvoll, respektive eben nicht sinnvoll?**
- Welche Maßnahmen sind zur Prophylaxe missbräuchlicher Verwendungen von opioidhaltigen Analgetika sinnvoll?
- Welche Maßnahmen sind bei Fehlgebrauch und missbräuchlicher Verwendung (Fehlgebrauch) von opioidhaltigen Analgetika sinnvoll?

Spezifische Patientengruppen

- Welche Besonderheiten (z. B. Auswahl Präparate, Dosierung, Kontrolluntersuchungen) sind bei der Langzeitanwendung mit opioidhaltigen Analgetika bei besonderen Patientengruppen (Kinder, Jugendliche, Schwangere, Senioren, Patienten mit aktuellem Substanzmissbrauch oder – abhängigkeit) zu beachten?
- **Welche Maßnahmen werden zur Sturzprophylaxe beim Einsatz von Opioidanalgetika empfohlen?**
- **Sind besondere Maßnahmen bei älteren Menschen mit kognitiven Einschränkungen erforderlich?**
- Wie häufig sind weitere relevante Nebenwirkungen der Langzeitanwendung von opioidhaltigen Analgetika (z.B. missbräuchliche Verwendung, Todesfälle durch Intoxikationen, endokrinologische Veränderungen, Stürze)?
- Besteht Fahrsicherheit bei Patienten unter stabilen Dosen von opioidhaltigen Analgetika?

3.3 Systematische Literaturrecherche

3.3.1 Verwendung existierender Leitlinien zum Thema

Eine Literatursuche zu Leitlinien über Opioiden bei CNCP wurde am 04.01.2019 in PubMed mit folgenden Suchbegriffen durchgeführt: [(guideline*[TI] OR recommendation*[TI] OR consensus[TI] OR standard*[TI] OR „position paper“ [TI] OR „clinical pathway“ [TI] OR „clinical protocol“ [TI] OR „good clinical practice“ [TI]) AND (opioids) AND (chronic pain)] und ergab 129 Treffer. Die Suche in der Datenbank des Guidelines International Network ergab 4 Treffer. In einem Delphiverfahren der Steuergruppe wurde beschlossen, solche Leitlinien zu berücksichtigen, die dem deutschen S3 Niveau entsprechen, d.h. systematische Literatursuche und Evidenzenbewertung, eigene Metaanalysen und Interdisziplinarität unter Einschluss von „Psycho“-Disziplinen. Leitlinien, die sich nur speziellen Patientenpopulationen (z. B. Kriegsveteranen) bzw. einzelnen CNCP (z. B. neuropathische Schmerzen) widmen, wurden ausgeschlossen. Nach Sichtung der Treffer wurden eine Synopse der französischen (Moisset et al., 2016), kanadischen (Busse et al., 2018) und US-Amerikanischen Leitlinie des Center for Disease Control (Dowell et al., 2016) von WH erstellt (siehe Anhang 1). Für die methodische Bewertung wurde das AGREE Instrument genutzt (Brouwers et al., 2010). Jede der drei Leitlinien wurde unabhängig von je zwei Mitgliedern der Steuergruppe mit AGREE II durchgeführt und Differenzen der Bewertung im Konsens geklärt. Für alle evidenzbasierten Empfehlungen zu möglichen Indikationen und Kontraindikationen wurde auf der Homepage der AWMF überprüft, ob eine AWMF Leitlinie zu der Erkrankung existiert, die zur Therapie mit Opioiden Stellung nimmt.

3.3.2 Systematische Literaturrecherche

Datenbanken und Suchstrategie

Die Suchstrategie für die Datenbanken CENTRAL, Medline and Scopus von Oktober 2013 bis Dezember 2018 orientierte sich an der Literatursuche der 1. Aktualisierung dieser Leitlinie (Häuser et al., 2015). Die Literatursuche wurde von Frau Dr. phil. Petra Klose durchgeführt. Die Suchstrategien sind in Tabelle 3 ausgeführt. Bezüglich der Risiken von Opioiden wurde am 29.01.2019 in Medline Suchen mit folgenden Suchbegriffen durchgeführt: ((* AND opioid) AND (review OR cohort

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

study)); * sleep apnea; hypogonadism; fall; immune system; delirium; mortality)).

Für die Empfehlung zur Therapie des schädlichen / abhängigen Konsums von aus medizinischer Indikation verordneten Opioiden wurde die systematische Literatursuche und – aufbereitung der S3-Leitlinie „Medikamentenabhängigkeit“ (Literatursuche 2016 bis 2018) verwendet (siehe Abbildung 1)

Auswahl und Ergänzung der gefundenen Arbeiten

Die Suchergebnisse wurden mit den Literaturverzeichnissen der französischen (Moisset et al., 2016), der kanadischen Leitlinie (Busse et al., 2018) sowie der US-Amerikanischen Leitlinie (Dowell et al., 2016) abgeglichen und gegebenenfalls ergänzt. Die ausgewählten Arbeiten wurden den Mitgliedern der Steuergruppe vorgelegt. Aus Sicht der Steuergruppe relevante Studien, die bei der Suche nicht gefunden wurden, wurden ergänzt. Weiterhin wurden einige von den Gutachtern in ihren Rückmeldungen genannte Referenzen nach Prüfung durch die beiden Sprecher der Steuergruppe für die Kommentare zu den Empfehlungen ergänzt.

Archivierung

Die Suchstrategien wurden elektronisch gespeichert. Die Treffer der Suchstrategien wurden gespeichert. Alle Arbeiten, die in den Empfehlungen der Arbeitsgruppen verwendet wurden, wurden als Volltext allen Teilnehmern der Leitlinienentwicklung auf Wunsch zur Verfügung gestellt.

3.4 Auswahl und Bewertung wissenschaftlicher Belege (Evidenzbasierung) in den systematischen Übersichtsarbeiten, welche den evidenzbasierten Empfehlungen zu Grunde gelegt wurden

3.4.1 Auswahl der Evidenz

Erstellung von Meta-Analysen und Evidenztabelle

Die systematischen Übersichtsarbeiten der ersten Aktualisierung der Leitlinie zu Opioiden bei Arthrose (Schäfer et al. 2015), chronischem Rückenschmerz (Petzke et al., 2015), chronischen neuropathischen Schmerzen (Sommer et al., 2015) und Open label extension studies (Häuser et al., 2015) wurden aktualisiert. Bezüglich der Suchstrategien und Treffer wird auf die aktualisierten systematischen

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

Übersichtsarbeiten verwiesen (Bialas et al., 2019; Petzke et al., 2020; Sommer et al., 2019; Welsch et al., 2020).

Ein- und Ausschlusskriterien

Die Suchergebnisse wurden von Prof. Dr. W. Häuser und den anderen Autor*innen der systematischen Übersichtsarbeiten auf der Grundlage von Titeln und Abstracts unter Verwendung definierter Ein- und Ausschlusskriterien (Filter) für Verwendbarkeit für die Meta-Analysen von RCTs analysiert. Filter 1 schloss Suchergebnisse bei folgenden Kriterien aus: Fragestellung nicht untersucht; keine kontrollierte Studie; Tierstudien; keine vollständige Publikation (z. B. Abstract); Fallberichte; Leserbriefe; Doppelpublikation. Die verbleibenden Studien wurden im Volltext bestellt. Filter 2 bedeutete „Ein- und Ausschluss auf Grund der Kriterien des Filter 1 nach Lektüre der Volltexte“.

Studiendesign

Wir schlossen doppelblinde randomisierte kontrollierte Studien (RCT) und open label extension Studien von RCTs mit therapeutischer Zielsetzung (Schmerzreduktion) ein. Die Studien mussten in einer Zeitschrift mit peer-review Verfahren veröffentlicht sein. Studien, die nur als Abstracts oder Poster publiziert waren, wurden ausgeschlossen. Wir schlossen Studien mit einem Parallel-, Cross Over,- und Enriched Enrolment Randomized Withdrawal (EERW) Design ein. Bei einem EERW Design wird die erste Phase der Studie ohne Verblindung von Patienten und Studienarzt durchgeführt. In die zweite, doppelblinde Phase der Studie, werden nur die Patienten aufgenommen, welche die Kriterien einer a priori definierten Response zeigen (z. B. 50% Schmerzreduktion) und die eine weitere Präparateinnahme nicht wegen Nebenwirkungen ablehnen. Ein Teil der Responder erhält weiter das Studienmedikament, ein anderer Teil Placebo. Die RCT wird also ausschließlich mit Respondern durchgeführt. Die Generalisierbarkeit der erzielten Ergebnisse auf die gesamte Population mit der jeweiligen Krankheit wird wegen dieser Selektion kritisch gesehen, da die Verträglichkeit des Medikamentes überschätzt wird, weil in die doppelblinde Phase nur Patienten aufgenommen werden, welche das Medikament in der nicht-verblindeten Phase vertragen haben. Dennoch wird der EERW Ansatz als geeignetes Studiendesign für Studien bei chronischen Schmerzen angesehen, da auch in der Praxis – siehe Empfehlungen dieser Leitlinie – nur Patienten längerfristig

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

behandelt werden sollen, welche in einer Einstellungsphase eine Schmerzreduktion bei fehlenden oder tolerablen Nebenwirkungen angeben (Furlan et al., 2011; McQuay et al., 2008). Für die Beurteilung der Wirksamkeit einer analgetischen Substanz bei zeitlich längerer Einnahme spiegelt gerade diese Selektion die klinische Praxis wieder (ökologische Validität).

Studien mit Cross-over Design wurden nur dann eingeschlossen wenn a.) die Daten der beiden Behandlungsperioden getrennt berichtet wurden oder b.) statistische Tests durchgeführt wurden, welchen keinen Hinweis auf einen signifikanten carry-over Effekt zeigten oder c.) statistische Anpassungen im Falle eines signifikanten carry-over Effektes durchgeführt wurden. Bei der quantitativen Datensynthese wurden Studien mit einem Parallel- bzw. Cross Over design und Studien mit einem EERW Design getrennt analysiert, da die Patientenpopulation der Doppelblindphase im EERW Design sich auf Grund der vorgenommenen Selektion von der von Studien mit einem Parallel- oder Cross-over Design unterscheidet. Damit ist verbunden, dass die Verträglichkeit der Medikation im Vergleich zu Studien mit einem Parallel- oder Cross-over Design günstiger eingeschätzt wird.

Wir schlossen Studien aus, welche die opioidhaltigen Analgetika nach einer unverblindeten Startphase vollständig ausschlichen und anschließend eine doppelblinde placebokontrollierte parallele Studie mit den Respondern der unverblindeten Startphase durchführten.

Wir schlossen Studien aus, deren primäres Ziel die Überprüfung der Wirksamkeit von opioidhaltigen Analgetika als Bedarfsmedikation war.

Wir schlossen Studien mit einem experimentellen Design aus, z.B. wenn das primäre Studienziel das Studium von Schmerzmechanismen und nicht therapeutische Ziele (Schmerzreduktion) war.

Die Dauer der doppelblinden Therapiephase sollte mindestens 4 Wochen betragen (Aufdosierung und Erhaltungsphase bei Parallel und Cross-over Design; double blind withdrawal phase für EERW Design). Die Dauer der Open label extension Studien sollte mindestens sechs Monate sein,

Teilnehmer

Anzahl der Patienten: Die Studien sollten mindestens 10 Patienten pro Behandlungsarm haben.

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

Die Studien sollten mit Patienten (Frauen, Männer) aller Altersgruppen und Ethnien mit chronischen (mindestens 3 Monate) bestehenden nichttumorbedingten Schmerzen durchgeführt wurden.

Interventionen

Wir schlossen Studien, die opioidhaltige Analgetika mit Placebo, einem nicht-opioidhaltigen Analgetikum oder mit einem anderen opioidhaltigen Analgetikum oder einer nicht-pharmakologischen Intervention verglichen, ein. Wir analysierten Studien mit oraler oder transdermaler Medikamentenapplikation. Studien mit anderen Applikationswegen (z. B. intrathekal) wurden ausgeschlossen.

Wir schlossen Studien ein, in denen das opioidhaltige Analgetikum mit "abuse deterrent formulations (ADFs)" (z. B. Naloxon) kombiniert wurde.

Wir schlossen Studien mit Tramadol, einem μ -Opioid Rezeptoragonist und Inhibitor der Aufnahme von Noradrenalin und Serotonin ein. Wir schlossen Studien mit Tapentadol, einem μ -Opioid Rezeptoragonist und Inhibitor der Aufnahme von Noradrenalin ein.

Wir schlossen Studien von der quantitativen Datensynthese aus, in denen das opioidhaltige Analgetikum in einem fixen Verhältnis mit einem nicht-opioidhaltigen Analgetikum kombiniert war (sog. Kombinationspräparate). Wir schlossen Studien aus, in denen ein opioidhaltiges Analgetikum ohne ADF mit demselben opioidhaltigen Analgetikum mit ADF verglichen wurde (z. B. Oxycodon mit und ohne Naloxon) oder in denen die Kombination von zwei opioidhaltigen Analgetika mit einem opioidhaltigen Analgetikum verglichen wurde.

Kriterien für Wirksamkeit und Risiken

Die folgenden primären Endpunkte (Outcomes) wurden quantitativ zusammengefasst:

Wirksamkeit (Patient reported outcomes):

1. Anzahl der Patienten mit einer 50% Schmerzreduktion (falls die Ergebnisse nicht verfügbar: durchschnittliche Schmerzintensität)
2. Globales Befinden: Anzahl der Patienten mit einer starken bzw. sehr starken Verbesserung des allgemeinen Befindens
3. Körperliche Funktionsfähigkeit bzw. Beeinträchtigungserleben

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

Risiken

1. Anzahl der Patienten, welche die Studie wegen Nebenwirkungen abbrechen (Verträglichkeit)
3. Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden Nebenwirkungen (Sicherheit)
4. Anzahl der verstorbenen Patienten

Als sekundäre Endpunkte wurden in den Meta-analysen 30% und größere Schmerzreduktion, Schlafstörungen, Abbruch wegen Wirkungslosigkeit, Entzugssymptome nach Beendigung der Therapie und Hinweise auf missbräuchliche/abhängige Verwendung gewählt.

Statistische Maße

Die quantitative Datensynthese erfolgte mit der Software Revman (Review Manager 2014). Die Effektmaße waren absolute Risikodifferenzen für dichotome Variablen und standardisierte Mittelwertdifferenzen (SMD) für kontinuierliche Variablen, welche mittels eines Random effects Modell (Methode inverse Varianz) berechnet wurde. Unsicherheit wurde durch 95% Konfidenzintervalle angegeben. Der Grenzwert für einen relevanten Nutzen bzw. Schaden wurde durch eine Risikodifferenz (RD) < 10 für dichotome Variablen gesetzt (Mücke et al., 2018). Die Einteilung der Effektstärken der SMDs erfolgte für nach Cohen: 0-0.2; Nicht substantiell; > 0.2-0.5: Gering; >0.5-0.8: Mäßig; > 0.8: Stark (Cohen et al., 1988). Ein minimal bedeutsamer Unterschied (minimal important difference) wurde bei einer SMD ≥ 0.2 angenommen (Fayers et al., 2014). Eine Wirksamkeit wurde angenommen, wenn Opioide in mindestens einem Endpunkt der Wirksamkeit gegenüber Placebo statistisch signifikant ($p < 0,05$) überlegen waren.

Die Heterogenität der gepoolten Effektstärken wurde an Hand der I²-Statistik bestimmt; I²>50% wurde als substantielle Heterogenität bewertet (Higgins et al., 2011).

Die Evidenztabelle (Charakteristika der Studien [Art und Dosis der Therapie, Dauer Therapie und Nachuntersuchung, Anzahl der Patienten in experimenteller und Kontrollgruppe; Ein- und Ausschlusskriterien; methodische Qualität nach den in 3.4.2 dargestellten Kriterien) sind in denen für die Leitlinie durchgeführten systematischen Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen (Bialas et al., 2019; Petzke et al., 2020; Sommer et al., 2019; Welsch et al., 2020) dargestellt.

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

Die systematischen Übersichtsarbeiten wurden von deutschen und ausländischen Gutachtern der Zeitschrift „European Journal Pain“ begutachtet. Kein Gutachter gehörte der Steuer- oder Konsensusgruppe an.

Als Grundlage für evidenzbasierte Empfehlungen wurden die eigenen Meta-Analysen gewählt. Für die Empfehlungen zu potentiellen Indikationen und Kontraindikationen wurden bei einzelnen Krankheitsbildern, die durch die in 3.2.2 dargestellte Literatursuche sowie die eigenen Meta-Analysen keine RCT gefunden wurde, in PubMed eine Literatursuche mit den Suchworten „Opioid“ AND „randomised controlled trial“ AND Suchwort für das jeweilige Krankheitsbild durchgeführt. Wurden keine RCTs gefunden, wurden auch Kohortenstudien berücksichtigt. Für die Empfehlungen zu den Risiken einer Opioidtherapie erfolgte eine Literatursuche in PubMed mit den Suchworten nach Kohortenstudien für die einzelnen Risiken (z. B. hypogondism). Für die Empfehlungen zur Praxis der Opioidtherapie erfolgte eine selektive Literatursuche in PubMed.

3.4.2 Patientenpräferenzen

Patientenvertreterinnen waren sowohl bei der Entwicklung als auch bei der Konsentierung der Empfehlungen beteiligt. Sie beteiligten sich an der Formulierung der Fragestellungen, der evidenz- und konsensbasierten Aussagen in der Phase der Erstellung, einschließlich der zugehörigen Erläuterungstexte und nahmen Online-Abstimmung sowie der finalen Konsensuskonferenz teil. Weiterhin führten Patienten eine Pilottestung der Patientenversion durch.

Zur Prüfung der in der Literaturanalyse zur Wirksamkeit von Opioiden genutzten Outcomekriterien wurde eine Literatursuche in PubMed mit den Suchbegriffen (patient preferences AND opioids AND chronic noncancer pain) mit 6 Treffern durchgeführt. Dabei wurde eine systematische Übersichtsarbeit gefunden, welche sechs Studien qualitativ auswertete. Schmerzlinderung, Übelkeit und Erbrechen wurden von den Patienten als wichtigste Kriterien zur Beurteilung einer Behandlung genannt. Schmerzreduktion wurde als bedeutsamer angesehen als eine Suchtentwicklung. Patienten waren nur im Falle einer signifikanten Schmerzlinderung (> 2 Punkte auf einer 11-stufigen Skala) bereit, Übelkeit und Erbrechen in Kauf zu

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

nehmen, in den Studien wurden die Risiken Überdosierung und Sterblichkeit nicht erfasst (Goshua et al. 2018). Für LONTS wurden aus methodischen Überlegungen Nebenwirkungen nur in Bezug zum Studienabbruch berücksichtigt und nicht in Bezug auf Häufigkeit/Intensität.

Als weitere Quelle wurde das Guideline Panel Values & Preferences Statement der kanadischen Leitlinie berücksichtigt (Busse et al., 2016). Diese Leitlinie betont die Notwendigkeit der Berücksichtigung seltener Nebenwirkungen wie Abhängigkeit, Überdosierung und Mortalität. Diese Kriterien werden in der vorliegenden Leitlinie im Kapitel „Praxis der Opioidtherapie“ in einzelne Empfehlungen berücksichtigt. Weiterhin finden sich Aussagen zu diesen Themen in der Präambel (z.B. zum Vorliegen einer Opioidepidemie, Stellenwert der Opioiden im Rahmen anderer Therapieoptionen chronischer Schmerzsyndrome, Prävalenz der missbräuchlichen/abhängigen Verwendung, Fehlversorgung). Außerdem war „Tod“ ein primärer Endpunkt der durchgeführten Meta-Analysen. Die genannten Risiken der Opioidtherapie haben direkten Bezug zur klinischen Behandlungsrealität und sind nicht als Surrogat-Parameter einzuordnen. Die Verwendung von Surrogatparametern führt nach GRADE zu einer Abwertung der Qualität der Evidenz (Guyatt et al., 2011).

3.4.3 Bewertung der Evidenz

Kriterien der Evidenzlevel

Zur Klassifikation der Evidenzlevel (EL) wurde die Oxford 2009 Klassifikation verwendet (siehe Tabelle 4) (Oxford Center for Evidence-Based Medicine, 2009). Im Rahmen einer Evidenzhierarchie stellen bei dieser Leitlinie für therapeutische Verfahren Metaanalysen und systematische Übersichtsarbeiten von doppelblinden randomisiert- kontrollierten Studie (RCT) die höchste Evidenzstufe dar, weil diese das geringste Risiko eines Bias des Studienergebnisses aufweisen.

Kriterien der Qualität der Evidenz

Die Qualität der Evidenz wurde nach dem Cochrane Risk of Bias Table (Higgins et al., 2011) und nach GRADE (**G**radung of **R**ecommendations **A**ssessment, **D**evelopment and **E**valuation) (Balshem et al., 2011) bestimmt. Die Operationalisierung der einzelnen GRADE-Kriterien orientierte sich an aktuellen Cochrane Reviews (Mücke et al., 2018) (siehe Tabelle 5).

GRADE unterscheidet folgende Qualitäten der Evidenz (Balshem et al., 2011):

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

- Hohe Qualität ($\oplus\oplus\oplus\oplus$): Wir sind sehr sicher, dass der wahre Behandlungseffekt nahe unserer Schätzung des Behandlungseffektes liegt.
- Moderate Qualität ($\oplus\oplus\oplus$): Wir sind mäßig sicher bezüglich des Behandlungseffektes: Der wahre Behandlungseffekt liegt wahrscheinlich nahe unserer Schätzung des Behandlungseffektes. Es besteht aber die Möglichkeit, dass ein erheblicher Unterschied besteht.
- Niedrige Qualität ($\oplus\oplus$): Unser Vertrauen in unsere Schätzung des Behandlungseffektes ist beschränkt. Der wahre Behandlungseffekt kann sich erheblich von unserer Schätzung unterscheiden
- Sehr niedrige Qualität (\oplus): Wir haben sehr geringes Vertrauen in unsere Schätzung des Behandlungseffektes. Der wahre Behandlungseffekt unterscheidet sich wahrscheinlich erheblich von unserer Schätzung.

3.5 Formulierung der Empfehlungen

3.5.1 Formale Konsensfindung: Verfahren und Durchführung

Konsensuskonferenzen

Aus zeitökonomischen Gründen sowie auf Grund des knappen finanziellen Budgets wurden die Empfehlungen durch den Sprecher der Steuergruppe erstellt und in insgesamt 19 Delphi-Runden (per Email) der Steuergruppe modifiziert und konsentiert (mit mehrheitlicher Zustimmung).

Vom 02.09.2019 bis 06.10.2019 erfolgte eine Onlineabstimmung der Delegierten der Fachgesellschaften über die Plattform der Clinical Guidelines User Group(<https://www.guideline-service.de>). Die Ergebnisse der Onlineabstimmung mit den abgegebenen Kommentaren sowie die auf deren Basis von der Steuergruppe erstellten abschließenden Konsensusvorschläge wurden den Teilnehmern der Konsensuskonferenz per Email übermittelt.

Die abschließende Konsensuskonferenz unter Moderation der AWMF (Dr. med. Monika Nothacker) am 15.11.2019 in der Geschäftsstelle der Deutschen Schmerzgesellschaft in Berlin hatte folgendem Ablauf:

Teil 1: Kurzvortrag

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

- Einführung in die Technik des formalen Konsensusverfahrens durch die Moderatorin
- Gelegenheit zu Rückfragen zum methodischen Vorgehen

Teil 2: Strukturierte Konsensfindung

- Kapitelweises Vorgehen, Aufruf jeder Kernaussage bzw. jeder Empfehlung einzeln durch die Moderatorin
- Registrierung von Stellungnahmen aus dem Plenum durch die Moderatorin
- Klarstellung und Begründung alternativer Vorschläge
- Vorherabstimmung über Erstentwurf und alle Alternativen
- Feststellung von Diskussionspunkten und Dissens
- Debattieren und Diskutieren
- Endgültige Abstimmung.

Die Diskussion und Abstimmung wurde von Frau Dr. med. Monika Nothacker geleitet. Die Abstimmung erfolgte mittels Handzeichen. Die Dokumentation der Abläufe und der Ergebnisse der Abstimmung erfolgte durch Herrn Prof. Dr. med. Frank Petzke.

3.5.2 Formulierung der Empfehlungen und Vergabe von Empfehlungsgraden

Die Graduierung der Empfehlungen (Empfehlungsstärke) erfolgt nach dem Regelwerk der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der medizinisch wissenschaftlichen Fachgesellschaften, 2012). Die Empfehlungen basieren auf der identifizierten Evidenz, der klinischen Expertise und den Patientenpräferenzen und schließen damit auch explizit subjektiv wertende Elemente ein. Bei S3-Leitlinien werden im Rahmen der formalen Konsensfindung zur Verabschiedung der Empfehlungen die methodisch aufbereitete Evidenz unter klinischen Gesichtspunkten gewertet und die Empfehlungen auf dieser Grundlage diskutiert. Abschließend wird die Stärke der Empfehlungen festgestellt und ein Empfehlungsgrad angegeben. Bei der Diskussion und Vergabe der Empfehlungsgrade sollten neben der zu Grunde liegenden Evidenz konkret die folgenden Kriterien berücksichtigt werden:

- Konsistenz der Studienergebnisse
- Klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken
- Nutzen-Risiko-Verhältnis

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

- Ethische, rechtliche, ökonomische Erwägungen
- Patientenpräferenzen
- Anwendbarkeit auf die Patientenzielgruppe und das deutsche Gesundheitssystem
- Umsetzbarkeit im Alltag / in verschiedenen Versorgungsbereichen (siehe Abbildung 2)

Die Empfehlungsstärken wurden gemäß dem Regelwerk der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der medizinisch wissenschaftlichen Fachgesellschaften, 2012) formuliert (siehe Tabelle 6).

Kriterien für Abstufung und Höherstufung von Empfehlungsgraden

Die Evidenzebenen (nach Oxford) (Oxford Center for Evidence-based Medicine) sind maßgeblich für die Ableitung von Empfehlungsgraden: Je höher die Evidenzebene, desto stärker auch die Empfehlung. In der Regel wird ein Empfehlungsgrad A (starke Empfehlung) bei einem Evidenzgrad I, ein Empfehlungsgrad B (Empfehlung) bei einem Evidenzgrad II und eine offene Empfehlung bei einem Evidenzgrad III, IV und V ausgesprochen (siehe Abbildung 1).

Andererseits berücksichtigt die Vergabe der Empfehlungsgrade neben der Evidenz auch ethische Verpflichtungen, die klinische Relevanz der Effektivitätsmaße der Studien, die Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Patientenzielgruppe, Präferenzen der Patienten und die Umsetzbarkeit in der Versorgung. Entsprechend dieser Konsensusaspekte kann eine Auf- oder eine Abwertung des Empfehlungsgrades gegenüber dem Evidenzgrad erfolgen (siehe Abbildung 1). Die Vergabe der Empfehlungsstärke enthält explizit und implizit wertende Elemente und erfolgt im Rahmen des mehrstufigen Konsensusverfahrens (Nominaler Gruppenprozess durch Delphiverfahren der Steuerungsgruppe, Onlineabstimmung der Steuerungs- und Konsensusgruppe und Konsensuskonferenz der Konsensusgruppe). Um vorgenommene Auf- und Abwertungen von Empfehlungen transparent zu machen, wurden von der Steuerungsgruppe a priori mögliche Kriterien einer Auf- und Abwertung in einem Delphi-Verfahren festgelegt:

Höherstufung des Empfehlungsgrades einer Maßnahme

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

- um einen Grad: Patientenpräferenzen oder ethische Verpflichtungen (Patientencharta und ärztliches Standesrecht)
- um zwei Grade: Patientenpräferenzen und ethische Verpflichtungen

Abstufung des Empfehlungsgrades einer Maßnahme

- um einen Grad: Nur eine randomisierte kontrollierte (Placebo) Studie ≥ 4 Wochen **oder** Anzahl Patienten in Metaanalyse < 400 **oder** ungünstigeres Nutzen-Risiko-Verhältnis im Vergleich zu anderen medikamentösen oder nicht-medikamentösen Therapiealternativen
- um zwei Grade: Zwei der drei Kriterien
- um drei Grade: Alle drei Kriterien

Als weitere Empfehlungskategorie wurden konsensusbasierte Empfehlungen gewählt, d.h. Empfehlungen als gute klinische Praxis im Konsens und auf Grund der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe als ein Standard der Behandlung, bei dem keine experimentelle wissenschaftliche Erforschung möglich oder angestrebt ist. Gesundheitsökonomische Aspekte wurden bei den Empfehlungen nicht explizit berücksichtigt.

Klassifikation der Konsensusstärke

Da auf Grund der Literaturkenntnisse der Mitglieder der Steuerungsgruppe abzusehen war, dass einige Themen der Leitlinie nicht auf der Grundlage von Studien beantwortet werden konnten bzw. kontroverse Ansichten bei einigen Themen möglich schienen, wurde beschlossen, zusätzlich zu den Evidenz- und Empfehlungsgraden die Konsensusstärke bei den einzelnen Empfehlungen anzugeben.

Bei der Onlineabstimmung wurden die Voten jedes einzelnen Mitglieds der Konsensusgruppe gewertet. Jede teilnehmende Gesellschaft bzw. Patientenorganisation hatten bei der Konsensuskonferenz eine Stimme.

Die zusätzliche Angabe der Konsensusstärke für jede Empfehlung gibt den Leitlinienanwendern einen Eindruck vom Ausmaß der Zustimmung der Beteiligten (Hoffmann et al., 2016).

<i>starker Konsens</i>	Zustimmung von > 95% der Teilnehmer
<i>Konsens</i>	Zustimmung von > 75 – 95% der Teilnehmer
<i>mehrheitliche Zustimmung</i>	Zustimmung von > 50 – 75% der Teilnehmer
<i>kein Konsens</i>	Zustimmung von weniger als 50% der Teilnehmer

4. Externe Begutachtung

4.1 Pilottestung

Nach Konsentierung der Empfehlungen wurde durch die Steuergruppe der Volltextentwurf überarbeitet, Schlüsselempfehlungen identifiziert, Qualitätsziele formuliert und eine Kurzversion erstellt. Die endgültige Abstimmung erfolgte im Delphiverfahren der Steuerungsgruppe.

Die Patientenleitlinie wurde von einem Sprecher der Steuergruppe in Zusammenarbeit mit den drei Delegierten der an der Leitlinie beteiligten Patientenselbsthilfeorganisationen entwickelt. Die Entwicklung und Konsentierung erfolgte in drei Delphi Runden.

Die Patientenleitlinie wurde bei den Treffen von je zwei Selbsthilfegruppen von SchmerzLos und der Deutschen Rheumaq-Liga verteilt. Die 16 bzw. 13 Teilnehmer der Treffen meldeten zurück, dass der Text laienverständlich geschrieben sei und die wichtigsten Patientenfragen beantwortet.

4.2 Externe Begutachtung

Eine externe Begutachtung erfolgte durch eine Vertreterin der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, Prof. Dr. med. Heike Rittner (Würzburg), die Präsidentin der Österreichischen Schmerzgesellschaft, Dr. med. Gabriele Grögl (Wien), Prof. Dr. med. Michael Zenz (Bochum) und Professor Dr. med. Rainer Sabatowski (Dresden). Die Anmerkungen der externen Gutachter wurden von den beiden Sprechern der Steuergruppe gesichtet. Kommentare, die sich auf inhaltliche Ergänzungen der Kommentare zu Empfehlungen bezogen (z. B. Formulierung, neue Literaturstelle), wurden im Konsens angenommen bzw.

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

abgelehnt. Wurde kein Konsens zwischen den beiden Sprechern erzielt, wurde eine Delphi Befragung der Steuergruppe durchgeführt. Die im Konsens der beiden Sprecher vorgenommenen Änderungen wurden der Steuergruppe zur Prüfung und Zustimmung zur Verfügung gestellt. Im Falle einer fehlenden Zustimmung eines Mitglieds der Steuergruppe zu einer Änderung wurde über diese in einem Delphi Verfahren abgestimmt. Die Gutachter wurden nach den Modifikationen gefragt, ob sie ihre Kommentare ausreichend berücksichtigt sahen. Auf Grund der Rückmeldungen der Gutachter wurde keine Empfehlung bzgl. Inhalt oder Empfehlungsstärke geändert. Die Textpassagen von 30 Kommentaren wurden modifiziert.

Die öffentliche Kommentierungsphase der Leitlinie wurde von der Geschäftsstelle der Deutschen Schmerzgesellschaft über die Medien mit einer Presseerklärung am 02.12.2019 angekündigt. Die Ankündigung wurde an alle Mitglieder der DGSS per Email verschickt. Die öffentliche Kommentierungsphase fand vom 02.12.2019-18.01.2020 statt. Es gingen 6 Kommentare ein. Diese wurden analog dem Vorgehen mit den Kommentaren der Gutachter behandelt. Auf Grund der öffentlichen Rückmeldungen wurde keine Empfehlung bzgl. Inhalt oder Empfehlungsstärke geändert. Eine Feststellung wurde sprachlich und inhaltlich präzisiert. Die Textpassagen von sechs Kommentaren wurden modifiziert.

Die Modifikationen auf Grund der Rückmeldungen der externen Gutachter sind in Anlage 2 aufgeführt. Die PDFs mit den Kommentaren der Gutachter zu dem Leitlinienreport und den Empfehlungen mit den Antworten der Sprecher der Steuergruppe sind auf Anfrage erhältlich. Die Antworten der der Sprecher der Steuergruppe auf die öffentlichen Kommentare sind in Anlage 3 enthalten.

Das finale Manuskript wurde den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften mit der Bitte um Stellungnahme und Autorisierung gesandt. Alle Präsidien der beteiligten Fachgesellschaften, Berufsverbände und Selbsthilfeorganisationen stimmten der Leitlinie zu.

Der gesamte zeitliche Ablauf der Leitlinienüberarbeitung ist in Tabelle 7 dargestellt.

5. Redaktionelle Unabhängigkeit

5.1 Finanzierung der Leitlinie

Die Finanzierung der Leitlinienerstellung erfolgte durch die Deutsche Schmerzgesellschaft und die beteiligten Gesellschaften. Direkte oder indirekte finanzielle Unterstützungen jedweder Art von kommerziellen Einrichtungen wurden nicht verwendet. Die Kosten für die Leitlinienentwicklung (Programmierung der Internetplattform, Kosten der Literaturbeschaffung; externe Moderation der Konsensuskonferenzen) wurden von der Deutschen Schmerzgesellschaft übernommen. Die Fahrtkosten für die Konsensuskonferenzen wurden von den Teilnehmern bzw. ihren Fachgesellschaften getragen. Reisekosten und andere Auslagen wurden entsprechend dem Bundesdienstreisegesetz bzw. nach den im Hochschulbereich üblichen Richtlinien abgerechnet. Alle Mitglieder der Leitliniengruppe arbeiteten ehrenamtlich, eine Vergütung erfolgte nicht.

5.2 Darlegung von und Umgang mit Interessenkonflikten

Die Entwicklung von Leitlinien für die medizinische Versorgung verlangt über die fachliche Expertise hinaus eine strikte Vermeidung kommerzieller Abhängigkeiten, welche Leitlinieninhalte beeinflussen können. Die Erklärung der Teilnehmer der Leitlinienentwicklung ist für ihre Qualitätsbeurteilung und ihre Glaubwürdigkeit in der Öffentlichkeit entscheidend. Alle Teilnehmer der Leitlinienerstellung unterschrieben die Erklärung der AWMF über mögliche Interessenkonflikte vor dem Beginn der Aktualisierung der Leitlinie. Finanzielle und sonstige Verbindungen bzw. Interessenkonflikte der Teilnehmer der Leitlinienerstellung mit möglicherweise an den Leitlinieninhalten interessierten Dritten sind in Tabelle 8 dargestellt. Entsprechend dem aktuellen AWMF-Regelwerk (4) wurden folgende Grade von Interessenkonflikten unterschieden:

1. Bei jeder Industriebeziehung: Kein Interessenkonflikt bei fehlender thematischer Relevanz (z. B. pharmazeutische Firma vertreibt keine Opiode).
2. Als „gering“ wurden Interessenkonflikte in der Regel bewertet, wenn es sich um einzelne Vorträge handelte, die von Firmen bezahlt wurden, welche inhaltlich relevante Produkte herstellen – dann keine weiteren Maßnahmen.

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

3. Als „moderat“ wurden Interessenkonflikte in der Regel bewertet, wenn es sich um eine längerfristige Beziehung mit einer Firma handelt, zum Beispiel im Rahmen der Teilnahme an einem Advisory Board oder sonstiger wiss. Beratung, der Vergabe von Drittmitteln für Studien, sofern der Betreffende damit befasst ist oder dafür Verantwortung trägt; Aktienbesitz von einer Firma ab einer bestimmten Höhe; hohe Zahl von Vorträgen für eine Firma.
4. Als „hoch“ wurden Interessenkonflikte in der Regel bewertet, wenn ein Mandatsträger für ein inhaltlich relevantes Produkt ein Patent hat oder wenn jemand in der Pharmaindustrie beschäftigt ist.

Die AWMF empfiehlt den Umgang mit Interessenkonflikten nach folgenden Prinzipien:

- Koordinatoren von Leitlinienprojekten sollten keine thematisch relevanten Interessenkonflikte aufweisen. In Fällen, in denen dies unvermeidbar ist (z.B. weil die Expertise und das Engagement der betroffenen Person unverzichtbar sind), sollte ein Ko-Koordinator ohne thematisch relevante Interessenkonflikte (z.B. ein Methodiker oder Fachexperte als Peer) bestellt werden oder die Leitlinien- Gruppe um Abwägung und Entscheidung gebeten werden.
- Mitwirkende mit geringen Interessenkonflikten sollten keine leitende Funktion innerhalb der Leitliniengruppe ausüben (z.B. als Mitglieder von Lenkungsgremien / Steuergruppen, Arbeitsgruppenleiter, Hauptverantwortliche für die Evidenzaufbereitung, Moderatoren). In Fällen, in denen dies unvermeidbar ist, sollen Mitglieder ohne thematisch relevante Interessenkonflikte in Lenkungsgremien die Mehrheit darstellen und für Einzelfunktionen sichergestellt sein, dass jeweils ein Mitglied ohne thematisch relevante Interessenkonflikte als Peer bestellt wird.
- Mitwirkende mit moderaten Interessenkonflikten sollten nicht an der Bewertung der Evidenzen und der Konsensfindung teilnehmen. Sie haben, sofern auf ihr Wissen nicht verzichtet werden kann, den Status von beratenden, nicht stimmberechtigten Experten. Alternativ können die Abstimmung und die Stärke des Konsensus mit und ohne die Teilnehmer mit mäßigen Interessenkonflikten angegeben werden.

