

**Leitlinien der Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (DGSS)
 gemeinsam mit 14 wissenschaftlichen Fachgesellschaften und
 der Deutschen Schmerzhilfe (Patientenverband)**

AWMF-Leitlinien-Register Nr. 041/003 Entwicklungsstufe: 3

Zitierbare Quelle:



Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen (LONTS)

Inhalt:

1. [Einleitung](#)
2. [Datenbasierte klinische Empfehlung](#)
 - 2.1 Wirksamkeit
3. [Textbasierte Empfehlung](#)
 - 3.1 Vorbedingungen
 - 3.2 Vorbereitung
 - 3.3 Langzeitanwendung
 - 3.4 Verlaufskontrolle und Dokumentation
 - 3.5 Langzeitfolgen
4. [Klinischer Algorithmus](#)
 - 4.1 Opioid Indikation
 - 4.2 Behandlungsvorbereitung
 - 4.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Überleitung zur Langzeitanwendung
 - 4.4 Langzeitbehandlung
5. [Schlüssel Fragen](#)
 - 5.1 Wirksamkeit von Analgetika
 - 5.2 Behandlungsvorbedingungen
 - 5.3 Anwendungsbereiche
 - 5.4 Patienteninformation
 - 5.5 Verschreibungspraxis und Verlaufskontrolle
 - 5.6 Nebenwirkungen
 - 5.7 Toleranz und Abhängigkeit
6. [Wirkungsparameter aus RCT's](#)
 - 6.1 Schmerzdifferenzen nach 3-13 Wochen (alle "Evidenz"stufen)
 - 6.2 Schmerzdifferenzen nach 3-13 Wochen ("Evidenz"stufe 1+/1++)
 - 6.3 Effektstärken nach 3-13 Wochen (alle "Evidenz"stufen)
 - 6.4 Effektstärken nach 3-13 Wochen ("Evidenz"stufe 1+/1++)
 - 6.5 Verum prä-post Schmerzdifferenzen (alle "Evidenz"stufen)
 - 6.6 Verum prä-post Schmerzdifferenzen ("Evidenz"stufe 1+/1++)
 - 6.7 Placebo prä-post Schmerzdifferenzen (alle "Evidenz"stufen)
 - 6.8 Placebo prä-post Schmerzdifferenzen ("Evidenz"stufe 1+/1++)
7. [Literatur](#)

1. Einleitung

Vorgänger dieser Leitlinie ist der "Konsens zur Langzeitanwendung von Opioiden bei Nicht-Tumor-Schmerzen" der Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes e. V. (DGSS) von 2002 (ZaeFQ, dt. Ärzteblatt). Aus der damaligen Studienlage wurde geschlossen, dass wegen unzureichender Publikationen noch keine wissenschaftlich gesicherten Aussagen zur längeren Brauchbarkeit von Opioiden bei chronischen, nicht tumorbedingten Schmerzen (im Weiteren: CNTS) abgeleitet werden können. Diese Situation hat sich inzwischen soweit verbessert, dass weniger auf die Schlüsse von Studienautoren, als auf die von ihnen mehr oder weniger aufschlussreich publizierten Daten Bezug genommen werden kann.

Nach einschlägigen Monographien zur Interpretation von Wirkungsmaßen mehrerer randomisierter, kontrollierter klinischer Studien (Randomized Controlled Trials, im Weiteren: RCTs) lässt sich deren praktische Bedeutung am ehesten im Vergleich beurteilen. Dazu wurden für diese Leitlinie zunächst RCTs zur Anwendung opioidhaltiger und nicht opioidhaltiger Analgetika bei Patienten mit nicht tumorbedingten Schmerzen systematisch recherchiert und ausgewertet sowie ergänzend ebenso RCTs zur Wirkung kognitiv-behavioraler Verfahren zur Behandlung von Patienten mit CNTS.

Die meisten RCTs zu diesen Schmerzbehandlungsverfahren untersuchen Anwendungszeiträume zwischen drei Wochen und drei Monaten. Noch kürzere Anwendungen erfassen bei den opioidhaltigen Analgetika lediglich die Titrationsphase mit sehr variablen Dosierungen. Für längere Zeiträume als drei Monate liegen keine RCTs vor, sondern Beobachtungsstudien ohne Kontrollgruppen. Für einen begrenzten Anwendungszeitraum zwischen drei Wochen und drei Monaten wird daher in dieser Leitlinie der Ausdruck "Langzeitanwendung" benutzt. Studien über längere Zeiträume ohne vorab bestimmte obere Begrenzung werden als "Daueranwendung" klassifiziert.

Drei Viertel der für diese Leitlinie in Frage kommenden RCTs wurden mit lückenhaften Ergebnisdarstellungen publiziert. Nach statistischen Arbeiten zum Vergleich hunderter Meta-analysen ergeben unpublizierte RCTs geringere Wirkungsmaße als publizierte (Lipsey & Wilson 1993). Schätzungen nicht publizierter Wirkungsparameter bei Analgetikastudien haben dies bestätigt. Weiter liegen von keinem RCT Wirksamkeitsdaten über die Gruppen von Studienabbrechern (durchschnittlich 25% bei nicht opioidhaltigen und 33% bei opioidhaltigen Analgetika) vor. Aus diesen Gründen sind die dieser Leitlinie zugrunde liegenden Wirkungsmaße aus RCTs vermutlich die bestenfalls erzielbaren Schätzungen der klinisch erreichten durchschnittlichen Schmerzlinderungen.

Aus Literaturrecherchen sind derzeit zwar nur schwache Wirkungsmaße mit durchschnittlich klinisch geringer Bedeutung für Langzeitanwendungen opioidhaltiger und anderer Analgetika bei Patienten mit CNTS belegbar. Dennoch handelt es sich bei den Analgetika um klinisch bedeutsame Mittel an der Schnittstelle zwischen subjektiver Schmerzempfindung und Biochemie, deren Variabilität trotz anders lautender Erwartungen wohl noch mehr vom Individuum als von der Biochemie bestimmt wird. Nur bei Übereinstimmung zwischen den von Arzt und Patienten vereinbarten Behandlungsregeln und dem tatsächlichen Verhalten des Patienten (Adhärenz) kann die beabsichtigte pharmakologische Wirkung eines Analgetikums entstehen. Da sich bei der Einnahme opioidhaltiger Analgetika ca. 44% der Patienten nicht adhärent verhalten, ca. 30% im Sinne einer Untermedikation und ca. 14% der Patienten mit CNTS das verordnete Präparat zu häufig einnehmen (Broekmans et al. 2008), entsteht ein Unsicherheitsfaktor. Dieser kann die Wirkungsmaße aus Langzeitanwendungen opioidhaltiger Analgetika ebenso beeinflussen wie es für Wechselwirkungen zwischen chemischer Zusammensetzung eines Analgetikums und individuellem Organismus, z. B. bei "Respondern", anzunehmen ist.

Diese Leitlinie soll dazu beitragen, "individuelle Patienten auf der Basis der besten zur Verfügung stehenden Daten zu versorgen" (ÄZQ 2008). Dazu gehören auch Daten über wiederholte Behandlungsmisserfolge, die sich statistisch in nicht signifikanten Ergebnissen ausdrücken. Da diese wissenschaftslogisch schwer zu interpretieren sind (Anwendungsfehler oder nicht erkannte Störvariablen könnten die Ursache sein), sind Aussagen darüber in dieser Leitlinie mit "ist bisher nicht gelungen..." formuliert.

Die Klinischen Empfehlungen dieser Leitlinie (siehe Kapitel 2, Abschnitt 2.1) beruhen auf publizierten Daten (Stichprobengrößen, Mittelwerte, Varianzen) aus RCTs mit akzeptabler methodischer Qualität. Sie beziehen sich auf sog. Schlüsselfragen (siehe Kapitel 5), die mit Hilfe der RCT Daten beantwortet wurden. Ergänzt wird die Leitlinie durch Empfehlungen für die praktische Anwendung (siehe Kapitel 3, Abschnitte 3.1-3.5.). Diese beruhen auf Textstellen aus publizierten, methodisch akzeptablen RCTs und Metaanalysen sowie aus international bekannten Konsensberichten und Leitlinien. Diese klinischen Hinweise komplettieren die Empfehlungen um Aussagen über wichtige Anwendungsfragen, sind aber nicht in gleicher Weise datenbasiert wie die klinischen Empfehlungen. Bei allen Empfehlungen und Hinweisen müssen spezielle Gegenindikationen und andere Anwendungsbeschränkungen berücksichtigt werden, auch wenn diese nicht extra aufgeführt sind. Die Daten aus RCTs sind in Kapitel 6 tabellarisch in Boxplots dargestellt. Kapitel 8 enthält das Literaturverzeichnis der analysierten Studien, Reviews und Metaanalysen, die den daten- und textbasierten Empfehlungen zugrunde liegen.

Teil 2 der Leitlinie enthält eine Beschreibung des methodischen Vorgehens.

Für die vorliegende Leitlinie wurden Ergebnisse aus RCTs getrennt nach dem WHO-Stufenschema für Analgetika analysiert. Für keine der WHO-Stufen fanden sich ausreichend RCTs mit guter methodischer Qualität, um die gesamte Wirkstoffbreite abbilden zu können. Die Empfehlungen beziehen sich ausschließlich auf die verwendeten Wirkstoffe der dieser Leitlinie zugrundeliegenden RCTs (bzgl. Methadon vgl. Chou et al. (2009) Opioid Treatment Guidelines. J. of Pain, Vol 10(2) pp 113 - 130):

- o für Stufe WHO-III auf Fentanyl, Morphin, Oxycodon, Hydromorphon.
- o für Stufe WHO-II auf Tramadol und Codein.
- o für Stufe WHO-I auf ASS, Diclofenac, Etenac, Etodolac, Ibuprofen, Indomethacin, Ketorolac, Meloxicam, Naproxen, Piroxicam, Tenoxicam, Tiaprofen, Celecoxib, Etoricoxib, Lumiracoxib, Rofecoxib, Valdecoxib, Paracetamol / Acetaminophen.

In der vorliegenden Leitlinie wird auch die Substanz Tramadol als "Opioid" klassifiziert, wengleich deren analgetische Wirkung nicht nur auf der Aktivierung von Opioidrezeptoren sondern zum Teil auf der Wiederaufnahmehemmung von Noradrenalin und Serotonin beruht (Dayer et al. Drugs 56 Suppl 2: 18-24, 1997).

2. Datenbasierte klinische Empfehlung

Die klinischen Empfehlungen A1 bis A13 sind konsentrierte Schlussfolgerungen aus den publizierten Daten von RCTs (vgl. 5. Wirkungsparameter aus RCTs). Diese können sich von den Abstract-Texten und Schlussfolgerungen der Studienautoren unterscheiden.

2.1 Wirksamkeit

A Wirksamkeit: Datenbasierte Empfehlungen aus RCTs und Metaanalysen zur Schmerzlinderung durch Langzeitanwendung opioidhaltiger Analgetika bei CNT* Schmerzen.

*chronische nicht tumorbedingte

A1 Bewirken opioidhaltige Analgetika in einer Langzeitanwendung (3 Wochen bis 3 Monate) Schmerzlinderungen? "Evidenz"grad 1+ (KQ 1, KQ 6)

Ja, jedoch gehen aus den Daten methodisch akzeptabler RCTs zur Anwendung von opioidhaltigen Analgetika mit einer Studiendauer von drei Wochen bis drei Monaten in der Regel nur klinisch schwache, wengleich teilweise statistisch signifikante Schmerzlinderungen hervor, die ausschließlich auf eine Anwendung von opioidhaltigen Analgetika zurückgeführt werden können.

Starke Empfehlung ↑↑

Ein Anwendungsversuch mit opioidhaltigen Analgetika von dreiwöchiger bis zu dreimonatiger Dauer ist bei Patienten mit CNTS wegen der geringen Einzelwirkung nur bei Inanspruchnahme zusätzlicher schmerzlindernder (z.B. kognitiv-behavioraler, konflikt- und problemlösender, physikalischer, soziotherapeutischer) Maßnahmen zu erwägen.

A2 Bewirken auch nicht opioidhaltige Analgetika Schmerzlinderungen in einer Langzeitanwendung (3 Wochen bis 3 Monate)? "Evidenz"grad 1+ (KQ 4, KQ 8)

Ja, jedoch gehen aus den Daten methodisch akzeptabler RCTs zur Anwendung von nicht opioidhaltigen Analgetika mit einer Studiendauer von drei Wochen bis drei Monaten in der Regel nur klinisch schwache, wenngleich teilweise statistisch signifikante Schmerzlinderungen hervor, die ausschließlich auf eine Anwendung von nicht opioidhaltigen Analgetika zurückgeführt werden können.

Starke Empfehlung ↑↑

Ein Anwendungsversuch mit **nicht opioidhaltigen** Analgetika von dreiwöchiger bis zu dreimonatiger Dauer ist bei Patienten mit CNTS wegen der geringen Einzelwirkung nur bei Inanspruchnahme zusätzlicher schmerzlindernder (z.B. kognitiv-behavioraler, konflikt- und problemlösender, physikalischer, soziotherapeutischer) Maßnahmen zu erwägen.

A3 Wirken bei Langzeitanwendung opioidhaltige Analgetika stärker schmerzlindernd als nicht opioidhaltige Analgetika? "Evidenz"grad 1+ (KQ 4)

Nein, opioidhaltige Analgetika sind in der Langzeitanwendung bei Patienten mit CNTS analgetisch nicht wirksamer als nicht opioidhaltige Analgetika. Der Nachweis eines Wirkungsvorteils zugunsten einer Substanzklasse ist bisher nicht gelungen.

Starke Empfehlung ↑↑

Die Umstellung von nicht opioidhaltigen auf opioidhaltige Analgetika ist nicht mit der Erwartung einer stärkeren Schmerzlinderung zu begründen, sondern sollte aufgrund anderer, weiter unten aufgeführter Kriterien erfolgen.

A4 Wirken WHO-Stufe II und WHO-Stufe III Analgetika oder Kombinationspräparate mit Opioidantagonisten und reinen Opioidagonisten unterschiedlich stark schmerzlindernd? "Evidenz"grad 1+

Nein, opioidhaltige Analgetika der WHO-Stufe III sowie Kombinationspräparate (Oxycodon/Naltrexon) sind in der Langzeitanwendung bei Patienten mit CNTS nicht wirksamer als WHO II Präparate. Der Nachweis eines Wirkungsvorteils zugunsten einer Substanzklasse ist bisher nicht gelungen.

Starke Empfehlung ↑↑

Die Umstellung von einem opioidhaltigen Analgetikum auf ein anderes ist nicht mit der Erwartung einer stärkeren Schmerzlinderung zu begründen, sondern sollte aufgrund anderer, weiter unten aufgeführter Kriterien erfolgen.

A5 Vergrößert sich die Schmerzlinderung bei einer Verlängerung der Anwendung von Analgetika über sechs Wochen hinaus? "Evidenz"grad 1+ (KQ 17)

Nein, aus RCT-Daten zur Anwendung von opioidhaltigen und nicht opioidhaltigen Analgetika mit Studiendauer von sieben Wochen bis drei Monaten ist eher eine geringere als größere Schmerzlinderung abzuleiten als aus Daten für einen Anwendungszeitraum von drei bis sechs Wochen. Bisher ist es trotz umfangreicher Versuche nicht gelungen, eine mit der Anwendungsdauer zunehmende Schmerzlinderung zu belegen.

Starke Empfehlung ↑↑

Bereits nach sechs Wochen Anwendungsdauer sollte geprüft werden, ob die durch konstante Dosierung eines opioidhaltigen Analgetikums erzeugte Schmerzlinderung ausreicht, die Fortführung dieser Behandlung zu begründen.

A6 Gibt es Belege für die analgetische Wirksamkeit von Opioiden bei einer Daueranwendung (länger als drei Monate bis mehrere Jahre)? "Evidenz"grad 3 (KQ 2)

Nein, nach umfangreichen systematischen Datenerhebungen an über 2400 Patienten mit CNTS in 10 unkontrollierten Studien ist es bisher nicht gelungen, die Wirksamkeit opioid-haltiger Analgetika bei Anwendungszeiträumen von länger als drei Monaten mittels publizierter Daten aufzuzeigen.

Empfehlung ↑

Erst nach einer erfolgreichen Langzeitanwendung (Erreichen individueller Therapieziele wie vorab festgelegte Schmerzlinderung und/oder Verbesserung der Funktionsfähigkeit im Alltag) sollte in besonders geprüften Einzelfällen eine Daueranwendung von Opioiden erwogen werden. Vorher sollten Veränderungen im Wirkungsprofil aller eingesetzten Maßnahmen und Anzeichen einer Abhängigkeitserkrankung geprüft werden. Die Nachteile von Dosissteigerungen und weiterer unerwünschter Arzneimittelwirkungen sollten gegenüber der Wirksamkeit von Opioiden und alternativer Behandlungsverfahren abgewogen werden.

A7 Bewirken Analgetika in Langzeitanwendung klinisch bedeutsame Schmerzlinderungen? "Evidenz"grad 1+ (KQ 4)

Nein, aus vielen RCTs über diesen Zeitraum zu nicht opioidhaltigen und opioidhaltigen Analgetika werden bei Patienten mit CNTS durchschnittliche Schmerzlinderungen von 8 bis 11 Einheiten auf einer 100er Schmerz-Skala berichtet, die ausschließlich auf die Langzeitanwendung eines Analgetikums zurückgeführt werden können. Nur unter Einbezug aller während der Langzeitanwendung möglicherweise zusätzlich analgetisch wirkenden Vorgänge (Placebo- und Selbstheilungseffekte, Zusatz- bzw. Selbstmedikation, nicht-medikamentöse Verfahren) wurde eine durchschnittliche Schmerzlinderung gegenüber Anwendungsbeginn zwischen 23 und 28 Einheiten auf einer 100er Schmerzskala beobachtet.

Starke Empfehlung ↑↑

Ein bis zu dreimonatiger Anwendungsversuch mit Analgetika sollte zusätzliche, ebenfalls schmerzlindernde Maßnahmen einbeziehen, damit die erreichte Schmerzlinderung klinisch bedeutsam werden kann.

A8 Muss bei Langzeitanwendungen von opioidhaltigen Analgetika wegen unbefriedigender Schmerzlinderung oder Nebenwirkungen mit einem vorzeitigen Behandlungsende gerechnet werden? "Evidenz"grad 1+ (KQ 35)

Ja, durchschnittlich jeder Dritte an einem RCT beteiligte Patient bricht die Langzeitanwendung opioidhaltiger Analgetika wegen Wirkungsmangel oder Nebenwirkungen ab (im Vergleich dazu bricht ungefähr jeder Vierte die Langzeitbehandlung mit nicht opioidhaltigen Analgetika ab).

Empfehlung ↑

Bei der Erwägung eines Anwendungsversuchs mit opioidhaltigen Analgetika sollte besonderes Gewicht auf die Nebenwirkungsprophylaxe und Aufrechterhaltung der Adhärenz gelegt werden.

A9 Ist die analgetische Wirksamkeit von Opioiden bei Langzeitanwendung für bestimmte CNT Schmerzarten besser belegt als für andere?

"Evidenz"grad 1+ (KQ 6)

Ja, eine Langzeitanwendung von Opioiden kann bei neuropathischen Schmerzen (Diabetische Neuropathie und Polyneuropathie) [4/5]*, Gelenkschmerzen (rheumatoide Arthritis, Arthrose) [7/8]* und bei Rückenschmerzen [4/4]* zur Schmerzlinderung beitragen. Für andere CNT Schmerzarten, z. B. Migräne, ist die analgetische Wirksamkeit von Opioiden durch methodisch unbedenkliche RCTs nicht belegt. *[Anzahl RCTs mit statistisch signifikanten Ergebnissen / Anzahl RCTs gesamt]

Empfehlung ↑

Eine Langzeitanwendung opioidhaltiger Analgetika kann unter bestimmten Bedingungen bei Patienten mit chronischen neuropathischen Schmerzen sowie bei Rücken- und auch bei Gelenkschmerzen erwogen werden.

A10 Unterscheiden sich opioidhaltige Analgetika der WHO-Stufen II und III hinsichtlich ihrer Nebenwirkungen?

"Evidenz"grad 1+ (KQ 38)

Ja, Analgetika der WHO-Stufen II* und III unterscheiden sich in der Häufigkeit des Auftretens einzelner unerwünschter Arzneimittelwirkungen. Übelkeit, Obstipation, Sedierung, Pruritus, Erbrechen und Müdigkeit werden bei WHO-III Opioiden insgesamt häufiger berichtet als bei WHO-II Opioiden, während Schwindel, Mundtrockenheit, verstärkte Transpiration und Diarrhoe bei den Opioiden der WHO-Stufen II und III gleich häufig auftreten. Unterschiede in den Abbruchquoten wegen unerwünschter Nebenwirkungen sind jedoch nicht zu verzeichnen. 21,9% der mit einem Analgetikum der WHO-Stufe II und 22% der mit einem Analgetikum der WHO-Stufe III behandelten Patienten beenden die Behandlung vorzeitig wegen unangenehmer Nebenwirkungen. Grundsätzlich sind die Nebenwirkungsspektren jedoch vergleichbar. *(RCTs liegen nur für Tramadol und Codein vor.)

Starke Empfehlung ↑↑

Bei der individuellen Therapieentscheidung für ein Präparat sollten neben dem Nebenwirkungsprofil auch die Erfolgsaussichten einer Nebenwirkungsprophylaxe berücksichtigt werden.

A11 Bewirkt die Langzeitanwendung opioidhaltiger Analgetika eine Verbesserung der Lebensqualität?

"Evidenz"grad 1+ (KQ 14)

Nein, der Beleg einer allgemeinen Verbesserung der Lebensqualität in Folge einer Langzeitanwendung von Opioiden ist durch methodisch unbedenkliche RCTs trotz einiger Versuche nicht gelungen.

Empfehlung ↑

Bei einer Langzeitanwendung von Opioiden sollten weitere therapeutische Maßnahmen zur Verbesserung der Lebensqualität in Betracht gezogen werden, da die analgetische Wirkung von opioidhaltigen Analgetika für sich nicht ausreicht, die Lebensqualität des Patienten insgesamt positiv zu beeinflussen.

A12 Können opioidhaltige Analgetika zur Verbesserung der körperlichen Funktionalität beitragen?

"Evidenz"grad 1+ (KQ 15)

Ja, eine Langzeitanwendung von Opioiden kann zur Verbesserung des körperlichen Funktionsniveaus bei Schmerzarten wie neuropathischen Schmerzen (Diabetische Neuropathie und Polyneuropathie) [4/4 RCT], Gelenkschmerzen (rheumatoide Arthritis, Arthrose) [5/8 RCT]* und bei Rückenschmerzen [2/2 RCT]* (8 von 14 Studien) beitragen.

*[Anzahl RCTs mit statistisch signifikanten Ergebnissen/ Anzahl RCTs gesamt]

Empfehlung ↑

Im Einzelfall sollten weitere Maßnahmen zur Verbesserung des körperlichen Funktionsniveaus in Betracht gezogen werden, um die durch opioidhaltige Analgetika erreichten Verbesserungen zu unterstützen.

A13 Können opioidhaltige Analgetika zur Verbesserung der Schlafqualität beitragen?

"Evidenz"grad 1+ (KQ 16)

Ja, bei CNT Schmerzen mit Schlafstörungen wird die Schlafqualität während einer Langzeitanwendung von Opioiden verbessert [5/7]*.

*[Anzahl RCTs mit statistisch signifikanten Ergebnissen / Anzahl RCTs gesamt]

Starke Empfehlung ↑↑

Bei einem Anwendungsversuch mit opioidhaltigen Analgetika sollte im Einzelfall geprüft werden, ob die Adhärenz primär auf einer verbesserten Schlafqualität oder auf einer klinisch bedeutsamen analgetischen Wirkung beruht.

3. Textbasierte Empfehlung

Die klinischen Empfehlung B1 bis F4 sind in gleicher Weise wie die Empfehlungen A1 bis A13 konsentiert, jedoch nicht ebenso durch publizierte Daten (Mittelwerte, Standardabweichungen, Stichprobengrößen) aus RCTs abgesichert. Es handelt sich dabei um Interpretationen von Studien-, Review- oder Leitlinienautoren zu ihren hoch komprimierten Ergebnisdarstellungen, die trotz guten untersuchungsmethodischen "Evidenz"bewertungen wegen fehlender statistischer Grundwerte nicht weiter metaanalytisch behandelt werden können. Durch die Aufnahme der Empfehlungen B1 bis F4 in diese Leitlinie soll eine möglichst praxisnahe und vollständige Beschreibung des Themenfeldes erfolgen (vgl. DELBI 2006, '9.').

3.1 Vorbedingungen

B Anwendungskriterien: Textbasierte Empfehlungen aus RCTs, systematischen Reviews, Leitlinien und Expertenabstimmungen zur Erwägung einer Langzeitanwendung opioidhaltiger Analgetika bei Patienten mit CNT Schmerzen.

B1 Langzeitanwendungen von Opioiden können bei Patienten mit CNT Schmerzen erwogen werden, wenn

Empfehlung ↑

- eine Langzeitanwendung nicht opioidhaltiger Analgetika aus patientenspezifischen medizinischen Gründen abzulehnen ist (KQ 37).
- Gegenanzeigen oder andere Anwendungsbeschränkungen fehlen (KQ 18, KQ 19).
- andere medikamentöse und nicht medikamentöse Therapiemaßnahmen versagt haben.
- die körperliche Funktionalität, trotz schmerzlindernder Wirkung nicht opioidhaltiger Analgetika, in einem den Patienten beeinträchtigenden Ausmaß abgenommen hat (KQ 14, KQ 15).
- für einen begrenzten Zeitraum geprüft werden soll, ob eine mono-medikamentös erzielte Kombination von Schmerzlinderung und Verbesserung der Schlafqualität auch positiven Einfluss auf das Funktionsniveau hat. (KQ16)

B2 Bei Vorliegen folgender Kriterien sollten Anwendungsversuche mit opioidhaltigen Analgetika bei Patienten mit CNT Schmerzen ausgeschlossen werden:

Offene Empfehlung ↔ (KQ 18, KQ 19)

- spezifische Gegenanzeigen, die für den Einzelfall zu überprüfen sind (z.B. Gegenanzeigen aufgrund des Alters bei bestimmten Schmerzsyndromen oder Krankheiten).
- Kinderwunsch, Schwangerschaft und Stillzeit.
- psychische Instabilität, schwere affektive Störung oder Suizidrisiko.
- Schwergradiges Schlafapnoe Syndrom.
- schädlicher Gebrauch, Abhängigkeitserkrankung oder Weitergabe von Medikamenten an unberechtigte Personen.
- Zweifel an verantwortungsvollem Gebrauch opioidhaltiger Analgetika (z. B. unkontrollierte Medikamenteneinnahmen).
- Eingeschränkte Überwachung des Medikaments (z.B. bei kognitiver Beeinträchtigung).
- fehlende Bereitschaft oder Unfähigkeit zur Einhaltung des Behandlungsplans.
- besondere psychosoziale Faktoren, wie Krankheitsgewinn oder laufendes schmerzbezogenes Rentenverfahren.

B3 Bei folgenden Schmerzarten sollten Anwendungsversuche mit opioidhaltigen Analgetika ausgeschlossen werden:

Empfehlung ↑ (KQ 22)

- bei allen primären Kopfschmerzen
- bei ausschließlich in Attacken auftretenden Schmerzen mit schmerzfreien Intervallen.
- bei funktionellen Störungen und somatoformen Störungsbildern (kardial, gastro-intestinal, urologisch, gynäkologisch).
- bei offensichtlicher Abhängigkeit der Schmerzempfindung von situationsabhängigen psychischen Befindlichkeiten.

B4 Langzeitanwendungen opioidhaltiger Analgetika können bei Patienten mit Begleiterkrankungen oder -störungen erwogen werden, nachdem

Offene Empfehlung ↔ (KQ 22)

- die Ursachen aller Begleiterkrankungen analysiert worden sind.
- der Zusammenhang zwischen Begleiterkrankung und Schmerzsyndrom geklärt ist.
- die Behandlung der chronischen Schmerzen als vorrangig eingestuft wurde.

B5 Ein Arzt mit der Zusatzbezeichnung "spezielle Schmerztherapie" oder fallbezogen ein Facharzt für Psychiatrie bzw. Psychosomatische Medizin und Psychotherapie oder ein psychologischer Psychotherapeut sollte vor bzw. bei Langzeitanwendungen opioidhaltiger Analgetika hinzugezogen werden, wenn der Patient

Offene Empfehlung ↔

- wesentlich mehr Opioide benötigt als für seine Symptomatik der Regelfall ist (z. B. als in einschlägigen RCTs verwendet wurden).
- nach sechs Wochen seine physische Funktionsfähigkeit nicht gesteigert hat.
- Fehlgebrauchs- oder Missbrauchsverhalten gezeigt hat oder zeigt.
- Verhalten oder Symptome einer Abhängigkeitserkrankung aufweist.

B6 Eine Beratung zunächst mit einem Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie oder Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, und einem psychologischen Psychotherapeuten sollte erfolgen, wenn Patienten mit CNTs auch Kriterien für psychische Störungen erfüllen, die

Offene Empfehlung ↑

- sich vor dem Auftreten chronischer Schmerzen entwickelt haben.
- in Folge chronischer Schmerzempfindungen oder -behandlungen entstanden sind.

