publiziert bei:	AWMF online Das Portal der wissenschaftlichen Medizin

AWMF-Register Nr.	145/003	Klasse:	S3

Methodenreport der S3 Leitlinie „Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen - "LONTS"“

1. Geltungsbereich und Zweck

1.1 Begründung für die Aktualisierung des Leitlinienthemas

Krankenkassendaten weisen auf einen Anstieg von Einzel- und Langzeitverordnungen von opioidhaltigen Analgetika bei Patienten mit chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen (CNTS) in Deutschland in den letzten Jahren hin. Die Anzahl der Verordnungen von schwachen und starken opioidhaltigen Analgetika > 1 Quartal stieg von 1.9 % im Jahr 2006 auf 2.1% im Jahr 2009 bei Versicherten der BEK mit nichtkarzinom-Diagnosen (39). In Analysen der Daten der AOK und KV Hessen erhielten im Jahr 2000 5.3 % der Versicherten ohne Karzinomdiagnose mindestens eine Verordnung eines opioidhaltigen Analgetikums. Im Jahr 2010 erhielten 6.9% der Versicherten ohne Karzinomdiagnose mindestens eine Verordnung eines opioidhaltigen Analgetikums. Der Anteil der Langzeitbehandlungen (> 90 Tage bei Zulassung von Therapielücken bis zu 30 Tagen) bei den Versicherten mit mindestens einer Opioidverordnung lag 2001 bei 4,3 %, 2009 bei 7,5 % (32). Der Einsatz von opioidhaltigen Analgetika in der längerfristigen Therapie von CNTS umstritten. In US Amerikanischen Übersichtsarbeiten und Leitartikeln wurden die längerfristige Wirksamkeit als auch die Sicherheit von opioidhaltigen Analgetika in Frage gestellt (18,35). Die Deutsche Gesellschaft für Schmerztherapie hat einige Empfehlungen der ersten Version dieser Leitlinie, welche sich kritisch zur längerfristigen Therapie mit opioidhaltigen Analgetika äußerte, als Ausdruck einer „Opioidphobie“, welche Patienten und Ärzten schaden könne, kritisiert (25,37). Weiterhin gibt es Hinweise für eine Fehlversorgung mit opioidhaltigen Analgetika in Deutschland bei Untergruppen von Patienten/Patientinnen mit CNTS. 11% der Versicherten mit der Diagnose Fibromyalgie (M 79.7) (FMS) der BEK lösten in

mindestens 1 Quartal Betäubungsmittelrezepte für starke Opioide im Zeitraum 2008-2009 ein (19), obwohl die deutsche Leitlinie zum FMS von einer Therapie mit starken Opioiden abrät (33). 23% der Versicherten der BEK/GEK mit der Diagnose einer somatoformen Schmerzstörung (F 45.4x) erhielten im Jahr 2009 mindestens eine Verordnung von starken Opioiden (13), obwohl die deutsche Leitlinie zu funktionellen/somatoformen Störungen eine Therapie mit opiodhaltigen Analgetika nicht empfiehlt (30). Nach einer Studie der Krankenkasse BARMER GEK lag die Verordnung von Opioiden der WHO-Stufe II bei der Diagnose Kopfschmerz in den Jahren 2006 bis 2010 bei 15,9 % aller Opioidverordnungen der BARMER-Versicherten, bei Stufe III-Verordnungen bei 7,5 % (39). Die Leitlinie der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft zur Migräne rät vom Einsatz opioidhaltiger Analgetika zur Akutschmerztherapie als auch Rezidivprophylaxe der Migräne ab (7,8). Umgekehrt ist es möglich, dass Patienten/Patientinnen mit Untergruppen von CNTS, welche prinzipiell opioidsensitiv sind, z. B. neuropathische Schmerzen, mit opioidhaltigen Analgetika unterversorgt sind.
Seit der ersten Version dieser Leitlinie sind neue randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sowie Meta-analysen zu opioidhaltigen Analgetika bei CNTS erschienen (Chaparro, McNicol). Weiterhin wurden Standards für systematische Übersichtsarbeiten zu RCTs bei chronischen Schmerzen publiziert (24), die bei der Aktualisierung dieser Leitlinie berücksichtigt werden.

1.2 Zielorientierung der Leitlinie

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

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

Prozessqualität

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

Ergebnisqualität

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

1.3 Patientenzielgruppe

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

1.4 Versorgungsbereich

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

1.5 Anwenderzielgruppe/Adressaten

Die Empfehlungen der Leitlinie richten sich an:

- alle medizinischen Berufsgruppen, die mit der Erkennung, Diagnostik und Behandlung von Patientinnen/Patienten mit CNTS befasst sind:
    - hausärztlicher Bereich (Gebiete Innere Medizin und Allgemeinmedizin oder Innere Medizin ohne Schwerpunktbezeichnung, Ärztinnen/Ärzte ohne Gebietsbezeichnung)
    - fachärztlicher Bereich (alle Gebiete der Medizin mit Patientenbezug),
- behandlungsergänzende Fachberufsgruppen (z. B. Ergotherapie, Physiotherapie, psychologische Psychotherapie, Sozialarbeit/Sozialpädagogik/Soziotherapie);
- Angehörige von Menschen mit CNTS;
- Entscheidungsträgerinnen/Entscheidungsträger im Gesundheitswesen
- die Öffentlichkeit zur Information über gute diagnostische/therapeutische Vorgehensweisen.
- die Vertragsverantwortlichen von „Strukturierten Behandlungsprogrammen“ und „Integrierten Versorgungsverträgen“
- die medizinischen wissenschaftlichen Fachgesellschaften und andere Herausgeber von nationalen und internationalen Leitlinien

2. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

2.1. Steuergruppe

Das Präsidium der Deutschen Schmerzgesellschaft nominierte aus ihrer Gesellschaft Mitglieder einer Steuergruppe. Kriterien der Auswahl waren eine klinische und/oder wissenschaftliche Expertise in der Therapie mit Patienten/Patientinnen mit CNTS sowie eine möglichst ausgewogene Vertretung der (Teil-) Gebiete der Medizin bzw. der Psychologie, welche besonders häufig Patienten/Patientinnen mit CNTS behandeln (Anästhesie, Geriatrie, Innere Medizin, Neurologie, Orthopädie, Palliativmedizin, Psychosomatische Medizin). Ein vom Präsidium benannter Delegierter (Prof. Dr. med. Stein, Berlin) trat aus der Steuergruppe aus, weil er mit der Methodik der Aktualisierung der Leitlinienempfehlungen nicht einverstanden war. Der Deutschen Gesellschaft für Schmerzmedizin wurde angeboten, ein Vertreter für

die Steuergruppe zu benennen. Die Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin hat das Angebot nicht angenommen (Email vom 14.02.2014).
Die Aufgaben der Steuerungsgruppe bestanden in der Vorbereitung der Empfehlungen der Leitlinie für die Konsensuskonferenzen. Die Mitglieder der Steuergruppe sind in Tabelle 1 aufgeführt.

2.2 Konsensusgruppe

Das Präsidium der Deutschen Schmerzgesellschaft beschloss, alle medizinischen Fachgesellschaften, welche ein Gebiet der Erwachsenenmedizin der Weiterbildungsordnung (WBO) für Ärzte vertreten, zur Teilnahme einzuladen. Weiterhin wurden alle Fachgesellschaften, welche an der ersten Version der Leitlinie teilgenommen hatten, sowie die Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin zur Teilnahme eingeladen. Berufsverbände wurden nicht zur Teilnahme eingeladen. Alle angesprochenen Fachgesellschaften mit Ausnahme der Deutschen Gesellschaft für Dermatologie und der Deutschen Gesellschaft für Schmerzmedizin nahmen die Einladung zur Teilnahme an. Drei Fachgesellschaften wollten sich nicht an den Delphiverfahren und der Konsensuskonferenz, jedoch als unterstützende Fachgesellschaft beteiligen. Für die psychologischen Fachgesellschaften wurde die Deutsche Gesellschaft für Psychologische Schmerzforschung und – therapie eingeladen. Die teilnehmenden Fachgesellschaften und ihre Delegierten der Steuerungsgruppe sind in Tabelle 2 aufgeführt (Tabelle 2).

2.3 Beteiligung von Patienten

Von den drei angesprochenen Patientenselbsthilfeorganisationen (Deutsche Rheuma-Liga, Deutsche Schmerzliga, SchmerzLos) lehnte die Deutsche Schmerzliga die Einladung ab (Email vom 14.02.2014). Die Deutsche Rheuma-Liga und, SchmerzLos nahmen die Einladung an. Eine Vertreterin von SchmerzLos war Mitglied der Steuerungsgruppe.

3. Methodologische Exaktheit

3.1 Formulierung von Schlüsselfragen

Folgende Schüsselfragen wurden von der Steuerungsgruppe in einem Delphi-Verfahren formuliert:

a. Schlüsselfragen, durch Meta-analyse randomisierter kontrollierter klinischer Studien und open-label extension Studien von randomisierten kontrollierten klinischen Studien (RCTs) beantwortbar:

- Für welche chronische Schmerzsyndrome gibt es eine Evidenz der Wirksamkeit von opioidhaltigen Analgetika in der Langzeitanwendung ?
- Wir wirksam (Schmerzreduktion, Verbesserung körperlicher Funktionsfähigkeit) sind opioidhaltige Analgetika in der Langzeitanwendung?
- Wie verträglich (Abbruchrate in RCTs wegen Nebenwirkungen) sind opioidhaltige Analgetika in der Langzeitanwendung?
- Wie sicher (Rate von schweren Nebenwirkungen und Todesfällen) sind opioidhaltige Analgetika in der Langzeitanwendung?
- Sind einzelne opioidhaltige Analgetika anderen opioidhaltigen Analgetika in Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit bei bestimmten chronischen Schmerzsyndromen überlegen? (RCTs von Direktvergleichen von Opioiden)
- Unterscheiden sich verschiedene Applikationsformen (oral vs. transdermal) von opioidhaltigen Analgetika in Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit bei bestimmten chronischen Schmerzsyndromen ? (RCTs von Direktvergleichen Opioide vs. Nicht-Opioidanalgetika)
- Sind opioidhaltige Analgetika nichtopioidhaltigen Analgetika in Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit bei bestimmten chronischen Schmerzsyndromen überlegen? (Head-to- head comparisons)
- Mit welchen Verfahren lassen sich Patienten frühzeitig erkennen, bei denen langfristig keine durch Opioid-Analgetika bewirkte klinisch bedeutsame Schmerzlinderung zu erwarten ist
- Mit welchen Verfahren lassen sich Patienten frühzeitig erkennen, bei denen langfristig eine durch Opioid-Analgetika bewirkte klinisch bedeutsame Schmerzlinderung zu erwarten ist?
- Nach welcher Behandlungsdauer ist eine Nutzen-Schaden-Abwägung als Grundlage für die Fortführung oder Abbruch der Therapie sinnvoll?

b. Schlüsselfragen, durch Kohortenstudien beantwortbar:

- Wie häufig sind weitere relevante Nebenwirkungen der Langzeitanwendung von opioidhaltigen Analgetika (z.B. missbräuchliche Verwendung, Todesfälle durch Intoxikationen, endokrinologische Veränderungen, Stürze)?
- Besteht Fahrsicherheit bei Patienten unter stabilen Dosen von opioidhaltigen Analgetika?

c. Schlüsselfragen zur klinischen Praxis der Langzeitanwendung von opioidhaltigen Analgetika, beantwortbar durch Expertenkonsens (klinischer Konsensuspunkt) und Extrapolation anderer Leitlinienempfehlungen (internationale Leitlinien zur Opioidtherapie, nationale Leitlinien zu verschiedenen chronischen Schmerzsyndromen):

- Welche Kriterien sind bei der Auswahl von Medikamenten zur Langzeittherapie chronischer Schmerzen zu berücksichtigen?
- Bei welchen klinischen Konstellationen kann eine Langzeitanwendung von opioidhaltigen Analgetika erwogen werden?
- Bei welchen klinischen Konstellationen ist von einer Langzeitanwendung von opioidhaltigen Analgetika abzuraten?
- Bei welchen klinischen Konstellationen ist eine fachpsychotherapeutische Diagnostik bei der Langzeitanwendung von opioidhaltigen Analgetika zu empfehlen?
- Welche diagnostischen Maßnahmen werden vor der Langzeitanwendung von opioidhaltigen Analgetika empfohlen?
- Welche Inhalte sollte eine Aufklärung vor der Langzeitanwendung von opioidhaltigen Analgetika beinhalten?
- Welche Kriterien sind bei der Auswahl einzelner opioidhaltige rAnalgetika bei der Langzeitanwendung von Opioiden zu berücksichtigen?
- Wie sollte die Titrierung von opioidhaltigen Analgetika bei CNTS erfolgen?
- Welche Maßnahmen zur Prophylaxe und Behandlung von Nebenwirkungen werden empfohlen?
- Ist eine Bedarfsmedikation bei der Langzeitanwendung von opioidhaltigen Analgetika sinnvoll ?
- Sind Reduktionsversuche bei der Langzeitanwendung von opioidhaltigen Analgetika sinnvoll ?
- Sind Therapiepausen (drug holidays) bei der Langzeitanwendung von opioidhaltigen Analgetika sinnvoll?

- Bei welchen klinischen Konstellationen ist eine Langzeittherapie mit opioidhaltigen Analgetika sinnvoll?
- Wie ist die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Langzeitanwendung von opioidhaltigen Analgetika zu überprüfen und zu dokumentieren?
- Welche Maßnahmen sind bei einer Schmerzzunahme unter Langzeitanwendung von opioidhaltigen Analgetika zu ergreifen?
- Bei welchen klinischen Konstellationen sollte die Langzeitanwendung mit opioidhaltigen Analgetika beendet werden?
- Wie kann eine missbräuchliche Verwendung (Fehlgebrauch) von opioidhaltigen Analgetika erkannt werden?
- Welche Maßnahmen sind zur Prophylaxe missbräuchlicher Verwendungen von opioidhaltigen Analgetika sinnvoll?
- Welche Maßnahmen werden bei der missbräuchliche Verwendung (Fehlgebrauch) von opioidhaltigen Analgetika sinnvoll?
- Welche Besonderheiten (z. B. Auswahl Präparate, Dosierung, Kontrolluntersuchungen) sind bei der Langzeitanwendung mit opioidhaltigen Analgetika bei besonderen Patientengruppen (Kinder, Jugendliche, Schwangere, Senioren, Patienten mit aktuellem Substanzmissbrauch oder –abhängigkeit) zu beachten?

3.2. Systematische Literaturrecherche

3.2.1 Verwendung existierender Leitlinien zum Thema

Eine systematische Übersichtsarbeit zu Leitlinien zur Therapie mit opioidhaltigen Analgetika bei chronischen Schmerzen (Literatursuche bis Juli 2013) mit methodischer Bewertung mit dem AGREE Instrument wurde genutzt (26). Einige Empfehlungen und das Konzept der Praxiswerkzeuge wurden von der als methodisch hochwertigsten eingestuften kanadischen Praxisleitlinie (10) übernommen.

3.3.2 Systematische Literaturrecherche

Datenbanken und Suchstrategie

Die Suchstrategie orientierte sich an der aktueller Cochrane Reviews (5,23) sowie dem eines Protokolls für eine systematische Übersichtsarbeit zu RCTs von

opioidhaltigen Analgetika beim CNTS (4). Die Suchstrategie wurde für die Datenbanken CENTRAL, Medline and Scopus von Oktober 2008 bis Oktober 2013 angewendet. Die Suchstrategie für Pubmed ist in Tabelle 3 ausgeführt.

Auswahl und Ergänzung der gefundenen Arbeiten

Die Suchergebnisse wurden mit den Literaturverzeichnissen der kanadischen Leitlinie(10) sowie aktueller systematischer Übersichtsarbeiten (11) abgeglichen und gegebenenfalls ergänzt. Die ausgewählten Arbeiten wurden den Mitglieder der Steuergruppe wurden vorgelegt. Aus Sicht der Steuergruppe relevante Studien, die bei der Suche nicht gefunden wurden, wurden ergänzt.

Für die systematischen Übersichtsarbeiten und Empfehlungen der Leitlinie wurden die Literatur der ersten Version der Leitlinie (systematische Literatursuche in Medline und CENTAL von 1/1990 bis 09/2008) berücksichtigt. Wenn Daten (z. B. Mittelwerte, Standardabweichungen, Studienprotokoll) von RCTs, die für die Metaanalysen verwendet wurden, in den Originalpublikationen nicht berichtet wurden, wurde überprüft, ob diese Daten in www.clinicaltrials.gov berichtet worden waren.