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

- Mitwirkende mit hohen Interessenkonflikten sollten nicht an Beratungen der Leitliniengruppe teilnehmen. Ihr Wissen kann in Form von schriftlichen Stellungnahmen eingeholt werden.

Da sich die Leitlinie mit einer Medikamentenklasse und nicht mit einem Spektrum von medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapieverfahren befasste, beschloss die Steuergruppe in einem Delphi-Prozess, nur finanzielle Interessenkonflikte mit pharmazeutischen Firmen, welche Opioide vertreiben, zu werten. Akademische Interessenkonflikte mit Bezug auf chronische nicht-tumorbedingte Schmerzen (z.B. Vertreter einer Psychotherapieschule, die bei CNTS eingesetzt werden kann), wurden nicht gewertet.

Die angegebenen Interessenkonflikte der Steuergruppe wurden von zwei Mitgliedern des Präsidiums der Deutschen Schmerzgesellschaft, welche in den übrigen Leitlinienprozess nicht einbezogen waren (Prof. Dr. med. Claudia Sommer, Prof. Dr. med. Martin Schmelz) unabhängig voneinander überprüft. Diskrepanzen der Einschätzung wurden im Konsens erklärt.

Die beiden Sprecher der Steuergruppe, Prof. Dr.med. Winfried Häuser und Prof. Dr.med. Frank Petzke, die für die Evidenzaufbereitung und die Entwürfe der Empfehlungen zuständig waren, hatten keine finanziellen Interessenkonflikte. Sieben von acht Mitgliedern der Steuergruppe hatte keine finanziellen Interessenkonflikte. Die Voten eines Mitglieds der Steuergruppe mit moderaten Interessenkonflikten wurden bei den Delphirunden der Steuergruppe nicht gewertet. 32 Mitglieder der Konsensusgruppe hatte keine, zwei hatten geringe und drei hatten mäßige Interessenkonflikte. Bei der Onlineabstimmung und der Konsensuskonferenz erfolgte eine Auszählung der Stärke des Konsensus mit und ohne die Voten der drei Mitglieder mit moderaten Interessenkonflikten.

Die angegebenen Interessenkonflikte der Konsensusgruppe (siehe Tabelle 8) wurden bei der Konsensuskonferenz am 15.11.2019 bei Anwesenheit einer Vertreterin der AWMF, Dr. med. Monika Nothacker, diskutiert. Die Konsensusgruppe bewertete in Gesamtschau mit den weiteren protektiven Faktoren die Interessenkonflikte als insgesamt gering. Als weitere protektive Faktoren gegen den Einfluss von Interessenkonflikten wurden der Einsatz formaler Techniken zur Reduktion von Verzerrungsrisiken, die ausgewogene Gruppenzusammensetzung mit

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

Pluralität der Interessen, das formale Konsensverfahren mit externer unabhängiger Moderation und die systematische Bewertung der Literatur gesehen.

6. Verbreitung und Implementierung

6.1 Konzept zur Verbreitung und Implementierung

Die Leitlinie (Kurzversion, Vollversion), der Methodenreport und der Evidenzbericht sind auf den Internetseiten der AWMF (www.awmf.org/leitlinien.html) einsehbar.

Die vollständige wissenschaftliche Version der Leitlinie ist im April 2020 als Themenheft der Zeitschrift „Schmerz“ erfolgt. Der Leitlinienreport und die Leitlinienempfehlungen sind über <https://link.springer.com/article/10.1007/s00482-020-00471-z> und <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00482-020-00472-y> free access zugänglich. Eine Patientenversion der Leitlinie ist auf den Homepages der beteiligten Selbsthilfeorganisationen aufrufbar. Die Inhalte der neuen Leitlinie werden in den Mitgliederzeitschriften der beiden Selbsthilfeorganisationen dargestellt. Die ÄZQ entwickelte im September 2014 – basierend auf der wissenschaftlichen und Patientenleitlinie der Aktualisierung von LONTS - eine Patienteninformation „Opioide und chronische Schmerzen“ (Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, 2014).

Die Mitglieder der Leitliniengruppe werden die Leitlinienempfehlungen auf Kongressen ihrer Fachgesellschaften, regionalen Fortbildungsveranstaltungen und Qualitätszirkeln vorstellen.

Für die internationale Verbreitung der Leitlinie sind folgende Maßnahmen geplant: Die aktualisierte Version der Leitlinie wird über die Homepage des Internationalen Leitliniennetzwerks <https://g-i-n.net/> verfügbar sein. Eine englischsprachige Zusammenfassung der wichtigsten Empfehlungen wird in PAIN REPORTS (open access Zeitschrift der International Association for the Study of PAIN) publiziert werden.

6.2 Unterstützende Materialien für die Anwendung der Leitlinie

Die Leitlinie enthält 11 Praxiswerkzeuge, welche über Links im Leitlinientext auf der Homepage der AWMF frei zugänglich sind.

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

Eine Kitteltaschenversion der Leitlinie wurde in Zusammenarbeit mit der DEGAM entwickelt. Die DEGAM führte im Spätsommer 2020 einen Praxistest durch. Fünf von 96 angeschriebenen Hausarztpraxen antworteten. Alle fünf Hausärzte beurteilten die Leitlinie als tauglich und empfahlen eine weitere Verbreitung in Qualitätszirkeln.

6.3 Diskussion möglicher organisatorischer und/oder finanzieller Barrieren gegenüber der Anwendung der Leitlinienempfehlungen

Mögliche Barrieren der Anwendung der Leitlinienempfehlungen können bei den Betroffenen, Angehörigen, Personen des Gesundheitswesens und Medien identifiziert werden:

Betroffene: Unwissen (z. B. bzgl. potentieller Nebenwirkungen der Therapie); unrealistisch hohe Therapieerwartungen an bzw. irrationale Ängste vor einer längerfristigen Therapie mit opioidhaltigen Analgetika

Angehörige: Unwissen (z. B. bzgl. potentieller Nebenwirkungen der Therapie); unrealistisch hohe Therapieerwartungen an bzw. irrationale Ängste vor einer längerfristigen Therapie mit opioidhaltigen Analgetika

Personen des Gesundheitswesens (Apotheker, Ärzte, Pflege, Physiotherapeuten, Psychologen,): Unzureichendes Wissen in der Verschreibung von opioidhaltigen Analgetika beim CNTS (17); fehlende Zeit und Ressourcen; Unwissen (z. B. bzgl. potentieller Nebenwirkungen der Therapie); unrealistisch hohe Therapieerwartungen an bzw. pauschale Ablehnung einer längerfristigen Therapie mit opioidhaltigen Analgetika. emotionale Vorbehalte gegen opioidhaltigen Analgetika; erhöhter Zeitaufwand bei Ausstellung von Betäubungsmittelrezepten; Wahrnehmung von Leitlinienempfehlungen als Einmischung in die ärztliche Therapiefreiheit und als „Kochbuchmedizin“

Medien: Fördern von unangemessenen hohen Erwartungen an bzw. Angst vor einer längerfristigen Therapie mit opioidhaltigen Analgetika

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

Mögliche Lösungsmöglichkeiten sind eine wirksame Verbreitung und Implementierung der Leitlinie sowie ausgewogene Berichte von Medien nach Beratung durch medizinische Experten.

6.4 Messgrößen für das Monitoring: Qualitätsziele, Qualitätsindikatoren

Die Qualitätsziele und – Indikatoren der Leitlinie sind in Tabelle 9 aufgeführt.

Die Implementierung der Leitlinie soll die Behandlungsqualität verbessern. Da eine Leitlinie formal als These aufzufassen ist, soll sie in einem angemessenen Zeitraum dahingehend evaluiert werden, ob diese Ziele erreicht werden. Folgende Evaluationsmaßnahme ist geplant: Analyse der Daten der Barmer Ersatzkasse, ob sich die Häufigkeit nicht-leitlinienkonformer Verschreibungen bei funktionellen/somatoformen Störungen reduziert hat.

7. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

7.1. Datum der letzten inhaltlichen Überarbeitung und Status

Die letzte inhaltliche Überarbeitung war am 20.03.2020.

7.2 Aktualisierungsverfahren

Die Leitlinie hat eine Gültigkeit bis 4/2025, zu diesem Zeitpunkt ist eine Durchsicht des Gesamtmanuskripts zur Feststellung des Überarbeitungsbedarfs vorgesehen. Zwischenzeitliche Erkenntnisse, die eine Aktualisierung einzelner Abschnitte oder Empfehlungen erforderlich machen können, werden von der Steuerungsgruppe beobachtet. Relevante Abstracts aller neuen Publikationen in Medline zu CNTS Syndromen, werden über einen elektronischen Literaturagenten gemeldet und vom Leitliniensekretariat auf Relevanz für die Leitlinie gesichtet. Hinweise sind auch von den Adressaten der Leitlinie ausdrücklich erwünscht und können an den Koordinator (whaeuser@klinikum-saarbruecken.de) gerichtet werden bzw. über die Kommentierungsfunktion der Homepage der AWMF eingereicht werden. Bei neuen, relevanten und anerkannten Erkenntnissen, die im Gegensatz zur Aussage der Leitlinie stehen, sind Benachrichtigungen innerhalb von 3 Monaten in den Fachzeitschriften der beteiligten Gesellschaften sowie ein Addendum der Leitlinie auf der Homepage der AWMF vorgesehen.



Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

Das Datum der Veröffentlichung, das Datum der nächsten geplanten Überarbeitung sowie die Anmeldung der geplanten und/oder zwischenzeitlichen Aktualisierungen werden im öffentlich zugänglichen Verzeichnis der AWMF (<http://www.awmf-leitlinien.de>) ausgewiesen. Gültig ist nur die jeweils neueste Version gemäß dem AWMF-Register.

Literatur

Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (2018). Opiode bei chronischen Schmerzen.

<https://www.patienten-information.de/kurzinformationen/arzneimittel-und-impfungen/opioide-bei-chronischen-schmerzen>. Zugriff 10.11.2018

Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlicher Fachgesellschaften AWMF (2013) AWMF Regelwerk Leitlinien. <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>. Zugriff 11.11.2013

Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlicher Fachgesellschaften AWMF (2017). [Empfehlungen der AWMF zum Umgang mit Interessenkonflikten bei Aktivitäten wissenschaftlicher medizinischer Fachgesellschaften - Fassung vom 10. November 2017. https://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/awmf-publikationen-zu-leitlinien.html](https://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/awmf-publikationen-zu-leitlinien.html). Zugriff 10.11.2018

Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Vist GE, Falck-Ytter Y, Meerpohl J, Norris S, Guyatt GH (2011) GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol 64:401-6.

Bialas P, Maier C, Klose P, Häuser W (2020) Efficacy and harms of long-term opioid therapy in chronic non-cancer pain: Systematic review and meta-analysis of open-label extension trials with a study duration ≥ 26 weeks. Eur J Pain 24:265-278

Brouwers M, Kho ME, Browman GP, Cluzeau F, feder G, Fervers B, Hanna S, Makarski J on behalf of the AGREE Next Steps Consortium (2010) AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in healthcare. Can Med Assoc J 182: E839-842.

Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates, 1988

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

Dowell D, Haegerich TM, Chou R (2016) CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain--United States, 2016. JAMA 315:1624-45.

Fayers PM, Hays RD (2014) Don't middle your MID's: regression to the mean shrinks estimates of minimally important differences. Qual Life Res 23:1-4.

Furlan AD, Chaparro LE, Irvin E, Mailis-Gagnon A (2011) A comparison between enriched and nonenriched enrollment randomized withdrawal trials of opioids for chronic noncancer pain. Pain Res Manag 16:337-351.

Goshua A, Craigie S, Guyatt GH, Agarwal A, Li R, Bhullar JS, Scott N, Chahal J, Pavalagantharajah S, Chang Y, Couban R, Busse JW (2018) Patient Values and Preferences Regarding Opioids for Chronic Noncancer Pain: A Systematic Review. Pain Med 2018 19:2469-2480.

Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, Alderson P, Glasziou P, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ (2011) GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, Alderson P, Glasziou P, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ. J Clin Epidemiol 64:395-400

Häuser W, Bock F, Engeser P, Hege-Scheuing G, Hüppe M, Lindena G, Maier C, Norda H, Radbruch L, Sabatowski R, Schäfer M, Schiltenswolf M, Schuler M, Sorgatz H, Tölle T, Willweber-Strumpf A, Petzke F (2015 a) [Recommendations of the updated LONTS guidelines. Long-term opioid therapy for chronic noncancer pain]. Schmerz; 29:109-30.

Häuser W, Bernardy K, Maier C. [Long-term opioid therapy in chronic noncancer pain. A systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in open-label extension trials with study duration of at least 26 weeks] (2015b) Schmerz 29:96-108.

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

Higgins JPT, Green S (2011) Cochrane Handbook for systematic reviews of intervention. Version 5.1.0. <http://handbook.cochrane.org/>. Zugriff 11.10.2013

Hoffmann J (2004) Methodische Basis für die Entwicklung der Konsensempfehlungen. *Z Gastroenterol* 42:984-987.

Manchikanti L, Helm S 2nd, Fellows B, Janata JW, Pampati V, Grider JS, Boswell MV (2012) Opioid epidemic in the United States. *Pain Physician* 15:ES9-38.

McQuay HJ, Derry S, Moore RA, Poulain P, Legout V (2008) Enriched enrolment with randomised withdrawal (EERW): Time for a new look at clinical trial design in chronic pain. *Pain* 135:217-20.

Moisset X, Trouvin AP, Tran VT, Authier N, Vergne-Salle P, Piano V, Martinez V (2016) [Use of strong opioids in chronic non-cancer pain in adults. Evidence-based recommendations from the French Society for the Study and Treatment of Pain]. *Presse Med* 45(4 Pt 1):447-62.

Mücke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Häuser W (2018) Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* ;3:CD012182.

Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (2009) www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/. Zugriff 18. März 2010

Petzke F, Sommer C, Welsch P, Schaefert R, Klose P, Häuser W (2015) Opioids in chronic low back pain - A systematic review and meta-analysis of efficacy and harms in randomized placebo-controlled studies of at least four weeks duration. *Schmerz* 29: 60-71

Petzke F, Welsch P, Klose P, Sommer C, Häuser W (2020). Opioids for chronic low back pain. An updated systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability



Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

and safety in randomized placebo-controlled studies of at least four weeks double-blind duration. Eur J Pain 24: 497-517

Review Manager (RevMan) [Computer program] (2014) Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration.

Schaefer R, Sommer C, Welsch P, Petzke F, Klose P, Häuser W (2015) Opioids in chronic osteoarthritis pain - A systematic review and meta-analysis of efficacy and harms in randomized placebo-controlled studies of at least four weeks duration. Schmerz 29: 47-59

Sommer C, Welsch P, Petzke F, Schaefer R, Klose P, Häuser W (2015) Opioids in chronic neuropathic pain - A systematic review and meta-analysis of efficacy and harms in randomized placebo-controlled studies of at least four weeks duration. Schmerz 29: 35-46.

Sommer C, Klose P, Welsch P, Petzke F, Häuser W (2020) Opioids for chronic non-cancer neuropathic pain. An updated systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in randomized placebo-controlled studies of at least four weeks duration. Eur J Pain 24:3-18

Welsch P, Klose P, Petzke F, Häuser W (2020) Opioids for chronic osteoarthritis pain. An updated systematic review and metaanalysis of efficacy, tolerability and safety in randomized placebo-controlled studies of at least four weeks double-blind duration. Eur J Pain, in press



Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

Tabelle 1: Mitglieder der Steuergruppe und ihre Mitgliedschaften in weiteren medizinischen Fachgesellschaften in Gebieten der Musterweiterbildungsordnung für Ärzte

Sprecher: Prof. Dr. med. Winfried Häuser. Deutsche Schmerzgesellschaft. Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin

Prof. Dr. med. Frank Petzke: Deutsche Schmerzgesellschaft; Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin

Mitglieder:

Dr. med. Fritjof Bock: Interdisziplinären Gesellschaft für orthopädische/unfallchirurgische und allgemeine Schmerztherapie

Prof. Dr. phil. Michael Hüppe. Deutsche Gesellschaft für Psychologische Schmerztherapie und -forschung

Frau Heike Norda (Schmerzlos)

Prof. Dr. med. Lukas Radbruch: Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin

Prof. Dr. med. Marcus Schiltenswolf, Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie

PD Dr. med. Matthias Schuler: Deutsche Gesellschaft für Geriatrie

Prof. Dr. med. Dr. rer. Nat. Thomas Tölle: Deutsche Gesellschaft für Neurologie

Dr. med. Annika Viniol: Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin

Dr. med. Monika Nothacker: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Fachgesellschaften (Methodenberaterin)

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

Tabelle 2: Teilnehmende Fachgesellschaften und Organisationen
(in alphabetischer Reihenfolge)

Fachgesellschaft	Delegierter
Medizinisch	
Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)	Prof. Dr.med. Dan Ziegler
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)	Dr. med. Anika Viniol
Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI)	Prof. Dr. Michael Schäfer
Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM)	Dr. med. Kristin Hupfer
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH)	Prof. Dr. med. Stephan Freys
Deutsche Gesellschaft für Geriatric (DGG)	PD Dr. med. Matthias Schuler
Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und – psychotherapie (DGGPP)	Dr. med. Dirk Wolter
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)	Prof. Dr. med. Achim Rody
Deutsche Gesellschaft für Hals- Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNOKHC)	Professor Dr. Jens Büntzel
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	Prof. Dr. med. Gerhard Müller
Deutsche Gesellschaft für	PD Dr. Dr. med. habil. Volker

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG)	Thieme
Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC)	Prof. Dr. med. Volker Tronnier
Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)	Prof. Dr. med. Dr. re. nat. Thomas R. Tölle
Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC)	Prof. Dr. med. Marcus Schiltenswolf
Deutsche Gesellschaft für Osteologie (DGO)	Dr. med. Dieter Schöffel
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)	Prof. Dr. med. Lukas Radbruch
Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie (DGPM)	Prof.-Dr. med. Claas Lahmann
Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN)	Prof. Dr. med. Karl-Jürgen Bär
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)	Kommentierende Fachgesellschaft
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)	Prof. Dr. med. Christoph G. O. Baerwald
Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie (DG-Sucht)	Prof. Dr. med. Ursula Havemann-Reinecke
Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)	Dr. med. Matthias Beintker
Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft	Prof. Dr. med. Martin Marziniak

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

(DMKG)	
Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)	Prof. Dr. med. Ulrich Kellner
Deutsche Schmerzgesellschaft (DGSS)	Prof. Dr. med. Frank Petzke
Interdisziplinäre Gesellschaft für orthopädische/unfallchirurgische und allgemeine Schmerztherapie (IGOST)	Dr. med. Fritjof Bock
Nicht-medizinische Fachgesellschaften	
Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker (AKDA)	Holger Petri
Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft (DGP)	Ass.-Prof. Dr. rer. medic. Irmela Gnass
Deutsche Gesellschaft für psychologische Schmerztherapie und -forschung e. V. (DGPSF)	Prof. Dr. Dipl. psych. Michael Hüppe
<u>Patientenorganisationen</u>	
Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e. V.	Corinna Elling-Audersch
SchmerzLos e. V. Lübeck	Heike Norda

Tabelle 3: **Search History, 2018/12/31**

Medline (via PubMed)

#1

Search chronic pain[mh] OR Chronic Disease[mh] OR Pain[mh] OR Pain Measurement[mh] OR Low Back pain[mh] OR Back Pain[mh] OR backache[mh] OR Osteoarthritis[mh] OR Rheumatoid arthritis[mh] OR Brachial Plexus Neuritis[mh] OR cervicobrachial pain syndrome[mh] OR Irritable bowel syndrome[mh] OR Irritable colon[mh] OR chronic pancreatitis[mh] OR Tension headache[mh] OR Headache[mh] OR Headache Disorders[mh] OR Temporomandibular joint disorders[mh] OR globus syndrome[mh] OR Diabetic Neuropathies[mh] OR diabetic neuropath*[mh] OR Post herpetic neuralgia[mh] OR Postherpetic neuralgia[mh] OR neuropathic pain[mh] OR neuralgia[mh] OR polyneuropathies[mh] OR polyneuropathy[mh] OR Fibromyalgia[mh] OR Phantom Limb[mh] OR Cumulative Trauma Disorders[mh] OR Repetitive strain syndrome[mh] OR Whiplash Injuries[mh] OR Whiplash[mh] or intractable pain[mh] or refractory pain[mh] or persistent pain[mh] or soft tissue[mh] or arteriosclerosis[mh] or musculoskeletal disease[mh] or fibrositis[mh] or arthritis[mh] or neck pain[mh] or joint diseases[mh] or arthropathy[mh] or multiple sclerosis[mh] or allodynia[mh] or sciatic nerve[mh] or sciatica[mh]
1895831

#2

Search chronic pain[tiab] OR Chronic Disease[tiab] OR Pain[tiab] OR Pain Measurement[tiab] OR Low Back pain[tiab] OR Back Pain[tiab] OR backache[tiab] OR Osteoarthritis[tiab] OR Rheumatoid arthritis[tiab] OR Brachial Plexus Neuritis[tiab] OR cervicobrachial pain syndrome[tiab] OR Irritable bowel syndrome[tiab] OR Irritable colon[tiab] OR chronic pancreatitis[tiab] OR Tension headache[tiab] OR Headache[tiab] OR Headache Disorders[tiab] OR Temporomandibular joint syndrom [tiab] OR globus syndrome[tiab] OR Diabetic Neuropathies[tiab] OR diabetic neuropath*[tiab] OR Post herpetic neuralgia[tiab] OR Postherpetic neuralgia[tiab] OR neuropathic pain[tiab] OR neuralgia[tiab] OR polyneuropathies[tiab] OR polyneuropathy[tiab] OR Fibromyalgia[tiab] OR Phantom Limb[tiab] OR Phantom limb pain[tiab] OR Cumulative Trauma Disorders[tiab] OR Repetitive strain syndrome[tiab] OR Whiplash Injuries[tiab] OR Whiplash[tiab] or intractable pain[tiab] or refractory pain[tiab] or persistent pain[tiab] or soft tissue[tiab] or pancreatitis, chronic[tiab] or chronic pancreatitis[tiab] or arteriosclerosis[tiab] or musculoskeletal disease[tiab] or fibrositis[tiab] or arthritis[tiab] or neck pain[tiab] or Tmj[tiab] or joint diseases[tiab] or arthropathy[tiab] or multiple sclerosis[tiab] or phantom[tiab] or allodynia[tiab] or sciatic[tiab]
1106220

#3

Search (#1 OR #2)
2385847

#4

Search Analgesics, Opioid[mh] OR Narcotics[mh] OR morphine derivatives [mh] OR narcotic[mh] OR opioid[mh] OR acemethadone[mh] OR acetylmethadol[mh] OR

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

alfentanil[mh] OR alphaprodine[mh] OR benzomorphan[mh] OR buprenorphine[mh] OR butorphanol[mh] OR codeine[mh] OR dextromethorphan OR dextromoramide[mh] OR dextropropoxyphene[mh] OR diacetylmorphine[mh] OR diamorphine[mh] OR dimepheptanol[mh] OR dionine[mh] OR diphenoxylate[mh] OR diprenorphine[mh] OR dihydrohydroxycodone[mh] OR dihydromorphine[mh] OR dihydromorphinone[mh] OR dynorphin[mh] OR enkephalin[mh] OR etorphine[mh] OR ethylketocyclazocine[mh] OR ethylmorphine[mh] OR fenoperidine[mh] OR fentanyl[mh] OR heroin[mh] OR hydrocodone[mh] OR hydromorphon[mh] OR isocodeine[mh] OR isonipecain[mh] OR isopromedol[mh] OR levallorphan[mh] OR levodroman[mh] OR levomethadyl[mh] OR levorphan[mh] OR meperidine[mh] OR meptazinol[mh] OR methadol[mh] OR methadone[mh] OR methadyl acetate [mh] OR morphia[mh] OR morphine[mh] OR nalbuphine[mh] OR opium[mh] OR oxycodone[mh] OR pantopon[mh] OR papaveretum[mh] OR pentazocine[mh] OR pethidine[mh] OR phenazocine[mh] OR phenbenzomorphan[mh] OR phenethylazocine[mh] OR phenoperidine[mh] OR pirinitramide[mh] OR promedol[mh] OR propoxyphene[mh] OR pyrrolamidol[mh] OR remifentanil[mh] OR sufentanil[mh] OR sufentanyl[mh] OR talwin[mh] OR tapentadol[mh] OR thebaine[mh] OR thecodin[mh] OR tilidine[mh] OR tramadol[mh] OR trimeperidine[mh] or alfenta[mh] or amidone[mh] or codinovo[mh] or delsym[mh] or demerol[mh] or dicodid[mh] or dihydrone[mh] or dilaudid[mh] or dinarkon[mh] or dionine[mh] or dolantin[mh] or dolargan[mh] or dolcontral[mh] or dolophine[mh] or dolosal[mh] or duragesic[mh] or duramorph[mh] or eucodal[mh] or fortral[mh] or hydrocodon[mh] or hydrocon[mh] or laudacon[mh] or lealgin[mh] or levacetylmethadol[mh] or lexir[mh] or lidol[mh] or lorfan[mh] or lydol[mh] or moradol[mh] or nubain[mh] or numorphan[mh] or omnopon[mh] or operidine[mh] or oxycone[mh] or oxycontin[mh] or pantopon[mh] or paramorfan[mh] or paramorphan[mh] or phenadone[mh] or physeptone[mh] or rapifen[mh] or revivon[mh] or robidone[mh] or stadol[mh] or temgesic[mh] or valoron[mh] or valerone[mh]

131946

#5

Search Opioid Analgesics[tiab] OR Narcotics[tiab] OR morphine derivatives[tiab] OR narcotic[tiab] OR opiate[tiab] OR opioid[tiab] OR acemethadone[tiab] OR acetylmethadol[tiab] OR alfentanil[tiab] OR alphaprodine[tiab] OR anileridine[tiab] OR benzomorphan[tiab] OR buprenorphine[tiab] OR butorphanol[tiab] OR carfentanil[tiab] OR codeine[tiab] OR dextromoramide[tiab] OR dextropropoxyphene[tiab] OR dezocine[tiab] OR diacetylmorphine[tiab] OR diamorphine[tiab] OR dihydroetorphine[tiab] OR dimepheptanol[tiab] OR dionine[tiab] OR diphenoxylate[tiab] OR diprenorphine[tiab] OR dihydrocodein[tiab] OR dihydrohydroxycodone[tiab] OR dihydromorphine[tiab] OR dihydromorphinone[tiab] OR dipipanone[tiab] OR dynorphin[tiab] OR endomorphin[tiab] OR enkephalin[tiab] OR eseroline[tiab] OR etorphine[tiab] OR ethylketocyclazocine[tiab] OR ethylmorphine[tiab] OR fenoperidine[tiab] OR fentanyl[tiab] OR heroin[tiab] OR hydrocodon[tiab] OR hydromorphon[tiab] OR hydroxycodone[tiab] OR isocodeine[tiab] OR isonipecain[tiab] OR isopromedol[tiab] OR kaolin-pectin[tiab] OR ketobemidone[tiab] OR levallorphan[tiab] OR levodroman[tiab] OR levomethadryl[tiab] OR levomethadyl[tiab] OR levorphan[tiab] OR meperidine[tiab] OR meptazinol[tiab] OR methadol[tiab] OR

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

methadone[tiab] OR methadyl acetate [tiab] OR morphia[tiab] OR morphine[tiab] OR methynaloxone[tiab] OR nalbuphine[tiab] OR nocistatin[tiab] OR opium[tiab] OR oxycodone[tiab] OR oxycodone[tiab] OR oxymorph[tiab] OR pantopon[tiab] OR papaveretum[tiab] OR paracymethadol[tiab] OR paregoric[tiab] OR pentazocine[tiab] OR pethidine[tiab] OR phenazocine[tiab] OR phenbenzorphane[tiab] OR phenethylazocine[tiab] OR phenoperidine[tiab] OR piritramide[tiab] OR promedol[tiab] OR propoxyphene[tiab] OR protopine[tiab] OR pyrrolamidol[tiab] OR remifentanil[tiab] OR sufentanil[tiab] OR sufentanyl[tiab] OR talwin[tiab] OR tapentadol[tiab] OR thebaine[tiab] OR thecodin[tiab] OR tilidine[tiab] OR tramadol[tiab] OR trimeperidine[tiab] or alfenta[tiab] or amidone[tiab] or codinovo[tiab] or delsym[tiab] or demerol[tiab] or dicodid[tiab] or dihydrohydroxycodone[tiab] or dihydron[tiab] or dilaudid[tiab] or dinarkon[tiab] or dionine[tiab] or diprenorphine[tiab] or dolantin[tiab] or dolargan[tiab] or dolcontral[tiab] or dolophine[tiab] or dolosal[tiab] or duragesic[tiab] or duramorph[tiab] or eucodal[tiab] or fortral[tiab] or hydrocodon[tiab] or hydrocon[tiab] or laudacon[tiab] or lealgin[tiab] or levacetylmethadol[tiab] or lexir[tiab] or lidol[tiab] or lorfan[tiab] or lydol[tiab] or moradol[tiab] or nubain[tiab] or numorphan[tiab] or omnopon[tiab] or operidine[tiab] or oramorph[tiab] or oxycone[tiab] or oxycontin[tiab] or pantopon[tiab] or paramorfan[tiab] or paramorphane[tiab] or percocet[tiab] or phenadone[tiab] or physeptone[tiab] or rapifen[tiab] or revivon[tiab] or robidone[tiab] or stadol[tiab] or temgesic[tiab] or valoron[tiab] or valerone[tiab] or vicodin[tiab]
178935

#6

Search opiate[nm] OR anileridine[nm] OR carfentanil[nm] OR dezocine[nm] OR dihydroetorphine[nm] OR dihydrocodein[nm] OR dipipanone[nm] OR endomorphin[nm] OR eseroline[nm] OR hydroxycodone[nm] OR kaolin-pectin[nm] OR ketobemidone[nm] OR levomethadryl[nm] OR levomethadyl[nm] OR methynaloxone[nm] OR nocistatin[nm] OR oxycodone[nm] OR oxymorph[nm] OR paracymethadol[nm] OR paregoric[nm] OR protopine[nm] OR remifentanil[nm] OR sufentanyl[nm] OR tapentadol[nm] or percocet[nm] or vicodin[nm]
4246

#7

Search (#4 OR #5 OR #6)
206657

#8

Search randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab] OR Systematic Review[pt] OR Systematic Review[tiab] OR Systematic Review[sh] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analysis[tiab] OR Meta-Analysis[sh] OR Cochrane Database Syst Rev[Journal] NOT (animals[mh] NOT humans[mh])
3940886

#9

Search (#3 AND #7 AND #8) Filters: Publication date from 2013/11/13 to 2018/12/31

9554

Cochrane (via CENTRAL)

- #1 (chronic pain):ti,ab,kw OR (chronic disease):ti,ab,kw OR (pain):ti,ab,kw OR (pain measurement):ti,ab,kw OR (low back pain):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 175092
- #2 (back pain):ti,ab,kw OR (backache):ti,ab,kw OR (osteoarthritis):ti,ab,kw OR (rheumatoid arthritis):ti,ab,kw OR (brachial plexus neuritis):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 34338
- #3 (cervicobrachial pain syndrome):ti,ab,kw OR (irritable bowel syndrome):ti,ab,kw OR (irritable colon):ti,ab,kw OR (chronic pancreatitis):ti,ab,kw OR (tension headache):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 4853
- #4 (headache):ti,ab,kw OR (headache disorders):ti,ab,kw OR (Temporomandibular joint disorder):ti,ab,kw OR (globus syndrome):ti,ab,kw OR (Diabetic Neuropathies):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 27813
- #5 (diabetic neuropath*):ti,ab,kw OR ("post-herpetic neuralgia"):ti,ab,kw OR (postherpetic neuralgia):ti,ab,kw OR (neuropathic pain):ti,ab,kw OR (neuralgia):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 6241
- #6 (polyneuropathies):ti,ab,kw OR (polyneuropathy):ti,ab,kw OR (Fibromyalgia):ti,ab,kw OR (Phantom Limb):ti,ab,kw OR ("cumulative trauma disorder"):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 3348
- #7 (Repetitive strain syndrome):ti,ab,kw OR (Whiplash Injuries):ti,ab,kw OR ("whiplash"):ti,ab,kw OR (intractable pain):ti,ab,kw OR (refractory pain):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 2404
- #8 (persistent pain):ti,ab,kw OR (soft tissue injury):ti,ab,kw OR (arteriosclerosis):ti,ab,kw OR (musculoskeletal disorder):ti,ab,kw OR (fibrositis):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 8369
- #9 (arthritis):ti,ab,kw OR (neck pain):ti,ab,kw OR (joint disease):ti,ab,kw OR (arthropathy):ti,ab,kw OR (multiple sclerosis):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 31706
- #10 (allodynia):ti,ab,kw OR (sciatic nerve):ti,ab,kw OR (sciatica):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 1878
- #11 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 218830
- #12 (Opioid Analgesics):ti,ab,kw OR (Narcotics):ti,ab,kw OR (narcotic):ti,ab,kw OR (opiate):ti,ab,kw OR (morphine derivatives):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 19466
- #13 (Opioid):ti,ab,kw OR (acemethadone):ti,ab,kw OR (acetylmethadol):ti,ab,kw OR (alfentanil):ti,ab,kw OR (alphaprodine):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 18469
- #14 (anileridine):ti,ab,kw OR (benzomorphan):ti,ab,kw OR (buprenorphine):ti,ab,kw OR (butorphanol):ti,ab,kw OR (carfentanil):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 2430
- #15 (codeine):ti,ab,kw OR (dextromoramide):ti,ab,kw OR (dextropropoxyphene):ti,ab,kw OR (dezocine):ti,ab,kw OR (diacetylmorphine):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 1892

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

- #16 (diamorphine):ti,ab,kw OR (dihydroetorphine):ti,ab,kw OR (dimepheptanol):ti,ab,kw OR (dionine):ti,ab,kw OR (diphenoxylate):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 564
- #17 (diprenorphine):ti,ab,kw OR (dihydrocodein):ti,ab,kw OR (dihydrohydroxycodone):ti,ab,kw OR (dihydromorphine):ti,ab,kw OR (dihydromorphinone):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 138
- #18 (dipipanone):ti,ab,kw OR (dynorphin):ti,ab,kw OR (endomorphin):ti,ab,kw OR (enkephalin):ti,ab,kw OR (eseroline):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 210
- #19 (etorphine):ti,ab,kw OR (ethylketocyclazocine):ti,ab,kw OR (ethylmorphine):ti,ab,kw OR (fenoperidine):ti,ab,kw OR (fentanyl):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 11879
- #20 (heroin):ti,ab,kw OR (hydrocodon):ti,ab,kw OR (hydromorphon):ti,ab,kw OR (hydroxycodone):ti,ab,kw OR (isocodeine):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 2690
- #21 (isonipeccain):ti,ab,kw OR (isopromedol):ti,ab,kw OR (kaolin-pectin):ti,ab,kw OR (ketobemidone):ti,ab,kw OR (levallorphan):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 112
- #22 (levodromon):ti,ab,kw OR (levomethadryl):ti,ab,kw OR (levomethadyl):ti,ab,kw OR (levorphan):ti,ab,kw OR (meperidine):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 1782
- #23 (meptazinol):ti,ab,kw OR (methadol):ti,ab,kw OR (methadone):ti,ab,kw OR (methadyl acetate):ti,ab,kw OR (morphia):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 2542
- #24 (morphine):ti,ab,kw OR (methynaloxone):ti,ab,kw OR (nalbuphine):ti,ab,kw OR (nocistatin):ti,ab,kw OR (opium):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 11743
- #25 (oxycodone):ti,ab,kw OR (oxycodone):ti,ab,kw OR (oxymorph):ti,ab,kw OR (pantopon):ti,ab,kw OR (papaveretum):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 1836
- #26 (paracymethadol):ti,ab,kw OR (paregoric):ti,ab,kw OR (oxymorph):ti,ab,kw OR (pethidine):ti,ab,kw OR (phenazocine):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 1955
- #27 (phenbenzorphon):ti,ab,kw OR (phenethylazocine):ti,ab,kw OR (phenoperidine):ti,ab,kw OR (pirinitramide):ti,ab,kw OR (promedol):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 156
- #28 (propoxyphene):ti,ab,kw OR (protopine):ti,ab,kw OR (pyrrolamidol):ti,ab,kw OR (remifentanil):ti,ab,kw OR (sufentanil):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 5568
- #29 (sufentanyl):ti,ab,kw OR (talwin):ti,ab,kw OR (tapentadol):ti,ab,kw OR (thebaine):ti,ab,kw OR (theocodin):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 264
- #30 (tilidine):ti,ab,kw OR (tramadol):ti,ab,kw OR (trimeperidine):ti,ab,kw OR (alfenta):ti,ab,kw OR (amidone):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 3027
- #31 (codinovo):ti,ab,kw OR (delsym):ti,ab,kw OR (demerol):ti,ab,kw OR (dicodid):ti,ab,kw OR (dihydrohydroxycodone):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 32