3.2 Vorbereitung

C Vorbereitung: Textbasierte Empfehlungen aus RCTs, systematischen Reviews, Leitlinien und Expertenabstimmungen zu Maßnahmen, die vor Beginn einer Langzeitanwendung opioidhaltiger Analgetika bei Patienten mit CNT Schmerzen abgeschlossen sein sollten.

C1 Vor der Entscheidung für eine Langzeitanwendung opioidhaltiger Analgetika sind für den individuellen Patienten abzuwägen:

Starke Empfehlung ↑↑

- unerwünschte, bei längerer Anwendung mögliche organschädigende Arzneimittelwirkungen nicht opioidhaltiger Analgetika gegen
- mögliche bzw. zu erwartende unerwünschte Arzneimittelwirkungen der Opiode (KQ 37)
- die in obigen Empfehlungen beschriebenen Risiken, Gegenindikationen und Anwendungsbeschränkungen bei der Verschreibung opioidhaltiger Analgetika (vgl. A10) (KQ 18, KQ 19, KQ 38) gegenüber der zu erwartenden Schmerzlinderung und Funktionsverbesserung.

C2 Vor einer Langzeitanwendung opioidhaltiger Analgetika sollte eine sorgfältige Anamneseerhebung und Erstuntersuchung zu folgenden Punkten durchgeführt werden:

Offene Empfehlung ⇔ (KQ 21)

- bisherige Krankengeschichte und Operationen, Begleiterkrankungen, Allergien, psychischen Störungen inkl. Substanzmissbrauch oder -abhängigkeit.
- ausführliche Medikamentenanamnese (inkl. Wechsel- und Nebenwirkungen, Einnahmegewohnheiten).
- sorgfältige körperliche Untersuchungen einschließlich einer funktionellen Untersuchung des Bewegungsapparates; neurologische und ggf. neurophysiologische Untersuchungen.
- Überprüfung des aktuellen Funktionsniveaus.
- ggf. diagnostische Nervenblockaden; ggf. Urinuntersuchung und weitere Laboruntersuchungen zur Überprüfung der Einnahme von nicht angegebenen illegalen Substanzen, Alkohol und Medikamenten.
- ggf. spezielle Diagnostik bezüglich Erkrankungen und Zuständen, die Anwendungsbeschränkungen für opioidhaltige Analgetika darstellen können.
- Feststellung, dass eine CNT Schmerzart vorliegt, bei der eine Anwendung opioidhaltiger Analgetika erwogen werden kann (vgl. B3).
- Zusätzlich sollte vor einer Langzeitanwendung opioidhaltiger Analgetika die schriftliche Zustimmung des Patienten eingeholt werden.

C3 Vor einer Langzeitanwendung opioidhaltiger Analgetika ist eine spezielle Schmerzanamnese durchzuführen, zur Erfassung

Offene Empfehlung ⇔ (KQ 21)

- der Schmerzintensität auf einer numerischen oder visuellen Analogskala mit Angaben zu "momentaner Schmerz", "geringster sowie stärkster Schmerz während der letzten Woche" und "durchschnittlicher Schmerz während der letzten Woche(n)".
- von Schmerzart und möglichen Grundkrankheiten.
- von Schmerzort, -dauer, -variabilität und -charakter.
- sensorischer Symptome und Zeichen.
- von Ursachevermutungen des Patienten.
- der Einstellung auf die bisherige Schmerzmedikation (Schmerzintensität nach Anwendung, Dauer der Schmerzlinderung, alle Nebenwirkungen).
- der Manifestationen des Schmerzes im Verhalten und Ausdruck des Patienten.
- und Beurteilung des sozialen Umfelds: Familie, soz. Verstärker, Rentenantrag, Arbeitssituation etc.
- der Beanspruchung/Belastung durch den Schmerz.
- und Beurteilung schmerzbedingter Funktionseinschränkungen.
- aktueller und früherer medikamentöser und anderer Schmerzbehandlungen.
- von Erwartungen an die weitere Schmerztherapie.

C4 Aspekte der Beurteilung des Funktionsniveaus

Offene Empfehlung ⇔

Die Beurteilung des Funktionsniveaus des Patienten sollte folgende Aspekte beinhalten:

- Kognitive Funktionsfähigkeit (Aufmerksamkeit, Konzentration, Gedächtnis).
- Berufstätigkeit bzw. Arbeitsfähigkeit.
- Lebensfreude, soziale Kontaktpflege.
- Schlaf.
- Mobilität.
- sexuelle Funktionsfähigkeit.
- selbstachtames bzw. -versorgendes Verhalten.
- Hausarbeit, Hobbies, Aktivitäten.

C5 Die Langzeitanwendung opioidhaltiger Analgetika sollte unter mündlicher oder schriftlicher Aufklärung des Patienten (evtl. auch Familie, Pflegekraft o. ä.) zu - individuell anzupassenden - Themen erfolgen:

Offene Empfehlung ⇔ (KQ 24, KQ 30, KQ 41, KQ 42)

- Ziele und Erwartungen an die Therapie.
- Behandlungsalternativen und ergänzende Maßnahmen.
- Erfolgsabhängigkeit der Therapie vom individuellen Fall.
- Notwendigkeit regelmäßiger Neubewertung der Behandlung.
- Notwendigkeit von Urintests und Laboruntersuchungen.
- Notwendigkeit der aktiven Teilnahme an ergänzenden Behandlungsmaßnahmen.
- Risiken physischer Abhängigkeit und der Entwicklung einer Abhängigkeitserkrankung.
- Notwendigkeit, die Verordnung des opioidhaltigen Medikaments einem einzigen Arzt zu überlassen sowie die genauen Regelungen für eine ggf. erforderliche Vertretung.
- Instruktionen bzgl. der genauen Einnahme und Dosierung des Medikaments.
- Hinweise auf Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten.

- Information über unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die sowohl kurzfristig, als auch erst bei längerer Anwendung von Opioiden auftreten können: u.a. Obstipation, Übelkeit, Sedierung, Pruritus, Schwindel, Erbrechen, verringerte kognitive Leistungsfähigkeit, Müdigkeit, Mundtrockenheit, verstärkte Transpiration, Diarrhoe, Kopfschmerz, Einschränkung der emotionalen Schwingungsfähigkeit, Verlust des sexuellen Verlangens, Auswirkungen auf die Hypophysen-Gonaden Achse u.a.
- Prophylaktische Behandlung unerwünschter Arzneimittelwirkungen; z. B. Obstipation.
- Verbot des Konsums von Alkohol oder sedierender Medikamente ohne Absprache mit dem Arzt.
- Verantwortlichkeiten des Patienten: Einhaltung des Behandlungsplans, regelmäßige Rückmeldung an den behandelnden Arzt; z. B. durch ein Schmerztagebuch.
- Einschränkung der Fahrtauglichkeit und des Führens von Maschinen unter Medikamenteneinfluss; vor allem in der Anfangsphase, bei Neueinstellung oder Dosisänderung.
- Sichere Aufbewahrung der opioidhaltigen Medikamente.
- Hinweis auf die sichere Entsorgung der vom Patienten nicht eingenommenen Opioiden entsprechend der einschlägigen betäubungsmittelrechtlichen Vorschriften.
- Rechtliche Aspekte der Weitergabe opioidhaltiger Medikamente.
- Zweck und Inhalt eines möglicherweise erforderlichen Therapievertrags.
- Konsequenzen bei Non-Adhärenz.

3.3 Langzeitanwendung

D Durchführung: Textbasierte Empfehlungen aus RCTs, systematischen Reviews, Leitlinien und Expertenabstimmungen zur Durchführung der Langzeitanwendung opioidhaltiger Analgetika bei Patienten mit CNT Schmerzen.

D1 Bei der Auswahl von Präparaten zur Langzeitanwendung opioidhaltiger Analgetika sollten folgende Kriterien berücksichtigt werden:

Offene Empfehlung ⇔ (KQ 12, KQ 13, KQ 29)

- Opioiden mit retardierter Galenik oder langer Wirkungsdauer sind zu bevorzugen und entsprechend der pharmakologischen Wirkungszeit nach festem Zeitschema einzusetzen.
- Präparatwahl individuell nach Wirkung und unerwünschter Arzneimittelwirkung festlegen.
- Die am wenigsten invasive (orale) Applikationsform wählen.
- Bei Hinweisen auf möglichen Missbrauch Kombinationspräparate mit Opioidantagonisten erwägen.

D2 Vor Beginn der Langzeitanwendung opioidhaltiger Analgetika sind Wash-Out Phasen zu erwägen bei:

Empfehlung ↑ (KQ 20)

- akuten Vergiftungen oder chronischem Missbrauch von Alkohol, Schlafmitteln, Analgetika, Opioiden und Psychopharmaka sowie einer Therapie mit MAO-Hemmern innerhalb der letzten 14 Tage vor Behandlungsbeginn.
- Anwendung von Arzneimitteln, für die eine mögliche Wechselwirkung mit Opioiden besteht, falls im individuellen Fall ein Absetzen des jeweiligen Arzneimittels für eine effektive und sichere Opioidanwendung erforderlich und möglich ist.

D3 Während einer Langzeitanwendung opioidhaltiger Analgetika sollten begleitende nicht medikamentöse Therapiemaßnahmen erwogen werden:

Offene Empfehlung ⇔ (KQ 27)

Eine kombinierte Therapie opioidhaltiger Analgetika mit physikalischen Therapie und/oder psychotherapeutischen Maßnahmen und/oder medizinischer Trainingstherapie im Sinne eines multimodalen Behandlungskonzeptes wird als sinnvoll erachtet, um die medikamentös erzielte Schmerzlinderung zu unterstützen oder zu ersetzen. Die Einleitung unterstützender Maßnahmen sollte möglichst frühzeitig eingeplant werden.

Starke Empfehlung ↑ (KQ 23)

Kognitiv-behaviorale Verfahren sind bei der Langzeitbehandlung chronischer Schmerzen analgetisch wirksam und sollten zur Unterstützung der Opioidanwendung in Erwägung gezogen werden. Aus RCTs zu kognitiv-behavioralen Verfahren lässt sich eine im Vergleich zu Analgetika halbierte, aber zusätzliche (inkrementelle) und im Einzelfall auch nachhaltigere Schmerzlinderung belegen.

D4 Dosierung opioidhaltiger Analgetika während der Langzeitanwendung.

Offene Empfehlung ⇔ (KQ 10)

Die Dosierung sollte stets individuell gestaltet und angepasst werden, bis das beste Verhältnis zwischen

1. der Beeinträchtigung durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen,
2. verbesserter Funktionsfähigkeit und
3. einer für den Patienten akzeptablen Schmerzlinderung erreicht ist.

Da, wie aus RCTs berichtet wird, eine beträchtliche Quote (> 30%) an Therapieabbrüchern wg. Nebenwirkungen oder/und zu geringer Schmerzlinderung zu erwarten ist, sollte das Erreichen dieser drei Kriterien engmaschig geprüft werden.

D5 Zur Titration opioidhaltiger Analgetika zu Beginn der Langzeitanwendung.

Offene Empfehlung ⇔ (KQ 36)

- Die Behandlung sollte mit niedrigen Dosierungen begonnen und innerhalb von drei Wochen bis zur effektivsten Dosis bei für den Patienten tolerierbaren unerwünschten Arzneimittelwirkungen gesteigert werden.
- Das Aufdosierungsschema sollte die Halbwertszeit des Präparats berücksichtigen, um Toxizität durch Wirkstoffansammlung zu vermeiden und sicher zu stellen, dass der maximale Nutzen einer Dosiserhöhung erfasst werden kann.
- Wenn möglich, sollte nur ein einzelnes Medikament titriert werden und der Patient auf Anzeichen von Wechselwirkungen und/oder unvorhergesehener Wirkungen beobachtet werden.
- Nicht im Behandlungsplan vorgesehene Medikation sollte vorher, wenn erforderlich: graduell, abgesetzt werden.
- Eine Bedarfsmedikation zur Beherrschung von Durchbruchsschmerzen kann vorübergehend verabreicht werden.
- Vorbedingung für eine erfolgreiche Titration ist die Dokumentation von Zeitpunkt, Dosis, Ausmaß an Schmerzlinderung und Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen.

- Dem Ausbleiben einer subjektiv adäquaten Schmerzlinderung, die nach vorliegenden Studien unter Einbezug aller während der Langzeitanwendung möglicherweise zusätzlich analgetisch wirkenden Vorgänge bei unter 25 Einheiten Schmerzlinderung auf einer 100er Schmerz Skala angesetzt werden kann, sollte eine Prüfung auf Non-Responder und unterversorgte Patienten folgen, da prognostische Variable zur vorherigen Bestimmung von Non-Respondern auf opioidhaltige Analgetika bisher nicht empirisch belegt werden konnten.
- Wie bei der Kurzzeitanwendung von Analgetika (bis ca. 3 Wochen) sollte auch bei der Langzeitanwendung opioidhaltiger Analgetika überwiegend mit Non-Respondern gerechnet werden. Bei diesen sollten die Opiode schrittweise reduziert werden, um einen abrupten Therapieabbruch mit möglichen Entzugssymptomen zu vermeiden.
- Wird bereits während einer mehrwöchigen Titrationsphase keine zufrieden stellende Schmerzlinderung erreicht (Non-Responder), sollten andere Medikamente oder Maßnahmen zur Schmerzlinderung erwogen werden.

D6 Prophylaktische und begleitende Behandlung unerwünschter Nebenwirkungen.

Offene Empfehlung ⇔ (KQ 40)

Die medikamentöse Behandlung von Übelkeit und Erbrechen kann bereits zu Beginn der Opioidanwendung erfolgen. Nach etwa 2-4 Wochen kann die Begleitbehandlung dieser unerwünschten Arzneimittelwirkungen überprüft und gegebenenfalls abgesetzt werden. Die Behandlung von Obstipation sollte prophylaktisch begonnen werden und wird häufig während der gesamten Opioidanwendung erforderlich sein.

D7 Einnahme opioidhaltiger Analgetika während der Langzeitanwendung.

Offene Empfehlung ⇔ (KQ 11)

Patienten können einen beliebigen Tageszeitpunkt festlegen, der eine regelmäßige Einnahme der Medikamente unter möglichst konstanten Situationsbedingungen gewährleistet. Die pharmakologische Wirkungsdauer des verwendeten Opioids muss dabei berücksichtigt werden.

D8 Bedarfsmedikamente bei der Langzeitanwendung opioidhaltiger Analgetika.

Offene Empfehlung & ⇔ (KQ 31)

Im Einzelfall kann auch bei gut eingestellter Dosierung ein zusätzliches oral zu applizierendes Bedarfsmedikament, möglichst aber ein nicht schnell freisetzendes Opioid, hilfreich gegen aufgesetzte Schmerzattacken sein (die auch schon in der Vergangenheit wiederholt auftraten oder durch eine Verschlimmerung der Grundkrankheit erklärbar sind). Es sollte hinsichtlich Einzeldosis und Frequenz der Einnahme gut kontrolliert werden und gegebenenfalls sollte dies zu einer Anpassung der Basistherapie führen. Eine parenterale Bolusgabe ist im Allgemeinen nicht empfehlenswert.

D9 Ergänzende medikamentöse Behandlung zur zusätzlichen Schmerzlinderung.

Offene Empfehlung ⇔ (KQ 1)

Auch unter guter Einstellung auf Opiode sollte begleitend die zusätzliche Anwendung nicht opioidhaltiger Analgetika und anderer Medikamente erwogen werden. Wie aus Studiendaten und -texten zu Opioidanwendungen abzuleiten ist, führt die Behandlung mit Opioiden in Kombination mit Zusatz- oder Selbstmedikationen (NSAR u.a.) zu einer insgesamt klinisch bedeutsamen Schmerzlinderung. Bei der Langzeitbehandlung neuropathischer Schmerzen wird generell eine Kombinationstherapie aus opioidhaltigen mit anderen nicht analgetisch wirkenden Medikamenten oder nicht opioidhaltigen Analgetika empfohlen.

D10 Dosissteigerung während der Langzeitanwendung opioidhaltiger Analgetika.

Offene Empfehlung ⇔ (KQ 34)

Außerhalb der Titrationsphase sind während der ersten Anwendungsmonate von Opioiden keine nennenswerten Dosissteigerungen zu erwarten und sollten, falls sie dennoch verordnet werden, möglichst gering ausfallen. Vor einer deutlichen Dosissteigerung sollte eine erneute Abklärung auf psychische oder somatische Störungen (Grundkrankheit) erfolgen. Dabei sollte auch die Möglichkeit einer Toleranzentwicklung bedacht werden.

D11 Einleitung einer Opioid Reduktion und Einlegung von Opioid Pausen.

Offene Empfehlung ⇔ (KQ 25)

Es ist zu erwägen, nach drei bis sechs Monaten bzw. vor Einleitung einer Daueranwendung den Versuch einer Dosisreduktion und/oder einer Opioid Pause einzulegen, um Dosis und Indikation der Behandlung zu überprüfen, während andere Therapiemaßnahmen fortgesetzt werden. Auf diese Weise kann einer unnötig hohen Dosis vorgebeugt und das Risiko der Entwicklung einer Abhängigkeit eingeschätzt werden. Da grundsätzlich von der Entwicklung von Entzugssymptomen bei raschem bzw. abruptem Absetzen des opioidhaltigen Medikamentes auszugehen ist, muss die Dosis schrittweise (ca. 10%/Tag) über mehrere Tage reduziert werden.

D12 Beendigung einer Langzeitanwendung opioidhaltiger Analgetika.

Offene Empfehlung ⇔ (KQ 28)

- Bei Beendigung einer Anwendung opioidhaltiger Analgetika können Entzugssymptome auftreten.
- Der Entzug sollte im Rahmen einer multimodalen Schmerzbehandlung erfolgen.
- Vor dem Absetzen sollte die Evaluation von Behandlung, Komorbiditäten, psychischer Verfassung und anderer relevanter Faktoren abgeschlossen sein.
- Der Patient und seine Familie sollte vorher über die Vorgehensweise während der Ausleitung und häufig auftretende Entzugssymptome unterrichtet werden.
- Der Kontakt zum Patienten sollte bis zum Abschluss des Absetzens aufrechterhalten werden; eine zusätzliche psychotherapeutische Unterstützung kann im Einzelfall sinnvoll sein.
- Die Beendigung der Opioidtherapie sollte zur Reduktion der Entzugssymptomatik über eine schrittweise Verringerung der täglichen Dosis und durch stützende Maßnahmen (z.B. durch Gabe von Doxepin, Dipiperon) erfolgen. (Ein Patient benötigt ca. 80% bis 90% seiner Vortagsdosis, um Entzugssymptome zu vermeiden.)
- Je länger mit Opioiden behandelt wurde, desto langsamer sollte das Absetzen erfolgen.
- Es ist individuell zu entscheiden, ob ein Absetzen ambulant oder stationär erfolgen sollte.
- Nach mehrmonatiger Anwendung kann es notwendig sein, das Absetzen der opioidhaltigen Analgetika bzw. den Entzug Opioid

abhängiger Patienten in einem Akutkrankenhaus erfolgen zu lassen.

- Ist ein plötzlicher Entzug auf Grund von z.B. Allergien oder Unverträglichkeit erforderlich, sollte dies stationär in einem Akutkrankenhaus erfolgen.

D13 Übergang von der Langzeit- zur Daueranwendung opioidhaltiger Analgetika

Offene Empfehlung ⇔ (KQ 43)

Eine zeitlich unbegrenzte, durch Studiendaten noch nicht belegte Daueranwendung über drei bis sechs Monate hinaus sollte erst erwogen werden, nachdem durch graduelle oder komplette Auslassversuche das aktuelle Schmerzniveau geprüft worden ist und nach Wiederaufnahme der Anwendung eine erneute eindeutige Schmerzlinderung sowie eine Verbesserung der Lebensqualität und des Funktionsniveaus zu verzeichnen ist. Vor Überleitung einer Langzeitanwendung in eine Daueranwendung ist u. U. begleitend zu prüfen, ob andere Möglichkeiten zur Schmerzlinderung größere Erfolgsaussichten haben.

3.4 Verlaufskontrolle und Dokumentation

E Evaluation: Textbasierte Empfehlungen aus RCTs, systematischen Reviews, Leitlinien und Expertenabstimmungen zur Verlaufskontrolle und Dokumentation der Langzeitanwendung opioidhaltiger Analgetika bei Patienten mit CNT Schmerzen.

E1 Während der Langzeitanwendung opioidhaltiger Analgetika sollte eine regelmäßige Evaluation der Behandlungsergebnisse über folgende Bereiche durchgeführt werden:

Empfehlung ↑ (KQ 26, KQ 32, KQ 33)

- Erreichte Schmerzlinderung (z. B. Schmerztagebuch).
- Funktionsniveau und Lebensqualität; besonders engmaschig in der Einstellungsphase.
- Entwicklung einer Abhängigkeitserkrankung oder eines abweichenden substanzbezogenen Verhaltens.
- Unzulässige Weitergabe oder Beschaffung opioidhaltiger Analgetika.
- Umfassende Abschätzung der Schmerzlinderung, Verbesserung der Lebensqualität und des Funktionsniveaus und der daraus resultierenden behavioralen, emotionalen und kognitiven Veränderungen im Anschluss an die Einstellungsphase sowie jeweils nach etwa vier bis sechs Wochen einer auf drei Monate angesetzten Langzeitanwendung.
- Überprüfung der Wirksamkeit während einer länger als drei Monate andauernden Opioidanwendung ungefähr vierteljährlich.

E2 Die Dokumentation sollte folgende objektive Parameter umfassen:

Empfehlung ↑ (KQ 33)

- Namen des Medikaments, Stärke, Dosierung, Applikationsform und jede Abweichung vom Behandlungsplan unter Angabe des Grundes.
- Vitalparameter, unerwünschte Arzneimittelwirkungen, benötigte Bedarfsmedikation, ärztliche Untersuchungen.
- Regelmäßige Kontrollen zur Identifikation einer Entwicklung von Abhängigkeitssymptomen.

E3 Die Dokumentation sollte folgende Befindlichkeits- und Aktivitätsparameter enthalten:

Empfehlung ↑ (KQ 32)

- Adhärenz des Patienten.
- Schmerzstärke (Tagebuch; Hervorheben von Änderungen zum Ausgangsniveau).
- Zeitliche Stabilität der Schmerzlinderung.
- Zufriedenheit des Patienten mit der Schmerzlinderung.
- Lebensqualität.
- Soziale Kontaktpflege und Arbeitsfähigkeit.
- Emotionales Befinden (Depressivität und Ängstlichkeit).
- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen.
- Funktionsniveau; z. B. Haushalt, Hobbies.
- Sexuelle Funktionsfähigkeit.
- Schlaflqualität.

E4 Bei einer Langzeitanwendung opioidhaltiger Analgetika sollte die Fähigkeit des Patienten, sich an die gemeinsam getroffenen Therapievereinbarungen zu halten (Adhärenz), einer möglichst engmaschigen Kontrolle der folgenden Punkte unterliegen:

Offene Empfehlung ⇔

- Einschätzung der Bereitschaft des Patienten zu adhärentem Verhalten.
- Beachtung von Veränderungen der Aktivitäten der Patienten, der beruflichen Tätigkeit oder seiner sozialen Situation.
- Beachtung von Verhaltensweisen, die auf selbstauferlegte Unterdosierungen hinweisen können.
- Beachtung von Verhaltensweisen, die eine Entwicklung einer Abhängigkeitserkrankung anzeigen können.
- Beobachtung über längere Zeiträume (z. B. Schmerztagebuch), sowie zusätzliche Konsultationen und/oder die Anordnung von Urintests können notwendig werden, falls das Verhalten des Patienten nicht eindeutig zu klassifizieren ist.

E5 Bei einer Wirkungsabnahme während der Langzeitanwendung opioidhaltiger Analgetika sollte geprüft werden, ob

Offene Empfehlung ⇔

- eine Verschlechterung des Krankheitszustands vorliegt.
- eine Toleranzentwicklung nachweisbar ist.
- eine möglicherweise Opioid bedingte Hyperalgesie vorliegt.
- Fehlgebrauch, Missbrauch oder eine Abhängigkeitserkrankung auszuschließen sind.

Erst im Anschluss daran sollten evtl. geeignete Verfahren wie Dosisänderungen oder Präparatwechsel eingeleitet werden.

E6 Die Langzeitanwendung opioidhaltiger Analgetika sollte einer interdisziplinären Prüfung unterzogen oder abgebrochen werden, wenn:

Empfehlung ↑ (KQ 35, KQ 36, KQ 42, KQ 44)

1. sie keine Wirkung zeigt:
 - Unbefriedigende Schmerzlinderung trotz Titration bis zu nicht mehr tolerierbaren unerwünschten Arzneimittelwirkungen.
 - Ungenügende Schmerzlinderung trotz verschiedener nacheinander getesteter Opiode.
 - Beeinträchtigung der Lebensqualität, u. a. auch durch nicht behebbar unerwünschte Arzneimittelwirkungen.
 - Unerklärliche, wiederholte Verschlechterung des Schmerzerlebens.
 - Nicht anderweitig erklärbares Auftreten von multiplen Schmerzlokalisationen oder Verschlechterung des physischen, psychischen und sozialen Zustandes.
2. die zu Grunde liegende Schmerzursache nicht mehr vorliegt:
 - Schmerzursache wurde durch Operation behoben.
 - Schmerzursache wurde durch Physiotherapie oder andere Interventionen behoben.
3. der Patient auffälliges Verhalten zeigt:
 - (Selbst-)gefährdendes Verhalten; Konsum illegaler Drogen oder Alkohol; intentionale Überdosierung oder Suizidversuch; aggressive, bedrohliche oder streitlustige Verhaltensweisen.
 - Verteilung bzw. Verkauf von Opioiden an Dritte, Fälschung von Rezepten, Stehlen oder Borgen von Medikamenten. Dies sollte zu einer möglichst raschen Beendigung der Opioidanwendung führen.
4. das Verhalten auf Abhängigkeitserkrankung und Fehlgebrauch/Missbrauch hinweist:
 - Anzeichen, dass der Patient den Anforderungen von Arbeit, Familie und sozialem Umfeld zunehmend weniger gerecht werden kann.
 - Wiederholte nicht plausible Terminversäumnisse.
 - Zunehmend mangelnde Teilnahme an anderen Therapiemaßnahmen (z.B. Physiotherapie).
 - Widerstand gegenüber Veränderungen der Behandlungsweise (Dosierung, Präparat), obwohl negative physiologische und psychologische Effekte der Medikation erkennbar sind.
 - Aussagen über nicht intendierte psychische Auswirkungen (euphorisierend, sedierend u. ä.).
 - Nicht verordnete Verwendung des Medikaments, um andere Symptome zu behandeln.
 - Abweichungen von der Einnahmевorschrift; z.B. nicht verordnete Dosiserhöhungen.
 - Zunehmendes Verlangen nach kurz wirkenden Opioiden.
 - Mehrfaches Verlieren von Rezepten.
 - ‚Ausleihen‘ opioidhaltiger Analgetika bei Mitpatienten, Bekannten oder Familienmitgliedern.
 - Versuche bei anderen Ärzten, in Kliniken oder Notaufnahmen, Verschreibungen zu erhalten, ohne den behandelnden Arzt zu informieren.
 - Beschaffung oder Weitergabe opioidhaltiger Analgetika außerhalb des medizinischen Rahmens.
 - Vorratshaltung von Medikamenten während Phasen gering ausgeprägter Schmerzen.
 - Wunschäußerung nach Präparaten, bei denen die Möglichkeit einer nicht bestimmungsgemäßen Anwendung gegeben ist.
 - Bitten um Dosiserhöhungen oder vorzeitiges Aufstocken des Tablettenvorrats, obwohl eine adäquate Schmerzlinderung erreicht wurde.
 - Verwendung verschreibungspflichtiger Medikamente auf nicht vorgesehene Weise (z.B. Injizieren von oral zu verabreichenden Präparaten oder das Aufschneiden retardierter Präparate).
 - Aggressives Einfordern einer stärkeren Medikation.
 - Missbrauch von Alkohol oder illegaler Drogen.
 - Positiver Test des Urins auf nicht verordnete Opiode, Sedativa, Hypnotika oder illegale Suchtstoffe.
5. der Patient die Therapie zu beenden wünscht:
 - Wegen persönlicher Ziele, Einschränkung der Lebensführung, Arbeit oder einschränkenden Aspekten der Lebensqualität.

3.5 Langzeitfolgen

F Empfehlungen aus publizierten Texten (RCT, systematische Reviews, Leitlinien u. a.) und Expertenabstimmungen zu möglichen Langzeitfolgen der Anwendung opioidhaltiger Analgetika bei Patienten mit CNT Schmerzen.

F1 Die Entwicklung einer körperlichen Abhängigkeit bei der Langzeitanwendung von Opioiden...**Offene Empfehlung** ⇔

- sollte als Regelfall verstanden und damit bei jedem Patienten zunächst angenommen werden.
- muss bei der Beendigung einer Langzeitanwendung opioidhaltiger Analgetika zu einem medizinisch kontrollierten Entzug führen.

F2 Wenn bei einer Langzeitanwendung opioidhaltiger Analgetika die Entwicklung zunehmender Toleranz beobachtet wird, kann wie folgt vorgegangen werden:**Offene Empfehlung** ⇔ (KQ41)

- Erhöhung der Dosis: sollte nach abgeschlossener Titrationsphase nur sehr behutsam und kontrolliert erfolgen.
- Wechsel des Opioidpräparates mit niedrigerer Äquivalenzdosierung könnte in Betracht gezogen werden (Opioidwechsel), wenn keine moderate stabile Dosierung erreicht wird.
- Reduktion der Dosis bei Opioidwechsel: die Äquivalenzdosis des neuen Opioids sollte im Vergleich zum vorherigen Opioid um 30-50% reduziert werden.