Archivierung

Die Suchstrategien wurden elektronisch gespeichert. Die Treffer der Suchstrategien wurden gespeichert. Alle Arbeiten, die in den Empfehlungen der Arbeitsgruppen verwendet wurden, wurden als Volltext allen Teilnehmern der Leitlinienentwicklung auf einer passwortgeschützten nicht-kommerziellen Internetplattform zur Verfügung gestellt.

3. Auswahl und Bewertung wissenschaftlicher Belege (Evidenzbasierung)

3.3.1 Auswahl der Evidenz

Ein- und Ausschlusskriterien

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

Studiendesign

Wir schlossen doppelblinde randomisierte kontrollierte Studien mit therapeutischer Zielsetzung (Schmerzreduktion) ein. Die Studien mussten in einer Zeitschrift mit peer-review Verfahren veröffentlicht sein. Studien, die nur als Abstracts oder Poster publiziert waren, wurden ausgeschlossen.

Wir schlossen Studien mit einem Parallel-, Cross over und enriched enrolment randomized withdrawal (EERW) Design ein. Bei einem EERW Design wird die erste Phase der Studie ohne Verblindung von Patient und Studienarzt durchgeführt. In die zweite, doppelblinde Phase der Studie, werden nur die Patienten aufgenommen, welche die Kriterien einer a priori definierten Response zeigen (z. B. 50% Schmerzreduktion) und die eine weitere Präparateeinnahme 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 (11,22). Für die Beurteilung der Wirksamkeit einer analgetischen Substanz bei zeitlich längerer Einnahme spiegelt gerade diese Selektion die klinische Praxis wieder (ökologische Validität).

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

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

Wir schlossen Studien aus, deren primäres Ziel die Überprüfung der Wirksamkeit von opioidhaltígen Analgetika als Bedarfsmedikation war.
Wir schlossen Studien mit einem experimentellen Design aus, z.B. wenn das primäre Studienziel das Studium von Schmerzmechanismen und nicht therapeutische Ziele (Schmerzreduktion) war.
Die Dauer der Therapiephase sollte mindestens 4 Wochen betragen (Aufdosierung und Erhaltungsphase bei Parallel und Cross-over Design; double blind withdrawal phase für EERW design).

Teilnehmer

Anzahl der Patienten: Die Studien sollten mindestens 10 Patienten pro Behandlungsarm haben.
Die Studien sollten mit Patienten (Frauen, Männer) aller Altersgruppen und Ethnien mit chronischen (mindestens 3 Monate) bestehenden nichttumorbedingten Schmerzen durchgeführt wurden.

Interventionen

Wir schlossen Studien, die opioidhaltige Analgetika mit Placebo, einem nicht-opioidhaltígen Analgetikum oder mit einem anderen opioidhaltigen Analgetikum oder einer nicht-pharamkologischen Intervention verglichen, ein. Wir analysierten Studien mit oraler oder transdermaler Medikamentenapplikation. Studien mit anderen Applikationswegen (z. B. intrathekal) wurden ausgeschlossen.
Wir schlossen Studien ein, in denen das opioidhaltige Analgetikum mit “abuse deterrent formulations (ADFs)” (z. B. Naloxon) kombiniert wurde.
Wir schlossen Studien mit Tramadol, einem μ -Opioid Rezeptoragonist und Hemmung der Aufnahme von Noradrenalin und Serotonin ein. Wir schlossen Studien mit Tapentadol, einem μ -Opioid Rezeptoragonist und Hemmung der Aufnahme von Noradrenalin ein.
Wir schlossen Studien von der quantitativen Datensynthese aus, in denen das opioidhaltíge Analgetikum in einem fixen Verhältnis mit einem nicht-opioidhaltigen Analgetikum kombiniert war (sog. Kombinationspräparate). Wir schlossen Studien aus, in denen ein opioidhaltíges Analgetikum ohne ADF mit demselben opioidhaltígen Analgetikum mit ADF verglichen wurde (z. B. Oxycodon mit und ohne Naloxon) oder in denen die Kombination von zwei opioidhaltígen Analgetika mit einem opioidhaltígen Analgetikum verglichen wurde.

Wir schlossen Studien mit Propoxyphen aus, da dieses Medikament vom Markt genommen wurde (United States Food and Drug Administration NEWS RELEASE vom 19.11.2010).

3.4.2 Bewertung der Evidenz

Kriterien der Evidenzlevel

Zur Klassifikation der Evidenzlevel (EL) wurde die Oxford 2009 Klassifikation verwendet (siehe Tabelle 4) (27).

Im Rahmen einer Evidenzhierarchie stellen bei dieser Leitlinie für therapeutische Verfahren Metaanalysen und systematische Übersichtsarbeiten von doppelblinden randomisiert- kontrollierten Studie (RCT) die höchste Evidenzstufe dar, weil diese das geringste Risiko eines Bias des Studienergebnisses aufweisen.

Kriterien der Qualität der Evidenz

Die Qualität der Evidenz wurde nach dem Cochrane Risk of Bias Table (15) und nach GRADE (**G**rading of **R**ecommendations **A**ssessment, **D**evelopment and **E**valuation) (3) bestimmt. Die Operationalisierung der einzelnen GRADE-Kriterien orientierte sich an aktuellen Cochrane Reviews (5,23) (siehe Tabelle 5).

GRADE unterscheidet folgende Qualitäten der Evidenz (3):

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

Erstellung von Meta-analysen und Evidenztabellen

Von dem Sprecher der Steuergruppe wurden zusammen mit einigen Mitgliedern der Steuergruppe sowie der Steuergruppe angehörenden Ärzten und Psychologen Meta-analysen für alle CNTS, für die mindestens eine RCT mit einer Studiendauer ≥ 4 Wochen gefunden wurde, durchgeführt. Es wurden Meta-analysen für alle CNTS, für die mindestens eine RCT mit einer Studiendauer ≥ 4 Wochen durchgeführt (20,28,31,34,38). Weiterhin wurde eine Meta-analyse von open-label extension studies ≥ 26 Wochen von RCTs ≥ 2 Wochen durchgeführt (14).

Die folgenden Endpunkte (Outcomes) wurden quantitativ zusammengefasst:

Wirksamkeit (Patient reported outcomes):

1. Schmerzintensität
2. Anzahl der Patienten mit einer 50% Schmerzreduktion
3. Globales Befinden: Anzahl der Patienten mit einer starken bzw. sehr starken Verbesserung des allgemeinen Befindens
4. Körperliche Funktionsfähigkeit
5. Anzahl der Patienten, welche die Studie wegen mangelnder Wirksamkeit abbrachen

Risiken

1. Anzahl der Patienten, welche die Studie wegen Nebenwirkungen abbrachen
3. Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden Nebenwirkungen
4. Anzahl der verstorbenen Patienten

Statistische Maße

Die quantitative Datensynthese erfolgte mit der Software Revman (36). Die Effektmaße waren absolute Risikodifferenzen für dichotome Variablen und standardisierte Mittelwertdifferenzen (SMD) für kontinuierliche Variablen, welche mittels eines Random effects Modell (Methode inverse Varianz) berechnet wurde. Unsicherheit wurde durch 95% Konfidenzintervalle angegeben. Der Grenzwert für einen relevanten Nutzen bzw. Schaden wurde durch eine relative Risikoreduktion (RRR) bzw. durch einen relativen Risikoanstieg (RRI) >= 10% für dichotome Variablen gesetzt (5).Die Einteilung der Effektstärken der SMDs erfolgte für nach Cohen: 0-0.2; Nicht substantiell; 0.2-0.5: Gering; 0.5-0.8: Mäßig; > 0.8: Stark (6). Ein minimal bedeutsamer Unterschied (minimal important difference) wurde bei einer SMD >= 0.2 angenommen (9).

Die Heterogenität der gepoolten Effektstärken wurde an Hand der I^2-Statistik bestimmt; I^2>50% wurde als substantielle Heterogenität bewertet (15).

Die Evidenztabellen (Charakteristika der Studien [Art und Dosis der Therapie, Dauer Therapie und Nachuntersuchung, Anzahl der Patienten in experimenteller und Kontrollgruppe; Ein- und Ausschlusskriterien; methodische Qualität nach den in 3.4.2 dargestellten Kriterien) sind der für die Leitlinie durchgeführten systematischen Übersichtsarbeiten und Meta-analysen (13,20,28,30,34,38) dargestellt.
Die systematischen Übersichtsarbeiten wurden von deutschen und ausländischen Gutachtern der Zeitschrift „Schmerz“ reviewt. Kein Gutachter gehörte der Steuer- oder Konsensusgruppe an.

3.5 Formulierung der Empfehlungen

3.5.1 Formale Konsensfindung: Verfahren und Durchführung

Konsensuskonferenzen

Aus zeitökonomischen Gründen sowie auf Grund des knappen finanziellen Budgets wurden die Empfehlungen durch den Sprecher der Steuergruppe erstellt und in insgesamt 20 Delphi-Runden (per Email) der Steuergruppe modifiziert und konsentiert (mit mehrheitlicher Zustimmung). Am 12.05.2014 fand eine abschließendes persönliches Treffen der Steuergruppe unter Moderation der AWMF (Dr. med. Monika Nothacker) statt.
Vom 23.05. bis 06.06.2014 erfolgte eine Onlineabstimmmung der Mitglieder der Steuergruppe und der Delegierten der Fachgesellschaften. Die Ergebnisse der Onlineabstimmung mit den abgegebenen Kommentaren sowie die auf deren Basis von der Steuergruppe erstellten abschließenden Konsensusvorschläge wurden den Teilnehmern der Konsensuskonferenz per Email übermittelt. Die abschließende Konsensuskonferenz unter Moderation der AWMF (Dr. med. Monika Nothacker) am 04.07.2014 hatte folgendem Ablauf:

Teil 1: Kurzvortrag

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

Teil 2: Strukturierte Konsensfindung

- Kapitelweises Vorgehen, Aufruf jeder Kernaussage bzw. jeder Empfehlung einzeln durch die Moderatorin
- Registrierung von Stellungnahmen aus dem Plenum durch die Moderatorin
- Klarstellung und Begründung alternativer Vorschläge

- Vorherabstimmung über Erstentwurf und alle Alternativen
- Feststellung von Diskussionspunkten und Dissens
- Debattieren und Diskutieren
- Endgültige Abstimmung.

Die Diskussion und Abstimmung wurde von Frau Dr. med. Monika Nothacker geleitet. Die Abstimmung erfolgte mittels Handzeichen. Die Dokumentation der Abläufe und der Ergebnisse der Abstimmung erfolgte parallel durch Herrn Thomas Isenberg, Geschäftsführer der Deutschen Schmerzgesellschaft und Herrn PD Dr. med. Winfried Häuser.

3.5.2 Berücksichtigung von Nutzen und Nebenwirkungen

Wirksamkeit (Patient reported outcomes):

1. Schmerzintensität
2. Anzahl der Patienten mit einer 50% Schmerzreduktion
3. Globales Befinden: Anzahl der Patienten mit einer starken bzw. sehr starken Verbesserung des allgemeinen Befindens
4. Körperliche Funktionsfähigkeit
5. Anzahl der Patienten, welche die Studie wegen mangelnder Wirksamkeit abbrachen

Risiken

1. Anzahl der Patienten, welche die Studie wegen Nebenwirkungen abbrachen
2. Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden Nebenwirkungen
3. Anzahl der verstorbenen Patienten

3.5.3 Formulierung der Empfehlungen und Vergabe von Empfehlungsgraden

Die Graduierung der Empfehlungen (Empfehlungsstärke) erfolgt nach dem Regelwerk der AWMF (1,2). Die Empfehlungen basieren auf der identifizierten Evidenz, der klinischen Expertise und den Patientenpräferenzen und schließt damit auch explizit subjektiv wertende Elemente ein. Bei S3-Leitlinien werden im Rahmen der formalen Konsensfindung zur Verabschiedung der Empfehlungen die methodisch aufbereitete Evidenz unter klinischen Gesichtspunkten gewertet und die Empfehlungen auf dieser Grundlage diskutiert. Abschließend wird die Stärke der Empfehlungen festgestellt und ein Empfehlungsgrad angegeben. Bei der Diskussion und Vergabe der Empfehlungsgrade sollten neben der zugrunde liegenden Evidenz konkret die folgenden Kriterien berücksichtigt werden:

- Konsistenz der Studienergebnisse

- Klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken
- Nutzen-Risiko-Verhältnis
- Ethische, rechtliche, ökonomische Erwägungen
- Patientenpräferenzen
- Anwendbarkeit auf die Patientenzielgruppe und das deutsche Gesundheitssystem
- Umsetzbarkeit im Alltag / in verschiedenen Versorgungsbereichen (siehe Abbildung 1)

Die Empfehlungsstärken wurden gemäß dem Regelwerk der AWMF (1) formuliert (siehe Tabelle 6).

Kriterien für Abstufung und Höherstufung von Empfehlungsgraden

Die Evidenzebenen (nach Oxford) (27) sind maßgeblich für die Ableitung von Empfehlungsgraden: Je höher die Evidenzebene, desto stärker auch die Empfehlung. In der Regel wird ein Empfehlungsgrad A (starke Empfehlung) bei einem Evidenzgrad I, ein Empfehlungsgrad B (Empfehlung) bei einem Evidenzgrad II und eine offene Empfehlung bei einem Evidenzgrad III,IV und V ausgesprochen (siehe Abbildung 1).

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

Höherstufung des Empfehlungsgrades einer Maßnahme

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

Abstufung des Empfehlungsgrades einer Maßnahme

- um einen Grad: Keine randomisierte kontrollierte (Placebo und/oder Nicht-Opioid-Analgetikum) > 12 Wochen **oder** Anzahl Patienten in Metaanalyse < 400 und/oder bzw. nur eine RCT (22) **oder** ungünstigeres Nutzen-Risiko-Verhältnis im Vergleich zu anderen medikamentösen oder nicht-medikamentösen Therapiealternativen
- um zwei Grade: Zwei der drei Kriterien
- um drei Grade: Alle drei Kriterien

Als weitere Empfehlungskategorie wurde von den nationalen Versorgungsleitlinien der klinische Konsenspunkt (KKP) übernommen, d.h. eine Empfehlung als gute klinische Praxis im Konsens und auf Grund der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe als ein Standard der Behandlung, bei dem keine experimentelle wissenschaftliche Erforschung möglich oder angestrebt ist (12).
Gesundheitsökonomische Aspekte wurden bei den Empfehlungen nicht explizit berücksichtigt.

Klassifikation der Konsensusstärke

Da auf Grund der Literaturkenntnisse der Mitglieder der Steuerungsgruppe abzusehen war, dass einige Themen der Leitlinie nicht auf der Grundlage von Studien beantwortet werden konnten bzw. kontroverse Ansichten bei einigen Themen möglich schienen, wurde beschlossen, zusätzlich zu den Evidenz- und Empfehlungsgraden die Konsensusstärke bei den einzelnen Empfehlungen anzugeben.
Um eine nachvollziehbare Grundlage für die Stimmenverteilung bei der Konsensuskonferenz zu haben, beschloss das Präsidium der Deutschen Schmerzgesellschaft, dass es pro Gebiet der ärztlichen WBO eine Stimme gibt, d.h. Fachgesellschaften aus dem gleichen Gebiet der WBO mussten sich bei der Stimmabgabe absprechen. Die DGPSF erhielt eine Stimme. Die Deutsche Schmerzgesellschaft hatte bei der Online-Abstimmung, nicht jedoch bei der Konsensuskonferenz, ein Stimmrecht.

Die zusätzliche Angabe der **Konsensstärke** für jede Empfehlung gibt den Leitlinienanwendern einen Eindruck vom Ausmaß der Zustimmung der Beteiligten (17)

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

4. Externe Begutachtung und Verabschiedung

4.1 Pilottestung

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

Die Patientenleitlinie wurde in Zusammenarbeit mit den beiden Delegierten der an der Leitlinie beteiligten Patientenselbsthilfeorganisationen und dem Ärztlichen Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) entwickelt. Eine Pilotversion der Patientenleitlinie wurde bei einem Treffen einer Selbsthilfegruppe von SchmerzLos verteilt. Die 8 Teilnehmer des Treffens (7 Frauen, 1 Mann) meldeten zurück, dass der Text laienverständlich geschrieben sei und die wichtigsten Patientenfragen beantwortet.

4.2 **Externe Begutachtung**

Das finale Manuskript wurde den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften mit der Bitte um Stellungnahme und Autorisierung gesandt. Alle Präsidien der beteiligten Fachgesellschaften stimmten der Leitlinie zu mit Ausnahme der Deutschen Gesellschaft für Osteologie, die sich erst nach Klärung der Absicherung der Haftungsrisiken inhaltlich zu LONTS äußern will.