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

- #32 (dihydrone):ti,ab,kw OR (dilaudid):ti,ab,kw OR (dinarkon):ti,ab,kw OR (dionine):ti,ab,kw OR (diprenorphine):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 59
- #33 (dolantin):ti,ab,kw OR (dolargan):ti,ab,kw OR (dolcontral):ti,ab,kw OR (dolophine):ti,ab,kw OR (dolosal):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 32
- #34 (duragesic):ti,ab,kw OR (duramorph):ti,ab,kw OR (eucodal):ti,ab,kw OR (fortral):ti,ab,kw OR (hydrocodon*):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 573
- #35 (hydrocon):ti,ab,kw OR (lealgin):ti,ab,kw OR (levacetylmethadol):ti,ab,kw OR (laudacon):ti,ab,kw OR (lexir):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 9
- #36 (lidol):ti,ab,kw OR (lorfan):ti,ab,kw OR (lydol):ti,ab,kw OR (moradol):ti,ab,kw OR (nubain):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 23
- #37 (numorphan):ti,ab,kw OR (omnophon):ti,ab,kw OR (operidine):ti,ab,kw OR (oramorph):ti,ab,kw OR (oxycone):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 44
- #38 (oxycontin):ti,ab,kw OR (pantopon):ti,ab,kw OR (paramorfan):ti,ab,kw OR (paramorphan):ti,ab,kw OR (percocet):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 147
- #39 (phenadone):ti,ab,kw OR (physeptone):ti,ab,kw OR (rapifen):ti,ab,kw OR (revivon):ti,ab,kw OR (robidone):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 4
- #40 (stadol):ti,ab,kw OR (temgesic):ti,ab,kw OR (valoron):ti,ab,kw OR (valerone):ti,ab,kw OR (vicodin):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 77
- #41 #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 45772
- #42 MeSH descriptor: [Chronic Disease] explode all trees 12335
- #43 MeSH descriptor: [Pain] explode all trees 42860
- #44 MeSH descriptor: [Pain Measurement] explode all trees 19652
- #45 MeSH descriptor: [Osteoarthritis] explode all trees 6062
- #46 MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees 5286
- #47 MeSH descriptor: [Brachial Plexus Neuritis] explode all trees 31
- #48 MeSH descriptor: [Irritable Bowel Syndrome] explode all trees 936
- #49 MeSH descriptor: [Pancreatitis, Chronic] explode all trees 135
- #50 MeSH descriptor: [Headache Disorders] explode all trees 2831
- #51 MeSH descriptor: [Temporomandibular Joint Disorders] explode all trees 678
- #52 MeSH descriptor: [Tension-Type Headache] explode all trees 274
- #53 MeSH descriptor: [Diabetic Neuropathies] explode all trees 1731
- #54 MeSH descriptor: [Polyneuropathies] explode all trees 438
- #55 MeSH descriptor: [Fibromyalgia] explode all trees 1107
- #56 MeSH descriptor: [Phantom Limb] explode all trees 109
- #57 MeSH descriptor: [Cumulative Trauma Disorders] explode all trees 734
- #58 MeSH descriptor: [Whiplash Injuries] explode all trees 192
- #59 MeSH descriptor: [Pain, Intractable] explode all trees 256
- #60 MeSH descriptor: [Soft Tissue Injuries] explode all trees 106
- #61 MeSH descriptor: [Arteriosclerosis] explode all trees 8709
- #62 MeSH descriptor: [Musculoskeletal Diseases] explode all trees 34685
- #63 MeSH descriptor: [Fibrosis] explode all trees 2416

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

#64	MeSH descriptor: [Neck Pain] explode all trees	974
#65	MeSH descriptor: [Joint Diseases] explode all trees	16853
#66	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees	2824
#67	MeSH descriptor: [Hyperalgesia] explode all trees	547
#68	MeSH descriptor: [Sciatic Nerve] explode all trees	550
#69	MeSH descriptor: [Sciatica] explode all trees	275
#70	#42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 or #50 or #51 or #52 or #53 or #54 or #55 or #56 or #57 or #58 or 59 or #60 or #61 or 62 or #63 or #64 or #65 or #66 or #67 or #68 or #69 or #11	318402
#71	MeSH descriptor: [Analgesics, Opioid] explode all trees	6646
#72	MeSH descriptor: [Narcotics] explode all trees	7435
#73	MeSH descriptor: [Morphine Derivatives] explode all trees	6388
#74	MeSH descriptor: [Opiate Alkaloids] explode all trees	9771
#75	MeSH descriptor: [Methadyl Acetate] explode all trees	50
#76	MeSH descriptor: [Alfentanil] explode all trees	690
#77	MeSH descriptor: [Alphaprodine] explode all trees	2
#78	MeSH descriptor: [Benzomorphans] explode all trees	289
#79	MeSH descriptor: [Buprenorphine] explode all trees	991
#80	MeSH descriptor: [Butorphanol] explode all trees	142
#81	MeSH descriptor: [Codeine] explode all trees	1504
#82	MeSH descriptor: [Dextromethorphan] explode all trees	283
#83	MeSH descriptor: [Dextromoramide] explode all trees	10
#84	MeSH descriptor: [Dextropropoxyphene] explode all trees	181
#85	MeSH descriptor: [Heroin] explode all trees	293
#86	MeSH descriptor: [Diphenoxylate] explode all trees	28
#87	MeSH descriptor: [Diprenorphine] explode all trees	3
#88	MeSH descriptor: [Oxycodone] explode all trees	759
#89	MeSH descriptor: [Dihydromorphine] explode all trees	3
#90	MeSH descriptor: [Dynorphins] explode all trees	18
#91	MeSH descriptor: [Enkephalins] explode all trees	84
#92	MeSH descriptor: [Etorphine] explode all trees	3
#93	MeSH descriptor: [Ethylketocyclazocine] explode all trees	3
#94	MeSH descriptor: [Ethylmorphine] explode all trees	3
#95	MeSH descriptor: [Phenoperidine] explode all trees	17
#96	MeSH descriptor: [Fentanyl] explode all trees	5054
#97	MeSH descriptor: [Hydrocodone] explode all trees	181
#98	MeSH descriptor: [Hydromorphone] explode all trees	314
#99	MeSH descriptor: [Meperidine] explode all trees	1126
#100	MeSH descriptor: [Promedol] explode all trees	7
#101	MeSH descriptor: [Levallorphan] explode all trees	12
#102	MeSH descriptor: [Levorphanol] explode all trees	23
#103	MeSH descriptor: [Meptazinol] explode all trees	67
#104	MeSH descriptor: [Methadone] explode all trees	1148
#105	MeSH descriptor: [Morphine] explode all trees	4544
#106	MeSH descriptor: [Nalbuphine] explode all trees	221
#107	MeSH descriptor: [Opium] explode all trees	102
#108	MeSH descriptor: [Pentazocine] explode all trees	286
#109	MeSH descriptor: [Phenazocine] explode all trees	7

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

- #110 MeSH descriptor: [Phenoperidine] explode all trees 17
 #111 MeSH descriptor: [Pirinitramide] explode all trees 107
 #112 MeSH descriptor: [Promedol] explode all trees 7
 #113 MeSH descriptor: [Sufentani] explode all trees 811
 #114 MeSH descriptor: [Thebaine] explode all trees 1
 #115 MeSH descriptor: [Tilidine] explode all trees 31
 #116 MeSH descriptor: [Tramadol] explode all trees 1011
 #117 #71 or #72 or #73 or #74 or #75 or #76 or #77 or #78 or #79 or #80 or #81 or #82 or #83 or #84 or #85 or #86 or #87 or #88 or #89 or #90 or #91 or #92 or #93 or #94 or #95 or #96 or #97 or #98 or #99 or #100 or #101 or #102 or #103 or #104 or #105 or #106 or #107 or #108 or #109 or #110 or #111 or #112 or #113 or #114 or #115 or #116 or #41 46625
 #118 #117 AND #70 with Cochrane Library publication date Between Nov 2013 and Dec 2018, in Cochrane Reviews, Special collections 185
minus 2 Doppelte nach Abgleich mit Recherche 2013 REST: 183
 #119 #117 AND #70 with Publication Year from 2013 to 2018, in Trials 10288
minus 616 Doppelte nach Abgleich mit Recherche 2013 REST: 9672
 GESAMT: 9855

SCOPUS (via Elsevier)

#1

((TITLE-ABS-KEY ("Opioid Analgesics") OR TITLE-ABS-KEY (narcotics) OR TITLE-ABS-KEY ("morphine derivatives") OR TITLE-ABS-KEY (narcotic) OR TITLE-ABS-KEY ("opiate alkaloids") OR TITLE-ABS-KEY (opioid) OR TITLE-ABS-KEY (acemethadone) OR TITLE-ABS-KEY (acetylmethadol) OR TITLE-ABS-KEY (alfentanil) OR TITLE-ABS-KEY (alphaprodine) OR TITLE-ABS-KEY (anileridine) OR TITLE-ABS-KEY (benzomorphan) OR TITLE-ABS-KEY (buprenorphine) OR TITLE-ABS-KEY (butorphanol) OR TITLE-ABS-KEY (carfentanil) OR TITLE-ABS-KEY (codeine) OR TITLE-ABS-KEY (dextromoramide) OR TITLE-ABS-KEY (dextropropoxyphene) OR TITLE-ABS-KEY (dezocine) OR TITLE-ABS-KEY (diacetylmorphine) OR TITLE-ABS-KEY (diamorphine) OR TITLE-ABS-KEY (dihydroetorphine) OR TITLE-ABS-KEY (dimepheptanol) OR TITLE-ABS-KEY (dionine) OR TITLE-ABS-KEY (diphenoxylate) OR TITLE-ABS-KEY (diprenorphine) OR TITLE-ABS-KEY (dihydrocodein) OR TITLE-ABS-KEY (dihydrohydroxycodone) OR TITLE-ABS-KEY (dihydromorphine) OR TITLE-ABS-KEY (dihydromorphinone) OR TITLE-ABS-KEY (dipipanone) OR TITLE-ABS-KEY (dynorphin)) AND DOCTYPE (ar OR re)) OR ((TITLE-ABS-KEY (endomorphin) OR TITLE-ABS-KEY (enkephalin) OR TITLE-ABS-KEY (eseroline) OR TITLE-ABS-KEY (etorphine) OR TITLE-ABS-KEY (ethylketocyclazocine) OR TITLE-ABS-KEY (ethylmorphine) OR TITLE-ABS-KEY (fenoperidine) OR TITLE-ABS-KEY (fentanyl) OR TITLE-ABS-KEY (heroin) OR TITLE-ABS-KEY (hydrocodon) OR TITLE-ABS-KEY (hydromorphan) OR TITLE-ABS-KEY (hydroxycodone) OR TITLE-ABS-KEY (isocodeine) OR TITLE-ABS-KEY (isonipecain) OR TITLE-ABS-KEY (isopromedol) OR TITLE-ABS-KEY (kaolin-pectin) OR TITLE-ABS-KEY (ketobemidone) OR TITLE-ABS-KEY (levallorphan) OR TITLE-ABS-KEY (levodroman) OR TITLE-ABS-KEY (levomethadryl) OR TITLE-ABS-KEY (

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

levomethadyl) OR TITLE-ABS-KEY (levorphan) OR TITLE-ABS-KEY (meperidine) OR TITLE-ABS-KEY (meptazinol) OR TITLE-ABS-KEY (methadol) OR TITLE-ABS-KEY (methadone) OR TITLE-ABS-KEY (methadyl AND acetate) OR TITLE-ABS-KEY (morphia) OR TITLE-ABS-KEY (morphine) OR TITLE-ABS-KEY (methynaloxone) OR TITLE-ABS-KEY (nalbuphine) OR TITLE-ABS-KEY (nocistatin)) AND DOCTYPE (ar OR re)) OR ((TITLE-ABS-KEY (opium) OR TITLE-ABS-KEY (oxycodone) OR TITLE-ABS-KEY (oxycodone) OR TITLE-ABS-KEY (oxymorph) OR TITLE-ABS-KEY (pantopon) OR TITLE-ABS-KEY (papaveretum) OR TITLE-ABS-KEY (paracymethadol) OR TITLE-ABS-KEY (paregoric) OR TITLE-ABS-KEY (pentazocine) OR TITLE-ABS-KEY (pethidine) OR TITLE-ABS-KEY (phenazocine) OR TITLE-ABS-KEY (phenbenzorphane) OR TITLE-ABS-KEY (phenethylazocine) OR TITLE-ABS-KEY (phenoperidine) OR TITLE-ABS-KEY (piritramide) OR TITLE-ABS-KEY (promedol) OR TITLE-ABS-KEY (propoxyphene) OR TITLE-ABS-KEY (protopine) OR TITLE-ABS-KEY (pyrrolamidol) OR TITLE-ABS-KEY (remifentanyl) OR TITLE-ABS-KEY (sufentanyl) OR TITLE-ABS-KEY (sufentanyl) OR TITLE-ABS-KEY (talwin) OR TITLE-ABS-KEY (tapentadol) OR TITLE-ABS-KEY (thebaine) OR TITLE-ABS-KEY (thecodin) OR TITLE-ABS-KEY (methadyl AND acetate) OR TITLE-ABS-KEY (tilidine) OR TITLE-ABS-KEY (tramadol) OR TITLE-ABS-KEY (trimeperidine) OR TITLE-ABS-KEY (alfenta) OR TITLE-ABS-KEY (amidone) OR TITLE-ABS-KEY (codinovo) OR TITLE-ABS-KEY (delsym) OR TITLE-ABS-KEY (demerol) OR TITLE-ABS-KEY (dicodid) OR TITLE-ABS-KEY (dihydrohydroxycodone) OR TITLE-ABS-KEY (dihydron) OR TITLE-ABS-KEY (dilaudid) OR TITLE-ABS-KEY (dinarkon) OR TITLE-ABS-KEY (dionine) OR TITLE-ABS-KEY (diprenorphine) OR TITLE-ABS-KEY (dolantin) OR TITLE-ABS-KEY (dolargan) OR TITLE-ABS-KEY (dolcontral) OR TITLE-ABS-KEY (dolophine) OR TITLE-ABS-KEY (dolosal) OR TITLE-ABS-KEY (duragesic) OR TITLE-ABS-KEY (duramorph) OR TITLE-ABS-KEY (eudocal) OR TITLE-ABS-KEY (fortral) OR TITLE-ABS-KEY (hydrocodone) OR TITLE-ABS-KEY (hydrocon) OR TITLE-ABS-KEY (laudacon) OR TITLE-ABS-KEY (lealgin) OR TITLE-ABS-KEY (levacetylmethadol) OR TITLE-ABS-KEY (lexir) OR TITLE-ABS-KEY (lidol) OR TITLE-ABS-KEY (lorfane) OR TITLE-ABS-KEY (lydol) OR TITLE-ABS-KEY (moradol) OR TITLE-ABS-KEY (nubain) OR TITLE-ABS-KEY (numorphan) OR TITLE-ABS-KEY (omnopon) OR TITLE-ABS-KEY (operidine) OR TITLE-ABS-KEY (oramorph) OR TITLE-ABS-KEY (oxycone) OR TITLE-ABS-KEY (oxycontin) OR TITLE-ABS-KEY (pantopon) OR TITLE-ABS-KEY (paramorfan) OR TITLE-ABS-KEY (paramorphan) OR TITLE-ABS-KEY (percocet) OR TITLE-ABS-KEY (phenadone) OR TITLE-ABS-KEY (physeptone) OR TITLE-ABS-KEY (rapifen) OR TITLE-ABS-KEY (revivon) OR TITLE-ABS-KEY (robidone) OR TITLE-ABS-KEY (stadol) OR TITLE-ABS-KEY (temgesic) OR TITLE-ABS-KEY (valoron) OR TITLE-ABS-KEY (valerone) OR TITLE-ABS-KEY (vicodin)) AND DOCTYPE (ar OR re)) AND PUBYEAR > 2012

61.612

#2

((TITLE-ABS-KEY ("chronic pain") OR TITLE-ABS-KEY ("chronic disease") OR TITLE-ABS-KEY (pain) OR TITLE-ABS-KEY ("pain measurement") OR TITLE-

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

ABS-KEY ("low back pain") OR TITLE-ABS-KEY ("back pain") OR TITLE-ABS-KEY (backache) OR TITLE-ABS-KEY (osteoarthritis) OR TITLE-ABS-KEY ("rheumatoid arthritis") OR TITLE-ABS-KEY ("brachial plexus neuritis") OR TITLE-ABS-KEY ("cervicobrachial pain syndrome") OR TITLE-ABS-KEY ("irritable bowel syndrome") OR TITLE-ABS-KEY ("irritable colon") OR TITLE-ABS-KEY ("chronic pancreatitis") OR TITLE-ABS-KEY ("tension headache") OR TITLE-ABS-KEY (headache) OR TITLE-ABS-KEY ("headache disorders") OR TITLE-ABS-KEY ("temporomandibular joint disorders") OR TITLE-ABS-KEY ("globus syndrome") OR TITLE-ABS-KEY ("diabetic neuropathies") OR TITLE-ABS-KEY (diabetic AND neuropath\$) OR TITLE-ABS-KEY ("post herpetic neuralgia") OR TITLE-ABS-KEY ("postherpetic neuralgia") OR TITLE-ABS-KEY ("neuropathic pain") OR TITLE-ABS-KEY (neuralgia) OR TITLE-ABS-KEY (polyneuropathies) OR TITLE-ABS-KEY (polyneuropathy) OR TITLE-ABS-KEY (fibromyalgia) OR TITLE-ABS-KEY ("phantom limb") OR TITLE-ABS-KEY ("cumulative trauma disorders") OR TITLE-ABS-KEY ("repetitive strain syndrome") OR TITLE-ABS-KEY ("whiplash injuries") OR TITLE-ABS-KEY (whiplash) OR TITLE-ABS-KEY ("intractable pain") OR TITLE-ABS-KEY ("refractory pain") OR TITLE-ABS-KEY ("persistent pain") OR TITLE-ABS-KEY ("soft tissue injury") OR TITLE-ABS-KEY (arteriosclerosis) OR TITLE-ABS-KEY ("musculoskeletal disease") OR TITLE-ABS-KEY (fibrositis) OR TITLE-ABS-KEY (arthritis) OR TITLE-ABS-KEY ("neck pain") OR TITLE-ABS-KEY ("joint disease") OR TITLE-ABS-KEY ("multiple sclerosis") OR TITLE-ABS-KEY (allodynia) OR TITLE-ABS-KEY ("sciatic nerve") OR TITLE-ABS-KEY (sciatica)) AND DOCTYPE (ar OR re)) AND PUBYEAR > 2012
489.922

#3

((TITLE-ABS-KEY ("randomized controlled trial") OR TITLE-ABS-KEY ("controlled trial") OR TITLE-ABS-KEY (placebo) OR TITLE-ABS-KEY ("single blind") OR TITLE-ABS-KEY ("double blind") OR TITLE-ABS-KEY ("systematic review") OR TITLE-ABS-KEY ("literature review") OR TITLE-ABS-KEY ("Meta-Analysis") OR TITLE-ABS-KEY ("meta analysis")) AND DOCTYPE (ar OR re)) AND PUBYEAR > 2012
479.312

#4 #1 AND #2 AND #3

8.249 minus Dubletten nach Abgleich mit 2013 Recherche 1039
REST: 7210

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

Tabelle 4: Methodische Qualität der wissenschaftlichen Belege: Klassifizierung der Evidenzgrade für Studien zu Therapie/Ätiologie/Prävention (Oxford Centre for Evidence Based Medicine, 2011)

Klasse	Therapie	Diagnostik	Prognose
1a	Systematische Übersicht (SR) von randomisierten klinischen Studien (RCTs)	SR von diagnostischen Klasse 1-Studien; Clinical Decision Rule (CDR) [#] von Klasse 1b-Studien aus verschiedenen Zentren	SR von Inzeptionskohortenstudien; CDR [#] , validiert in verschiedenen Populationen
1b	Einzelne RCTs	Validierungskohortenstudie mit guten* Referenzstandards; oder CDR [#] getestet in einem Zentrum	Inzeptionskohortenstudie mit > 80% Follow-up; CDR [#] validiert in einer Population
1c	Alles-oder-Nichts*	Absolute SpPins und SnNouts*	Alles-oder-nichts Fallserien
2a	SR von Kohortenstudien	SR von diagnostischen Klasse 2- Studien	SR von retrospektiven Kohortenstudien oder Placebo-Gruppen in RCTs
2b	Einzelne Kohortenstudie oder RCT mäßiger Qualität	explorative Kohortenstudien mit guten Referenzstandards; CDR [#] nach Ableitung, oder validiert nur an Teilgruppen* oder Datenbanken	Retrospektive Kohortenstudie oder Follow-up der Placebogruppe in einem RCT; CDR [#] nach Ableitung, oder validiert nur an Teilgruppen*
2c	„Outcomes“-Research-Studien, Ökologische Studien		„Outcomes“-Research-Studien

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

3a	SR* von Fall-Kontrollstudien	SR* von Klasse 3-Studien	
3b	Einzelne Fall-Kontrollstudie	Nicht-konsequente Studie; oder ohne konsistent angewandte Referenzstandards	
4	Fallserien (oder Kohorten-/Fall-Kontrollstudien mäßiger Qualität*)	Fall-Kontrollstudien, schlechter oder nicht unabhängiger Referenzstandard	Fallserien oder prognostische Kohortenstudien mäßiger Qualität*
5	Expertenmeinung ohne explizite Bewertung der Evidenz, oder basierend auf physiologischen Modellen, Laborforschung oder Definitionen	Expertenmeinung ohne explizite Bewertung der Evidenz, oder basierend auf physiologischen Modellen, Laborforschung oder Definitionen	Expertenmeinung ohne explizite Bewertung der Evidenz, oder basierend auf physiologischen Modellen, Laborforschung oder Definitionen

An die Evidenzklasse kann ein Minuszeichen (-) angehängt werden, um zu zeigen, dass keine schlüssige Antwort gegeben werden kann wegen: entweder einer einzelnen Arbeit mit weitem Konfidenzintervall oder eines SR mit beunruhigender Heterogenität. Derartige Evidenz ist als „unschlüssig“ zu werten und kann somit nur zu einem Evidenzgrad D führen.

° SpPins haben eine so hohe Spezifität, dass sie die definitive Diagnose stellen, SnNouts haben eine so hohe Sensitivität, dass ein negatives Ergebnis die Diagnose ausschließt; # Algorithmen oder Punktesysteme, die helfen, eine Prognose oder diagnostische Kategorie abzuschätzen

Tabelle 5: Kriterien der methodischen Qualität der analysierten RCTs (Mücke et al., 2018)

1. Randomisierung (Systematischer Selektionsfehler)

Ein niedriges Risiko für einen systematischen Selektionsfehler besteht, wenn die Untersucher die Methode der zufälligen Verteilung der Patienten auf eine Therapie- und eine Kontrollgruppe durch folgende Methoden beschreiben: Tafel mit zufällig angeordneten Zahlen, computergenerierte Zufallszahlen, Münze werfen, Karten oder Umschläge mischen, würfeln, Lose ziehen. Es besteht ein unklares Risiko für einen systematischen Selektionsfehler, wenn diese Details nicht ausreichend berichtet wurden. Es besteht ein hohes Risiko für einen systematischen Selektionsfehler, wenn die Verteilung nach geraden oder ungeraden Zahlen des Geburtsdatums, dem Aufnahmedatums ins Krankenhaus oder der Krankenhausnummer bzw. nach der Entscheidung des Arztes, Wunsch des Patienten, einem Labortest oder Verfügbarkeit der Intervention erfolgte.

2. Geheimhaltung der Behandlungszuordnung (Systematischer Selektionsfehler)

Ein niedriges Risiko eines systematischen Selektionsfehlers besteht, wenn Teilnehmer und Untersucher die Behandlungszuordnung nicht vorhersehen konnten, weil einer der folgenden oder vergleichbare Methoden gewählt wurden, um die Behandlungszuordnung geheim zu halten: Zentrale Behandlungszuordnung (z. B. Telefon, internet- oder – apothekenkontrollierte zufällige Behandlungszuordnung; sequentiell nummerierte Behältnisse für Medikamente gleichen Aussehens; oder sequentiell nummerierte blickdichte und verschlossene Umschläge. . Es besteht ein unklares Risiko für einen systematischen Selektionsfehler, wenn diese Details nicht ausreichend berichtet wurden. Ein hohes Risiko eines systematischen Selektionsfehlers besteht, wenn Teilnehmer und Untersucher die Behandlungszuordnung vorhersehen konnten, z. B. durch den Gebrauch einer offen zugänglichen Behandlungsplans (z. B. eine Liste mit nach Zufallsprinzip generierten Nummern); Umschläge ohne ausreichende Sicherheitsvorkehrungen wurden benutzt (z. B. die Umschläge waren nicht verschlossen, durchsichtig oder nicht sequentiell

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

nummeriert; alternierende oder rotierende Behandlungszuordnung; Geburtsdatum; Fallnummer; oder andere explizit nicht versteckte Behandlungszuordnungen.

3. Verblindung der Teilnehmer und des Personals/ Behandler (Systematischer Durchführungsfehler)

Es besteht ein niedriges Risiko eines Durchführungsfehlers, wenn die Verblindung der Teilnehmer gewährleistet war und es unwahrscheinlich war, dass keine oder eine unvollständige Verblindung stattfand; oder im Falle einer fehlenden oder unvollständigen Verblindung kommen die Autoren der Übersichtsarbeit zur Einschätzung, dass das Ergebnis nicht durch fehlende Verblindung beeinflusst wurde. Es besteht ein unklares Risiko für einen Durchführungsfehler, wenn diese Details nicht ausreichend berichtet wurden. Es besteht ein hohes Risiko eines Durchführungsfehlers, wenn die Verblindung des Personals nicht gewährleistet war und es wahrscheinlich war, dass keine oder eine unvollständige Verblindung stattfand: oder im Falle einer fehlenden oder unvollständigen Verblindung kommen die Autoren der Übersichtsarbeit zur Einschätzung, dass das Ergebnis durch fehlende Verblindung beeinflusst wurde.

4. Verblindung der Auswerter (Systematischer Erkennungsfehler)

Es besteht ein niedriges Risiko eines systematischen Erkennungsfehlers, wenn der Auswerter von patientenberichteten Ergebnissen (Nebenwirkungen der Behandlung) nicht der klinische Untersucher, sondern ein unabhängiger Arzt war, der nicht an der Behandlung der Patienten beteiligt war. Es besteht ein unklares Risiko eines systematischen Erkennungsfehlers, wenn keine Einzelheiten berichtet wurden, wer der Auswerter war. Es besteht ein hohes Risiko eines systematischen Erkennungsfehlers, wenn der Auswerter an der Behandlung der Patienten beteiligt war.

5. Unvollständige Ergebnisdaten (Systematischer Fehler auf Grund von Verlust von Teilnehmern)

Es besteht ein niedriges Risiko für einen systematischen Fehler, wenn alle randomisierten Patienten berichtet oder in der Gruppe analysiert wurden, der sie zufällig zugeordnet wurden und Studienabbrecher nach der Methode der baseline observation forward Methode (BOCF) (Einsetzen des Wertes der Ausgangsmessung für die Datenanalyse) ausgewertet wurden. Es besteht ein unklares Risiko für einen

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

systematischen Fehler, wenn alle randomisierten Patienten berichtet oder in der Gruppe analysiert wurden, der sie zufällig zugeordnet wurden und Studienabbrecher nach der Methode last observation observation forward method (LOCF) (Einsetzen des letzten Wertes vor Studienabbruch) analysiert wurden. Es besteht ein hohes Risiko für einen systematischen Fehler, wenn keine Intention-to-treat Analyse (Analyse-Technik, bei der die Patienten nach ihrer ursprünglichen Gruppenzuteilung analysiert werden, unabhängig davon, ob sie die zugeordnete (intendierte) Therapieform vollständig, partiell oder gar nicht erhalten haben) durchgeführt wurde oder nur die Teilnehmer ausgewertet wurden, welche die Studien beendeten.

6. Selektive Ergebnisdarstellung (Systematischer Berichtsfehler)

Es besteht ein niedriges Risiko eines Berichtsfehlers, wenn ein Studienprotokoll verfügbar ist und alle vorher festgelegten primären und sekundären Endpunkte, die für die Übersichtsarbeit von Interesse sind, in einer vorher festgelegten Weise berichtet wurden; oder, wenn kein Studienprotokoll verfügbar ist, ist es eindeutig, dass alle erwarteten Ergebnisse berichtet wurden einschließlich der vorher festgelegten Ergebnisse (ein überzeugender Text dieser Art ist wahrscheinlich selten). . Es besteht ein unklares Risiko für einen systematischen Berichtsfehler, wenn diese Details nicht ausreichend berichtet wurden. Es besteht ein hohes Risiko eines systematische Berichtsfehlers, wenn nicht alle vorher festgelegten Ergebnisse berichtet wurden; ein oder mehrere primäre Ergebnisse mit Mess- oder Auswertungsmethoden berichtet wurden, die nicht vorab festgelegt waren; ein oder mehrere primäre Ergebnisse berichtet wurden, die vorab nicht festgelegt waren (unabhängig davon, ob eine Begründung für ihre Verwendung wie ein unvorhergesehenes Ereignis angegeben wurde; eines oder mehrere Ergebnisse, die für die Übersichtsarbeit von Interesse sind, wurden unvollständig berichtet, so dass sie nicht in die Metaanalyse eingeschlossen werden konnten; die Studie berichtet keine Werte für einen zentralen Endpunkt, den man in einer solchen Studie erwarten würde.

7. Gleichheit der Gruppen bei der Ausgangsmessung der Studie (Systematischer Selektionsfehler)

Es besteht ein niedriges Risiko für einen systematischen Selektionsfehler, wenn die Gruppen bei der Ausgangsmessung bezüglich demographischer Daten (Alter,

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

Geschlecht, Rasse) und Schmerzintensität bei Ausgangsmessung gleich waren; ein unklares Risiko, wenn keine ausreichenden Daten berichtet wurden und ein hohes Risiko, wenn statistisch signifikante Unterschiede in demographischen oder klinischen Variablen der Gruppen bestanden.

8. Andere systematische Fehler (Systematischer Fehler durch kleine Fallzahlen)



Wir nahmen ein niedriges Risiko für einen systematischen Fehler an, wenn die Anzahl der Teilnehmer pro Studienarm > 200 war, ein unklares Risiko bei Teilnehmerzahlen zwischen 50 und 200 pro Studienarm und ein hohes Risiko bei < 50 Teilnehmern pro Studienarm.

Tabelle 6: Empfehlungsgrade für eine Therapie




Anmerkung: Die Grundlagen aller Empfehlungen ist die Abwägung des potentiellen Nutzens und Schadens von diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen gegenüber dem potentiellen Nutzens und Schaden anderer diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen für den individuellen Patienten unter Berücksichtigung seiner Begleiterkrankungen und seiner Präferenzen.

Die Anwendung von Leitlinienempfehlungen erfordert grundsätzlich eine gemeinsame Entscheidungsfindung mit den Patienten. Grundsätzlich kann von Leitlinienempfehlungen aufgrund des Patientenwunsches abgewichen werden. Bestehen individuelle ermittelte Kontraindikationen, muss ggf. sogar abgewichen werden.

Evidenzbasierte Empfehlungen

Empfehlungs-grad	Beschreibung	Syntax	Bedeutung	Symbol
A	Starke positive Empfehlung	„Soll“	Nach Ansicht * der Leitliniengruppe ist diese Maßnahme sehr vielen Patienten zu empfehlen und wenigen Patienten mit Begründung nicht zu empfehlen.	
B	Positive Empfehlung	„Sollte“	Nach Ansicht der Leitliniengruppe ist diese Maßnahme der Mehrheit der Patienten zu empfehlen und einer Minderheit (einigen) Patienten nicht zu empfehlen.	

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

0	Offen	„Kann erwogen werden „	Nach Ansicht der Leitliniengruppe ist diese Maßnahme bei einigen Patienten zu empfehlen (empfehlenswert).	
B	Negative Empfehlung	„Sollte nicht“	Nach Ansicht der Leitliniengruppe ist diese Maßnahme der Mehrheit der Patienten nicht zu empfehlen und einer Minderheit (einigen) Patienten zu empfehlen.	
A	Starke negative Empfehlung	„Soll nicht“	Nach Ansicht der Leitliniengruppe ist diese Maßnahme sehr vielen Patienten nicht zu empfehlen und wenigen Patienten mit Begründung zu empfehlen.**	

*Ansicht der Leitliniengruppe (=Systematische Bewertung der Literatur und klinische Erfahrung)

**Wenn die Leitliniengruppe der Ansicht ist, dass die Maßnahme bei keinem Patienten eingesetzt werden soll, wird dies in der Empfehlung expliziert angegeben.

Konsensbasierte Empfehlungen

Empfohlen bzw. nicht empfohlen als gute klinische Praxis im Konsens und auf Grund der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe. Keine ausreichenden Daten zu potentielltem Nutzen und Schaden vorhanden.

Empfehlungs-grad	Beschreibung	Syntax	Bedeutung	Symbol
Keine Kennzeichnung	Starke positive Empfehlung	„Soll“	Auf Grund Ihrer klinischen Erfahrung ist die Leitliniengruppe der Ansicht, dass sehr vielen Patienten die Maßnahme empfohlen werden kann. Wenigen Patienten kann mit Begründung die Maßnahme nicht empfohlen werden.	↑↑
Keine Kennzeichnung	Positive Empfehlung	„Sollte“	Auf Grund Ihrer klinischen Erfahrung ist die Leitliniengruppe der Ansicht, dass vielen Patienten diese Maßnahme empfohlen werden kann. Einigen Patienten kann diese Maßnahme nicht empfohlen werden.	↑
Keine Kennzeichnung	Offene Empfehlung	„Kann erwogen werden“	Auf Grund Ihrer klinischen Erfahrung ist die Leitliniengruppe	↔

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

			der Ansicht, dass die Empfehlung dieser Maßnahme bei einigen Patienten erwogen werden kann.	
Keine Kennzeichnung	Negative Empfehlung	„Sollte nicht“	Auf Grund Ihrer klinischen Erfahrung ist die Leitliniengruppe der Ansicht, dass vielen Patienten die Maßnahme nicht empfohlen werden kann. Einige Patienten kann diese Maßnahme empfohlen werden.	↓
Keine Kennzeichnung	Starke negative Empfehlung	„Soll nicht“	Auf Grund Ihrer klinischen Erfahrung ist die Leitliniengruppe der Ansicht, dass sehr vielen Patienten diese Maßnahme nicht empfohlen werden kann. Wenigen Patienten kann mit Begründung diese Maßnahme empfohlen werden.	↓↓

*Maßnahme: Diagnostik und/oder Therapie

**Wenn die Leitliniengruppe der Ansicht ist, dass die Maßnahme bei keinem Patienten eingesetzt werden soll, wird dies in der Empfehlung expliziert angegeben.

