

KLINISCHE LEITLINIE

Langzeitanwendung von Opioiden bei nichttumorbedingten Schmerzen

Winfried Häuser, Fritjof Bock, Peter Engeser, Thomas Tölle, Anne Willweber-Strumpf, Frank Petzke

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Die Langzeitanwendung von opioidhaltigen Analgetika beim nichttumorbedingten Schmerz (CNTS) ist ein wichtiger Bestandteil der medikamentösen Schmerztherapie. Die Interpretation der Datenlage zur Wirksamkeit und zu Risiken ist jedoch umstritten.

Methode: Aktualisierung einer interdisziplinären evidenz- und konsensbasierten S3-Leitlinie auf Basis einer systematischen Literaturrecherche (Central, Medline und Scopus von Oktober 2008 bis Oktober 2013), Metaanalysen von randomisierten kontrollierten Studien (≥ 4 Wochen) und anschließendem Konsensverfahren nach AWMF-Regelwerk unter Beteiligung von 22 medizinischen und psychologischen Fachgesellschaften sowie 2 Patientenselbsthilfeorganisationen.

Ergebnisse: Es wurden 119 Publikationen für die Leitlinienaktualisierung berücksichtigt und 6 systematische Übersichtsarbeiten mit Metaanalysen durchgeführt. Im nominalen Gruppenprozess wurden Empfehlungen zu möglichen Indikationen und Kontraindikationen einer Therapie mit opioidhaltigen Analgetika beim CNTS und deren Durchführung formuliert. Opioidhaltige Analgetika sind eine medikamentöse Therapieoption in der kurzfristigen (4–12 Wochen) Behandlung von chronischen Schmerzen bei Arthrose (Schmerzintensität, standardisierte Mittelwertdifferenz [SMD]: $-0,22$ beziehungsweise $-0,26$), diabetischer Polyneuropathie (SMD: $-0,74$), Postzosterneuralgie (SMD: $-0,58$) und chronischen Rückenschmerzen (SMD: $-0,29$ beziehungsweise $-0,74$). Von einer Langzeittherapie (≥ 26 Wochen) bei diesen Erkrankungen profitieren nur circa 25 % der Patienten. Bei anderen Krankheitsbildern ist eine kurz- und langfristige Therapie mit opioidhaltigen Analgetika als individueller Therapieversuch zu bewerten. Kontraindikationen sind primäre Kopfschmerzen sowie funktionelle und psychische Störungen mit dem Leitsymptom Schmerz.

Schlussfolgerungen: Um die möglichen Risiken einer Therapie mit opioidhaltigen Analgetika zu minimieren, sollen Kontraindikationen berücksichtigt sowie die Wirksamkeit und Nebenwirkungen regelmäßig überprüft werden. Eine medikamentöse Schmerztherapie sollte mit weiteren therapeutischen Maßnahmen kombiniert werden.

► Zitierweise

Häuser W, Bock F, Engeser P, Tölle T, Willweber-Strumpf A, Petzke F:
Clinical practice guideline: Long-term opioid use in non-cancer pain.
Dtsch Arztebl Int 2014; 111: 732–40. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0732

Lauf einer repräsentativen deutschen Bevölkerungsstichprobe von Personen über 14 Jahre erfüllten 2013 insgesamt 7,4 % der Teilnehmer die Kriterien „beeinträchtigende, chronische nichttumorbedingte Schmerzen (CNTS)“ (1). CNTS sind mit hohen direkten und indirekten Krankheitskosten assoziiert (2). Für die Langzeittherapie (Dauer ≥ 3 Monate) werden in Deutschland häufig opioidhaltige Analgetika eingesetzt (e1).

Daten deutscher Krankenkassen weisen auf einen Anstieg von Einzel- und Langzeitverordnungen von opioidhaltigen Analgetika bei Patienten mit CNTS in den letzten Jahren hin. Die Anzahl der Verordnungen von schwachen und starken opioidhaltigen Analgetika über einen längeren Zeitraum als ein Quartal stieg von 1,9 % im Jahr 2006 auf 2,1 % im Jahr 2009 bei Versicherten der BEK mit Nichtkarzinom-Diagnosen (3). Im Jahr 2000 erhielten 5,3 % der Versicherten der AOK und KV Hessen ohne Karzinomdiagnose mindestens eine Verordnung eines opioidhaltigen Analgetikums, im Jahr 2010 waren es 6,9 %. Der Anteil der Langzeitbehandlungen (> 90 Tage) lag 2001 bei 4,3 %, 2009 bei 7,5 % der Versicherten mit mindestens einer Verordnung eines opioidhaltigen Analgetikums (4).

Die Langzeitanwendung von opioidhaltigen Analgetika beim CNTS wird national und international aufgrund der Diskrepanz zwischen klinischer Anwendung und vorhandener Evidenz kritisch diskutiert (5–7, e1, e2). Dabei wurden kritische Einschätzungen als Ausdruck einer „Opioidphobie“, die Patienten und Ärzten schaden kann, bewertet (e3–e5). Andererseits bezeichnen aktuelle US-amerikanische Übersichtsarbeiten und Leitartikel den starken Anstieg der Opioidverordnungen und opioidtherapieassoziierten Todesfälle als „Opioidepidemie“. Die längerfristige Wirksamkeit und Sicherheit von opioidhaltigen Analgetika wird infrage gestellt (6, 7, e1).

Basierend auf einer Aufarbeitung der Evidenz und einem strukturierten Konsensprozess nimmt die Leitlinie zu möglichen Indikationen und Kontraindikationen sowie zur Durchführung einer Therapie mit opioidhaltigen Analgetika ≥ 4 Wochen Stellung. Bezüglich des grundsätzlichen Stellenwerts von opioidhaltigen Analgetika im Vergleich zu anderen medikamentösen sowie nichtmedikamentösen Therapieoptionen bei chronischen Schmerzsyndromen wird auf deutsche S3-Leitlinien zu den jeweiligen Krankheitsbildern verwiesen.

Klinik Innere Medizin 1 und MVZ Saarbrücken St. Johann, Saarbrücken: PD Dr. med. Häuser

Orthopädie am grünen Turm, Grüner-Turm-Straße 4–10, Ravensburg: Dr. med. Bock

Praxis für Allgemeinmedizin, Hohenzollernstraße 36, Pforzheim und Abteilung für Allgemeinmedizin und Versorgungsforschung, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg: Dr. med. Engeser

Klinik für Neurologie, Technische Universität München, München: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Tölle

Schmerz-Tagesklinik und -Ambulanz, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen:
Dipl.-Psych. Willweber-Strumpf, Prof. Dr. med. Petzke

Methode

Aktualisierung der Leitlinie

Die erste Version der Leitlinie gemäß den methodischen Standards für S3-Leitlinien wurde 2008 veröffentlicht (5). Eine Aktualisierung war aufgrund umfangreicher neuer Evidenz erforderlich.

Leitliniengruppe

Das Präsidium der Deutschen Schmerzgesellschaft nominierte 17 Personen (Kliniker, Methodiker, Patientenvertreter) für eine Steuergruppe. Kriterien der Nominierung waren klinische und/oder wissenschaftliche Expertise. In der Steuergruppe waren Vertreter der Gebiete: Allgemeinmedizin, Anästhesie, innere Medizin (mit Geriatrie), Neurologie, Orthopädie/Unfallchirurgie und psychosomatische Medizin. Weiterhin wurden Palliativmediziner und klinische Psychologen ernannt (eKasten 1).

Zur Teilnahme an der Konsensusgruppe wurden alle Fachgesellschaften eingeladen, die ein Gebiet der (Muster-) Weiterbildungsordnung für Ärzte mit Bezug auf erwachsene Patienten vertreten. Weiterhin wurden eingeladen:

- Fachgesellschaften, die an der Erstellung der ersten Version der Leitlinie teilgenommen hatten
- Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin
- drei Patientenselbsthilfeorganisationen (eTabelle 1).