Eine externe Begutachtung erfolgte durch die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, der Schweizer Gesellschaft zum Studium des Schmerzes und der Österreichischen Schmerzgesellschaft. Der Deutschen Gesellschaft für Schmerzmedizin wurde um eine Begutachtung gebeten. Die Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin hat das Angebot nicht angenommen (Brief vom 16.06.2014).

Die öffentliche Kommentierungsphase der Leitlinie wurde von der Geschäftsstelle der Deutschen Schmerzgesellschaft über die Medien angekündigt und fand vom 14.07.-30.08.2014 statt. Die Relevanz der öffentlichen Kommentare wurde von der Steuergruppe in einem Delphiverfahren bewertet. Eine Empfehlung wurde auf Grund der öffentlichen Kommentare in einem Delphiverfahren der Steuer- und Konsensusgruppe ergänzt sowie zwei Kommentare in einem Delphiverfahren der Steuergruppe erweitert.
Formale Änderungswünsche der Gutachter für den Leitlinientext wurden berücksichtigt. Die Kommentare der Fachgesellschaften und Gutachter sowie der öffentlichen Kommentierungsphase sind in einem gesonderten Dokument im Anhang des Methodenreports veröffentlicht.

Der zeitliche Ablauf der Leitlinienüberarbeitung ist in Tabelle 7 dargestellt.

5. Redaktionelle Unabhängigkeit

5.1 Finanzierung der Leitlinie

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

5.2 Darlegung von und Umgang mit potenziellen Interessenkonflikten

Die Entwicklung von Leitlinien für die medizinische Versorgung verlangt über die fachliche Expertise hinaus eine strikte Vermeidung kommerzieller Abhängigkeiten, welche Leitlinieninhalte beeinflussen können. Die Erklärung der Teilnehmer der Leitlinienentwicklung ist für ihre Qualitätsbeurteilung und ihre Glaubwürdigkeit in der

Öffentlichkeit entscheidend. Alle Teilnehmer der Leitlinienerstellung unterschrieben die Erklärung der AWMF über mögliche Interessenkonflikte. Finanzielle und sonstige Verbindungen bzw. Interessenkonflikte der Teilnehmer der Leitlinienerstellung mit möglicherweise an den Leitlinieninhalten interessierten Dritten sind in Tabelle 8 dargestellt.
Die angegebenen Interessenkonflikte der Steuergruppe wurden von zwei Mitgliedern des Präsidiums der Deutschen Schmerzgesellschaft, welche in den übrigen Leitlinienprozess nicht einbezogen waren (Prof. Dr. med. Heinz-Raimund Casser, PD Dr. phil. Regine Klinger) überprüft. Potentielle Interessen (-konflikte) ergaben sich durch die Durchführung von Studien bei medikamentösen, physikalischen und psychologischen Therapieverfahren, durch die Zugehörigkeit zu psychotherapeutischen Schulen sowie durch die Leitung/Beschäftigung an klinischen Einrichtungen, in denen Patienten behandelt werden.

Die Stellungnahme von Frau Klinger zu den Interessenkonflikten ist im Anhang aufgeführt. Die angegebenen Interessenkonflikte und ihre externe Bewertung wurden von der Steuergruppe bei einem persönlichen Treffen am 12.5.2014 bei Anwesenheit einer Vertreterin der AWMF, Frau Dr. med. Monika Nothacker, diskutiert. Die Steuergruppe kam zu dem Ergebnis, dass sie bezüglich ihrer Interessen (medikamentöse und psychologische Therapien bzw. „Schulenzugehörigkeit“) ausgewogen war.
Die angegebenen Interessenkonflikte der Konsensusgruppe (siehe Tabelle 9) wurden bei der Konsensuskonferenz am 04.07.2014 bei Anwesenheit einer Vertreterin der AWMF, Dr. med. Monika Nothacker, diskutiert. Die Konsensusgruppe kam zu dem Ergebnis, dass sie bezüglich ihrer Interessen ausgewogen war.
Eine Regulierung von Interessenkonflikten im Sinne eines Ausschlusses einzelner Teilnehmer von Diskussionen oder Abstimmungen wurde aufgrund des Einsatzes formaler Techniken zur Reduktion von Verzerrungsrisiken (ausgewogene Gruppenzusammensetzung mit Pluralität der Interesses, formale Konsensverfahren mit externer unabhängiger Moderation und systematische Bewertung der Literatur) nicht für erforderlich gehalten.

6. Verbreitung und Implementierung

6.1 Konzept zur Verbreitung und Implementierung

Die Leitlinie (Kurzversion, Vollversion), der Methodenreport und der Evidenzbericht sind auf den Internetseiten der AWMF(www.awmf.org/leitlinien.html*)* einsehbar.
Die vollständige wissenschaftliche Version der Leitlinie wird im Februar 2015 als Themenheft der Zeitschrift „Schmerz“ erfolgen. Eine Kurzversion der Leitlinie wird Ende 2014 im Deutschen Ärzteblatt veröffentlicht werden. Es ist geplant, mit der DEGAM eine Kitteltaschenversion der Leitlinie zu entwickeln.
Eine Patientenversion der Leitlinie ist auf den Homepages der beteiligten Selbsthilfeorganisationen aufrufbar. Die Inhalte der neuen Leitlinie werden in den Mitgliederzeitschriften der beiden Selbsthilfeorganisationen dargestellt. Die ÄZQ entwickelte im September 2014 – basierend auf der wissenschaftlichen und Patientenleitlinie der Aktualisierung von LONTS - eine Patienteninformation „Opioide und chronische Schmerzen“.
Die Präsentation der Empfehlungen der Leitlinie erfolgte in einem Hauptsymposium des Deutschen Schmerzgesellschaft im Oktober 2014 in Hamburg. Die Mitglieder der Leitliniengruppe werden die Leitlinienempfehlungen auf regionalen Fortbildungsveranstaltungen und Qualitätszirkeln vorstellen.
Für die internationale Verbreitung der Leitlinie sind folgende Maßnahmen geplant: Sämtliche Beiträge des Themenheftes von „Der Schmerz“ zur Leitlinie sind open acess auf Englisch via Pubmed verfügbar. Die englischsprachige Kurzversion der Leitlinie ist über das Dtsch Ärztebl Int via Pubmed verfügbar. Die aktualisierte Version der Leitlinie wird über die Homepage des Internationalen Leitliniennetzwerks www.g-i-n-net verfügbar sein.

6.2 Unterstützende Materialien für die Anwendung der Leitlinie

Die Leitlinie enthält 11 Praxiswerkzeuge, welche über Links im Leitlinientext im Internet frei zugänglich sind,

Eine Kitteltaschenversion der Leitlinie wird in Zusammenarbeit mit der DEGAM entwickelt und bei Hausarztqualitätszirkeln evaluiert werden.

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

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

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

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

Personen des Gesundheitswesens (Ärzte, Psychologen, Physiotherapeuten): Unzureichendes Wissen in der Verschreibung von opioidhaltigen Analgetiak beim CNTS (17); fehlende Zeit und Ressourcen (Krebs); Unwissen (z. B. bzgl. potentieller Nebenwirkungen der Therapie); unrealistisch hohe Therapieerwartungen an bzw. pauschale Ablehnung einer längerfristigen Therapie mit opioidhaltigen Analgetika. emotionale Vorbehalte gegen opioidhaltigen Analgetika; erhöhter Zeitaufwand bei Ausstellung von Betäubungsmittelrezepten; Wahrnehmung von Leitlinienempfehlungen als Einmischung in die ärztliche Therapiefreiheit (19) und als „Kochbuchmedizin“

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

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

6.4 Messgrößen für das Monitoring: Qualitätsziele, Qualitätsindikatoren

Die Qualitätsziele und – indikatoren der Leitlinie sind in Tabelle 10 aufgeführt.

Tabelle 10

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

7. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

7.1. Datum der letzten inhaltlichen Überarbeitung und Status

Die letzte inhaltliche Überarbeitung war am 12.09.2014.

7.2 Aktualisierungsverfahren

Die Leitlinie hat eine Gültigkeit bis 10/2019, zu diesem Zeitpunkt ist eine Durchsicht des Gesamtmanuskripts zur Feststellung des Überarbeitungsbedarfs vorgesehen. Zwischenzeitliche Erkenntnisse, die eine Aktualisierung einzelner Abschnitte oder Empfehlungen erforderlich machen können, werden von der Steuerungsgruppe beobachtet. Relevante Abstracts aller neuen Publikationen in Medline zu CNTS Syndromen, werden über einen elektronischen Literaturagenten gemeldet und vom Leitliniensekretariat auf Relevanz für die Leitlinie gesichtet. Hinweise sind auch von den Adressaten der Leitlinie ausdrücklich erwünscht und können an den Koordinator (whaeuser@klinikum-saarbruecken.de) gerichtet werden bzw. über die Kommentierungsfunktion der Homepage der AWMF eingereicht werden. Bei neuen, relevanten und anerkannten Erkenntnissen, die im Gegensatz zur Aussage der Leitlinie stehen, sind Benachrichtigungen innerhalb von 3 Monaten in den Fachzeitschriften der beteiligten Gesellschaften sowie eine Addendum der Leitlinie auf der Homepage der AWMF vorgesehen.

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

Literatur

1. Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlicher Fachgesellschaften AWMF. AWMF Regelwerk Leitlinien. http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html. Zugriff 11.11.2013

2. Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlicher Fachgesellschaften AWMF, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinienbewertung (DELBI) Z ärztl Fortbild Qual Gesundhwes 2006; 99:468-492

3. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Vist GE, Falck-Ytter Y, Meerpohl J, Norris S, Guyatt GH. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol 2011;64(4):401-6.

4. Busse JW, Schandelmaier S, Kamaleldin M, Hsu S, Riva JJ, Vandvik PO, Tsoi L, Lam T, Ebrahim S, Johnston B, Oliveri L, Montoya L, Kunz R, Malandrino A, Bhatnagar N, Mulla SM, Lopes LC, Soobiah C, Wong A, Buckley N, Sessler D, Guyatt GH. Opioids for chronic non-cancer pain: a protocol for a systematic review of randomized controlled trials. Syst Rev 2013;2:66.

5. 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.

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

7. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Therapie der Migräne. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-057l_S1_Migr%C3%A4ne_Therapie_2012_1.pdf. Zugriff 01.02.2014

8. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Therapie des episodischen und chronischen Kopfschmerzes vom Spannungstyp und anderer chronischer täglicher Kopfschmerzen. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-077l_S1_Spannungskopfschmerz_Therapie_2012_1.pdf. Zugriff 01.02.2014

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

10. Furlan AD, Reardon R, Weppler C; National Opioid Use Guideline Group. Opioids for chronic noncancer pain: a new Canadian practice guideline. CMAJ 2010 182(9):923-30.

11. Furlan AD, Chaparro LE, Irvin E, Mailis-Gagnon A. A comparison between

enriched and nonenriched enrollment randomized withdrawal trials of opioids for chronic noncancer pain. Pain Res Manage 2011;16(5):337-351.

12. Härter M, Klesse C, Bermejo I, Lelgemann M, Weinbrenner S, Ollenschläger G, Kopp I, Berger M. [Development of national guidelines for depression]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2008; 51(4):451-7.

13. Häuser W, Marschall U, L'hoest H, Komossa K, Henningsen P. [Administrative prevalence, treatment and costs of somatoform pain disorder. Analysis of data of the BARMER GEK for the years 2008-2010]. Schmerz 2013;27(4):380-6.

14. 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 2015; 29: im Druck

15. Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for systematic reviews of intervention. Version 5.1.0. http://handbook.cochrane.org/. Zugriff 11.10.2013

16. Hoffmann J. Methodische Basis für die Entwicklung der Konsensusempfehlungen.Z Gastroenterol 2004;42:984-987

17. Johnson M, Collett B, Castro-Lopes JM. The challenges of pain management in primary care: a pan-European survey. J Pain Res 2013;6:393-401.

18. Kissin I. Long-term opioid treatment of chronic nonmalignant pain: unproven efficacy and neglected safety? J Pain Res 2013 ;6:513-29.

19. Krebs EE, Bergman AA, Coffing JM, Campbell SR, Frankel RM, Matthias MS. Barriers to guideline-concordant opioid management in primary care-a qualitative study. J Pain 2014, epub Aug 29.

20. 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 2015; 29: im Druck

21. Marschall U, Arnold B, Häuser W. [Treatment and healthcare costs of fibromyalgia syndrome in Germany: analysis of the data of the Barmer health insurance (BEK) from 2008-2009]. Schmerz 2011;25(4):402-4, 406-10.

22. McQuay HJ, Derry S, Moore RA, Poulain P, Legout V. Enriched enrolment with randomised withdrawal (EERW): Time for a new look at clinical trial design in chronic pain. Pain 2008;135(3):217-20
23. McNicol ED, Midbari A, Eisenberg E. Opioids for neuropathic pain. Cochrane Database Syst Rev 2013;8:CD006146.
24. Moore RA, Eccleston C, Derry S, Wiffen P, Bell RF, Straube S, McQuay H; ACTINPAIN Writing Group of the IASP Special Interest Group on Systematic Reviews in Pain Relief; Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Systematic Review Group Editors. "Evidence" in chronic pain- establishing best practice in the reporting of systematic reviews. Pain 2010;150(3):386-9.
25. Müller-Schwefe GHH: Die Scheiterhaufen brennen wieder. Schmerztherapie 2011; 27: 2–3.
26. Nuckols TK, Anderson L, Popescu I, Diamant AL, Doyle B, Di Capua P, Chou R. Opioid prescribing: a systematic review and critical appraisal of guidelines for chronic pain. Ann Intern Med 2014;160(1):38-47.
27. Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009) www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/. Zugriff 18. März 2010
28. Petzke F, Sommer C, Welsch P, Schaefert 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 2015;29: im Druck
29. 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(5):440-7.
30. Schaefert R, Hausteiner-Wiehle C, Häuser W, Ronel J, Herrmann M, Henningsen P. Non-specific, functional, and somatoform bodily complaints. Dtsch Arztebl Int. 2012;109(47):803-13.
31. Schaefert 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 2015; 29: Im Druck

32. 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.
33. Sommer C, Häuser W, Berliner M, Brückle W, Ehlers S, Mönkemöller K, Moradi B, Petzke F, Üçeyler N, Wörz R, Winter E, Nutzinger DO. Medikamentöse Therapie des Fibromyalgiesyndroms. Schmerz 2008; 22: 313-323.
34. Sommer C, Welsch P, Petzke F, Schaefert R, Klose P, 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 2015; 29: im Druck
35. Sullivan MD, Howe CQ. Opioid therapy for chronic pain in the United States: Promises and perils. Pain 2013; 154: S94-100
36. The Nordic Cochrane Centre. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.2 for Windows. Copenhagen: The Cochrane Collaboration, 2013
37. Überall M. LONTS und die Macht der Zahlen. Schmerztherapie 2010;26:8-11.
38. Welsch P, Sommer C, Schiltenwolf 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 2015; 29: im Druck
39. Werber A, Marschall U, L'hoest H, Häuser W, Moradi M, Schiltenwolf M. Opioid therapy in the treatment of chronic pain conditions in Germany. Pain Physician 2014, zur Publikation angenommen

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

Sprecher: PD Dr. med. Winfried Häuser. Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM); Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Soffwechselerkrankungen (DGVS); Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin (DGPM)
Mitglieder:
Dr. Fritjof Bock: Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOOC)
Dr. Peter Engeser: Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin (DEGAM)
Dr. Gerhard Hege-Scheuing: Deutsche Gesellschaft für Anästhesie und Intensvimedizin (DGAI)
Prof. Dr. phil. Michael Hüppe;
Dr. rer. Nat. Gabriele Lindena;
Prof. Dr. med. Christoph Maier: DGAI
Frau Norda (Schmerzlos)
Prof. Dr. med. Frank Petzke: DGAI
Prof. Dr. med. Lukas Radbruch:
Prof. Dr. med. Rainer Sabatowski: DGAI
Prof. Dr. med. Michael Schäfer: DGAI
Prof. Dr. med. Marcus Schiltenwolf
PD Dr. med. Matthias Schuler: DGIM
Prof. Dr. phil. Hardo Sorgatz;
Prof. Dr. med. Dr. rer. Nat. Thomas Tölle: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
Dr. Anne Willweber-Strumpf