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

Tabelle 7: Arbeitsschritte und zeitlicher Ablauf des Entwicklungs- und Konsensusprozesses zur Aktualisierung der Leitlinie

Rubrik	Arbeitsschritte	Zeitraum
Vorbereitung	Beschluss des Präsidiums der Deutschen Schmerzgesellschaft zur Aktualisierung der Leitlinie	15.06.2018
	Nominierung der Mitglieder der Steuergruppe und externer Personen zur Überprüfung von Interessenkonflikten der Leitlinienteilnehmer	10/2018-11/2018
	Nominierung der Mitglieder der Konsensusgruppe durch Vorstände der Fachgesellschaften und Patientenorganisationen	09/2018-11/2018
	Befragung Mitglieder der Deutschen Schmerzgesellschaft zu Key questions der Leitlinie	11/2018
	Konsentierung der Methodik in Steuergruppe	12/2018
Erarbeitung der Empfehlungen	Erstellen von Suchbegriffen für die systematische Literaturrecherche durch Sprecher Steuergruppe	12/2018
	Literaturrecherche (bis 12/2018)	1/2019
	Erstellen von Meta-Analysen	1-3/2019
	Formulierung der Empfehlungen inkl. Quellentext (1. Version) durch Steuergruppe im Delphi Verfahren	4-5/2019
	Anonymisierte Online Abstimmung aller Empfehlungen der Empfehlungen durch alle Teilnehmer der Steuer- und Konsensusgruppe	6-7/2019
	Formulierung der Empfehlungen (2. Version) durch Steuergruppe	8-9/2019
		15.11.2019 in Berlin

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

	Konsensuskonferenz: Plenarsitzung mit Abstimmung der Empfehlungen (3. Version)	
	Öffentliche Kommentierungsphase Externe Begutachtung	12/2019- 1/2020
	Überarbeitung der Kommentare durch Steuergruppe nach öffentlicher Kommentierungsphase und externen Gutachten	1/2020
	Genehmigung durch an der Leitlinie beteiligten Gesellschaften und Verbände	2/2020
	Einreichung der Leitlinie bei der AWMF	3/2020
	Publikation als Sonderheft in "Der Schmerz"	6/2020

Tabelle 8: Finanzielle und sonstige Verbindungen bzw. Interessenkonflikte der Teilnehmer der Leitlinienerstellung mit möglicherweise an den Leitlinieninhalten interessierten Dritten (nach den Richtlinien der AWMF) der Steuerungsgruppe

Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Im Folgenden sind die Interessenerklärungen als tabellarische Zusammenfassung dargestellt sowie die Ergebnisse der Interessenkonfliktbewertung und Maßnahmen, die nach Diskussion der Sachverhalte von der der LL-Gruppe beschlossen und im Rahmen der Konsensuskonferenz umgesetzt wurden

	Berater-/ Gutachter-tätigkeit	Mitarbei- t in einem Wissen- schaft- lichen Beirat (advi- sory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs- vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentüm- er- interessen (Patent, Urheberre- cht, Aktienbesi- tz)	Indirekte Interessen	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Baerwal- d,	Abbvie	-	Abbvie BMS MSD Roche UCB	-	-	-	Mitglied: BDRh	keine Col, keine

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

Christoph							Vorstandsmitglied Mitglied: DGRh, DGIM, BDI, DGI Mitglied: DSG, DGS Schwerpunkt: Interaktion autonomes Nervensystem und Immunsystem, Immungenetik Federführung: keine Persönlich: keine	Konsequenz
Beintker, Matthias	-	-	-	-	-	-	Mitglied: DGU Schwerpunkt: Urologie Federführung: - Persönlich: -	keine Col, keine Konsequenz
Bock,	nein	Nein	-	BVOU	Nein	Nein	Mitglied: IGOST	keine Col,

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

Fritjof							(Präsident) DGOOC/DGOU (Gesamtvorstand) Deutsche Schmerzgesellschaft (Fachbeirat) BVSD (Delegierter für Baden- Württemberg) BVOU, DGW Schwerpunkt: keine Federführung: Kurse der IGOST (verantwortlich als Präsident) Persönlich: keine	keine Konsequenz
Bär, Karl- Jürgen	-	-	-	-	-	-	Mitglied: - Schwerpunkt: - Federführung: - Persönlich: -	keine Col, keine Konsequenz
BÄrtze	Schlichtungsstelle	Bristol	Merck Serono	-	Bristol Myers	-	Mitglied: AG PRIO der	keine Col,

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

I, Jens		Myer Squibb			Squibb		Deutschen Krebsgesellschaft Schwerpunkt: Nebenwirkungsmanage- ment Kopf-Hals-Tumoren Federführung: Kursweiterbildungen Palliativmedizin Persönlich: nein	keine Konsequenz
Elling- Audersc h, Corinna	-	-	-	-	-	-	Mitglied: ehrenamtliches Mitglied in der Deutschen Rheuma-Liga e.V. Bundesverband Schwerpunkt: - Federführung: - Persönlich: -	keine Col, keine Konsequenz
Freys,	-	Grünent	actrevo GmbH	-	-	-	Mitglied: Vorsitzender	geringe

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

Stephan M.		hal GmbH Aachen	Hamburg				<p>CAAS der DGCH</p> <p>Mitglied: Vorstandsmitglied addz</p> <p>Mitglied: Vorstandsmitglied Bremer Krebsgesellschaft</p> <p>Mitglied: Vorstandsmitglied NDCH</p> <p>Schwerpunkt: Akutschmerztherapie kolorektales Karzinom gastroösophageale Refluxkrankheit</p> <p>Federführung: Mandatsträger DGCH in LONTS-LL</p> <p>Persönlich: -</p>	Interessenkonflikte hinsichtlich der Mitarbeit in advisory board zu Opiat (post OP), moderate Col, ggf. Stimmenthaltung
Gnass, Irmela	PainCert	Deutsche	CeKIB	-	-	-	<p>Mitglied: Deutsche Gesellschaft für</p>	keine Col, keine

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

		Netzwerk für Qualität in der Pflege (DNQP)					<p>Pflegewissenschaft (DGP) e. V. / Mandatsträgerin der DGP im Leitlinienprozess</p> <p>Mitglied: European Academy of Nursing Science</p> <p>Mitglied: Deutsche Berufsverband für Pflegeberufe (DBfK) / Fachgruppe "PflegeexpertInnen Schmerz"</p> <p>Mitglied: International Association for the Study of Pain (IASP) (seit 2010) / Executive Committee Member, Special Interest Group (SIG) - Pain in older adults"</p> <p>Mitglied: European Pain</p>	Konsequenz
--	--	--	--	--	--	--	--	------------

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

							<p>Federation / Mitglieder in der Arbeitsgruppe zur Entwicklung eines European Diploma in Pain Nursing (EDPN)</p> <p>Mitglied: Deutsche Schmerzgesellschaft e. V. / AK - Schmerz und Alter, seit 2018 AH - Versorgungsforschung und -register, Zertifizierung (Projekt Certkom), eHealth (seit 2017)</p> <p>Schwerpunkt: wissenschaftliche Tätigkeiten: - pflegerisches Schmerzmanagement, - Kompetenzentwicklung in der Pflege, - Entwicklung und Implementierung einer evidence-basierten</p>
--	--	--	--	--	--	--	---

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

							<p>Pflegepraxis, - Versorgung von Menschen in akuten Pflegesituationen (seit 2017) diverse Publikationen zu den oben genannten Schwerpunkten</p> <p>Federführung: -</p> <p>Persönlich: -</p>	
Gohrbandt, Bernhard	keine -	keine	<p>DGTHG/Aesculap-Akademie: DGTHG Fortbildungs-Curriculum II</p>	<p>insges. 7 Autor-/Ko-Autorschaften</p> <p>Leitlinien Gruppe LONTS als Mandatsträger DGTHG</p>	aktuell keine	keine	<p>Mitglied: Mitglied DGTHG + Ko-Autor IABP-S3-Leitlinie</p> <p>Mitglied: Mitglied DIVI</p> <p>Schwerpunkt: Lungentransplantation, Organkonservierung, extrakorporale Unterstützungsverfahren</p> <p>Federführung: keine</p> <p>Persönlich: nein</p>	keine Col, keine Konsequenz

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

Havemann-Reinecke, Ursula	Kassenärztliche Vereinigung Niedersachsen, Hannover	Indivior UK	Friedrich-Ebert- Stiftung	keine	BMG CNMPB (DFG)	keine	Mitglied: Sprecherin der Referates	geringe Interessenkonflikte hinsichtlich der Mitarbeit in advisory board Indivior, moderate Col, ggf. Stimm- enthaltung
	Ärztekammer Niedersachsen, Hannover						Abhängigkeitserkrankungen der DGPPN, Vorstandsmitglied der DG- Suchtforschung und Suchttherapie, bis 2018	
	Sozialministerium Niedersachsen						Sprecherin und ab 2019	
	BtM						Mitglied des Wiss.	
	Sachverständigenausschuss des BMG und BfArM						Kuratorium der DHS, Vorsitzende des Norddeutschen Suchtforschungsverbundes (NSF e.V.) seit 2010,	
	Bundestag						Mitglied der European Psychiatric Association (EPA), Mitglied der Dt. Gesellschaft für Pharmakologie und Toxikologie (DGPT) seit 1980, Mitglied der AGNP seit 1982 und aktives Mitglied der TDM-AG für	
	DGPPN e.V. Berlin							
Bundesärztekammer Berlin								

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

	<p>Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen (DHS), Hamm</p> <p>Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin</p> <p>Sanofi</p>										<p>therapeutisches drug monitoring der AGNP, Mitglied des CNMPB (DFG Center of Molecularbiology of the Brain) seit 2010</p> <p>Schwerpunkt: Klinische, pharmakologische und biologische Wirkmechanismen von Psychopharmaka, insbesondere von Opioiden und Cannabinoiden, Psychiatrische Komorbiditäten und Sucht, Therapeutisches Drug Monitoring, Publikation von Therapie- Leitlinien</p> <p>Federführung: Leitung des Suchtmedizinischen Curriculums der</p>		
--	---	--	--	--	--	--	--	--	--	--	---	--	--

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

							<p>Ärztammer Niedersachsen (50 Stunden)</p> <p>Persönlich: nein, keine</p>	
Hupfer, Kristin	-	-	-	-	-	-	<p>Mitglied: DG Suchtmedizin VdBW DGAUM</p> <p>Schwerpunkt: Betriebliche Suchtprävention Psychische Erkrankungen in der Arbeitsmedizin</p> <p>Federführung: -</p> <p>Persönlich: -</p>	keine Col, keine Konsequenz
Häuser, Winfried	IQWIG	Nein	<p>Knappschaftskra nken-haus Püttlingen</p> <p>Bioevents (Kongress- organisation)</p>	<p>Institut de la Conference Hippocrate (Servier)</p> <p>Ecomed Verlag</p>	Keine	Keine	<p>Mitglied: Beirat der Deutschen Schmerzgesellschaft</p> <p>Mitglied: Mitglied der deutschen Gesellschaft für</p>	Keine Col

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

							<p>Innere Medizin</p> <p>Mitglied: Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie</p> <p>Mitglied: Mitherausgeber der Pain Palliative and Supportive Care Group der Cochrane Collaboration</p> <p>Schwerpunkt: Versorgungsforschung; Systematische Übersichtsarbeiten; Patienten-Surveys</p> <p>Federführung: Nein</p> <p>Persönlich: Nein</p>	
Hüppe, Michael	Gemeinsame Prüfungskommission	-	Akademie für Schmerzpsychot	Artikel in Fachzeitschriften	Studien zu Risikofaktoren	-	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für	keine Col, keine

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

	<p>der 4 Schmerzgesellschaft en (DGPSF, Deutsche Schmerzgesellschaft , DMKG, DGS)</p>		<p>herapie - Deutsche Schmerzesellsc haft Ärztelammer Westfalen-Lippe</p>	<p>und Fach</p>	<p>für postoperativen Schmerz</p>	<p>psychologische Schmerztherapie und - Forschung (aktuell Präsident, davor Vizepräsident) Mitglied: - Mitglied: Deutsche Schmerzgesellschaft (aktuell Vizepräsident) Mitglied mehrerer Kommissionen Mitglied: Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlicher medizinischer Fachgesellschaften (AWMF)(Mitgliedschaft durch DGPSF) Schwerpunkt: mehrere Publikationen zu</p>	<p>Konsequenz</p>
--	---	--	--	-----------------	---	---	-------------------

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

							<p>psychologischen Aspekten zum postoperativen Akutschmerz und chronischen Schmerz</p> <p>Federführung: Akademie für Schmerzpsychotherapie (Geschäftsführer)</p> <p>Persönlich: -</p>	
Kellner, Ulrich	-	<p>Grünenthal GmbH</p> <p>Roche GmbH</p>	Novartis	<p>Herausgeber Thieme update Augenheilkunde</p>	<p>Samsung SB11</p> <p>Roche Yosemite</p> <p>Mylan</p>	keine	<p>Mitglied: Vorstand Vereinigung operierender Augenärzte</p> <p>Mitglied: Leiter Arbeitskreis klinische Fragen der Pro Retina Selbsthilfegruppe</p> <p>Schwerpunkt: Retinale Erkrankungen, Seltene Netzhauterkrankungen, Retinale Bildgebung</p>	keine Col, keine Konsequenz

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

							Federführung: nein	
							Persönlich: nein	
Lahmann, Claas	---	---	<p>Arbeitsgemeinschaft Interdisziplinäre Medizin (AIM), LMU München, LPCU Ulm, Universitätsklinikum Regensburg, Bildungswerk Irrste, Akademie im Park Wiesloch, Fürstenberg-Institut, med update GmbH; Lindauer Psychotherapeuten, Biologische Heilmittel Heel,</p>	Falk Foundation,	---	---	<p>Mitglied: Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin (DKPM) Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie (DGPM) International Society of Behavioral Medicine (ISBM) Arbeitsgemeinschaft Funktionelle Entspannung (AFE) Deutsche Fachgesellschaft für tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie (DFT)</p> <p>Schwerpunkt:</p>	keine Col, keine Konsequenz

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

			Grünenthal GmbH, Lilly Deutschland GmbH				Somatoforme Störungen inkl. somatoformer Schmerzstörungen Federführung: s.o. Persönlich: ---	
Marzi- niak, Martin	LGA Intercert - -	Biogen GmbH Novartis Novartis Teva Deutschland GmbH and GmbH Novartis Sanofi Genzyme	Bionorica SE Roche Sanofi Genzyme Teva Deutschland GmbH Novartis Novartis Schaaf GmbH	Biogen Sanofi Genzyme Biogen	Novartis	-	Mitglied: Deutsche Migräne und Kopfschmerzgesellschaft, Vorstand Mitglied: - Schwerpunkt: Multiple Sklerose, Migräne Federführung: - Persönlich: -	moderate Interessenskonflikte aufgrund langjähriger intensiver Zusammenarbeit mit Analgetikaherstellern. Stimmhaltung bei Indikationen und Kontraindikationen Opiode und bei

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

		Roche Lilly Pharma Actelion Merck Serono						Empfehlungen zu Dosierung und Differentialindikation von Opioiden, geringe Col, ggf. Limitierung von Leitungsfunktion
Müller, Gerhard Anton	-	Advisory Board bei	Novartis Celgene	-	Klinische Studien	-	Mitglied: - Schwerpunkt: Pathogenese rheumatischer und renaler Erkrankungen auch Bluthochdruck Federführung: - Persönlich: -	keine Col, keine Konsequenz
Norda, Heike	-	-	Vortrag "Gemeinsame	Kapitel "Patienten-Selbsthilfe"	-	-	Mitglied: Vorstand UVSD	keine Col, keine

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

			Entscheidungsfindung", Freiburg	Praxislehrbuch Multimodale Schmerztherapie			SchmerzLOS e. V. Mitglied: Mitglied Sozialverband Deutschland e. V. Schwerpunkt: - Federführung: - Persönlich: -	Konsequenz
Nothacker, Monika	IQTIG IQWIG	nein Vortrag DAG Selbsthilfe	Referentin Ärztekammer Niedersachsen Berlin School of Public Health Vortrag Berliner Urologische Gesellschaft	nein	Deutsche Forschungsgemeinschaft Krebshilfe	nein	Mitglied: Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin, erweiterter Vorstand und Sprecherin FB Leitlinien bis 12/2018 Deutsche Krebsgesellschaft, Mitglied Schwerpunkt: Methodische Beratung Leitlinienerstellung, Moderation, verschiedene	keine Col, keine Konsequenz

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

							Leitlinienpublikationen, leitlinienbasierte QI	
							Federführung: Leitlinienseminare	
							Persönlich: keine	
Petri, Holger	NEIN NEIN	NEIN	Referent auf dem Deutschen Schmerzkongress 2017 in Mannheim Referent auf dem 1. Internationalen Cannabiskongress in Wien 2018 Referent für den Bundesverband der Deutschen Krankenhausapotheker	Autor einer 6xMal im Jahr erscheinenden Serie zu pharmakokinetischen Wechselwirkungen in den Zeitschriften Krankenhauspharmazie und Psychopharmakotherapie unregelmäßig Artikel zu	NEIN	NEIN	Mitglied: Mitglied der Bundesverbands Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA) e.V.; nicht aktives Mitglied Mitglied: Mitglied der Deutschen Schmerzgesellschaft e.V.; nicht aktives Mitglied Schwerpunkt: Arzneimittelinteraktionen Federführung: NEIN	keine Col, keine Konsequenz

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

				Arzneimittelwirkungen im Deutschen Ärzteblatt: die letzten drei Jahre sind 5 (2016), 6 (2017) und 4 (2018) Beiträge erschienen			Persönlich: NEIN	
Petzke, Frank	-	-	-	-	-	-	Mitglied: Deutsche Schmerzgesellschaft Beiratsmitglied, Leitlinienbeauftragter, Sprecher Ad Hoc-Kommission Cannabis in der Schmerzmedizin und KEDOQ-Schmerz, Konsortial- und Kooperationspartner im Innovationsfondprojekt PAIN2020 der Deutschen Schmerzgesellschaft Mitglied: DGAI, Deutsche	keine Col, keine Konsequenz

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

							<p>Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Mitglied Arbeitskreis Schmerzmedizin</p> <p>Mitglied: IASP, Internationale Gesellschaft zum Studium des Schmerzes</p> <p>Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin</p> <p>Mitglied: Schmerz- und Palliativverein Göttingen, Förderverein</p> <p>Schwerpunkt: Mechanismen chronischer Rückenschmerzen, Multimodale Schmerztherapie,</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--	--

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

							<p>Interdisziplinäres Assessment, Versorgungsforschung, Meta-Analysen zu Opioiden, Cannabinoiden, Chronischer postoperativer Schmerz - Mechanismen und klinische Versorgung</p> <p>Federführung: Wissenschaftliches Komitee der Schmerzwoche Mayrhofen, veranstaltet in Kooperation mit der Deutschen Schmerzgesellschaft. Veranstaltung ist Sponsoring frei auf Selbstkostenbasis organisiert</p> <p>Persönlich: Keine Beziehung</p>	
--	--	--	--	--	--	--	---	--

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

Radbruch, Lukas	Ministerium für Soziales, Arbeit, Gesundheit und Demographie des Landes Rheinland-Pfalz	keine	keine	keine	Ministerium für Gesundheit, Emanzipation, Pflege und Alter des Landes Nordrhein-Westfalen	keine	<p>Mitglied: Präsident der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin</p> <p>Mitglied: Chair of the Board of Directors of the International Association for Hospice and Palliative Care</p> <p>Schwerpunkt: Palliativmedizin, Ethike Entscheidungsfindung am Lebensende</p> <p>Federführung: keine</p> <p>Persönlich: keine</p>	keine Col, keine Konsequenz
Rody, Achim	-	Amgen, Novartis, Roche, Pfizer, MSD,	Novartis, Roche, Pfizer	Rody A, Eribulin beim fortgeschrittenen Mammakarzinom, Thieme 2018,	EISAI	keine	<p>Mitglied: Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie</p> <p>Schwerpunkt: gyn.</p>	keine Col, keine Konsequenz

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

		Hexal					Onkologie	
							Federführung: keine	
							Persönlich: keine	
Schiltens wolf, Marcus	BMAS DGUV	-	-	-	BISp BMBF Stiftung Psychosomatik der Rückenerkrank ungen	-	Mitglied: DGOU / Sektion Begutachtung Mitglied: Deutsche Schmerzgesellschaft Schwerpunkt: Schmerzmedizin Psychosomatik Begutachtung Federführung: - Persönlich: -	keine Col, keine Konsequenz
Schuler, Matthias	Amtsgericht Mannheim Sozialgericht	nein	Akademie für Palliativmedizin, Mannheim	Schattauer Verlag	keine	Aktienfond s, möglicherw eise auch	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Geriatrie Mitglied: Deutsche	keine Col, keine Konsequenz

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

	Karlsruhe Sozialgericht Gotha		Akademie Bethanien, Heidelberg			Firmen, die im Medizin- bereich arbeiten	Schmerzgesellschaft Schwerpunkt: Alterstraumatologie Federführung: u.a. jährliches Palliativsymposium Persönlich: nein	
Schäfer, Michael	-	-	-	-	AMS Stiftung Koczorek Stiftung	-	Mitglied: International Association for the Study of Pain (IASP), Deutsche Schmerzgesellschaft, DGAI, Society for Neurosciences EFIC Schwerpunkt: Schmerz bezogene Forschungs- und Publikationsaktivität Federführung: - Persönlich: -	keine Col, keine Konsequenz

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

Schöffel, Dieter	keine -	nein	Firma Novartis (rheumatologische Präparate gegen Psoriasisarthritis) Firma Amgen Firma UCB	Wissenschaftlicher beirat der Zeitschrift Orthopädie und Rheuma wissenschaftl Beirat Zeitschrift "Osteologie"	keine	keine	Mitglied: deutsche gesellschaft für Rheumatologie Mitglied: IGOST (orthop. Schmerzgesellschaft) Schwerpunkt: Osteoporose und Schmerz Rheumatologische Publikationen Federführung: Vorträge im Rahmen der IGOST: z.B. Injektionskurse der Gelenke; Vorträge bzgl. Schmerztherapie bei osteoporose Persönlich: nein	keine Col, keine Konsequenz
Thieme, Volker	keine	Nein	Nein	Coautor in Baron et al. "Praktische Schmerzmedizin",	Keine	Keine	Mitglied: Keine Schwerpunkt: MKG-	keine Col, keine

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

				Coautor in Köneke C. "Craniomandibuläre Dysfunktion"			Chirurgie, Alloplastischer Knochenersatz, Medizinhistorie, Schmerztherapie Federführung: Schmerztherapie in der MKG-Chirurgie Persönlich: Keine	Konsequenz
Tronnier, Volker	-	-	Medtronic	-	Europäische Multizenterstudie (Reclaim)	-	Mitglied: Präsident der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie Mitglied: President Special Interest Group Neuromodulation IASP Schwerpunkt: Schmerztherapie, Funktionelle Neurochirurgie Federführung: -	keine Col, keine Konsequenz

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

							Persönlich: -	
Tölle, Thomas	Fa. Pfizer						Mitglied: Deutsche Schmerzgesellschaft	moderate Interessenskonflikte aufgrund intensiver langjähriger Zusammenarbeit mit
	Fa. Grünenthal						Deutsche Neurologische Gesellschaft Europäische Schmerzgesellschaft	Analgetikaherstellern, Stimmhaltung bei Indikationen und Kontraindikationen Opioiden und bei Empfehlungen zu Dosierung und Differentialindikation von
	Fa. Lilly						Schwerpunkt: Neuropathischer Schmerz	
	Fa. TAD					Abgabe Patentrechte Fa	Bildgebung bei Schmerzen Multimodale Schmerztherapie	
	Fa. Almiral	Fa. Indivior	Fa. Medscape USA	Fa. Grünenthal CME Modul	Fa. Air Liquide	Pfizer für Pain Detect	Chronifizierungsmechanismen Federführung: Organisation des Europäischen Schmerzkongresses in Kopenhagen, 2017	
	Fa. Novartis					Questionare	Münchener Schmerztag	
	Fa. Hexal							
	Fa. Mundipharma							
	Fa. Astellas							
-							Persönlich: Nein, keine Beziehungen bekannt	

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

								Opioiden, geringe Col, ggf. Limitierung von Leitungs- funktion
Viniol, Annika	keine	keine	keine	keine	keine	keine	<p>Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM)</p> <p>Mitglied: Marburger Ärztegenossenschaft (PRIMA)</p> <p>Mitglied: Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin</p> <p>Mitglied: Deutscher Hausärzteverband</p> <p>Schwerpunkt: Absetzen</p>	keine Col, keine Konsequenz

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

von Medikamenten
(methodisch und klinisch
praktisch),
Arzneimittelsicherheit,
chronischer Schmerz,
diagnostische
Entscheidungsfindung in
der Hausarztpraxis,
Shared-Decision-Making,
Schilddrüsenhormonversch
reibungen

Federführung: Im Rahmen
meiner universitären
Tätigkeit lehre ich
Studierende der Medizin
und Pharmazie

Persönlich: Ehemann Dr.
Christian Viniol, Facharzt
am UKGM Marburg
(Rhönklinikum AG); Bruder
Dr. Simon Viniol, Arzt in

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

							Weiterbildung am UKGM Marburg (Rhönklinikum AG)	
Wolter, Dirk	keine	keine	gelegentlich Vorträge in Kliniken, Referent bei der Ärztekammer; Honorare ausschließlich von diesen Institutionen	Springer-Verlag, Kohlhammer-Verlag, Vincentz-Verlag	keine	keine	<p>Mitglied: Vorstandsmitglied der Dt. Ges. f. Gerontopsychiatrie und - Psychotherapie (DGGPP)</p> <p>Schwerpunkt: Gerontopsychiatrie, Sucht im Alter, Schmerzen und Schmerzmittelabhängigkeit im Alter, nicht-kognitive Symptome bei Demenz, Schmerzassessment bei Demenz</p> <p>Federführung: Dozent der Dt. Akademie f. Gerontopsychiatrie und - Psychotherapie (DAGPP), keine federführende</p>	keine Col, keine Konsequenz

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

							Position	
							Persönlich: keine	
Ziegler, Dan	Wörwag Meda Mitsubishi Tanabe TrigoCare Teva Glenmark Takeda Pfizer Astellas Allergan Mundipharma	Wörwag	Takeda Pfizer Lilly Astellas Impeto Medical AstraZeneca Berlin-Chemie	-	Wörwag Mitsubishi Tanabe Novartis Europäische Union	-	Mitglied: Sprecher der Arbeitsgemeinschaft Diabetes und Nervensystem der Deutschen Diabetes-Gesellschaft Schwerpunkt: Diabetische Neuropathie Autorschaft bei Leitlinien: Ziegler D, Keller J, Maier C, Pannek J. DDG Praxisempfehlung. Diabetische Neuropathie. Diabetologie 2018; 13, Suppl 2: S230-S236. Vinik AI, Camacho PM, Davidson JA, Handelsman Y, Lando HM, Leddy AL, Reddy SK, Cook R, Spallone V, Tesfaye S,	moderate Interessenskonflikte aufgrund intensiver Industriekontakte mit Herstellern von Analgetika, Stimmenthaltung bei Indikationen und Kontraindikationen Opiode und bei Empfehlungen zu Dosierung und Differentialindikation von

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

	Novartis												<p>Ziegler D; Task Force to Develop an AACE Position Statement on Autonomic Testing. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement on Testing for Autonomic and Somatic Nerve Dysfunction. Endocr Pract 2017; 23(12): 1472-1478. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, Sosenko JM, Ziegler D. Diabetic neuropathy. A statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care 2017; 40: 136-154.</p>	<p>Opioiden , geringe Col, ggf. Limitierung von Leitungs- funktion</p>
--	----------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	---	--



Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

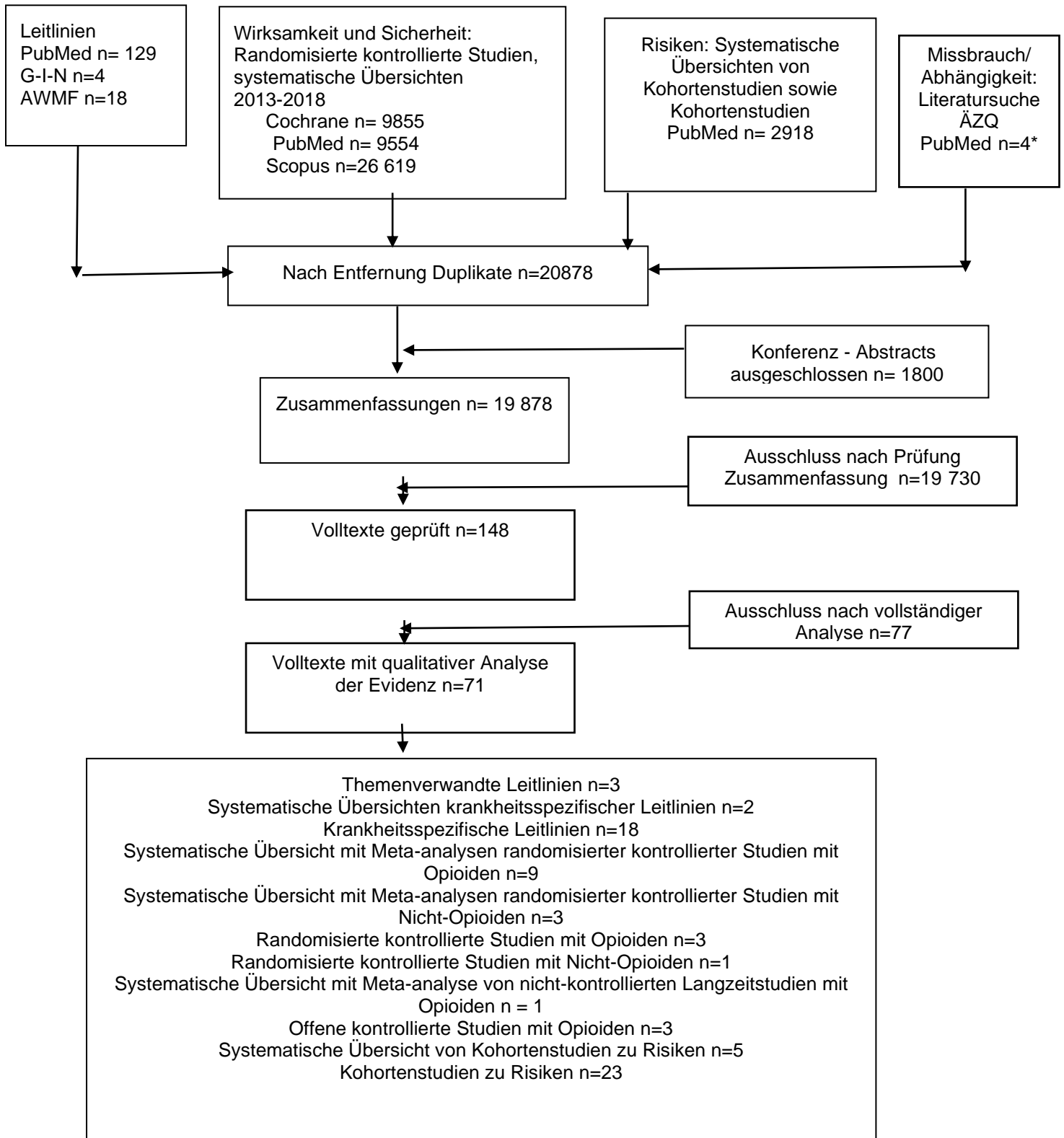
							Federführung: -	
							Persönlich: -	

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

Tabelle 9: Qualitätsziele der Leitlinie

Empfehlung	Qualitätsziel	Qualitätsindikator
Opioidehaltige Analgetika sollen bei Patienten mit primären Kopfschmerzen nicht eingesetzt werden.	Prozessqualität (Sicherheit der Behandlung): Möglichst wenige Patienten mit primären Kopfschmerzen sollen opioidehaltige Analgetika erhalten.	Anzahl der Patienten mit primären Kopfschmerzen (G 43.x, G44.x), die eine Verschreibung/Behandlung mit opioidehaltigen Analgetika erhalten
Opioidehaltige Analgetika sollen bei Patienten mit anhaltender somatoformer Schmerzstörung nicht eingesetzt werden.	Prozessqualität (Sicherheit der Behandlung): Möglichst wenige Patienten mit anhaltender somatoformer Schmerzstörung (F45.40) sollen opioidehaltige Analgetika erhalten.	Anzahl der Patienten mit somatoformer Schmerzstörung (F45.40), die eine Verschreibung/Behandlung mit opioidehaltigen Analgetika erhalten
Opioidehaltige Analgetika sollen beim Reizdarmsyndrom (RDS) nicht eingesetzt werden.	Prozessqualität (Sicherheit der Behandlung): Möglichst wenige Patienten mit RDS sollen opioidehaltige Analgetika erhalten.	Anzahl der Patienten mit RDS (K58.x, F45.32), die eine Verschreibung/Behandlung mit opioidehaltigen Analgetika erhalten

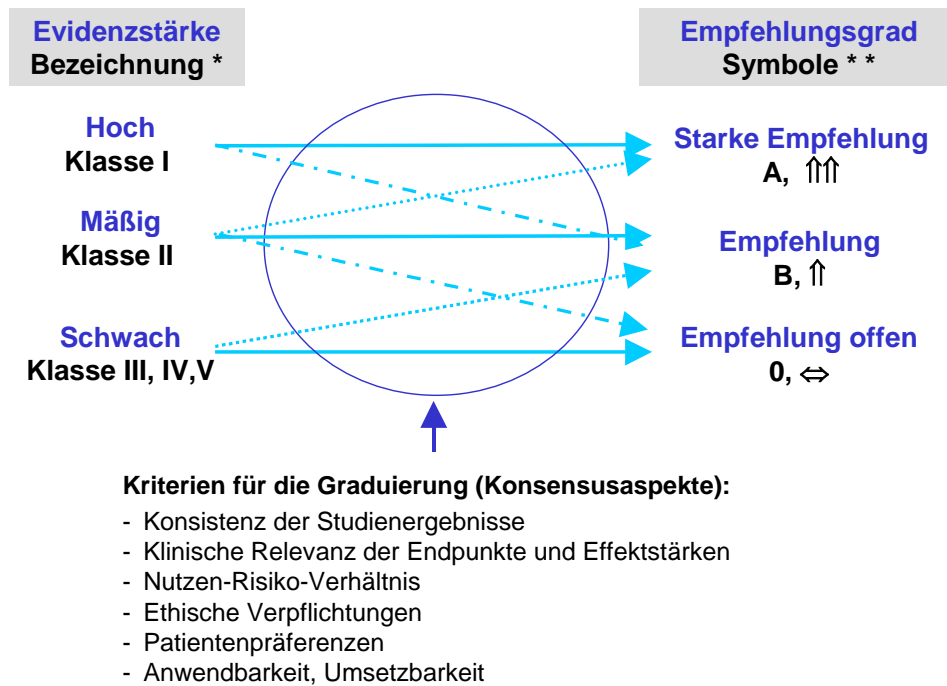
Abbildung 1: Ergebnisse der systematischen Literaturrecherchen



Legende: ÄZQ= Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin; *Relevante Literatur nach Überprüfung der Treffer

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

Abbildung 2: Verhältnis Evidenz- und Empfehlungsgrad



* Nach Oxford Centre of Evidence based Medicine

** Empfehlungsgraduierung im Programm für Nationale Versorgungsleitlinien

Anhang 1: Leitliniensynopse. Vergleich der Empfehlungen der früheren Version der Leitlinie (LONTS 2014 – im folgenden Text rot markiert) mit denen der französischen (Moisset et al., 2016), kanadischen (Busse et al., 2018) und US-Amerikanischen (Dowell et al. 2018) Leitlinie zur Opioidtherapie bei chronischen Schmerzen

Stellenwert / Indikation Opioidtherapie

Präambel: Bezüglich des Stellenwertes von opioidhaltigen Analgetika im Vergleich zu anderen medikamentösen sowie nicht-medikamentösen Therapieoptionen bei chronischen Schmerzsyndromen verweist die Leitlinie auf deutsche S3-Leitlinien zu den jeweiligen Krankheitsbildern und - falls solche nicht vorliegen - auf internationale Leitlinien, welche dem deutschen S3-Niveau entsprechen.

Die im Folgenden gebrauchte Formulierung „Therapieoption“ bedeutet, dass opioidhaltige Analgetika eine von verschiedenen Therapiemöglichkeiten sind.

Monotherapie mit opioidhaltigen Analgetika: Eine alleinige Therapie mit opioidhaltigen Analgetika soll bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzsyndromen nicht durchgeführt werden. Selbsthilfeangebote und physikalische und/oder physiotherapeutische und/oder psychotherapeutische Verfahren (inkl. Patientenedukation) und/oder Lebensstilmodifikation sollen eine medikamentöse Schmerztherapie ergänzen.

- 1. Evidenzbasierte Empfehlung - Diabetische Polyneuropathie (ICD 10 G 63.2*): Opioidhaltige Analgetika sollen als eine Therapieoption für eine Dauer von 4-12 Wochen angeboten werden. EL1 a, starke Empfehlung**

2. **Evidenzbasierte Empfehlung – Postzosterneuralgie (ICD 10 B02.2+): Opioidhaltige Analgetika können als eine Therapieoption für 4-12 Wochen angeboten werden. EL1a, offene Empfehlung**
3. **Evidenzbasierte Empfehlung - Andere neuropathische Schmerzsyndrome unterschiedlicher Ätiologie. Opioidhaltige Analgetika können als eine Therapieoption für 4-12 Wochen angeboten werden bei**
 - 3a. **Phantomschmerz (ICD 10 G54.6) EL 2b, offene Empfehlung. Starker Konsens**
 - 3b. **Schmerz nach Rückenmarksverletzung. EL 2b, offene Empfehlung. Starker Konsens**
 - 3c. **Schmerzhafte Radikulopathie (ICD 10 M54.1). EL 2b, offene Empfehlung. Starker Konsens**
 - 3 d. **Polyneuropathie anderer Ätiologie als Diabetes und PZN (z. B. HIV, medikamentös induziert, alkoholtoxisch) (ICD 10 G63.-*): Ein individueller Therapieversuch kann erwogen werden. EL5, offene Empfehlung. Starker Konsens**
4. **Evidenzbasierte Empfehlung - Chronischer Arthroseschmerz (ICD 10 M15-M19): Opioidhaltige Analgetika können als eine Therapieoption für eine Dauer von 4-12 Wochen angeboten werden. EL1a, offene Empfehlung.**
5. **Evidenzbasierte Empfehlung - Chronischer Rückenschmerz: Opioidhaltige Analgetika können als eine Therapieoption für 4-12 Wochen angeboten werden. EL1a, offene Empfehlung**
6. **Evidenzbasierte Empfehlung - Rheumatoide Arthritis (ICD 10 M06.-): Eine zeitlich befristete (bis 6 Wochen) symptomatische Schmerztherapie mit opioidhaltigen Analgetika kann als eine Therapieoption angeboten werden. EL 2b, offene Empfehlung**
7. **Evidenzbasierte Empfehlung - Langzeittherapie (≥ 6 Monate): Opioidhaltige Analgetika können bei Patienten mit chronischem Rückenschmerz, chronischem Arthroseschmerz und chronischen neuropathischen Schmerzen (Polyneuropathien verschiedener Ätiologie, Postzosterneuralgie), welche unter einer zeitlich befristeten Therapie (4-12 Wochen) eine klinisch relevante Reduktion von Schmerzen und/oder körperlichem Beeinträchtigungserleben bei**

fehlenden oder geringen Nebenwirkungen angeben, langfristig als Therapieoption angeboten werden. EL3a, offene Empfehlung

Quelle	Fazit und Empfehlung	Evidenz-grad	Empfehlungsgrad	Seite
CDC	<p>Nonpharmacologic therapy and nonopioid pharmacologic therapy are preferred for chronic pain. Clinicians should consider opioid therapy only if expected benefits for both pain and function are anticipated to outweigh risks to the patient. If opioids are used, they should be combined with nonpharmacologic therapy and nonopioid pharmacologic therapy, as appropriate:</p> <p>Anmerkung: Es werden keine Indikationen genannt</p>	III	Stark	17
Kanada	<p>When considering therapy for patients with chronic noncancer pain, we recommend optimization of nonopioid pharmacotherapy and nonpharmacologic therapy, rather than a trial of opioids (strong recommendation)</p>		Stark	E662
Frankreich	<p>Les opioïdes forts ont montré une efficacité modérée dans le soulagement des DCNC dans les étiologies suivantes (PREUVES MODEREES) :</p>	Mäßig		S19

	<ul style="list-style-type: none"> - les douleurs arthrosiques des membres inférieurs ; - les lombalgies chroniques réfractaires (discopathie dégénérative, spondylolisthésis, hernie discale ou canal lombaire étroit) ; - les douleurs neuropathiques périphériques ou centrales. <p>Il est recommandé de les envisager comme une possibilité thérapeutique dans ces trois situations, sous réserve impérative de respecter les recommandations suivantes.</p> <p>Accord Fort</p>			
Frankreich	<p>Il est recommandé d'introduire les opioïdes forts uniquement après :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Un diagnostic précis de l'étiologie des douleurs chroniques. 2. Echec des traitements médicamenteux recommandés en première intention donnés aux doses maximum efficaces tolérées (voir tableau 4). 3. Prise en charge globale du patient comprenant au minimum une prise charge psychologique chez les patients présentant une comorbidité dépressive ou anxieuse, une prise en charge sociale, professionnelle et rééducative pour les douleurs arthrosiques et les lombalgies chroniques. 4. Décision et objectifs partagés avec le patient qui est informé des bénéfices attendus et des événements indésirables encourus devant 		KKP	S19

	s'intégrer dans un contrat de soin entre le médecin prescripteur et le patient			
--	--	--	--	--

Kontraindikationen

Klinischer Konsensuspunkt: Chronischer Schmerz als (Leit-)symptom psychischer Störungen (z. B. Depression [ICD 10 F43.2; F32; F33], anhaltende somatoforme Schmerzstörung [ICD 10 F45.40], generalisierte Angststörung [ICD 10 F41.1], posttraumatische Belastungsstörung [ICD 10 F43.1]) sollen nicht mit opioidhaltigen Analgetika behandelt werden.

Konsensbasierte Empfehlung - nicht-verantwortungsvoller Gebrauch opioidhaltiger Analgetika: Bei aktuellem schädlichen Gebrauch oder Weitergabe von Medikamenten an unberechtigte Personen und/oder schwerwiegendem Zweifel an verantwortungsvollem Gebrauch opioidhaltiger Analgetika (z. B. unkontrollierte Medikamenteneinnahmen und/oder anhaltender fehlender Bereitschaft oder Unfähigkeit zur Einhaltung des Behandlungsplans) soll keine Therapie begonnen werden.

Konsensbasierte Empfehlung - schwere affektive Störung (ICD 10 F32-34) und/oder Suizidalität (ICD 10 R45.8): Bei schwerer affektiver Störung und/oder Suizidalität soll keine Therapie mit opioidhaltigen Analgetika begonnen werden.