F3 Zur Vorbeugung der Entwicklung von Abhängigkeitserkrankungen bei Langzeitanwendungen von Opioiden sollten folgende Punkte beachtet werden.**Offene Empfehlung** ⇔

- Eine Abhängigkeitserkrankung kann sich in einigen Fällen parallel zu oder in Folge einer Langzeitanwendung von Opioiden verstärken bzw. weiter entwickeln.
- Der Langzeitanwendung retardierter opioidhaltiger Analgetika bei chronischen nicht tumorbedingten Schmerzen konnte bisher keine ursächliche Funktion für die Neuentstehung von Abhängigkeitserkrankungen belegbar zugeschrieben werden. Daher sind die oben genannten Auswahlkriterien von prophylaktischer Bedeutung.
- Eine besondere Attraktivität der Opioidanwendung für abhängigkeitsgefährdete Personen ist jedoch nicht auszuschließen.
- Letzteres könnte vor allem Jugendliche und junge Erwachsene betreffen.
- Prophylaktische Suchtanamnesen und Labortests sollten erneut durchgeführt werden, sobald erste Anzeichen eines nicht adhärennten Gebrauchs von opioidhaltigen Analgetika vorliegen.

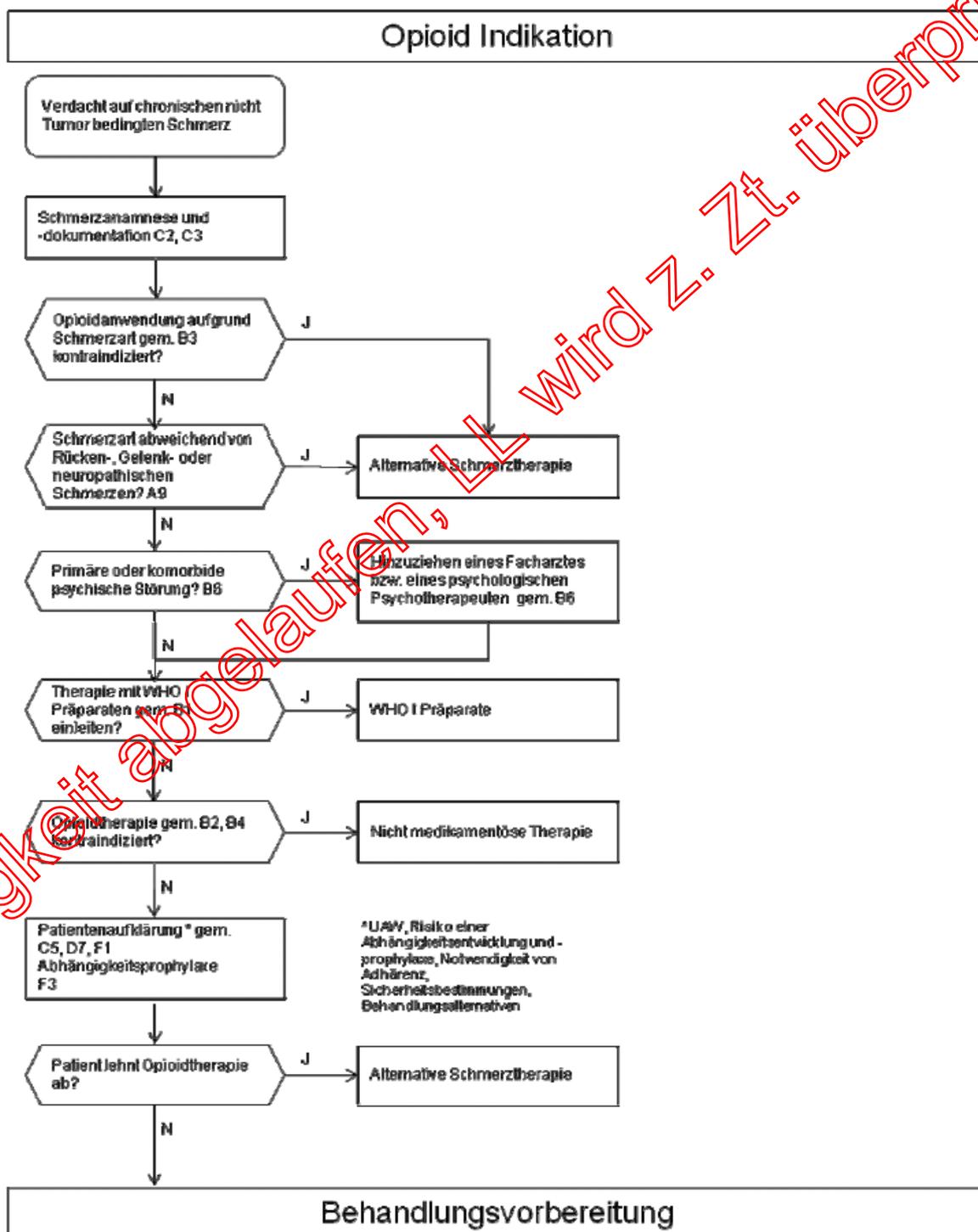
F4 Bei Fehlgebrauch oder Missbrauch opioidhaltiger Analgetika, vor allem im Wiederholungsfall, sind folgende Maßnahmen zu erwägen:

Offene Empfehlung ⇔

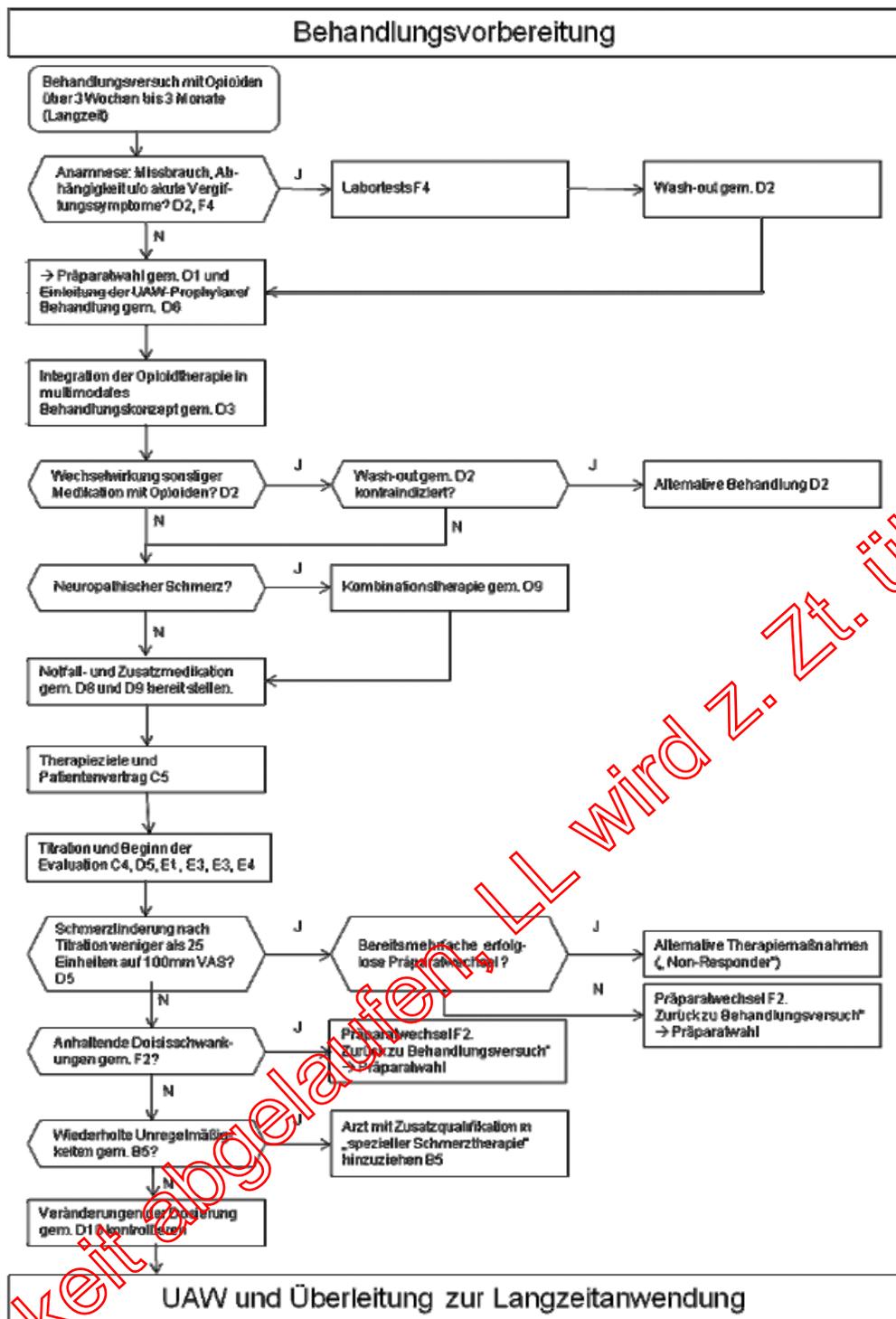
- Urin- oder, falls indiziert, Haartests als Bedingung für weitere Verschreibungen etablieren.
- Überweisung des Patienten an einen speziellen Schmerztherapeuten- und/oder Suchtspezialisten.
- Erörterung von die Adhärenz beeinträchtigenden Verhaltensweisen und der daraus folgenden Anpassungen des Behandlungsvertrages mit dem Patienten und Personen seines Umfelds.
- Kontaktaufnahme mit spezialisierter Stelle, falls psychische Störungen vermutet werden.
- Einnahme oder Applikation der Medikation unter Aufsicht einer Vertrauensperson.
- Zur Gewährleistung der Adhärenz weitere Unterstützung aus dem Umfeld des Patienten suchen.
- Beendigung der Langzeitanwendung durch qualifizierten Entzug.

4. Klinischer Algorithmus

4.1 Opioid Indikation

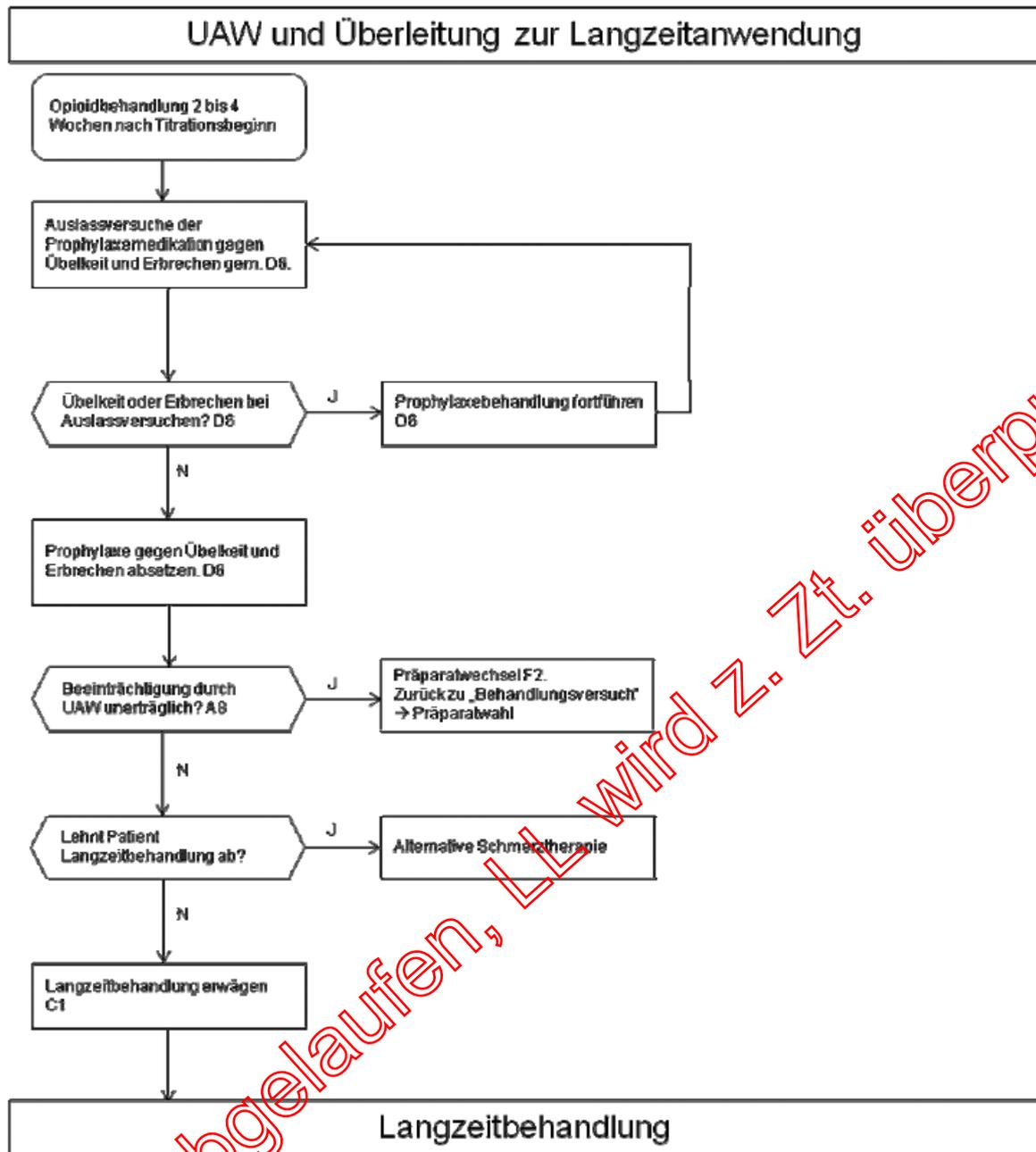


4.2 Behandlungsvorbereitung



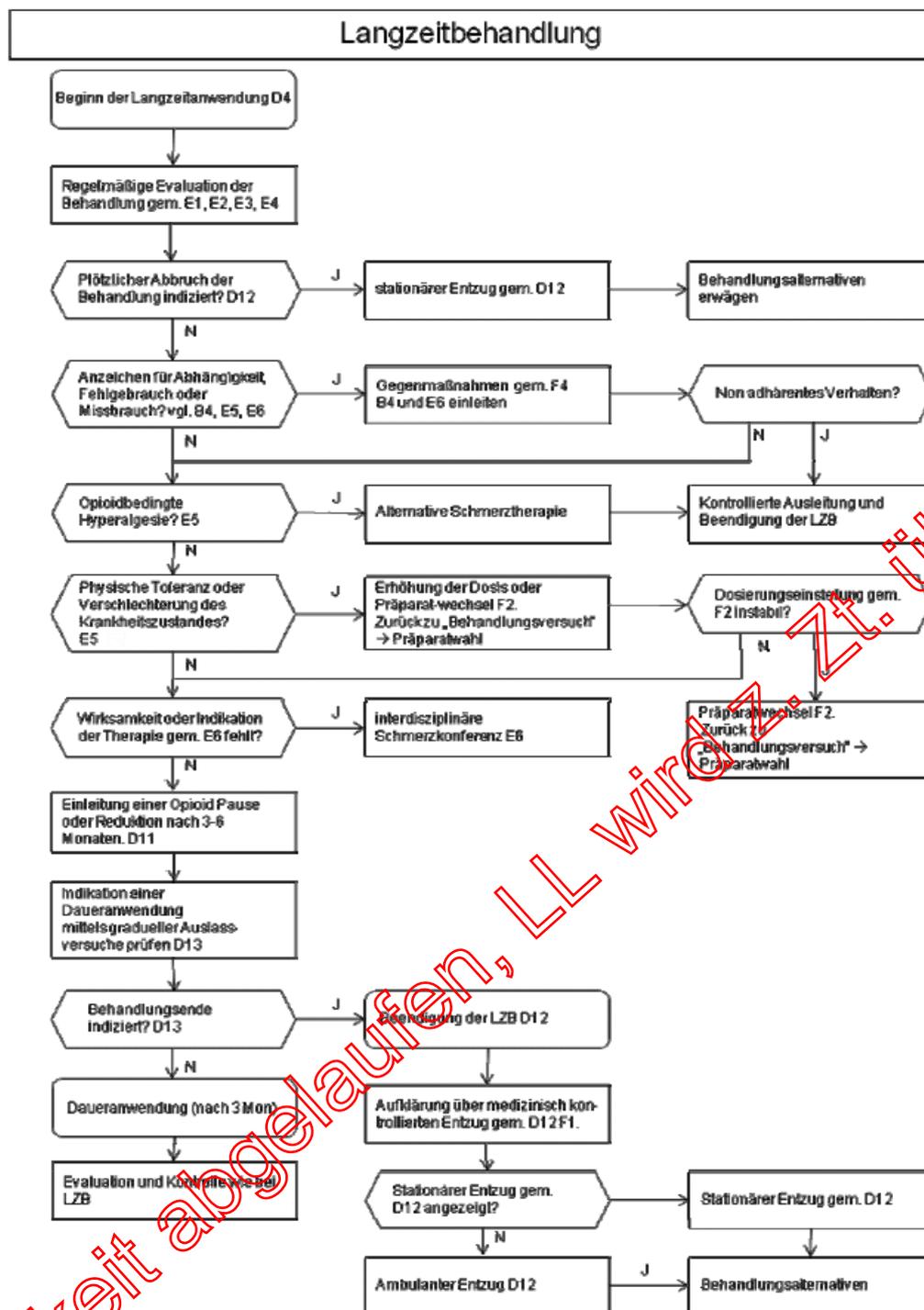
Gültigkeit abgelaufen! LL wird z. Zt. überprüft

4.3. Überwünschte Arzneimittelwirkungen und Überleitung zur Langzeitanwendung



4.4 Langzeitbehandlung

Gültigkeit abgelaufen, LL wird z. Zt. überprüft



5. Schlüsselfragen (Keyquestions)

Die folgenden Keyquestions beziehen sich auf eine Langzeitanwendung von Opioiden bei Patienten mit chronischen, nicht tumorbedingten Schmerzen (CNTS). Alle zur "Evidenz"basierung der Empfehlungen analysierten RCT-Studien haben mindestens ein gutes "Evidenz"niveau (1+) basierend auf den Checklisten des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).

5.1 Wirksamkeit von Analgetika

I. Keyquestion	1. Sind Opiode bei der Behandlung chronischer nicht tumorbedingter Schmerzen analgetisch wirksam ? (gegen Placebo)
II. "Evidenz" (1+)	Opiode zeigen analgetische Wirkung in der Langzeitanwendung bei chronischen nicht tumorbedingten Schmerzen. Generell kann bei einer langfristigen Behandlung mit Opioiden eine Reduktion von Standard-Schmerzintensitätsparametern (Visuelle Analogskala, Numerische Skala) nicht tumorbedingter Schmerzen erwartet werden. Die nicht eindeutige Studienlage kann als ein Hinweis dafür gewertet werden, dass einzelne Patienten nicht auf die Behandlung ansprechen. In 11 von 18 RCT-Studien (Babul 2004; Gana 2006; Hale 2007; Harati 1998; Langford 2006; Peloso 2000; Russell 2000; Schnitzer 2000; Sindrup 1999; Watson 2003; Webster 2006) zeigten sich nach der Opioidbehandlung statistisch signifikant niedrigere Schmerzwerte bzw. eine höhere Schmerzreduktion im Vergleich zur Placebobehandlung. Bei 2 Studien (Chindalore 2005; Gilron 2005) zeigten

	sich langfristig keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Schmerzbewertung zwischen Opioiden und Placebo. Bei 5 Studien zeigten sich unterschiedliche Ergebnisse zur Wirksamkeit des Opioids gegenüber Placebo, in Abhängigkeit vom verwendeten Messinstrument (Boureau 2003; Caldwell 2002; Fleischmann 2001) bzw. der untersuchten Dosis (Fishman 2007, Vorsanger 2008). Zusammenfassend ist zu sagen, dass die Ergebnisse zur Wirksamkeit opioidhaltiger Analgetika nicht vollkommen homogen sind, aber sowohl für die "schwachen" (Partialagonisten) als auch für die "starken" Opiode "Evidenzen" überwiegen, wonach die überlegene analgetische Wirkung der Opiode gegenüber Placebo statistisch nachgewiesen werden konnte.
(1+/1++)	Metaanalysen bestätigen Opioiden ebenfalls eine schmerzmindernde Wirkung im Vergleich zu Placebo. Avouac, Gossec & Dougados (2007) führten eine Metaanalyse über 13 RCT-Studien an Patienten mit Osteoarthritis (Dauer 1.4 - 72 Wochen) durch. Sie berichten eine standardisierte mittlere Differenz (SMD) von - 0.79 (Schmerzintensität). Deshpande et al. (2007) kommen in ihrer Metaanalyse über 3 RCT-Studien zur Wirksamkeit von Tramadol bei Rückenschmerzpatienten (Dauer 28 - 90 Tage) zu einem ähnlichen Ergebnis von 0.71 (Schmerzreduktion). Eisenberg, McNicol & Carr (2006) berichten eine gewichtete standardisierte Differenz (WMD) von - 12.77 (Schmerzintensität). Dabei wurden 7 RCT-Studien (Dauer 20 - 42 Tage) an Patienten mit neuropathischen Schmerzen berücksichtigt. Furlan et al. (2006) berichten eine SMD von -0.60 (Schmerzintensität). Sie berücksichtigten 28 RCT-Studien mit einer Dauer von 1 - 16 Wochen. Hollingshead, Dühmke & Cornblath (2006) berechnen aus 3 RCT-Studien zu Tramadol bei neuropathischen Schmerzen (Dauer 4 - 6 Wochen) eine NNT (50-prozentige Schmerzreduktion) von 3.8.
III. Empfehlung ↑↑ (A)	Bei chronischem nicht tumorbedingtem Schmerz kann ein Behandlungsversuch mit opioidhaltigen Analgetika empfohlen werden.
I. Keyquestion	2. Wirken Opiode bei einer zeitlich unbegrenzten Daueranwendung (nach mehr als drei Monaten) auf chronische Schmerzen weiterhin analgetisch und was sollte beachtet werden?
II. "Evidenz" (3)	Noble et al. (2008) konnten keine stabilen Effekte oral verabreichter Opiode bei einer Dauerbehandlung von chronischen nicht tumorbedingten Schmerzen nachweisen. Sie vermuten, dass dies auf eine hohe Varianz der Schmerzreduktion zurückzuführen ist, die wiederum auf unterschiedlich hohe Schmerzintensitäten vor Untersuchungsbeginn zurückführbar sein könnte.
(4)	Trescot et al. (2008) stellen in ihrer Leitlinie fest, dass die Beweislage für die Wirksamkeit von Opioiden bei einer Dauerbehandlung nicht einheitlich ist.
Datenbasiert	Nur zwei (Harati et al 2000, Mystakidou et al. 2003) der 9 (Altan et al. 2005, Caldwell et al. 2002, Fredheim et al. 2006, Harati et al. 2000, McIlwain und Ahdieh 2005, Milligan et al. 2001, Mystakidou et al. 2003, Roth et al. 2000, Zenz et al 1992,) von Noble et al. (2008) untersuchten Studien mit oraler oder transdermaler Applikationsform berichten die notwendigen Werte, um prä-post Vergleiche der analgetischen Wirkung zu berechnen. Nur eine dieser beiden Studien (Harati et al. 2000) gibt sowohl Mittelwerte, als auch Standardabweichungen vor und nach der Daueranwendungsphase an. Während der Daueranwendungsphase der 9 von Noble et al. (2008) analysierten Studien beenden 39,88% (961 von 2410) der Patienten die Behandlung vorzeitig.
III. Empfehlung ↔	Es kann keine allgemeingültige Empfehlung ausgesprochen werden. Die Behandlung ist mit dem Patienten abzustimmen und sollte individuell angepasst werden.
I. Keyquestion	3. Gibt es Unterschiede in der analgetischen Wirkung verschiedener Opioidpräparate?
II. "Evidenz"	Zur Beantwortung dieser Frage liegen keine methodisch unbedenklichen Studien vor.
Datenbasiert	Nach Extrapolation der Daten von Studien zur analgetischen Wirkung von Opioiden der WHO II Stufe (gegen Placebo) (Boureau 2003, Fleischmann 2001, Harati 1998, Peloso 2000, Russel 2000, Schnitzer 2000) bzw. der WHO III Stufe (gegen Placebo) (Chindalore 2005, Gilron 2005, Langford 2006, Watson 2003, Webster 2006) können vergleichbare Effekte festgestellt werden: Es ergeben sich Mittelwertsdifferenzen der Schmerzintensität (Treatment vs. Placebo) von -14,74 (WMD; 0-100mm VAS) [95%CI = -19,1; -10,38] und -0,6 (SMD) [95%CI = -0,88; -0,32] für Analgetika der WHO II Stufe, sowie -9,18 (WMD; 0-100mm VAS) [95%CI = -13,98; -4,38] und -0,35 (SMD) [95%CI = -0,52; -0,18] für Analgetika der WHO III Stufe. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwertsdifferenzen der Analgetika der WHOII Stufe und der Analgetika der WHOIII Stufe. Auch die gewichteten mittleren prä-post Differenzen sind vergleichbar. Für Opiode der WHO II Stufe ergibt sich eine mittlere Differenz von 27,88 (WMD) [95%CI = 21,27; 34,49]. Die mittlere Differenz der Opiode der WHO III Stufe beträgt 27,72 (WMD) [95%CI = 19,19; 36,25].
III. Empfehlung I (B)	Eine Empfehlung zur bevorzugten Anwendung von Analgetika einer der Wirkstoffklassen WHO II oder WHO III bei Patienten mit chronischen nicht tumorbedingten Schmerzsyndromen lässt sich nicht mit einer besseren analgetischen Wirkung begründen.
I. Keyquestion	4. Unterscheiden sich Opiode von nicht opioidhaltigen Analgetika in ihrer analgetischen Wirkung?
II. "Evidenz"	Eine RCT-Studie (Beaulieu 2008) verglich die analgetischen Wirkung von Tramadol und Diclofenac und fand keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Treatmentgruppen im Bezug auf die Schmerzwerte im Verlauf der Behandlung.
Datenbasiert	Nach Extrapolation der Daten von Studien zur analgetischen Wirkung von Opioiden der WHO II Stufe (gegen Placebo) (Boureau 2003, Fleischmann 2001, Harati 1998, Peloso 2000, Russel 2000, Schnitzer 2000), WHO III Stufe (gegen Placebo) (Chindalore 2005, Gilron 2005, Langford 2006, Watson 2003, Webster 2006) und nicht opioidhaltigen Analgetika (gegen Placebo) (Altman 2007, Bookman 2004, Case 2003, Gibofsky 2003, Schnitzer 2004) ergeben sich vergleichbare Effekte: Es ergeben sich Mittelwertsdifferenzen der Schmerzintensität (Treatment vs. Placebo) von -14,74 (WMD; 0-100mm VAS) [95%CI = -19,1; -10,38] und -0,6 (SMD) [95%CI = -0,88; -0,32] für Analgetika der WHO II Stufe, sowie -9,18 (WMD; 0-100mm VAS) [95%CI = -13,98; -4,38] und -0,35 (SMD) [95%CI = -0,52; -0,18] für Analgetika der WHO III Stufe. Nicht opioidhaltige Analgetika erzielen Mittelwert differenzen (Treatment vs. Placebo) von -7,88 (WMD) [95%CI = -9,81; -5,95] und -0,37 (SMD) [95%CI = -0,47; -0,26]. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied der analgetischen Wirkung zwischen opioidhaltigen und nicht opioidhaltigen Analgetika. Auch die gewichteten mittleren prä-post Differenzen sind vergleichbar. Es ergeben sich mittlere Differenzen von: 27,88 (WMD) [95%CI = 21,27; 34,49] für Opiode der WHO II Stufe, 27,72 (WMD) [95%CI = 19,19; 36,25] für