Tabelle 2: Teilnehmende Fachgesellschaften

Fachgesellschaft	**Delegierter**
Medizinisch	
Deutsche Diabetes Gesellschaft **(DDG)**	Prof. 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 e. V. **(DGAI)**	Prof. Dr. Michael Schäfer, Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité, Univ.medizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin
Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e. V. **(DGAUM)**	Dr. Kristin Hupfer, BASF – The Chemical Company, Carl-Bosch-Str. 38, 67056 Ludwigshafen
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie **(DGCH)**	Prof. Dr. Stephan Freys, Chirurgische Klinik, DIAKO e.V. Diakonie-Krankenhaus gGmbH, Gröpelinger Heerstr. 406-408, 28239 Bremen
Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und –psychotherapie e. V. **(DGGPP)**	Dr. Lutz M. Drach, C. F. Flemming-Klinik, Helios-Kliniken Schwerin, Wismarsche Str. 393, 19049 Schwerin
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. **(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 e. V. **(DGHNOKHC)**	Kommentierende Fachgesellschaft
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. **(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	Prof. Dr. med. Volker Tronnier,

Neurochirurgie e. V. **(DGNC)**	Neurochirurgie der Univ. Lübeck, Ratzeburger Allee 160, Haus 40, 23538 Lübeck
Deutsche Gesellschaft für Neurologie **(DGN)**	Prof. Dr. med. Thomas R. Tölle, Klinik für Neurologie, Technische Universität München, Ismaninger Str. 22, 81675 München
Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie e. V. **(DGOOC)**	Prof. Dr. med. Marcus Schiltenwolf, Universität Heidelberg, Orthopädische Klinik, Schlierbacher Landstr. 200a, 69118 Heidelberg,
Deutsche Gesellschaft für Osteologie e. V. **(DGO)**	Dr. med. Dieter Schöffel, Privatpraxis für Rheumatologie und Schmerztherapie Mannheim, Kaiserring 36, 68161 Mannheim,
Deutsche Gesellschaft für Physikalische Medizin und Rehabilitation **(DGPMR)**	Kommentierende Fachgesellschaft
Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde **(DGPPN)**	Prof. Karl-Jürgen Bär, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Univ.klinikum Jena, Philosophenweg 3, 07743 Jena
Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie e. V. **(DGPM)**	PD Dr. med. Ralf Nickel, Klinik f. Psychosom. Med. u. Psychother., Dr. Horst Schmidt Kliniken Wiesbaden, Rheingauerstr. 35, 65388 Schlangenbad
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e. V. **(DEGRO)**	Kommentierende Fachgesellschaft
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V. **(DGRh)**	Prof. Dr. med. Christoph G. O. Baerwald, Univ.klinikum 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. 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 e. V. **(DGU)**	Prof. Dr. med. Dirk-Henrik Zermann, Vogtland-Klinik Bad Elster, Forststr. 3, 08645 Bad

	Elster
Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft e. V. **(DMKG)**	Prof. Martin Marziniak, Neurologie des kbo-Isar-Amper-Klinikums gGmbH, Vockestr. 72, 85540 Haar b. München
Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft **(DOG)**	Prof. Dr. Ulrich Kellner, Augen-Zentrum Siegburg, Europaplatz 3, 53721 Siegburg
Deutsche Schmerzgesellschaft e. V.	Prof. Dr. med. Frank Petzke, Schmerz-Tagesklinik und –Ambulanz, Universitätsmedizin Göttingen, Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen
Interdisziplinäre Gesellschaft für orthopädische/unfallchirurgische und allgemeine Schmerztherapie e. V. **(IGOST)**	Dr. med. Stefan Middeldorf, Chefarzt der Orthopädischen Klinik, Schön Klinik Bad Staffelstein, Am Kurpark 11, 96231 Bad Staffelstein
Psychologisch	
Deutsche Gesellschaft für psychologische Schmerztherapie und -forschung e. V. **(DGPSF)**	Dr. Dipl.-Psych. Jule Frettlöh, BG-Uniklinikum Bergmannsheil, Neurolog. Klinik und Poliklinik, Bürkle-de-la-Camp-Platz 1, 44789 Bochum
Patienten	
Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e. V.	Helga Germakowski, Lerchenweg 43, 44807 Bochum
SchmerzLos e. V. Lübeck	Heike Norda, Röntgenstr. 74, 24537 Neumünster

Tabelle 3: Search strategy PubMed November 18, 2013

Search	Query	Items found
#40	Search **(#31 AND #34 AND #38)** Filters: **Publication date from 2008/10/01 to 2013/10/31**	6938
#39	Search **(#31 AND #34 AND #38)**	22855
#38	Search **(#35 OR #36 OR #37)**	165885
#34	Search **(#32 OR #33)**	976115
#31	Search **(#29 NOT #30)**	2846830
#37	Search **opiate[nm] OR anileridine[nm] OR carfentanil[nm] OR dezocine[nm] OR dihydroetorphine[nm] OR dihydrocodein[nm] OR dipipanone[nm] OR endomorphin[nm] OR eseroline[nm] OR hydroxycodeinone[nm] OR kaolin-pectin[nm] OR ketobemidone[nm] OR levomethadryl[nm] OR levomethadyl[nm] OR methynaloxone[nm] OR nocistatin[nm] OR oxycodein[nm] OR oxymorph[nm] OR paracymethadol[nm] OR paregoric[nm] OR protopine[nm] OR remifentanil[nm] OR sufentanyl[nm] OR tapentadol[nm]**	2949
#36	Search **Analgesics, Opioid[mh] OR Narcotics[mh] OR morphine derivatives[mh] OR narcotic[mh] OR opiate[mh] OR opioid[mh] OR acemethadone[mh] OR acetylmethadol[mh] OR alfentanil[mh] OR alphaprodine[mh] OR anileridine[mh] OR benzomorphan[mh] OR buprenorphine[mh] OR butorphanol[mh] OR carfentanil[mh] OR codeine[mh] OR dextromoramide[mh] OR dextropropoxyphene[mh] OR dezocine[mh] OR diacetylmorphine[mh] OR diamorphine[mh] OR dihydroetorphine[mh] OR dimepheptanol[mh] OR dionine[mh] OR diphenoxylate[mh] OR diprenorphine[mh] OR dihydrocodein[mh] OR dihydrohydroxycodeinone[mh] OR dihydromorphine[mh] OR dihydromorphinone[mh] OR dipipanone[mh] OR dynorphin[mh] OR endomorphin[mh] OR enkephalin[mh] OR eseroline[mh] OR etorphine[mh] OR ethylketocyclazocine[mh] OR ethylmorphine[mh] OR fenoperidine[mh] OR fentanyl[mh] OR heroin[mh] OR hydrocodon[mh] OR hydromorphon[mh] OR hydroxycodeinone[mh] OR isocodeine[mh] OR isonipecain[mh] OR isopromedol[mh] OR kaolin-pectin[mh] OR ketobemidone[mh] OR levallorphan[mh] OR levodroman[mh] OR levomethadryl[mh] OR levomethadyl[mh] OR levorphan[mh] OR meperidine[mh] OR meptazinol[mh] OR methadol[mh] OR methadone[mh] OR methadyl acetate [mh] OR morphia[mh] OR morphine[mh] OR methynaloxone[mh] OR nalbuphine[mh]**	108754

Search	Query	Items found
	OR nocistatin[mh] OR opium[mh] OR oxycodein[mh] OR oxycodone[mh] OR oxymorph[mh] OR pantopon[mh] OR papaveretum[mh] OR paracymethadol[mh] OR paregoric[mh] OR pentazocine[mh] OR pethidine[mh] OR phenazocine[mh] OR phenbenzorphan[mh] OR phenethylazocine[mh] OR phenoperidine[mh] OR pirinitramide[mh] OR promedol[mh] OR propoxyphene[mh] OR protopine[mh] OR pyrrolamidol[mh] OR remifentanil[mh] OR sufentanil[mh] OR sufentanyl[mh] OR talwin[mh] OR tapentadol[mh] OR thebaine[mh] OR theocodin[mh] OR tilidine[mh] OR tramadol[mh] OR trimeperidine[mh]	
#35	Search **Opioid Analgesics[tiab] OR Narcotics[tiab] OR morphine derivatives[tiab] OR narcotic[tiab] OR opiate[tiab] OR opioid[tiab] OR acemethadone[tiab] OR acetylmethadol[tiab] OR alfentanil[tiab] OR alphaprodine[tiab] OR anileridine[tiab] OR benzomorphan[tiab] OR buprenorphine[tiab] OR butorphanol[tiab] OR carfentanil[tiab] OR codeine[tiab] OR dextromoramide[tiab] OR dextropropoxyphene[tiab] OR dezocine[tiab] OR diacetylmorphine[tiab] OR diamorphine[tiab] OR dihydroetorphine[tiab] OR dimepheptanol[tiab] OR dionine[tiab] OR diphenoxylate[tiab] OR diprenorphine[tiab] OR dihydrocodein[tiab] OR dihydrohydroxycodeinone[tiab] OR dihydromorphine[tiab] OR dihydromorphinone[tiab] OR dipipanone[tiab] OR dynorphin[tiab] OR endomorphin[tiab] OR enkephalin[tiab] OR eseroline[tiab] OR etorphine[tiab] OR ethylketocyclazocine[tiab] OR ethylmorphine[tiab] OR fenoperidine[tiab] OR fentanyl[tiab] OR heroin[tiab] OR hydrocodon[tiab] OR hydromorphon[tiab] OR hydroxycodeinone[tiab] OR isocodeine[tiab] OR isonipecain[tiab] OR isopromedol[tiab] OR kaolin-pectin[tiab] OR ketobemidone[tiab] OR levallorphan[tiab] OR levodroman[tiab] OR levomethadryl[tiab] OR levomethadyl[tiab] OR levorphan[tiab] OR meperidine[tiab] OR meptazinol[tiab] OR methadol[tiab] OR methadone[tiab] OR methadyl acetate [tiab] OR morphia[tiab] OR morphine[tiab] OR methynaloxone[tiab] OR nalbuphine[tiab] OR nocistatin[tiab] OR opium[tiab] OR oxycodein[tiab] OR oxycodone[tiab] OR oxymorph[tiab] OR pantopon[tiab] OR papaveretum[tiab] OR paracymethadol[tiab] OR paregoric[tiab] OR pentazocine[tiab] OR pethidine[tiab] OR phenazocine[tiab] OR phenbenzorphan[tiab] OR phenethylazocine[tiab] OR phenoperidine[tiab] OR pirinitramide[tiab] OR promedol[tiab] OR propoxyphene[tiab] OR protopine[tiab]**	141108

Search	Query	Items found
	OR pyrrolamidol[tiab] OR remifentanil[tiab] OR sufentanil[tiab] OR sufentanyl[tiab] OR talwin[tiab] OR tapentadol[tiab] OR thebaine[tiab] OR theocodin[tiab] OR tilidine[tiab] OR tramadol[tiab] OR trimeperidine[tiab]	
#33	Search **chronic pain[mh] OR Chronic Disease[mh] OR Pain[mh] OR Pain Measurement[mh] OR Low Back pain[mh] OR Back Pain[mh] OR backache[mh] OR Osteoarthritis[mh] OR Rheumatoid arthritis[mh] OR Brachial Plexus Neuritis[mh] OR cervicobrachial pain syndrome[mh] OR Irritable bowel syndrome[mh] OR Irritable colon[mh] OR chronic pancreatitis[mh] OR Tension headache[mh] OR Headache[mh] OR Headache Disorders[mh] OR Temporomandibular joint syndrome[mh] OR globus syndrome[mh] OR Diabetic Neuropathies[mh] OR diabetic neuropath*[mh] OR Post herpetic neuralgia[mh] OR Postherpetic neuralgia[mh]OR neuropathic pain[mh] OR neuralgia[mh] OR polyneuropathies[mh] OR polyneuropathy[mh] OR Fibromyalgia[mh] OR Phantom Limb[mh] OR Phantom limb pain[mh] OR Cumulative Trauma Disorders[mh] OR Repetitive strain syndrome[mh] OR Whiplash Injuries[mh] OR Whiplash[mh]**	704482
#32	Search **chronic pain[tiab] OR Chronic Disease[tiab] OR Pain[tiab] OR Pain Measurement[tiab] OR Low Back pain[tiab] OR Back Pain[tiab] OR backache[tiab] OR Osteoarthritis[tiab] OR Rheumatoid arthritis[tiab] OR Brachial Plexus Neuritis[tiab] OR cervicobrachial pain syndrome[tiab] OR Irritable bowel syndrome[tiab] OR Irritable colon[tiab] OR chronic pancreatitis[tiab] OR Tension headache[tiab] OR Headache[tiab] OR Headache Disorders[tiab] OR Temporomandibular joint syndrom [tiab] OR globus syndrome[tiab] OR Diabetic Neuropathies[tiab] OR diabetic neuropath*[tiab] OR Post herpetic neuralgia[tiab] OR Postherpetic neuralgia[tiab]OR neuropathic pain[tiab] OR neuralgia[tiab] OR polyneuropathies[tiab] OR polyneuropathy[tiab] OR Fibromyalgia[tiab] OR Phantom Limb[tiab] OR Phantom limb pain[tiab] OR Cumulative Trauma Disorders[tiab] OR Repetitive strain syndrome[tiab] OR Whiplash Injuries[tiab] OR Whiplash[tiab]**	572053
#30	Search **animals[mh] NOT humans[mh]**	3833757
#29	Search **randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab] OR Systematic Review[pt] OR Systematic Review[tiab] OR Systematic Review[sh] OR Meta-**	3308547

Search	Query	Items found
	Analysis[pt] OR Meta-Analysis[tiab] OR Meta-Analysis[sh] OR Cochrane Database Syst Rev[Journal]	

Tabelle 4: Methodische Qualität der wissenschaftlichen Belege: Klassifizierung der Evidenzgrade für Studien zu Therapie/Ätiologie/Prävention (17)

Klasse	**Therapie**	**Diagnostik**	**Prognose**
1a	Systematische Übersicht (SR) von randomisierten klinischen Studien (RCTs)	SR von diagnostischen Klasse 1-Studien; Clinical Decision Rule (CDR)# von Klasse 1b-Studien aus verschiedenen Zentren	SR von Inzeptionskohortenstudien; CDR#, validiert in verschiedenen Populationen
1b	Einzelne RCTs	Validierungskohortenstudie mit guten* Referenzstandards; oder CDR# getestet in einem Zentrum	Inzeptionskohortenstudie mit > 80% Follow-up; CDR# validiert in einer Population
1c	Alles-oder-Nichts*	Absolute SpPins und SnNouts*	Alles-oder-nichts Fallserien
2a	SR von Kohortenstudien	SR von diagnostischen Klasse 2- Studien	SR von retrospektiven Kohortenstudien oder Placebo-Gruppen in RCTs
2b	Einzelne Kohortenstudie oder RCT mäßiger Qualität	explorative Kohortenstudien mit guten Referenzstandards; CDR# nach Ableitung, oder validiert nur an Teilgruppen* oder Datenbanken	Retrospektive Kohortenstudie oder Follow-up der Placebogruppe in einem RCT; CDR# nach Ableitung, oder validiert nur an Teilgruppen*
2c	„Outcomes“-Research-Studien, Ökologische Studien		„Outcomes“-Research-Studien
3a	SR* von Fall-Kontrollstudien	SR* von Klasse 3-Studien	
3b	Einzelne Fall-Kontrollstudie	Nicht-konsekutive Studie; oder ohne konsistent angewandte Referenzstandards	
4	Fallserien (oder Kohorten-/Fall-Kontrollstudien mäßiger Qualität*)	Fall-Kontrollstudien, schlechter oder nicht unabhängiger Referenzstandard	Fallserien oder prognostische Kohortenstudien mäßiger Qualität*
5	Expertenmeinung ohne explizite Bewertung der Evidenz, oder basierend auf physiologischen Modellen, Laborforschung	Expertenmeinung ohne explizite Bewertung der Evidenz, oder basierend auf physiologischen Modellen, Laborforschung oder Definitionen	Expertenmeinung ohne explizite Bewertung der Evidenz, oder basierend auf physiologischen Modellen, Laborforschung oder Definitionen

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

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

Tabelle 5: Kriterien der methodischen Qualität der analysierten RCTs

1. Randomisierung (Systematischer Selektionsfehler)

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

2. Geheimhaltung der Behandlungszuordnung (Systematischer Selektionsfehler)

Ein niedriges Risiko eines systematischen Selektionsfehlers besteht, wenn Teilnehmer und Untersucher die Behandlungszuordnung nicht vorhersehen konnten, weil einer der folgenden oder vergleichbare Methoden gewählt wurden, um die Behandlungszuordnung geheim zu halten: Zentrale Behandlungszuordnung (z. B. Telefon, internet- oder – apothekenkontrollierte zufällige Behandlungszuordnung; sequentiell nummerierte Behältnisse für Medikamente gleichen Aussehens; oder sequentiell nummerierte blickdichte und verschlossene Umschläge

Ein hohes Risiko eines systematischen Selektionsfehlers besteht, wenn Teilnehmer und Untersucher die Behandlungszuordnung vorhersehen konnten, z. B. durch den Gebrauch einer offen zugänglichen Behandlungsplans (z. B. eine Liste mit nach Zufallsprinzip generierten Nummern); Umschläge ohne ausreichende Sicherheitsvorkehrungen wurden benutzt (z. B. die Umschläge waren nicht verschlossen, durchsichtig oder nicht sequentiell nummeriert; alternierende oder rotierende Behandlungszuordnung; Geburtsdatum; Fallnummer; oder andere explizit nicht versteckte Behandlungszuordnungen.