Quelle	Fazit und Empfehlung	Evidenz-grad	Empfehlungsgrad	Literaturbeleg
Kanada	For patients with chronic noncancer pain with an active psychiatric disorder, whose nonopioid therapy has been optimized, and who have		schwach	E662

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

	persistent problematic pain, we suggest stabilizing the psychiatric disorder before a trial of opioids is considered.			
Kanada	When considering therapy for patients with chronic non-cancer pain We recommend optimization of non-opioid pharmacotherapy and non-pharmacological therapy, rather than a trial of opioids		Stark	E662
Kanada	For patients with chronic noncancer pain, without current or past substance use disorder and without other active psychiatric disorders, who have persistent problematic pain despite optimized nonopioid therapy		Schwach	E662
Kanada	For patients with chronic noncancer pain with an active substance use disorder We recommend against the use of opioids		Stark	E662
Kanada	Clinicians with chronic non-cancer pain patients prescribed opioids should address any potential contraindications and exchange relevant information with the patient's general practitioner (if they are not the general practitioner) and/or pharmacists.		KKP	E662

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

FR	Il est recommandé de ne pas utiliser d'opioïdes forts dans le traitement des maladies dites dysfonctionnelles et notamment dans la fibromyalgie	Schwach		S21
FR	Il est recommandé de ne pas utiliser d'opioïdes forts dans le traitement des céphalées primaires et notamment de la migraine	Mäßig		S21

7. Klinischer Konsensuspunkt – Therapieziele: Mit dem Patienten sollen individuelle und realistische Therapieziele erarbeitet werden

Quelle	Fazit und Empfehlung	Evidenzgrad	Empfehlungsgrad	Literaturbelege
CDC	<p>Before starting opioid therapy for chronic pain, clinicians should establish treatment goals with all patients, including realistic goals for pain and function, and should consider how opioid therapy will be discontinued if benefits do not outweigh risks. Clinicians should continue opioid therapy only if there is clinically meaningful improvement in pain and function that outweighs risks to patient safety</p>	IV	Stark	S20

1.Klinischer Konsensuspunkt- Partizipative Entscheidungsfindung: Im Rahmen einer partizipativen Entscheidungsfindung sollen mit dem Patienten der mögliche Nutzen und Schaden einer Therapie mit opioidhaltigen Analgetika im Vergleich zu anderen medikamentösen Therapieoptionen sowie zu nicht-medikamentösen Behandlungsoptionen besprochen werden.

Quelle	Fazit und Empfehlung	Evidenz-grad	Empfehlungsgrad	Literaturbeleg
CDC	Before starting and periodically during opioid therapy, clinicians should discuss with patients known risks and realistic benefits of opioid therapy and patient and clinician responsibilities for managing therapy	III	Stark	S19
Kanada	Acquire informed consent prior to initiating opioid use for chronic non-cancer pain. A discussion about potential benefits, adverse effects, and complications will facilitate shared-care decision making regarding whether to proceed with opioid therapy.		Best practice statement	E662

Behandlungsvertrag

8. Klinischer Konsensuspunkt - Aufklärung: Eine dokumentierte mündliche und/oder schriftliche Aufklärung inkl. verkehrs- und arbeitsplatzrelevanter Aspekte des Patienten (evtl. auch der Familie und/oder Betreuer) soll erfolgen.

Auf die Empfehlung eines Behandlungsvertrages haben wir bewusst verzichtet

Quelle	Fazit und Empfehlung	Evidenz-grad	Empfehlungsgrad	Literaturbeleg
Kanada	The benefits of treatment agreements are limited by low-quality evidence with equivocal effects on opioid misuse. A written treatment agreement may, however, be useful in structuring a process of informed consent around opioid use, clarifying expectations for both patient and physician, and providing clarity regarding the nature of an opioid trial with endpoints, goals, and strategies in event of a failed trial		Guidance statement	

Komedikation mit Tranquilizern

vor Beginn einer Therapie mit opioidhaltigen Substanzen reduziert oder abgesetzt werden.

Quelle	Fazit und Empfehlung	Evidenz-grad	Empfehlungsgrad	Literaturbelege
CDC	Clinicians should avoid prescribing opioid pain medication and benzodiazepines concurrently whenever possible	III	Stark	
Kanada	Available studies yield conflicting results regarding the consequences of the concomitant use of opioids and sedatives such as benzodiazepines The expert perspective is that opioids and benzodiazepines should very rarely be prescribed together		Guidance statement	E662

Kurz- vs. Langwirksame Opioide und Differentialindikation einzelner Opioide

Evidenzbasierte Empfehlung - Differentialindikation einzelner opioidhaltiger Analgetika: Eine Empfehlung hinsichtlich der Bevorzugung eines einzelnen opioidhaltigen Analgetikums kann nicht gegeben werden. EL1a, starker Konsens.

14. Evidenzbasierte Empfehlung - Differentialindikation der Applikationsform von opioidhaltigen Analgetika: Eine Empfehlung hinsichtlich der Bevorzugung des oralen bzw. transdermalen Applikationsweges opioidhaltiger Analgetika kann nicht gegeben werden. EL1a, starker Konsens

15. Klinischer Konsensuspunkt - Differentialindikation von opioidhaltigen Analgetika: Bei der Auswahl eines opioidhaltigen Analgetikums und seiner Applikation sollen Begleiterkrankungen des Patienten, Kontraindikationen für transdermale Systeme oder eine orale Einnahme, das Nebenwirkungsprofil des opioidhaltigen Analgetikums sowie Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Starker Konsens

16. Klinischer Konsensuspunkt – Kurzwirksame versus langwirksame Präparate: Präparate mit retardierter Galenik bzw. langer Wirkdauer sollten eingesetzt werden. Konsens

Quelle	Fazit und Empfehlung	Evidenzgrad	Empfehlungsgrad	Literaturbeleg
CDC	When starting opioid therapy for chronic pain, clinicians should prescribe immediate-release opioids instead of extended-release/long-acting (ER/LA) opioids ER/LA opioids include methadone, transdermal fentanyl, and extended-	IV	Stark	S21

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

	<p>release versions of opioids such as oxycodone, oxymorphone, hydrocodone, and morphine. The clinical evidence review found a fair-quality study showing a higher risk for overdose among patients initiating treatment with ER/LA opioids than among those initiating treatment with immediate-release opioids (77). The clinical evidence review did not find evidence that continuous, time-scheduled use of ER/LA opioids is more effective or safer than intermittent use of immediate-release opioids or that time-scheduled use of ER/ LA opioids reduces risks for opioid misuse or addiction</p>			
Kanada	<p>In patients with continuous pain including pain at rest, clinicians can prescribe controlled release opioids both for comfort and simplicity of treatment. Activity related pain may not require sustained release treatment and opioid therapy may be initiated with immediate release alone.</p>		Guidance statement	
FR	<p>Tous les opioïdes forts semblent similaires en terme d'efficacité, quelle que soit l'indication. A ce jour, il n'est pas recommandé d'utiliser un opioïde fort plus qu'un autre</p>		KKP	S28

Dosierung

19. Klinischer Konsensuspunkt – Titration: Die Therapie soll mit niedrigen Dosen begonnen werden. Starker Konsens

20. Klinischer Konsensuspunkt - Titration: In Abhängigkeit von Wirksamkeit und Verträglichkeit soll die Dosis schrittweise gesteigert werden, um die individuellen Therapieziele zu erreichen. Starker Konsens

22. Klinischer Konsensuspunkt – Therapieresponder und optimale Dosis: Eine optimale Dosis liegt bei einem Erreichen der zuvor formulierten Therapieziele bei gleichzeitigen geringen bzw. tolerablen Nebenwirkungen vor.

23. Klinischer Konsensuspunkt – Höchstdosen: Eine Dosis von > 120 mg/Tag orales Morphinäquivalent soll nur in Ausnahmefällen überschritten werden.

Klinischer Konsensuspunkt – Höchstdosen: Vor Erhöhungen der Dosis auf > 120 mg/d orales Morphinäquivalent sind die Indikation einer Therapie mit opioidhaltigen Analgetika sowie anderer Therapieoptionen und mögliche missbräuchliche Verwendung der rezeptierten Medikamente zu überprüfen.

Quelle	Fazit und Empfehlung	Evidenz-grad	Empfehlungsgrad	Literaturbeleg
CDC	When opioids are started, clinicians should prescribe the lowest effective dosage. Clinicians should use caution when prescribing opioids at any dosage, should carefully reassess evidence of individual benefits and risks when considering increasing dosage to	IV	Stark	S23

	≥50 morphine milligram equivalents (MME)/day, and should avoid increasing dosage to ≥90 MME/day or carefully justify a decision to titrate dosage to ≥90 MME/day			
Kanada	For patients with chronic noncancer pain who are beginning long term opioid therapy We recommend restricting the prescribed dose to less 90mg morphine equivalents daily rather than no upper limit or a higher limit on dosing		Stark	E662
Kanada	For patients with chronic noncancer pain who are beginning opioid therapy, we suggest restricting the prescribed dose to less than 50mg morphine equivalents daily.		Schwach	
Kanada	For patients with chronic noncancer pain who are currently using 90mg morphine equivalents of opioids per day or more We suggest tapering opioids to the lowest effective dose, potentially including discontinuation, rather than making no change in opioid therapy.		Schwach	
FR	Il est recommandé de ne pas dépasser 150 mg d'équivalent morphine/j. Un avis spécialisé est recommandé au-delà de 150 mg		KKP	S26



Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

Kurz- versus langwirksame Opiode

16. Klinischer Konsensuspunkt – Kurzwirksame versus langwirksame Präparate: Präparate mit retardierter Galenik bzw. langer Wirkdauer sollten eingesetzt werden

Quelle	Fazit und Empfehlung	Evidenzgrad	Empfehlungsgrad	Literaturbeleg
CDC	Data on liberal dose escalation versus maintenance of current doses after 12 months ER/LA versus immediate-release opioids; immediate-release plus ER/LA opioids versus ER/LA opioids alone; scheduled continuous dosing versus as-needed dosing; or opioid rotation versus maintenance of current therapy; long-term effects of strategies for treating acute exacerbations of chronic pain) was not available or too limited to determine effects on long-term clinical outcomes			S10
Kanada	In patients with continuous pain including pain at rest, clinicians can prescribe controlled release opioids both for comfort and simplicity of treatment. Activity related pain may not require sustained release treatment and opioid therapy may be initiated with immediate release alone.		KKP	E662
FR	Il est recommandé de privilégier les formes à libération prolongée dans les	Mäßig		S42

	DCNC (PREUVES MODERES). Les petites doses à libération immédiate sont indiquées en phase de titration, notamment chez les personnes âgées ou en cas d'insuffisance rénale ou respiratoire (AVIS D'EXPERT).			
--	--	--	--	--

Ultra-Kurzwirksame (nasal, buccal) Opioide

Kein Pendant in LONTS (ein Kommentar im Text zur eingeschränkten Zulassung, siehe nächster Punkt))

FR: Il est recommandé de ne pas utiliser les formes de fentanyl transmuqueux

(libération rapide) dans la prise en charge des DCNC (**PREUVES FAIBLES**). S43

Höchstmengen Verschreibung

Kein Äquivalent in LONTS außer Kommentar zu Konsensuspunkt 21: „Kommentar: Es ist jedoch zu beachten, dass bestimmte schnellwirksame Opioidpräparate, insbesondere transmukosale oder intranasale Fentanylpräparate, ausschließlich für die Verwendung gegen Durchbruchschmerzen bei Tumorschmerzen zugelassen sind.“

Quelle	Fazit und Empfehlung	Evidenz-grad	Empfehlungsgrad
Kanada	Experts feel that it is reasonable to limit the amount of opioids prescribed at one time, but also recognize that such policies may inconvenience patients who are travelling for extended periods of time. Flexibility in such situations may be desirable		KKP

Komedikation – Prophylaxe Nebenwirkungen

27. Klinischer Konsensuspunkt - Behandlung von Übelkeit und Erbrechen: Eine antiemetische Behandlung kann bereits zu Beginn der Therapie erfolgen. Nach etwa 2- 4 Wochen soll die Indikation für ein Absetzen der antiemetischen Therapie überprüft werden.

28. Klinischer Konsensuspunkt - Behandlung von Obstipation: Die Behandlung von Obstipation mit Laxantien sollte bei den meisten Patienten prophylaktisch begonnen werden. Bei vielen Patienten kann während der gesamten Therapiedauer mit opioidhaltigen Analgetika die Gabe von Laxantien erforderlich sein.

Quelle	Fazit und Empfehlung	Evidenzgrad	Empfehlungsgrad	Literaturbeleg
FR	Les effets indésirables digestifs sont fréquents sous opioïdes forts (L'arrêt de traitement par opioïdes forts pour effets indésirables est plus fréquent que l'arrêt pour inefficacité. Il est fortement recommandé de prévenir les effets indésirables les plus fréquents (constipations, nausées, vomissements) par un traitement symptomatique anticipé, systématiquement proposé sur l'ordonnance	Stark	KKP	S31

Kontrollen

32. Klinischer Konsensuspunkt – Regelmäßige Therapieüberwachung: Bei einer Langzeittherapie mit Opioiden soll in regelmäßigen Abständen überprüft werden, ob die Therapieziele weiter erreicht werden und ob es Hinweise für Nebenwirkungen (z. B. Libidoverlust, psychische Veränderungen wie Interesseverlust, Merkfähigkeitsstörungen sowie Sturzereignisse) oder für einen Fehlgebrauch der rezeptierten Medikamente gibt. Starker Konsens

Kommentar: Eine Therapiekontrolle wird mindestens einmal im Quartal empfohlen.

Quelle	Fazit und Empfehlung	Evidenzgrad	Empfehlungsgrad	Literaturbeleg
CDC	Clinicians should evaluate benefits and harms with patients within 1 to 4 weeks of starting opioid therapy for chronic pain or of dose escalation. Clinicians should evaluate benefits and harms of continued therapy with patients every 3 months or more frequently. If benefits do not outweigh harms of continued opioid therapy, clinicians should optimize other therapies and work with patients to taper opioids to lower dosages or to taper and discontinue opioids	IV	Stark	S25
Kanada	Clinicians should monitor their chronic non-cancer pain patients using		Best	

	opioid therapy for their response to treatment, and adjust treatment accordingly.		practic stateme nt	
FR	Il est recommandé d'évaluer à chaque renouvellement d'ordonnance les bénéfices et les risques de la poursuite du traitement par opioïdes forts Cette évaluation conditionnera la poursuite du traitement. Cela a été spécifié au patient lors de l'initiation du traitement pas opioïdes forts.		KKP	S44

Kontrollen

33. Klinischer Konsensuspunkt – Therapiedokumentation: Die Behandlung soll regelmäßig dokumentiert werden. Starker Konsens

32. Klinischer Konsensuspunkt – Regelmäßige Therapieüberwachung: Bei einer Langzeittherapie mit Opioiden soll in regelmäßigen Abständen überprüft werden, ob die Therapieziele weiter erreicht werden und ob es Hinweise für Nebenwirkungen (z. B. Libidoverlust, psychische Veränderungen wie Interesseverlust, Merkfähigkeitsstörungen sowie Sturzereignisse) oder für einen Fehlgebrauch der rezeptierten Medikamente gibt

Quelle	Fazit und Empfehlung	Eviden z-grad	Empfehl ungsgra d	Literaturbeleg e
CDC	Before starting and periodically during continuation of opioid therapy,	IV	Stark	S26

	<p>clinicians should evaluate risk factors for opioid-related harms.</p> <p>Clinicians should incorporate into the management plan strategies to mitigate risk, including considering offering naloxone when factors that increase risk for opioid overdose, such as history of overdose, history of substance use disorder, higher opioid dosages (≥ 50 MME/day), or concurrent benzodiazepine use, are present</p>			
FR	<p>Il est fortement recommandé de rechercher des facteurs de risque de mésusage des opioïdes avant toute prescription d'opioïdes forts</p> <p>Les facteurs de risque de mésusage sont connus. Ils sont répertoriés dans le tableau 8. L'outil « Opioid Risk Tool » est un outil de dépistage simple et rapide qui permet de dépister le risque potentiel d'addiction. L'existence de facteurs de risque n'interdit pas la prescription, mais justifie une attention et un suivi renforcés.</p>	Stark	Stark	S35
FR	<p>Lors du suivi d'un patient sous traitement opioïde fort au long cours, il est recommandé de rechercher un mésusage lors de chaque renouvellement d'ordonnance</p> <p>Empfohlen wird der Prescription Opioid Misuse Index (POMI)</p>	Schwach	Schwach	S37

Urinkontrollen auf Drogen

Kein Pendant in LONTS

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

Quelle	Fazit und Empfehlung	Evidenzgrad	Empfehlungsgrad	Literaturbelege
CDC	When prescribing opioids for chronic pain, clinicians should use urine drug testing before starting opioid therapy and consider urine drug testing at least annually to assess for prescribed medications as well as other controlled prescription drugs and illicit drugs	IV	schwach	S30
Kanada	A baseline urine drug screen may be useful for patients currently receiving or being considered for a trial of opioids. Clinicians may repeat urine drug screening on an annual basis and more frequently if the patient is at elevated risk or in the presence of any aberrant drug-related behaviours		KKP	

Opioiddrotation

30. Klinischer Konsensuspunkt – Toleranzentwicklung: Bei einer Toleranzentwicklung kann eine Dosiserhöhung, ein Opioidwechsel oder ein Opioidentzug durchgeführt werden. Starker Konsens

Kommentar: Die Leitliniengruppe empfiehlt, dass in der Regel nicht mehr als 2 Opioidwechsel bei Toleranzentwicklung durchgeführt werden.

Quelle	Fazit und Empfehlung	Evidenz-grad	Empfehlungsgrad	Literaturbeleg
Kanada	<p>For patients with chronic noncancer pain who are currently using opioids, and have persistent problematic pain and/or problematic adverse effects</p> <p>We suggest rotation to other opioids rather than keeping the opioid the same</p> <p>Rotation in such patients may be done in parallel with, and as a way of facilitating, dose reduction</p>		Schwach	

Fortsetzung Opioidtherapie

Klinischer Konsensuspunkt: Eine Therapie > 3 Monate soll nur bei Therapierespondern durchgeführt werden. Starker Konsens

Quelle	Fazit und Empfehlung	Evidenzgrad	Empfehlungsgrad	Stelle
FR	<p>Il n'est pas recommandé de poursuivre un opioïde fort au-delà de 3 mois en l'absence de bénéfice sur au-moins un des aspects suivants</p> <p>Soulagement de la douleur</p> <p>Amélioration de la fonction</p> <p>Amélioration de la qualité de vie</p> <p>"A titre indicatif, le seuil de 30 % d'amélioration ou une réduction de 2 points sur une échelle de 10 points sont considérés comme une amélioration modérée, mais cliniquement significative".</p>	Mäßig	KKP	S24

Indikation multimodale Therapie

Kein Äquivalent in LONTS

Quelle	Fazit und Empfehlung	Evidenz-grad	Empfehlungs-grad
Kanada	<p>For patients with chronic noncancer pain who are using opioids and experiencing serious challenges in tapering we recommend a formal multidisciplinary program.</p>		Stark

Hinzuziehung Spezialist

Kein Pendant in LONTS

S41

Chez les patients traités par opioïdes forts pour une DCNC, il est recommandé de prendre un avis spécialisé dans les situations suivantes :

Avant la prescription :

1. En l'absence d'étiologie précise expliquant les douleurs chroniques. **Accord fort**
2. En cas de comorbidité psychiatrique associée. **Accord fort**
3. Devant la présence de facteurs de risque de mésusage. **Accord fort**

Pendant la prescription :

4. Face à une douleur qui persiste malgré une augmentation de la consommation d'opioïde. **Accord relatif**
5. Au-delà de 3 mois de traitement **Accord relatif**
6. Au-delà de 150 mg d'équivalent morphine **Accord fort**

Transdermale Systeme

Kein Äquivalent in LONTS

Quelle	Fazit und Empfehlung	Evidenz-grad	Empfehlungs-grad
Kanada	When prescribing fentanyl or other drugs dispensed in a transdermal patch preparation, it may be advisable to ask patients to return used patches to the pharmacy when presenting for the next dispensing.		KKP

Naloxon

Kein Äquivalent in LONTS

Quelle	Fazit und Empfehlung	Evidenz-grad	Empfehlungs-grad
Kanada	Clinicians may provide naloxone to patients receiving opioids for chronic pain who are identified as at risk due to high dose, medical history, or comorbidities. However, the available very low quality evidence does not provide support for the hypothesis that co-prescribing naloxone with opioids for patients with chronic noncancer pain reduces fatal overdose, all-cause mortality, or opioid-related hospitalization.		KKP

Spezielle klinische Situationen

Schlaf-Apnoe

Kein Äquivalent in LONTS

Quelle	Fazit und Empfehlung	Evidenz-grad	Empfehlungsgrad	Literaturbeleg
Kanada	<p>Patients with opioid-induced sleep apnea should be advised of the associated health risks, and particularly the risks of operating a motor vehicle. Clinicians may have a statutory duty to report to governmental licensing authorities.</p> <p>There are three main treatment approaches available to clinicians managing patients with opioid-induced sleep disordered breathing:</p> <p>Option 1: Reduce opioid dose without specific treatment for sleep apnea.</p> <p>Option 2: Provide specific treatment for sleep apnea without reducing opioid dose.</p> <p>Option 3: Reduce opioid dose and provide specific treatment for apnea.</p>		KKP	



Deutsche Schmerzgesellschaft e.V.

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

--	--	--	--	--

Hypogonadismus

Kein Äquivalent in LONTS

Quelle	Fazit und Empfehlung	Evidenz-grad	Empfehlungsgrad	Literaturbelege
Kanada	<p>As there is a high prevalence of secondary hypogonadism in this patient population, clinicians treating men using chronic opioid therapy should consider an evaluation for hypogonadism.[Clinicians should advise patients who are diagnosed with opioid-induced hypogonadism regarding the potential short-term adverse effects, including reduced sexual function, amenorrhea, fatigue, mood changes and the long-term risk of osteoporosis. Patients should be offered opioid tapering as the initial strategy to correct hypogonadism. If opioid tapering is unsuccessful or declined, clinicians may offer testosterone supplementation therapy (TST).</p>		KKP	

Opioid Use Disorder

34. Klinischer Konsensuspunkt - Maßnahmen bei Fehlgebrauch oder Missbrauch rezeptierter opioidhaltiger Analgetika: Bei Fehlgebrauch oder Missbrauch opioidhaltiger Analgetika sollen Maßnahmen eingeleitet werden, welche die Therapietreue wieder herstellen. Falls diese Maßnahmen nicht erfolgreich sind, soll eine Mitbehandlung durch Suchtspezialisten eingeleitet werden. Starker Konsens

Quelle	Fazit und Empfehlung	Evidenz-grad	Empfehlungsgrad	Literaturbelege
CDC	Clinicians should offer or arrange evidence-based treatment (usually medication-assisted treatment with buprenorphine or methadone in combination with behavioral therapies) for patients with opioid use disorder (recommendation	II	Stark	
FR	Face à une addiction ou mésusage probables d'un opioïde fort, il est recommandé de demander un avis spécialisé A titre indicatif, il peut s'agir d'un addictologue, d'un centre d'évaluation et de traitement de la douleur ou d'un psychiatre.		KKP	S40

Schwangerschaft

43. Klinischer Konsensuspunkt – Schwangere: Die Beendigung einer Therapie mit opioidhaltigen Analgetika soll für den Fall einer geplanten Schwangerschaft dringend angeraten werden. Wird unter einer laufenden Therapie mit opioidhaltigen Analgetika eine Schwangerschaft festgestellt, sollte die Beendigung der Therapie mit opioidhaltigen Analgetika angestrebt werden. Starker Konsens

CDC: Clinicians and patients together should carefully weigh risks and benefits when making decisions about whether to initiate opioid therapy for chronic pain during pregnancy. In addition, before initiating opioid therapy for chronic pain for reproductive-age women, clinicians should discuss family planning and how long-term opioid use might affect any future pregnancy. For pregnant women already receiving opioids, clinicians should access appropriate expertise if considering tapering opioids because of possible risk to the pregnant patient and to the fetus if the patient goes into withdrawal (see Recommendation 7). For pregnant women with opioid use disorder, medication-assisted therapy with buprenorphine or methadone has been associated with improved maternal outcomes and should be offered . S26/27

Substanzabhängigkeit

**45. Klinischer Konsensuspunkt - Patienten mit aktueller Substanzabhängigkeit: Eine Therapie sollte in engmaschiger
Absprache mit Ärzten und psychologischen Psychotherapeuten mit suchtmmedizinischer Kompetenz durchgeführt werden.**

Starker Konsens

CDC: The clinical evidence review found insufficient evidence to determine how harms of opioids differ depending on past or current substance use disorder (KQ2), although a history of substance use disorder was associated with misuse. Similarly, based on contextual evidence, patients with drug or alcohol use disorders are likely to experience greater risks for opioid use disorder and overdose than persons without these conditions. If clinicians consider opioid therapy for chronic pain outside of active cancer, palliative, and end-of-life care for patients with drug or alcohol use disorders, they should discuss increased risks for opioid use disorder and overdose with patients, carefully consider whether benefits of opioids outweigh increased risks, and incorporate strategies to mitigate risk S27

Anhang 2: Synopsis der Änderungen auf Grund der Kommentare der externen Gutachter (Die Kommentare der Gutachter sind in den PDFs der Empfehlungen der Leitlinie und des Leitlinienreports enthalten. Sie können auf Wunsch zur Verfügung gestellt werden. Anfragen an whaeuser@klinikum-saarbruecken.de)

Redaktionelle Änderungen durch die Sprecher der Steuergruppe

Methodenreport

1. Kriterien für Wirksamkeit und Risiken

Ergänzt: Als sekundäre Endpunkte wurden in den Meta-Analysen 30% und größere Schmerzreduktion, Schlafstörungen, Abbruch wegen Wirkungslosigkeit, Entzugssymptome nach Beendigung der Therapie und Hinweise auf missbräuchliche/ abhängige Verwendung gewählt.

2. Auf Grund von einigen Kommentaren, relevante Literatur (vor allem zur Obstipation) nicht berücksichtigt zu haben, wurde bei 3.3.1 Auswahl der Evidenz ergänzt:

Als Grundlage für evidenzbasierte Empfehlungen wurden die eigenen Meta-Analysen gewählt. Für die Empfehlungen zu potentiellen Indikationen und Kontraindikationen wurden bei einzelnen Krankheitsbildern, die durch die in 3.2.2 dargestellte Literatursuche sowie die eigenen Meta-Analysen keine RCT gefunden wurde, in PubMed eine Literatursuche mit den Suchworten „Opioid“ AND „randomised controlled trial“ AND Suchwort für das jeweilige Krankheitsbild durchgeführt. Wurden keine RCTs gefunden, wurden auch Kohortenstudien berücksichtigt. Für die Empfehlungen zu den Risiken einer Opioidtherapie erfolgte eine Literatursuche in PubMed mit den Suchworten nach Kohortenstudien für die einzelnen Risiken (z. B. hypogonadism). Für die Empfehlungen zur Praxis der Opioidtherapie erfolgte eine selektive Literatursuche in PubMed.

3. Auf Grund des nach AWMF Regelwerks wurde ein Abschnitt zu Patientenpräferenzen ergänzt.

Patientenvertreterinnen waren sowohl bei der Entwicklung als auch bei der Konsentierung der Empfehlungen beteiligt. Sie beteiligten sich an der Formulierung

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

der Fragestellungen, der evidenz- und konsensbasierten Aussagen in der Phase der Erstellung, einschließlich der zugehörigen Erläuterungstexte und nahmen Online-Abstimmung sowie der finalen Konsensuskonferenz teil. Weiterhin führten Patienten eine Pilottestung der Patientenversion durch.

Zur Prüfung der in der Literaturanalyse zur Wirksamkeit von Opioiden genutzten Outcomekriterien wurde eine Literatursuche in PubMed mit den Suchbegriffen (patient preferences AND opioids AND chronic noncancer pain) mit 6 Treffern durchgeführt. Dabei wurde eine systematische Übersichtsarbeit gefunden, welche sechs Studien qualitativ auswertete. Schmerzlinderung, Übelkeit und Erbrechen wurden von den Patienten als wichtigste Kriterien zur Beurteilung einer Behandlung genannt. Schmerzreduktion wurde als bedeutsamer angesehen als eine Suchtentwicklung. Patienten waren nur im Falle einer signifikanten Schmerzlinderung (> 2 Punkte auf einer 11-stufigen Skala) bereit, Übelkeit und Erbrechen in Kauf zu nehmen, in den Studien wurden die Risiken Überdosierung und Sterblichkeit nicht erfasst (Goshua et al. 2018). Für LONTS wurden aus methodischen Überlegungen Nebenwirkungen nur in Bezug zum Studienabbruch berücksichtigt und nicht in Bezug auf Häufigkeit/Intensität.

Als weitere Quelle wurde das Guideline Panel Values & Preferences Statement der kanadischen Leitlinie berücksichtigt (Busse et al., 2016). Diese Leitlinie betont die Notwendigkeit der Berücksichtigung seltener Nebenwirkungen wie Abhängigkeit, Überdosierung und Mortalität. Diese Kriterien werden in der vorliegenden Leitlinie im Kapitel „Praxis der Opioidtherapie“ in einzelne Empfehlungen berücksichtigt. Weiterhin finden sich Aussagen zu diesen Themen in der Präambel (z.B. zum Vorliegen einer Opioidepidemie, Stellenwert der Opioiden im Rahmen anderer Therapieoptionen chronischer Schmerzsyndrome, Prävalenz der missbräuchlichen/abhängigen Verwendung, Fehlversorgung). Außerdem war „Tod“ ein primärer Endpunkt der durchgeführten Meta-analysen. Die genannten Risiken der Opioidtherapie haben direkten Bezug zur klinischen Behandlungsrealität und sind nicht als Surrogat-Parameter einzuordnen. Die Verwendung von Surrogatparametern führt nach GRADE zu einer Abwertung der Qualität der Evidenz (Guyatt et al., 2011).

Empfehlungen

1. Empfehlung 54. Missbräuchliche Verwendung und Abhängigkeit von opioidhaltigen Schmerzmitteln, die aus medizinischer Indikation verschrieben wurden

Neu 2019: Vorwort: Begrifflichkeiten

Neu aufgenommen:

Opioidabhängigkeit: Die Schwierigkeiten einer differenzierten Abgrenzung einer überwiegend körperlichen Abhängigkeit von einer missbräuchlichen Abhängigkeit im Sinne einer Suchterkrankung werden in einem aktuellen Vorschlag von Ballantyne et al. (2019) aufgegriffen. Eine Opioidabhängigkeit (Opioid Dependence) wird von einer Substanzgebrauchsstörung (Opioid Use Disorder) abgegrenzt. Die Opioidabhängigkeit zeigt sich in Schwierigkeiten einer Dosisreduktion bei langjährig mit hochdosierten Opioiden behandelten Patienten mit negativem Nutzen/Risiko Einschätzung. Für diese refraktäre Opioidabhängigkeit werden folgende diagnostische Kriterien vorgeschlagen: 1. Fehlen von „craving“ und Konsumzwang, 2. Erhaltene Compliance bezüglich Einnahme, 3. Entzugssymptome, Hyperalgesie, Hyperkatefia, Dysphorie, 4. Schwierigkeiten bei der Dosisreduktion, 5. Stress-ähnliche Symptome, 6. Störung des Belohnungssystems und sozialer Rückzug.

Ballantyne JC, Sullivan MD, Koob GF. Refractory dependence on opioid analgesics. Pain. 2019 Dec;160(12):2655-2660.

2. Empfehlung 55. Therapie des schädlichen / abhängigen Gebrauchs von aus medizinischer Indikation verordneten Opioiden

In Absprache mit der S3-Leitlinie Medikamentenabhängigkeit wurde ein Teil des Kommentars wie folgt geändert:

In seltenen Fällen (Notwendigkeit einer analgetischen Therapie mit Opioiden bei opioidsensitivem Schmerz und anhaltendem Abhängigkeitssyndrom mit Missbrauch der Opioide trotz optimierter Schmerz- und suchtmmedizinischer Behandlung kann eine Fortführung der Opioidtherapie als Schmerztherapie mit suchtmmedizinischer Begleitung, als off label Behandlung gemäß §13 BtMVV durchgeführt werden. Bei

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

dieser Konstellation kann auch der Einsatz von Buprenorphin off-label erwogen werden. In seltenen und ausgewählten Fällen (Abhängigkeitserkrankung mit anhaltendem Opioidmissbrauch und negativen psychosozialen Folgen und nach Versagen der unter 1-2 genannten suchtmmedizinischen und schmerztherapeutischen Maßnahmen zur Begrenzung des Gebrauchs) kann eine Aufnahme in eine Substitutionsbehandlung gemäß §5 BtMVV erfolgen.

Kommentare Gutachter

Frau Dr. med. Gabriele Grögl, Past Präsidentin der Österreichischen Schmerzgesellschaft, Leiterin der Schmerzambulanz des Rudolfstifts Wien

I 7 Änderung einer Passage des Kommentars zur Radikulopathie in: „„für die lumbale Radikulopathie wird bei chronischen Schmerzen und Therapieresistenz, ein „längere“ Anwendung unter Kontrolle der Wirksamkeit in seltenen Fällen als Option diskutiert“ (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2018b).

II 5 Anamnese: Ergänzung: ggfalls Überprüfung der Nieren-u. Leberfunktion

L55 Schwangerschaft: Frau Dr. Grögl spricht sich gegen unsere negative Empfehlung von Opioiden in der Schwangerschaft aus: „Mir fehlt eine plausible Erklärung warum eine indizierte Opioidtherapie bei Planung einer Schwangerschaft oder in der Gravidität abgesetzt werden soll. Bisher sind weder Teratogenität noch Fetotoxizität für ein Opioid nachgewiesen worden. Womit sollen die Pat. alternativ behandelt werden, wenn sie bereits einer Opioidtherapie bedürfen? Als einziges Nichtopioide ist bei schwacher analgetischer Potenz Paracetamol in allen Trimenen erlaubt. NSAR und Metamizol dürfen aufgrund der COX-Hemmung im letzten Trimenon nicht verabreicht werden. Die Beurteilbarkeit von COX-2-Inhibitoren ist aufgrund noch fehlender Daten nicht möglich. Tierexperimentell zeigt sich jedoch ebenfalls eine erhöhte Inzidenz von Verengungen/Verschlüssen des DAB. Es sind daher ähnliche Effekte wie unter klassischen NSAR zu erwarten. Dzt. global keine Empfehlung für Coxibe in der Schwangerschaft. Streß in der Gravidität -und Schmerz ist Streß- führt zu einem Anstieg der Cytokine IL-6 und TNF α , und zu einem Absinken von IL-10. Erhöhte Spiegel von IL-6 und TNF α werden mit dem Auftreten

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

von Präeklampsie, frühzeitiger Wehentätigkeit und Frühgeburtlichkeit assoziiert. IL-10 ist ein wesentlicher Faktor für die Progesteronproduktion und die Aufrechterhaltung der Schwangerschaft. Wie kann man also eine derartige Empfehlung aussprechen ohne eine alternative Therapieoption anbieten zu können?

Antwort: Eine negative Empfehlung schließt auch ein, dass einige Patientinnen in der Schwangerschaft weitere Opioide erhalten können. Alternativen für eine Opioidtherapie und Indikationen für eine Fortführung der Opioidtherapie wurden im modifizierten Kommentar berücksichtigt: „ Alternativen für Opioide in der Schwangerschaft sind in erster Linie nicht-medikamentöse Verfahren der Schmerztherapie. Nicht-Opioide (NSAR und stärker eingeschränkt Metamizol) sind bei der Anwendung in der Schwangerschaft auf die ersten beiden Trimenen (bis zu 28. SSW) begrenzt. Auch die Gabe einiger Koanalgetika (Antidepressiva und Antikonvulsiva) ist in der Schwangerschaft eingeschränkt. Nur Paracetamol ist in der Schwangerschaft in allen Trimenen grundsätzlich erlaubt. Deshalb kann es aufgrund einer indizierten und nicht anders zu erzielenden Analgesie notwendig sein, die Therapie mit opioidhaltigen Analgetika in der Schwangerschaft fortzuführen. Die Entbindung sollte dann in einem Perinatalzentrum Stufe I/II erfolgen, da bei dem Neugeborenen postpartal Entzugssymptome möglich sind. Für alle Opioide wird in www.embryotox.de über unzureichende Erfahrungen berichtet, zur Behandlung in der Schwangerschaft werden Morphin, Tramadol, Buprenorphin (50-300 systematisch ausgewertete Schwangerschaften) am ehesten empfohlen, ohne grundsätzliche Bedenken gegen andere Opioide (Fentanyl, Oxycodon, Hydromorphon). Zu Tilidin/Naloxon liegen nur geringe Erfahrungen (< 50 Schwangerschaften) und zu Tapentadol keine Erfahrungen vor. Im Falle eines Absetzens sollen Entzugssymptome durch langsames Ausschleichen vermieden werden, da dieses mit einem erhöhten Risiko von vorzeitiger Wehentätigkeit und Fehl- bzw. Frühgeburten einhergehen. Besteht eine schädlicher/abhängiger Gebrauch sollte die Behandlung entsprechend Empfehlung 55 schmerz- und suchttherapeutisch koordiniert und abgestimmt werden.“

I 57. Prävention: Absetzen von Opioiden im Rahmen einer Akutschmerztherapie. Im Kommentar wurde gestrichen: „ Bei unsicherer Indikation“

Frau Prof. Dr. med.- Heike Rittner (Universitätsklinikum Würzburg, Interdisziplinäres Schmerzzentrum), für die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft

Es wäre in der gesamten Leitlinie sinnvoll, wenn die negativen Empfehlungen deutlich hervorgehoben werden. Entweder könnte man das Wort „nicht“ unterstreichen und oder in Großbuchstaben schreiben.

Antwort: Wir haben bei den negativen Empfehlungen „nicht“ unterstrichen.

Unklar sind die unterschiedlichen Formulierungen bei den Empfehlungen in den Therapieindikationen:

o Seite 22: Einerseits wird definiert: “Der Begriff eines „individuellen Heilversuchs“ wird nicht verwendet, weil ein individueller Heilversuch als eine Behandlung außerhalb des Zulassungsbereichs definiert ist (Hopf et al., 2008).“ Im Folgenden wird in der Empfehlung aber immer wieder vom individuellen Heilversuch (z. B. Kapitel 6.2, 7.1, 8.2 usw.) geredet.

o Seite 40: „[...] individueller Heilversuch bei Therapieresponse als eine Therapieoption empfohlen“.

o Seite 42: „[...] können als individueller Therapieversuch bei Respondern als eine Therapieoption angeboten werden“.

o Seite 43: „[...] bei Therapieresponse als individueller Therapieversuch als eine Therapieoption empfohlen werden“.

Antwort: Danke für Ihre Aufmerksamkeit. Wir haben einheitlich individueller Heilversuch durch individueller Therapieversuch ersetzt.