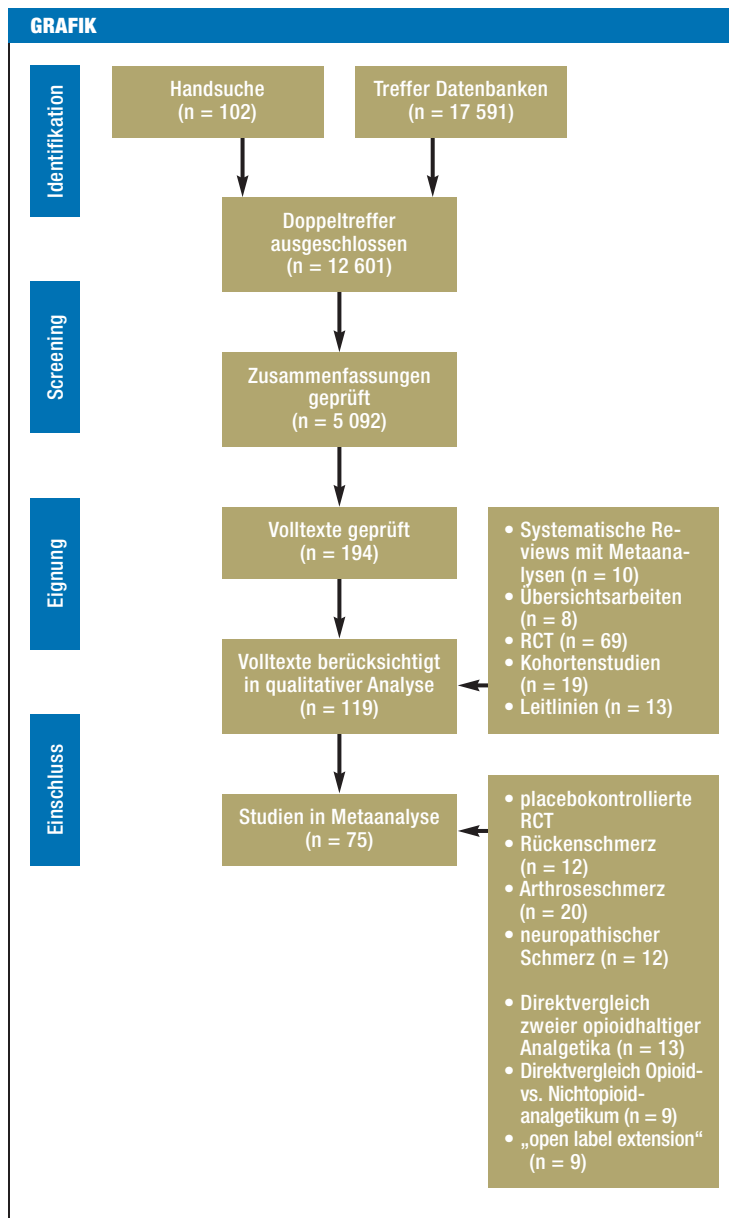
Die Deutsche Gesellschaft für Dermatologie, die Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin sowie die Deutsche Schmerzliga lehnten die Teilnahme ab.

Die Interessenkonflikte der Mitglieder der Leitliniengruppe sind im Methodenreport der Leitlinie dokumentiert und wurden von zwei Mitgliedern des Präsidiums der Deutschen Schmerzgesellschaft (eine Psychologin, ein Arzt), die nicht an der Leitlinie beteiligt waren, unter Kenntnisnahme einer Vertreterin der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) bewertet.

Literaturrecherche

Die Suchstrategie orientierte sich an aktuellen Cochrane-Reviews zu Opioiden bei CNTS (8, 9) sowie einem Protokoll einer systematischen Übersichtsarbeit zu randomisierten kontrollierten Studien (RCT) über opioidhaltige Analgetika beim CNTS (10). Gesucht waren randomisierte Studien mit einer Dauer von mindestens 4 Wochen, in denen opioidhaltige Analgetika mit Placebo beziehungsweise anderen Analgetika bei CNTS verglichen wurden. Bezüglich der Langzeitwirksamkeit und -risiken wurden auch „open label extension studies“ von randomisierten kontrollierten Studien sowie Kohortenstudien berücksichtigt. Die Suchstrategie erstreckte sich auf die Datenbanken Central, Medline und Scopus von Oktober 2008 bis Oktober 2013.

Weiterhin wurde eine systematische Übersichtsarbeit zu Leitlinien für die Therapie mit opioidhaltigen Analgetika bei CNTS (Literatursuche bis Juli 2013), die eine methodische Bewertung durch das AGREE-Instrument (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) (11) verwendet, genutzt (12). Die Neufassung der Leitlinie berücksichtigt insgesamt 119 Publikationen (Grafik).



Ergebnisse der systematischen Literatursuche; RCT, randomisierte kontrollierte Studie

Metaanalysen

Mehrere Arbeitsgruppen, denen Mitglieder der Steuergruppe und externe Mitarbeiter angehörten, führten zu folgenden Themen Metaanalysen durch:

- placebokontrollierte Studien von opioidhaltigen Analgetika bei Arthrose (13), neuropathischem Schmerz (14) und Rückenschmerz (15)
- Direktvergleiche von opioidhaltigen Analgetika mit anderen Analgetika bei CNTS (16)
- Direktvergleiche von opioidhaltigen Analgetika mit anderen opioidhaltigen Analgetika bei CNTS (17)
- „open label extension studies“ mit einer Dauer von ≥ 26 Wochen von RCT mit mindestens 2-wöchiger Dauer bei CNTS (18).

TABELLE 1

Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von opioidhaltigen Analgetika im Vergleich zu Placebo am Therapieende (randomisierte doppelblinde Studien mit Parallel- und Cross-over-Design, Dauer ≥ 4 Wochen) (13, 15)

Chronischer Rückenschmerz				
Anzahl Studien/Patienten	Zielvariable	Opioid* ¹ vs. Placebo (%)	Statistische Maße der Wirksamkeit (95%-Konfidenzintervall)	Number needed to benefit bzw. to harm (95%-Konfidenzintervall)
6/2 869	Schmerzintensität		SMD -0,29 (-0,37; -0,21); p < 0,00001; I ² = 0 %	11 (9-14)
2/1 492	mindestens 50 % Schmerzreduktion	26,2 vs. 21,0	RD 0,05 (0,01; 0,10); p = 0,01; I ² = 0 %	19 (10-107)
2/1 153	deutliche oder sehr deutliche globale Besserung	48,6 vs. 29,0	RD 0,16 (-0,01; 0,34); p = 0,07; I ² = 92 %	nicht berechnet bei fehlender Signifikanz
4/1 895	körperliches Beeinträchtigungserleben		SMD -0,22 (-0,31; -0,12); p < 0,0001; I ² = 0 %	13 (10-17)
6/2 910	Abbruchrate wegen Nebenwirkungen	21,2 vs. 6,0	RD 0,12 (0,05; 0,19); p = 0,0007; I ² = 88 %	7 (6-8)
5/2 509	schwere Nebenwirkungen	1,4 vs. 0,8	RD -0,01 (-0,00; 0,02); p = 0,08; I ² = 0 %	nicht berechnet bei fehlender Signifikanz
Chronischer Arthroschmerz				
Anzahl Studien/Patienten	Zielvariable	Opioid* ² vs. Placebo (%)	Statistische Maße der Wirksamkeit (95%-Konfidenzintervall)	Number needed to treat or to harm (95%-Konfidenzintervall)
16/6 743	Schmerzintensität		SMD -0,22 (-0,28; -0,17); p < 0,00001; I ² = 21 %	13 (10-17)
2/2 709	mindestens 50 % Schmerzreduktion	25,1 vs. 25,7	RD -0,00 (-0,07; 0,07); p = 0,96; I ² = 78 %	nicht berechnet bei fehlender Signifikanz
3/2 251	deutliche oder sehr deutliche globale Besserung	50,0 vs. 37,8	RD 0,13 (0,05; 0,21); p = 0,002; I ² = 74 %	8 (6-12)
14/5 887	körperliches Beeinträchtigungserleben		SMD -0,22 (-0,28; -0,17); p < 0,00001; I ² = 0 %	11 (9-14)
14/6 457	Abbruchrate wegen Nebenwirkungen	25,6 vs. 7,0	RD 0,17 (0,14; 0,21); p < 0,00001; I ² = 77 %	5 (4-6)
11/5 520	schwere Nebenwirkungen	2,4 vs. 1,8	RD 0,00 (-0,00; 0,01); p = 0,37; I ² = 2 %	nicht berechnet bei fehlender Signifikanz

*1 Getestete Substanzen: Buprenorphin, Oxycodon, Tapentadol, Tramadol

*2 Getestete Substanzen: Buprenorphin, Codein, Fentanyl, Hydromorphon, Morphin, Oxycodon, Oxymorphon, Tapentadol, Tramadol

I², statistisches Maß für Homogenität der Effekte; RD, Risikodifferenz; SMD, standardisierte Mittelwertdifferenz

Folgende Variablen wurden quantitativ zusammengefasst:

- **Wirksamkeit:** Schmerzintensität; Anzahl der Patienten mit einer 50-prozentigen Schmerzreduktion; globales Befinden: Anzahl der Patienten mit einer starken oder sehr starken Verbesserung des allgemeinen Befindens; Erleben körperlicher Beeinträchtigung.
- **Verträglichkeit:** Anzahl der Patienten, die die Studie wegen Nebenwirkungen abbrechen.
- **Sicherheit:** Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden Nebenwirkungen; Anzahl der verstorbenen Patienten.

Die quantitative Datensynthese erfolgte mit der Software Revman (e6). Die Effektmaße waren absolute Risikodifferenzen für dichotome Variablen und standardisierte Mittelwertdifferenzen (SMD) für kontinuierliche

Variablen, die mittels eines Random-effect-Modells (Methode inverse Varianz) berechnet wurden.