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

Es besteht ein niedriges Risiko eines Durchführungsfehlers, wenn die Verblindung der Teilnehmer gewährleistet war und es unwahrscheinlich war, dass keine oder eine unvollständige Verblindung stattfand; oder im Falle einer fehlenden oder unvollständigen Verblindung kommen die Autoren der Übersichtsarbeit zur

Einschätzung, dass das Ergebnis nicht durch fehlende Verblindung beeinflusst wurde.

Es besteht ein hohes Risiko eines Durchführungsfehlers, wenn die Verblindung des Personals nicht gewährleistet war und es wahrscheinlich war, dass keine oder eine unvollständige Verblindung stattfand: oder im Falle einer fehlenden oder unvollständigen Verblindung kommen die Autoren der Übersichtsarbeit zur Einschätzung, dass das Ergebnis durch fehlende Verblindung beeinflusst wurde.

4. Verblindung der Auswerter (Systematischer Erkennungsfehler)

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

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

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

6. Selektive Ergebnisdarstellung (Systematischer Berichtsfehler)

Es besteht ein niedriges Risiko eines Berichtsfehlers, wenn ein Studienprotokoll verfügbar ist und alle vorher festgelegten primären und sekundären Endpunkte, die

für die Übersichtsarbeit von Interesse sind, in einer vorher festgelegten Weise berichtet wurden; oder, wenn kein Studienprotokoll verfügbar ist, ist es eindeutig, dass alle erwarteten Ergebnisse berichtet wurden einschließlich der vorher festgelegten Ergebnisse (ein überzeugender Text dieser Art ist wahrscheinlich selten).

Es besteht ein hohes Risiko eines systematische Berichtfehlers, wenn nicht alle vorher festgelegten Ergebnisse berichtet wurden; ein oder mehrere primäre Ergebnisse mit Mess- oder Auswertungsmethoden berichtet wurden, die nicht vorab festgelegt waren; ein oder mehrere primäre Ergebnisse berichtet wurden, die vorab nicht festgelegt waren (unabhängig davon, ob eine Begründung für ihre Verwendung wie ein unvorhergesehenes Ereignis angegeben wurde; eines oder mehrere Ergebnisse, die für die Übersichtsarbeit von Interesse sind, wurden unvollständig berichtet, so dass sie nicht in die Metaanalyse eingeschlossen werden konnten; die Studie berichtet keine Werte für einen zentralen Endpunkt, den man in einer solchen Studie erwarten würde.

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

Es besteht ein niedriges Risiko für einen systematischen Selektionsfehler, wenn die Gruppen bei der Ausgangsmessung bezüglich demographischer Daten, Werte der Hauptergebnisse und wichtigen prognostischen Faktoren gleich waren.

8. Andere systematische Fehler (Systematischer Fehler durch Studienfinanzierung)

Wir nahmen ein niedriges Risiko für einen systematischen Fehler an, wenn die Studie durch den Untersucher initiiert war und die Studie nicht durch eine pharmazeutische Firma finanziert wurde. Wir nahmen ein hohes Risiko für einen systematischen Fehler an, wenn die Studie durch eine pharmazeutische Firma finanziert wurde. Wir extrahierten die folgenden Informationen über Beziehungen zu pharmazeutischen Firmen: Adresse eines Autors bei der pharmazeutischen Industrie; Finanzierung der Studie durch pharmazeutische Industrie; eine pharmazeutische Firma stellte die Studienmedikamente zur Verfügung oder rein Statistiker der pharmazeutischen Firma analysierte die Daten. Falls mindestens eine dieser Konstellationen zutraf, nahmen wir in hohes Risiko eines systematischen Fehlers an.

Tabelle 6: Empfehlungsgrade für eine Therapie

Empfehlungsgrad	Formulierung	Bedeutung
Starke positive Empfehlung	„Soll“	Die meisten Patienten sollen die Therapie erhalten.
Positive Empfehlung	„Sollte“	Die Mehrheit der Patienten soll die Behandlung erhalten. Auf Grund medizinischer Gründe und/oder Patientenpräferenzen erhalten viele Patienten die Therapie nicht.
Offen	„Kann angewendet werden“	Datenlage unsicher. Einige Patienten können die Therapie erhalten
KKP (Klinischer Konsens-Punkt)	„Standard in der Behandlung“	Empfohlen als gute klinische Praxis im Konsens und auf Grund der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe als ein Standard der Behandlung, bei dem keine experimentelle wissenschaftliche Erforschung möglich oder angestrebt ist
Negative Empfehlung	„Sollte nicht“	Die Mehrheit der Patienten sollte die Intervention nicht erhalten.
Starke negative Empfehlung	„Soll nicht“	Die meisten Patienten sollen die Intervention nicht erhalten

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

Rubrik	**Arbeitsschritte**	**Zeitraum**
Vorbereitung	Beschluss des Präsidium der Deutschen Schmerzgesellschaft zur Aktualisierung der Leitlinie	
	Treffen der Steuergruppe der ersten Version der Leitlinie mit Neuwahl des Sprechers der Gruppe	24.10.2013
	Entwicklung der Methodik (Sprecher der Steuergruppe, Institut für Wissensmanagement der AWMF)	10/2013-12/2013
	Zustimmung des Präsidiums der Deutschen Schmerzgesellschaft zur Methodik der Leitlinienentwicklung	2/2014
	Benennung der Mitglieder der Konsensusgruppe durch Vorstände der Fachgesellschaften und Patientenorganisationen	Bis 3/2014
Erarbeitung der Empfehlungen	Erstellen von Suchbegriffen für die systematische Literaturrecherche durch Sprecher Steuergruppe	11/2013
	Literaturrecherche (bis 10/2013)	11/2013
	Erstellen von Meta-analysen	Bis 3/2014
	Formulierung der Empfehlungen inkl. Quellentext (1. Version) durch Steuergruppe im	Bis Ende 4/2014

	Delphi Verfahren	
	Konsensuskonferenz der Steuergruppe mit Formulierung der Empfehlungen inkl. Quellentext (2. Version)	12.05.2014
	Anonymisierte Online Abstimmung aller Empfehlungen der 2. Version durch alle Teilnehmer der Steuer- und Konsensgruppe	Ende 5/2014 bis Anfang 6/2014
	Formulierung der Empfehlungen (3. Version) durch Steuergruppe	Bis Ende 6/2014
	Konsensuskonferenz: Plenarsitzung mit Abstimmung der Empfehlungen (4. Version)	04.07.2014
	Überarbeitung der einzelnen Kapitel durch Steuerungsgruppe gemäß der Beschlüsse der Konsensuskonferenz und endgültige Verabschiedung des Texts durch die Steuerungsgruppe im Delphi Verfahren	Bis Ende 7/2104
	Verabschiedung der Leitlinie durch die Vorstände der teilnehmenden Fachgesellschaften	Bis 31.08.2014
	Öffentliche Kommentierungsphase	15.07.-31.08.2014
	Überarbeitung einiger Empfehlungen und Kommentare durch Steuer- und Konsensusgruppe im Delphiverfahren	15.08.-13.09.2014
	Einreichung der Leitlinie bei der AWMF	15.09.2014
	Annahme der Leitlinie durch die AWMF	30.09.2014

	Publikation der Kurzversion im Deutschen Ärzteblatt	11/2014
	Publikation als Sonderheft in "Der Schmerz"	2/2015

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

	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen
Name								
Bock	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Ja: IGOST Schatzmeister, DGOOC	nein
Engeser	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja (DEGAM)	nein
Häuser	ja (Beratung v. Daiichi Sankyo bzgl. Design einer RCT mit Antikonvulsivum beim FMS)	ja (je ein Vertragshonorar von Abbott Deutschland und Pfizer für einen nicht-produktbezo. Vortrag)	nein	nein	ja (möglich, dass Fonds in meinem Besitz auch Unternehmen der Gesundheitswirtschaft in ihrem Portfolio haben)	nein	ja (Dt. Schmerzges. e. V., Dt. Ges. f. Psychosom. Med. u. Psychother., Saarländischer Sportärztebund)	ja (ich bin Lehrtherapeut d. Dt. Ges. f. Ärztl. Hypnose u. Autogen. Training u. d. system. Ges.)
Hege-Scheuing	nein	nein	nein	nein	ja (Anteile eines Dachfonds, der auch - vermutl., - Aktien von Unternehmen der Ges.wirtschaft hält (HVB	ja (Freundschaft mit med. Geschäftsführer eines größeren Klinikverbundes in öffentl.-rechtl. Trägerschaft in	ja (Mitgliedschaften in ASTIB e. V., BDA, BVSD, DGAI, DGP, Dt. Schmerzges. e. V., DKG, DMKG, IASP, IHS	nein

					Vermögensdepot privat balance PI); Ehepartnerin: Besitz von Aktien von Unternehmen der Ges.wirtschaft)	NRW, verwandtschaftl. Beziehungen zum med. Geschäftsführer einer kleineren Privatklinik für Psychiatrie in Hessen)		
Hüppe	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja (AWMF – Mitglied durch die DGPSF)	nein
Lindena	ja (Leiterin eines Instituts für Versorgg.forschg. – CLARA, in dem Projekte übernommen u. Einnahmen generiert werden; Geschäftsführerin u. Gesellschafterin des Berlin-Brandbg. Rückennetzes - BBR)	ja (Vorträge im Rahmen der unter 1. beschriebenen übernommenen Projekte)	ja (unterschiedl. Zuwendungen im Rahmen der unter 1. beschriebenen übernommenen Projekte, in den letzten drei Jahren keine (pharma-) industriegesponsorten Projekte)	nein	ja (Leiterin von CLARA, Gesellschafterin des Berlin-Brandbg. Rückennetzes – BBR)	ja (ich selbst und andere Gesellschafter des BBRs)	ja (Dt. Schmerzges. e. V., Dt. Ges. f. Palliativmed., DKG, Dt. Ges. f. Anästhes. u. Intensivmed., Intern. Associat. for the study of pain)	ja (Schulmed. mit Offenheit für andere (nicht medikamentöse wirksame Methoden))
Maier	ja (Pfizer, Mundipharma)	ja (Pfizer, Mundipharma, MSD, Lilly, Grünenthal)	nein	nein	nein	nein	ja (Diabet. Neuropathie, Substanzbezog. Störungen, Akutbehandlg. alkoholbezog. Störungen, Rauchen u. Tabakabhängigkeit)	ja (Forschungsverbund Neuropath. Schmerz - Bundesministerium f. Bildg. u. Forschg. DLR - ; EU-Projekt Europain: Understanding chronic pain an improving is treatment)

Norda	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Ja. SchmerzLOS e. V.	nein
Petzke	ja (ein Advisory Board von Grünenthal in 2011 und Janssen-Cilag in 2011 – Thematik: neue medikamentöse Strategien zum Fibromyalgiesyndrom ohne Bezug zu Opioiden; ein Advisory Board für Epionics Spine in 2011 – einem Med.produkt zur Funkt.diagnostik bei Rückenschmerz)	ja (Vortrag für Janssen-Cilag in 2011 mit Vortrag zu FMS-LL)	nein	nein	nein	nein	ja (Schatzmeister im Präsidium der Dt. Schmerzges. e. V., BVSD, Dt. Schmerzliga, Mitarbeit an FMS-LL als Beauftragter der Dt. Schmerzges. e. V., LL-Koordinator für die LL S2K schnellwirksame Fentanyle)	ja (Professur für klinische und experiment. Schmerzforschg.)
Radbruch	ja (JAVITA Beirat der AOK)	nein	nein	nein	nein	nein	ja (Dt. Ges. f. Palliativmed., Europ. Associat. f. Palliat. Care, Intern. Associat. f. Hospice a. Palliat. Care)	nein
Sabatowski	ja	ja	ja	nein	nein	nein	Ja (Dt. Schmerzges. e. V., DGAI, BDA)	nein
Schäfer	ja (Change Pain Advisory Board, Grünenthal 2012; Advisory Board , Develov 2012)	ja (Change Pain Meeting, Berlin 2013; TEVA Symposium, Hamburg 2013)	nein	nein	nein	nein	ja (Dt. Schmerzges. e. V., DGAI, BDA)	nein
Schiltenwolf	Nein	ja (2011, MSD, Vortrag; 2012, Pfizer, Vortrag – nicht produktbezog. Vorträge)	ja (2012, Philips, RCT – Drittmittelzuwendung für Zulassungsstudie durch Philips)	nein	nein und ja	nein	ja (DGOOC, BVOU, Dt. Schmerzges. e. V., IASP)	nein
Sorgatz	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja (Dt. Schmerzges. e. V., Dt. Ges. f. Psychol. Schmerzther. u. –forschg. e. V., Dt. Ges. f. Psychol. e. V., Intern. Society for the Study of Pain)	nein
Schuler	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Ja (DGIM, DGG)	nein
Tölle	ja (Advisory Boards von Lilly, Astellas, Pfizer, Esteve, Grünenthal)	ja (Vortrags- u. Schulungstätigk. für Lilly, Astellas, Mundipharma, Grünenthal, Hexal, Janssen-Cilag,	ja (Teilprojektleiter im Europä. Forschungsprojekt „Neuropain“ der Fa. Pfizer, NY, mit 12 anderen	nein	nein	nein	ja (im Auftrag der DGN Teilnehmer an der FMS-LL, Diagnose von Schmerz bei älteren Patienten und Akutschmerz im KH)	nein

		Pfizer)	Europä. Partnern; Teilprojektleiter im Europä. Forschungsprojekt IMI Europain, das von der EU u. d. Europä. Pharmazeut. Industrie (EFPIA) co-finanziert wird)					
Willweber-Strumpf	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja (BVSD, Dt. Schmerzges. e. V.)	nein

Tabelle 9: Finanzielle und sonstige Verbindungen bzw. Interessenkonflikte der Teilnehmer der Leitlinienerstellung mit möglicherweise an den Leitlinieninhalten interessierten Dritten (nach den Richtlinien der AWMF) der Konsensusgruppe

	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen
Name								
Bär	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Ja (DGPPN)	nein
Baerwald	ja (Grünenthal, MSD, Mundipharma, Pfizer)	ja (MSD, Mundipharma, Pfizer)	nein	nein	nein	nein	ja (DGRh, DGIM, DGS, DSG)	nein
Drach	nein	ja (Leitung eines Sat.-Symposiums der Fa. General Electric auf dem DGGPP-Kongress 2013)	nein	nein	nein	nein	ja (Vorstandsmitglied der DGGPP und DAGPP)	Nein
Engeser	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Ja (DEGAM)	nein
Frettlöh	nein	ja (gelegentl. Vorträge mit Honorarzahlg. auf Kongressen oder Tagungen ausschließl. zu psycholog. Themen	nein	nein	nein	nein	ja (Mitgliedschaft in der DGPSF und der Dt. Schmerzges. e. V.)	nein
Freys	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja (Vorsitzender Chirurgische Arb.gemeinschaft Akutschmerz (CAAS) der Dt. Ges. für Chirurgie (DGCH)	nein

Germakowski	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Ja (Deutsche Rheuma Liga)	nein
Gohrbandt	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Ja (DGTHG, DIVI)	nein
Havemann-Reinecke	Ja (Advisory Board (Mitarbeit) für Nclmefene (Fa. Lundbeck) zur Alkohol-Trinkmengenreduktion)	nein	nein	nein	nein	nein	ja (Vorstand DG-Sucht, Sprecherin des wissensch. Kuratoriums der DHS, Sprecherin des Referat Sucht der DGPPN, Erstautorin des S2-LL-Kapitels „Postakutbehandlung Opioid bezogener Störungen“ (AWMF 2006), akt. Mitarbeit in S3-LL AWMF „Alkoholbezog. Störungen“ , Mitglied Beratungskomm. Substitut. Der ÄKN, Mitglied Qualitätssicherg.komm. der KVN Substitution)	nein
Hupfer	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja (Dt. Ges. f. Arbeits- u. Umweltmedizin e. V. (DGAUM))	nein
Kellner	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja (Deutsche Ophthalmologische Ges., Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V., Retinologische Ges.)	nein
Marziniak	ja (Biogen Idec, Novartis, Allergan, Merck Serono, Genzyme, Teva)	ja (Biogen Idec, Novartis, Merck Serono, Genzyme, Teva, Medizin, Kommunikation + Servics GmbH)	ja (Biogen Idec, Novartis)	nein	nein	nein	ja (Mitglied des DMKG-Vorstands)	nein
Middeldorf	nein	nein	nein	nein	Nein	nein	ja (Dt. Ges. f. Orthopädie u. Orthopäd. Chirurgie, IGOST, DGS, Deutsche Schmerzges. e. V.)	nein
Müller	ja (wissenschaftl. Beirat bei PANATEG/PPS Heilbronn/Dortmund, Scientific Board SHIRE (Advisory Board) for Fosrexol)	nein	nein	nein	ja (Geschäftsanteile bei PANATEG/PPS)	nein	Ja (DGIM)	nein
Nickel	nein	nein	nein	nein	Fonds	nein	ja (IGPS, DGPM)	nein
Norda	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Ja. SchmerzLOS e. V.	Nein
Petzke	ja (Teilnahme an	ja	nein	nein	nein	nein	ja (Präsidium Deutsche	ja (Professur