Prof. Dr.med. Rainer Sabatowski, UniversitätsSchmerzCentrum Dresden

Die Vorschläge zur Vereinheitlichung von Schreibweisen und zur Korrektur von Schreibfehlern wurden umgesetzt. Weiterhin wurden folgende inhaltliche Änderungen den Vorschlägen des Gutachters folgend durchgeführt:

S10: der Begriff „Atemstörungen“ wurde durch „schlafbezogene Atmungsstörungen“ ersetzt

S12: „süchtige“ (Verwendung) wurde durch „abhängige“ ersetzt

S12/13: Ergänzt: „Weiterhin nimmt die Leitlinie nicht Stellung zu Methadon und L-Polamidon, da diese Substanzen in Deutschland überwiegend in der Substitutionsbehandlung eingesetzt werden“.

S59: Geändert von „Verbot des Konsums von Alkohol oder sedierender Medikamente ohne Absprache mit dem Arzt“ in „Risiken des gleichzeitigen Konsums von Alkohol und sedierenden Medikamenten“

S59: Geändert von „Rechtliche Aspekte der Weitergabe opioidhaltiger Medikamente „ in „Verbot der Weitergabe opioidhaltiger Medikamente“

S60: Fahrfähigkeit in Fahrsicherheit geändert

S61: Die fehlende immunsuppressive Wirkung von Buprenorphin wurde mit einer Literaturstelle ergänzt.

S69: Ergänzt: „Ultrakurzwirksame buccal oder nasal wirksame Opioide sind nicht als Bedarfsmedikation für CNTS zugelassen“.

Prof. Dr. med. Michael Zenz, Bochum

Teil I Präambel

6. Gibt es eine Opioidepidemie in Deutschland?

a) Ergänzung einer Literaturstelle zur Opioidepidemie

Cicero TJ, Ellis MS. The prescription opioid epidemic: a review of qualitative studies on the progression from initial use to abuse. *Dialogues Clin Neurosci.* 2017 Sep;19(3):259-269

b) Ergänzung Satz und Literaturstelle: Die Opioidkrise in den USA begann mit der unkritischen und massenhaften Verschreibung von Opioiden (Kolodny et al., 2015)

c) ersetzen von „an Risikogruppen“ durch „an arbeitslose Weiße in einigen Bundesstaaten der Ostküste, die sich in einem ökonomischen Niedergang befanden (deWeerd 2019)“

c) Ergänzung Satz und Literaturstellen: Auch die Schmerzmedizin kann zur Opioidkrise durch die Propagierung von Schmerz als 5. Vitalzeichen (Campbell, 1995), die Anerkennung von US Krankenhäusern durch die Joint Commission nur im Falle der Zertifizierung für Schmerztherapie (Baker 2017) und der ambulanten Mitgabe bzw. Fortführung der Opioidtherapie auch nach einfachen operativen Eingriffen (Neuman et al. 2019) beigetragen haben.

d) Streichen des Satzes: In der oben genannten Studie ließ sich ein erhöhtes Missbrauchspotential von Oxycodon nicht nachweisen (Häuser et al., 2018 b).

e) Ergänzung: Die Prävalenz von selbst-berichteter missbräuchlicher Verwendung von rezeptierten Opioiden war 4,4 % im US National Survey on Drug Use and Health 2015 and 2016 (Mojtabai R, Amin-Esmaili M, Nejat E, Olfson M. Misuse of prescribed opioids in the United States. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2019 Mar;28(3):345-353.

II Praxis der Opioidtherapie

Vorbemerkungen: Streichen von: „Die Empfehlungen zur Dauer der Therapie (4-12 Wochen, 12-26 Wochen, > 26 Wochen) bezieht sich laut den Einschlusskriterien der analysierten Studien auf Patienten mit chronischen (> 3 Monate) bestehenden Schmerzen, die unter vorhergehenden medikamentösen und nicht-medikamentösen

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

Therapien keine ausreichende Schmerzreduktion berichtet haben“. Begründung: Die Einschlusskriterien und die Vortherapien der in den Meta-analysen zusammengefassten Studien waren sehr heterogen.

1. Rückenschmerz: Streichung von „derzeit in Überarbeitung stehende S3-Leitlinie Epidurale Rückenmarkstimulation zur Therapie chronischer Schmerzen sprach eine Empfehlung (B) für eine epidurale Rückenmarksstimulation beim failed back surgery Syndrom mit prädominantem radikulären Schmerz bei Erfolglosigkeit konservativer Verfahren und Ausschluss psychologischer Kontraindikationen aus (Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie, 2014)“ – da epidurale Rückenmarkstimulation nicht Thema der Leitlinie

2. Arthroseschmerz: Änderung der Reihenfolge möglicher Indikationen für Opioide: Gelenkersatz nicht möglich an letzte Stelle gerückt

12. Parkinsonsyndrom: Streichen des Satzes über das Sponsoring der Studie durch den Hersteller, da diese Angabe bei anderen Studien auch nicht erfolgte

26. Intrathekal Opioidtherapie: Zitat im Kommentar aktualisiert

30. Chronische Pankreatitis: Ergänzt: In den USA ist in retrospektiven Kohortenstudien eine Zunahme der Opioid use disorder bei Patienten mit chronischer Pankreatitis beschrieben (Bilal et al., 2019).

III Praxis der Opioidtherapie

5. Anamnese: Der Deutsche Schmerzfragebogen wurde bei den Praxiswerkzeugen ergänzt

8. Therapieziele. Im Kommentar wurde die Reihenfolge der Therapieziele geändert in: eine individuell angemessene Verbesserung der Funktionsfähigkeit im Alltag und /oder eine mindestens 30% Schmerzreduktion

9. Aufklärung: Im Kommentar Änderung von „rechtliche Aspekte“ in „Verbot“ der Weitergabe opioidhaltiger Medikamente

16. Transdermale versus orale Opioide. Im Kommentar wurde ergänzt: „Nach der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe sind transdermale System bei starken Schwankungen der Schmerzintensität während des Tages und in der Nacht nicht geeignet.“

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

27. Therapieresponder und optimale Dosis: Im Kommentar wurde die Reihenfolge der Therapieziele geändert in: eine individuell angemessene Verbesserung der Funktionsfähigkeit im Alltag und /oder eine mindestens 30% Schmerzreduktion

31. Bedarfsmedikation mit opioidhaltigen Analgetika – Langzeittherapie. „Prophylaktisch“ wurde bei „einmalige prophylaktische Erhöhung der Dosis eines retardierten opioidhaltigen Analgetikums“ gestrichen

Abbildung 1 : Algorithmus der Therapie mit opioidhaltigen Analgetika bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen: „GGfalls“ bei physikalische und /oder psychologische Maßnahmen wurde gestrichen

51. Patienten mit Atemstörungen: Änderung des letzten Satzes des Kommentares in: „Eine Form der nichtinvasiven Heimbeatmung (druckkontrollierte Atmungsunterstützung, die es dem Patienten erlaubt, selbst zu atmen) konnte in einigen Untersuchungen bei Patienten unter Opioidtherapie das zentrale Schlaf-Apnoesyndrom reduzieren“

54.1. Diagnose eines schädlichen Gebrauchs (ICD-10) bzw. Abhängigkeit von Opioiden (ICD-10) bzw. einer Opioid Use Disorder (DSM-5): Folgender Satz wurde gestrichen (da nicht im Kontext verständlich): „Bei der Bewertung der Eignung diagnostischer Kriterien sollen häufige vorkommende Nebenwirkungen (ggfs. auch iatrogen bedingt) und das Phänomen der Opioid-Induzierten Hyperalgesie in der klinischen Einschätzung eines möglichen schädlichen Gebrauchs/Abhängigkeit berücksichtigt werden „

Anhang 3: Kommentare der öffentlichen Kommentierung und Antworten der Steuergruppe

Grünenthal GmbH
Geschäftsbereich Deutschland
Steinfeldstr. 2
52222 Stolberg

Myriam Heine
Medical Director
10.01.2020

II. Mögliche Indikationen und Kontraindikationen

Seite 23

1.1 Konsensbasierte Empfehlung: Die kurz,- mittel,- und langfristige Anwendung opioidhaltiger Analgetika soll auf Patienten mit einem nach ärztlich/psychologisch/physiotherapeutischer Einschätzung relevanten somatischen Anteil in der Schmerzentstehung und Aufrechterhaltung und unzureichendem Ansprechen auf nicht-medikamentöse Therapien beschränkt werden. Starke Empfehlung (100%;100%)

Anmerkung:

Eine Ergänzung der Schmerzintensität mit Blick auf die Opiode in Form von mäßig, stark oder sehr stark könnte die Aussage noch schärfen. Die derzeitige Formulierung könnte auch so verstanden werden, als sei ein leichter oder mäßiger Rückenschmerz mit relevantem somatischem Anteil, der z. B. auf Physiotherapie nicht anspricht, als Indikation definiert.

Antwort: Die Empfehlung bezieht sich auf potentielle Indikationen für Opiode in Bezug auf die Ätiologie von Rückenschmerzen. In der Praxis der Opioidtherapie III Teil A.1 wird der Stellenwert der Opiode eingeordnet:

1. Neu 2019: Stellenwert von Opioiden bei nichttumorbedingten Schmerzen

Konsensbasierte Empfehlung: Vor Einleitung einer Therapie mit Opioiden sollen die nicht-medikamentösen Therapieoptionen optimiert und medikamentöse Alternativen erwogen werden. Starke Empfehlung

Kommentar: In keiner deutschen Leitlinie zu einzelnen nicht-tumorbedingten Schmerzsyndromen sind Opiode die Therapie der 1. Wahl.

Seite 24-25

Kommentar: [...]

Langfristige Studien konnten in Form von 4 open label extension trials mit 486 Patienten und einer 1-jährigen offenen Studie mit Direktvergleich orales Morphin versus transdermales Fentanyl (Allan et al., 2005), analysiert werden. In den open label extension studies fand sich keine Änderung der durchschnittlichen Schmerzintensität. In einer offenen kontrollierten Studie erhielten 675 Patienten mit chronischem Rückenschmerz (nozizeptiv, neuropathisch, gemischt nozizeptiv / neuropathisch) über 13 Monate transdermales Fentanyl oder orales Morphin. 37% (40%) der Patienten in der Fentanylgruppe und 37% (50%) der Patienten in der Morphingruppe gaben am Therapieende eine 50% Reduktion der Schmerzen in Ruhe (Bewegung) an. Die körperliche Funktionsfähigkeit (SF 36 physical functioning verbesserte sich im Durchschnitt signifikant ($p < 0.0001$) (von 29 auf 37 [Skala 0 (schlechtester Wert)-100 (bester Wert)] in beiden Gruppen). Die Abbruchrate lag bei 37% bei Fentanyl und 31% bei Morphin. Todesfälle oder süchtiges Verhalten wurden nicht beobachtet (Allan et al., 2005).

Anmerkung:

Daten zu Langzeitanwendungen von Opioiden bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen sind nicht sehr häufig und für den LONTS-Leser vermutlich hinsichtlich der langfristigen Sicherheit und Verträglichkeit einer Opioidtherapie von Relevanz. Wir würden gerne anregen, dass auch für Tapentadol (als Opioid mit einem anderen

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

mode of action) und Oxycodon relevante Daten aus randomisierten Parallelstudien ergänzt werden (Wild et al., 2010).¹ Hier wurden Daten von 1.117 Patienten sowohl mit chronischen Rückenschmerzen als auch solche mit chronischen Arthrose bedingten Schmerzen erfasst. Ähnlich wie die oben ausführlich beschriebene Langzeitstudie zum Vergleich von Morphin und Fentanyl (Allan et al., 2005) wurden bei Wild et al. 2010 zwei Opioide miteinander verglichen (Oxycodon und Tapentadol), so dass hieraus wertvolle Erkenntnisse zur Langzeitanwendung dieser beiden Opioide hervorgehen.

Antwort: Die Studie von Allan wurde bei den evidenzbasierten Indikationen aufgeführt, weil sie nur Patienten mit Rückenschmerzen einschloss. Die Studie von Wild berichtet keine getrennten Ergebnisse von Patienten mit Rücken- und Arthroseschmerzen, so dass Sie bei den Evidenztabelle zu einzelnen Krankheitsbildern nicht berücksichtigt werden konnte.

Abschnitt III – Praxis der Opioidtherapie

Seite 60

12. Aufklärung über Risiken einer Opioidtherapie

Neu 2019: Konsensbasierte Empfehlung: Patienten sollen auch auf folgende mögliche Risiken einer Langzeitanwendung von Opioiden hingewiesen werden: Erhöhtes Sturzrisiko; sexuelle Funktionsstörungen; endokrine Funktionsstörungen; Atemstörungen. EL3b. Starker Konsens (94%,94%).

¹ Wild JE, Grond S, Kuperwasser B, Gilbert J, B McCann, B Lange, A Steup, T Häufel, MS Etropolski, C Rauschkolb, R Lange,¶ Long-term Safety and Tolerability of Tapentadol Extended Release for the Management of Chronic Low Back Pain or Osteoarthritis. Pain. Pain Practice, 2010; 10 (5):416–427.

Anmerkung:

Patienten sollten aus unserer Sicht auch auf die möglichen Risiken einer mutagenen Wirkung von Morphin hingewiesen werden. Morphin sollte Männern und Frauen im zeugungs- und gebärfähigen Alter nur dann verabreicht werden, wenn eine wirksame Verhütung sichergestellt ist. (Morphin Fachinformation, Abschnitt 4.6 und 5.3).² Eine Aufklärung über diesen Aspekt noch zu ergänzen, würden wir daher als wichtig erachten.

Antwort: Wir danken für den Hinweis, den wir in dem Kommentar zu 12. Übernommen haben.

Seite 60

12. Aufklärung über Risiken einer Opioidtherapie

Kommentar: [...] Eine systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse fand eine Assoziation von Sturzrisiko und Opioiden mit einer Odds Ratio von 1.60 (1.35-1.91); (Seppala et al.2018). [...]

Anmerkung:

An dieser Stelle könnte es für einen Leser zur Einordnung der Aussage hilfreich sein, wenn auch andere Daten aus Seppala et al. 2018 exemplarisch angeführt werden würden:

“Also, antiepileptics use increased fall risk with a pooled OR of 1.55 (1.25-1.92) using adjusted data. Polypharmacy was associated with increased risk of falling with a pooled OR of 1.75 (1.27-2.41) using adjusted data.”

Erwähnenswert könnte auch das Ergebnis von Seppala et al. 2018 sein, wonach das Sturzrisiko offenbar insbesondere nach Therapieinitiierung besteht: *„It is possible that the greatest risk related to opioid treatment is after the initiation as reported in 2 of the studies included in the review.”*

² Fachinformation. Morphin retard Heumann. Stand September 2018. (Abschnitte 4.6 und 5.3)

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

Antwort: Die Leitlinie bezieht keine Stellungnahme zur Wirksamkeit und Risiken anderer Analgetika. Der Hinweis von Seppala et al auf ein möglicherweise erhöhtes Sturzrisiko in der Einstellungsphase wurde im Kommentar mit aufgenommen:

Eine systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse (Seppala et al. 2018) fand eine Assoziation von Sturzrisiko und Opioiden mit einer Odds Ratio von 1.60 (1.35-1.91), in zwei der Studien fanden sich Hinweise, dass das Risiko insbesondere in der Einstellungsphase erhöht ist.

Seite 60/61

12. Aufklärung über Risiken einer Opioidtherapie

Kommentar: [...] Möglicherweise besteht ein erhöhtes Risiko schwerer Infektionen unter einer Langzeittherapie mit immunsuppressiven Opioiden (Morphin, Fentanyl, Methadon) im Vergleich zu nicht-immunsuppressiven Opioiden (Oxycodon, Oxymorphon, Tramadol) (Wiese et al., 2018). [...]

Anmerkung:

Für Tapentadol, das in der Arbeit von Wiese nicht enthalten war, ist nachgewiesen, dass es die Produktion von Zytokinen der Milz nicht beeinflusst, wohingegen Morphin hier einen generell zytokinsupprimierenden Effekt ausübt.³ Auch für Buprenorphin wurde der fehlende immunsuppressive Einfluss nachgewiesen.^{4,5,6} Daher würden wir eine entsprechende Ergänzung in der Auflistung vorschlagen, um das Spektrum der in Deutschland verfügbaren Opioide hier vollständiger abzubilden.

Antwort: Wir haben den Kommentar wie folgt modifiziert

Die Datenlage zur Immunsuppressivität von Opioiden ist komplex und deren Relevanz für die klinische Anwendung bei chronischen Schmerzen sehr limitiert (Diasso 2019). Die Übertragbarkeit akuter Effekte auf die chronische Anwendung ist nicht gesichert. Eine retrospektiven Kohortenstudie zeigte, dass möglicherweise ein erhöhtes Risiko

³ Franchi S, Amodeo G, Gandolla M, Moschetti G, Panerai AE, Sacerdote P. Effect of Tapentadol on Splenic Cytokine Production in Mice. *Anesth Analg.* 2017; 124(3):986-995. doi: 10.1213/ANE.0000000000001669.

⁴ Sacerdote P, Franchi S, Panerai AE. Non-analgesic effects of opioids: mechanisms and potential clinical relevance of opioid-induced immunodepression. *Curr Pharm Des.* 2012; 18(37):6034-42.

⁵ Franchi S, Panerai AE, Sacerdote P. Buprenorphine ameliorates the effect of surgery on hypothalamus-pituitary-adrenal axis, natural killer cell activity and metastatic colonization in rats in comparison with morphine or fentanyl treatment. *Brain Behav Immun.* 2007; 21(6):767-74.

⁶ Martucci C, Panerai AE, Sacerdote P. Chronic fentanyl or buprenorphine infusion in the mouse: similar analgesic profile but different effects on immune responses. *Pain.* 2004; 110(1-2):385-92.

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

schwerer Infektionen unter einer Langzeittherapie mit von den Autoren als immunsuppressiv eingeschätzten Opioiden (Morphin, Fentanyl, Methadon) im Vergleich zu nicht-immunsuppressiven Opioiden (Oxycodon, Oxymorphon, Tramadol) (Wiese et al., 2018). In Patienten mit rheumatoider Arthritis fand sich eine Assoziation von schweren Infektionen mit Langzeitanwendung von Opioiden, Therapie mit immunsuppressiven Opioiden und Neubeginn einer Therapie mit Opioiden: IRR 2.01 [95% CI 1.52-2.66], IRR 1.72 [95% CI 1.33-2.23], and IRR 2.38 [95% CI 1.65-3.42] (Wiese et al., 2016). Buprenorphin wurde in diesen Studien nicht untersucht, wird aber als nicht-immunsuppressiv eingeordnet (Franchi 2019). Zu Tapentadol liegt bisher nur eine tierexperimentelle Studie vor (Franchi 2017). Eine systematische Übersichtsarbeit (1 RCT, 5 Querschnittsstudien) kam zur Schlussfolgerung, dass eine schwache Evidenz besteht, dass Opioide bei einer Langzeitanwendung (≥ 4 Wochen) bei Patienten mit CNTS zu Veränderungen der natural killer cells führt (Diasso et al., 2019).

Seite 61

12. Aufklärung über Risiken einer Opioidtherapie

Kommentar: [...] Opioide können bei Männern und Frauen zu einem Hypogonadismus führen (Coluzzi et al., 2018; Aminlari et al., 2019). [...]

Anmerkung:

Daten zeigen, dass das Ausmaß der Unterdrückung der Testosteronproduktion in Abhängigkeit von der Affinität des Opioids zum μ -Opioidrezeptor variiert und Opioide mit hoher μ -Affinität (Morphin, Fentanyl, Methadon) eine stärkere Suppression verursachen, als Opioide mit mittlerer (Oxycodon, Buprenorphin) oder niedriger μ -Affinität (Tapentadol, Tramadol) (Coluzzi et al., 2018). Eine Ergänzung dieser Informationen könnte für therapeutische Überlegungen eine weitere Hilfestellungen geben.

Antwort: Ob diese unterschiedliche μ - Affinität von Opioiden einen Einfluss auf die klinische Symptomatik (z. B. Libidoverlust, Amenorrhoe) hat, ist nicht gesichert. Daher werden wir diesen Hinweis nicht aufnehmen.

16. Differentialindikation einzelner opioidhaltiger Analgetika

Neu Kommentar: [...]

Einige kassenärztliche Vereinigungen (z. B. Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe, 2019) weisen in den Arzneimittelvereinbarungen 2019 darauf hin, dass entsprechend international anerkannter Empfehlungen orales retardiertes Morphin als Mittel der ersten Wahl bei schweren Schmerzen (WHO-Stufe III) gilt. Erst bei unzureichender analgetischer Wirkung oder intolerablen Nebenwirkungen sollte ein Wechsel auf ein anderes Präparat der Wirkstoffgruppe erwogen werden. Eine grundsätzliche Überlegenheit von Oxycodon und Hydromorphon im Vergleich zu Morphin – auch im Vergleich zu den bekannten Nebenwirkungen – ist bisher nicht durch randomisierte Untersuchungen belegt. Durch den Patentablauf des Originalpräparates ist es nun möglich, generische Oxycodon/Naloxon-Kombinationen zu verordnen. Die Originalpräparate Oxycodon/Naloxon und Tapentadol sollen weiterhin Mittel der Reserve sein (Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe, 2019).

Anmerkung

Die zitierte Empfehlung der kassenärztlichen Vereinigung Westfalen-Lippe von 2019 dient der Steuerung der Arzneimittelverordnung. Quellennachweise für getroffene Aussagen sind in der KV-Empfehlung nicht vorhanden. Die getroffene Aussage, orales retardiertes Morphin gelte nach international anerkannten Empfehlungen (aktuell) als Mittel der 1. Wahl bei schweren Schmerzen (WHO-Stufe III), können wir so nicht nachvollziehen.

Zwar wird Morphin heute immer noch als Referenzsubstanz für Äquivalenzberechnungen herangezogen, bei Therapieentscheidungen kann dies jedoch nicht gelten, da es keine Evidenz gibt, die die Rolle von Morphin als Behandlung der 1. Wahl bei starken chronischen Schmerzen stützen würde.⁷

Schon 2011 untersuchte ein systematischer Review zur Erweiterung des Cochrane Reviews von 2007, ob orales Morphin noch Opioid der 1. Wahl bei mäßigem bis

⁷ Gálvez R, Pérez C. Is morphine still the best reference opioid? Pain Manag. 2012; 2(1):33-45. doi: 10.2217/pmt.11.78.

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

starkem Tumorschmerz sei. Diese Arbeit des European Palliative Care Research Collaborative Guidelines Projects kam schon damals zu dem Urteil, dass sich orales Morphin, Oxycodon und Hydromorphon hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit in einer unselektierten, opioid-naiven Patientenpopulation gleichen (King et al, 2011).⁸

Weder die WHO noch die EFIC als europäische IASP-Gruppe bestätigen die KVWL 2019- Aussage, im Gegenteil sie widersprechen dem:

- Bereits 2008 und in den folgenden Jahren stellte auch die WHO die Frage nach der Evidenz für Morphin als Goldstandard. Die im Januar 2019 publizierte neue WHO Guideline⁹ formuliert inzwischen bezüglich der Opioid-Wahl die folgende Empfehlung:

“Recommendation. In adults (including older persons) and adolescents with pain related to cancer, any opioid may be considered for maintenance of pain relief (alone or in combination with NSAIDs and/or paracetamol), depending on clinical assessment and pain severity, in order to achieve sustained, effective and safe pain control. (Strong recommendation; low-quality evidence). Remarks: The correct dose of opioid is the dose that relieves the patient’s pain to an acceptable level. Patient responses to opioid medicines vary by patient and vary by medicine.”¹⁰....

Folgerichtig enthält die WHO Guideline im Anhang auch eine Opioid-Umstellungstabelle, in der Codein, Dihydrocodein, Pethidin, Tapentadol, Hydrocodon, Oxycodon, Methadon, Hydromorphon, Buprenorphin und Fentanyl aufgeführt sind.

Weiter heißt es:

⁸ King S, Forbes K, Hanks GW, Ferro CJ, Chambers EJ. A systematic review of the use of opioid medication for those with moderate to severe cancer pain and renal impairment: a European Palliative Care Research Collaborative opioid guidelines project. *Palliat Med.* 2011;25(5):525-52.

⁹ WHO. WHO Guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. Verfügbar unter <https://www.who.int/ncds/management/palliative-care/cancer-pain-guidelines/en/> und <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/279700/9789241550390-eng.pdf>. Aufgerufen 29-12-2019

¹⁰ WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Seite 11

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

“The choice of analgesic medicine, dosage and timing should be guided by the specific pharmacokinetics of each opioid medicine, the contraindications and the adverse effects in different patients; the dose or medicine that successfully relieves pain for one patient will not necessarily do so for others. Therefore, while it is imperative that oral immediate-release and injectable morphine are accessible to everyone, it may be optimal if a range of opioid medicines is accessible to patients, since the medicine that is most appropriate for one patient will not necessarily be appropriate for another.”¹¹

“Rationale: The evidence does not indicate that there is an obviously-best opioid for maintenance of pain relief. The systematic review reveals some differences between the medicines with regard to adverse effects, which may influence patient and clinical preference.”¹²

- Die European Federation of IASP Chapters (EFIC) betont 2017 in ihrem Positionspapier zum Opioid-Gebrauch bei chronischen Schmerzen,¹³ dass es gerade kein einzelnes Opioid gebe, das allen anderen Opioiden auf der individuellen Ebene überlegen ist.¹⁴ Zudem weist die EFIC darauf hin, dass die Reaktion auf die verschiedenen Opioide zwischen den einzelnen Personen stark variere und daher eine Vielzahl von verschiedenen Opioiden in verschiedenen Formulierungen erforderlich sei.¹⁵

Die pharmakologischen Profile der heute verfügbaren Opioide sind so unterschiedlich, dass keines den Charakter einer Leitsubstanz haben kann. Darauf weist auch die Nationale Versorgungsleitlinie Kreuzschmerz hin.¹⁶

¹¹ WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Seite 29

¹² WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Seite 31

¹³ O'Brien T, Christrup LL, Drewes AM, Fallon MT, Kress HG, McQuay HJ, Mikus G, Morlion BJ, Perez-Cajaraville J, Pogatzki-Zahn E, Varrassi G, Wells JC. European Pain Federation position paper on appropriate opioid use in chronic pain management. Eur J Pain. 2017; 21(1):3-19. doi: 10.1002/ejp.970.

¹⁴ O'Brien T, Christrup LL, Drewes AM, Fallon MT, Kress HG, McQuay HJ, Mikus G, Morlion BJ, Perez-Cajaraville J, Pogatzki-Zahn E, Varrassi G, Wells JC. European Pain Federation position paper on appropriate opioid use in chronic pain management. Eur J Pain. 2017; 21(1):3-19. doi: 10.1002/ejp.970. - Chapter 7.3 Choose an appropriate opioid

¹⁵ O'Brien T, Christrup LL, Drewes AM, Fallon MT, Kress HG, McQuay HJ, Mikus G, Morlion BJ, Perez-Cajaraville J, Pogatzki-Zahn E, Varrassi G, Wells JC. European Pain Federation position paper on appropriate opioid use in chronic pain management. Eur J Pain. 2017; 21(1):3-19. doi: 10.1002/ejp.970. - Table 1 Common misconceptions and hard facts about opioids. Opioid facts (8).

¹⁶ Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Nicht-spezifischer Kreuzschmerz – Langfassung, 2. Auflage. Version 1. 2017 [aufgerufen: 30-12-2019]. DOI: 10.6101/AZQ/000353. www.kreuzschmerz.versorgungsleitlinien.de.

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

Aktuelle international anerkannte Empfehlungen sprechen sich somit sehr klar gegen die Priorisierung von Morphin als Mittel der 1. Wahl bei schweren Schmerzen aus ebenso wie gegen eine Einteilung der Opiode in Mittel der 1. Wahl, 2. Wahl und Reservemedikament.

Hinzu kommt, dass Morphin im Vergleich zu vielen anderen starken Opioiden eine Reihe substanzspezifischer Nachteile aufweist:

- Morphin hat eine immunsuppressive Wirkung mit einem erhöhten Risiko schwerer Infektionen im Vergleich zu nicht-immunsuppressiven Opioiden. (siehe Punkt 12 LONTS 2020)
- Morphin bildet aktive Metabolite (Morphin-6-Glucuronid und M-3-Glucuronid), die besonders bei nachlassender Nierenleistung zur Kumulation und Intoxikation führen können.¹⁷ (siehe LONTS 2020 Praxiswerkzeug Opioidhaltige Analgetika bei Niereninsuffizienz)
- Morphin ist nur ca. 30 % oral bioverfügbar mit hoher interindividueller Schwankung aufgrund extensivem hepatischem First-Pass-Effekt. Dies kann die Dosisfindung deutlich erschweren.¹⁸
- Morphin reduziert signifikant den Testosteron-Plasmaspiegel mit entsprechender klinischer Symptomatik. (Siehe Punkt 12 LONTS 2020)
- Morphin besitzt, wie auch Fachinformationen zu entnehmen ist, ein mutagenes und kanzerogenes Potential.¹⁹

Gerade Patienten, die einer längerfristigen Opioidtherapie wegen nicht-tumorbedingten Schmerzen bedürfen, die also in der Regel an einer nicht lebenslimitierenden Grunderkrankung leiden, nicht typischerweise nur in höherem Lebensalter sind und möglicherweise noch Jahrzehnte an Lebenserwartung haben, ist die Wahl von Morphin aus den o.g. Gründen von Mutagenität, Kanzerogenität, Immunsuppression und endokrinem Einfluss aus unserer Sicht medizinisch nicht vorteilhaft.

¹⁷ Fachinformation. Morphin retard Heumann. Stand September 2018. Abschnitt 5.1.

¹⁸ Fachinformation. Morphin retard Heumann. Stand September 2018. Abschnitt 4.2.

¹⁹ Fachinformation Morphin retard Heumann. Stand September 2018. (Beispielhaft für generell gleichlautende Fachinformationen).

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

Vor dem Hintergrund der hier insgesamt zuvor erläuterten Aspekte, sollte die Empfehlung der kassenärztlichen Vereinigung Westfalen-Lippe aus der LONTS 2020 gestrichen werden.

Sollten im Rahmen der Leitlinie auch wirtschaftliche Überlegungen bei der Therapiewahl als zweckdienlich erachtet werden, bieten sich hier die Ergebnisse von Netzwerkmetaanalysen an, wie sie methodisch von Organisationen wie dem National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), dem Scottish Medicines Consortium (SMC) oder dem IQWiG verwendet werden (siehe auch nachfolgende Kommentierung zu Seite 65, Riemsma et al 2011²⁰ und Mercier et al 2014²¹).

Die Arbeiten von Riemsma und Mercier haben ihre Aktualität nicht eingebüßt. Sie können zudem ergänzend zu den Metaanalysen der LONTS 2020 für eine Differenzierung der Opiode wie in der LONTS 2015 herangezogen werden. So zeigt Riemsma et al 2011 Unterschiede hinsichtlich opioidtypischer gastrointestinaler Nebenwirkungen für Tapentadol, die sich aus dem anderen mode of action (= dualer Wirkmechanismus) und der damit verbundenen „Einsparung“ von Opioidwirkung ergeben.

In den vorliegenden aktualisierten Metaanalysen für die LONTS 2020 wird Tapentadol mit Substanzen wie Tramadol und Buprenorphin gruppiert, deren Mechanismen sich hinsichtlich des Anteils der Opioidwirkung (μ -Agonismus) deutlich unterscheiden, so dass die Unterschiede hinsichtlich gastrointestinaler Nebenwirkungen eventuell verwischen. Dies dürfte insbesondere dann gelten, wenn die Anzahl der Studien von Tramadol oder Buprenorphin, die in die Analyse eingehen, höher ist, als die der Tapentadol-Studien.

Antwort: Der von Ihnen genannte Absatz wurde gestrichen. In den Subgruppenanalyse der Meta-analysen wurden Opiode mit einem zusätzlichen Wirkmechanismus (Tramadol, Tapentadol) mit Opioiden ohne zusätzlichen Wirkmechanismus (einschließlich Buprenorphin) durchgeführt. Meta-analysen einzelner spezifischer Nebenwirkungen wurden nicht durchgeführt.

²⁰ Riemsma R, Forbes C, Harker J, Worthy G, Misso K, Schäfer M, Kleijnen J, Stürzebecher S. Systematic review of tapentadol in chronic severe pain. *Curr Med Res Opin* 2011; 27(10):1907-30.

²¹ Mercier F, Claret L, Prins K, Bruno R. A Model-Based Meta-analysis to Compare Efficacy and Tolerability of Tramadol and Tapentadol for the Treatment of Chronic Non-Malignant Pain. *Pain Ther.* 2014;3(1):31-44.

17. Differentialindikation von opioidhaltigen Analgetika

Bestätigt 2019: Evidenzbasierte Empfehlung: Bei der Auswahl eines opioidhaltigen Analgetikums und seiner Applikation sollen Begleiterkrankungen des Patienten, Kontraindikationen für transdermale Systeme oder eine orale Einnahme, das Nebenwirkungsprofil des opioidhaltigen Analgetikums sowie Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Starke Empfehlung. Starker Konsens

Kommentare: Trotz der umfangreichen Datenlage zur Therapie von chronischen Rücken- und Arthroseschmerzen ist das individuelle Ansprechen eines Patienten auf eine medikamentöse Therapie nicht vorhersagbar. Der klinischen Erfahrung nach können erhebliche inter- und intraindividuelle Unterschiede in der Wirksamkeit und Verträglichkeit verschiedener opioidhaltiger Analgetika bestehen.

Anmerkung:

Unabhängig davon zeigen sich in RCTs und auch in übergreifenden Metaanalysen und Netzwerkmetanalysen signifikante und klinisch relevante Unterschiede beispielsweise hinsichtlich der gastrointestinalen Verträglichkeit, die eine Erwähnung wie bereits in LONTS 2015 auch in der LONTS 2020 verdienen würden und zur therapeutischen Orientierung beitragen. Erkenntnisse zum Sicherheitsprofil der verschiedenen Opioide sind wichtig, denn sie sind ein bedeutsames Selektionskriterium für die individuelle Verordnung. Aufgrund der weitreichenden Konsequenzen (z.B. Therapieabbrüche) einer OIC und der fehlenden Toleranzentwicklung gegenüber der opioidinduzierten Obstipation (OIC) könnte u.a. eine Darstellung der Evidenz aus OIC-Inzidenzen verschiedener Opioide in geeigneter Form hilfreich sein.

Dazu können verschiedene anerkannte Quellen herangezogen werden, zum Beispiel:

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

- Die EFIC schreibt im European expert consensus statement: Pathophysiology and management of opioid-induced constipation (Farmer et al., 2019)²² : [...] *In some cases, switching the opioid or changing the route of administration can be useful. For example, tapentadol, a mixed-opioid agonist and noradrenaline-reuptake inhibitor, is associated with less constipation than oxycodone. In addition, the incidence of OIC may be numerically less with transcutaneous preparations of fentanyl in comparison to equipotent doses of oral morphine. [...] Several randomized placebo-controlled trials have shown the superiority of oxycodone/naloxone combination in comparison to oxycodone alone in maintaining bowel function,[...]*
- Ein systematischer Cochrane Review (Santos et al. 2015)²³ resümiert unter Hinweis auf die geringeren Inzidenzen gastrointestinaler Nebenwirkungen in RCTs: *“Tapentadol is associated with a more favourable safety profile and tolerability than oxycodone.”*
- Der Cochrane-Review zu transdermalem Fentanyl zeigte eine Verringerung der OIC im Vergleich zu oralem retardiertem Morphin (28% gegenüber 46%; Risikoverhältnis 0,61; 95% CI 0,47, 0,78).²⁴
- Die NVL Kreuzschmerz²⁵ weist auf diesen Unterschied hin: [...] *“Eine weitere Studie verglich Oxycodon mit Tapentadol und kam zu dem Ergebnis, dass beide Opioide gleich effektiv wirken, jedoch das Auftreten von gastrointestinalen Nebenwirkungen (Übelkeit, Obstipation) bei Oxycodon signifikant häufiger war.“ [...]*
- Aus LONTS 2015: *„In Netzwerkmetanalysen berichteten Patienten mit chronischen Schmerzen (CNTS und Tumorschmerz) über weniger gastrointestinale Nebenwirkungen (Übelkeit, Obstipation) unter Tapentadol im Vergleich zu Fentanyl, Hydromorphon, Morphin und Oxymorphon (Riemsma*

²² https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6374852/pdf/10.1177_2050640618818305.pdf.

²³ Santos J, Alarcão J, Fareleira F, Vaz-Carneiro A, Costa J. Tapentadol for chronic musculoskeletal pain in adults. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009923.pub2>

²⁴ Hadley G, Derry S, Moore RA, Wiffen PJ. Transdermal fentanyl for cancer pain. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(10):CD010270

²⁵ https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-0071_S3_Kreuzschmerz_2017-03.pdf, Seite 56

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

et al. 2011)²⁶ bzw. *Tramadol* (Mercier et al., 2014).“²⁷ Die Arbeit von Riemsma et al. 2011 berücksichtigt insbesondere auch die Perspektive von an HTA orientierten Organisationen wie dem National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), dem Scottish Medicines Consortium (SMC) oder dem IQWiG.

- Die Netzwerk-Metaanalyse (NMA) zur Verträglichkeit von 10 verschiedenen Opioiden von Meng et al., 2017²⁸ resümierte aus der Analyse von 32 RCTs bezüglich der primären Endpunkte Inzidenz unerwünschter Ereignisse, Inzidenz von Obstipation, Studienabbruchrate und Patientenzufriedenheit, dass die Behandlung mit Tapentadol aufgrund der geringeren Inzidenz von Nebenwirkungen, Obstipation und Studienabbruchrate an erster Stelle stand, gefolgt von Oxycodon/Naloxon. Im Detail zeigt die Analyse Ergebnisse, die auch mit den Resultaten von Riemsma et al., 2011 in Einklang stehen:

[...] „Conventional meta-analysis revealed that tapentadol ($p < 0.00001$), morphine ($p = 0.007$), fentanyl ($p = 0.015$), and oxycodone-naloxone ($p = 0.042$) treatment was associated with significantly less incidence of constipation in comparison with their comparator opioids. There was no significant difference in the incidence between oxycodone or tramadol and their comparator opioids. [...] This NMA revealed that least incidence of constipation was associated with tapentadol treatment followed by oxycodone-naloxone, fentanyl and tramadol. [...] Probability for ranking top among the opioids was 0.516 for tapentadol whereas the probability for ranking second best was 0.4464 for oxycodone-naloxone combination (Figure S4b).“ [...]

Antworten:

a) Die Netzwerkanalyse von Meng fasste RCTs bei Tumorschmerz und Nichttumorschmerz zusammen und ist daher für den Kontext dieser Leitlinie nicht verwendbar.

²⁶ Riemsma R, Forbes C, Harker J, Worthy G, Misso K, Schäfer M, Kleijnen J, Stürzebecher S. Systematic review of tapentadol in chronic severe pain. *Curr Med Res Opin* 2011; 27(10):1907-30.