Unsicherheit wurde durch 95%-Konfidenzintervalle angegeben. Der Grenzwert für einen relevanten Nutzen beziehungsweise Schaden wurde durch eine relative Risikoreduktion oder durch einen relativen Risikoanstieg ≥ 10 % für dichotome Variablen gesetzt (6). Die Einteilung der Effektstärken der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) erfolgte nach Cohen:

- 0-0,2: nicht substanzial
- 0,2-0,5: gering
- 0,5-0,8: mäßig
- > 0,8: stark (e7).

Ein minimal bedeutsamer Unterschied („minimal important difference“) wurde bei einer SMD ≥ 0,2 angenommen (e8). Für die Berechnung der „number needed to benefit“ (NNTB) und der „number needed to harm“

TABELLE 2

Mögliche Indikationen einer 4- bis 12-wöchigen Schmerztherapie mit opioidhaltigen Analgetika

Krankheitsbild	Evidenzlevel (nach Oxford)	Empfehlungsstärke	Konsensusstärke
chronische Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie	1a	stark	starker Konsens
Postzosterneuralgie (PZN)	1a	offen	starker Konsens
chronische Schmerzen bei Arthrose	1a	offen	starker Konsens
chronischer Rückenschmerz	1a	offen	starker Konsens
chronischer Phantomschmerz	2b	offen	starker Konsens
chronischer Schmerz nach Rückenmarksverletzung	2b	offen	starker Konsens
chronische Schmerzen bei Radikulopathie	2b	offen	starker Konsens
chronische Schmerzen bei rheumatoider Arthritis	2b	offen	Konsens
chronische Schmerzen bei Gehirnläsionen (z. B. Zustand nach Thalamusinfarkt; multiple Sklerose)	5	KKP: individueller Therapieversuch	starker Konsens
chronische Schmerzen beim komplexem regionalen Schmerzsyndrom (CRPS) Typ I und II	5	KKP: individueller Therapieversuch	starker Konsens
chronische Schmerzen bei Polyneuropathie anderer Ätiologie als Diabetes mellitus und PZN (z. B. HIV, medikamentös induziert, alkoholtoxisch)	5	KKP: individueller Therapieversuch	starker Konsens
chronische sekundäre Kopfschmerzen (z. B. nach Subarachnoidalblutung)	5	KKP: individueller Therapieversuch	starker Konsens
chronische Schmerzen bei manifester Osteoporose (Wirbelkörperfrakturen)	5	KKP: individueller Therapieversuch	starker Konsens
chronische Schmerzen bei anderen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen außer rheumatoider Arthritis (z. B. systemischer Lupus erythematodes, seronegative Spondyloarthritis)	5	KKP: individueller Therapieversuch	starker Konsens
chronische postoperative Schmerzen (z. B. Postthorakotomie-, Poststernotomie-, Postmastektomiesyndrom und nach Bauch-, Gesichts- und Hernienoperationen)	5	KKP: individueller Therapieversuch	starker Konsens
chronische Schmerzen bei ischämischen und entzündlichen arteriellen Verschlusskrankheiten	5	KKP: individueller Therapieversuch	starker Konsens
chronische Schmerzen bei Dekubitus Grad 3 und 4			starker Konsens
chronische Schmerzen bei fixierten Kontrakturen bei pflegebedürftigen Patienten			Konsens

KKP, klinischer Konsensuspunkt

(NNTH) der dichotomen Variablen und für die Umrechnung der SMD in NNTB und NNTH wurden Softwaretools der Cochrane Musculoskeletal Group genutzt. Für die Umrechnung von SMD in NNT wurde eine „minimally clinical important difference“ (MCID) zwischen opioidhaltigen Analgetika und Placebo von 15 % angesetzt. Die methodische Qualität der Studien wurde nach GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) (e9) bewertet.

Konsensusverfahren

Die Schlüsselfragen und Empfehlungen der Leitlinie wurden von der Steuergruppe in 14 Delphi-Runden erstellt. Über die von der Steuergruppe vorgeschlagenen Empfehlungen stimmten die Vertreter der Konsensusgruppe in einem Onlinevoting vom 22. Mai bis 11. Juni 2014 ab. Die abschließende Konsensuskonferenz der Konsensusgruppe fand unter Moderation einer Vertreterin der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) am 4. Juli 2014 statt. Eine öffentliche Kommentierung der Leitlinie war

vom 15. 7. bis 31. 8. 2014 möglich. Einige Empfehlungen beziehungsweise ihre Erläuterungen wurden auf Grund der Kommentare in 4 Delphirunden der Steuerbeziehungsweise Konsensusgruppe modifiziert.

Empfehlungsstärken

Die Empfehlungsstärken wurden gemäß dem Regelwerk der AWMF formuliert (19). Die Evidenzebenen (nach Oxford) (e10) sind maßgeblich für die Ableitung von Empfehlungsgraden: Je höher die Evidenzebene, desto stärker auch die Empfehlung. In der Regel wird ein Empfehlungsgrad A (starke Empfehlung) bei einem Evidenzgrad 1, ein Empfehlungsgrad B (Empfehlung) bei einem Evidenzgrad 2 und eine offene Empfehlung bei einem Evidenzgrad 3, 4 und 5 ausgesprochen (e11).

Andererseits berücksichtigt die Vergabe der Empfehlungsgrade neben der Evidenz auch ethische Verpflichtungen, die klinische Relevanz der Effektivitätsmaße der Studien, die Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Patientenzielgruppe, Präferenzen der Patienten und die Umsetzbarkeit in der Versorgung. Entsprechend dieser

TABELLE 3

Kontraindikationen einer Schmerztherapie mit opioidhaltigen Analgetika

Krankheitsbild	Evidenzlevel (nach Oxford)	Empfehlungsstärke	Konsensusstärke
primäre Kopfschmerzen	3b	KKP	starker Konsens
funktionelle Störungen	5	KKP	starker Konsens
Fibromyalgiesyndrom* ¹	4b	negativ	starker Konsens
chronischer Schmerz als (Leit-)Symptom psychischer Störungen (atypische Depression, anhaltende somatoforme Schmerzstörung, generalisierte Angststörung, posttraumatische Belastungsstörung)	5	KKP	Konsens
chronische Pankreatitis* ²	2b	negativ	starker Konsens
chronisch-entzündliche Darmerkrankungen* ²	3b	negativ	starker Konsens
komorbide schwere affektive Störung und/oder Suizidalität	5	KKP	starker Konsens
aktueller schädlicher Gebrauch oder Weitergabe von Medikamenten an unberechtigte Personen und/oder schwerwiegendem Zweifel an verantwortungsvollem Gebrauch opioidhaltiger Analgetika (z. B. unkontrollierte Medikamenteneinnahmen und/oder anhaltende fehlende Bereitschaft oder Unfähigkeit zur Einhaltung des Behandlungsplans)	5	KKP	starker Konsens
geplante oder bestehende Schwangerschaft	5	KKP	starker Konsens

*¹ Ausnahme: Tramadol (wirkt auch hemmend auf Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin), Evidenzlevel 2b, offene Empfehlung (kann als Therapieoption erwogen werden)

*² Eine zeitlich befristete Therapie (< 4 Wochen) im akuten Schub ist möglich.

KKP, klinischer Konsensuspunkt

Konsensusaspekte kann eine Auf- oder eine Abwertung des Empfehlungsgrads gegenüber dem Evidenzgrad erfolgen (19). Um vorgenommene Auf- und Abwertungen von Empfehlungen transparent zu machen, legte die Steuerungsgruppe a priori mögliche Kriterien einer Auf- und Abwertung in einem Delphi-Verfahren fest (e11). Als weitere Empfehlungskategorie wurde von den nationalen Versorgungsleitlinien der klinische Konsensuspunkt (KKP) übernommen: Eine Empfehlung als gute klinische Praxis im Konsens und aufgrund der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe, als ein Standard der Behandlung, bei dem keine experimentelle wissenschaftliche Erforschung möglich oder angestrebt ist (e12). Die Empfehlungen berücksichtigten nicht explizit gesundheitsökonomische Aspekte. Die abschließende Leitlinienkonferenz erfasste weiterhin die Stärke des Konsensus (e13).

Externe Begutachtung

Die Leitlinie wurde von der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft sowie der Schweizer und der Österreichischen Schmerzgesellschaft begutachtet.

Leitlinieninhalte und -empfehlungen zur Gabe von opioidhaltigen Analgetika bei CNTS

Kurzfristige Wirksamkeit und Risiken

(Studiendauer von 4–16 Wochen)

Mindestens jeweils 2 RCT liegen nur zu chronischen Arthrose- und Rückenschmerzen sowie zur schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie und zur Postzosterneuralgie vor. Opiodhaltige Analgetika sind Placebo in der Reduktion von Schmerz und körperlichem Beeinträchtigungserleben überlegen. Sie sind schlechter verträglich und genauso sicher wie Placebo (Tabelle 1 und eTabelle 2).