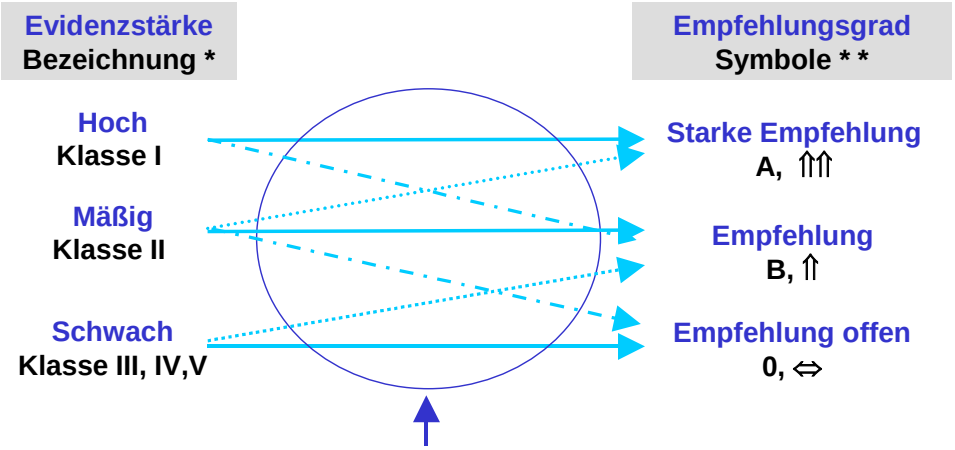
	jew. Einem Advisory Board der Firmen Grünenthal (2011) und Janssen-Cilag (2011): Thematik: neue medikamentöse Strategien zum Fibromyalgiesyndrom ohne Bezug zu Opioiden; Teilnahme an Advisory Board für Epionics Spine (2011), einem Medizinprodukt zur Funktionsdiagnostik bei Rückenschmerzen)	(Vortragstätigkeit für Janssen-Cilag einmalig in 2011 mit Vortrag zu FMS-LL)					Schmerzges. e. V. – Schatzmeister -, BVSD, Deutsche Schmerzliga e. V., Mitarbeit an der FMS-LL als Beauftragter der Deutschen Schmerzges. e. V., LL-Koordinator für die LL S2K schnellwirksame Fentanyle)	für klinische und experimentelle Schmerzforschung)
Rody	nein	ja (Roche, Novartis, Sividon)	nein	nein	nein	nein	Ja (DGGG)	nein
Schäfer	ja (Change Pain Advisory Board, Grünenthal 2012; Advisory Board, Develov 2012)	ja (Change Pain Meeting Berlin 2013, TEVA Symposium Hamburg 2013)	nein	nein	nein	nein	ja (Deutsche Schmerzges. e. V., DGAI, BDA)	nein
Schiltenwolf	Nein	ja (Vortragshonorare von MSD, Pfizer für nicht produktbezog. Vorträge)	ja (Drittmittelzuwendung für Zulassungsstudie durch Philips)	nein	nein/ja	nein	ja (Deutsche Schmerzges. e. V., DGOOC, BVOU, IASP)	nein
Schöffel	nein	ja (Vortragstätigkeit Firma Amgen, Medtronic, Hexal)	nein	nein	nein	nein	ja (LL-Kommission Osteoporose des DVO)	nein
Thieme	nein	nein	Nein	nein	nein	nein	ja (DMKG, Deutsche Schmerzgesellschaft)	nein
Tölle	ja (Teilnahme an Advisory Boards der Firmen Lilly, Astellas, Pfizer, Esteve, Grünenthal)	ja (Vortrags- u. Schulungstätigkeiten für die Firmen Lilly, Astellas, Mundipharma, Grünenthal, Hexal, Janssen-	ja (Teilprojektleiter in Europä. Forschungsprojekt „Neuropain“ der Fa. Pfizer, NY mit 12 anderen Europä. Partnern,	nein	nein	nein	ja (i. A. der DGN Teilnehmer an der FMS-LL, Diagnose von Schmerz bei älteren Patienten und Akutschmerz im KH)	nein

		Cilag, Pfizer)	Teilprojektleiter in Europä. Forschungsprojekt IMI Europain, das von der EU und EFPIA co-finanziert wird)					
Tronnier	ja (Advisory Board EISAI)	ja (Honorare für Vortragstätigkeit: Medtronic, St. Jude Medical, EISAI)	ja (Researchgrant Medtronic und St. Jude zum Thema DBS bei X-linked dystonia)	nein	nein	nein	Ja (Mandatsträger der DGNC, Mitarbeit in LL zur Dystonie, Trigeminusneuralgie, Vorsitzender LL Kommission Epidurale Rückenmarkstimulation)	nein
Zermann	nein	nein	nein	nein	nein	nein	DGU	nein
Ziegler	ja (Lilly, Pfizer, Meda, Daiichi-Sankyo, Wörwag, Roche, Merck, Serono, Takeda, Servier, Glenmark, TrigoCare)	ja (Lilly, Pfizer, Meda, Eisai, Wörwag, Berlin-Chemie, Takeda)	ja (Neurometrix, Eisai, Abbott)	nein	nein	nein	ja (Deutsche Diabetes Gesellschaft)	nein

Tabelle 10: Qualitätsziele der Leitlinie

Empfehlung	**Qualitätsziel**	**Qualitätsindikator**
Opioidhaltige Analgetika sollen bei Patienten mit primären Kopfschmerzen nicht eingesetzt werden.	Prozessqualität (Sicherheit der Behandlung): Möglichst wenige Patienten mit primären Kopfschmerzen sollen opioidhaltige Analgetika erhalten.	Anzahl der Patienten mit primären Kopfschmerzen (G 43.x, G44.x), die eine Verschreibung/Behandlung mit opioidhaltigen Analgetika erhalten
Opioidhaltige Analgetika sollen bei Patienten mit anhaltender somatoformer Schmerzstörung nicht eingesetzt werden.	Prozessqualität (Sicherheit der Behandlung): Möglichst wenige Patienten mit anhaltender somatoformer Schmerzstörung (F45.40) sollen opioidhaltige Analgetika erhalten.	Anzahl der Patienten mit somatoformer Schmerzstörung (F45.40), die eine Verschreibung/Behandlung mit opioidhaltigen Analgetika erhalten
Opioidhaltige Analgetika außer Tramadol sollen beim FMS nicht eingesetzt werden.	Prozessqualität (Sicherheit der Behandlung): Möglichst wenige Patienten mit FMS sollen opioidhaltige Analgetika erhalten.	Anzahl der Patienten mit Fibromyalgiesyndrom (M79.70), die eine Verschreibung/Behandlung mit opioidhaltigen Analgetika außer Tramadol erhalten

Abbildung 1: Verhältnis Evidenz- und Empfehlungsgrad



Kriterien für die Graduierung (Konsensusaspekte):

- Konsistenz der Studienergebnisse
- Klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken
- Nutzen-Risiko-Verhältnis
- Ethische Verpflichtungen
- Patientenpräferenzen
- Anwendbarkeit, Umsetzbarkeit

* Nach Oxford Centre of Evidence based Medicine (17)

** Empfehlungsgraduierung im Programm für Nationale Versorgungsleitlinien (26)

Anhang 1 : Kommentare der externen Gutachter, der an der Leitlinie beteiligten Fachgesellschaften sowie von Teilnehmern der öffentlichen Kommentierungsphase mit Antworten der Steuergruppe

Kommentare der externen Gutachter

Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft

Sehr geehrte Frau Springer, liebe Frau Bräutigam,

die Steuergruppe dankt der AKDÄ für Ihre konstruktive Begutachtung der Leitlinie. Die Antwort der Steuergruppe auf die von Ihnen angesprochenen Punkte finden Sie in Ihren Kommentaren der beiliegenden PDF.

http://www.dgss.org/fileadmin/pdf/LONTS_Gutachten_AKDAE.pdf.pdf

Herzliche Grüße

Winfried Häuser

Von: + Sekretariat der AkdÄ + [mailto:Sekretariat@akdae.de]
Gesendet: Freitag, 29. August 2014 16:55

An: Häuser Winfried

Cc: Grandt Kai Daniel; Bräutigam, Katrin; Schulze, Sonja

Betreff: WG: Bitte um Begutachtung der Aktualisierung der S3 Leitlinie 041-003: Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen (LONTS)

Sehr geehrter Herr Dr. Häuser,

anbei sende ich Ihnen im Auftrag von Frau Dr. Bräutigam die Einschätzung der AkdÄ zur Aktualisierung der o. g. S3 Leitlinie, die wir heute an die Deutsche Schmerzgesellschaft gesendet haben.

Wir wünschen Ihnen ein schönes Wochenende.

Mit freundlichen Grüßen

i. A. Ines Springer (ehem. Müller)
Sekretariat der Geschäftsführung
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Telefon: 030 400456-500 (Durchwahl: -502)
Telefax: 030 400456-555

E-Mail: sekretariat@akdae.de
Schweizerische Gesellschaft zum Studium des Schmerzes

Sehr geehrter Herr Professor Liechti,

herzlichen Dank für Ihre Begutachtung für die Schweizerische Gesellschaft zum Studium des Schmerzes. Meine Antworten finden Sie in Ihrem Text.

PD Dr. med. Winfried Häuser

Von: Liechti Matthias [mailto:Matthias.Liechti@usb.ch]
Gesendet: Mittwoch, 13. August 2014 11:46
An: Christina Grams (Deutsche Schmerzgesellschaft e.V)
Betreff: RE: Bitte um Begutachtung der Aktualisierung der S3 Leitlinie 041-003: Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen (LONTS)

Guten Tag Frau Grams,

Ich habe die Unterlagen mit grossem Interesse durchgesehen und gratuliere zum gelungenen Werk. Mir sind lediglich zwei kleine Aspekte aufgefallen welche allenfalls angepasst werden könnten:

1. Im Dokument Aktualisierung der Leitlinien: Seite 9 Mitte: „In einer retrospektiven Kohortenstudie mit geriatrischen Patienten mit Arthrose und rheumatoider Arthritis war die Einnahme von Opioiden, aber nicht von NSAR/Coxiben mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert (66). Aus meiner Sicht steht diese Arbeit etwas einsam in der sonstigen Evidenzenlandschaft und sie wurde wegen der vielen Limitationen auch stark kritisiert. Es ist davon auszugehen, dass diese epidemologischen Daten verfälscht waren insbesonder durch nicht kontrollierten OTC NSAR Konsum und kränkere Patienten in den Opioidgruppen. Die von Ihnen zusammengestellten Metaanalysen zeigen keine Hinweise auf eine erhöhte Mortalität durch die Opioide. Auch es für sichere Aussagen grössere Studien bräuchte gibt es aktuell keine validen Hinweise, dass Opioide die Mortalität gegenüber NSAR erhöhen. Ich würde diese Referenz so nicht verwenden.

Wh: Danke für den Hinweis auf die Limitationen der Studie mit der Referenz 66, die wir im Kommentar ergänzen. Es ist richtig, dass unsere Meta-analysen keine Hinweise für eine erhöhte Mortalität unter Opioidtherapie bei RCTs, d.h. bei mehr oder minder strengen Ausschlusskriterien und regelmäßigen ärztlichen Kontrollen fand. Aus den USA gibt es jedoch mehrere Kohortenstudien, die auf eine erhöhte Mortalität unter Opioiden hinweisen und die in Leitartikeln kommentiert wurden. z. B. Kissin I. Long-term opioid treatment of chronic nonmalignant pain: unproven efficacy and neglected safety? J Pain Res 2013 ;6:513-29 oder Sullivan MD, Howe CQ. Opioid therapy for chronic pain in the United States: Promises and perils. Pain 2013; 154: S94-100 oder Okie S. A flood of opioids, a rising tide of deaths. N Engl J Med. 2010 Nov 18;363(21):1981-5. Auch wenn es sich vielleicht um ein nordamerikanisches Phänomen handelt, wollen wir auf das mögliche Risiko hinweisen.

2. Im Dokument „Paxiswerkzeug: Opioide bei Niereninsuffizienz“ kann neben Fentanyl und Hydromorphon auch Buprenorphin als geeignet bei Dialyse genannt werden (keine Dosisanpassung).

Wh: wir haben Buprenorphin als geeignet bei Dialyse ergänzt

3. Im Dokument Aktualisierung der Leitlinien: Seite 30, Kommentar: erste Linie: hier fehlt ein Wort.

Wh: wir haben das fehlende Wort ergänzt

Das sind meine einzigen Anregungen.

Mit bestem Dank und Gruss

Matthias Liechti
Prof. Dr. med. **Matthias Liechti**, leitender Arzt der
Klinischen **Pharmakologie** am Universitätsspital Basel,

Österreichische Schmerzgesellschaft

Sehr geehrter Herr Kollege Lampl,

vielen Dank für die externe Begutachtung der Leitlinie durch die Österreichische Schmerzgesellschaft. Bitte finden Sie unsere Antworten innerhalb Ihrer Email.

Mit freundlichen Grüßen

Winfried Häuser

Von: Lampl Christian [mailto:christian.lampl@bhs.at]
Gesendet: Montag, 25. August 2014 10:08
An: Christina Grams (Deutsche Schmerzgesellschaft e.V)
Betreff: AW: Aktualisierung der S3-Leitlinie "Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen

Sg Herrn Tölle, Häuser und Petzke,
bedanke mich für die Möglichkeit als externer GA für o.g. Leitlinie zu fungieren; ich habe keine wesentlichen inhaltlichen Anmerkungen; es sollten jedoch einheitliche Abkürzungen verwendet werden bzw. wäre eine Erklärung der Abkürzungen in einer eigenen Legende sinnvoll; ich bin mir nicht sicher, ob jeder, der diese Leitlinien liest mit Termini wie RCT, AOK, KV (für nicht D schwer zu wissen), BEK, CNT etc. vertraut ist.

Antwort: Wir haben den Leitlinientext überprüft und alle Abkürzungen bei der ersten Erwähnung im Leitlinientext erklärt.

Kleinigkeiten:
Seite 2 unten: Therapiemit
Seite 23 Pkt 5. ´der
Seite 24: CNT ??

Antwort: Die Schreibfehler wurden korrigiert

Kommentar Seite 25: multimodale Schmerztherapie erfordert….mind. 2 Fachdisziplinen (obligatorisch…) : die ist missverständlich, meinten sie, dass eine psychiatrische und eine psychosomatische reicht?

Antwort: Wir haben wie folgt umformuliert: Eine Fachdisziplin ist obligatorisch eine psychiatrische oder psychosomatische oder psychologisch-psychotherapeutische Disziplin; siehe OPS 8.91x.

Es sollte vielleicht ein Satz zur „schrittweisen“ Beendigung einer Therapie mit opioidhältigen Analgetika zur Klärung beigefügt werden. Ausschleichen in welchen zeitlichen Abständen, hier wäre eine Empfehlung/Kommentar hilfreich, ebenso bei dem Thema der Opioidrotation und Äquivalenzdosierung.
Antwort: Im Kommentar ist ausgeführt: „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, Pregabalin) erfolgen. Ein Patient benötigt ca. 80% bis 90% seiner Vortagsdosis, um Entzugserscheinungen zu vermeiden. Je länger mit Opioiden

behandelt wurde, desto langsamer sollte das Absetzen erfolgen. „ Genaue zeitliche Abstände wollte die Steuergruppe auf Grund der großen Unterschiede im Vorgehen der deutschen Schmerzzentren nicht machen.
Zur Äquivalenzdosierung und Opioidrotation gibt es je ein Praxiswerkzeug.

lG Christian Lampl

Mit freundlichen Grüßen

Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Lampl
Geschäftsführer und Ärztlicher Direktor
Vorstand Abteilung Akutgeriatrie und Remobilisation
Kopfschmerzzentrum Seilerstätte
Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern Linz Betriebsgesellschaft m.b.H.
FN 140108 t, Landesgericht Linz, Firmensitz Linz

Kommentare der beteiligten Fachgesellschaften

Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie

Sehr geehrte Frau Havemann,

danke für die Zustimmung Ihrer Fachgesellschaft. Ich antworte auf Ihre Email unten.