²⁷ Mercier F, Claret L, Prins K, Bruno R. A Model-Based Meta-analysis to Compare Efficacy and Tolerability of Tramadol and Tapentadol for the Treatment of Chronic Non-Malignant Pain. *Pain Ther.* 2014; 3(1):31-44.

²⁸ Meng Z, Yu J, Acuff M, Luo C, Wang S, Yu L, Huang R Tolerability of Opioid Analgesia for Chronic Pain: A Network Meta-Analysis. *Scientific Reports* | 7: 1995 | DOI:10.1038/s41598-017-02209-x

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

b) Der von Ihnen erwähnte European expert consensus (Farmer et al., 2019) ist nicht von der European Pain Federation, sondern von 5 Experten, die von keiner Fachgesellschaft nominiert wurden. Zwei der Autoren erhielten Honorare von ihrer Firma. Alle Autoren erhielten ein Honorar von Kyowa Kirin für den Besuch der Workshops zur Verfassung der Publikation. Kyowa Kirin ist der Produzent eines PAMORA. PAMORA wurden ebenfalls von den Autoren zur Therapie der OIC empfohlen.

c) Wir haben ergänzt: Ein Cochrane Review fand eine bessere gastrointestinale Verträglichkeit von Tapentadol im Vergleich zu Oxycodon bei chronischen muskuloskelettalen Schmerzen (Santos et al, 2015). Ein Cochrane Review zu transdermalem Fentanyl bei Krebschmerzen zeigte eine Verringerung der OIC im Vergleich zu oralem retardiertem Morphin (Hadley et al., 2013). Eine Opioidrotation ist bei den in den Cochrane Reviews untersuchten Vergleichen eine Option zur Therapie der OIC. Wir haben im Kommentar zur Therapie der OIC ergänzt: „Eine Opioidrotation ist bei dem im Cochrane Review untersuchten Vergleich eine Option zur Therapie der OIC.““

Nach Ansicht der Leitliniengruppe ist die Datenlage nicht ausreichend, ein Opioid (mit oder ohne zusätzlichen Wirkmechanismus) als Opioid der Wahl bei einer opioidinduzierten Obstipation zu empfehlen. Wir haben bei den Kommentaren zur opioidinduzierten Übelkeit und Obstipation ergänzt: „ Nach der klinischen Erfahrung der Steuergruppe kann die emetische (obstipierende) Wirkung von Opioiden unterschiedlich sein. Mögliche Gründe für das unterschiedliche Ansprechen sind genetische, physiologische sowie pharmakinetische und – dynamische Faktoren.“

d) Die Rangfolge der Opioide mit geringerer obstipierender Wirkung im Vergleich zu Kontrollopioiden in der von Ihnen zitierten Meta-analyse von Riemsma belegt keine (statistisch signifikante) Überlegenheit von Tapentadol gegenüber Oxycodon/Naloxon oder Morphin .

Seite 72-74

34. Auswahl von Laxantien

Kommentar: [...] Trotz mangelhafter Evidenzlage kann die Kombination von oralem Oxycodon mit Naloxon nach Ansicht der Leitliniengruppe im Falle einer OIC alternativ in Stufe 1 der Obstipationstherapie gewählt werden.

Anmerkung:

Die unter dem Punkt „34. Auswahl von Laxantien“ gemachte Aussage zu Oxycodon/Naloxon halten wir hier in dieser Form nicht für sachgerecht. Dies gilt umso mehr, als dass keine Evidenz für den Einsatz von Oxycodon/Naloxon als Laxans-Alternative auf der Stufe 1 der Obstipationstherapie vorliegt und nach einer Übersichtsarbeit der Cochrane Collaboration auch keine ausreichende Evidenz für die Wirksamkeit und Sicherheit von Naloxon bei Opioid-induzierter Obstipation besteht. (Candy et al., 2018)²⁹

Die Wahl eines geeigneten Opioids bietet eine weitere Möglichkeit mit der opioidinduzierten Obstipation umzugehen. Neben der Auswahl von Laxantien sind aus unserer Sicht damit auch die unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile der verschiedenen Opiode zu beachten (siehe dazu auch unsere vorherigen ausführlichen Anmerkungen zu Seite 65 der LONTS 2020).

Wird in diesem Kontext die Gabe von Oxycodon/Naloxon erwähnt, sollte konsequenterweise auch die Gabe von Tapentadol Erwähnung finden. Denn für Tapentadol besteht eine gute Evidenzlage basierend auf kontrollierten, doppelblinden, randomisierten Studien, die eine bessere gastrointestinale Verträglichkeit belegen konnten. Sie zeigen einen Obstipationsvorteil der Substanz Tapentadol ohne den Zusatz von Naloxon im Vergleich zu Oxycodon (siehe Tab. 1). Auch bei Vergleich mit Oxycodon/Naloxon konnte Überlegenheit gezeigt werden.³⁰

Die Erkenntnisse aus diesen Daten bestanden bereits weitestgehend 2015 und spiegeln sich auch in der LONTS 2015 wieder, z.B. auf Seite 33 im Kommentar zu Punkt 15 : „In Netzwerkmetanalysen berichteten Patienten mit chronischen Schmerzen (CNTS und Tumorschmerz) über weniger gastrointestinale

²⁹ Candy B, Jones L, Vickerstaff V, Larkin PJ, Stone P. Mu-opioid antagonists for opioid-induced bowel dysfunction in people with cancer and people receiving palliative care. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Jun 5;6:CD006332. doi: 10.1002/14651858.CD006332.pub3.

³⁰ Baron R, Jansen JP, Binder A, Pombo-Suarez M; Kennes L, Müller M, Falke D, Steigerwald I. Tolerability, Safety, and Quality of Life with Tapentadol Prolonged Release (PR) Compared with Oxycodone/Naloxone PR in Patients with Severe Chronic Low Back Pain with a Neuropathic Component: A Randomized, Controlled, Open-label, Phase 3b/4 Trial. Pain Practice, 2016; 16, (5): 600–619.

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

Nebenwirkungen (Übelkeit, Obstipation) unter Tapentadol im Vergleich zu Fentanyl, Hydromorphon, Morphin und Oxymorphon (73) bzw. Tramadol (55).“

Tab.1: Obstipationshäufigkeit in klinischen Studien mit Tapentadol

Obstipation	Meta Analys en LONTS 2015*	Meta- Anayls en LONTS 2020**	Placebo Ereigniss e N (%)	Tapentad ol Ereigniss e N (%)	Oxycodon Ereigniss e N (%)
Afilalo et al 2010			N = 337	N = 334	N = 342
	X	X	22 (6,5)	65 (18,9)	126 (36,8)
Afilalo et al 2013				N=318	N=331
	X	X		57 (17,9)	116 (35,9)
Buynak et al 2010			N=319	N=318	N=328
	X	X	16 (5,0)	44 (13,8)	88 (26,8)
Christoph et al 2017***				N=126	
		X		(17,5)	
Wild et al 2010 (Langzeit)				N=894	N=223
	X			202 (22,6)	86 (38,6)
Buynak et al 2015 (Langzeit)			N=303	N=358	N=199
		X	51 (16,8)	38 (10,6)	21 (10,6)

*Auswahl basierend auf Petzke et al 2015, Schäfert et al 2015, Lauche et al 2015

Auswahl basierend auf Petzke et al 2019, Bialas et al 2020, Welsch et al 2019 ; *
vs. Cepranopadol

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

Nach Angaben der Fachinformation dient der Naloxon-Zusatz zu dem ebenfalls aufgeführten Tilidin in der Fixkombination nicht der Obstipationsreduktion sondern allein der Missbrauchsprävention.³¹

Antwort: Punkt 34 geht über Laxantien, nicht zu einzelnen Opioiden. Oxycodon/Naloxon wird erwähnt, weil Naloxon zur Therapie der OIC eingesetzt wird.

Assoziierte Praxiswerkzeuge

PRAXISWERZEUG - Opioidinduzierte Obstipation

Seite 2 von 3

[...] (*) Bei Patienten mit bekannter OIC oder Risiko für eine OIC kann alternativ auch die Gabe der Kombination von Oxycodon/Naloxon statt Oxycodon oder einem anderen Opioid erwogen werden.

Anmerkung:

Wir verweisen an dieser Stelle noch einmal auf unsere bereits zuvor gemachten Anmerkungen zur gastrointestinalen Verträglichkeit bzw. Obstipation hin: Danach ist bei Patienten mit bekannter OIC oder Risiko für eine OIC aus unserer Sicht alternativ zu der Gabe eines anderen Opioids und der Gabe der Kombination von Oxycodon/Naloxon auch die Gabe von Tapentadol in Erwägung zu ziehen.

Antwort: Die Gabe eines anderen Opioids schließt die Möglichkeit ein, auf Tapentadol zu wechseln.

³¹ Fachinformation Tilidin-ratiopharm plus Retardtabletten. Stand Oktober 2018, Abschnitt 5.1 „Die Kombination aus Tilidin und Naloxon soll unter Beibehalten der analgetischen Wirkung das Missbrauchspotenzial vermindern.“

PRAXISWERZEUG - Opioidrotation

Seite 2 von 4

[...]

b. Eine Therapie mit einem neuen Opioid sollte mit 50-75% der äquivalenten Dosis (nach Tabellen 4a und 4b begonnen) werden. Eine 50% Dosisreduktion wird vor allem bei älteren und multimorbiden Patienten und bei Patienten mit einer vorherigen hohen Opioiddosis (> 120 mg Morphinäquivalent/24 h) empfohlen.

Anmerkung:

Die Empfehlung einer 50-75% Dosisreduktion ist für klassische Opioide zutreffend, nicht aber für Tapentadol, das aufgrund des dualen Wirkmechanismus neben dem opioiden auch einen nicht-opioiden Wirkanteil aufweist. Wird von einem klassischen Opioid auf Tapentadol umgestellt, sollte basierend auf klinischen Erfahrungen die ermittelte Dosis von Tapentadol nicht um 50-75% reduziert werden, um das Risiko von Entzugsserscheinungen im Zusammenhang mit dem Absetzen des vorherigen Opioids zu minimieren (Sánchez Del Águila MJ et al., 2015).³²

Antwort: Im Praxiswerkzeug wurde ergänzt: „Eine Opioidrotation von einem μ -Agonisten auf Tapentadol kann eine Entzugssymptomatik auslösen. Dies ist insbesondere bei höheren Dosierungen (≥ 90 mg Morphinäquivalent/d) der Fall. Bei einer Rotation auf Tapentadol sollte ein starkes Opioid in einem ersten Schritt soweit wie möglich in diesen Bereich reduziert und ggfs. ganz entzogen werden. Wenn in diesem Bereich umgestellt wird ist die sonst übliche Reduktion der Äquivalenzdosierung nicht sinnvoll.“

PRAXISWERZEUG - Opioidhaltige Analgetika bei Niereninsuffizienz

Seite 1 von 2

³² Sánchez Del Águila MJ, Schenk M, Kern KU, Drost T, Steigerwald I. Practical considerations for the use of tapentadol prolonged release for the management of severe chronic pain. Clin Ther. 2015; 1;37(1):94-113. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.07.005.

Begründung: [...] In der klinischen Praxis zeigt sich, dass auch mit Morphin bei eingeschränkter Nierenfunktion eine wirksame und verträgliche Therapie durchgeführt werden kann.

Anmerkung:

Die Aussage zu Morphin bei eingeschränkter Nierenfunktion wird durch die genannte Arbeit von Mallappillil 2017 nicht belegt. In der klinischen Praxis zeigt sich auch, dass es bei nachlassender Nierenleistung zur Kumulation und Intoxikation aufgrund der gebildeten aktiven Morphin-Metaboliten kommen kann.³³ Diesen Aspekt würden wir dann, wenn Morphin genannt wird, aufgrund seiner therapeutischen Relevanz für genauso erwähnenswert halten.

Antwort: Wir haben folgenden Satz gestrichen: „In der klinischen Praxis zeigt sich, dass auch mit Morphin bei eingeschränkter Nierenfunktion eine wirksame und verträgliche Therapie durchgeführt werden kann.“

Seite 1 von 2

**[...]
Dosisreduktion bzw. verlängertes Dosisintervall empfohlen für Fentanyl TTS, Hydromorphon, Morphin, Oxycodon, Tapentadol, Tilidin, Tramadol**

Anmerkung:

Bei Tapentadol ist eine Dosisanpassung bei leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion grundsätzlich nicht erforderlich. Darauf weisen sowohl die Fachinformation³⁴ als auch die zitierte Quelle www.dosing.de hin. Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion wird eine Anwendung wegen fehlender Daten nicht empfohlen.

³³ Fachinformation. Morphin retard Heumann. Stand September 2018. Abschnitt 5.1.

³⁴ Fachinformation Palexia retard Retardtabletten, Stand Oktober 2019. Abschnitt 4.3, 4.4 und 5.2.

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

Antwort: Wir haben im Praxiswerkzeug wie folgt geändert: „Bei Tapentadol ist eine Dosisanpassung bei leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion nicht erforderlich. Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion wird eine Anwendung wegen fehlender Daten nicht empfohlen“.



Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

Priv.-Doz. Dr. med. habil. Kai-Uwe Kern
Institut für Schmerzmedizin / Schmerzpraxis Wiesbaden
Sonnenberger Straße 68
65193 Wiesbaden

Prof. Dr. med. Ralf Baron
Sektion Neurologische Schmerzforschung und -therapie
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
Haus D (Neurozentrum)
Arnold-Heller-Straße 3
24105 Kiel

12.01.2020

Ralf Baron führt u.a. von der Firma Grünenthal unterstützte Forschungsprojekte durch, die eine Differenzierung der klassischen Opioide von den sog. atypischen Opioiden (z.B. Tapentadol) bearbeiten. Eine solche Differenzierung hat das Ziel, Opioide zu individualisieren und Opioide mit weniger Nebenwirkungen zu charakterisieren.

Weitere:

Grant / Research Support:

Pfizer, Sanofi Genzyme, Grünenthal, Mundipharma, Medoc, Alnylam, Zambon,
Member of IMI „Europain“, „PainCare“, EU-DoloRisk

German Federal Ministry of Education and Research (BMBF): German Research Network on Neuropathic Pain (01EM0903), NoChro, Modelling Pain Switches, NoPain, ERA-NET (IM-PAIN)

Consultant / Speaker:

Pfizer, Sanofi Genzyme, Grünenthal, Mundipharma, Allergan, Medtronic, Eisai, UCB, Eli Lilly, Boehringer Ingelheim, Astellas, Biogen Idec, Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Teva, Bayer, AbbVie, MSD, Merck, Daiichi-Sankyo, Glenmark, Seqirus, Genentech, Galapagos, Kyowa Kirin, Novartis, Vertex, Biotest, TAD, Celgene,

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

Desitin, Theranexus, Abbott, Akcea, Lateral, Alnylam, Asahi Kasei, Air Liquide, Angelini

Uwe Kern

Consultant / Speaker:

Betapharm, Bionorica, Berlin Chemie, Boehringer Ingelheim, Grünenthal, Indivior, Kyowa Kirin, Lilly, Ratiopharm, Sanofi, Teva

Diverse Datenpunkte sowohl aus klinischen Phase 3 Studien als auch aus offenen Studien und Datenbankanalysen geben Hinweise darauf, dass Tapentadol einerseits bei neuropathischen Schmerzkrankungen wirksam ist und andererseits aufgrund seines dualen Wirkmechanismus (MOR-NRI) weniger Nebenwirkungen hat als reine μ -Opiode. Einige Belege sollen im Folgenden aufgeführt werden.

Aus unserer Sicht ist eine entsprechende Würdigung dieser mechanistisch-begründbaren Vorteile des Tapentadols in der Leitlinie notwendig.

II. Mögliche Indikationen und Kontraindikationen einer Behandlung mit opioidhaltigen Analgetika

3. Modifiziert 2019: Diabetische Polyneuropathie (ICD 10 G 63.2*)

Kommentar:

Die Aufzählung der opioidhaltigen Analgetika, für die eine Evidenz durch kontrollierte Studien vorliegt, sollte um Tapentadol ergänzt werden.

Es existieren positive RCTs zur diabetischen schmerzhaften Polyneuropathie (Schwartz et al., 2011; Vinik et al., 2014), die auch in die Analyse von Sommer et al., 2019 eingingen. Diese wurden nach Erstellung der NVL „Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter“ publiziert.

Darüber hinaus machte die Analyse von gepoolten Studiendaten Vorteile in Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und im Gesundheitsstatus

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

(EuroQol 5) deutlich und schloss klinisch relevante Unterschiede zwischen den nach Alter, Geschlecht, Opioiderfahrung und Schmerzintensität stratifizierten Patientensubgruppen aus (Schwartz et al., 2015).

Antwort: Die beiden Tapentadol Studien mit einem EERW Design wurden in der Empfehlung zur diabetischen PNP berücksichtigt: „Für die diabetische Polyneuropathie wurden 7 RCTs mit Oxycodon, Tapentadol und Tramadol in die quantitative und qualitative Analyse (Sommer et al., 2019).“ In der Evidenztabelle 3 sind die meta-analytischen Daten der beiden Tapentadol-Studien zusammengefasst. In der Evidenztabelle 3 wurde ergänzt, dass es sich um Studien mit Tapentadol handelt.

Es ist für uns nicht nachvollziehbar, dass in der Metaanalyse zu Opioiden bei chronischen neuropathischen Schmerzen von Sommer et al. (2019) die positive Studie von Christoph et al. (2017) mit Tapentadol (als aktiven Komparator) bei chronischen Kreuzschmerzen ausgeschlossen wurde. Als Begründung wird angeführt, dass die Ergebnisse nicht für die Untergruppe der Patienten mit klinisch diagnostizierter lumbaler Radikulopathie, sondern für Patienten mit einer hohen Wahrscheinlichkeit neuropathischer Schmerzen, wie sie in einem Screeningfragebogen (painDETECT) erhoben wurde, dargestellt wurden. Die Erhebung mit dem validierten painDETECT Fragebogen identifiziert Schmerzen mit neuropathischem Charakter mit hoher Sensitivität und Spezifität. Schließlich untersucht die Metaanalyse nicht Opioide bei lumbaler Radikulopathie, sondern bei chronischen neuropathischen Schmerzen.

Antwort: Die Studie von Christoph wurde in der Meta-analyse zu chronischen Rückenschmerzen (Petzke et al., 2020) berücksichtigt, da sie ein gemischtes Kollektiv von Patienten mit Rückenschmerzeinschluss. Primäre Endpunkte wurden für das gesamte Kollektiv „Rückenschmerz“ analysiert, und nicht auf neuropathischen Schmerz beschränkt (nur in einer Subgruppenanalyse). Einschlusskriterium für die Meta-analyse zu den neuropathischen Schmerzen bei

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

gemischten Patientenkollektiven war, dass bei gemischten Kollektiven Daten zu neuropathischen und nicht –neuropathischen Schmerzen getrennt berichtet wurden (Sommer et al., 2019).

Es liegen unterschiedliche Daten zur Sensitivität und Spezifität des Pain Detect zur Diagnose neuropathischer Schmerzen vor. In einer industrieunabhängigen holländischen Studie war die Sensitivität 80% und die Spezifität 55%. Die Autoren schlussfolgern: „Despite its internal consistency and test-retest reliability the PainDETECT-Div is not an effective screening tool for a neuropathic pain component in a population of patients with chronic pain because of its moderate sensitivity and low specificity“ (Timmerman et al. Avoiding Catch-22: validating the PainDETECT in a population of patients with chronic pain *BMC Neurology* (2018) 18:91).

In den USA erhielt Tapentadol 2012 eine separate FDA-Zulassung zur Behandlung neuropathischer Schmerzen bei diabetischer peripherer Neuropathie, die europäische Zulassung inkludierte diesen Schmerztyp, da die regulatorischen Voraussetzungen hierfür im Entwicklungsprogramm angemessen berücksichtigt worden waren.

Antwort: Danke für den Hinweis

III. A. Maßnahmen vor Einleitung einer Therapie mit opioidhaltigen Analgetika

12. Aufklärung über Risiken einer Opioidtherapie

Neu 2019: Konsensbasierte Empfehlung: Patienten sollen auch auf folgende mögliche Risiken einer Langzeitanwendung von Opioiden hingewiesen werden: Erhöhtes Sturzrisiko; sexuelle Funktionsstörungen; endokrine Funktionsstörungen; Atemstörungen. EL3b. Starker Konsens (94%,94%).

Kommentar:

Es ist gut dokumentiert, dass Morphin und Fentanyl mehrere Funktionen der natürlichen und adaptiven Immunität beeinträchtigen und die zelluläre Immunität

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

signifikant einschränken können. In Tierstudien ist Morphin wegen der Häufung von Infektionen und Verschlechterung von Tumorleiden mit erhöhter Morbidität und Mortalität assoziiert.

Methodik und Umfang der Datenbasis der Arbeit von Wiese et al. (2019) sind ausreichend robust, um die bereits vielfältigen bestehenden tierexperimentellen und klinischen Ergebnisse zur immunsuppressiven Wirkung von Morphin, Fentanyl und Methadon im Vergleich zu (den hier untersuchten) nicht-immunsuppressiven Opioiden Oxycodon, Oxymorphon und Tramadol zu bestätigen.

Aus diesem Grund kann von einer Relativierung dieser Erkenntnisse (...*„Möglicherweise besteht ein erhöhtes Risiko schwerer Infektionen unter einer Langzeittherapie mit immunsuppressiven Opioiden im Vergleich zu nicht-immunsuppressiven Opioiden“*...) abgesehen werden.

Antwort: Retrospektive Kohortenstudien haben immer methodische Limitationen welche auch Wiese et al. (2019) diskutieren: „An important limitation in our study was that prescription opioid use was defined based on filled pharmacy prescriptions but not directly observed... Although we excluded patients with evidence of substance or alcohol use disorders, we were unable to account for illicit opioid use.“ Eine Relativierung ist daher angebracht.

Eine weitere tierexperimentelle Studie untersuchte den immunsuppressiven Effekt von Tapentadol (Franchi et al. 2017) und kam zu folgendem Schluss:

„Our data indicate that acute tapentadol did not modify cytokine production in comparison with animals that received saline, whereas morphine suppressed all the cytokines“

Vor diesem Hintergrund ist eine Ergänzung der Auflistung nicht-immunsuppressiver Opioide um Tapentadol wünschenswert.

Antwort: Eine tierexperimentelle Studie ist aus unserer Sicht nicht ausreichend, um Tapentadol unter die nicht-immunsuppressive Opioide aufzulisten. Wir haben aber den Kommentartext zur Immunsuppression angepasst:

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

Die Datenlage zur Immunsuppressivität von Opioiden ist komplex und deren Relevanz für die klinische Anwendung bei chronischen Schmerzen sehr limitiert. Die Übertragbarkeit akuter Effekte auf die chronische Anwendung ist nicht gesichert. Eine retrospektiven Kohortenstudie zeigte, dass möglicherweise ein erhöhtes Risiko schwerer Infektionen unter einer Langzeittherapie mit von den Autoren als immunsuppressiv eingeschätzten Opioiden (Morphin, Fentanyl, Methadon) im Vergleich zu nicht-immunsuppressiven Opioiden (Oxycodon, Oxymorphon, Tramadol) (Wiese et al., 2018). In Patienten mit rheumatoider Arthritis fand sich eine Assoziation von schweren Infektionen mit Langzeitanwendung vom Opioiden, Therapie mit immunsuppressiven Opioiden und Neubeginn einer Therapie mit Opioiden: IRR 2.01 [95% CI 1.52-2.66], IRR 1.72 [95% CI 1.33-2.23], and IRR 2.38 [95% CI 1.65-3.42] (Wiese et al., 2016). Buprenorphin wurde in diesen Studien nicht untersucht, wird aber als nicht-immunosuppressiv eingeordnet (Franchi 2019), zu Tapentadol liegt bisher nur eine tierexperimentelle Studie vor (Franchi 2017).

Weiterhin wurde im Rahmen einer klinischen Studie (Baron et al. 2016) auch der Einfluss auf die Testosteronproduktion einer Schmerztherapie mit Tapentadol im Vergleich zu Oxycodon/Naloxon bei Männern im Alter bis zu 64 Jahren und Normwerten bei Studienbeginn untersucht. Bei Studienabschluss nach 12-wöchiger Schmerztherapie hatten 45,5 % der Oxycodon/Naloxon-Patienten und 10,5 % der Tapentadol-Patienten Testosteronspiegel unterhalb des Normbereichs. Unter Tapentadol wurde die Testosteronproduktion deutlich weniger unterdrückt als unter der Oxycodon/Naloxon-Therapie.

Eine Ergänzung, dass klinische Daten zeigen, dass eine Therapie mit Tapentadol die Testosteronproduktion weniger unterdrückt als eine Oxycodon/Naloxon-Therapie, wäre erwägenswert.

Antwort: In der Leitlinie findet sich kein Abschnitt zur Differentialindikation von Opioiden bzgl. **endokrinologischer Risiken**. Ob diese unterschiedlichen Testosteronspiegel einen Einfluss auf die klinische Symptomatik (z. B. Libidoverlust,

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

Amenorrhoe) hat, ist nicht gesichert. Daher werden wir diesen Hinweis nicht aufnehmen.

III. B. Durchführung einer Therapie mit opioidhaltigen Substanzen

16. Differentialindikation einzelner opioidhaltiger Analgetika

Bestätigt 2019: Evidenzbasierte Empfehlung: Eine Empfehlung hinsichtlich der Bevorzugung eines einzelnen opioidhaltigen Analgetikums kann nicht gegeben werden. EL1a, starker Konsens

Kommentar:

Auch wenn eine Differenzierung der Opiode aufgrund der analgetischen Wirkstärke bei adäquater Dosierung nicht möglich ist, gibt es sehr wohl belegbare Unterschiede der Opiode hinsichtlich ihrer Verträglichkeit. Dies gilt insbesondere für das Tapentadol, dass in mehreren Plazebo-kontrollierten und offenen Studien ein günstigeres gastro-intestinales Nebenwirkungsprofil gezeigt hat als die in den Studien eingeschlossenen Vergleichssubstanzen wie Oxycodon und Morphin (z.B. Buynak et al. 2010, Lange et al. 2010, Baron et al. 2016). Dieser Vorteil ist wiederum schlüssig mit dem unterschiedlichen Wirkmechanismus (MOR-NRI) und der dadurch geringeren μ -Aktivierung des Tapentadols zu erklären.

Auch in dem kürzlich erschienenen Review (Opioids for chronic low back pain. An updated systematic review and meta- analysis of efficacy, tolerability and safety in randomized placebo-controlled studies of at least four weeks double-blind duration, Petzke et al. 2019) wird dieser Vorteil gewürdigt: "RD for drop out rates due to adverse events was 0.16 (95% CI 0.08 to 0.25) ($I^2=85\%$; $p<0.0001$) for pure opioids and 0.04 (95% CI -0.04 to 0.12) ($I^2=75\%$; $p=0.30$) for tapentadol and tramadol".

Wichtige patientenrelevante Outcomes, die für Akzeptanz, Compliance und damit für den Therapieerfolg große Bedeutung haben, wurden für eine Differenzierung der Opiode in der vorliegenden Version der Leitlinie leider nicht berücksichtigt. Zu nennen sind hier in erster Linie Opioid-typische Nebenwirkungen wie Obstipation,

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

Übelkeit oder Erbrechen, aber auch der Bereich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (mit ihren verschiedenen Einzeldimensionen).

Antwort: Die primären Outcomes zur Beurteilung von Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit wurden von der Steuergruppe festgelegt. Eine wesentliche Dimension der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, nämlich Beeinträchtigungserleben, war ein primäres Outcome der Wirksamkeit.

Für die patientenindividuelle Therapieauswahl sind Zielparameter wie Todesfall, SUE sicher relevant, aber keineswegs allumfassend. Es kann nicht im Sinne unserer Patienten sein, in Bezug auf Nebenwirkungen nur solche als relevant zu betrachten, die zum Therapieabbruch führen oder als schwerwiegend, also zur Hospitalisierung führend, einzustufen sind. Hier spiegeln die gewählten Outcomes nicht die typischen Herausforderungen des Behandlungsalltags in niedergelassenen, primärversorgenden Praxen wider.

Antwort: Wir stimmen den Kollegen zu, dass bei der Auswahl der Opioide mehrere potentielle – für einzelne Patienten möglicherweise individuell unterschiedlich bedeutsame – potentielle Nebenwirkungen berücksichtigt werden müssen. Diese Feststellung gilt nicht nur für gastrointestinale Nebenwirkungen, sondern auch für zentralnervöse Nebenwirkungen (z. B. Benommenheit, Depressivität) oder Juckreiz. Keine internationale Leitlinie (USA, Kanada, Frankreich) hat alle diese potentiellen Nebenwirkungen (meta-) analysiert und in einzelnen Empfehlungen berücksichtigt. Um die im Einzelfall unterschiedlichen (Neben-)wirkungen verschiedener Opioide zu berücksichtigen, haben wir in den Kommentaren zur opioidinduzierten Übelkeit und Obstipation ergänzt: „Nach der klinischen Erfahrung der Steuergruppe kann die individuelle Wirksamkeit bzw. Verträglichkeit von Opioiden unterschiedlich sein. „ Weiterhin haben wir die OIC als mögliche Indikation für eine Opioidrotation in das entsprechende Praxiswerkzeug aufgenommen.“

In diesem Zusammenhang ist kritisch zu erwähnen, dass für die Bewertung publizierter RCTs, die aus den verschiedenen Indikationsgebieten (Rückenschmerz:

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

Arthroseschmerz, diabetische PNP) in die Metanalysen eingegangen sind, als primärer Zielparameter zur analgetischen Wirksamkeit eine Schmerzreduktion um $\geq 50\%$ herangezogen wurde. Dieser ist derzeit nicht ganz im Einklang mit der unter Punkt 27 (Seite 70) genannten Definition, wonach ein Therapieresponse aus medizinischer Sicht eine mindestens 30% Schmerzreduktion und/oder Verbesserung der Funktionsfähigkeit im Alltag ist, genauso wie den unter Punkt 8 genannten, inhaltsgleichen Therapiezielen (Seite 58).

Antwort: In den Meta-analysen finden Sie auch die Daten für eine Schmerzreduktion um $\geq 30\%$.

Die in der LONTS 2015 noch ergänzend vorhandenen Informationen, welche zumindest einige Einzelaspekte von Opioid-Unterschieden anhand von Netzwerkanalysen (Riemsma et al., 2011; Mercier et al., 2014) beleuchten, fehlt in der aktuellen Version leider. Die Evidenzlage hat sich diesbezüglich nicht verändert, und die Aussagen der LONTS 2015 haben nach wie vor Ihre Gültigkeit, zumal sie entsprechend der wissenschaftlichen LONTS-Standards getroffen wurden.

In der Folgezeit nach der Veröffentlichung von LONTS 2015 wurden die gastro-intestinalen Vorteile des Tapentadols sowohl in klinischen Studien (Baron et al., 2016) als auch z.B. durch Cochrane-Analysen weiterhin bestätigt.

Insofern ist es im Patienteninteresse sinnvoll, die aktuelle Leitlinie um die Information aus der LONTS 2015 zu ergänzen.

Antwort: Wir haben in den Kommentaren der 2. Aktualisierung die Literatur der 1. Aktualisierung aus Platzgründen nicht aufgeführt.. Die zitierten Arbeiten von Baron sind nicht-randomisierte Vergleiche von Tapentadol mit Oxycodon/Naloxon bei CNTS. Sie erlauben keine Schlussfolgerung, dass Tapentadol im Vergleich zu anderen Opioiden als Oxycodon / Naloxon weniger gastrointestinale Nebenwirkungen hat.

Wir haben im Kommentar ergänzt: „Ein Cochrane Review fand eine bessere gastrointestinale Verträglichkeit von Tapentadol im Vergleich zu Oxycodon bei chronischen muskuloskelettalen Schmerzen (Santos et al, 2015). Ein Cochrane Review zu transdermalem Fentanyl bei Krebschmerzen zeigte eine Verringerung der OIC im Vergleich zu oralem retardiertem Morphin (Hadley et al., 2013). Eine

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

Opioidrotation ist bei den in den Cochrane Reviews untersuchten Vergleichen eine Option zur Therapie der OIC.

III. B. Durchführung einer Therapie mit opioidhaltigen Substanzen

36.Toleranzentwicklung

Assoziiertes Praxiswerkzeug: Opioidrotation

Kommentar:

Tapentadol verfügt über einen dualen Wirkmechanismus: μ -Opioid Rezeptor Agonismus und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung. Beide Mechanismen tragen zur Analgesie bei, und Tapentadol weist dabei eine geringere μ -Opioid-Rezeptor Aktivierung auf als konventionelle Opiode.

Der andersartige Wirkmechanismus im Vergleich zu anderen starken Opioiden ist bei einer Umstellung zu berücksichtigen und sollte in der Leitlinie Erwähnung finden.

Antwort: Im Praxiswerkzeug zur Opioidrotation wurde ergänzt: „Eine Opioidrotation von einem μ -Agonisten auf Tapentadol kann eine Entzugssymptomatik auslösen. Dies ist insbesondere bei höheren Dosierungen (≥ 90 mg Morphinäquivalent/d) der Fall. Bei einer Rotation auf Tapentadol sollte ein starkes Opioid in einem ersten Schritt soweit wie möglich in diesen Bereich reduziert und ggfs. ganz entzogen werden. Wenn in diesem Bereich umgestellt wird ist die sonst übliche Reduktion der Äquivalenzdosierung nicht sinnvoll.“



Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

Ulf Schutter
Facharzt für Allgemeinmedizin
Facharzt für Anaesthesiologie
Spezielle Schmerztherapie

Honorare oder Fahrtkostenerstattung für die Durchführung von Phase III-Studien, Beratung oder Vorträge in den letzten 3 Jahren von: Fa. Grünenthal GmbH, Fa. Mundipharma GmbH, Fa. Mundipharma international GmbH, Fa. RB Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH, Fa. Pfizer Deutschland GmbH, Fa. Baxter Deutschland GmbH, Fa. TEVA Deutschland GmbH, Fa. GAF mbH, Fa. Adlexis GmbH, Fa. Berlin Chemie GmbH, Fa. Targomed GmbH, Fa. Astra Zeneca GmbH, Fa. Parexel GmbH, Fa. OM Pharma SA, Fa. Primed GmbH, Fa. Kendle GmbH, Fa. CRM clinical trials GmbH, Fa. Kyowa Kirin, Fa. GlaxoSmithKline Deutschland GmbH, Fa. Sandoz/Hexal, Fa. Novartis

Marl, den 11.01.2020

Sehr geehrte Damen und Herren,

hiermit möchte ich die aktuelle Überarbeitung der **LONTS-Leitlinie für 2020** kommentieren. Die folgenden wohlwollenden Kritikpunkte sollten Anlass für eine kritische Überarbeitung des Entwurfes geben.

1. S. 51, In der Auflistung der Fachgebiete, fehlt der Arzt mit der Ausbildung spezielle Schmerztherapie! Zitat: *„Die psychische Störung als Ursache der chronischen Schmerzen kann häufig nur durch eine vertiefte Exploration (z. B. durch Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie, Facharzt für Psychosomatische Medizin, psychologischer Psychotherapeut) und/oder den Verlauf (z. B. Remission der Schmerzen nach psychiatrisch-*

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

psychotherapeutischer Behandlung einer depressiven Störung gestellt) werden.“ In erster Linie dürfte ein Schmerzmediziner aufgrund seiner Ausbildung und seiner klinischen Tätigkeit in der Lage sein, somatoforme Schmerzstörungen von anderen Entitäten abzugrenzen!

Antwort: Die Liste (z. B. Facharzt für Psychiatrie..) schließt den Schmerzmediziner nicht aus. Der Arzt mit der Zusatzbezeichnung „spezielle Schmerztherapie“ muss aber nur Kenntnisse in der Psychosomatischen Grundversorgung (80 h Kurs) nachweisen – im Gegensatz zu einer 5-jährigen Facharztausbildung für die Gebiete Psychosomatische Medizin und Psychotherapie bzw. Psychiatrie und Psychotherapie.

2. S. 57, Hier wird ein einziges Assessment-Werkzeug zur Schmerzdifferenzierung aufgeführt, weitere wissenschaftlich sehr gut evaluierte Assessment-Werkzeuge z.B. zur Differenzierung neuropathischer/nozizeptiver/noziplastischer Schmerzentitäten werden unterschlagen.

Antwort: Bei den genannten Fragebögen handelt es sich um Screeningfragebögen für psychische Störungen, nicht um Fragebögen zur Differenzierung neuropathischer/nozizeptiver/noziplastischer Schmerzen.

3. S. 58, Auch hier fehlt in der Auflistung der Facharzt mit der Ausbildung Spezielle Schmerztherapie, wogegen der Facharzt mit der Zusatzbezeichnung Psychotherapie und der Hausarzt mit einer Basisausbildung benannt wird!

Antwort: Wir haben im Kommentar „Arzt mit Zusatzbezeichnung „Spezielle Schmerztherapie ergänzt“.

4. Hier wird erstmalig die anzustrebende Schmerzreduktion von 30 %, welche sich im klinischen Alltag als erreichbar herauskristallisiert hat, erwähnt. In allen vorherigen Anführungen von Leitlinien und oder Studienergebnissen wird nur eine anzustrebende 50%-Reduktion der Schmerzen als Erfolg gewertet. Jeder klinisch tätige Schmerztherapeut wird bestätigen, dass eine Reduktion der

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

Schmerzen um 50% häufig weder mit nicht-medikamentösen noch mit medikamentösen Therapiemaßnahmen zu erreichen ist!

Antwort: Auch in den Meta-Analysen, die für die Leitlinie gerechnet wurden, findet sich das Ergebnismaß der 30% Schmerzreduktion als sekundäres Ergebnismaß. Diese Daten werden auf der Homepage der AWMF verfügbar sein.

5. S. 59, Hier wird zwar auf die Notwendigkeit der Aufklärung in Bezug auf die Hypophysen-Gonaden-Achse hingewiesen, auf die Unterschiede der Einwirkung auf diese Achse durch unterschiedliche Substanzen innerhalb der Gruppe der Opioidanalgetika wird aber in dem Leitlinienentwurf in keiner Form eingegangen!

Antwort: Ob die unterschiedliche μ - Affinität von Opioiden einen Einfluss auf die klinische Symptomatik des Hypogonadismus (z. B. Libidoverlust, Amenorrhoe) hat, ist nicht gesichert. Daher sind wir auf dieses Thema im Kommentar nicht eingegangen.