	Opioide der WHO III Stufe und 19,83 [95%CI = 15,96; 23,7] für nicht opioidhaltige Analgetika.
III. Empfehlung ↔	Eine Empfehlung zur bevorzugten Anwendung von Analgetika einer der Wirkstoffklassen WHO I, WHO II oder WHO III bei Patienten mit chronischen nicht tumorbedingten Schmerzsyndromen lässt sich nicht mit einer besseren analgetischen Wirkung begründen.
I. Keyquestion	5. Gibt es Unterschiede in der analgetischen Wirkung von Opioiden und Opioid-Agonist-Antagonist Präparatkombinationen oder Opioid- Mischpräparaten?
II. "Evidenz" (1+)	Ein Unterschied in der analgetischen Wirksamkeit zwischen Opioiden und Mischpräparaten aus einem Opioid und einem weiteren Wirkstoff lässt sich nicht mit Sicherheit feststellen. Opioide und Mischpräparate bzw. Opioid-Opioidantagonist Kombinationen scheinen in einer Langzeitanwendung bei NTS-Patienten in gleichem Maße wirksam zu sein. Zwei RCTs vergleichen Oxycodon mit Oxytrex (Oxycodon/Naltrexon). In einer der Studien zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Oxycodon und Oxytrex sowohl mit 0,002mg als auch mit 0,004mg Naltrexon (Webster 2006). In der zweiten Studie ergab sich für Oxytrex mit 0,002mg im Vergleich zu Oxycodon eine bessere Wirksamkeit hinsichtlich der Schmerzintensität und der Schmerzreduktion, die jedoch nicht für alle verwendeten Messinstrumente signifikant war, während sich Oxytrex mit 0,004mg Naltrexon und Oxycodon wiederum nicht unterschieden (Chindalore 2005). In einer RCT-Studie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Morphin und dem Mischpräparat Morphin/Dextrometorphan (Galer 2005; Vergleich der Veränderung der Schmerzwerte nach der Titration bis zum Ende der Studie, nicht zwischen Beginn und Ende). Eine weitere Studie verglich Morphin mit einer Morphin-Gabapentin-Kombination, wobei mit dem Mischpräparat eine signifikant geringere Schmerzintensität erzielt wurde (Gilron 2005; Crossover-Studie).
III. Empfehlung ↑↑ (A) Uneinheitliche Studienlage	Opioid- Mischpräparate können ebenso wie einzelne Opioidpräparate wirksam zur Behandlung von chronischen nicht tumorbedingten Schmerzen empfohlen werden. Es kann ein Behandlungsversuch mit einem Opioid-Mischpräparat unternommen werden, um die Wirksamkeit eines Einzelpräparats zu übertreffen.
I. Keyquestion	6. Gibt es für verschiedene Schmerzarten spezifische Unterschiede in der analgetischen Wirkung (gegen Placebo) von Opioiden?
II. "Evidenz" (1+)	In 5 der 8 RCT-Studien an Patienten mit Gelenkschmerzen zeigten sich nach der Opioidbehandlung statistisch signifikant niedrigere Schmerzwerte bzw. eine signifikant größere Schmerzreduktion im Vergleich zur Placebobehandlung (Babul 2004; Fleischmann 2001; Gana 2006; Langford 2006; Peloso 2000). In einer RCT-Studie waren die Unterschiede zwischen den Opioidgruppen und der Placebogruppe bei einem Messinstrument signifikant, bei einem anderen jedoch nicht (Caldwell 2002). In einer Studie war die analgetische Wirksamkeit abhängig von der Opioiddosis (Fishman 2007). Bei einer RCT-Studie zeigten sich keine Unterschiede zwischen Opioid und Placebo (Chindalore 2005). Avouac et al. (2007) berichten in ihrer Metaanalyse zur Wirksamkeit von Opioiden bei Osteoarthritis eine Effektstärke (SMD) von -0.79 gegenüber Placebo.
(1+)	In 3 von 5 RCT-Studien an Patienten mit <u>neuropathischen Schmerzen</u> wurden in den Opioidgruppen signifikant bessere Ergebnisse erzielt als in den Placebogruppen (Harati 1998; Sindrup 1999; Watson 2003). In einer RCT-Studie war das Ergebnis abhängig vom jeweiligen Messinstrument (Boureau 2003), so dass die Unterschiede zwischen Opioid und Placebo für die 100mm VAS signifikant wurden, für die 5pt VRS jedoch nicht. In einer RCT-Studie ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Opioid und Placebo (Gilron 2005). Eisenberg et al. (2006) kommen in ihrer Metaanalyse zu einer WMD von - 12.77, was für eine überlegende analgetische Wirksamkeit von Opioiden bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen spricht.
(1+/1++)	Bei Patienten mit <u>Rückenschmerzen</u> führte die Opioidbehandlung in drei RCT-Studien zu einer signifikanten Schmerzreduktion im Vergleich zu der Placebobehandlung (Hale 2007; Schnitzer 2000; Webster 2006). In einer weiteren Studie (Vasanger 2008) war die analgetische Wirkung abhängig von der Opioiddosis. Deshpande et al. (2007) berechnen in ihrer Metaanalyse eine SMD von - 0.71 und bestätigen ebenfalls die analgetische Wirkung von Opioiden bei Patienten mit Rückenschmerzen.
(1+)	In einer RCT-Studie an Patienten mit <u>Fibromyalgie</u> (Russell 2000) führte Tramadol zu einer signifikanten Schmerzreduktion im Vergleich zu Placebo. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine überlegene Wirkung der Behandlung mit Opioiden gegenüber Placebo bei Patienten mit Rückenschmerzen nachgewiesen werden konnte. Bei Gelenkschmerzen und neuropathischen Schmerzen ist die Studienlage weniger eindeutig, spricht jedoch für eine überlegende Wirkung der Opiode.
datenbasiert	Keine der vorliegenden Studien führt einen direkten Vergleich der analgetischen Wirkung von Opioiden zur Behandlung verschiedener Schmerzsyndrome durch. Opioide der WHO II Klasse sind bei der Behandlung von Gelenkschmerzen analgetisch wirksam (Fleischmann 2001; Peloso 2000) SMD = -0,55 [95%CI = -0,95; -0,16]; WMD = -13,68 [95%CI = -22,8; -4,57] (gegen Placebo). Für die Behandlung neuropathischer Schmerzen lässt sich keine Aussage treffen. Statistische Signifikanz zeigt sich nur für den WMD = -13,9 [95%CI = -26,43; -1,37] (gegen Placebo), aber nicht für den SMD -0,74 [95%CI = -1,64; 0,15] (gegen Placebo) (Boureau 2003; Harati 1998). Es gibt keine eindeutigen "Evidenzen" zur spezifischen analgetischen Wirkung von Opioiden der WHO III Klasse bei unterschiedlichen Schmerzarten. Die Effektstärken betragen für Gelenkschmerzen SMD = -0,21 [95%CI = -0,87; -0,11], WMD = -5,59 [95%CI = -11,54; 0,36] (gegen Placebo) (Chindalore 2005; Langford 2006) und für neuropathischen Schmerz SMD = -0,49 [95%CI = -0,87; -0,11], WMD = -15,46 [-33,61; 2,69] (gegen Placebo) (Gilron 2005; Watson 2003).
III. Empfehlung ↑↑ (A) Uneinheitliche Studienlage	Für Rückenschmerzen, neuropathischen Schmerz, Gelenkschmerzen und Fibromyalgie ist die analgetische Wirkung einer Behandlung mit Opioiden in kontrollierten Studien untersucht. Bei Patienten mit Rückenschmerzen ist die Wirksamkeit von Opioiden erwiesen, so dass bei Patienten mit dieser Schmerzart ein Behandlungsversuch empfohlen wird. Auch bei Patienten mit Gelenkschmerzen und neuropathischen Schmerzen sollte ein Behandlungsversuch unternommen werden.
I. Keyquestion	7. Gibt es für verschiedene Schmerzarten spezifische Unterschiede in der analgetischen Wirkung verschiedener Opioidpräparate?
II. "Evidenz"	Zur Beantwortung dieser Frage liegen keine methodisch unbedenklichen Studien vor.

datenbasiert	Keine der vorliegenden Studien führt einen direkten Vergleich zwischen Opioiden der WHO II Klasse und der WHO III Klasse durch. Es lässt sich kein Schmerzart spezifischer, statistisch bedeutsamer Unterschied zwischen Opioiden der WHO II und der WHO III Klassen bezüglich ihrer analgetischen Wirkung feststellen. Opioide der WHO II Klasse erreichen bei der Behandlung von Gelenkschmerzen Effektstärken von SMD = -0,55 [95%CI = -0,95; -0,16]; WMD = -13,68 [95%CI = -22,8; -4,57] (gegen Placebo) (Fleischmann 2001; Peloso 2000) und Opioide der WHO III Klasse SMD = -0,21 [95%CI = -0,87; -0,11], WMD = -5,59 [95%CI = -11,54; 0,36] (gegen Placebo) (Chindalore 2005; Langford 2006). Bei der Behandlung neuropathischen Schmerzes ergeben sich Effektstärken von SMD -0,74 [95%CI = -1,64; 0,15] (gegen Placebo) und WMD = -13,9 [95%CI = -26,43; -1,37] (gegen Placebo) (Boureau 2003; Harati 1998) für Opioide der WHO II Klasse, sowie SMD = -0,49 [95%CI = -0,87; -0,11], WMD = -15,46 [-33,61; 2,69] (gegen Placebo) (Gilron 2005; Watson 2003) für Opioide der WHO III Klasse.
III. Empfehlung ↔	Aufgrund fehlender "Evidenzen" kann keine Empfehlung darüber ausgesprochen werden, welchem Opioidpräparat aufgrund höherer analgetischer Wirkung der Vorzug bei der Behandlung spezifischer chronischer NTS gegeben werden sollte.
I. Keyquestion	8. Unterscheiden sich Opioide von Non-Opioid-Analgetika in ihrer analgetischen Wirkung bei verschiedenen Schmerzarten?
II. "Evidenz"	Zur Beantwortung dieser Frage liegen keine methodisch unbedenklichen Studien vor, die einen direkten Vergleich zwischen opioidhaltigen und nicht opioidhaltigen Analgetika durchführen.
datenbasiert	Vergleicht man die Ergebnisse von Studien zur analgetischen Wirkung von opioidhaltigen und nichtopioidhaltigen Analgetika bei der gleichen Schmerzart (zur Beantwortung dieser Frage liegen nur Studien zu Gelenkschmerzen vor), ergibt sich folgendes Ergebnis: es lassen sich keine analgetischen Wirkungsunterschiede zwischen opioidhaltigen und nicht opioidhaltigen Analgetika bei der Behandlung von Gelenkschmerzen belegen. Analgetika der WHO I Klasse erzielen Effektstärken von SMD = -0,36 [95%CI = -0,45; -0,27] und WMD = -7,95 [95%CI = -9,89; -6,00] (gegen Placebo) (Altman 2007; Bookman 2004; Case 2003; Gibofsky 2003; Schnitzer 2004), Opioide der WHO II Klasse SMD = -0,55 [95%CI = -0,95; -0,16]; WMD = -13,68 [95%CI = -22,8; -4,57] (gegen Placebo) (Fleischmann 2001; Peloso 2000) und Opioide der WHO III Klasse SMD = -0,21 [95%CI = -0,87; -0,11], WMD = -5,59 [95%CI = -11,54; 0,36] (gegen Placebo) (Chindalore 2005; Langford 2006).
III. Empfehlung ↔	Aufgrund fehlender "Evidenzen" kann keine Empfehlung darüber ausgesprochen werden, ob einem Opioidpräparat oder einem nicht opioidhaltigen Analgetikum aufgrund höherer analgetischer Wirkung der Vorzug bei der Behandlung spezifischer chronischer NTS gegeben werden sollte.
I. Keyquestion	9. Gibt es Schmerzart spezifische Unterschiede in der analgetischen Wirkung von Opioiden und Opioid-Agonist-Antagonist Präparatkombinationen oder Opioid- Mischpräparaten?
II. "Evidenz" (1+)	Bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Oxycodon und einer Oxycodon-Naltrexon Kombination in zwei verschiedenen Dosen (Webster 2006). Bei Patienten mit Gelenkschmerzen konnte in einer Studie keine sichere Überlegenheit der Opioid-Opioidantagonist Kombination gegenüber dem Opioid-Einzelpreparat nachgewiesen werden (Chindalore 2005, Oxycodon/Naltrexon). Bei neuropathischen Schmerzen zeigte das Mischpräparat in einer Studie eine vergleichbare Wirkung wie das Opioid (Galer 2005, Morphin/Dextromorphan), in einer anderen eine überlegene Wirksamkeit (Gilron 2005, Morphin/Gabapentin).
III. Empfehlung ↑↑ (A) wenige Studien	Über alle untersuchten Schmerzarten hinweg zeigt sich eine mindestens vergleichbare analgetische Wirkung des Mischpräparats bzw. der Opioid-Opioidantagonist Kombination gegenüber einem einzelnen Opioid. Daher kann im Einzelfall ein Behandlungsversuch mit einem Opioid-Mischpräparat oder einer Opioid-Opioidantagonist Kombination unternommen werden.
I. Keyquestion	10. Gibt es analgetische Wirkungsunterschiede von Analgetika, die auf eine bestimmte Dosierung der Medikation zurückführbar sind?
II. "Evidenz" (1+)	Eine höhere Dosis Levorphanol erzielt eine signifikant bessere analgetische Wirkung als eine niedrigere Dosierung (Rowbotham 2003). Wassinger (2008) verglich Tramadol in Dosen von 200 und 300mg. Die über 12 Wochen gemittelten Schmerzwerte unterschieden sich nicht signifikant voneinander. In einer weiteren RCT-Studie (Gana 2006) wurde Tramadol in Dosen von 100, 200, 300 und 400mg verabreicht, jedoch keine Unterschiedsberechnung durchgeführt. Folgende Baseline-Werte (mean ± SD) und Veränderungswerte (mean ± SD) nach 12-wöchiger Behandlung sind angegeben (WOMAC pain subscale 0-500): 100mg (n = 202): 308.2 ± 99.3; 107.2 ± 8.6 200mg (n = 201): 315.2 ± 94.4; 111.5 ± 8.7 300mg (n = 201): 296.6 ± 96.3; 103.9 ± 8.7 400mg (n = 202): 298.0 ± 93.7; 107.8 ± 8.7 Ein deskriptiver Vergleich der Veränderungswerte lässt darauf schließen, dass bei der Behandlung mit Tramadol keine analgetischen Wirksamkeitsunterschiede in Abhängigkeit von unterschiedlichen Dosen im Bereich zwischen 100 und 400mg bestehen. Auch Fishman (2007) untersuchte die analgetische Wirkung von Tramadol in Dosen von 100, 200 und 300mg, führte jedoch keine Unterschiedsberechnung durch. Die Werte (prozentuale Verbesserung vom Baselinewert) sprechen für eine vergleichbare analgetische Wirkung: 100mg (n = 99): 41.6 ± 50.2 200mg (n = 107): 42.8 ± 46.4 300mg (n = 104): 46.0 ± 39.9.
III. Empfehlung ↑↑ (A) wenige Studien	Es kann lediglich eine substanzspezifische Empfehlung erfolgen. Eine moderate bis hohe Dosis Levorphanol (8,9mg/Tag) ist aufgrund der besseren analgetischen Wirksamkeit einer niedrigen Dosierung (2,7mg/Tag) vorzuziehen, während Tramadol zunächst in einer geringen Dosis verabreicht werden sollte, da es keine "Evidenzen" für einen Wirkungsanstieg bei höheren Dosen von Tramadol gibt.
I. Keyquestion	11. Gibt es analgetische Wirkungsunterschiede von Analgetika, die auf einen bestimmten Zeitpunkt der Medikamentengabe zurückführbar sind?

II. "Evidenz" (1+)	In einer RCT-Studie (Caldwell, 2002) konnte kein Unterschied zwischen Morphin QAM (Einmaldosis morgens), QPM (Einmaldosis abends) und BID (Aufteilung der Dosis auf 1x morgens & 1x abends) nachgewiesen werden. Dies kann als Indiz dafür gewertet werden, dass die analgetische Wirkung von Morphin unabhängig vom Einnahmezeitpunkt ist.
III. Empfehlung ↑↑ (A) wenige Studien	Patienten sollen einen beliebigen Tageszeitpunkt festlegen, der eine regelmäßige Einnahme der Medikamente best möglich gewährleistet.
I. Keyquestion	12. Gibt es analgetische Wirkungsunterschiede von Analgetika, die auf verzögerte vs. sofortige Bioverfügbarkeit (Metabolisierung) zurückführbar sind?
II. "Evidenz" (1+)	Die vergleichende Analyse der Schmerzreduktion in Abhängigkeit zur Darreichungsform ergibt uneinheitliche Ergebnisse. Während eine Studie (Adler, 2002) keinen Unterschied zwischen andauerndem ("controlled release") und sofortig wirksamem ("immediate release") Tramadol zeigte, konnte in einer anderen Studie (Beaulieu 2007) ein signifikanter Unterschied zugunsten von Tramadol CR festgestellt werden (im Bezug auf die VAS Werte gemittelt über die letzten zwei Wochen der Behandlung).
III. Empfehlung ↑↑ (A) wenige Studien, uneinheitliche Studienlage	Da die Studienlage zur unterschiedlichen Wirksamkeit von Tramadol CR und IR bezüglich der Höhe der Schmerzreduktion uneinheitlich, müssen möglicherweise andere Argumente in Betracht gezogen werden, die zwischen einer Indikation Tramadol IR oder Tramadol CR differenzieren. (Siehe Abschnitte E und F)
I. Keyquestion	13. Gibt es analgetische Wirkungsunterschiede von Analgetika, die auf eine bestimmte Applikationsform (transdermal vs. oral) zurückführbar sind?
II. "Evidenz"	Zur Beantwortung dieser Frage liegen keine methodisch unbedenklichen Studien vor.
III. Empfehlung ↔	Aufgrund fehlender "Evidenzen" kann keine Empfehlung darüber ausgesprochen werden, ob einer bestimmten Applikationsform von Opioiden aufgrund höherer analgetischer Wirkung der Vorzug bei der Behandlung spezifischer chronischer NTS gegeben werden sollte.
I. Keyquestion	14. Können Opiode wirksam zur Verbesserung der Lebensqualität eingesetzt werden?
II. "Evidenz" (1+)	Die Ergebnisse der verschiedenen RCT-Studien bezüglich der Lebensqualität sind uneinheitlich, sprechen tendenziell jedoch dafür, dass Opiode nicht zur Verbesserung der Lebensqualität beitragen. Vier Studien zeigten eine statistisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität in der Opioid-Gruppe im Vergleich zu der Placebo-Gruppe (Gilron 2005, Gimbel 2004, Schnitzer 2000, Watson 2003). Bei sechs Studien ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Opioid- und der Placebo-Gruppe hinsichtlich der Verbesserung der Lebensqualität (Boureau 2003; Fleischmann 2001; Gana 2006; Harati 1998; Russell 2000; Webster 2006). Eine Studie zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität in der Placebo-Gruppe im Vergleich zur Opioid-Gruppe (Langford 2006).
III. Empfehlung ↑↑ (A) Uneinheitliche Studienlage ↔ (D)	Zur Verbesserung der Lebensqualität von Schmerzpatienten wird eine Behandlung mit Opioiden nicht empfohlen, da aufgrund uneinheitlicher Studienbefunde keine zuverlässige Wirksamkeit der Opiode bestätigt werden kann. Bei einer Behandlung chronischer nicht tumorbedingter Schmerzen mit Opioiden sollten jedoch auch die Parameter der Lebensqualität routinemäßig dokumentiert und Veränderungen mit dem Patienten besprochen werden. Die Verbesserung der Lebensqualität kann zur Stabilisierung der Adhärenz beitragen.
I. Keyquestion	15. Können Opiode wirksam zur Verbesserung des körperlichen Funktionsniveaus eingesetzt werden?
II. "Evidenz" (1+)	In acht von 14 Studien zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung des körperlichen Funktionsniveaus in der Opioid- im Vergleich zur Placebo-Gruppe (Babul 2004; Fishman 2007; Fleischmann 2001; Gana 2006; Harati 1998; Peloso 2000; Watson 2003; Webster 2006). Bei vier Studien zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Opioid- und Placebo-Gruppe (Caldwell 2002; Chindalore 2005; Gimbel 2004; Langford 2006). In einer Studie ergaben sich uneinheitliche Ergebnisse, je nach Unterskala des Messinstruments (Gilron 2005). In einer weiteren Studie (Vorsanger 2008) ergaben sich uneinheitliche Ergebnisse in Abhängigkeit von der Dosis, wobei Tramadol 300mg im Gegensatz zu Tramadol 200mg die körperliche Funktionalität im Vergleich zu Placebo signifikant verbesserte.
III. Empfehlung ↑↑ (A) Uneinheitliche Studienlage	Die Vergabe von Opioiden zur Verbesserung des körperlichen Funktionsniveaus ist zu empfehlen. Da die Studienlage jedoch nicht ganz eindeutig ist, sollten im Einzelfall weitere Maßnahmen zur Verbesserung des körperlichen Funktionsniveaus in Betracht gezogen werden.
I. Keyquestion	16. Können Opiode wirksam zur Verbesserung der Schlafqualität eingesetzt werden?
II. "Evidenz" (1+)	Die Vergabe von Opioiden beeinflusst die Schlafqualität positiv. Sieben von acht Studien zeigten eine statistisch signifikante Verbesserung der Schlafqualität in der Opioid-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe (Babul 2004; Caldwell 2002; Gana 2006; Gimbel 2004; Peloso 2000; Vorsanger 2008; Watson 2003). Bei einer Studie gab es keine Unterschiede zwischen Opioid- und Placebo-Gruppe (Harati 1998).
III. Empfehlung ↑↑ (A) &hArr: (D)	Bei einer chronischen NTS-Symptomatik mit assoziierten Schlafstörungen sollte ein Therapieversuch mit opioidhaltigen Analgetika bevorzugt angesetzt werden, um neben der Schmerzreduktion auch zur Verbesserung der Schlafqualität beizutragen. Eine Verbesserung der Schlafqualität kann sich positiv auf die Adhärenz auswirken.
I. Keyquestion	17. Vergrößert sich die Schmerzlinderung bei einer Verlängerung der Anwendung von Analgetika über

	sechs Wochen hinaus?
II. "Evidenz" (1+)	Nein, aus RCT-Daten zur Anwendung von opioidhaltigen und nicht opioidhaltigen Analgetika mit Studiendauer von sieben Wochen bis drei Monaten (Babul 2004; Fleischmann 2001; Gana 2006; Hale 2007; Langford 2006; Webster 2006) ist eher eine geringere als größere Schmerzlinderung abzuleiten SMD = 0,34 [95%CI = 0,24; 0,44] (gegen Placebo) als aus Daten für einen Anwendungszeitraum von drei bis sechs Wochen (Boureau 2003; Harati 1998; Peloso 2000; Russell 2000; Schnitzer 2000; Chindalore 2005; Watson 2003) SMD = 0,52 [95%CI = 0,36; 0,68] (gegen Placebo). Bisher ist es trotz umfangreicher Versuche nicht gelungen, eine mit der Anwendungsdauer zunehmende Schmerzlinderung zu belegen.
III. Empfehlung ↑↑ (A)	Bereits nach sechs Wochen Anwendungsdauer sollte geprüft werden, ob die Behandlung mit dem gewählten Analgetikum fortzuführen ist.

5.2 A. Behandlungsvorbedingungen

I. Keyquestion	18. Welche Gegenanzeigen (Kontraindikationen) sind bekannt?
II. "Evidenz" (4)	Die Rote Liste führt Gegenanzeigen für die Behandlung mit zentral wirksamen Analgetika, Codein und Tramadol auf (A 85, C 85, T42).
III. Empfehlung ↔ (D)	Bei den folgenden Erkrankungen oder Zuständen ist eine Behandlung mit schwachen Opioiden kontraindiziert: akute Vergiftungen mit Alkohol, Schlafmitteln, Analgetika, Opioiden und Psychopharmaka; Therapie mit MAO-Hemmern innerhalb der letzten 14 Tage; therapeutisch nicht ausreichend kontrollierbare Epilepsie; Ateminsuffizienz, Atemregulationsstörungen, akuter Asthmaanfall; Koma. Für ein bestimmtes Arzneimittel sowie starke Opioide können spezifische Gegenanzeigen bestehen, die stets zu überprüfen sind.
I. Keyquestion	19. Welche Anwendungsbeschränkungen sind bekannt?
II. "Evidenz" (4)	Die Rote Liste führt Anwendungsbeschränkungen für die Behandlung mit zentral wirksamen Analgetika, Codein und Tramadol auf und nennt Wechselwirkungen, die weitere Anwendungsbeschränkungen bedingen (A 85, C 85, T 42). RCTs zur Überprüfung der Wirksamkeit von Opioiden geben Kriterien für den Ausschluss bestimmter Patientengruppen aus der Studie an (Boureau 2003; Caldwell 2002; Chindalore 2005; Gana 2006; Gilron 2005; Gimbel 2003; Hale 2007; Harati 1998; Langford 2006; Peloso 2000; Schnitzer 2000; Sindrup 1999; Watson 2003; Webster 2006). Daraus können zusätzliche Anwendungsbeschränkungen abgeleitet werden. Diese sind in der Empfehlung mit einem Stern (*) gekennzeichnet.
III. Empfehlung ↔ (D)	Allgemein ergibt sich eine Anwendungsbeschränkung bei Vorliegen von Erkrankungen oder Zuständen, welche die Absorption und Wirksamkeit des Opioids beeinträchtigen oder das Risiko für Nebenwirkungen erhöhen können. Im Besonderen sind hier Einschränkungen der Leber-, Nieren-, Herz- und Atemfunktion und Erkrankungen bzw. Störungen im Gastrointestinaltrakt zu berücksichtigen. Bei den folgenden Erkrankungen oder Zuständen soll eine Langzeittherapie mit schwachen Opioiden nicht oder nur unter Beachtung bestimmter Vorsichtsmaßnahmen wie z.B. Kontrollen, Überwachungen oder Dosisreduzierungen erfolgen: Alter > 75 Jahre; Schwangerschaft, Stillzeit; Abhängigkeit von Opioiden, Neigung zu Medikamentenabhängigkeit oder Arzneimittelmissbrauch, Substanzmissbrauch oder -abhängigkeit*, Empfindlichkeit gegenüber Opioiden; Bewusstseinsstörungen, Schock; Zustände mit erhöhtem Hirndruck; Epilepsie, erhöhte Krampfbereitschaft, Vorgeschichte von Anfällen*; zerebraler Tumor*; kürzliches Schädeltrauma*; Störungen des Atemzentrums und der Atemfunktion, akuter Asthmaanfall, Hypersekretion der Atemwege; eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion; Einschränkungen oder Störungen der Herzfunktion*; Obstipation; Hypotension, Hypovolämie; Immunschwäche*; Symptome oder Vorgeschichte einer Depression*, Borderline-Persönlichkeitsstörung*; Einnahme von MAO-Hemmern, zentral wirksamen Pharmaka, zentral dämpfender Pharmaka, Alkohol, Carbamazepin, gemischten Agonisten/ Antagonisten, Arzneimitteln, die die Krampfschwelle erniedrigen (z.B. SSRI, Trizyklischen Antidepressiva, Neuroleptika), serotoninerger Substanzen, Coumarin-Derivaten, CYP3A4-hemmenden Arzneimitteln, Sekretolytika, Narkotika*, Mexiletin* sowie Diclofenac, Indometacin, Phenylbutazon, Diazepam, Midazolam, Flunitrazepam oder Glyceroltrinitrat bei Tramadol als Infektionslösung. Folgende Anwendungsbeschränkungen sind bei starken Opioiden zu berücksichtigen: Körpergewicht < 45 Kilo bzw. > 135 Kilogramm*, krankhaftes Übergewicht*; Schwangerschaft, Stillzeit; Abhängigkeit von Opioiden, Vorgeschichte von Substanzmissbrauch oder -abhängigkeit*, Intoleranz oder Überempfindlichkeit gegenüber Opioiden*; Bewusstseinsstörungen; Zustände mit erhöhtem Hirndruck; erhöhte zerebrale Krampfbereitschaft, Anfälle in der Vorgeschichte*; Störungen des Atemzentrums und der Atemfunktion; eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion*, akute Hepatitis*, Nebennierenrindensuffizienz*, Phäochromozytom, Prostatahypertrophie mit Restharnbildung; Herzkrankheit*, Myocardinfarkt*, Angina pectoris*, kongestive Herzinsuffizienz*; Pankreatitis, akute Bauchkrankheit*, verzögerte Magenentleerung*; Gallenwegserkrankungen; obstruktive und entzündliche Darmerkrankungen, paralytischer Ileus*, Kolostoma, Ileostoma; Hypotension bei Hypovolämie; schwere Anämie*; unbehandelte Hypothyreose*, Myxödem; neurologische Erkrankung; Krebs in der Vorgeschichte, Leukämie, Lymphoma, metastasierender Krebs; schwere affektive Störung; Einnahme von MAO-Hemmern, zentral dämpfenden Pharmaka und Alkohol, Opioidagonisten, Pancuronium und Vecuronium, Sedativa, Hypnotika, Tranquilizer, Phenothiazinen oder anderen Arzneimitteln, die den vasomotorischen Tonus beeinträchtigen.
I. Keyquestion	20. Sind Washout-Phasen notwendig?
II. "Evidenz" (4)	Die Notwendigkeit von Washout-Phasen ergibt sich aus der Kontraindikation einer Opioidbehandlung bei akuten Vergiftungen mit bestimmten Substanzen sowie Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, wie sie in der Roten Liste aufgeführt werden (siehe KQ 18 und 19).
III. Empfehlung ↔ (D)	Bei akuten Vergiftungen mit Alkohol, Schlafmitteln, Analgetika, Opioiden und Psychopharmaka sowie einer Therapie mit MAO-Hemmern innerhalb der letzten 14 Tage vor Behandlungsbeginn muss eine entsprechende Washout-Phase vor Beginn der Opioidtherapie erfolgen. Im Falle der Einnahme von Arzneimitteln, bei denen eine Wechselwirkung mit Opioiden besteht (siehe KQ 19), muss im individuellen Fall geprüft werden, ob ein Absetzen des jeweiligen Arzneimittels für eine effektive und sichere Opioidbehandlung erforderlich und möglich ist. Eine Washout-Phase wird hierbei nicht als notwendig erachtet, reduziert jedoch das Risiko einer Wechselwirkung.
I. Keyquestion	21. Welche Untersuchungen sollten der Behandlung vorausgehen?