Längerfristige Wirksamkeit und Risiken (Studiendauer von 26–108 Wochen)

In einer 6-monatigen randomisierten Studie mit 199 Patienten mit chronischem Arthroseschmerz war transdermales Buprenorphin Placebo in der Reduktion von Schmerzen (p = 0,06) und Beeinträchtigungserleben (p = 0,06) nicht signifikant überlegen (e14).

In einer offenen kontrollierten Studie erhielten 675 Patienten mit chronischem Rückenschmerz (nozizeptiv, neuropathisch, gemischt nozizeptiv/neuropathisch) über 13 Monate transdermales Fentanyl oder orales Morphin. 37 % (40 %) der Patienten in der Fentanyl-Gruppe und 37 % (50 %) der Patienten in der Morphin-Gruppe gaben am Therapieende eine 50-prozentige Reduktion der Schmerzen in Ruhe (Bewegung) an. Die körperliche Funktionsfähigkeit verbesserte sich im Durchschnitt signifikant (p < 0,0001) von 29 auf 37 (Skala 0–100) in beiden Gruppen. Die Abbruchrate lag bei 37 % in der Fentanyl-Gruppe und 31 % in der Morphin-Gruppe. Todesfälle oder suchttypisches Verhalten wurden nicht beobachtet (e15).

In einer 52-wöchigen offenen kontrollierten Studie erhielten 1 117 Patienten mit chronischem Rücken- oder Arthroseschmerz entweder Tapentadol oder Oxycodon. Die Mittelwerte (Standardfehler) der Schmerzintensität waren in der Tapentadol- und Oxycodon-Gruppe 7,6 (0,05) beziehungsweise 7,6 (0,11) zu Beginn der Studie und fielen auf 4,4 (0,09) beziehungsweise 4,5 (0,17) am Endpunkt der Studie. 48,1 % (394/819) der Patienten in der Tapentadol- und 41,2 % (73/177) der Patienten in der Oxycodon-Gruppe berichteten eine starke oder sehr starke glo-

KASTEN 1

Schlüsselempfehlungen zu Maßnahmen vor Einleitung einer Therapie mit opioidhaltigen Analgetika (klinische Konsenspunkte)

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

2. Wahl der Pharmakotherapie: Die Wahl der Pharmakotherapie soll unter Berücksichtigung des vorliegenden chronischen Schmerzsyndroms, der Begleiterkrankungen des Patienten, von Kontraindikationen, Patientenpräferenzen, Nutzen und Schaden bisheriger Therapien und dem Nutzen-Risikoprofil von medikamentösen und nichtmedikamentösen Therapiealternativen erfolgen. **Starker Konsens**

3. Monotherapie mit opioidhaltigen Analgetika: Eine alleinige Therapie mit opioidhaltigen Analgetika soll bei chronischen Schmerzsyndromen nicht durchgeführt werden. Selbsthilfeangebote und physikalische und/oder physiotherapeutische und/oder psychotherapeutische Verfah-

ren (inklusive Patientenedukation) und/oder Lebensstilmodifikation sollen eine medikamentöse Schmerztherapie ergänzen. **Starker Konsens**

4. Screening auf psychische Störungen: Eine psychosoziale Anamnese und ein Screening auf aktuelle und/oder frühere psychische Störungen sollen von dem behandelnden Arzt durchgeführt werden. **Konsens**

5. Therapieziele: Mit dem Patienten sollen individuelle und realistische Therapieziele erarbeitet werden. **Starker Konsens**

6. Aufklärung: Eine dokumentierte mündliche und/oder schriftliche Aufklärung inklusive verkehrs- und arbeitsplatzrelevanter Aspekte des Patienten (eventuell auch der Familie und/oder Betreuer) soll erfolgen. **Starker Konsens**

7. Titration und Fahrsicherheit: Patienten sollen darauf hingewiesen werden, dass sie während der Dosisfindungsphase und bei Dosisänderungen nicht Auto fahren sollen. **Starker Konsens**

bale Besserung. Die Abbruchrate wegen Nebenwirkungen lag bei 23 % in der Tapentadol- und bei 37 % in der Oxycodon-Gruppe. Todesfälle und suchttypisches Verhalten wurden nicht beobachtet (e16).

Elf „open label extension studies“ von placebo-kontrollierten RCT mit 2 445 Teilnehmern mit nozizeptivem Schmerz (Rückenschmerz, Arthrose) und neuropathischem Schmerz (Radikulopathie, Polyneuropathie) wurden in die Metaanalyse eingeschlossen. Der Median der Studiendauer war 26 (Minimum 26, Maximum 108) Wochen. Vier Studien untersuchten Oxycodon, zwei Tramadol und je eine Studie Buprenorphin, Hydromorphon, Morphin, Oxymorphon und Tapentadol. 28,5 % der Patienten, die bei Studienbeginn randomisiert wurden, beendeten die Open-label-Phase. 4,9 % der Patienten beendeten die Open-label-Phase vorzeitig wegen unzureichender Schmerzlinderung und 16,8 % wegen Nebenwirkungen. 0,08 % der Patienten starben während der Open-label-Phase. Nur eine US-Studie untersuchte systematisch die missbräuchliche Verwendung der Opiode. 5,7 % der Patienten (nach Ansicht der Studienleiter) und 2,6 % der Patienten (nach Ansicht von unabhängigen Experten) erfüllten die Kriterien von missbräuchlicher Verwendung der Opiode (18).

Risiken von opioidhaltigen Analgetika in Kohortenstudien

In einer systematischen Übersichtsarbeit von 67 Studien (vorwiegend aus den USA) lagen die Prävalenzraten von missbräuchlicher Verwendung der rezeptierten Opiode zwischen 0,2 und 3,3 % (20). Fallserien deutscher Schmerzzentren zeigten keine Hin-

weise auf ein problematisches Einnahmeverhalten bei hochselektionierten Patienten (21, 22). Eine von der Bundesregierung eingesetzte Experten-Gruppe nutzte verschiedene Datenquellen (Befragung von Apothekern und Suchtkliniken, Analysen von Krankenkassendaten, Informationen der Bundesapothekerkammer sowie des Bundeskriminalamts) und fand keine Hinweise auf einen zahlenmäßig bedeutsamen Missbrauch von Tilidin und Tramadol (23).

US-amerikanische Kohortenstudien zeigten eine höhere Mortalität von Senioren, die wegen Arthrose- und rheumatoider Arthritis Schmerzen mit Opioiden behandelt wurden, im Vergleich zur Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika (24). Folgende Ursachen werden diskutiert: versehentliche Überdosierung, Selbstmedikation, Verschlechterung von Schlaf-Apnoe und Frakturen infolge von Stürzen (24, 25).

Fallserien US-amerikanischer Schmerzzentren beschreiben hohe Prävalenzraten von Libidoverlust, Impotenz und Amenorrhö (e17, e18).

Mögliche Indikationen für eine kurzfristige Therapie (4–12 Wochen)

Eine quantitativ und qualitativ ausreichende Evidenz für eine 4- bis 12-wöchige Therapie besteht beim chronischen Schmerz bei Arthrose, diabetischer Polyneuropathie, Postzosterneuralgie und chronischen Rückenschmerzen. Bei anderen Indikationen ist eine Therapie mit opioidhaltigen Analgetika als individueller Therapieversuch zu werten (Tabelle 2).

KASTEN 2

Schlüsselempfehlungen zur Durchführung einer Therapie mit opioidhaltigen Analgetika (klinische Konsensuspunkte)

- 1. Differenzialindikation opioidhaltiger Analgetika:** Bei der Auswahl eines opioidhaltigen Analgetikums und seiner Applikation sollen Begleiterkrankungen des Patienten, Kontraindikationen für transdermale Systeme oder eine orale Einnahme, das Nebenwirkungsprofil des opioidhaltigen Analgetikums sowie Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. **Starker Konsens**

- 2. Kurzwirksame versus langwirksame Präparate:** Präparate mit retardierter Galenik beziehungsweise langer Wirkdauer sollten eingesetzt werden. **Konsens**

- 3. Einnahmeschema:** Die Einnahme der opioidhaltigen Analgetika sollte nach einem festen Zeitplan (in Abhängigkeit von der Wirkdauer des jeweiligen Präparates) erfolgen. **Starker Konsens**

- 4. Präparateaustausch:** Bei stabiler Einstellung sollte ein Umsetzen auf ein Präparat mit anderen pharmakokinetischen und -dynamischen Charakteristika nur in Rücksprache mit dem behandelnden Arzt und nach Aufklärung des Patienten erfolgen. **Starker Konsens**

- 5. Startdosis:** Die Therapie soll mit niedrigen Dosen begonnen werden. **Starker Konsens**

- 6. Optimale Dosis und Therapieresponse:** Eine optimale Dosis liegt bei einem Erreichen der zuvor formulierten Therapieziele bei gleichzeitigen geringen beziehungsweise tolerablen Nebenwirkungen vor. **Starker Konsens**