6. S. 64, Sind nur mir entsprechende Studien, die eine Überlegenheit von z. B. Tapentadol hinsichtlich seines Nebenwirkungsspektrums insbesondere auch der Obstipation ggü. älteren Substanzen bei gleichem Analgesieniveau aufzeigen, oder wurden diese Ergebnisse aus Versehen nicht in den Leitlinienentwurf aufgenommen? Weiterhin gibt es in der Datenbank der DGS hinsichtlich s. g. „Real-life-Daten“ erhebliche Unterschiede zwischen einzelnen Opioiden! Hier handelt es sich zwar nicht um RCT's, aber um sehr große Patientenzahlen aus realer klinischer Behandlung. Auf den vorhergehenden Seiten wurden häufig Erfahrungswerte einzelner Mitglieder der Leitlinienkommission zu bestimmten Indikationen als Grundlage für eine Empfehlung in Ermangelung kontrollierter Studien aufgenommen. Das Ignorieren der Daten aus der Datenbank der DGS, die durchaus öffentlich zugänglich ist, erscheint unverständlich und ist geeignet die Evidenz und damit die Akzeptanz der neuen LONTS-Leitlinie erheblich zu gefährden!

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

Antwort: Die Daten der Datenbank der Deutschen Gesellschaft für Schmerzmedizin sind nicht in PubMed gelisteten Zeitschriften aufgeführt. Diese Datenbank wurde für die Literatursuche der Leitlinie verwendet. Die Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin hat die Einladung, sich an der Aktualisierung von LONTS zu beteiligen, abgelehnt. Daher konnte auch die klinische Erfahrung dieser Kollegen nicht berücksichtigt werden.

In den Kommentaren zur opioidinduzierten Übelkeit und Obstipation wurde ergänzt: „ Nach der klinischen Erfahrung der Steuergruppe kann die emetische bzw. obstipationsinduzierende Wirkung von Opioiden unterschiedlich sein.“ „Ein Cochrane Review fand eine bessere gastrointestinale Verträglichkeit von Tapentadol im Vergleich zu Oxycodon bei chronischen muskuloskelettalen Schmerzen (Santos et al, 2015). Nach Ansicht der Leitliniengruppe ist die Datenlage nicht ausreichend, ein Opioid (mit oder ohne zusätzlichen Wirkmechanismus) als Opioid der Wahl bei einer opioidinduzierten Obstipation zu empfehlen.“

7. Es wird stattdessen eine Empfehlung einiger Kassenärztlicher Vereinigungen (namentlich genannt wird die KVWL) angeführt, was unter der Zugrundelegung wissenschaftlicher Evidenz mehr als unverständlich erscheint, da die KVWL in keiner Form eine wissenschaftliche Evidenz ihrer Empfehlung nachweisen kann. Vielmehr ist die Grundlage dieser Empfehlung möglicherweise rein merkantiler Natur. Zitat: „*Einige kassenärztliche Vereinigungen (z. B. Kassenärztliche Vereinigung Westfalen- Lippe, 2019) weisen in den Arzneimittelvereinbarungen 2019 darauf hin, dass entsprechend international anerkannter Empfehlungen orales retardiertes Morphin als Mittel der ersten Wahl bei schweren Schmerzen (WHO-Stufe III) gilt. Erst bei unzureichender analgetischer Wirkung oder intolerablen Nebenwirkungen sollte ein Wechsel auf ein anderes Präparat der Wirkstoffgruppe erwogen werden. Eine grundsätzliche Überlegenheit von Oxycodon und Hydromorphon im Vergleich zu Morphin – auch im Vergleich zu den bekannten Nebenwirkungen – ist bisher nicht durch randomisierte*

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

Untersuchungen belegt. Durch den Patentablauf des Originalpräparates ist es nun möglich, generische Oxycodon/Naloxon-Kombinationen zu verordnen. Die Originalpräparate Oxycodon/Naloxon und Tapentadol sollen weiterhin Mittel der Reserve sein (Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe, 2019). „Merkwürdig erscheint, dass offensichtlich durch den Patentablauf und eine damit verbundene Preisreduktion nach Auffassung der KVWL die Sinnhaftigkeit einer Kombination aus Oxycodon/Naloxon plötzlich doch gegeben ist! Möglicherweise treten ja die Vorteile in der Verträglichkeit und damit in der Therapieadhärenz von Tapentadol auch erst nach Ablauf des Patentes und der damit verbundenen Preisreduktion zu Tage. Auch die vorliegenden Studien zur besseren Therapieverträglichkeit und Häufigkeit von UAWs erreichen dann wahrscheinlich in den Augen der KVWL auch einen viel höheren Evidenzgrad. Ein derartiger Verlauf ist älteren Kollegen ja auch bei ACE-Hemmern in der Hypertonietherapie und deren Einordnung als Reservemittel (vor Patentablauf) und als Therapiestandard (nach Patentablauf) noch gut rememberlich! Ein Schelm, wer Böses dabei denkt! Meiner Meinung nach hat eine solche Einschätzung in einer medizinischen Leitlinie keinerlei Berechtigung. Ihre Aufnahme ist unwissenschaftlich und unethisch, weil interessenslastig und patientenfeindlich!

Antwort: Die Passage mit den Empfehlungen der KV wurden gestrichen.

8. S. 66/67 Zitat: „*Oxycodon, Fentanyl, Tapentadol und Tramadol sind Opioide mit einem Risiko für ein Serotonin-Syndrom, für die es Fallberichte gibt.*“
Einzelfallberichte bieten immer ein sehr großes Potential für Fehleinschätzungen. Eine sehr große Anzahl von Einzelfallberichten kann allerdings zu wissenschaftlicher Evidenz führen. Wenn hier von „Fallberichten“ berichtet wird, ist es erforderlich, die Anzahl und entsprechende Quellen zu nennen, oder ob diese Fallberichte dem „Hörensagen“ entsprechen, um den Geschmack einer Einflussnahme zu verhindern! Aus Deutschland sind mir nur bzgl. Fentanyl numerisch evidente Fallberichte zum Auftreten eines

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

serotonergen Syndroms bekannt.

Auf der gleichen Seite findet sich bzgl. Des Anticholinergen Syndroms folgende Aussage: Zitat: „Die Aussagekraft der Empfehlung ist durch das Fehlen ausreichender Daten zur Prävalenz der klinischen Relevanz der genannten Interaktionen und der Gefahr von „Hyperalertness“ eingeschränkt.“ Im Zusammenhang mit den vorausgehenden Aussagen zum Serotonergen Syndrom ist die unterschiedliche Bewertung hinsichtlich der Datenlage wissenschaftlich korrekt nur schwer einzuordnen!

Antwort: Neben denen im Kommentar genannten Literaturstellen finden sich weitere Literaturstellen im Praxiswerkzeug Arzneimittelinteraktionen.

9. S. 70, Hier wird auf erneut auf die minimal anzustrebende Schmerzreduktion von 30% hingewiesen. Bei der Indikationsbeurteilung diverser Schmerzentitäten und Grunderkrankungen des gesamten vorherigen Teiles vom vorliegenden Leitlinienentwurf wird immer nur von einer notwendigen 50%-Reduktion ausgegangen, bzw eine Einstellung mit Opioiden nicht, oder nur eingeschränkt empfohlen, weil im Vergleich zu Placebo eine 50%-Reduktion nur schwach- oder nicht signifikant erreicht wurde.

Antwort: Siehe Antwort zu 4

- 10.S. 71, Hier wird die Überprüfung auf eine Opioidtoleranz ab einer Höchstdosis empfohlen. Dieser Vorschlag ist zu unterstützen, allerdings fehlt der Hinweis auf eine möglicherweise aufgetretene Hyperalgesie. Beide Phänomene unterscheiden sich in der Entstehung, ihrer Erscheinungsweise und der therapeutischen Vorgehensweise. Diesem sollte in der Leitlinie Rechnung getragen werden.

Antwort: Auf die opioidinduzierte Hyperalgesie wird in Punkt 35 (Vorgehen bei Wirkungsabnahme) und im Praxiswerkzeug Opioidrotation eingegangen.

- 11.S. 74, Auch hinsichtlich der Empfehlung zur Behandlung der OIC mittels Laxantien versus PAMORA fehlen meiner Meinung Hinweise auf wesentliche

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

RCT's sowie den Daten aus der Real-Life-Datenbank der DGS, was wissenschaftlich unvertretbar erscheint. Insgesamt ist die Studienlage zur Wirksamkeit von Laxantien bei einer OIC sowohl bei Tumor- als auch bei Nicht-Tumorschmerzen so dünn, dass deren Wirksamkeit in der Langzeittherapie nicht als signifikant überlegen ggü. Placebo angesehen werden kann. Für PAMORA gibt es solche Untersuchungen zumindest. Eine Studie versus Laxantien ist damit ggf. sogar z. Zt. entbehrlich. Die Laxantientherapie wird bei der OIC z. Zt. eher aus Gewohnheit, denn aufgrund einer Evidenz in der Studienlage empfohlen, bzw. durchgeführt.

Antwort: Bitte nennen Sie die Literaturstellen „wesentlicher RCTs“. Zur „Real-Life-Datenbank der DGS“ siehe Antwort zu 6. Die OIC beim CNTS lässt sich nach der klinischen Erfahrung der Steuergruppe bei vielen Patienten auch langfristig gut mit konventionellen Laxantien behandeln.

12.S.75, Hier sollten die Untersuchungen von Wolfgang Koppert zur Hyperalgesie unter Opioiden nicht unterschlagen werden.

Antwort: Eine Leitlinie ist kein Lehrbuch, das alle Aspekte ausführlich behandelt.

13.S. 76 Hyperalgesie: Hier fehlt der Hinweis auf einen möglichen positiven Effekt durch eine Opioidrotation (siehe Wolfgang Koppert und auch Empfehlungen von Uwe Junker)

Antwort: Im Praxiswerkzeug Opioidrotation wird die opioidinduzierte Hyperalgesie als eine potentielle Indikation für eine Opioidrotation genannt.

14. Die Kategorisierung in Gruppe B bzw. in Gruppe C der Forta-Liste erscheint aufgrund des Nebenwirkungspotentials der aufgeführten Substanzen beim älteren Patienten (z.B. Niereninsuffizienz) und vorliegenden Studien mehr als inkohärent. Die Datenlage aufgrund der die Kategorisierung in der Neuauflage der Leitlinie vorgenommen wird, muss erläutert werden, um dem Verdacht einer unethischen Einflussnahme durch z. B. Interessen von Versicherungsträgern oder deren Vertretern bzw. pharmazeutischen

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

Unternehmen vorzubeugen, der lapidare Hinweis auf „Universitätsmedizin Mannheim 2018“ ist keinesfalls ausreichend. Die Forta-Liste ist als Expertenmeinung mit niedriger Aussagekraft zu werten. Insbesondere ist in der Expertengruppe kein einziger Vertreter mit einer Ausbildung im Bereich der Schmerzmedizin enthalten. Ein fachkundiger Spezialist wurde offensichtlich auch nicht konsultiert, bzw. eine solche Konsultation wurde nicht dokumentiert.

Antwort: In der Expertengruppe von FORTA war ein Schmerzmediziner, der auch Mitglied der Steuergruppe dieser Leitlinie ist, vertreten. Die Steuergruppe dieser Leitlinie teilt Ihre Bedenken bzgl. der Kategorisierung einzelner Analgetika Kategorisierung in Gruppe B bzw. in Gruppe C der Forta-Liste. Wir haben daher die FORTA Liste und die Referenz gestrichen.

15.S. 85/86 Zitat: „Eine fachpsychotherapeutische Mitbehandlung soll erwogen werden. Starke Empfehlung Starker Konsens“Es erscheint an dieser Stelle unverständlich, wieso an erster Stelle eine fachpsychotherapeutische Behandlung und nicht eine fachpsychiatrische Behandlung empfohlen wird. Immerhin gibt es psychische Komorbiditäten, die einer Psychotherapie kaum bzw. nicht zugänglich sind. Auch gibt es psychische Komorbiditäten, welche zwingend eine medikamentöse Therapie erfordern. Diese ist zumindest nichtärztlichen Psychotherapeuten z. Zt. gesetzlich nicht erlaubt.

Antwort: Eine fachpsychotherapeutische Behandlung schließt den Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie ein.

16.S. 95, Meines Wissens ist ein Psychiater oder Psychotherapeut ohne Zusatzausbildung ebenso wenig wie ein spezieller Schmerztherapeut ohne Zusatzausbildung prinzipiell auch ausgewiesener Suchttherapeut. Die Klassifizierung ist demnach nach meiner Einschätzung inkorrekt.

Antwort: Die Inhalte der Zusatzweiterbildung Suchtmedizin sind integraler Bestandteil der Weiterbildungen zum Facharzt für Kinder- und Jugendpsychiatrie und – psychotherapie sowie zum Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie.

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

Voraussetzung zum Erwerb der Zusatzbezeichnung "Suchtmedizinische Grundversorgung" ist die Facharztanerkennung in einem Gebiet der unmittelbaren Patientenversorgung.

15. Insgesamt wird in der vorliegenden Version der Neuauflage der LONTS-Leitlinien zu wenig bis überhaupt nicht auf das unterschiedliche Auftreten von UAW bei diversen Opioiden eingegangen. Viele Studien zeigen eine unterschiedliche Therapieadhärenz von Schmerzpatienten unter verschiedenen Opioiden auf. Alle Opioide sind in aequipotenter Dosierung zwar analgetisch gleichwertig, allerdings unterscheiden sie sich gravierend hinsichtlich ihrer Verträglichkeit! Letztere ist aber für die Therapieadhärenz entscheidend! Insbesondere die unterschiedliche gastrointestinale Verträglichkeit wird in der aktuellen Version der Leitlinienüberarbeitung nicht hinreichend beachtet, das führt zu einer unnötigen Angreifbarkeit der Leitlinie. Eine Leitlinie zur Langzeitbehandlung von Nicht-Tumorschmerzen mit Opioiden muss in viel stärkerem Ausmaß die Verträglichkeit und die Lebensqualität von Patienten unter einer solchen Therapie beachten. Eine derartig undifferenzierte Betrachtung von einzelnen Opioiden in einer Leitlinie zur Anwendung solcher Substanzen erscheint nicht hilfreich und wird einer solchen Leitlinie auch nicht gerecht.

Antwort: Die Verträglichkeit der Opioide wurde durch die Analyse der Abbruchraten wegen Nebenwirkungen erfasst. Nach der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe können gastrointestinale, aber auch andere (z. B. zentralnervöse) Nebenwirkungen sich beim selben Opioid von Patient zu Patient unterscheiden. Die verfügbare Datenlage erlaubt es nicht, ein Opioid als besonders verträglich hervorzuheben.

16. Wünschenswert erscheint auch eine Auseinandersetzung mit der Organtoxizität, der Metabolisierung und auch sonstiger Auswirkung einzelner Substanzen auf Organe wie Niere, Leber, Gonaden und das Herz-Kreislaufsystem. Die Problematik der Metabolisierung und Elimination von Morphin insbesondere bei einer Niereninsuffizienz wird an keiner Stelle (noch nicht einmal bei der Betrachtung älterer Patienten) des Leitlinienentwurfes betrachtet. Der Einfluss einer speziellen Galenik (Matrix versus Pellet-Galenik z.B. beim Oxycodon) mit monophasischer oder

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

biphasischer Freisetzung wird ebenfalls nicht ausreichend diskutiert. Ein Hinweis auf die Datenlage bzgl. Toleranzentwicklung und Abhängigkeitspotenzial unterschiedlicher Galenik findet nur in einem Nebensatz Erwähnung.

Antwort: Die Leitlinie enthält ein Praxiswerkzeug zu Opioiden bei Leber- und Niereninsuffizienz.

17. In dem Leitlinienentwurf fehlt die Beachtung von Studien mit geringen Patientenzahlen, Studien mit Beteiligung der Pharmaindustrie werden kritisch betrachtet, andererseits werden aber Einzelmeinungen der Mitglieder der Leitlinienkommission, also faktisch „Erfahrungsmedizin“ in die Leitlinien ebenso wie Erläuterungen und Meinungen von kassenärztlichen Vereinigungen sowie Expertenmeinungen integriert.

Antwort: Im Methodenreport ist ausgeführt, welche Evidenzstufen bei einzelnen Fragestellungen berücksichtigt wurden.

„Evidenzbasierte Medizin ist der gewissenhafte und vernünftige Gebrauch der gegenwärtig besten externen wissenschaftlichen Evidenz für Entscheidungen in der Versorgung individueller Patienten. Evidenzbasierte Medizin bedeutet die Integration individueller klinischer Expertise mit der bestmöglichen externen Evidenz aus systematischer Forschung“ (David Sackett). Diese Feststellung gilt auch für S3-Leitlinien.

18. Das Ignorieren von real-life-Daten kann zu verhängnisvollen Fehleinschätzungen bei Auswertung von RCTs führen! Ich empfehle dem Expertengremium unbedingt das Lesen folgender evidenzbasierter Studie: Fießl, H.S. MMW - Fortschritte der Medizin (2019) 161: 26. <https://doi.org/10.1007/s15006-019-0173-9>

Nach dieser Studie sind evidenzbasiert Fallschirme beim Sprung aus einem Flugzeug ohne jeden Nutzen! Es fällt sehr schwer, eine wissenschaftliche Kohärenz bei dem aktuellen Leitlinienentwurf zu entdecken.

Antwort: Die AWMF wird die wissenschaftliche Kohärenz dieser Leitlinie prüfen.



Deutsche Schmerzgesellschaft e.V.

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS



Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

Dr. Reinhard Sittl
Karl-Bröger Str. 5
91058 Erlangen
07.01.2020

Ich habe 2016 bis 2019 für die Konzepterstellung des von den Ärztekammern zertifizierte Fortbildungskonzept "Pain Compact" für Allgemeinärzte in Zusammenarbeit mit der Firma System Dialog und der Firma Grünenthal ein Honorar erhalten. Desweiteren habe ich in diesen Zeitraum 7 Vorträge gehalten (Thema: Interaktionen in der Schmerztherapie (3x) und Schmerz im Alter(1x), Sport ein Analgetikum(1x) Cannabinoide in der Schmerztherapie (1x)und Chemotherapie induzierte Neuropathie (1x) die von der Firma Grünenthal gesponsert wurden.

Liebe Kollegen!

Erneut eine sehr wertvolle und für die Praxis wichtige Leitlinie.

Anbei einige Anmerkungen aus meiner langjährigen "Opioidpraxis:

Rechtsschreibung wird sicher noch überarbeitet:

Aufgefallen ist mir bei "Die französische Leitlinien **eine n zuviel,** bei "Grundsätzlich bestand ein**e** starker Konsens für..." ebenfalls ein n zuviel. Das aber nur am Rande:

Antwort: Die Schreibfehler wurden korrigiert,

Kapitel B. Durchführung einer Therapie mit opioidhaltigen Substanzen

Ich stimme der Aussage "Eine Empfehlung hinsichtlich der Bevorzugung eines einzelnen opioidhaltigen Analgetikums kann nicht gegeben werden" voll zu, dass danach diese Aussage durch Empfehlungen der " Kassenärztliche

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

Vereinigung Westfalen-Lippe" widersprochen werden finde ich weniger gut bzw. für eine wissenschaftliche Leitlinie falsch.

Entweder liegt die KV falsch oder die Leitlinie.

Antwort: Der Satz mit der Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe wurde gestrichen.

34. Auswahl von Laxantien

Die Aussagen unter diesem Kapitel sind eindeutig Oxycodon-Naloxon lastig. Entweder es gibt verlässliche Daten oder nicht, dann müsste auch Tilidin/Naloxon und vor allem Tapentadol ebenfalls empfohlen werden, zu dem es hier ja Daten gibt.

Antwort:

a) Wir haben im Praxiswerkzeug wie folgt geändert: „(*) Bei Patienten mit vorbekannter OIC oder Risiko für eine OIC kann alternativ auch ein Opioidwechsel oder die Gabe der Kombination von Oxycodon/Naloxon statt Oxycodon erwogen werden. Zur Kombination Tilidin/Naloxon liegen keine Daten aus randomisierten kontrollierten Studien vor. „

b) Wir haben im Kommentar zu 33. (Behandlung der Obstipation) ergänzt: „Nach der klinischen Erfahrung der Steuergruppe kann die obstipationsfördernde Wirkung von Opioiden unterschiedlich sein. Mögliche Gründe für das unterschiedliche Ansprechen sind genetische, physiologische sowie pharmakinetische und – dynamische Faktoren. „

Opioidrotation:

Die Empfehlung einer 50-75% Dosisreduktion ist für klassische Opiode aus meiner Praxis etwas hoch. 30-50% erscheint mit klinisch sinnvoller.

Bei der Dosisreduktion um 50% bei Umstellung von reinen Mü Agonisten auf Tapentadol habe ich nur schlechte Erfahrungen ('Entzugssymptome) gemacht.

Erstens würde ich darauf hinweisen dass eine Umstellung von hohen Opioiddosen (>250mg auf Tapentadol nicht sinnvoll ist), erst müsste dass starke Opioid reduziert werden. Wenn umgestellt wird auf keinen Fall die Äquipotenz- Dosierung reduzieren.

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

Antwort: Wir haben im Praxiswerkzeug ergänzt: „Eine Opioidrotation von einem μ -Agonisten auf Tapentadol kann eine Entzugssymptomatik auslösen. Dies ist insbesondere bei höheren Dosierungen (≥ 90 mg Morphinäquivalent/d) der Fall. Bei einer Rotation auf Tapentadol sollte ein starkes Opioid in einem ersten Schritt soweit wie möglich in diesen Bereich reduziert und ggfs. ganz entzogen werden. Wenn in diesem Bereich umgestellt wird ist die sonst übliche Reduktion der Äquivalenzdosierung nicht sinnvoll.“

Übermäßigen Verwendung mit körperlichen/psychischen Folgen,

Sehr gut finde ich das ausführliche Besprechen dieses Themas.

Wenn ich an unsere multimodalen Einheiten in Bayern denke und deren Mitarbeiter ist die Empfehlung dort die Behandlung zu starten sicher nicht zu empfehlen. Es müsste auf alle Fälle der Hinweis angefügt werden "in einem **stationären** setting und nur für motivierte Patienten".

Antwort: Wir haben im Kommentar zu **55. Therapie des schädlichen / abhängigen Gebrauchs von aus medizinischer Indikation verordneten Opioiden**, ergänzt: „Eine Reduktion oder Absetzen des Opioids in stationären multimodalen schmerztherapeutischen Einrichtungen ist bei ausreichend motivierten Patienten möglich.“



Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

Dr. med. Dirk K. Wolter

Klinikum Itzehoe

Robert-Koch-Straße 2, 25524 Itzehoe

„Ich habe mit Prof. Kraus, dem Erstautor, korrespondiert. Er erklärt hier wörtlich: „Die Referenz Piontek et al., 2015 verweist lediglich auf den Survey und ist für die Schätzung sicher nicht zutreffend, die Referenz Kraus, zur Publikation eingereicht 2019 ebenfalls nicht.“

M. E. wäre es sinnvoll, sich hierüber mit Prof. Kraus noch einmal zu verständigen (Kraus@ift.de).

Antwort: In Rücksprache mit Prof. Kraus wurden die Referenzen geändert.

Von: Ludwig Kraus <Kraus@ift.de>

Gesendet: Freitag, 17. Januar 2020 08:15

An: Häuser Winfried <whaeuser@klinikum-saarbruecken.de>

Betreff: AW: Abhängigkeit von aus medizinischer Indikation verordneten Opioiden

Sehr geehrter Herr Häuser,

wie telefonisch besprochen anbei meine Erläuterungen:

„Der epidemiologische Suchtsurvey (ESA) aus dem Jahr 2015 schätzte die Prävalenz einer Gebrauchsstörung durch Opioidanalgetika nach DSM V auf 1% (~~Piontek et al., 2015; Kraus, zur Publikation eingereicht 2019~~Aydin, 2018; Atzendorf et al., 2019, S. 582).“

Ich bitte zu beachten, dass diese Schätzung auf einer direkten Anwendung der DSM-Kriterien beruht ohne Berücksichtigung, dass z.B. argumentiert wird, fortgesetzte Einnahme in ärztlicher Absprache unter angemessener Abwägung von Schaden und Nutzen erfülle nicht das Kriterium des ICD-10 für Abhängigkeit bzw. Missbrauch oder

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

das Auftreten eines Entzugssyndroms oder einer Toleranzentwicklung ohne Vorhandensein eines Zwangs oder Kontrollverlust sei nicht als Abhängigkeitserkrankung zu werten.

Unter Berücksichtigung der Argumente und (hilfsweisen) Einbeziehung von Craving (ICD-10 vorhanden und in DSM-5 neu aufgenommen) hat sich in einer Neuberechnung die Anzahl der Personen, die eine DSM-IV Abhängigkeit erfüllen, und damit die Schätzung nur geringfügig reduziert. Diese ursprüngliche Schätzung ergab eine Bevölkerungsprävalenz der Abhängigkeit von Opioidanalgetika (OA) nach DSM-IV von 0,48%. (dies soll lediglich dem Verständnis dienen und ist nicht zitierbar !! ein Publikation ist in Vorbereitung).

Diese Erklärung habe ich auch an Herrn Dr. Wolter geschickt.

Referenzen

Atzendorf J, Rauschert C, Seitz NN, Lochbühler K, Kraus L:

The use of alcohol, tobacco, illegal drugs and medicines—an estimate of consumption and substance-related disorders in Germany.

Dtsch Arztebl Int 2019; 116: 577–84. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0577

Aydin D: Konsumstörungen im Zusammenhang mit opioidhaltigen und nicht opioidhaltigen Schmerzmitteln – Prävalenz in der Bevölkerung und prädiktive Effekte (Bachelorarbeit). FernUniversität in Hagen 2018.

Mit freundlichen Grüßen,

Ludwig Kraus

Prof. Dr. phil. habil. Ludwig Kraus



Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

IFT Institut für Therapieforschung

Leiter / Director

Leopoldstraße 175, 80804 München, Germany / www.ift.de

phone +49 (0) 89 360804 30 / fax +49 (0) 89 360804 49 / e-mail kraus@ift.de

IFT Institut für Therapieforschung gemeinnützige Gesellschaft mbH

Psychosomatische Praxis Dr. Beate Gruner

Scherfgasse 1

99423 Weimar

tel. 03643 908672

fax 03643 908673

beate.gruner@t-online.de

Konsultationsfassung:

S. 52 chronische Pankreatitis

Kommentar:

„Es wurden keine neuen kontrollierten Studien zu Opioiden zur **Therapie chronischer Schmerzen bei der akuten Pankreatitis** gefunden.“

Antwort: Danke für Ihre Aufmerksamkeit. Wir haben „akute“ durch „chronische“ Pankreatitis ersetzt.

Thema:

Opioidinduzierte Hyperalgesie

Ist eingeordnet bei „*Vorgehen bei Wirkungsabnahme*“ (unter Differentialdiagnose) auf S. 76 steht: Opioidbedingte Hyperalgesie – **Empfehlung: Reduktion und Absetzen**

- Unter Praxiswerkzeug: „Opioidrotation“

Indikation: Opioidinduzierte Hyperalgesie

- a. Antwort: Die opioidinduzierte Hyperalgesie ist sowohl eine (seltene) Nebenwirkung der Opioidtherapie als auch eine Differentialdiagnose der Schmerzzunahme unter einer Opioidtherapie. Eine Reduktion bzw. ein Absetzen des Opioids wird auf S 76 nicht pauschal empfohlen, sondern: „Bei einer Toleranzentwicklung kann eine Dosiserhöhung, ein Opioidwechsel oder ein Opioidentzug durchgeführt werden“. Eine Opioidrotation ist nach Ansicht der Steuergruppe eine Option bei einer opioidinduzierten Hyperalgesie, eine andere Option ist der Opioidentzug Wir haben im Praxiswerkzeug „Opioidrotation“ bei der opioidinduzierten Hyperalgesie ergänzt:

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

„ Eine Opioidrotation bei opioidinduzierte Hyeralgesie sollte nur mit einer Dosisreduktion (25%- 50% der äquivalenten Dosis) durchgeführt werden.

Anhang 4: Kommentare der beteiligten Fachgesellschaften und Antworten der Steuergruppe

Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und –psychotherapie e.V.

Geschäftsstelle

Postfach 1366

51657 Wiehl

13.01.2020

Präambel 5. Neu 2019 Entwicklung der Langzeitverordnungen von opioidhaltigen Analgetika für Patienten mit nichttumorbedingten Schmerzen in Deutschland
Evidenzbasierte Feststellungen: a) Im Zeitraum von 2006 bis 2016 gab es einen Anstieg der Einzelverordnungen von Opioiden von 4,2% auf 4,9 % in der deutschen Gesamtbevölkerung. Seit 2016 haben die Gesamtverordnungen von opioidhaltigen Analgetika in der deutschen Gesamtbevölkerung nicht zugenommen. EL3b. Starker Konsens (100 %; 100%). b) Die Langzeitverordnungen (mindestens drei zusammenhängende Quartale) von opioidhaltigen Analgetika für Patienten mit nicht-tumorbedingten Schmerzen in Deutschland haben seit 2012 nicht zugenommen. EL2b. (100 %; 100%). Die Literaturzitate sind selektiv und damit tendenziös. So wird nicht erwähnt, dass die Langzeitverordnungen von Opioidanalgetika von 2006 bis 2011 kontinuierlich zugenommen haben, um nach einem geringfügigen Rückgang im Jahr 2012 wieder zuzunehmen und seit 2013 bis 2015 (neue Zahlen liegen nicht vor) auf einem Plateau über dem Niveau von 2011 verharren (Buth et al. 2019). Ferner muss berücksichtigt werden, dass Deutschland weltweit zu den Staaten mit dem höchsten Verbrauch an Opioidanalgetika gehört (Bosetti et al. 2019 sowie die folgenden Abb.). In die entsprechenden Daten, die vom Int. Narcotics Control Board und der OECD veröffentlicht werden, fließen auch Absatzzahlen der Pharmazeutischen Industrie ein. Damit wird auch der Krankenhausbereich erfasst, was angesichts der im internationalen Vergleich hohen Bettendichte in Deutschland

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

einerseits quantitativ von Bedeutung ist; andererseits spielt der stationäre Bereich als Auslöser bzw. Beginn des Missbrauchs und der Abhängigkeit von Opioidanalgetika eine zunehmend kritisch diskutierte Rolle (Neuman et al. 2019).

Antworten:

a) Die zeitliche Entwicklung der Opioidverordnungen in Deutschland ist differenziert dargestellt (inkl. „neuer“ Zahlen von 2016-2018) „Nach den Daten des „Norddeutsches Apothekenrechenzentrum“ (Erfassung der Verschreibungsdaten von 11 Millionen Krankenversicherten erfasst über 80% der Apotheken in Norddeutschland) stieg der Anteil der Langzeitverordnungen von Opioiden von 2006 bis 2009 von 19.2% auf 21.2% (Buth et al., 2017). Von 2009 bis 2015 kam es zu einem geringen kontinuierlichen Rückgang der verschriebenen Opioidtagesdosen (107 auf 102 DDD) (Buth 2019). Laut Arzneiverordnungsreport kam es von 2009 bis 2016 zu einem Anstieg der Gesamtverordnungen von Opioiden von 9%. Die Gesamtverordnungen haben in den Jahren 2016-2018 nicht mehr zugenommen (Böger et al., 2019).

b) Es ist zutreffend, dass Deutschland zu den Ländern mit dem höchsten Opioidverbrauch pro Kopf der Bevölkerung gehört. Die OECD Zahlen machen jedoch keine Differenzierung der Indikationen der Opioidverordnungen (CNTS, Palliativ, Akutschmerztherapie). Die OECD Zahlen zeigen aber auch eine niedrige Anzahl opioidbezogener Todesfälle in Deutschland im Vergleich zu anderen OECD-Ländern.

c) In der Tat wird die Rolle des stationären Bereichs für die US Opioidepidemie diskutiert. Aus Deutschland liegen jedoch keine Zahlen vor, wie viele der Langzeitopioidverordnungen im Krankenhaus begonnen haben. Dennoch wurde in LONTS aus diesem Grund im Praxisteil III die Empfehlung 57 zur „Prävention: Absetzen von Opioiden im Rahmen einer Akutschmerztherapie“ mit aufgenommen.

Präambel 7. Neu 2019 Prävalenz der missbräuchlichen / abhängigen Verwendung von aus medizinischer Indikation verschriebenen Opioiden Evidenzbasierte Feststellung: Die Prävalenzrate für einen möglichen Missbrauch / schädlicher Gebrauch / Abhängigkeitssyndrom von aus medizinischer Indikation verschriebenen

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

Opioiden liegt in Deutschland bei etwa 1 %, basierend auf selbstberichteten Daten (repräsentativer Sucht-Survey) und Krankenkassendaten von stationären Aufenthalten.

Die Angabe einer Prävalenzangabe von 1 % ist nicht haltbar, und eine entsprechende Aussage sollte in der Leitlinie nicht getroffen werden. Begründung: Wenn eine Prävalenzangabe zu irgendeiner Erkrankung gemacht wird, ohne dass die Bezugspopulation explizit genannt wird, so ist die Gesamtbevölkerung gemeint. Das würde in diesem Fall bedeuten, dass in Deutschland bei 1 % der Bevölkerung "ein möglicher Missbrauch / schädlicher Gebrauch / Abhängigkeitssyndrom von aus medizinischer Indikation verschriebenen Opioiden" vorliegt. Die Prävalenz der Opioidverordnungen liegt nach den jüngsten Daten von Buth et al. (2019) bei knapp 5 %, von diesen wiederum liegt bei knapp 30 % ein Langzeitgebrauch vor, d. h. bei ca. 1,5 % der Bevölkerung. Wenn aber bei 1 % der Bevölkerung "ein möglicher Missbrauch / schädlicher Gebrauch / Abhängigkeitssyndrom von aus medizinischer Indikation verschriebenen Opioiden" vorläge, wäre dies bei zwei Drittel der LONTS-Patienten der Fall, d. h. ca. 66 % der Patienten mit einer Opioid-Langzeittherapie wären betroffen. Es darf vermutet werden, dass dies von den Autoren nicht gemeint ist, zumal in der Literatur Prävalenzraten von maximal knapp über 50 % mitgeteilt werden, wobei die Metaanalysen eine sehr große Streubreite aufweisen. Außerdem wäre dann die Aussage, dass in Deutschland keine Opioid-Krise besteht, kaum haltbar. Wenn aber gemeint sein sollte, dass nur bei 1 % der LONTS-Patienten ein Problem mit Missbrauch oder Abhängigkeit vorläge, so ist dies vor dem Hintergrund der Literatur ein äußerst niedriger und sehr unwahrscheinlicher Wert, der vor allem überhaupt nicht durch irgendwelche Daten gedeckt ist. Es sollte an dieser Stelle auf die Angabe einer konkreten Prävalenzrate für Deutschland verzichtet werden, weil keine belastbaren Daten zu dieser Frage vorliegen. In der Leitlinie sollte keine Festlegung auf eine bestimmte Prävalenzrate erfolgen, sondern man sollte bescheiden konstatieren, dass man es eben nicht weiß. Es sei daran erinnert, dass die renommierte Schmerzmedizinerin Jane Ballantyne, Herausgeberin der Zeitschrift Pain, konstatierte: „Whatever we believe or accept, the true incidence of addiction in opioid-treated chronic pain patients is unknown.“ (Ballantyne 2007) Zum selben

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

Resultat kommen Wasan et al. (2006) in ihrer Übersichtsarbeit: „We do not know whether the risk is relatively high ($> 10\%$) or low ($< 0,1\%$)“.

Antworten:

a) Danke für den wichtigen Hinweis auf die Bezugspopulationen. Wir haben die Feststellung wie folgt geändert: „Die Prävalenz einer Gebrauchsstörung durch Opioidanalgetika nach Diagnostic and Statistical Manual for Psychiatric Diseases (DSM) 5 liegt - basierend auf selbstberichteten Daten aus der allgemeinen Bevölkerung – bei 1%. Die Prävalenzrate von Diagnosen von schädlichem Gebrauch / Abhängigkeitssyndrom von aus medizinischer Indikation verschriebenen Opioiden – basierend auf Krankenkassendaten von stationären Aufenthalten in Deutschland - liegt bei Patienten mit einer Langzeitbehandlung mit Opioiden zwischen 0.8- 1.8 %.“

b) Die Limitationen der deutschen Daten zur missbräuchlichen/ abhängigen Verwendung von aus medizinischer Indikation verschriebenen Opioiden wurden ausführlich dargestellt. Die deutschen Daten beruhen – wie die US- Daten auch – auf Telefoninterviews und Krankenkassendaten. Wir haben bzgl. der Methoden des Suchtsurveys folgende Limitation ergänzt: „Das Interview erfasst nicht, ob die Schmerzmittel von einem Arzt der interviewten Person aus medizinischer Indikation verschrieben wurden oder ob die interviewte Person die Schmerzmittel illegal erworben hat.“

Es ist daher sinnvoller, die vorhandenen Daten – kritisch darzustellen – als Zitate aus den Jahren 2006 und 2007 anzuführen, als die Studien mit den oben genannten Methoden noch nicht durchgeführt worden waren.

Referenzen: Ballantyne JC (2007) Opioid analgesia: Perspectives on right use and utility. Pain Physician 10: 479-491 Bosetti C, Santucci C, Radrezza S, Erthal J, Berterame S, Corli O (2019) Trends in the consumption of opioids for the treatment of severe pain in Europe, 1990-2016. Eur J Pain. 23(4):697-707 Buth S, Holzbach R, Martens MS, Neumann-Runde E, Meiners O, Verthein U (2019) Problematic medication with benzodiazepines, “Z-drugs”, and opioid analgesics - an analysis of national health insurance prescription data from 2006–2016. Dtsch Arztebl Int 116:

Leitlinienreport der 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS

607-14 Højsted J, Sjøgren P (2007) Addiction to opioids in chronic pain patients: a literature review. Eur J Pain 11(5):490-518 Neuman MD, Bateman BT, Wunsch H (2019) Inappropriate opioid prescription after surgery. Lancet 393: 1547–57 Vowles KE, McEntee ML, Julnes PS, Frohe T, Ney JP, van der Goes DN (2015) Rates of opioid misuse, abuse, and addiction in chronic pain: a systematic review and data synthesis. Pain 156(4):569-76 Wasan AD, Correll DJ, Kissin I, O'Shea S, Jamison RN (2006) Iatrogenic addiction in patients treated for acute or subacute pain: a systematic review. J Opioid Manag 2(1):16-22

Versions-Nummer:	3.1
Erstveröffentlichung:	06/2009
Überarbeitung von:	04/2020
Nächste Überprüfung geplant:	03/2025

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online