II. "Evidenz" (4)	In Schockenhoff (1999) wird beschrieben, welche Untersuchungen des Patienten einer Schmerztherapie vorangehen sollten. Rote Liste: Gegenanzeigen und Anwendungsbeschränkungen (A 85, C 85, T 42)
III. Empfehlung ↔ (D)	Für eine Langzeitbehandlung mit Opioiden muss zunächst eine sorgfältige Indikationsstellung erfolgen. Dafür sollte ausführlich und mit geeigneten Methoden abgeklärt werden, ob es sich im individuellen Fall um ein chronisches, nicht tumorbedingtes Schmerzsyndrom handelt. Eine gründliche Schmerz-anamnese beinhaltet neben den allgemeinen medizinischen Untersuchungen des Patienten und Laboruntersuchungen eine allgemeine medizinische Anamnese zur Erfassung begleitender oder zugrunde liegender Krankheiten, eine Sozialanamnese, Inspektion, Palpation, die funktionelle Untersuchung des Bewegungsapparates, die neurologische und neurophysiologische Untersuchung sowie gegebenenfalls diagnostische Nervenblockaden. Mithilfe der speziellen Schmerz-anamnese werden Schmerzort, -dauer, -intensität und -charakter, Entstehungsgeschichte und Verlauf sowie einhergehende Bedingungen und Einflussfaktoren erfasst. Eine präzise Schmerzdiagnose ist die Grundlage für eine angemessene und erfolgreiche Opioidtherapie. Vor einer Behandlung mit Opioiden muss weiterhin eine gründliche Diagnostik im Bezug auf Erkrankungen und Zustände erfolgen, die Gegenanzeigen oder Anwendungsbeschränkungen für die Opioidtherapie darstellen (siehe KQ 18 und 19).

5.3 B. Anwendungsbereiche

I. Keyquestion	22. Gibt es spezifische chronische Schmerzarten, bei denen eine Behandlung mit Opioiden nur eingeschränkt/begrenzt oder gar nicht erfolgen sollte?
II. "Evidenz" (4)	Sorgatz et al. (2002b) Deutsche Gesellschaft für Schmerztherapie, Frankfurter Konsensus (2008)
III. Empfehlung ↔ (D)	Bei folgenden Schmerzarten sollte zunächst keine Behandlung mit Opioiden stattfinden: <ul style="list-style-type: none"> • alle primären Kopfschmerzen; • funktionelle kardiale, gastrointestinale, urologische oder gynäkologische Störungen; • somatoforme und andere vorwiegend psychisch mitbedingte Schmerzstörungen; • ausschließlich attackenweise auftretende Schmerzen mit schmerzfreien Intervallen; Schmerzsyndrome mit uneinheitlicher Ätiologie und fluktuierendem klinischen Verlauf. Die Langzeitgabe von Opioiden ist jedoch bei allen Formen chronischer Schmerzen indiziert, bei denen andere Therapiemaßnahmen versagt haben und bei denen sich Opioide als wirksam erweisen. Da es keine zuverlässigen Prädiktoren gibt, welche Schmerzart auf Opioide anspricht, ist es gerechtfertigt, in jedem Fall einen individuellen Anwendungsversuch mit Opioiden durchzuführen. Bei zusätzlich zum chronischen Schmerz bestehenden somatischen Erkrankungen oder psychischen Störungen kann eine Anwendung opioidhaltiger Analgetika erwogen werden, nachdem Ursache und Zusammenhang zwischen Auftreten und Intensivierung von chronischem Schmerzsyndrom und anderen Komorbiditäten analysiert sind und die Behandlung der chronischen Schmerzen als vorrangig eingestuft ist.

5.4 C. Patienteninformationen

I. Keyquestion	23. Sind unterschiedliche oder vergleichbare analgetische Wirkungen von psychotherapeutischen Behandlungsmethoden bekannt?
II. "Evidenz" (1+)	Es liegen keine Studien vor, welche die analgetische Wirksamkeit von Opioiden und Psychotherapie zur Behandlung chronischer Schmerzen direkt vergleichen. Mehrere RCTs untersuchen jedoch die analgetische Wirksamkeit verschiedener psychotherapeutischer Verfahren (Kognitiv-behaviorale Therapie, Kognitive Therapie, Verhaltenstherapie, operante Verfahren, Biofeedback, Hypnose) im Vergleich mit einer nicht-psychotherapeutischen Treatment- oder Warte-Kontrollgruppe. Die Ergebnisse sind uneinheitlich. In 4 von 8 Studien gaben die Patienten nach der psychotherapeutischen Behandlung signifikant niedrigere Schmerzpunkte als die Patienten der Warte-Kontrollgruppe an (Gay 2002, Kashikar-Zuck 2005, Keller 1997, Rokicki 1997). Bei einer Studie ergab sich kein signifikanter Unterschied (Basler 1996). In drei weiteren Studien wird eine signifikante Gruppe x Zeit Interaktion (Varianzanalyse) berichtet, jedoch ohne Ergebnis von zusätzlichen Einzelvergleichen, so dass die Daten nicht eindeutig interpretiert werden können (Basler 1997, Peters 1990, Turner 1993). Im Vergleich zu einer nicht-psychotherapeutischen Treatment-Kontrollgruppe konnte in 2 von 9 Studien nach der psychotherapeutischen Behandlung ein signifikant geringerer Schmerzpunkt im Vergleich zu der Kontrollgruppe erzielt werden (Nicholas 1991, Thieme 2003). Bei 5 Studien ergab sich kein signifikanter Unterschied (Gay 2002, Keel 1998, Nicholas 1992, Thieme 2006, Turner 2005). Bei zwei weiteren Studien wurden wiederum keine Einzelvergleiche durchgeführt, so dass eine gefundene signifikante Gruppe x Zeit Interaktion nicht eindeutig interpretiert werden kann (Peters 1990, Turner 1993). Bei der Betrachtung der uneinheitlichen Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass es sich bei den Kontrollgruppen um eine sehr heterogene Gruppe von Behandlungen handelt, die Edukation, Relaxation, allgemeinmedizinische Heilkunde sowie gemischte Behandlungen umfasst. Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass psychotherapeutische Verfahren im individuellen Fall einen analgetischen Effekt haben können und ein Behandlungsversuch daher als sinnvoll betrachtet wird.
III. Empfehlung ↑↑ (A) Keine direkten Vergleiche	Begleitend zur medikamentösen Therapie mit opioidhaltigen Analgetika kann im individuellen Fall ein psychotherapeutischer Behandlungsversuch unternommen werden, um die medikamentös erzielte Schmerzminderung zu steigern. Generell wird ein multidisziplinäres Vorgehen bei der Behandlung chronischer Schmerzen befürwortet (siehe auch KQ 27).
I. Keyquestion	24. Müssen Patienten vor einer Langzeitbehandlung mit Opioiden andere Warnhinweise gegeben werden als bei einer kurzfristigen Opioidtherapie, und wenn ja, welche?

II. "Evidenz" (4)	Sorgatz et al. (2002b)
III. Empfehlung ⇔ (D)	Die Patienten sind darüber aufzuklären, dass bei einer Langzeitbehandlung mit Opioiden das Risiko einer körperlichen und psychischen Abhängigkeit besteht. Des Weiteren sind Patienten über Nebenwirkungen zu informieren, die zusätzlich zu kurzfristig auftretenden Nebenwirkungen eventuell erst bei längerer Behandlung mit Opioiden auftreten können. Schließlich müssen Patienten darauf hingewiesen werden, dass der Erfolg einer Langzeitbehandlung mit Opioiden vom individuellen Fall abhängig ist und auch bei einer Erhöhung der Dosis oder Präparatwechsel nicht zwangsläufig eintreten muss.
I. Keyquestion	25. Sind Opioidpausen zu empfehlen? Wenn ja, in welchen Intervallen?
II. "Evidenz" (4)	Studien zur Daueranwendung (Noble, 2008) enthalten keine Analysen oder Daten, aus denen sich "Evidenzen" bezüglich Opioidpausen ableiten lassen. Sorgatz et al. (2002a)Roth et al. (2000) führen in ihrer prospektiven Langzeitstudie nach 4, 8, 16, 24, 48 und 64 Wochen Opioidpausen durch bis die Versuchsteilnehmer ihre Schmerzintensität als "unacceptable" einstufen. Erst danach führen sie mit der Behandlung fort.
III. Empfehlung ⇔ (D)	Es wird empfohlen, nach drei Monaten bis einem halben Jahr eine Opioidpause einzulegen, um Dosis und Indikation der Behandlung zu überprüfen. Auf diese Weise kann einer Überdosierung vorgebeugt und das Risiko der Entwicklung einer Abhängigkeit reduziert werden.
I. Keyquestion	26. Gibt es Richtwerte, wie oft Patienten beim behandelnden Arzt vorstellig werden sollten?
II. "Evidenz" (4)	Siehe KQ 33
III. Empfehlung ⇔ (D)	Während der Einstellungsphase (bis zu drei Wochen) sollte eine laufende Wirkungsüberprüfung des analgetischen Effekts erfolgen. Nach sechs Wochen bis drei Monaten sollte eine umfassende Wirksamkeitsabschätzung der Schmerzminderung und den daraus resultierenden behavioralen, emotionalen und kognitiven Veränderungen erfolgen. Wiederholungen der Wirksamkeitsschätzungen sollten jeweils vierteljährlich erfolgen.
I. Keyquestion	27. Gibt es Erkenntnisse über die Wirksamkeit begleitender Therapiemaßnahmen?
II. "Evidenz" (4)	Sorgatz et al. (2002b)
III. Empfehlung ⇔(D)	Eine Kombination einer Opioidtherapie mit physikalischen und/oder psychotherapeutischen Maßnahmen und/oder medizinischer Trainingstherapie wird als sinnvoll erachtet. Dementsprechend wird die Empfehlung ausgesprochen, Patienten mit chronischen NTS-Schmerzen nach einem multidisziplinären Programm unter Berücksichtigung weiterer Therapiebausteine mit erwiesener Wirksamkeit (siehe auch KQ 23) zu behandeln.
I. Keyquestion	28. Wie erfolgt die optimale Beendigung einer Opioidtherapie?
II. "Evidenz" (4)	Sorgatz et al. (2002b)RCTs zur Überprüfung der Wirksamkeit von Opioiden (Gana 2006; Gilron 2005; Gimbel 2003; Langford 2006; Webster 2006). Das Absetzen von Opioiden kann entweder graduell oder abrupt erfolgen. Durch das plötzliche Absetzen oder deutliche Reduzieren von Opioiden können Entzugssymptome auftreten.
III. Empfehlung &⇔ (D)	Es sollte ein gradueller Entzug mit Reduzierung der Anfangsdosis um täglich ca. 10% durchgeführt werden. Sollte ein plötzliches Absetzen auf Grund von schwerer Toxizität oder einer Allergie notwendig werden sollten mögliche Entzugssymptome überwacht und gegebenenfalls behandelt werden.

5.5 D.Verschreibungspraxis und Verlaufskontrolle

I. Keyquestion	29. Verschreibung: Nach welchen Kriterien erfolgt die Präparatwahl?
II. "Evidenz" (4) (4)	Sorgatz et al. (2002b) Es besteht kein wissenschaftlich belegter, grundsätzlicher Unterschied zwischen Opioiden mit und ohne Rezeptpflicht nach dem Betäubungsmittelgesetz. Medikamente, die neu auf den Markt kommen, sind hinsichtlich ihres Suchtpotenzials kritisch zu bewerten, da ihr Suchtpotenzial anfangs nur schwer abschätzbar ist (Bundesärztekammer 2007).
III. Empfehlung ⇔ (D)	Es sind Opioide mit retardierter Galenik oder langer Wirkungsdauer zu bevorzugen und entsprechend der pharmakologischen Wirkungszeit nach festem Zeitschema einzusetzen. Präparatwahl und Dosierung erfolgen individuell nach Wirkung und Nebenwirkung.
I. Keyquestion	30. Verschreibung: Worauf ist bei der Verschreibung zu achten?
II. "Evidenz" (4)	Sorgatz et al. (2002b)
III. Empfehlung ⇔(D)	Die Verordnung des Opioids sowie anderer Medikamente zur Schmerztherapie (Koanalgetika und Adjuvantien) sollte in der Hand eines einzelnen Arztes bleiben, um einem Missbrauch oder einer Mehrfachverschreibung psychotroper und analgetischer Medikamente vorzubeugen. Die Verschreibung erfolgt bei einer stabilen Langzeitanwendung für feste Zeiträume und zu den üblichen Sprechzeiten.
I. Keyquestion	31. Verschreibung: Was ist bei der Verschreibung von Bedarfsmedikamenten zu beachten?
II. "Evidenz" (4)	Sorgatz et al. (2002b)
III. Empfehlung ⇔ (D)	Ein zusätzliches, oral zu applizierendes Bedarfsmedikament für aufgesetzte Schmerzattacken (die auch schon in der Vergangenheit wiederholt auftraten oder durch eine Verschlimmerung der Grundkrankheit erklärbar sind) kann im Einzelfall auch bei gut eingestellter Dosierung sinnvoll sein. Es sollte aber hinsichtlich Einzeldosis und Frequenz der Einnahme gut kontrolliert werden und gegebenenfalls sollte dies zu einer Anpassung der Basistherapie führen. Eine parenterale Bolusgabe ist im Allgemeinen nicht empfehlenswert.
I. Keyquestion	32. Welche subjektiven Parameter sollten erfasst und dokumentiert werden?

II. "Evidenz" (4) (4)	Die folgenden RCTs erfassten jeweils mindestens einen der subjektiven Parameter (a) Intensität des Schmerzes, (b) physische Funktionsfähigkeit, (c) Lebensqualität und (d) Qualität des Schlafes und (e) Schmerzreduktion: Babul 2004, Boureau 2003, Caldwell 2002, Chindalore 2005, Fleischmann 2001, Gana 2006, Gilron 2005, Gimbel 2003, Harati 1998, Huse 2001, Langford 2006, Markenson 2005, Matsumoto 2005, Moran 1991, Moulin 1996, Peloso 2000, Raja 2002, Russell 2000, Schnitzer 2000, Watson 1998, Watson 2003, Webster 2006. Aus der Erfassung der Parameter in diesen Studien wird geschlossen, dass sie für die Durchführung einer Opioidtherapie bedeutsam sind. Sorgatz et al. (2002b)
III. Empfehlung ⇔ (D) ⇔ (D)	Während einer Behandlung mit Opioiden sollten regelmäßig die Intensität des Schmerzes, Schmerzreduktion, physische Funktionsfähigkeit, emotionales Befinden, Lebensqualität und Qualität des Schlafes erfasst und dokumentiert werden. Aus der Dokumentation sollten Veränderungen zum Ausgangsniveau unmittelbar hervorgehen. Die Selbsteinschätzung des Patienten kann durch eine Fremdeinschätzung hinsichtlich des Zugewinns an Aktivität und emotionaler Befindlichkeit ergänzt werden.
I. Keyquestion	33. Welche objektiven Parameter sollten erfasst und dokumentiert werden?
II. "Evidenz" (4) (4)	9 von 17 RCT Studien erfassen Vitalparameter (Babul 2004; Boureau 2003; Caldwell 2002; Fleischmann 2001; Gana 2006; Harati 1998; Langford 2006; Schnitzer 2000; Webster 2006); 8 von 17 RCT Studien (Babul 2004; Caldwell 2002; Chindalore 2005; Gana 2006; Harati 1998; Russel 2000; Schnitzer 2000; Webster 2006) führen Labortests durch. Die Erfassung von drei weiteren Parametern in den vier von acht prospektiven Langzeitstudien (Caldwell 2002; Harati 2000; McIlwain 2005; Milligan 2001) wird als Expertenmeinung eingestuft und es wird daraus geschlossen, dass diese Parameter (a) Vitalparameter, (b) Nebenwirkungen, (c) benötigte Notfallmedikation, (d) ärztliche Untersuchungen und (e) Labortests von Wichtigkeit für die Durchführung einer Opioidtherapie sind.
III. Empfehlung a) ⇔ (D) b) ⇔ (D)	a) Zusätzlich zu den in KQ 32 aufgeführten subjektiven Parametern sollten Vitalparameter erhoben und Labortests angeordnet werden. Regelmäßige Kontrollen sind ebenso in Bezug auf eine mögliche Abhängigkeitsentwicklung notwendig (siehe KQ 43). b) Vitalparameter, Nebenwirkungen, benötigte Notfallmedikation (rescue medication), ärztliche Untersuchungen und Labortests können einmal im Monat durchgeführt/erhoben werden.
I. Keyquestion	34. Sind Dosissteigerungen zu erwarten (pro Woche/pro Monat)? Wenn ja, in welchem Umfang bzw. gibt es obere Grenzwerte?
II. "Evidenz" (4) (4)	Zwei von acht prospektiven Langzeitstudien (Milligan 2001, Mystakidou 2003) führen zu unterschiedlichen Zeitpunkten Dosierungen transdermalen Fentanyls auf. Keine dieser Studien berichtet von einer signifikanten Erhöhung der Dosis innerhalb der Studiendauer. Sechs von acht Studien (Allan 2005, Fredheim et al. 2006, Harati 2000, McIlwain 2005, Roth 2000, Zenz 1992) geben nicht genug Daten an, um daraus auf Dosisveränderungen während der Studien schließen zu können. Weitere "Evidenzen" in Tabelle 1. Die geringe Studiendauer der in Tabelle 1 aufgeführten Studien lässt keine Schlüsse über die vierte Woche hinaus zu. Es lässt sich jedoch feststellen, dass die in den Studien vorgegebenen maximalen Dosierungen nicht ausgeschöpft werden, was darauf schließen lässt, dass Patienten innerhalb der Titrationsdauer (bis zu vier Wochen) eine maximale Analgesie bei tolerierbaren Nebenwirkungen erhalten.
III. Empfehlung a) ⇔ (D) b) ⇔ (D)	a) Dosissteigerungen oral verabreichter Opiode sind nur in geringem Ausmaß und vor allem in den ersten vier Wochen der Behandlung zu verschreiben. Während dieser Zeitspanne soll eine Dosis erreicht werden, die maximale Analgesie bei für den Patienten tolerierbaren Nebenwirkungen erreicht. Eine Unterversorgung und eine möglicherweise damit einhergehende "Pseudoabhängigkeit" sind zu vermeiden. b) Dosissteigerungen von transdermalem Fentanyl nach der Titrationsphase, sofern sie verordnet werden, sollten eher gering ausfallen. Innerhalb des ersten Jahres der Behandlung ist keine statistisch bedeutsame Dosissteigerung zu erwarten.

Tabelle 1: Darstellung erlaubter und konsumierter Opioidmengen.

WHOII / WHOIII	Artikel	Initialdosis	Maximal erlaubte Dosissteigerung	Enddosis im Mittel	Kommentare
WHOII	Babul 2004	Tramadol 200mg	nach Woche 1 Dosissteigerung auf 300 oder 400mg	276mg	
	Boureau 2003	Tramadol 100mg	bis 400mg erlaubt	276mg	nach ca. 7 Tagen war die Stabilisierungsphase erreicht (4 aufeinanderfolgende Tage mit konstanter Dosis)
	Harati 1998		Tramadol Dosissteigerung bis 200mg bis Tag 10 möglich (mind. 100mg), ab Tag 14 bis Tag 28 weitere Steigerung bis 400mg möglich	210mg	nicht angegeben, ob die Steigerungen bis Tag 10 oder erst danach stattfanden; trotzdem Zeitraum ableitbar: maximal 4 Wochen
	Peloso 2000	Codein 100mg	bis 400mg	nach 4 Wochen 320mg	
	Russell 2000	Tramadol 200mg	Steigerung in der Titrationsphase (Tag 8-14) bis 400mg möglich		
	Sindrup 1999		Tramadol 200mg-400mg	240mg	

WHOIII	Gimbel 2003	Oxycodon 20mg	Dosissteigerung alle 3 Tage um 20mg bis max. 120mg möglich (nach 15 Tagen)	37mg; Tag 1-15: 29mg, Tag 15-28: 42mg	nach 4 Wochen konstante Dosis
	Hale 2007		Oxymorphon; Dosissteigerung alle 3-7 Tage möglich		56% der Patienten konnten innerhalb von 4 Wochen stabilisiert werden
	Watson 2003	Oxycodon 20mg	Titration alle 2-7 Tage bis zu einer Höchstdosis von 80mg, maximal 21 Tage Titration	40mg	
	Webster 2006	Oxycodon 10mg	Dosissteigerung innerhalb von 6 Wochen bis 80mg möglich	39mg	
I. Keyquestion	35. Welche Symptom- und/oder Verhaltenskonstellationen dienen dem Behandler bei der Verlaufsdokumentation als Hinweise, die Opioidtherapie einzustellen oder die weitere Schmerzbehandlung (interdisziplinär) erneut zu überprüfen?				
II. "Evidenz" (4)	Gründe für die Einstellung der Opioidtherapie oder ein (interdisziplinäres) Überdenken der Behandlungsstrategie können das Auftreten von für den Patienten nicht tolerierbaren Nebenwirkungen oder eine vom Patienten als nicht ausreichend empfundene Analgesie sein. Der behandelnde Arzt kann bei einer Langzeitbehandlung (innerhalb der ersten 13 Wochen) im Mittel mit Abbrüchen von 12,8% (WHOII) (Adler 2002; Babul 2004; Fleischman 2001; Gana 2006; Harati 1998; Peloso 2000; Peloso 2004; Schnitzer 2000; Sindrup 1999) bzw. 10,1% (WHOIII) (Caldwell 2002; Chindalore 2005; Gimbel 2003; Hale 2007; Langford 2006; Watson 2003; Webster 2006) der Patienten auf Grund von als unzureichend empfundener Analgesie rechnen. Weitere 21,9% (WHOII) (Adler 2002; Babul 2004; Fleischman 2001; Gana 2006; Harati 1998; Peloso 2000; Peloso 2004; Russel 2000; Schnitzer 2000; Sindrup 1999) bzw. 22% (WHOIII) (Caldwell 2002; Chindalore 2005; Gimbel 2003; Hale 2007; Langford 2006; Rowbotham 2003; Watson 2003; Webster 2006) beenden die Behandlung vorzeitig wegen unangenehmer Nebenwirkungen. Während einer Dauerbehandlung sind Dropoutquoten auf Grund von als unzureichend empfundener Analgesie von 11,9% bei oraler und 5,8% bei transdermaler Verabreichung zu erwarten (Noble 2008). Weitere 32,5% der Patienten, die ein oral verabreichtes Opioid erhalten, und 17,5% der mit einem transdermal applizierten Opioid behandelten Patienten beenden eine Therapie vorzeitig auf Grund von unangenehmen Nebenwirkungen (Noble 2008). Sorgatz et al. (2002b)				
III. Empfehlung	Schmerzintensität, Schmerzreduktion und unangenehme Nebenwirkungen sollten erfasst und als Grundlage für die Entscheidung einer Veränderung (Dosis, Präparat) oder für einen Abbruch einer Therapie herangezogen werden.				
⇔ (D)	Bei unerklärlichen, wiederholten Verschlechterungen des Schmerzerlebens, nicht anderweitig erklärbarem Auftreten von multiplen Schmerzlokalisationen und Verschlechterung des physischen Zustandes, Verlangen nach kurzwirkenden Opioiden, Abweichungen von der Einnahmeverordnung, Hinweisen auf abnehmende emotionale Belastbarkeit und zunehmende soziale Isolation oder wiederholten unplausiblen Terminversäumnissen sollte eine (interdisziplinäre) Prüfung der Schmerztherapie oder ihre Einstellung erfolgen.				
⇔ (D)					
I. Keyquestion	36. Woran können Nicht-Reagierer oder Unterversorgte erkannt werden?				
II. "Evidenz" (4)	Personen, die bereits nach anderthalb bis zwei Monaten eine Therapie abbrechen, weil sie eine zu geringe Schmerzreduzierung empfinden, werden mit hoher Wahrscheinlichkeit entweder Nicht-Reagierer oder unterversorgt sein. Innerhalb der ersten vier Wochen plus Titrationszeit brechen 9,5% der Patienten, die ein WHOII Präparat erhalten und 8,5% der Patienten, die ein WHOIII Präparat erhalten die Behandlung wegen zu geringer Analgesie ab. Bei diesen Patienten handelt es sich entweder Non-Responder oder Unterversorgte. Die Dropoutquoten wurden aus folgenden RCT Studien extrahiert: WHOII: Adler 2002; Peloso 2000; Schnitzer 2000; Sindrup 1999; WHOIII: Chindalore 2005; Caldwell 2002; Watson 2003.				
III. Empfehlung	Nicht-Reagierer und Unterversorgte können nur durch das Ausbleiben von adäquater Analgesie erkannt werden. Versucht ein Patient keine zufriedenstellende Schmerzreduktion, sollte die Opioiddosis gesteigert werden bis entweder zufriedenstellende Schmerzreduktion einsetzt oder für den Patienten nicht tolerierbare Nebenwirkungen auftreten. Ist auf diese Weise eine zufrieden stellende Schmerzreduktion zu erreichen, lässt sich davon ausgehen, dass der Patient unterversorgt war. Spätestens nach anderthalb bis zwei Monaten, in denen keine zufriedenstellende Schmerzreduktion erreicht werden konnte, sollte die Behandlung abgebrochen und ein Behandlungsversuch mit einem anderen Opioidpräparat oder Wirkstoff der gleichen WHO-Klasse unternommen werden.				
⇔ (D)					

5.6 E. Nebenwirkungen

I. Keyquestion	37. Unterscheiden sich nicht opioidhaltige Analgetika und opioidhaltige Analgetika in den therapieinduzierten Nebenwirkungen und sollte aufgrund dessen einer der Medikamentengruppen der Vorzug gegeben werden?
"Evidenz": (1+/1++)	Nebenwirkungsspektren von nicht-opioidhaltigen Analgetika und opioidhaltigen Analgetika unterscheiden sich. Die UAW der opioidhaltigen Analgetika haben eine höhere Auftretenswahrscheinlichkeit und sind subjektiv unangenehmer als die UAWs der nicht-opioidhaltigen Analgetika (WHO I: Bellamy 1993; Bensen 1999; Birbara 2003; Bookman 2004; Coats 2004; Day 2000; Dick 1992; Ehrich 1999; Geba 2002; Gibofsky 2003; Grifka 2004; Leung 2002; Pallay 2004; Schnitzer 1999; Schnitzer 2004; Simon 1999; Tugwell 2004; Zacher 2003; Zerbini 2005; WHO II: Adler 2002; Babul 2004; Boureau 2003; Fleischmann 2001; Gana 2006; Harati 1998; Peloso 2000; Schnitzer 2000; Sindrup 1999; WHO III: Caldwell 2002; Chindalore 2005; Galer 2005; Gimbel 2003; Gilron 2005; Hale 2007; Langford 2006; Rowbotham 2003; Watson 2003; Webster 2006). Endokrinologische, immunologische und organotoxische unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind in Zusammenhang mit der Einnahme opioid-haltiger Analgetika bisher nicht systematisch untersucht.
Empfehlung:	Opioid haltigen Analgetika ist auf Grund ihrer geringeren organotoxischen Wirkung gegenüber anderen Analgetika bei einer medikamentösen NTS-Langzeittherapie der Vorzug zu geben. Zur Stabilisierung der Adhärenz sollten häufig bzw. sehr häufig auftretende Opiod-bedingte subjektiv belastende Nebenwirkungen
↑↑ (A)	