- 7. Höchstdosis:** Eine Dosis von > 120 mg/d orales Morphinäquivalent soll nur in Ausnahmefällen überschritten werden. **Starker Konsens**

- 8. Langzeittherapie:** Eine Therapie > 3 Monate soll nur bei Therapierespondern durchgeführt werden. **Starker Konsens**

- 9. Behandlung von Übelkeit:** Eine antiemetische Behandlung kann bereits zu Beginn der Therapie erfolgen. Nach etwa 2–4 Wochen soll die Indikation für ein Absetzen der antiemetischen Therapie überprüft werden. **Starker Konsens**

- 10. Behandlung von Obstipation:** Die Behandlung von Obstipation mit Laxantien sollte bei den meisten Patienten prophylaktisch begonnen werden. Bei vielen Patienten ist während der gesamten Therapie mit opioidhaltigen Analgetika die Gabe von Laxantien erforderlich. **Starker Konsens**

- 11. Medikamentenpause:** Nach 6 Monaten soll mit Patienten mit einer Therapieresponse die Möglichkeit einer Dosisreduktion und/oder eines Auslassversuches besprochen werden, um die Indikation der Fortführung der Behandlung und das Ansprechen auf parallel eingeleitete nichtmedikamentöse Therapiemaßnahmen (z. B. multimodale Therapie) zu überprüfen. **Starker Konsens**

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

Mögliche Indikationen für eine Langzeittherapie (> 26 Wochen)

Eine quantitativ ausreichende Evidenz besteht für chronische Schmerzen bei Arthrose, diabetische Polyneuropathie, Postzosterneuralgie und chronische Rückenschmerzen. Aufgrund fehlender Placebogruppen der analysierten Studien lässt sich der Anteil von spontaner Symptombesserung und unkontrollierter Begleittherapie nicht abschätzen. Bei anderen Indikationen ist eine Langzeittherapie mit opioidhaltigen Analgetika als individueller Therapieversuch anzusehen.

Kontraindikationen für eine Therapie

Die Kontraindikationen für eine Therapie mit opioidhaltigen Analgetika sind in *Tabelle 3* aufgeführt.

Praktische Durchführung einer Therapie mit opioidhaltigen Analgetika

Die Praxis der Durchführung einer Therapie mit opioidhaltigen Analgetika wird in den *Kästen 1* und *2* veranschaulicht.

Die Wahl der Pharmakotherapie soll unter Berücksichtigung des vorliegenden chronischen Schmerzsyndroms, der Begleiterkrankungen des Patienten, von Kontraindikationen, Patientenpräferenzen, Nutzen und Schaden bisheriger Therapien sowie dem Nutzen-Risikoprofil von medikamentösen und nichtmedikamentösen Therapiealternativen erfolgen.

Eine alleinige Therapie mit opioidhaltigen Analgetika soll bei CNTS nicht durchgeführt werden. Selbsthilfeeingebote und physikalische und/oder physiotherapeutische und/oder psychotherapeutische Verfahren (inklusive Patientenedukation) und/oder Lebensstilmodifikation können eine medikamentöse Schmerztherapie ergänzen.

Da psychische Störungen und funktionelle Störungen mit dem Leitsymptom Schmerz eine Kontraindikation darstellen, werden ein psychosoziales Screening und bei Hinweisen auf relevante psychosoziale Anteile der Schmerzsymptomatik eine fachpsychotherapeutische Untersuchung empfohlen. Auf Ein-

schränkungen der Fahrtüchtigkeit, mögliche Beeinträchtigungen und Risiken am Arbeitsplatz und individuell relevante Risiken (zum Beispiel Sturzgefahr und Verwirrtheit bei älteren Menschen oder Libidoverlust bei jüngeren Patienten) soll im Aufklärungsgespräch hingewiesen werden. Unbegründete Ängste vor beziehungsweise unrealistische Erwartungen an eine Therapie mit opioidhaltigen Analgetika sind zu explorieren und zu korrigieren. Die Therapie soll mit niedrigen Dosen begonnen und langsam gesteigert werden. Empfehlenswert ist es, die Patienten darauf hinzuweisen, dass einige mögliche Nebenwirkungen wie Übelkeit und Benommenheit sich innerhalb von 2–4 Wochen spontan zurückbilden können. Eine opioidinduzierte Obstipation bedarf einer (prophylaktischen) und ausreichenden Gabe von Laxantien. Eine Tagesdosis von > 120 mg Morphinäquivalent ist nicht empfehlenswert.

Indikationen für eine Beendigung einer Therapie mit opioidhaltigen Analgetika finden sich in *eKasten 2*.

Bei Patienten mit persistierenden starken Schmerzen und/oder Beeinträchtigungen unter langfristiger Einnahme von Opioiden kann ein Opioidentzug innerhalb eines multimodalen Therapieprogramms als therapeutische Maßnahme erwogen werden. Empfehlungen für die Therapie spezieller Patientengruppen (Senioren, Kinder, Jugendliche, Schwangere, Patienten mit psychischen Störungen inklusive Substanzabhängigkeit) sind im *eKasten 3* aufgeführt.

Fazit

Opioidhaltige Analgetika sind eine wichtige medikamentöse Therapieoption bei chronischen Arthrose- und Rückenschmerzen sowie bei neuropathischen Schmerzen. Nur ein Teil der Patienten erfährt eine längerfristige (≥ 26 Wochen) Reduktion von Schmerzen und körperlichem Beeinträchtigungserleben bei gleichzeitiger guter Verträglichkeit. Die Therapie mit opioidhaltigen Analgetika ist mit relevanten Risiken (missbräuchliche Verwendung, sexuelle Störungen, erhöhte Mortalität) verbunden. Um die möglichen Risiken einer Therapie mit opioidhaltigen Analgetika zu minimieren, sollen Kontraindikationen berücksichtigt sowie Wirksamkeit und Nebenwirkungen regelmäßig überprüft werden. Es ist empfehlenswert, eine medikamentöse Schmerztherapie mit physikalischen und physiotherapeutischen Maßnahmen und – bei Indikation – mit schmerzpsychotherapeutischen Maßnahmen zu kombinieren. Weder eine unkritische Ausweitung noch pauschale Ablehnung einer kurz- und langfristigen Therapie mit opioidhaltigen Analgetika bei Patienten mit CNTS ist gerechtfertigt. Ein zentrales Forschungsdesiderat ist die Beurteilung der Langzeitwirksamkeit und -risiken von opioidhaltigen Analgetika aufgrund von Daten der Schmerzregister und Routinedaten der Krankenkassen.

KERNAUSSAGEN

- Die Langzeitanwendung (≥ 3 Monate) von opioidhaltigen Analgetika beim chronischen Nichttumorschmerz wird national und international aufgrund der Diskrepanz zwischen klinischer Anwendung und vorhandener Evidenz kritisch diskutiert.
- Opioidhaltige Analgetika sind eine medikamentöse Therapieoption in der kurzfristigen Therapie (4–12 Wochen) von chronischen Schmerzen bei Arthrose, diabetischer Polyneuropathie, Postzosterneuralgie und chronischen Rückenschmerzen.
- Von einer Langzeittherapie (≥ 26 Wochen) bei diesen Erkrankungen profitieren circa 25 % der Patienten.
- Bei anderen Krankheitsbildern ist eine kurz- und langfristige Therapie mit opioidhaltigen Analgetika als individueller Therapieversuch zu bewerten.
- Kontraindikationen einer Therapie mit opioidhaltigen Analgetika sind primäre Kopfschmerzen sowie funktionelle und psychische Störungen mit dem Leitsymptom Schmerz.
- Um die möglichen Risiken einer Therapie mit opioidhaltigen Analgetika zu minimieren (missbräuchliche Verwendung, sexuelle Störungen, erhöhte Mortalität), müssen die Wirksamkeit und Nebenwirkungen regelmäßig überprüft werden.

Interessenkonflikt

PD Dr. Häuser besitzt Aktienfonds, die Aktien von pharmazeutischen Firmen enthalten können. Er wurde honoriert für Beratertätigkeit (Advisory Board) von der Firma Daiichi Sankyo. Vortragshonorare bekam er von den Firmen Abbott, Janssen-Cilag, MSD, Sharp & Dohme und Pfizer.

Dr. Bock erhielt Kongressgebührenerstattung von den Firmen Mundipharma und Grünenthal. Reisekostenerstattung und Vortragshonorare bekam er von der Firma Mundipharma.

Prof. Petzke wurde für Beratertätigkeit honoriert von den Firmen Grünenthal, Epionics Spine und Janssen-Cilag. Er bekam Studienunterstützung (Drittmittel) und Reisekostenerstattung von der Firma Janssen-Cilag.

Prof. Tölle wurde honoriert für Beratertätigkeit (Advisory Board) von den Firmen Mundipharma, Janssen-Cilag, Grünenthal und Ratiopharm. Er bekam Reisekostenunterstützung von der Firma Mundipharma. Studienunterstützung (Drittmittel) wurde ihm zuteil von der Firma Pfizer.