Winfried Häuser

Von: Havemann, Ursula [mailto:u.havemann-reinecke@med.uni-goettingen.de]
Gesendet: Mittwoch, 27. August 2014 20:05
An: Petzke, Frank; Häuser Winfried
Cc: Anil Batra; Doris Kaldewei; martin.krasney@gkv-spitzenverband.de; Doris Sarrazin; Havemann, Ursula; Hans-Juergen.Rumpf@psychiatrie.uk-sh.de; lindenmeyer@salus-lindow.de; Prof. Dr. Rainer Thomasius; eva.hoch@zi-mannheim.de; Prof. Dr. Falk Kiefer
Betreff: S3-Leitlinie LONTS

Lieber Herr Petzke, sehr geehrter Herr Häuser,

die deadline zur Abstimmung für LONTS ist der 30.8.

Nach nochmaliger Durchsicht und Abgleich haben Herr Batra und ich gerne für die Dg-Sucht unsere schriftliche Zustimmung zu den LONTS-Leitlinien gegeben.
Wir freuen uns, dass durch diese Initiative die Schmerzgesellschaft und die DG-Sucht-Gesellschaft in gemeinsame Diskussion gekommen sind.

Anbei Anmerkungen/Anregungen zu 5 Punkten der Leitlinie:

1. Klinischer Konsensuspunkt 44, Sonderfall gleichzeitiger Substitutionsbehandlung und Opioidanalgesie: Hier haben Sie geschickt jetzt darauf hingewiesen, dass diese Therapie nach der BtMVV und Richtlinien der BÄK für beide Indikationen durchgeführt werden soll. Es wäre zu überlegen, ob die Schmerzgesellschaft und die DG-Sucht zusammen in die Diskussion mit der Bundesopiumstelle bezüglich der realen BtM-rechtlichen Umsetzung treten. Aktuell bin ich im Sachverständigenausschuss für BtMG-Fragen der Bundesopiumstelle.

WH: Danke für das Angebot. Bitte besprechen Sie den Vorschlag mit Herrn Petzke als Mitglied des Vorstandes der Deutschen Schmerzgesellschaft.

2. In Klinischer Konsensuspunkt 6 wird nur der CAGE-Test als screening für alkohol bezogene Probleme erwähnt. Hier wäre z.B. m.E. auch die Mannheimer Craving Scale (MaCS) zu erwähnen, die den Konsum, von z.B. Alkohol, Drogen, Medikamente als Suchtmittel erfasst (Nakovics, Diehl, Geiselhart, Mann 2009)

WH: Wir hatten bei der Konsensuskonferenz beschlossen, neben dem CAGE den AUDIT-C zu empfehlen. Über die MaCS haben wir nicht gesprochen.

3. Klinischer Konsensuspunkt 36 Maßnahmen bei Hinweisen auf Fehlgebrauch: Meiner Erinnerung nach hatten wir im schriftlichen Abstimmungsverfahren konsentiert: „Urin-oder, falls indiziert, *Blutspiegel* oder Haartests als Bedingung für weitere Verschreibung…“ In der vorliegenden Fassung fehlen die Blutspiegel

WH: Ich habe „Haartests“ ergänzt

4. In Klinischer Konsensuspunkt 41 wird im Kommentar zur Minderung von Opioidentzugssymptomen gleichwertig z.B. Doxepin (o.k., hat die Indkation), Dipiperon (Handelsname!, off label, m.W. keine Lit) und Pregabalin (off label, keine Lit erwähnt, in pub med Lit 1 Fallbeschreibung, aber Warnung der BÄK hinsichtlich des Abhängigkeitspotentials von Pregabalin besonders bei Opioidabhängigen!)genannt. Dafür gibt es für Clonidin (nicht erwähnt) keine Probleme mit der Indikation, Lit und viel praktische Evidenz.

WH: Dipiperon und Pregabalin wurden gestrichen und Clonidin ergänzt.

5. In den Konsensuspunkten 43 und 44 wäre es sinnvoll, in den folgenden Aussagen „psychiatrisch“ und „Psychiater“ zu ergänzen:
   Pat mit psychischen Störungen sollen „fachpsychotherapeutisch behandelt werden, Suchtpatienten von Ärzten und psychologischen Psychotherapeuten mit suchtmedizinischer Kompetenz…

WH: Eine Änderung des Textes Empfehlungen ist nach der Konsensuskonferenz ohne eine erneute Konsensusrunde nicht möglich. Wir hatten bewusst „Ärzte“ mit suchtmedizinischer Kompetenz geschrieben (und nicht auf das Gebiet der Psychiatrie und Psychotherapie begrenzt), weil eine suchtmedizinische Kompetenz auch bei anderen Fachgebieten vorliegen kann, z. B. Allgemeinmedizin oder Innere Medizin. In manchen Regionen wird die Substitutionsbehandlung einschließlich der suchtmedizinischen Aspekte überwiegend von Allgemeinmedizinern durchgeführt.

Mit freundlichen Grüßen

U.Havemann-Reinecke

Prof. Dr. U. Havemann-Reinecke

Head Section Addiction Medicine
UNIVERSITY MEDICAL CENTRE
Department of Psychiatry and Psychotherapy

Leiterin Bereich Suchtmedizin
UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN
Abteilung Psychiatrie und Psychotherapie
Von-Siebold-Str. 5, D-37075 Göttingen
Tel. 0049-551-39-6610
Fax 0049-551-39-22241
Email u.havemann-reinecke@med.uni-goettingen.de

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde

Sehr geehrte Herr Gerlinger,

Ihre Änderungsvorschläge wurden berücksichtigt.

Mit freundlichen Grüßen

Winfried Häuser

Von: Gerlinger, Gabriel [mailto:G.Gerlinger@dgppn.de]
Gesendet: Freitag, 5. September 2014 08:29
An: Christina Grams (Deutsche Schmerzgesellschaft e.V)
Cc: DGPPN Geschäftsstelle; Platikanova, Slava
Betreff: AW: Bitte um Zustimmung zur Aktualisierung der S3 Leitlinie 041-003 - Fristverlängerung

Sehr geehrte Frau Grams,
die DGPPN wird die Aktualisierung der Klinischen Leitlinie "Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen" (LONTS), AWMF-Registernummer: 041-003 gerne unterstützen.

Die Umsetzung folgender kleinerer Änderungen möchten wir jedoch an unsere Zustimmung knüpfen:

S. 16: Bei Punkt 17 sollte statt von "funktionellen Störungen", von "funktionell Störungen/somotoformen Störungen" gesprochen werden. Dies entspricht der vorherigen Formulierung von Seite 4.
S. 26: der Punkt "Inhalte der Aufklärung" sollte gegliedert werden in "Allgemeine Aspekte" und "Nebenwirkungen". Die Risiken der Abhängigkeitsentswicklung sollten bei den Nebenwirkungen an erste Stelle stehen.
S. 30: Hier fehlt eine Substantiv im ersten Satz, zweiter Absatz (opioidhaltigen Substanz?).
S. 30, vorletze Zeile: Nach "angenommen" folgt kein Komma, sondern ein Punkt.

Den Nutzungsvertrag werden wir nach Ihrer Rückmeldung unterschrieben zurücksenden.

Bei Rückfragen stehe ich gerne zur Verfügung.

Mit besten Grüßen,
Gabriel Gerlinger

Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin

Sehr geehrte Frau Professor Spies,

im Namen der Steuergruppe danken wir Ihnen für Ihre ausführliche Stellungnahme in Namen der DGAI. Bitte haben Sie dafür Verständnis, dass wir Ihre Anregungen nicht mehr für eine mögliche Modifikation von Empfehlungen und Kommentaren berücksichtigen können, da die öffentliche Kommentierungsphase am 31.8.2014 abgelaufen ist und die Leitlinie am 15.09.2014 bei der AWMF eingereicht wurde. Gerne nehmen wir zu Ihren Anmerkungen Stellung.

PD Dr. Winfried Häuser Prof. Dr. Frank Petzke

Lieber Herr Sorgatz,

hinsichtlich der Methodik ist LONTS sehr gut aufgearbeitet und evidenzbasiert. Die Fragestellungen und Praxisempfehlungen sind im Vergleich zur Erstversion deutlich verbessert und werden den in der Vergangenheit geäußerten Kritiken gerecht. Vor allem werden die Fragen zu Exitkriterien, Titrationsphasendefinitionen, „Patientenvertrag“, Assessmentdefinitionen und Vergleichsdaten der Opioide (untereinander, im Vergleich zu Nichtopioden und non-pharmakologischen Therapieoptionen) sind fundiert und praxisrelevant beantwortet.

Noch folgende Kommentare:

1.) Drei Therapiepraxisfragen sind etwas unscharf formuliert und sollten etwas klarer herausgearbeitet werden:

- Reassessmentkriterien im Therapieverlauf im in LONTS empfohlenen Quartalsturnus (insbesondere mit/ohne erneute Koevaluation durch eine psychologische Disziplin)

Antwort: Im Kommentar wurde zu der regelmäßigen Koevaluation durch eine „psychologische“ Disziplin bewusst nicht Stellung genommen, da die Allgemeinmediziner und Internisten und auch niedergelassene Schmerztherapeuten in psychosomatischer Grundversorgung ausgebildet sind. Diese Fachgruppen sahen keine zwingende Notwendigkeit einer regelmäßigen Koevaluation durch eine „psychologische“ Disziplin.

- Integration der Langzeitopioidtherapie in eine multimodale Therapie (bei Einzelsyndromen zwar genannt, aber als allg. Empfehlung nicht klar genug herausgearbeitet)

Antwort: Eine Schlüsselempfehlung der Leitlinie lautet: 3. Klinischer Konsensuspunkt - 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 Verfahren (inkl. Patientenedukation) und/oder Lebensstilmodifikation sollen eine medikamentöse Schmerztherapie ergänzen. **Starker Konsens**
Eine generelle Empfehlung zur multimodalen Therapie im engeren Sinne eines zeitlich definierten und interdsiziplinären Therapieprogramms wurde an dieser Stelle bewusst nicht gegeben, da dies einerseits nicht immer für alle Patienten und alle Indikationen sinnvoll und gerechtfertigt ist und nur begrenzt zur Verfügung steht.

- Stellenwert einer interdisziplinären Schmerzkonferenz (zumindest als Expertenempfehlung, da es keine Daten dazu gibt)

Antwort: In der Tat gibt es keine Stellungnahme zum Stellenwert einer interdisziplinären Schmerzkonferenz, da es zur Notwendigkeit und Wert einer interdisziplinären Schmerzkonferenz (z. B. Schmerztherapeuten im Rahmen der Qualitätssicherungsvereinbarung vs. niedergelassene Orthopäden und Allgemeinmediziner) in der Steuer- und Konsensusgruppe unterschiedliche Meinungen gab.

2.) Bezüglich der Applikation von Opioiden ist nicht empfohlen, die Patientenpräferenz in den Vordergrund zu stellen, sondern regelhaft die orale Gabe retardierter Opioide und bei bestehender medizinischer Indikation die transdermale Applikation.

Antwort: Die Empfehlung wurde auf Grund der Rückmeldungen der öffentlichen Kommentierungsphase umformuliert.
Evidenzbasierte Empfehlung - Differentialindikation der Applikationsform von opioidhaltigen Analgetika: Eine Empfehlung hinsichtlich der Bevorzugung des oralen bzw. transdermalen Applikationsweges opioidhaltiger Analgetika kann nicht gegeben werden.

Es sollte klar formuliert sein, dass bei Neueinstellung und Dosisanpassung von Opioiden das Autofahren „verboten“ ist.

Antwort: Ärzte können auch aus juristischer Sicht kein Verbot (autozufahren) aussprechen. Die Empfehlung lautet: 10. Klinischer Konsensuspunkt - Titration und Fahrsicherheit: Patienten sollen darauf hingewiesen werden, dass sie während der Dosisfindungsphase und bei Dosisänderungen nicht Autofahren sollen. **Starker Konsens**

3.) Bezüglich der Aussage „Die Diagnostik auf psychische Störungen kann auch von Hausärzten mit Kompetenz in Psychosomatischer Grundversorgung durchgeführt werden" ist anzumerken, dass bei Vorliegen psychischer Störungen die im darüber liegenden Abschnitt aufgeführten psychologisch/psychotherapeutischen Fachdisziplinen tätig werden sollen.

Antwort: Eine Empfehlung der Leitlinie lautet: 6. Klinischer Konsensuspunkt - Fachpsychotherapeutische Konsiliaruntersuchung: Bei Hinweisen auf eine psychische Störung sollte eine Vorstellung bei einem Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie oder Psychosomatische Medizin und Psychotherapie oder einem ärztlichen bzw. psychologischen Psychotherapeuten erfolgen. Starker Konsens

4.) Beim Vergleich Opiat / Placebo zur Effektivität fällt auf, dass stets die 50%ige Schmerzreduktion als Ziel verglichen wurde (Metaanalysen). Das erscheint für die multimodale Schmerztherapie von chronischen Schmerzpatienten etwas viel; bedeutet es doch, dass VAS 8 initial auf VAS 4 reduziert werden muss durch eine alleinige Opiattherapie. Heraus kommt fast erwartungsgemäß, dass Effektivität Opioid = Placebo ist, obwohl die numerische Änderung der VAS signifikant unterschiedlich ist. Für manche chronischen Schmerzzustände sind funktionelle Tests bzw. die Selbsteinschätzung der Patienten besser. Es wäre wünschenswert gewesen, in den Metaanalysen auch die Auswertung einer 30% Schmerzreduktion untersucht zu haben. Das würde sich auch mit der zitierten Leitlinie (http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304395910002952) zu Endpunkten in Schmerzstudien decken.

Antwort: Wir bitten um Verständnis, dass sich die Metaanalyse auf 7 Endpunkte beschränkt hat. Wie von Ihnen dargestellt wurden die Endpunkte in Anlehnung an Empfehlungen der ACTINPAIN Writing Group of the IASP Special Interest Group on Systematic Reviews in Pain Relief; Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Systematic Review Group Editors. "Evidence" in chronic pain-establishing best practice in the reporting of systematic reviews gewählt. ACTINPAIN beschreibt als typischen Endpunkt der Metaanalyse die 50% und diskutiert die 30% Schmerzreduktion als eine optionale Analyse. Nur ein Teil der Studien berichtete überhaupt diese Endpunkte, und 30% Schmerz wurde seltener als 50% berichtet. Weiterhin haben wir die durchschnittliche

Reduktion der Schmerzintensität als Ergebnismaß gewählt, die in allen Studien berichtet wurden. In die Beurteilung floss also in erster Linie die Differenz der entsprechenden Mittelwerte und an zweiter Stelle die Analyyse nach Respondern.

5.) Die Safety Analyse zu den Nebenwirkungen ist nicht einfach: Einerseits sind Obstipation und Müdigkeit klare UAWs der Opiate, die häufiger beobachtet wurden, aber wie oft mit und wie oft ohne Laxans Protektion - ist deswegen eine Therapie tatsächlich weniger sicher?

Antwort: In der Tat geht aus den Publikationen der RCTs nicht hervor, ob Laxantien oder Antiemetika erlaubt waren und ob die Einnahme dieser Komedikation bei der Angabe der „side effects“ berücksichtigt wurde.

Bei den NSAR bzw. Alternativen (z.b. Katadolon) gibt es Nebenwirkungen, die erst verzögert und vom Patienten unbemerkt auftreten, diese sind dann eher unterrepräsentiert in Studien mit einer Dauer von bis 12 Wochen (Leberwerte, Reduktion der Nierenfunktion, Blutdruckanstieg, konsekutiv nicht letale bzw. auch inapparente AMI bei KHK - z.B. wegen Inhibierung einer ASS Wirkung). Hinzu kommt, dass RCTs für die Analyse der Häufigkeit von Nebenwirkungen nicht gut geeignet sind, da die Fallzahl von Patienten nicht ausreicht, RCTs sind aber dann besonders gut, um die Kausalität einer UAW zu klären. Für die Beobachtung von Häufigkeiten von Nebenwirkungen müsste man eher longitudinale Kohortenstudien anschauen und vergleichen.

Antwort: In den überarbeiteten Kommentaren wurden Daten aus Kohortenstudien zu den Risiken einer längefristigen Anwendung von NSAR und Flupirtin ergänzt.