Kein primäres Untersuchungsziel	prophylaktisch mit behandelt werden. Erreichen UAWs trotz Behandlung ein anhaltend subjektiv unerträgliches Ausmaß, sollte ein Therapieversuch mit einem alternativen Opioid-Präparat eingeleitet werden. Bleiben subjektiv hoch belastende UAWs trotz gezielter Behandlung und Präparatwechsel bestehen, kann das eine Indikation für die Behandlung mit nicht-Opioid haltigen Analgetika sein. Die regelmäßige Kontrolle und Dokumentation der Laborwerte ist dann unbedingt erforderlich.																								
I. Keyquestion	38. Unterscheiden sich die Nebenwirkungsspektren der verschiedenen opioidhaltigen Analgetika und mit welchen Nebenwirkungen muss gerechnet werden?																								
II. "Evidenz": (1+)	Die Nebenwirkungsspektren der schwachen Opiode unterscheiden sich von denen der starken Opiode nicht im Erscheinungsbild, weisen jedoch bei den schwachen Opioiden in allen Bereichen eine geringere Auftretenswahrscheinlichkeit auf (WHO II: Adler 2002; Babul 2004; Beaulieu 2007; Boureau 2003; Fishman 2007; Fleischmann 2001; Gana 2006; Harati 1998; Peloso 2000; Russel 2000; Schnitzer 2000; Sindrup 1999; Vorsanger 2008; WHO III: Caldwell 2002; Chindalore 2005; Galer 2005; Gilron 2005; Gimbel 2003; Hale 2007; Langford 2006; Rowbotham 2003; Watson 2003; Webster 2006).																								
(4)	Auftretenszahlen für die in den o. a. Studien häufigsten Nebenwirkungen sind: (Risikodifferenz [RD] beschreibt die rein auf das Opioid zurückzuführenden UAW nach Abzug der UAWs von Placebogruppen)																								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>UAW infolge WHO III Behandlung</th> <th>UAW infolge WHO II Behandlung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Übelkeit: 42% [RD 28%]</td> <td>22% [RD 14%]</td> </tr> <tr> <td>Obstipation: 39% [RD 30%]</td> <td>20% [RD 13%]</td> </tr> <tr> <td>Sedierung: 41% [RD 26%]</td> <td>12% [RD 8%]</td> </tr> <tr> <td>Pruritus: 23% [RD 17%]</td> <td>7% [RD 4%]</td> </tr> <tr> <td>Schwindel: 25% [RD 20%]</td> <td>18% [RD 10%]</td> </tr> <tr> <td>Erbrechen: 20% [RD 16%]</td> <td>8% [RD 6%]</td> </tr> <tr> <td>Müdigkeit: 8% [RD 0%]</td> <td>6% [RD 4%]</td> </tr> <tr> <td>Mundtrockenheit: 7% [RD 17%]</td> <td>7% [RD 5%]</td> </tr> <tr> <td>Verstärkte Transpiration: 6% [RD 5%]</td> <td>5% [RD 4%]</td> </tr> <tr> <td>Diarrhoe: 5% [RD < 0%]</td> <td>5% [RD 1%]</td> </tr> <tr> <td>Kopfschmerz: 10% [RD < 0%]</td> <td>Kopfschmerz: 12% [RD 3%]</td> </tr> </tbody> </table>	UAW infolge WHO III Behandlung	UAW infolge WHO II Behandlung	Übelkeit: 42% [RD 28%]	22% [RD 14%]	Obstipation: 39% [RD 30%]	20% [RD 13%]	Sedierung: 41% [RD 26%]	12% [RD 8%]	Pruritus: 23% [RD 17%]	7% [RD 4%]	Schwindel: 25% [RD 20%]	18% [RD 10%]	Erbrechen: 20% [RD 16%]	8% [RD 6%]	Müdigkeit: 8% [RD 0%]	6% [RD 4%]	Mundtrockenheit: 7% [RD 17%]	7% [RD 5%]	Verstärkte Transpiration: 6% [RD 5%]	5% [RD 4%]	Diarrhoe: 5% [RD < 0%]	5% [RD 1%]	Kopfschmerz: 10% [RD < 0%]	Kopfschmerz: 12% [RD 3%]
UAW infolge WHO III Behandlung	UAW infolge WHO II Behandlung																								
Übelkeit: 42% [RD 28%]	22% [RD 14%]																								
Obstipation: 39% [RD 30%]	20% [RD 13%]																								
Sedierung: 41% [RD 26%]	12% [RD 8%]																								
Pruritus: 23% [RD 17%]	7% [RD 4%]																								
Schwindel: 25% [RD 20%]	18% [RD 10%]																								
Erbrechen: 20% [RD 16%]	8% [RD 6%]																								
Müdigkeit: 8% [RD 0%]	6% [RD 4%]																								
Mundtrockenheit: 7% [RD 17%]	7% [RD 5%]																								
Verstärkte Transpiration: 6% [RD 5%]	5% [RD 4%]																								
Diarrhoe: 5% [RD < 0%]	5% [RD 1%]																								
Kopfschmerz: 10% [RD < 0%]	Kopfschmerz: 12% [RD 3%]																								
	Das Risiko, während einer mehrwöchigen Behandlung mit Opioiden eine UAW zu erfahren ist unter kontrollierten Bedingungen niedriger als in der Schmerzliteratur angegeben (Diener & Meier 1997; Egle et al. 2003; Flöter 1998; Schockenhoff 1999; Wall & Melzack 1999; Zenz & Jurna 1993). [Beispiele Auftretensrate Schmerzliteratur für Morphin: Auftretensrate extrapoliert aus RCT-Studien]: Obstipation [80-100% / 34 %]; Übelkeit [20-60% / 36%]; Juckreiz [41%/ 20%]; Erbrechen [20-60% / 17%]. Erklärungen dafür sind die begrenzte Studiendauer (> 13 Wochen) und die in den RCT-Studien prophylaktische und begleitende medikamentöse Behandlung der UAWs. Angaben in den RCT-Studien über die Auftretensrate von UAWs sind ein Richtwert dafür, mit welcher Wahrscheinlichkeit eine UAW trotz Behandlung auftreten kann.																								
III. Empfehlung:	Patienten sollten vor Beginn einer mehrwöchigen Opioidbehandlung über die häufigsten UAWs, wie Obstipation, Übelkeit, Sedierung, Schwindel, Erbrechen, Pruritus, Mundtrockenheit sowie über deren Auftretenswahrscheinlichkeit und über deren Behandlungsmöglichkeiten aufgeklärt werden. Hinsichtlich der Auftretensrate ist bei der Präparatwahl den schwachen Opioiden gegenüber den starken Opioiden der Vorzug zu geben. Die begleitende Behandlung der UAWs sollte frühzeitig eingeleitet werden, bei Obstipation ist eine prophylaktische Begleittherapie indiziert. Somit kann die erfolgreiche Behandlung der UAWs zur Stabilität der Adhärenz beitragen (vgl. KQ 35).																								
↑↑ (A) Kein primäres Untersuchungsziel																									
I. Keyquestion	39. Ist es unbedenklich Opiode, parallel mit anderen Medikamentengruppen zu applizieren? Oder: Gibt es ungünstige Wechselwirkungen zu anderen Medikamenten, die eine gleichzeitige Opioidbehandlung ausschließen?																								
II. "Evidenz": (4)	siehe KQ 19 (Wechselwirkungen): es sind Wechselwirkungen zwischen Opioiden und anderen Medikamentengruppen bekannt, die eine parallele Behandlung ausschließen (siehe Rote Liste).																								
III. Empfehlung ↔ (D)	siehe KQ 19 (Wechselwirkungen). Vor einer Opioidtherapie ist eine umfassende Epikrise bezüglich der laufenden Medikation einzuholen. Wechselwirkungen sind je nach Präparat (mittels der Roten Liste) auszuschließen. Gegebenenfalls muss auf ein anderes Präparat ausgewichen oder eine Opioidanwendung ausgeschlossen werden.																								
I. Keyquestion	40. Gibt es Toleranzentwicklung gegen Nebenwirkungen?																								
II. "Evidenz" (4)	Übelkeit und Erbrechen treten bei 20-60% der NTS-Patienten zu Beginn einer Opioidbehandlung auf. Nach wenigen Wochen ist mit einer Toleranzentwicklung zu rechnen (Diener & Meier 1997; Egle et al. 2003; Flöter 1998; Schockenhoff, 1999; Wall & Melzack 1999; Zenz & Jurna 1993).																								
III. Empfehlung ↔ (D)	Die medikamentöse Behandlung von Übelkeit und Erbrechen sollte zu Beginn einer Opioidbehandlung von NTS und nur in einem begrenzten Zeitraum erfolgen. Nach einer Anfangsbehandlung von Übelkeit und Erbrechen kann nach etwa 4 Wochen die Begleitbehandlung dieser UAW abgesetzt werden und die Indikation zur Weiterbehandlung dieser Nebenwirkungssymptomatik zunächst überprüft werden.																								

5.7 F. Toleranz und Abhängigkeit

I. Keyquestion	41. Gibt es Hinweise auf die Entwicklung einer physischen Toleranz?
II. "Evidenz" (4)	Bei einer Langzeitanwendung von Opioiden kann es sowohl zu einer assoziativen (gelernten) als auch zu einer auf zellulärer Ebene adaptiven, also physiologischen, Toleranz kommen, was entweder die Reduktion der Übertragungsrate und der Anzahl der Opioidrezeptoren oder die Desensibilisierung der Opioidrezeptoren beinhaltet (Alvarez et al. 2001; Finn & Whistler 2001; South & Smith 2001; alle zitiert nach Ballantyne & Mao 2003). Eine in Verbindung mit einer langfristigen Opioidaufnahme vorkommende Schmerzsensibilisierung, kann die analgetische

	Wirksamkeit der Opiode vermindern und somit eine Dosierungserhöhung erforderlich machen (Mao 2002 zitiert nach Ballantyne & Mao 2003).
III. Empfehlung ⇔ (D)	Bei nachlassender Opioidwirkung trotz konstanter und regelmäßiger Dosierung sollte zuerst eine mögliche Verschlechterung des Krankheitszustands, eine Schmerzsensibilisierung und das Vorliegen von Opioidmissbrauch bzw. -abhängigkeit evaluiert werden. Vorgehensalternativen, wenn eine physische Toleranz angenommen wird: <ol style="list-style-type: none"> 1. Eine Erhöhung der Dosis sollte nach der abgeschlossenen Titrationsphase nur sehr behutsam und kontrolliert erfolgen. Eine mehrfach wiederholte Dosiserhöhung ohne begleitende Kontrollmaßnahmen sollte auf Grund der somit steigenden Gefahr von UAWs und weiterer Toleranzentwicklung vermieden werden. 2. Ein Wechsel des Opioidpräparates mit niedrigerer Dosierung sollte in Betracht gezogen werden ("Opioidrotation"), wenn keine moderate stabile Dosierung erreicht wird. Die Dosis des neuen Opioids sollte um 30-50% im Vergleich zum vorherigen Opioid reduziert werden (Jage 2005). 3. Opioidpause: Der Patient ist zunächst vollständig vom Opioid zu entwöhnen und die Opioidtherapie kann nach 2-3 Monaten ggf. nochmals mit niedrigerer Dosis begonnen werden (Ballantyne & Mao 2003).
I. Keyquestion	42. Gibt es Hinweise auf die Entwicklung einer psychischen Abhängigkeit?
II. "Evidenz" (4) (4) (4) (4) (3) (4) (4)	Die Studienlage hinsichtlich Prävalenz einer Abhängigkeitsentwicklung in Folge einer NTS-Therapie mit opioidhaltigen Analgetika liefert keine eindeutigen Ergebnisse. Laut Ballantyne & LaForge (2007) müssen sich Behandler bei der Diagnose einer Opioid-Abhängigkeit auf Beobachtungskriterien berufen, die von verschiedenen Expertenkomitees über die Jahre entwickelt wurden. Bezüglich der Kriterien liegt die Schwierigkeit laut Ballantyne & LaForge (2007) darin, dass die Verhaltensweisen bei Opioid-Abhängigkeit nicht denen in den Kriterien (z.B. DSM-IV) beschriebenen bei Abhängigkeit von Alkohol oder illegalen Substanzen gleichen. Bestimmte Verhaltensweisen können möglicherweise bei Einnahme von Opioiden eher auf eine Untermedikation als auf einen tatsächlichen Medikamentenmissbrauch bzw. -abhängigkeit hinweisen. Physische Entzugssymptome und Toleranzentwicklung können bei Opioid-Patienten unabhängig von auffälligen Verhaltensveränderungen, die auf eine physische Abhängigkeit hindeuten, vorkommen und sollten daher separat betrachtet werden. Eine häufig nur schwer zu treffende Beurteilung des Behandlers ist es, zwischen problematischem Opioidgebrauch ("Missbrauch") und Opioid-Abhängigkeit zu unterscheiden. Eine Differenzierung von Anzeichen, die für ein missbräuchliches Verhalten sprechen versus weniger eindeutigen Hinweisen, findet sich bei Jage (2005). "Evidenz"basierte Erkenntnisse zur Prävalenz von Opioid-Abhängigkeit: Bei einer Einnahmedauer von mindestens vier Wochen beschreiben Fishbain et al. (2008) eine Opioid-Abhängigkeitsrate von 3,27% (durchschnittliche Einnahmedauer: 26,2 Monate). Wurden die Patienten auf Grund vorausgehendem bzw. aktuellem Alkohol- und/oder Drogenmissbrauchs von vornherein von der Studie ausgeschlossen, lag die Rate nur bei 0,19% versus 5% bei den Studien, die die Patienten nicht auf Grund dieses Kriteriums vorselektierten. 11,5% der Patienten, die Opiode mindestens vier Wochen regelmäßig einnehmen, zeigten in 17 Studien ein auffälliges drogenbezogenes Verhalten (z.B. Horten von Opioiden, Dosissteigerungen etc.). Wurden hier wiederum Patienten auf Grund einer Missbrauchs- oder Abhängigkeitssymptomatik in der Krankheitsgeschichte (s. oben) vorselektiert, lag die Rate bei nur 0,59%. In einer Review von Højsted und Sjogren (2007) mit 25 eingeschlossenen Studien an Patienten mit nicht-tumorbedingten Schmerzen schwankten die Prävalenzraten von Opioid-Abhängigkeit zwischen 0% und 50%. Noble et al. (2008) berichten, dass sich nur sieben der 17 in ihrer Metaanalyse verwendeten Studien mit Opioidabhängigkeit befassen. Innerhalb dieser sieben Studien wurde nur bei einem von 2042 der Patienten eine Abhängigkeit diagnostiziert. Auch wenn einige Studien außergewöhnlich niedrige Zahlen für Opioidmissbrauch angeben, sind Opiode ein sehr häufig missbrauchtes Medikament. Eine Vielzahl an Studien berichtete Missbrauchsraten von 18% bis 41% bei Patienten mit chronischem Schmerz, denen Opiode verschrieben wurden (Trescot 2008). Die Bundesärztekammer (2007) empfiehlt: "Bei chronischen Schmerzsyndromen ist eine adäquate Schmerztherapie auf jeden Fall Voraussetzung für den Erfolg eines Opiatentzugs. Für die Behandlung kommen Analgetika, nichtsteroidale Antirheumatika, trizyklische Antidepressiva in kleinen Dosen, im Einzelfall auch Krankengymnastik oder Kraftsport in Frage. Die Zusammenarbeit mit einer schmerztherapeutischen Abteilung ist dringend anzuraten." Der Patient soll an einer ambulanten Suchtberatung, ambulanten Psychotherapie, qualifizierter Entzugsbehandlung, stationären medizinischen Rehabilitation, ambulanten medizinischen Rehabilitation, ambulanten Nachsorge, Selbsthilfe und/oder einem stationären Entzug durchführen.
III. Empfehlung ⇔ (D)	Im Zusammenhang mit Opioidmissbrauch bzw. -Abhängigkeit muss auch auf eine mögliche medikamentös-analgetische Unterversorgung des Patienten differenzialdiagnostisch geachtet werden, die das auffällige Verhalten erklären könnte ("Pseudoabhängigkeit"). Patienten müssen vor Therapiebeginn über die Möglichkeit einer Abhängigkeitsentwicklung als Folge der Opioidtherapie aufgeklärt werden, ebenso über die Möglichkeiten und Folgen einer Entzugsbehandlung.
I. Keyquestion	43. Verändert sich die Wirksamkeit einer Opioidtherapie während einer Langzeit- oder Daueranwendung?
II. "Evidenz" (4)	Viele kontrollierte Studien werden nicht langfristig genug durchgeführt, um Ergebnisse bzgl. Wirkungsänderungen über einen längeren Zeitraum zu liefern. Nur vereinzelt gibt es "uncontrolled case series" und "reports of surveys", die über mehrere Jahre dauern (Ballantyne & Mao 2003). Die derzeitige "Evidenz"basierte Studienlage zur Wirksamkeit einer Opioid- Langzeitbehandlung bezieht sich auf Erkenntnisse aus kontrollierten randomisierten Studien mit einer Dauer von 3 bis 13 Wochen. Ballantyne & Mao (2003) stellen fest, dass langzeitige, hoch dosierte Opioidtherapien meist weder effektiv noch sicher sind. Ein weiterer Aspekt, der die Wirksamkeit von Opioiden bei längerer Einnahme beeinflussen kann, ist eine mögliche Toleranzentwicklung, die in KQ 41 behandelt wird.
III. Empfehlung ⇔ (D)	Bei einer langfristigen Opioid-Behandlung sollten wirkungsmindernde Faktoren, wie Entwicklung einer Hyperalgesie oder Toleranz, von vornherein mitbedacht werden. Bei Verdacht auf eine entstehende Toleranzentwicklung: s. Empfehlung KQ 41. Es sollten bei längerfristiger Behandlung und möglicher Dosissteigerung die Gefahren von möglichen UAWs mit den Vorteilen der Opioid-Wirksamkeit abgewogen werden. Bei Daueranwendungen bzw. Dosissteigerungen sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen zu erwägen.
I. Keyquestion	44. Gibt es Hinweise auf Fehlgebrauch oder Missbrauch opioidhaltiger Analgetika?

II. "Evidenz" (4) (4)	Der auftretende Missbrauch und Fehlgebrauch beschränkt sich nicht nur auf verschriebene Medikamente, sondern kann auch mit dem Gebrauch illegaler Drogen einhergehen. Illegaler Drogenkonsum lässt sich bei 14% bis 16% der Patienten feststellen, bei denen kein Fehlgebrauch oder Missbrauch verschriebener Medikamente vorliegt und bei 34% der Patienten, die ebenfalls einen Fehlgebrauch oder Missbrauch verschriebener Medikamente begehen. Die Erfassung der Adhärenz ist dazu geeignet, den Fehlgebrauch oder Missbrauch von verschriebenen Medikamenten und illegaler Drogen zu reduzieren (Trescot 2008). Stärker als bisher sollten Ärzte die bekannten Risikofaktoren für missbräuchliches Verhalten vor Therapiebeginn mit Opioiden bei nicht-tumorbedingten Schmerzen erfassen. Sind Risikofaktoren vorhanden, dann sind die wichtigsten Konsequenzen: obligate interdisziplinäre Diagnostik und Indikationsstellung, Abfassen eines Behandlungsvertrags vor Therapiebeginn mit Nennung klinisch relevanter Vor- und Nachteile des Opioids, der Therapieziele, der Verlaufskontrollen einschließlich Urinscreening und der Abbruchkriterien. Während der Therapie sollten die analgetische Wirksamkeit, Nebenwirkungen, körperliche und psychosoziale Beeinträchtigungen sowie Anzeichen missbräuchlichen Verhaltens regelmäßig kontrolliert werden. Bei Erfolglosigkeit der Opioidtherapie muss die Medikation beendet und eine kritische Neubewertung vorgenommen werden (Jage 2005).
III. Empfehlung ↔ (D)	Die in KQ 41 und 42 empfohlenen Verhaltensweisen sollten befolgt werden, um dem Fehlgebrauch oder Missbrauch von verschriebenen Medikamenten vorzubeugen. Des Weiteren sollten die unter KQ 31 und 32 genannten Parameter genau kontrolliert werden. Auch wenn keine Auffälligkeiten im Verbrauch der verschriebenen Opioider auftreten, ist nicht auszuschließen, dass der Gebrauch illegaler Drogen vorliegt. Zeigen sich Auffälligkeiten bei subjektiven oder objektiven Parametern, die auf einen solchen Gebrauch hinweisen könnten, sollte dem nachgegangen werden.

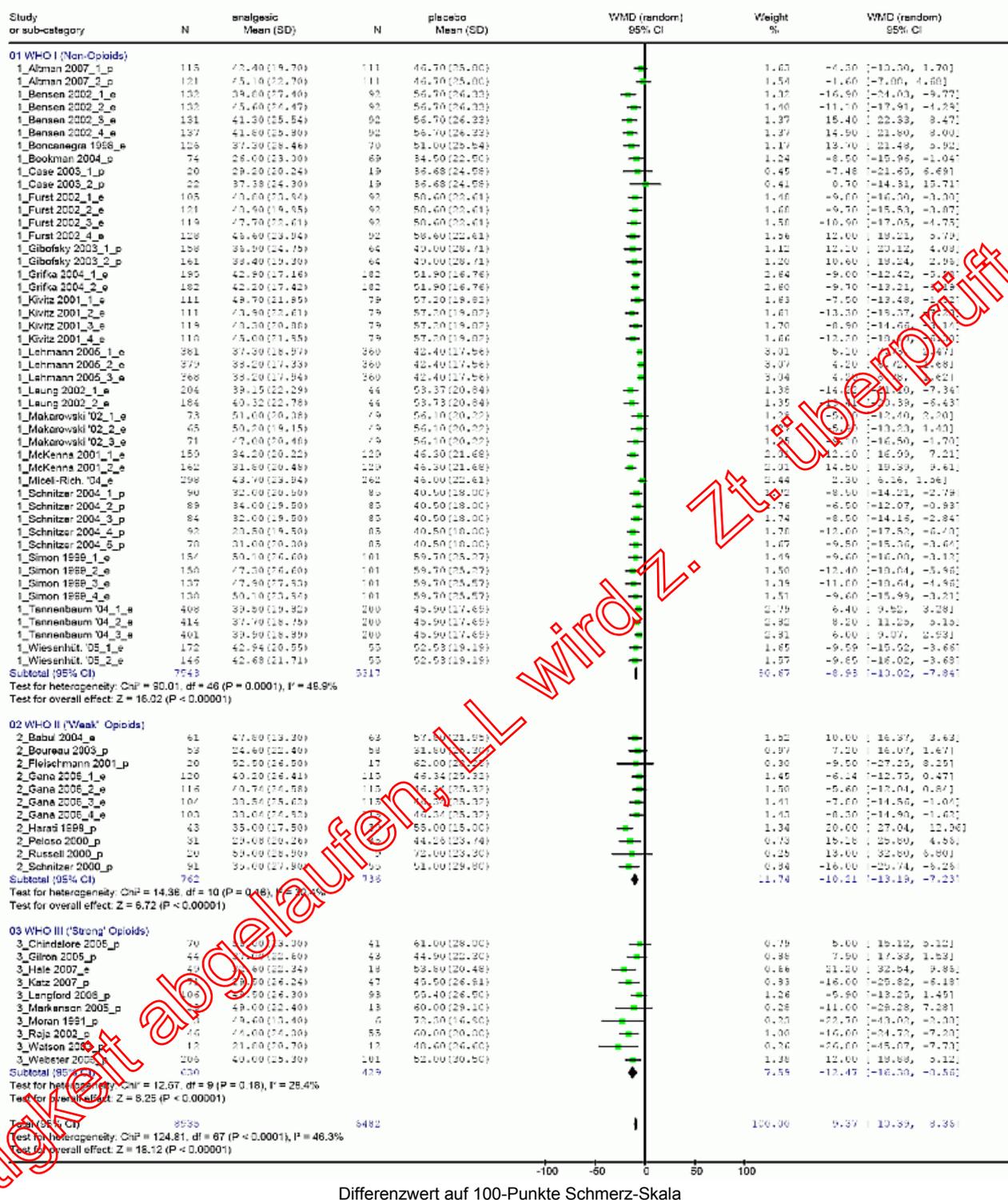
6. Wirkungparameter aus RCT's

6.1 Schmerzdifferenzen nach 3-13 Wochen (alle "Evidenz"stufen)

Tab. BP1 RCT-Studien mit einem "Level of Evidence" von 1- (schlecht) bis 1++ (sehr gut). Unterschiede im Schmerzerleben (Spalte rechts neben "Weight %") zwischen Verum- und Plazebo-Gruppen nach drei bis 13 Wochen am Behandlungsende. Normiert auf eine 100-Punkte-Skala für non-opioid Anlagetika (WHO I) und opioidhaltige Analgetika (WHO II, WHO III). Autorennamen mit einem _p am Ende bezeichnen Studien mit publizierter post-SD; bei einem _e am Ende wurde die post-SD aus der pre-SD mit dem durchschnittlichen pre/post SD-Quotienten aus allen _p-Studien gewichtet. Ziffern am Ende der Jahreszahl weisen auf mehrere Vergleiche (z. B. Dosierungen) in einer Studie hin.

Gültigkeit abgelaufen, LL wird nicht überprüft

Review: 08 Analgesics Long Term for CNT Pain LONTS (2003)
 Comparison: 03 Analgesic (post) vs. Placebo (post) - Level of Evidence all studies included
 Outcome: 01 Pain Difference Scores: Weighted Mean Differences (WMD) - published and estimates data

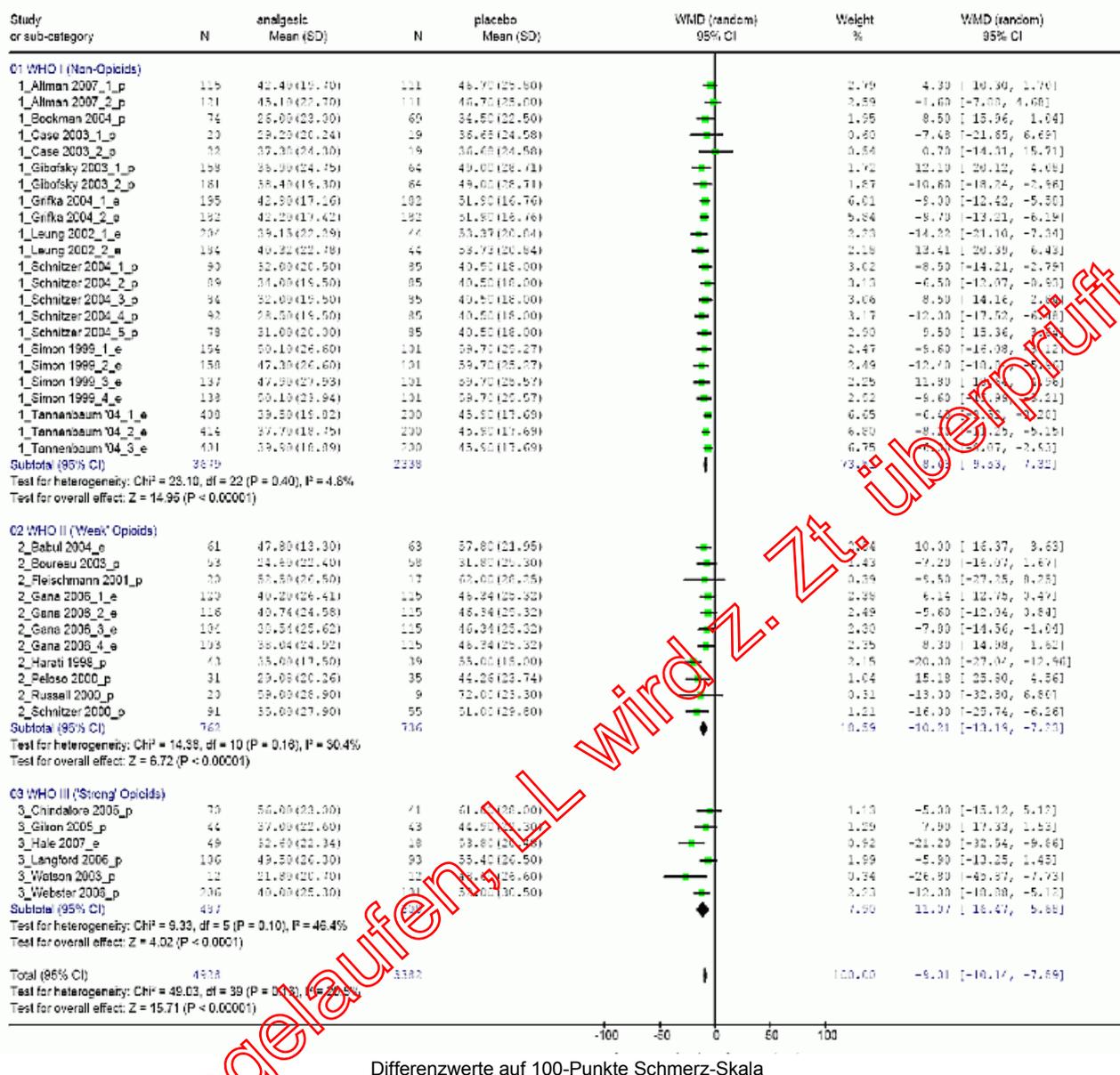


Gültigkeit abgelaufen - LL wird z. Zt. überprüft

6.2 Schmerzdifferenzen nach 3-13 Wochen ("Evidenz"stufe 1+/1++)

Tab. BP2 Nur RCT-Studien mit einem "Level of Evidence" von 1+ (gut) bis 1++ (sehr gut). Unterschiede in der Schmerz erleben (Spalte rechts neben "Weight %") zwischen Verum- und Plazebo-Gruppen nach drei bis 13 Wochen am Behandlungsende. Normiert auf eine 100-Punkte-Skala für non-opioid Anlagetika (WHO I) und opioidhaltige Anlagetika (WHO II, WHO III). Autorennamen mit einem _p am Ende bezeichnen Studien mit publizierter post-SD; bei einem _e am Ende wurde die post-SD aus der pre-SD mit dem durchschnittlichen pre/post SD-Quotienten aus allen _p-Studien gewichtet. Ziffern am Ende der Jahreszahl weisen auf mehrere Vergleiche (z.B. Dosierungen) in einer Studie hin.