Dr. Engeser und Dipl.-psych. Willweber-Strumpf erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 14. 7. 2014, revidierte Fassung angenommen: 31. 7. 2014

LITERATUR

1. Häuser W, Wolfe F, Henningsen P, Schmutzer G, Brähler E, Hinz A: Untying chronic pain: prevalence and societal burden of chronic pain stages in the general population – a cross-sectional survey. *BMC Public Health* 2014; 14: 352.
2. von Korff M, Kolodny A, Deyo RA, Chou R: Long-term opioid therapy reconsidered. *Ann Intern Med* 2011; 155: 325–8.
3. Werber A, Marschall U, L'hoest H, Häuser W, Moradi M, Schiltenswolf M: Opioid therapy in the treatment of chronic pain conditions in Germany. *Pain Physician* 2014; in press.

4. Schubert I, Ihle P, Sabatowski R: Increase in opiate prescription in Germany between 2000 and 2010: a study based on insurance data. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(4): 45–51.
5. Reinecke H, Sorgatz H; German Society for the Study of Pain (DGSS): S3 guideline LONTS. Long-term administration of opioids for non-tumor pain. *Schmerz* 2009; 23: 440–7.
6. Kissin I: Long-term opioid treatment of chronic nonmalignant pain: unproven efficacy and neglected safety? *J Pain Res* 2013; 6: 513–29.
7. Sullivan MD, Howe CQ: Opioid therapy for chronic pain in the United States: promises and perils. *Pain* 2013; 154: 94–100.
8. Chaparro LE, Furlan AD, Deshpande A, Mailis-Gagnon A, Atlas S, Turk DC: Opioids compared to placebo or other treatments for chronic low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 8: CD004959.
9. McNicol ED, Midbari A, Eisenberg E: Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 8: CD006146.
10. Busse JW, Schandelmaier S, Kamaleldin M, et al.: Opioids for chronic non-cancer pain: a protocol for a systematic review of randomized controlled trials. *Syst Rev* 2013; 2: 66.
11. Brouwers M, Kho ME, Browman GP, et al. on behalf of the AGREE Next Steps Consortium: AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in healthcare. *J Clin Epidemiol* 2010; 63: 1308–11.
12. Nuckols TK, Anderson L, Popescu I, et al.: Opioid prescribing: a systematic review and critical appraisal of guidelines for chronic pain. *Ann Intern Med* 2014; 160: 38–47.
13. Schaefer R, Sommer C, Welsch P, Petzke F, Klose P, Häuser W: Opioids in chronic osteoarthritis pain – A systematic review and meta-analysis of efficacy and harms in randomized placebo-controlled studies of at least four weeks duration. *Schmerz* 2014; dx.doi.org/10.1007/s00482-014-1451-1; epub ahead of print (last accessed on 2 September 2014).
14. Sommer C, Welsch P, Petzke F, Schaefer R, Häuser W: Opioids in chronic neuropathic pain – a systematic review and meta-analysis of efficacy and harms in randomized placebo-controlled studies of at least four weeks duration. *Schmerz* 2014; dx.doi.org/10.1007/s00482-014-1455-x; epub ahead of print (last accessed on 2 September 2014).
15. Petzke F, Sommer C, Welsch P, Schaefer R, Klose P, Häuser W: Opioids in chronic low back pain – A systematic review and meta-analysis of efficacy and harms in randomized placebo-controlled studies of at least four weeks duration. *Schmerz* 2014; dx.doi.org/10.1007/s00482-014-1449-8; epub ahead of print (last accessed on 3 September 2014).
16. Welsch P, Sommer C, Schiltenswolf M, Häuser W: Opioids in chronic non-cancer pain: Are opioids superior to non-opioid analgesics? A systematic review and meta-analysis of efficacy and harms of randomized head to head comparisons of opioids versus non-opioid analgesics in studies of at least four weeks duration. *Schmerz* 2014. DOI 10.1007/s00482-014-1423-5, last accessed on 3 September 2014).
17. Lauche M, Klose P, Radbruch L, Welsch P, Häuser W: Opioids in chronic non-cancer pain: Are opioids different? – A systematic review and meta-analysis of efficacy and harms in randomized head to head comparisons of opioids in studies of at least four weeks duration. *Schmerz* 2014; dx.doi.org/10.1007/s00482-014-1432-4; epub ahead of print (last accessed on 2 September 2014).
18. Häuser W, Bernardy K, Maier C: Long-term opioid therapy in chronic non-cancer pain: A systematic review and meta-analysis of efficacy and harms in open-label extension trials with a study duration of at least 26 weeks duration. *Schmerz* 2014; dx.doi.org/10.1007/s00482-014-1452-0; epub ahead of print (last accessed on 2 September 2014).
19. Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlicher Fachgesellschaften AWMF. AWMF Regelwerk Leitlinien. www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html (last accessed on 11 November 2013).
20. 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: 444–59.
21. Maier C, Schaub C, Willweber-Strumpf A, Zenz M: Long-term efficiency of opioid medication in patients with chronic non-cancer-associated pain. Results of a survey 5 years after onset of medical treatment. *Schmerz* 2005; 19: 410–7.
22. Kipping K, Maier C, Bussemas H, Schwartz A: Medication compliance in chronic pain. *Pain Physician* 2014; in press.
23. Radbruch L, Glaeske G, Grond S, et al.: Topical review on the abuse and misuse potential of tramadol and tilidine in Germany. *Subst Abuse* 2013; 34: 313–20.
24. Solomon DH, Rassen JA, Glynn RJ, et al.: The comparative safety of opioids for nonmalignant pain in older adults. *Arch Intern Med* 2010; 13: 1979–86.
25. Li L, Setoguchi S, Cabral H, Jick S: Opioid use for noncancer pain and risk of fracture in adults: a nested case-control study using the general practice research database. *Am J Epidemiol* 2013; 178: 559–69.

Anschrift für die Verfasser

PD Dr. med. Winfried Häuser
 Klinik Innere Medizin
 Winterberg 1
 66119 Saarbrücken
 w.haeuser@t-online.de

Zitierweise

Häuser W, Bock F, Engeser P, Tölle T, Willweber-Strumpf A, Petzke F: Clinical practice guideline: Long-term opioid use in non-cancer pain. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 732–40. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0732



Mit „e“ gekennzeichnete Literatur:
www.aerzteblatt.de/lit4314 oder über QR-Code

eKästen und eTabellen:
www.aerzteblatt.de/14m0732 oder über QR-Code

The English version of this article is available online:
www.aerzteblatt-international.de



KLINISCHE LEITLINIE

Langzeitanwendung von Opioiden bei nichttumorbedingten Schmerzen

Winfried Häuser, Fritjof Bock, Peter Engeser, Thomas Töle, Anne Willweber-Strumpf, Frank Petzke

eLITERATUR

- e1. Okie S: A flood of opioids, a rising tide of deaths. *N Engl J Med* 2010; 363: 1981–5.
- e2. Atkinson TJ, Schatman ME, Fudin J: The damage done by the war on opioids: the pendulum has swung too far. *J Pain Res* 2014; 12; 7: 265–8.
- e3. Müller-Schwefe GHH: European survey of chronic pain patients: results for Germany. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 2099–106.
- e4. Müller-Schwefe GHH: Die Scheiterhaufen brennen wieder. *Schmerztherapie* 2011; 27: 2–3.
- e5. Überall M: LONTS und die Macht der Zahlen. *Schmerztherapie* 2010; 26: 8–11.
- e6. The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration. Review Manager (RevMan) (Computer program). Version 5.2. Copenhagen: 2012.
- e7. Cohen J: Statistical power analysis for the behavioral sciences. Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates 1988.
- e8. Fayers PM, Hays RD: Don't middle your MID: regression to the mean shrinks estimates of minimally important differences. *Qual Life Res* 2014; 23: 1–4.
- e9. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, et al.: GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 401–6.
- e10. Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009). www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/ (last accessed on 18 March 2010).
- e11. Häuser W, Klose P, Welsch P, Petzke F, Nothacker M, Kopp I: Methodenreport der aktualisierten Leitlinie „Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen – LONTS“. *Schmerz* 2014. DOI 10.1007/s00482–014–1462-y (last accessed on 4 September 2014).
- e12. Härter M, Klesse C, Bermejo I, et al.: Development of national guidelines for depression. *Bundesgesundhbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2008; 51: 451–7.
- e13. Hoffmann J: Methodische Basis für die Entwicklung der Konsensempfehlungen. *Z Gastroenterol* 2004; 42: 984–7.
- e14. Breivik H, Ljosaa TM, Stengaard-Pedersen K: A 6-months, randomised, placebo-controlled evaluation of efficacy and tolerability of a low-dose 7-day buprenorphine transdermal patch in osteoarthritis patients naive to potent opioids. *Scand J Pain* 2010; 1: 122–41.
- e15. Allan L, Richarz U, Simpson K, Slappendel R: Transdermal fentanyl versus sustained release oral morphine in strong-opioid naïve patients with chronic low back pain. *Spine* 2005; 30: 2484–90.
- e16. Wild JE, Grond S, Kuperwasser B, et al.: Long-term safety and tolerability of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain or osteoarthritis pain. *Pain Pract* 2010; 10: 416–27.
- e17. Brennan MJ: The effect of opioid therapy on endocrine function. *Am J Med* 2013; 126: 12–8.
- e18. De Maddalena C, Bellini M, Berra M, Meriggiola MC, Aloisi AM: Opioid-induced hypogonadism: why and how to treat it. *Pain Physician* 2012; 15: 111–8.
- e19. Häuser W, Bock F, Engeser P, et al.: Empfehlungen der aktualisierten Leitlinie „Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen – LONTS“. *Schmerz* 2014; in press. 10.1007/s00482-014-1462-y (last accessed on 2 September 2014).

eKASTEN 1**Leitliniengruppe**

Mitglieder der Steuergruppe und ihre Mitgliedschaften in medizinischen Fachgesellschaften von Gebieten der Musterweiterbildungsordnung für Ärzte beziehungsweise psychologischen Fachgesellschaften oder Patientenselbsthilfeorganisationen

Sprecher:

- PD Dr. med. Winfried Häuser, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie (DGPM)

Mitglieder:

- Dr. med. Fritjof Bock, Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und orthopädische Chirurgie (DGOOC)
- Dr. med. Peter Engeser, Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin (DEGAM)
- Dr. med. Gerhard Hege-Scheuing, Deutsche Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin (DGAI)
- Prof. Dr. phil. Michael Hüppe, Deutsche Gesellschaft für psychologische Schmerztherapie und -forschung (DGPSF)
- Dr. rer. nat. Gabriele Lindena
- Prof. Dr. med. Christoph Maier, DGAI
- Heike Norda, SchmerzLOS
- Prof. Dr. med. Frank Petzke, DGAI
- Prof. Dr. med. Lukas Radbruch, DGAI
- Prof. Dr. med. Rainer Sabatowski, DGAI
- Prof. Dr. med. Michael Schäfer, DGAI
- Prof. Dr. med. Marcus Schiltenswolf, DGOOC
- PD Dr. med. Matthias Schuler, DGIM
- Prof. Dr. phil. Hardo Sorgatz, DGPSF
- Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Thomas Töle, Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
- Dipl. psych. Anne Willweber-Strumpf, DGPSF

eKASTEN 2

Schlüsselempfehlungen zur Beendigung einer Therapie mit opioidhaltigen Analgetika (klinische Konsensuspunkte)

Die Therapie mit opioidhaltigen Analgetika soll schrittweise beendet werden, wenn

- in der Einstellungsphase (maximal 12 Wochen) die individuellen Therapieziele nicht erreicht wurden beziehungsweise aus Patienten- und/oder Arztsicht nicht ausreichend therapierbare oder nicht tolerierbare Nebenwirkungen auftreten. **Starker Konsens**
- während der weiteren Behandlung die individuellen Therapieziele nicht mehr erreicht werden beziehungsweise (aus Patienten- und/oder Arztsicht) nicht ausreichend therapierbare oder nicht tolerierbare Nebenwirkungen auftreten. **Starker Konsens**
- die individuellen Therapieziele durch andere medizinische Maßnahmen (zum Beispiel Operation, Bestrahlung, ausreichende Behandlung des Grundleidens) beziehungsweise durch physiotherapeutische, physikalische oder psychotherapeutische Maßnahmen erreicht worden sind. **Starker Konsens**
- der Patient die rezeptierten opioidhaltigen Analgetika trotz Mitbehandlung durch einen Suchtspezialisten missbräuchlich verwendet. **Starker Konsens**

eKASTEN 3

Empfehlungen für spezielle Patientengruppen mit CNTS (klinische Konsensuspunkte)

- **Senioren:**
 - Die Therapie soll mit einer niedrigen Dosis begonnen werden.
 - Dosissteigerungen sollen langsam durchgeführt werden.
 - Engmaschige Kontrollen von Wirksamkeit und Verträglichkeit sollen erfolgen.
- **Kinder und Jugendliche:**
 - Eine Therapie mit opioidhaltigen Analgetika soll nur in Ausnahmefällen durchgeführt werden.
 - Die Therapie sollte durch spezialisierte Zentren/ Kinderärzte durchgeführt werden.
- **Schwangere:**
 - Die Beendigung einer Therapie mit opioidhaltigen Analgetika soll für den Fall einer geplanten Schwangerschaft dringend angeraten werden.
 - Wird unter einer laufenden Therapie mit opioidhaltigen Analgetika eine Schwangerschaft festgestellt, sollte umgehend die Beendigung der Therapie mit mit opioidhaltigen Analgetika angestrebt werden.
- **Patienten mit komorbiden psychischen Störungen:**
 - Die Therapie soll mit einer niedrigen Dosis begonnen werden.
 - Dosissteigerungen sollen langsam durchgeführt werden.
 - Engmaschige Kontrollen von Wirksamkeit und Verträglichkeit sollen erfolgen.
 - Eine fachpsychotherapeutische Mitbehandlung soll erwogen werden.
- **Patienten mit aktueller Substanzabhängigkeit:**
 - Eine Therapie sollte in engmaschiger Absprache mit Ärzten mit suchtmmedizinischer Kompetenz durchgeführt werden.

eTABELLE 1

Teilnehmende Fachgesellschaften und ihre Delegierten

Fachgesellschaften	Delegierte für die Konsensuskonferenz
medizinische	
Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)	Prof. Dr. med. Dan Ziegler, Deutsches Diabeteszentrum Düsseldorf, Auf'm Hennekamp 65, 40225 Düsseldorf
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)	Dr. med. Peter Engeser, FA f. Allgemeinmed., Hohenzollernstr. 36, 75177 Pforzheim
Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI)	Prof. Dr. med. Michael Schäfer, Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité, Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin
Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM)	Dr. med. Kristin Hupfer, BASF – The Chemical Company, Carl-Bosch-Str. 38, 67056 Ludwigshafen
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH)	Prof. Dr. med. Stephan Freys, Chirurgische Klinik, Klinikleitung, DIAKO e. V. Diakonie-Krankenhaus gGmbH, Gröpelinger Heerstr. 406–408, 28239 Bremen
Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und -psychotherapie (DGGPP)	Dr. med. Lutz M. Drach, C. F. Flemming-Klinik, Helios-Kliniken Schwerin, Wismarsche Str. 393, 19049 Schwerin
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)	Prof. Dr. med. Achim Rody, Klinik für Gyn/Geb., Univ.klinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck
Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNOKHC)	unterstützende Fachgesellschaft
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	Prof. Dr. med. Gerhard Müller, Universitätsmedizin Göttingen, Georg-August-Univ. Göttingen, Direktor der Abt. Nephrologie und Rheumatologie, Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen
Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG)	Dr. Dr. med. habil. Volker Thieme, MKG-Chirurg, Plastische Operationen, Spez. Schmerzther., Justus-Liebig-Str. 56, 28357 Bremen
Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC)	Prof. Dr. med. Volker Tronnier, Direktor der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie der Univ. Lübeck, Ratzeburger Allee 160, Haus 40, 23538 Lübeck
Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)	Prof. Dr. med. Thomas R. Töle, Klinik für Neurologie, Technische Universität München, Ismaninger Str. 22, 81675 München
Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC)	Prof. Dr. med. Marcus Schiltenswolf, Universität Heidelberg, Orthopädische Klinik, Schlierbacher Landstr. 200a, 69118 Heidelberg
Deutsche Gesellschaft für Osteologie (DGO)	Dr. med. Dieter Schöffel, Privatpraxis für Rheumatologie und Schmerztherapie Mannheim, Kaiserring 36, 68161 Mannheim
Deutsche Gesellschaft für Physikalische Medizin und Rehabilitation (DGPMR)	unterstützende Fachgesellschaft
Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN)	Prof. Dr. med. Karl-Jürgen Bär, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Jena, Philosophenweg 3, 07743 Jena
Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie e. V. (DGPM)	Prof. Dr. med. Ralf Nickel, Klinik f. Psychosom. Med. u. Psychother., Dr. Horst Schmidt Kliniken Wiesbaden, Rheingauerstr. 35, 65388 Schlangenbad
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)	unterstützende Fachgesellschaft
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)	Prof. Dr. med. Christoph G. O. Baerwald, Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik f. Gastroenterolo. u. Rheumatolo., Sektion Rheumatolo./Gerontolo., Liebigstr. 20, 04103 Leipzig
Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie (DG-Sucht)	Prof. Dr. med. Ursula Havemann-Reinecke, Bereich Suchtmedizin, Univ.medizin Göttingen, Abt. Psychiatrie u. Psychotherapie, Von-Siebold-Str. 5, 37075 Göttingen
Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG)	Dr. med. Bernhard Gohrbandt, Univ.medizin Mainz, Klinik und Poliklinik für Herz-/Thorax- u. Gefäßchirurgie, Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz
Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)	Prof. Dr. med. Dirk-Henrik Zermann, Vogtland-Klinik Bad Elster, Forststr. 3, 08645 Bad Elster
Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG)	Prof. Dr. med. Martin Marziniak, Neurologie des kbo-Isar-Amper-Klinikums gGmbH, Vockestr. 72, 85540 Haar b. München
Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)	Prof. Dr. med. Ulrich Kellner, Augen-Zentrum Siegburg, Europaplatz 3, 53721 Siegburg
Interdisziplinäre Gesellschaft für orthopädische/unfallchirurgische und allgemeine Schmerztherapie (IGOST)	Dr. med. Stefan Middeldorf, Orthopädische Klinik, Schön Klinik Bad Staffelstein, Am Kurpark 11, 96231 Bad Staffelstein
psychologische	
Deutsche Gesellschaft für psychologische Schmerztherapie und -forschung (DGPSF)	Dr. phil. Dipl.-Psych. Jule Frettlöh, BG-Uniklinikum Bergmannsheil, Neurolog. Klinik und Poliklinik, Bürkle-de-la-Camp-Platz 1, 44789 Bochum
Patientenorganisationen	
Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband	Helga Germakowski, Lerchenweg 43, 44807 Bochum
SchmerzLos, Lübeck	Heike Norda, Röntgenstr. 74, 24537 Neumünster