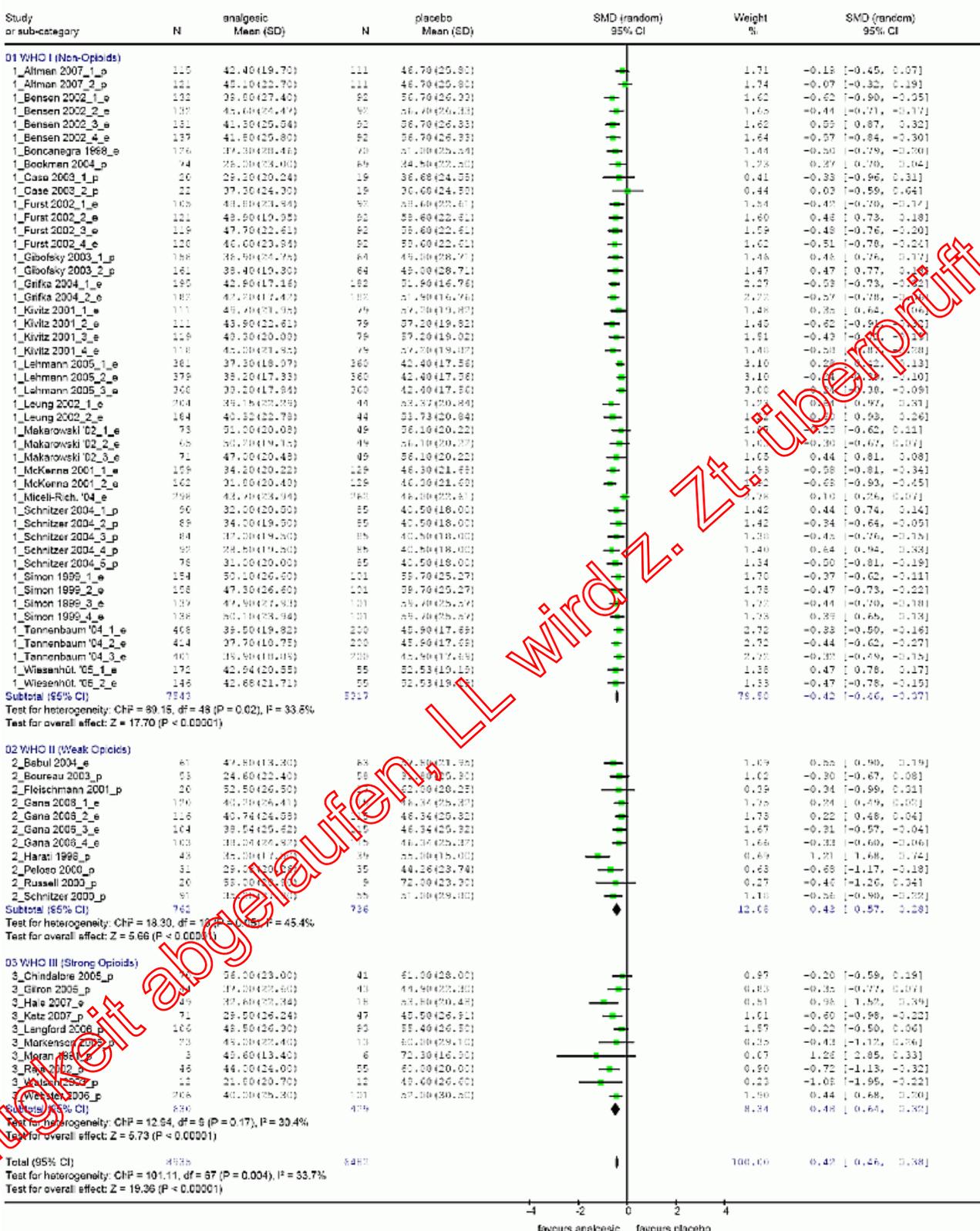
Review: 08 Analgesics Long Term for CNT Pain LONTS (2008)
 Comparison: 04 Analgesic (post) vs. Placebo (post) - Level of Evidence: 1+ 1++ included
 Outcome: 02 Pain Difference Scores: Weighted Mean Differences (WMD) - published and estimated data



6.3 Effektstärken nach 3-13 Wochen (alle "Evidenz"stufen)

Tab. BP2 Nur RCT-Studien mit einem "Level of Evidence" von 1+ (gut) bis 1++ (sehr gut). Unterschiede in der Schmerz erleben (Spalte rechts neben "Weight %") zwischen Verum- und Placebo-Gruppen nach drei bis 13 Wochen am Behandlungsende. Normiert auf eine 100-Punkte-Skala für non-opioid Analgetika (WHO I) und opioidhaltige Analgetika (WHO II, WHO III). Autorennamen mit einem _p am Ende bezeichnen Studien mit publizierter post-SD; bei einem _e am Ende wurde die post-SD aus der pre-SD mit dem durchschnittlichen pre/post SD-Quotienten aus allen _p-Studien gewichtet. Ziffern am Ende der Jahreszahl weisen auf mehrere Vergleiche (z.B. Dosierungen) in einer Studie hin.

Review: 08 Analgesics Long Term for CNT Pain LONTS (2008)
 Comparison: 03 Analgesic (post) vs. Placebo (post) - Level of Evidence all studies included
 Outcome: 03 Pain Difference: Standardized Mean Differences (SMD) [Pain Difference / SD] - published and estimated data

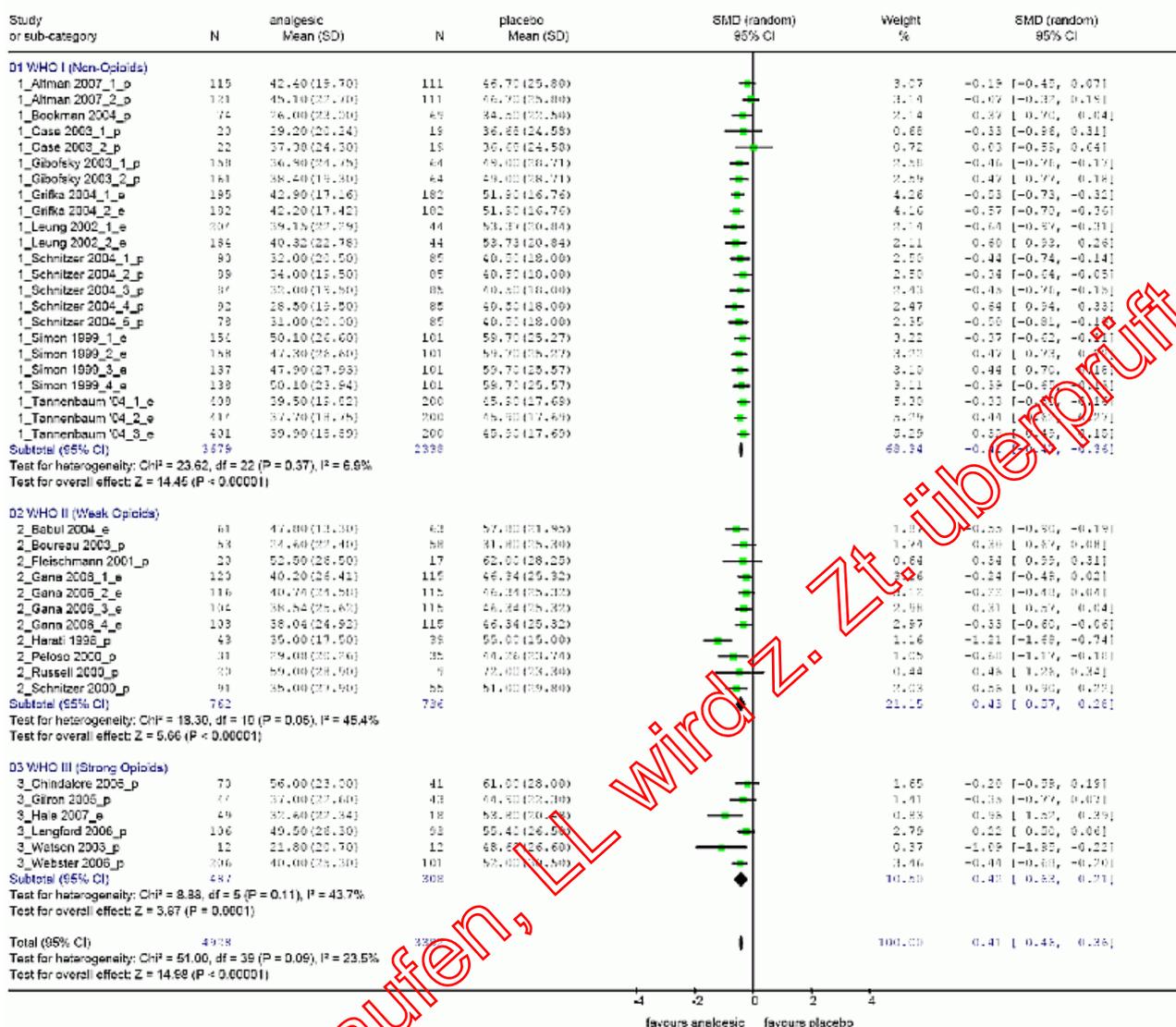


Differenzwerte auf 100-Punkte Schmerz-Skala durch Standardabweichung

6.4 Effektstärken nach 3-13 Wochen ("Evidenz"stufe 1+/1++)

Tab. BP4 Nur RCT-Studien mit einem "Level of Evidence" von 1+ (gut) bis 1++ (sehr gut). Unterschiede im Schmerzerleben (Spalte rechts neben "Weight %") zwischen Verum- und Placebo-Gruppen am Behandlungsende nach drei bis 13 Wochen. Normiert auf die Standardabweichungen für non-opioid Analgetika (WHO I) und opioidhaltige Analgetika (WHO II, WHO III). Autorennamen mit einem _p am Ende bezeichnen Studien mit publizierter post-SD; bei einem _e am Ende wurde die post-SD aus der pre-SD mit dem durchschnittlichen pre/post SD-Quotienten aus allen _p-Studien gewichtet. Ziffern am Ende der Jahreszahl weisen auf mehrere Vergleiche (z. B. Dosierungen) in einer Studie hin.

Reviewer: 08 Analgesics Long Term for CNT Pain LONTS (2008)
 Comparison: 04 Analgesic (post) vs. Placebo (post) - Level of Evidence 1+ | 1+== included
 Outcome: 04 Pain Difference: Standardized Mean Differences (SMD) [Pain Difference / SD] - published and estimated data



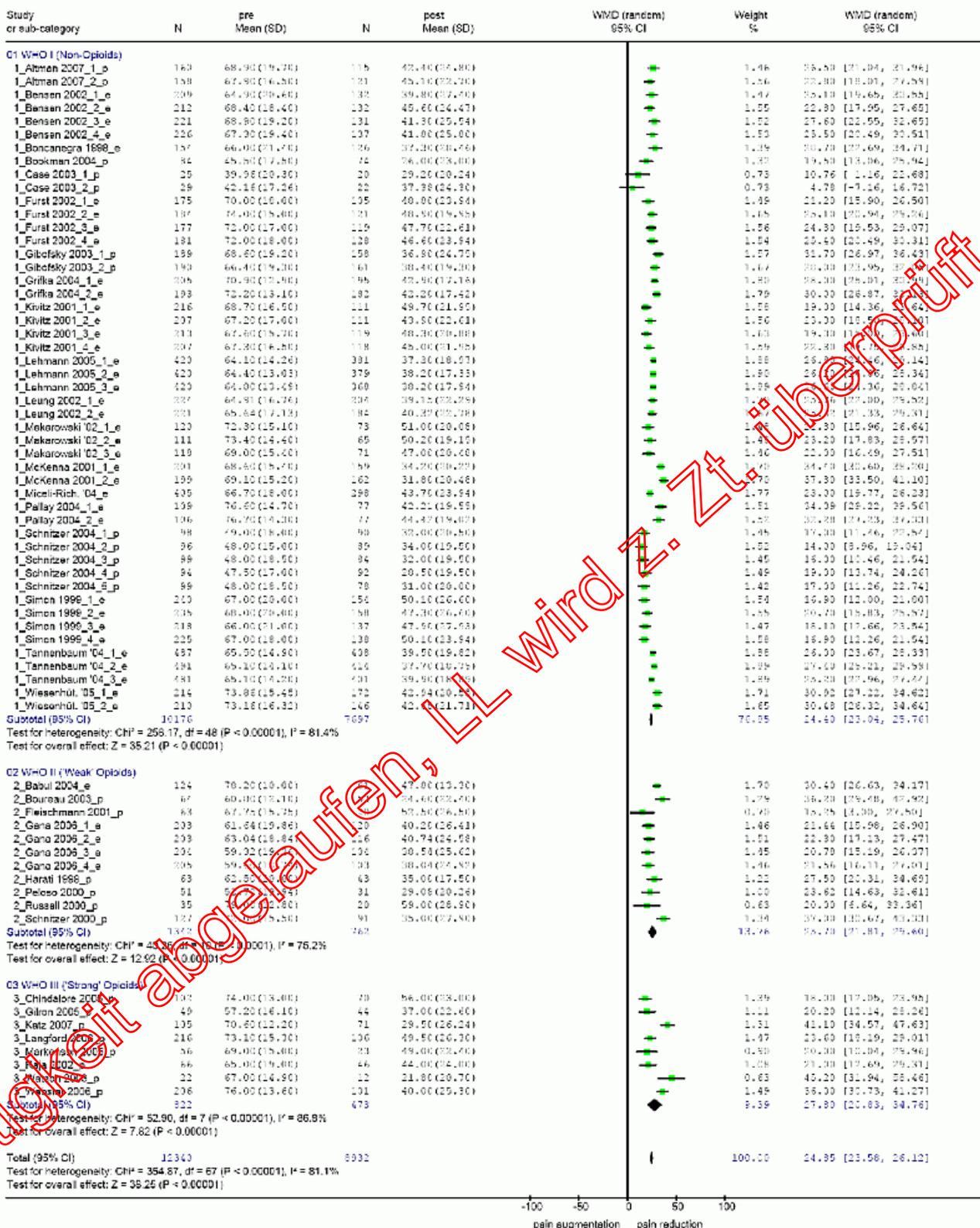
Differenzwerte auf 100-Punkte Schmerz-Skala durch Standardabweichung

6.5 Verum prä-post Schmerzdifferenzen (alle "Evidenz"stufen)

Tab. BP5 RCT-Studien mit einem "Level of Evidence" von 1- (schlecht) bis 1++ (sehr gut). Schmerzminderung (Spalte rechts neben "Weight %") in den Verum-Gruppen zwischen Behandlungsbeginn und nach drei bis 13 Wochen am Behandlungsende. Normiert auf eine 100-Punkte Skala für non-opioid Anlagetika (WHO I) und opioidhaltige Analgetika (WHO II, WHO III). Autorennamen mit einem _p am Ende bezeichnen Studien mit publizierter post-SD; bei einem _e am Ende wurde die post-SD aus der pre-SD mit dem durchschnittlichen pre/post SD-Quotienten aus allen _p-Studien gewichtet. Ziffern am Ende der Jahreszahl weisen auf mehrere Vergleiche (z. B. Dosierungen) in einer Studie hin.

Gültigkeit abgelaufen, LL wird z. Zt. überprüft

Review: 08 Analgesics Long Term for CNT Pain LONTS (2008)
 Comparison: 05 Analgesic (pre) vs. Analgesic (post) - Level of Evidence all studies included
 Outcome: 05 Pain Relief Scores: Weighted Mean Differences (WMD) - published and estimated data

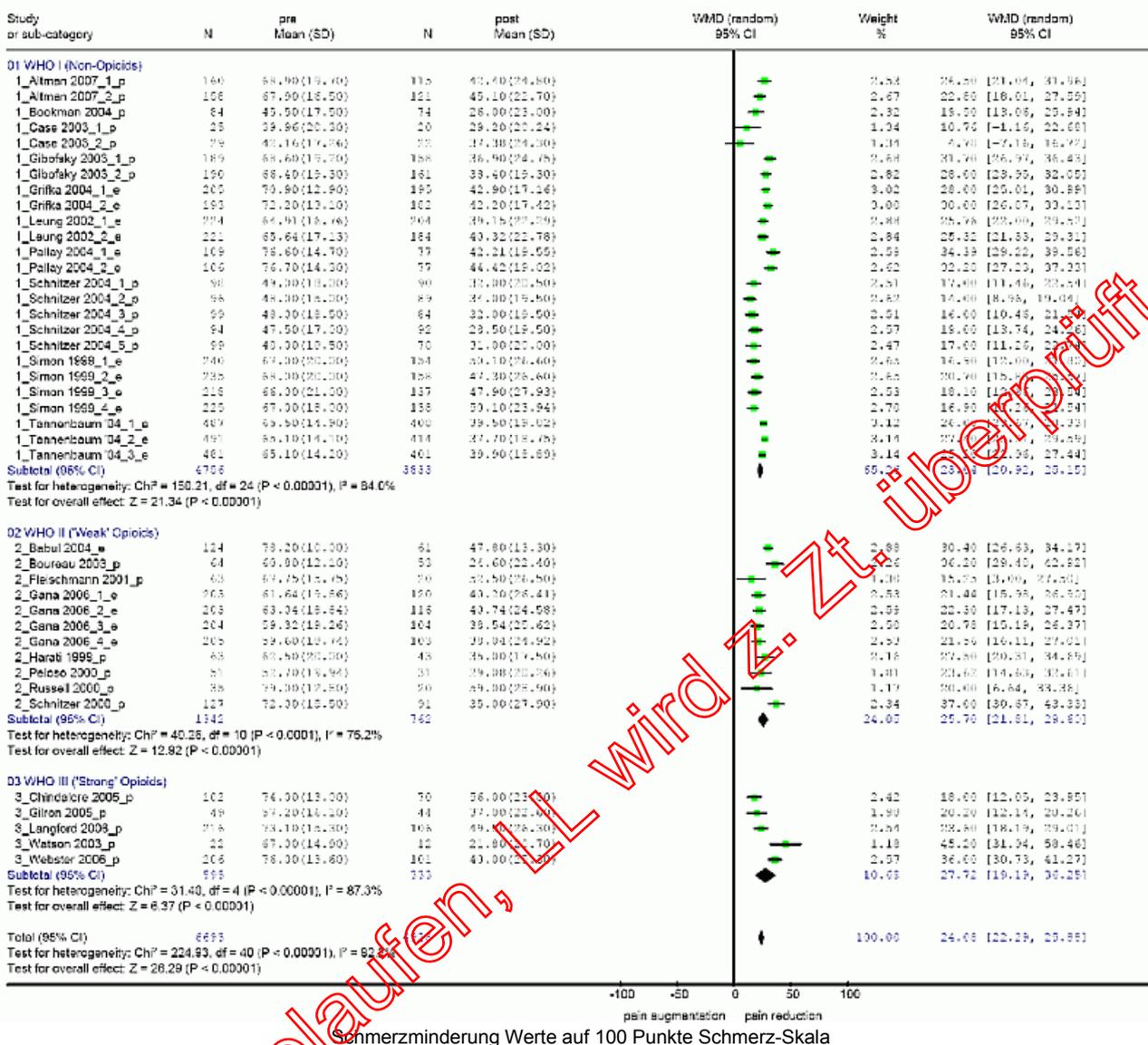


Schmerzminderung Werte auf 100 Punkte Schmerz-Skala

6.6 Verum prä-post Schmerzdifferenzen ("Evidenz"stufe 1+/1++)

Tab. BP6 Nur RCT-Studien mit einem "Level of Evidence" von 1+ (gut) bis 1++ (sehr gut). Schmerzminderung (Spalte rechts neben "Weight %") in den Verum-Gruppen zwischen Behandlungsbeginn und nach drei bis 13 Wochen am Behandlungsende. Normiert auf eine 100-Punkte-Skala für non-opioid Analgetika (WHO I) und opioidhaltige Analgetika (WHO II, WHO III). Autorennamen mit einem _p am Ende bezeichnen Studien mit publizierter post-SD; bei einem _e am Ende wurde die post-SD aus der pre-SD mit dem durchschnittlichen pre/post SD-Quotienten aus allen _p-Studien gewichtet. Ziffern am Ende der Jahreszahl weisen auf mehrere Vergleiche (z. B. Dosierungen) in einer Studie hin.

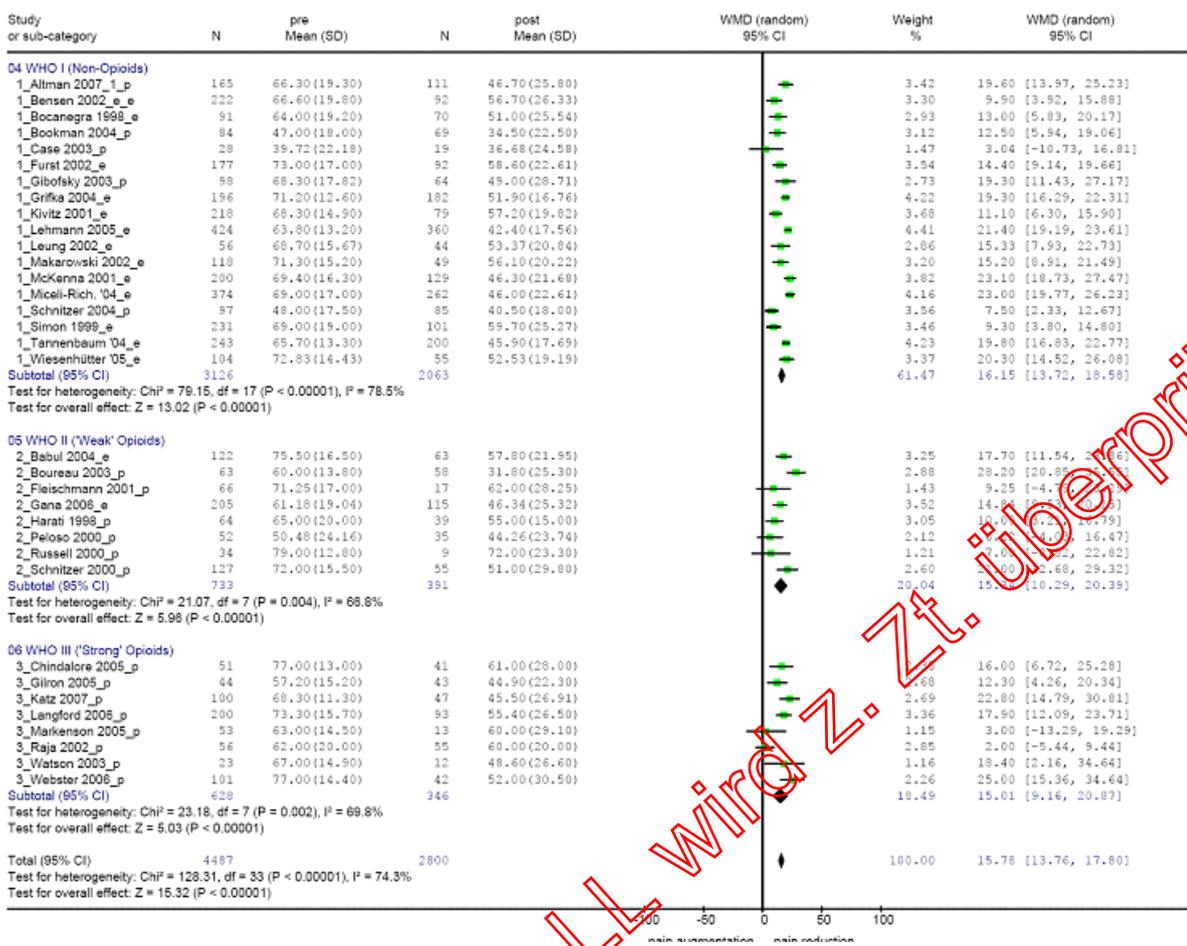
Review: 08 Analgetics Long Term for CNT Pain LONTS (2008)
 Comparison: 06 Analgesic (pre) vs. Analgesic (post) - Level of Evidence 1-7++ Included
 Outcome: 06 Pain Relief Scores: Weighted Mean Differences (WMD) - published and estimated data



6.7 Placebo prä-post Schmerzdifferenzen (alle "Evidenz"stufen)

Tab. BP7 RCT-Studien mit einem "Level of Evidence" von 1- (schlecht) bis 1++ (sehr gut). Schmerzminderung (Spalte rechts neben "Weight %") in den Placebo-Gruppen zwischen Behandlungsbeginn und nach drei bis 13 Wochen am Behandlungsende. Normiert auf eine 100-Punkte-Skala für non-opioid Analgetika (WHO I) und opioidhaltige Analgetika (WHO II, WHO III). Autorennamen mit einem _p am Ende bezeichnen Studien mit publizierter post-SD; bei einem _e am Ende wurde die post-SD aus der pre-SD mit dem durchschnittlichen pre/post SD-Quotienten aus allen _p-Studien gewichtet.

Review: 06 Analgesics Long Term for CNT Pain LONTS (2008)
 Comparison: 07 Placebo (pre) vs. Placebo (post) - Level of Evidence all studies included
 Outcome: 08 Pain Relief Scores: Weighted Mean Differences (WMD) - published and estimated data



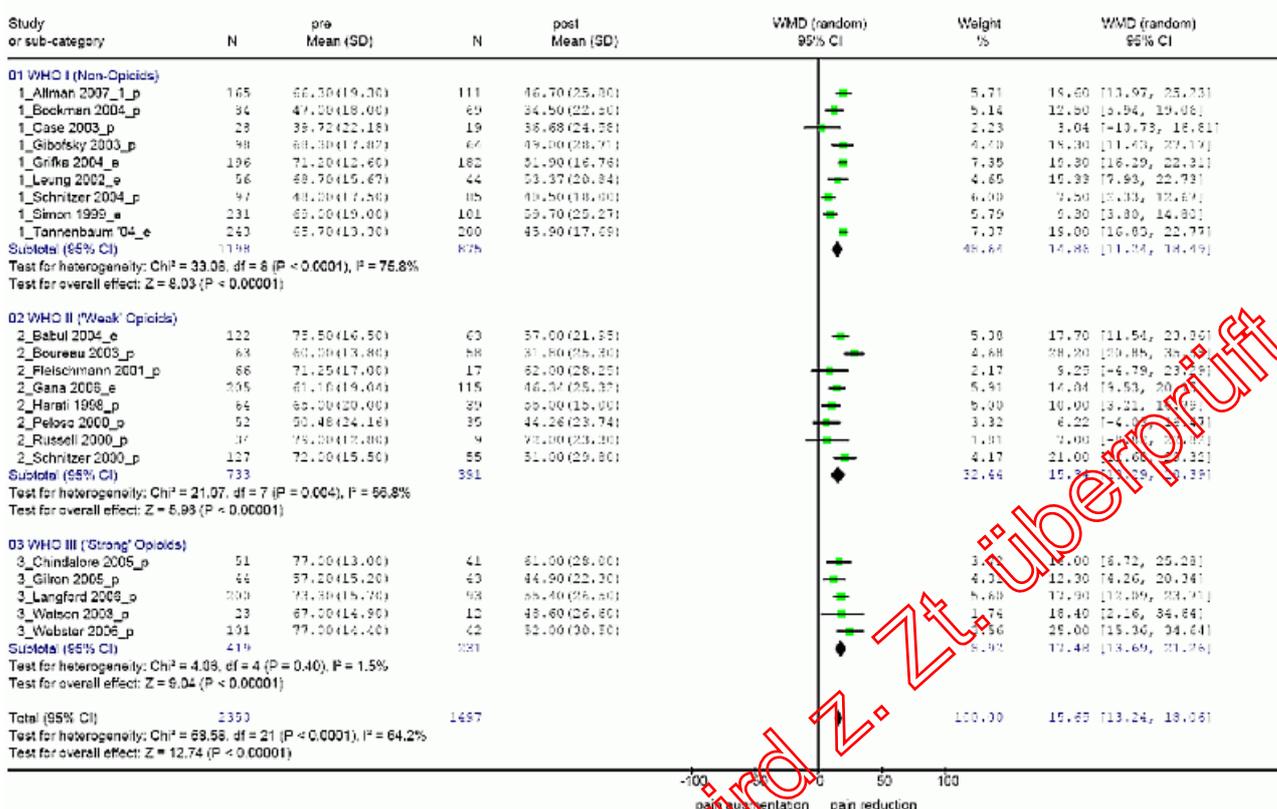
Schmerzminderung Werte auf 100 Punkte Schmerz-Skala

6.8 Placebo prä-post Schmerzdifferenzen nach ("Evidenz"stufe 1+/1++)

Tab. BP8 Nur RCT-Studien mit einem "Level of Evidence" von 1+ (gut) bis 1++ (sehr gut). Schmerzminderung (Spalte rechts neben "Weight %") in den Placebo-Gruppen zwischen Behandlungsbeginn und nach drei bis 13 Wochen am Behandlungsende. Normiert auf eine 100-Punkte-Skala für non-opioid Analgetika (WHO I) und opioidhaltige Analgetika (WHO II, WHO III). Autorennamen mit einem _p am Ende bezeichnen Studien mit publizierter post-SD; bei einem _e am Ende wurde die post-SD aus der pre-SD mit dem durchschnittlichen pre/post SD-Quotienten aus allen _p-Studien gewichtet.