eTABELLE 2

Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von opioidhaltigen Analgetika im Vergleich zu Placebo am Therapieende (randomisierte doppelblinde Studien, Dauer ≥ 4 Wochen) (13–15)

Chronischer Rückenschmerz – „enriched-enrolment-randomised-withdrawal“ (EERW)-Design ^{*1}				
Anzahl Studien/ Patienten	Zielvariable	Opioid ^{*2} vs. Placebo (%)	Statistische Maße der Wirksamkeit (95%-Konfidenzintervall)	Number needed to benefit or to harm (95%-Konfidenzintervall)
4/1254	Schmerzintensität		SMD -0,74 (-1,25; -0,22); p = 0,005; I ² = 94 %	3 (2–9)
1/498	mindestens 50 % Schmerzreduktion	49,9 vs. 34,5	RD 0,17 (0,05; 0,29); p = 0,004; I ² = 69 %	6 (5–11)
1/237	deutliche oder sehr deutliche globale Besserung	25,7 vs. 16,1	RD 0,10 (0,03; 0,17); p = 0,008	10 (6–40)
2/825	körperliches Beeinträchtigungserleben		SMD -0,23 (-0,37; -0,10); p = 0,0009 I ² = 0 %	9 (6–21)
6/1 872	Abbruchrate wegen Nebenwirkungen	8,2 vs. 6,7	RD 0,01 (-0,03; 0,04); p = 0,69; I ² = 57 %	nicht berechnet bei fehlender Signifikanz
6/1 875	schwere Nebenwirkungen	1,8 vs. 1,5	RD -0,01 (-0,00; 0,02); p = 0,64; I ² = 25 %	nicht berechnet bei fehlender Signifikanz
Chronischer Arthroschmerz – EERW-Design				
Anzahl Studien/ Patienten	Zielvariable	Opioid ^{*3} vs. Placebo (%)	Statistische Maße der Wirksamkeit (95%-Konfidenzintervall)	Number needed to benefit or to harm (95%-Konfidenzintervall)
3/823	Schmerzintensität		SMD -0,26 (-0,49; -0,03); p = 0,03; I ² = 57 %	8 (4–69)
1/498	mindestens 50 % Schmerzreduktion	56,7 vs. 47,4	RD 0,09 (-0,01; 0,20); p = 0,08	nicht berechnet bei fehlender Signifikanz
0/0	deutliche oder sehr deutliche globale Besserung		nicht erfasst	
1/171	körperliches Beeinträchtigungserleben		SMD -0,13 (-0,34; 0,08); p = 0,24	nicht berechnet bei fehlender Signifikanz
3/826	Abbruchrate wegen Nebenwirkungen	15,6 vs. 9,1	RD 0,05 (-0,00; 0,11); p = 0,06; I ² = 35 %	nicht berechnet bei fehlender Signifikanz
2/756	schwere Nebenwirkungen	3,7 vs. 3,4	RD 0,01 (-0,01; 0,03); p = 0,40; I ² = 0 %	nicht berechnet bei fehlender Signifikanz
Schmerzhafte diabetische Polyneuropathie – Parallel- oder Cross-over-Design				
Anzahl Studien/ Patienten	Zielvariable	Opioid ^{*4} vs. Placebo (%)	Statistische Maße der Wirksamkeit (95%-Konfidenzintervall)	Number needed to benefit or to harm (95%-Konfidenzintervall)
3/380	Schmerzintensität		SMD -0,74 (-1,06; -0,43); p < 0,0001; I ² = 55 %	3 (2–5)
0/0	mindestens 50 % Schmerzreduktion		nicht erfasst	
0/0	deutliche oder sehr deutliche globale Besserung		nicht erfasst	
3/380	körperliches Beeinträchtigungserleben		SMD -0,31 (-0,51; -0,11); p = 0,003; I ² = 0 %	7 (4–20)
3/380	Abbruchrate wegen Nebenwirkungen	12,0 vs. 5,0	RD 0,07 (0,01; 0,13); p = 0,01; I ² = 10 %	14 (8–60)
2/249	schwere Nebenwirkungen	4,7 vs. 9,8	RD -0,05 (-0,11; 0,01); p = 0,11; I ² = 0 %	nicht berechnet bei fehlender Signifikanz

Schmerzhafte diabetische Polyneuropathie – EERW-Design				
Anzahl Studien/ Patienten	Zielvariable	Opioid ^{*5} vs. Placebo (%)	Statistische Maße der Wirksamkeit (95%-Konfidenzintervall)	Number needed to benefit or to harm (95%-Konfidenzintervall)
0/0	Schmerzintensität		nicht erfasst	
1/200	Erhalt von mindestens 50 % Schmerzreduktion	59,1 vs. 36,4	RD 0,23 (0,09; 0,36); p = 0,001	4 (3–11)
1/357	deutliche oder sehr deutliche globale Besserung	64,4 vs. 38,4	RD 0,26 (0,16; 0,36); p < 0,0001	4 (3–6)
0/0	körperliches Beeinträchtigungserleben		nicht erfasst	
1/389	Abbruchrate wegen Nebenwirkungen	14,8 vs. 10,5	RD 0,07 (0,01; 0,13); p = 0,03	15 (6–128)
1/389	schwere Nebenwirkungen	5,3 vs. 1,6	RD 0,04 (0,01; 0,07); p = 0,05	28 (14–14 166)
Postzosterneuralgie – Parallel- oder Cross-over-Design				
Anzahl Studien/ Patienten	Zielvariable	Opioid ^{*6} vs. Placebo (%)	Statistische Maße der Wirksamkeit (95%-Konfidenzintervall)	Number needed to benefit or to harm (95%-Konfidenzintervall)
3/323	Schmerzintensität		SMD –0,58 (–0,85; –0,31); p < 0,0001; I ² = 29 %	4 (3–7)
0/0	mindestens 50 % Schmerzreduktion		nicht erfasst	
0/0	deutliche oder sehr deutliche globale Besserung		nicht erfasst	
1/122	körperliches Beeinträchtigungserleben		SMD –0,13 (–0,49; 0,22); p = 0,47	nicht berechnet bei fehlender Signifikanz

*1 Bei einem EERW-Design wird die 1. Phase der Studie ohne Verblindung von Patient und Studienarzt durchgeführt. In die 2., doppelblinde Phase der Studie werden nur die Patienten aufgenommen, die die Kriterien einer a priori definierten Response (z. B. 50 % Schmerzreduktion) in der offenen Phase erfüllen und die eine weitere Präparateinnahme nicht wegen Nebenwirkungen ablehnen. Ein Teil der Responder erhält weiter das Studienmedikament, ein anderer Teil Placebo. Die RCT wird also ausschließlich mit Respondern durchgeführt. Die Generalisierbarkeit der erzielten Ergebnisse auf die gesamte Population mit der jeweiligen Krankheit wird wegen dieser Selektion kritisch gesehen. Dennoch wird der EERW-Ansatz als geeignetes Studiendesign für Studien bei chronischen Schmerzen angesehen, weil das Vorgehen (es werden nur Responder behandelt) der klinischen Vorgehensweise entspricht.

*2 Getestete Substanzen: Buprenorphin, Oxycodon, Tapentadol, Tramadol

*3 Getestete Substanzen: Morphin, Oxycodon

*4 Getestete Substanzen: Oxycodon, Tramadol

*5 Getestete Substanz: Tapentadol

*6 Getestete Substanzen: Morphin, Methadon, Oxycodon

I², statistisches Maß für Homogenität der Effekte; RD, Risikodifferenz; SMD, standardisierte Mittelwertdifferenz