Gültigkeit abgefragt, LL wird zzt. überprüft

Review: 08 Analgesics Long Term for CNT Pain LONTS (2008)
 Comparison: 03 Placebo (pre) vs. Placebo (post) - Level of Evidence 1a/1++ included
 Outcome: 07 Pain Relief Scores: Weighted Mean Differences (WMD) - published and estimated data



Schmerzminderung Werte auf 100 Punkte Schmerz-Skala

Literatur

- Adler L, McDonald C, O'Brien C, Wilson M. A comparison of once-daily tramadol with normal release tramadol in the treatment of pain in osteoarthritis. *J Rheumatol* 2002; 29(10): 2196-2199.
- Allan L, Richarz U, Simpson K, Slappendel R. Transdermal fentanyl (versus sustained release oral morphine in strong-opioid naive patients with chronic low back pain. *Spine* 2005; 30(22): 2484-2490.
- Altman RD, Zinsheim JR, Temple AR, Schweinle JR. Three-month efficacy and safety of acetaminophen extended-release for osteoarthritis pain of the hip or knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Osteoarthritis and Cartilage* 2007; 15: 454-461.
- Avouac J, Gossec L, Dougados M. Efficacy and safety of opioids for osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage* 2007; 15(8): 957-65.
- Babul ND, Novak R, Chipman H, Roth SH, Gana T, Albert W. Efficacy and safety of extended-release, once-daily tramadol in chronic pain: A randomized 12-week clinical trial in osteoarthritis of the knee. *J Pain Symptom Manage* 2004; 28(1): 59-71.
- Ballantyne JC, LaForge KS. Opioid dependence and addiction during opioid treatment of chronic pain. *Pain* 2007; 129: 235-255.
- Ballantyne JC, Mao J. Opioid Therapy for chronic pain. *N Engl J Med* 2003; 349(20): 1943-1953.
- Basler HD, Jäkke C, Kröner-Herwig B. Cognitive-behavioral therapy for chronic headache in German pain centers. *Int J Rehabil Health*. 1996; 2: 235 - 252.
- Basler HD, Jäkke C, Kröner-Herwig B. Incorporation of cognitive-behavioral treatment into the medical care of chronic low back patients: a controlled randomized study in German pain treatment centers. *Patient Education and Counseling* 1997; 31(2): 113-124.
- Beaulieu AD, Peloso PM, Haroui B, Benzen W, Thomson G, Wade J, Quigley P, Eisenhoffer J, Harsanyi Z, Darke AC. Once-daily, controlled-release tramadol and sustained-release diclofenac relieve chronic pain due to osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Pain Res Manag* 2008; 13(2):103-10.
- Beaulieu AD, Peloso P, Benzen W, Haroui B, Watson CP, Gardner-Nix J, Thomson G, Piraino PS, Eisenhoffer J, Harsanyi Z, Darke AC. A randomized, double-blind, 8-week crossover study of once-daily controlled-release tramadol versus immediate-release tramadol taken as needed for chronic noncancer pain. *Clin Ther* 2007; 29(1):49-60.
- Bellamy N, Buchanan WW, Chalmers A, Ford PM, Kean WF, Kraag GR, Gerecz-Simon E, Campbell J. A multicenter study of tenoxicam and diclofenac in patients with osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 1995; 22(6): 999-1004.
- Benzen WG, Fiechtner J, Schillgen J, Zhao WW, Yu SS, Woods EM, Hubbard RC, Isakson PC, Verburg KM, Geis GS. Treatment of osteoarthritis with celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor: A randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 1085-1105.
- Birbara CA, Pugh AD, Munoz DR, Sheldon EA, Mangione A, Bohidar NR, Geba GP. Treatment of chronic low back pain with etoricoxib, a new cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor: Improvement in pain and disability - a randomized, placebo-controlled, 3-month trial. *The journal of pain* 2003; 4(6): 307-315.
- Bookman NAM, Williams KSA, Shainhouse JZ. Effect of a topical diclofenac solution for relieving symptoms of osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2004; 171(4): 328-334.
- Boureau F, Legallier P, Kabir-Ahmadi M. Tramadol in post-herpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2003; 104: 323-331.
- Bundesärztekammer (Hrsg.) (2007). Medikamente - schädlicher Gebrauch und Abhängigkeit. Leitfaden für die ärztliche Praxis. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag.
- Calverley JR, Rapoport RJ, Davis JC, Offenberg HL, Marker HW, Roth SH, Yuan W, Eliot L, Babul N, Lynch PM. Efficacy and safety of a once-daily morphine formulation in chronic, moderate-to-severe osteoarthritis pain: results from a randomized, placebo-controlled, double-blind trial and an open-label extension trial. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23(4): 278-291.
- Cepeda MS, Camargo F, Zea C, Valencia L. Tramadol for osteoarthritis: A systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol* 2007; 34(3): 543-555.
- Chindalore VL, Craven RA, Yu KP, Butera PG, Burns LH, Friedmann N. Adding ultralow-dose naltrexone to oxycodone enhances and prolongs analgesia: a randomized, controlled trial of oxycodone. *J Pain* 2005; 6(6): 392-399.
- Coats TL, Borenstein DG, Nangia NK, Brown MT. Effects of valdecoxib in the treatment of chronic low back pain: results of a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Ther* 2004;
- Cohen SP, Christo PJ, Wang S, Chen L, Stojanovic PS, Shields CH, Brummet C, Mao J. The effect of opioid dose and treatment duration on the perception of a painful standardized clinical stimulus. *Regional anesthesia and pain medicine* 2008; 33(3): 199-206.
- Compton P, Darakjian J, Miotto K. Screening for addiction in patients with chronic pain in "problematic" substance use: evaluation of a pilot assessment tool. *Journal of pain and symptom management* 1998; 16(6): 355-363.
- Day R, Morrison B, Luza A, Castaneda O, Strusberg A, Nahir M, Helgetveit KB, Kress B, Daniels B, Bolognese J, Krupa D, Seidenberg B, Ehrich E. A randomized trial of the efficacy and tolerability of the COX-2 inhibitor rofecoxib vs ibuprofen in patients with osteoarthritis. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1781-1787.
- Deshpande A, Furlan A, Mailis-Gagnon A, Atlas S, Turk D. Opioids for chronic low-back pain. *The Cochrane Library* 2007; 4.
- Deutsche Gesellschaft für Schmerztherapie (2008). Der Frankfurter Konsensus. Zugriff am 16.09.2008 unter www.schmerz-therapie-deutschland.de/pages/DGS/DGS_11.html (externer Link).
- Dick WC, Bulstra S, Schardijn GHC, Feenstra RM. Safety and efficacy of etodolac compared with piroxicam in patients with degenerative joint disease of the knee. *Clin Ther* 1992; 14(4): 517-526.
- Diener HC, Maier C (Hrsg.) (1997). Das Schmerztherapie Buch. München: Urban & Schwarzenberg.
- Egle UT, Hoffmann SO, Lehmann KA, Nix WA (Hrsg.) (2003). Handbuch chronischer Schmerz. Stuttgart: Schattauer.
- Ehrich EW, Schnitzer TJ, McIlwain H, Levy R, Wolfe F, Weisman M, Zeng Q, Morrison B, Bolognese J, Seidenberg B, Gertz BJ. Effect of specific COX-2 inhibition in osteoarthritis of the knee: A 6 week double blind, placebo controlled pilot study of rofecoxib. *J Rheumatol* 1999; 26: 2438-47.
- Eisenberg E, McNicol E, Carr DB. Opioids for neuropathic pain. *The Cochrane Library* 2006; 3.
- Fishbain DA, Cole B, Lewis J, Rosomoff HL, Rosomoff RS. What percentage of chronic nonmalignant pain patients exposed to chronic opioid analgesic therapy develop abuse/addiction and/or aberrant drug-related behaviors? A structured evidence-based review. *Pain Med* 2008; 9(4): 444-59.
- Fishman RL, Kistler CJ, Ellerbusch MT, Aparicio RT, Swami SS, Shirley ME, Jain AK, Fortier L, Robertson S, Bouchard S. Efficacy and safety of 12 weeks of osteoarthritic pain therapy with

- once-daily tramadol (Tramadol Contramid OAD), *J Opioid Manag* 2007; 3(5):273-80.
34. Fleischmann RM, Caldwell JR, Roth SH, Tesser JRP, Olson W, Kamin M. Tramadol for the treatment of joint pain associated with osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Ther Res* 2001; 62(2): 113-128.
 35. Flöter T (Hrsg.) (1998). Grundlagen der Schmerztherapie. München: Urban & Vogel.
 36. Fredheim OM, Kaasa S, Dale O, et al. Opioid switching from oral slow release morphine to oral methadone may improve pain control in chronic non-malignant pain: a nine-month follow-up study. *Palliat Med* 2006; 20(1): 35-41.
 37. Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, Tunks E. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. *CMAJ* 2006; 174(11): 1589-1594.
 38. Galer BS, Lee D, Ma T, Nagle B, Schlagheck TP. Morphidex® in the treatment of chronic pain: three multicenter, randomized, double-blind, controlled clinical trials fail to demonstrate enhanced opioid analgesia or reduction in tolerance. *Pain* 2005;115: 284-295.
 39. Gana TJ, Pascual ML, Fleming RR, Schein JR, Janagap CC, Xiang J. Extended-release tramadol in the treatment of osteoarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(7):1391-1401.
 40. Gay MC, Philippot P, Luminet O. Differential effectiveness of psychological interventions for reducing osteoarthritis pain: a comparison of Erickson hypnosis and Jacobson relaxation. *Eur J Pain*; 2002; 6(1): 1-16.
 41. Geba GP, Weaver AL, Polis AB, Dixon ME, Schnitzer TJ. Efficacy of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen in osteoarthritis of the knee. *JAMA* 2002; 287: 64-71.
 42. Gibofsky A, Williams GW, McKenna F, Fort JG. Comparing the efficacy of cyclooxygenase 2-specific inhibitors in treating osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48(11): 3102-3111.
 43. Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Weaver DF, Houlden RL. Morphine, gabapentin or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005; 352: 324-1334.
 44. Gimbel JS, Richards P, Porteno RK. Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy - a randomized controlled trial. *Neurology* 2003; 60: 927-934.
 45. Grifka JK, Zacher J, Brown JP, Seriola B, Lee A, Moore A, Gimona A. Efficacy and tolerability of lumiracoxib versus placebo in patients with osteoarthritis of the hand. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: 589-596.
 46. Hale ME, Ahdieh H, Ma T, Rauck R. Efficacy and safety of OPANA ER (oxymorphone extended release) for relief of moderate to severe chronic low back pain in opioid-experienced patients: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Pain* 2007; 8(2): 175-184.
 47. Harati Y, Gooch C, Swenson M, Edelman S, Greene D, Raskin P, Donofrio P, Cornblath D, Sachdeo R, Siu CO, Kamin M. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology* 1998; 50: 1842-1846.
 48. Harati Y, Gooch C, Swenson M, Edelman S, Greene D, Raskin P, Donofrio P, Cornblath D, Olson WH, Kamin M. Maintenance of the long-term effectiveness of tramadol in treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Journal of diabetes and its complications* 2000; 14: 65-70.
 49. Hoffman BM, Pappas RK, Chatkoff DK, Kerns RD. Meta-analysis of psychological interventions for chronic low back pain. *Health Psychol* 2007; 26(1): 1-9.
 50. Højsted J, Sjögren P. Addiction to opioids in chronic pain patients: a literature review. *Eur J Pain* 2007; 11(5): 490-518.
 51. Hooltshead J, Dühmke RM, Cornblath DR. Tramadol for neuropathic pain. *The Cochrane Library* 2006; 4.
 52. Hulse E, Larbig W, Flor H, Birbaumer N. The effect of opioids on phantom limb pain and cortical reorganization. *Pain* 2001; 90: 47-55.
 53. Jage J, Willweber-Strumpf A, Maier C. Risikofaktoren für Missbrauch und Abhängigkeit bei der Opioidtherapie chronischer nicht-tumorbedingter Schmerzen. *Schmerz* 2006; 19(5): 434-440.
 54. Kalso E, Simpson KH, Slappendel R, Dejonckheere J, Richarz U. Predicting long-term response to strong opioids in patients with low back pain: findings from a randomized, controlled trial of transdermal fentanyl and morphine. *BMC Med* 2007 Dec 21; 5: 39.
 55. Kashkar-Zuck S, Swain NF, Jones BA, Graham TB. Efficacy of cognitive-behavioral intervention for juvenile primary fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 2003; 32(8): 1594-602.
 56. Keel PJ, Bodoky C, Gerhard U, Müller W. Comparison of integrated group therapy and group relaxation training for fibromyalgia. *Clin J Pain* 1998; 14(3): 232-8.
 57. Keller S, Ehrhardt-Schmelzer S, Herda C, Schmid S, Basler H-D. Multidisciplinary rehabilitation for chronic back pain in an outpatient setting: a controlled randomized trial. *European Journal of Pain* 1997; 1: 279-292.
 58. Langford R, McKenna F, Ratcliffe S, Vojtassák, Richarz U. Transdermal fentanyl for improvement of pain and functioning in osteoarthritis: a randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54(6): 1829-1837.
 59. Leung AT, Malmstrom K, Gallacher AE, Sarembock B, Poor G, Beaulieu A, Castro R, Sanchez M, DeTora LM, Ng J. Efficacy and tolerability profile of etoricoxib in patients with osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo and active-comparator controlled 12-week efficacy trial. *Curr Med Res Opin* 2002; 18(2): 49-58.
 60. Markenson JA, Croft J, Zhang PG, Richards P. Treatment of persistent pain associated with osteoarthritis with controlled release oxycodone tablets in a randomized controlled clinical trial. *Clin J Pain* 2005; 21(6): 524-533.
 61. Matsumoto AK, Babul N, Ahdieh H. Oxymorphone extended release tablets relieve moderate to severe pain and improve physical function in osteoarthritis: results of a randomized, double-blind, placebo- and active- controlled phase III trial. *Pain Med* 2005; 6: 357-366.
 62. McLlwin H, Ahdieh H. Safety, tolerability, and effectiveness of oxymorphone extended release for moderate to severe osteoarthritis pain. *American Journal of Therapeutics* 2005; 12: 106-112.
 63. Milligan K, Lanteri-Minet M, Borchert K, Helmers H, Donald R, Kress H-G, Adriaensens H, Moulin D, Järvinen M, Vlaezen J. Evaluation of long-term efficacy and safety of transdermal fentanyl in the treatment of chronic noncancer pain. *The journal of pain* 2001; 2(4): 197-204.
 64. Moore A, McQuay HJ. Prevalence of opioid adverse events in chronic non-malignant pain: systematic review of randomized trials of oral opioids. *Arthritis Research & Therapy* 2005; 7(5): 1046-1051.
 65. Moran C. MST Continus Tablets and pain control in severe rheumatoid arthritis. *Br J Clin Res* 1991; 2: 11-12.
 66. Morley S, Eccleston C, Williams A. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of cognitive behavior therapy and behavior therapy for chronic pain in adults, excluding headache. *Pain* 1999; 80: 1-13.
 67. Moulin DE, Iezzi A, Amireh R, Sharpe WKJ, Boyd S, Merskey H. Randomised trial of oral morphine for chronic non-cancer pain. *Lancet* 1996; 347: 143-147.
 68. Mystakidou K, Parpa E, Tsilika E, Mavromati A, Smyrniotis V, Georgaki S, Vlahos L. Long-term management of noncancer pain with transdermal therapeutic system-fentanyl. *The journal of Pain* 2003; 4(6): 298-306.
 69. Nicholas MK, Wilson PH, Goyen J. Operant-behavioural and cognitive-behavioural treatment of chronic low back pain. *Behav Res Ther* 1991; 29(3): 225-38.
 70. Nicholas MK, Wilson PH, Goyen J. Comparison of cognitive-behavioral group treatment and an alternative non-psychological treatment for chronic low back pain. *Pain* 1992; 48(3): 339-47.
 71. Noble M, Tregear S, Treadwell JR, Schoelles K. Long-term opioid therapy for chronic noncancer pain: a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *Journal of Pain and Symptom Management* 2008; 35(2): 214-228.
 72. Ostelo RWJG, van Tulder MW, Vlaeyen JWS, Linton SJ, Morley SJ, Assendelft WJ. Behavioural treatment for chronic low-back pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 1.
 73. Pallay RM, Seger W, Adler JL, Ettlinger RE, Quaidoo EA, Lipetz R, O'Brien K, Mucciola L, Skalky CS, Petruschke RA, Bohidar NR, Geba GP. Etoricoxib reduced pain and disability and improved quality of life in patients with chronic low back pain: a 3 month, randomized, controlled trial. *Scand J Rheumatol* 2004; 33: 257-266.
 74. Peloso PM, Bellamy N, Bensen W, Thomson GTD, Harsanyi Z, Babul N, Darke AC. Double blind randomized placebo control trial of controlled release codeine in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol* 2000; 27: 76-81.
 75. Peloso PM, Fortin L, Beaulieu A, Kamin M, Rosenthal NR. Efficacy and safety of tramadol/acetaminophen combination tablets (Ultracet®) in treatment of chronic low back pain: a multicenter, outpatient, randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 2004; 31(12): 2454-2463.
 76. Peters J, Large RG. A randomised controlled trial evaluating in- and outpatient pain management programmes. *Pain* 1990; 41(3): 283-93.
 77. Raja SN, Haythornthwaite JA, Pappagallo M, Clark WK, Davison TG, Sabben S, Royall RM, Max MB. Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia - a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2002; 59: 1015-1021.
 78. Rokicki LA, Holroyd KA, France CR, Lynch GS, France JL, Kvaal SA. Change mechanisms associated with combined relaxation/EMG biofeedback training for chronic tension headache. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 1997; 22(1): 21-24.
 79. Roth SH, Fleischmann RM, Burch FX, Diez B, Bockow B, Rapoport RJ, Rutstein J, Lacouture PG. Around-the-clock, controlled-release oxycodone therapy for osteoarthritis-related pain: placebo-controlled trial and long-term evaluation. *Arch Intern Med* 2000; 160(6): 853-860.
 80. Rote Liste Service (Hrsg.) Rote Liste 2005: Arzneimittelverzeichnis für Deutschland. Aulendorf: ECV.
 81. Rowbotham MC, Twilling D, Davies PS, Reinsel L, Taylor K, Mohr D. Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain. *N Engl J Med* 2003; 348(13): 1223-1232.
 82. Russel IJ, Kamin M, Bennett RM, Schnitzer TJ, Green JA, Katz WA. Efficacy of tramadol in treatment of pain in fibromyalgia. *J Clin Rheumatol* 2000;6 (5): 1076-1608.
 83. Schnitzer TJ, Truitt K, Fleischmann R, Dalgin P, Block J, Zeng W, Bolognese J, Seidenberg B, Ehrlich EW. The safety profile, tolerability, and effective dose range of rofecoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Ther* 1999; 21(10): 1688-1702.
 84. Schnitzer TJ, Gao WL, Foster RZ, Kamin M. Efficacy of tramadol in treatment of chronic low back pain. *J Rheumatol* 2000; 27: 772-778.
 85. Schnitzer TJ, Patel S, Gausens P, Hasler P, Patel SK, Senftleber I, Gitton X, Moore A, Sloan VS, Poór G. Efficacy and safety of four doses of lumiracoxib versus diclofenac in patients with knee or hip primary osteoarthritis: a phase II, four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004; 51(4): 549-557.
 86. Schockelhoff (Hrsg.), Spezielle Schmerztherapie. München: Urban & Fischer.
 87. Sindrup SH, Andersen G, Madsen C, Smith T, Brøsen K, Jensen TS. Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: a randomised, double-blind, controlled trial. *Pain* 1999; 83: 85-90.
 88. Simon LS, Weaver AL, Graham DY, Kivitz AJ, Lipsky PE, Hubbard RC, Isakson PC, Verburg KM, Yu SS, Zhao WW, Geis GS. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis. *JAMA* 1999; 282(20): 1921-1928.
 89. Sorgatz H, Hege-Scheuing G, Kopf A, Maier C, Sabatowski R, Schäfer M, Stein C, Tölle TR, Willweber-Strumpf A. Konsensbildung zur Opioid-Langzeitanwendung bei Nicht-Tumorbedingten Schmerzen. *Z Arztl Fortbild Qualitätssich* 2002a; 96(5), 317-23.
 90. Sorgatz H, Hege-Scheuing G, Kopf A, Maier C, Sabatowski R, Schäfer M, Stein C, Tölle TR, Willweber-Strumpf A. Langzeitanwendung von Opioiden bei nichttumorbedingten Schmerzen. *Dtsch Arztebl* 2002b; 99(33), A-2180-85, B-1851-54, C-1743-46.
 91. Thieme K, Flor H, Turk DC. Psychological pain treatment in fibromyalgia syndrome: efficacy of operant behavioural and cognitive behavioural treatments. *Arthritis Res Ther.* 2006; 8(4): R121.
 92. Thieme K, Gromnica-Ihle E, Flor H. (2003). Operant behavioral treatment of fibromyalgia: a controlled study. *Arthritis Rheum*; 49(3): 314-20.
 93. Trescot A, Helm S, Hansen H, Benyamin R, Glaser SE, Adlaka R, Patel S, Manchikanti K. Opioids in the management of chronic non-cancer pain: an update of American society of the interventional pain physicians' (ASIPP) guidelines. *Pain physician* 2008; Opioids special issue 11: 5-62.
 94. Tugwell PS, Wells GA, Shainhouse JZ. Equivalence study of a topical diclofenac solution (Pennsaid®) compared with oral diclofenac in symptomatic treatment of osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. *J Rheumatol* 2004; 31(10): 2002-2012.
 95. Turner JA, Jensen MP. Efficacy of cognitive therapy for chronic low back pain. *Pain* 1993; 52 (2), 169-77.
 96. Turner JA, Mancl L, Aaron LA. Brief cognitive-behavioral therapy for temporomandibular disorder pain: effects on daily electronic outcome and process measures. *Pain* 2005; 117 (3): 377-87.
 97. Vorsanger GJ, Xiang J, Gana TJ, Pascual ML, Fleming RR. Extended-release tramadol (tramadol ER) in the treatment of chronic low back pain. *J Opioid Manag* 2008; 4(2): 87-97.
 98. Wall PD, Metzack R (Eds.) (1999). *Textbook of Pain*. Edinburgh: Churchill Livingstone.
 99. Watson CPN, Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain - a randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1998; 50: 1837-1841.
 100. Watson CPN, Moulin D, Watt-Watson J, Gordon A, Eisenhoffer J. Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain* 2003;105: 71-78.
 101. Webster LR, Butera PG, Moran LV, Wu N, Burns LH, Friedmann N. Oxycodone minimizes physical dependence while providing effective analgesia: a randomized controlled trial in low back pain. *J Pain* 2006; 7(12): 937-946.
 102. Zacher J, Feldman D, Gerli R, Scott D, Hou SM, Uebelhart D, Rodger IW, Ozturk ZE. A comparison of the therapeutic efficacy and tolerability of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis. *Curr Med Res Opin* 2003;19(8): 725-736.
 103. Zerbini C, Ozturk ZE, Grifka J, Maini M, Nilganuwong S, Morales R, Hupli M, Shivaprakash M, Giezek H. Efficacy of etoricoxib 60mg/day and diclofenac 150mg/day in reduction of pain and

- disability in patients with chronic low back pain: results of a 4-week, multinational, randomized, double-blind study. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(12): 2037-2049.
104. Zenz M, Jurna I (Hrsg.) (1993). *Lehrbuch der Schmerztherapie*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
105. Zenz M, Strumpf M, Tryba M. Long-term oral opioid therapy in patients with chronic nonmalignant pain. *J Pain Symptom Manage* 1992; 7(2): 69-77.

Verfahren zur Konsensbildung:

beteiligte wissenschaftliche Fachgesellschaften

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG),
 Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM),
 Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI),
 Deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA),
 Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und -psychotherapie (DGGPP),
 Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN),
 Deutsche Gesellschaft für Osteologie (DGO),
 Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC),
 Deutsche Gesellschaft für psychologische Schmerztherapie und -forschung (DGPSF),
 Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh),
 Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie (DG-Sucht),
 Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU),
 Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG),
 Interdisziplinäre Gesellschaft für Orthopädische und Unfallchirurgische Schmerztherapie (IGOST)

Moderation, Koordination und Gesamtverantwortung

Im Auftrag der Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes e. V.
 Prof. Dr. Sorgatz, Hardo
 Technische Universität Darmstadt
 Klinische Psychologie und Psychotherapie
 Alexanderstr. 10
 64283 Darmstadt

Dipl.-Psych. Reinecke, Henriette
 Technische Universität Darmstadt
 Klinische Psychologie und Psychotherapie
 Alexanderstr. 10
 64283 Darmstadt

Autorenschaft

Sorgatz, H. (Darmstadt), Reinecke, H. (Darmstadt), Lange, K. (Darmstadt), Weber, C. (Darmstadt), Baron, R. (Kiel), Häuser, W. (Saarbrücken), Hege-Scheuing, G. (Ulm), Lindena, G. (Kleinmachnow), Maier, C. (Bochum), Mansmann, U. (München), Radbruch, L. (Aachen), Schiltenswolf, M. (Heidelberg), Sohn, W. (Kempten), Stein, C. (Berlin), Tölle, R.T. (München), Willweber-Strumpf, A. (Göttingen).

"Evidenz"grading und Metaanalysen

Sorgatz, Hardo; Prof. Dr., Reinecke, Henriette; Dipl.-Psych., Lange, Kaja; Dipl.-Psych., Weber, Christoph; Dipl.-Psych., Ullrich, Daniel; Dipl.-Psych., Woll, Kerstin; Dipl.-Psych., Rudigkeit, Rebecca; Dipl.-Psych.

Steuerkomitee

Prof. Dr. med. Ralf Baron, Klinik für Neurologie, Christian-Albrechts-Universität, Niemannsweg 147, 24105 Kiel
 Dr. med. Winfried Häuser, Koordinator des Zentrums für Schmerztherapie, Klinikum Saarbrücken GmbH, Winterberg 1, 66119 Saarbrücken
 Dr. med. Gerhard Hege-Scheuing, Sektion Schmerztherapie, Universitätsklinik für Anaesthesiologie, Steinhoevelstr. 9, 89070 Ulm
 Dr. med. Gabriele Lindena, Klinische Analyse, Forschung & Anwendung, CLARA Clinical Analysis Research and Application, Clara-Zetkin-Straße 34, 14532 Kleinmachnow
 Prof. Dr. med. Christoph Maier, Klinik für Anästhesiologie, Bergmannsheil Bochum, Bürkle-de-la-Camp-Platz 1, 44789 Bochum
 Prof. Dr. rer. nat. Ulrich Mansmann, Chair of Biometry and Bioinformatics, Medical School, LMU Munich, Marchioninstraße 15, 81377 München
 Prof. Dr. med. Lukas Radbruch, Klinik für Palliativmedizin, Klinikum der RWTH Aachen, Pauwelstraße, Aachen
 Prof. Dr. Martin Schiltenswolf, Schlierbacher Landstraße 200a, 69118 Heidelberg, Stiftung Orthopädische Universitätsklinik, Abteilung Orthopädie
 Dr. med. Wolfgang Sohn, Wolfersdyk 7, 47906 Kempen
 Prof. Dr. phil. Hardo Sorgatz, Technische Universität Darmstadt, Klinische Psychologie und Psychotherapie, Alexanderstr. 10, 64283 Darmstadt
 Prof. Dr. med. Christoph Stein, Klinik für Anästhesiologie, Klinikum Benjamin Franklin, Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin
 Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Thomas R. Tölle, Klinik für Neurologie, Technische Universität München, Möhlstraße 28, 81675 München
 Dipl.-Psych. Anne Willweber-Strumpf, Schmerzambulanz, Georg-August-Universität, Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen

Beirat

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Prof. Dr. med. Dan Ziegler, FRCPE - German Diabetes Clinic, German Diabetes Center, Leibniz Center at the Heinrich Heine University Düsseldorf, Auf'm Hennekamp 65, 40225 Düsseldorf

Deutsche Gesellschaft für Osteologie (DGO)

Dr. med. Hermann Schwarz, Arzt für Orthopädie, Lauterbadstr. 4, 72250 Freudenstadt

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)

Dr. med. Peter Engeser, Akademische Lehrpraxis der Universität Heidelberg, 75177 Pforzheim, Hohenzollernstraße 36

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Prof. Dr. med. Claudia Sommer, Neurologische Klinik der Universität, Josef-Schneider-Str. 11, D-97080 Würzburg

Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und -psychotherapie (DGGPP)

Dr. med. Lutz M. Drach, Helios-Kliniken Schwerin GmbH, Klinik für Alterspsychiatrie, Wismarsche Str. 393-397, 19055 Schwerin

Deutsche Gesellschaft für Osteologie (DGO)

Prof. Dr. Johannes Pfeilschiffer, Ev. Krankenhaus Lutherhaus, Medizinische Klinik I, Hellweg 100, 45276 Essen

Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI)

Prof. Dr. med. Michael Strumpf, Schmerzambulanz, Georg-August-Universität, Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen

Deutsche Gesellschaft für psychologische Schmerztherapie und -forschung (DGPSF)

Prof. Dr. phil. Michael Hüppe, Universität zu Lübeck, Klinik für Anästhesiologie, Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck

Deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA)

Dr. med. Anne Hinrichs, Klinik für Innere Medizin, Klinikum am Friedrichshain, Landsberger Allee 49, 10249 Berlin

Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC)

Dr. med. Fritjof Bock, Orthopädische Gemeinschaftspraxis, Grüner-Turm-Str. 4-10, 88212 Ravensburg

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)

Prof. Dr. med. Christoph G.-O. Baerwald, Universitätsklinikum Leipzig, FB Medizinische Poliklinik, Liebigstr. 22, 04103 Leipzig

Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)

PD Dr. med. Dirk-Henrik Zermann, Chefarzt Voigtland Klinik, Forststr. 3, 08645 Bad Elster

Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie (DG-Sucht)

Prof. Dr. med. Wolfgang Poser, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie im Klinikum der Universität Göttingen, V.-Sieboldstr. 5, 37075 Göttingen

Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG)

Prof. Dr. med. Dr. phil. Stefan Evers, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Münster, Albert-Schweitzer-Str. 33, 48129 Münster

Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie (DG-Sucht)

PD. Dr. med. G. Reymann, CA Suchtmedizin und LWL-Rehabilitationszentrum Ruhrgebiet, LWL-Klinik Dortmund, Akademisches Lehrkrankenhaus der Ruhr-Universität Bochum, Marsbruchstr. 179, 44287 Dortmund

Deutsche Schmerzhilfe (Patientenverband)

Frau Barbara Adrian, Sietwende 20, 21720 Grüneheid

Deutsche Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (DGSS)

Prof. Dr. med. Michael Strumpf, Schmerzlinik, Georg-August-Universität, Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen

Interdisziplinäre Gesellschaft für Orthopädische und Unfallchirurgische Schmerztherapie (IGOST)

Dr. med. Fritjof Bock, Orthopädische Gemeinschaftspraxis, Grüner-Turm-Str. 4-10, 88212 Ravensburg

Erstellungsdatum:

06/2009

Letzte Überarbeitung:

Nächste Überprüfung geplant:

12/2013

Zurück zum [Index Leitlinien Schmerztherapie](#)

Zurück zur [Liste der Leitlinien](#)

Zurück zur [AWMF-Leitseite](#)

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

Stand der letzten Aktualisierung: 06/2009

© Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Schmerztherapie

Autorisiert für elektronische Publikation: [AWMF online](#)

HTML-Code optimiert: 24.03.2010; 12:32:23