Die Leitlinie geht aber auf die Probleme der eigentlich schwachen Evidenzlage insofern gut ein, als dass die Empfehlungen präzise und vorsichtig formuliert sind und die individuelle Risikoabschätzung betont wurde.

Prof. Dr. C. Spies

Öffentliche Kommentierung

Dr. Hager Nakli

Sehr geehrte Damen und Herren,

in den letzten Jahren wurden in vielen Fällen opioidhaltige Medikamente unkritisch verwendet und Patienten bekommen jahrelang ein Medikament, das nicht wirkt mit potentiellen erheblichen Nebenwirkungen. Ein Teil der Patienten profitiert jedoch sehr von einer Langzeittherapie mit Opioiden, ohne dass es zu einer Toleranz oder einer Hyperalgesie kommt. Tatsache ist, dass kaum wirksame und gleichzeitig nebenwirkungsarme Schmerzsubstanzen existieren.

Meine Vorschläge :

-opioidhaltige Medikamente sollten bei chronischen Schmerzen nur im Rahmen einer multimodalen Schmerztherapie verabreicht werden

-ein Ausschleichversuch sollte nach 3- 6 Monaten versucht werden. Sollte sich herausstellen, dass nach ein paar Versuchen ein Patient eindeutig von dem Medikament profitiert, könnte die Therapie weiter geführt werden.

-die Leitlinie sollte so formuliert werden, dass nicht jeder Verwendung von opioidhaltige Medikamente kriminalisiert wird.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. Hager Nakli
Oberarzt Schmerztherapie

Klinik für Anästhesie, Intensivmedizin und Schmerztherapie
Alfried Krupp Krankenhaus Rüttenscheid
Alfried-Krupp Straße 21
45131 Essen
Tel: +49(0)201-434 2506
Mail: Hager.Nakli@krupp-krankenhaus.de

Antwort des Sprechers der Steuergruppe: Die Vorschläge 1 und 3 sind durch Empfehlungen der Leitlinie berücksichtigt. Eine Empfehlung zu einer Therapiepause nach 6 Monaten bei Therapierespondern wurde ergänzt.

Dr. Wilfried Schupp

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen, sehr geehrte Damen und Herren,
im Abschnitt II empfehle, als weitere häufigere (leider oft nicht oder zu spät diagnostizierte) Ursache neuropathischer Schmerzen auch zentrale/zerebrale Läsionen, vor allem thalamusnah bzw. in den aufsteigenden spinothalamischen Bahnen im Hirnstamm, mit aufzunehmen. Hier gelten gleiche Empfehlungen wie für andere neuropathische Schmerzen, bzw. Schmerzen bei Rückenmarksläsionen. Außerdem sollten noch Aussagen zur Indikation von Opiaten bei akutem und chronischem CRPS gemacht werden.
Beste kollegiale Grüße
Dr. Wilfried Schupp
CA Abt. Neurologie/Neuropsychologie
m&i Fachklinik Herzogenaurach
In der Reuth 1
91074 Herzogenaurach

Antwort des Sprechers der Steuergruppe: Eine Empfehlung (klinischer Konsensuspunkt) zur Möglichkeit eines individuellen Therapieversuches mit opioidhaltigen Analgetika bei zentralen neuropathischen Schmerzen und CRPS Typ I und II wurde ergänzt.

Dr. Wilhelm Grohmann

Sehr geehrter Herr Prof. Petzke,

grundsätzlich begrüße ich die Vorschläge zur LONTS Leitlinie.

Es sollte in bestimmten Fällen wie z.B. chron. Schmerz des Bewegungsapparates (besser Bewegungsorgan), mit immobilisierender Schmerzsymptomatik weiterhin möglich sein Opioide (bei nachgewiesenem Opioidsensiblem Schmerz) verabreichen zu dürfen. Keinesfalls dar es dazu kommen, daß mit Hinweis auf LONTS die Verordnung und Gabe von schmerzlindernden Opioiden dann von anderen- Außenstehneden, wie Juristen , Verbandinteressenten etc. Rechtsstreitigkeiten initiiert werden.

Wichtig muß das regelmäßige Überprüfen der Wirksamkeit und der Dosis erfolgen.
Hier ist der Bezug auf die Washington Rule 2867 wichtig, in der vorgeschrieben wird, daß kein NICHTschmerztherapeut die Höchstdosis von 100 mg Morphinäquvalente pro Tag beim NICHTTumorschmerz überschreiten darf.

Damit dürfte es nicht mehr zu den drastischen Fehlverordnungen kommen, wie wir leider in der Vergangenheit immer wieder erleben mußten.
Ich selbst habe die Erfahrung gemacht, daß i.d.R. 2 x10-15 mg Oxycodon völlig ausreichend sind und nur ein geringer Anteil an Pat. diese Dosis länger als 6 Mon. Benötigt. Höhere Dosen halte ich beim NICHtumorschmerz für fehlindiziert. Auch Prof. Schlitenwolf seht es ähnlich.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. Wilhelm Grohmann
OA Orthopädie
Schmerzabt. Fachklinik
29.7.2014

Antwort des Sprechers der Steuergruppe: Die Leitlinie enthält eine Empfehlung zu Höchstdosen von Morphinäquivalent, welche in der Regel nicht überschritten werden sollte. Die Leitlinie enthält Empfehlungen zur Opioidtherapie bei Schmerzen des Bewegungsappararates (Arthrose, Rückenschmerz, Kontrakturen, Dekubitus)

Holger Petri

Sehr geehrte Damen und Herren,

vor dem Hintergrund, dass ich erst vor kurzem zwei Beiträge zu Interaktionen auf Ebene der Metabolisierung insbesondere über Cytochrome betreffend nieder- und hochpotenter Opioide verfasst habe,
wäre mein Vorschlag, unter III A Punkt 2 bei der Wahl der Pharmakotherapie auch auf möglichen Interaktionen mit Komedikamenten/Naturstoffen hinzuweisen.

Wenn es Sie interessiert, schicke ich Ihnen gerne auch die beiden Beiträge zu.

Mit freundlichen Grüßen / Best regards

Holger Petri
Fachapotheker für Arzneimittelinformation
Fachapotheker für Klinische Pharmazie

Antwort des Sprechers der Steuergruppe: In einem Kommentar zur Differentialindikation von Opioiden wurde auf die von Ihnen genannten potentiellen Arzneimittelinteraktionen hingewiesen und die beiden Literaturstellen in das Literaturverzeichnis aufgenommen.

Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA)

Sehr geehrte Kollegen,

anbei finden Sie die Kommentare des Bundesverbandes Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA) e.V. zu der von Ihnen zur Kommentierung versendeten S3-Leitlinie LONTS. Wir haben alle Kommentare in beiden Dokumenten in das PDF eingearbeitet.

Für Rückfragen zu unseren Anmerkungen stehen wir Ihnen selbstverständlich sehr gerne - auch telefonisch (unter Tel. 0170-9041710) - zur Verfügung.

Freundlich grüßt
Pamela Kantelhardt

Pamela Kantelhardt

Schatzmeisterin
Ausschuss Arzneimitteltherapiesicherheit

Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker ADKA e.V.
Geschäftsstelle Berlin
Alt Moabit 96
10559 Berlin

Präsident Markus Müller
Geschäftsführer Klaus Tönne

Antwort des Sprechers der Steuergruppe: Die Kommentare des Bundesverbandes Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA) e.V und die Antworten des Sprechers der Steuergruppe finden sich unter

http://www.dgss.org/fileadmin/pdf/LONTS_Kommentar_Krankenhausapotheker_Methodenreport.pdf
http://www.dgss.org/fileadmin/pdf/LONTS_Kommentar_Krankenhausapotheker_Leitlinienempfehlungen.pdf

Antwort des Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker ADKA e.V.

Lieber Herr Prof. Dr. Häuser,

besten Dank für Ihre schnelle Rückmeldung!

Zu einem Ihrer Kommentar erlaube ich mir, noch etwas auszuführen:

Seite 31: Klinische Konsequenzen beim Wechsel zwischen wirkstoffgleichen Handelspräparate mit vergleichbare Galenik/in vergleichbarer Darreichungsform sind nicht immer absehbar.
wh: Ich verstehe diesen Kommentar nicht.

Hier ist aus unserer Sicht eine Ergänzung notwendig. Leider ist die Galenik verschiedener Handelspräparate mit gleichem Wirkstoff/gleicher Stärke nicht immer äquivalent. D.h. beim unqualifizierten Austausch (Aut-Idem) kann beim Patienten eine Veränderung in der Wirkung (Wirkeintritt, -dauer und -ausmaß) auftreten. Dies wiederum kann die Compliance gefährden. Daher sollte hier ein Hinweis auf einen nicht empfohlenen Austausch eingefügt sein.

Beste Grüße
Pamela Kantelhardt

Antwort des Sprechers der Steuergruppe:
Liebe Frau Kandelhardt,

die von Ihnen gewünschte Ergänzung ist mE in folgender Empfehlung / Kommentar enthalten

19. Konsensbasierte Empfehlung: 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
Kommentar: Ob sich die verfügbaren galenischen Zubereitungen von opioidhaltigen Analgetika in ihren pharmakokinetischen und – dynamischen Eigenschaften unterscheiden, bedarf weiterer Studien (821).
Aus Sicht der Patientenvertreterinnen der Leitliniengruppen soll bei stabiler Einstellung ein Umsetzen auf ein Austauschpräparat nur in Rücksprache zwischen dem behandelnden Arzt und dem Apotheker und nach Aufklärung des Patienten erfolgen. Nur, wenn der behandelnde Arzt einem Austausch ausdrücklich zustimmt, darf dieser vorgenommen werden.

Mit freundlichen Grüßen

Winfried Häuser

Priv.-Doz. Dr. med. habil. Kai-Uwe Kern

Liebe Kolleginnen und Kollegen,
sehr geehrte Damen und Herren,

Anbei übersende ich im beigefügten Dokument einige Kommentare, die mir wichtig erschienen und vielleicht die Leitlinie konstruktiv ergänzen.

Freundliche Grüße,

Uwe Kern

Priv.-Doz. Dr. med. habil. Kai-Uwe Kern

Institut für Schmerzmedizin / Schmerzpraxis Wiesbaden

Sonnenberger Straße 68
65193 Wiesbaden
Tel. 0611-20592636
Fax 0611-20592637
email: dr.kern@schmerzpraxis-wiesbaden.de

Antwort des Sprechers der Steuergruppe: Die Kommentare des Bundesverbandes Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA) e.V und die Antworten des Sprechers der Steuergruppe finden sich unter: http://www.dgss.org/fileadmin/pdf/LONTS_Kommentar_Kern.pdf

Prof. Dr. med. Magdolna Hornyak

Von: Magdolna Hornyak [mailto:praxis-hornyak@gmx.de]
Gesendet: Sonntag, 31. August 2014 23:22
An: LONTS@dgss.org
Cc: ctrenkwalder@gmx.de
Betreff: Fw: Leitlinie LONTS Version zur öffentlichen Konsultation

Sehr geehrte Damen und Herren,

auf Seite 14 der veröffentlichen wiss. Version wir die aktuell publizierten Studie zum RLS zitiert.

Ich bin Mitglied in der LL-Kommission zur Erkrankung RLS und PLMD der DGN und war als teilnehmendes Zentrum (PI) an der zitierten Studie (Trenkwalder et al. Lancet Neurology 2014) beteiligt.
Zudem arbeitete und arbeite ich schwerpunktmäßig neben RLS auch mit Patienten mit chronischen Schmerzen.

Ich habe folgende Anmerkungen zum Punkt 8.:

1. Leitsymptom beim RLS ist das Unruhegefühl in den Beinen, das sehr häufig, aber nicht immer von Parästhesien begleitet ist (s. Diagnosekriterien,: Walters et al., 1995, Allen et al. 2003).

Viele RLS Patienten geben die Parästhesien als schmerzhaft an, der Schmerz ist beim RLS jedoch nicht das führende Symptom. In einer eigenen Auswertung von zwei großen doppelblinden Studien gaben 75% der RLS Pat. einen score für schmerzhafte Missempfindungen auf dem VAS > 30% an (s. Hornyak et al., Sleep Med. 2011).

2. In der Studie von Trenkwalder et al. wurde die Kombination Oxycodon / Naloxon (OXN) untersucht.

3. Einschlusskriterium in dieser Studie war neben der Therapieresistenz (".. auf eine Vortherapie mit Dopaminagonisten nicht angesprochen haben...") auch die partielle Response bzw. Unverträglichkeit / Kontraindikation gegen Dopaminagonisten.

4. Primäres Zielparameter der Studie war das Internationale RLS-Schweregradskala (IRLS). Dies hat einen starken Effekt des untersuchten Präparates gezeigt mit einer Reduktion des IRLS um 6 Punkte. Dies ist als ein sehr starker Effekt zu bezeichnen (s. auch eine aktuelle Metaanalyse der bislang untersuchten Substanzen bei RLS bei: Hornyak et al., SMR 2013). Die Änderung der Schmerzskala wurde als *sekundäres* Parameter untersucht. Die Studie bestätigte die bisherige klinische Erfahrung, dass Opioide / das Präparat OXN beim RLS sehr gut wirksam sind und dass sie bei schwerkranken RLS-Patienten eine wirksame Option darstellen. Das untersuchte Präparat ist für die Indikation RLS in Deutschland seit Mai 2014 zugelassen.

OXN (und vermutlich alle Opioide) wirken bei RLS wahrscheinlich indirekt auf die Schmerz- bzw. sensible Symptomatik, möglicherweise beeinflußen sie die Modulation der sensiblen Symptome auf spinalen und zerebralen Ebene (s. hierzu v. Spiczak et al., Brain 2005; Case report zu intretahekalen Opioiden bei RLS: Hornyak et al., Neurology 2012).
Die wirksame Dosis in der Behandlung des RLS ist im Vgl. zu Patienten mit chron. Schmerzen als niedrig anzusehen.

Diese E-mail schicke zur Zwecke der Transparenz und zur Information CC an die Leiterin / LKP der zitierten Studie Fr. Prof. Trenkwalder .

Für Rückfragen stehe ich gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen,

Prof. Dr. med. Magdolna Hornyak
Ärztin für Neurologie und Psychiatrie, FÄ für Psychiatrie und Psychotherapie
Fachkunde Schlafmedizin, Suchtmedizin, Spezielle Schmerztherapie
.....
Praxis für Neurologie und Psychiatrie, Psychotherapie, Spezielle Schmerztherapie
Kleiner Platz 6, 85435 Erding -- Tel.: 08122 / 95 48 920; Fax: 08122 / 95 48 922

E-Mail: kontakt@praxis-hornyak.de
Homepage: www.praxis-hornyak.de

Sehr geehrte Frau Professor Hornyak,

vielen Dank für Ihre Erläuterungen der Studie zu Oxycodon/Naloxon beim RLS.

Der Kommentar wurde wie folgt modifiziert: In einer 12-wöchigen Studie mit 306 Patienten mit Restless legs Syndrom, welche auf einer Vortherapie mit Dopaminagonisten nicht angesprochen hatten bzw. eine partielle Response bzw. Unverträglichkeit / Kontraindikation gegen Dopaminagonisten aufwiesen, war Oxycodon/Naloxon Placebo in der Schmerzreduktion (ein sekundäres Therapieziel) überlegen (80).

Mit freundlichen Grüßen

PD Dr.med. Winfried Häuser

Dr. Regina Wolf

Sehr geehrte Frau Kollegin Wolf,

danke für Ihren Kommentar. Die Antwort der Steuergruppe finden Sie in Ihrem Text

Mit freundlichen Grüßen

PD Dr. med. Winfried Häuser

Sehr geehrte Damen und Herren,

Bei der Durchsicht der neuen LONTS-Leitlinie fallen mir zwei Dinge auf, die noch stärker bzw. überhaupt diskutiert werden sollten:

Zum eine kann noch stärker abgewogen werden das Nebenwirkungsprofil von Opioiden gegen über den verschiedenen Nicht-Opioid-Analgetika. Besonders die in Deutschland am meisten verwendeten Medikamente der NSAID haben ein extrem hohes Risiko bei Langzeiteinnahme, welches häufig vernachlässigt wird. Gerade ältere Patienten erscheinen mir hier besonders gefährdet. Und hier ist oft nicht die Alternative "Nichtmedikamentöse Therapie" (die auch zu wenig verordnet wird) oder Opioide, sondern (Eigen)Medikation mit unkontrollierten NSAID-Dosierungen versus kontrollierter Opioid-Therapie, welche zu wenig Organschädigungen führt.

Antwort: Wir haben wir im Kommentar zu **4. Evidenzbasierte Feststellung - Vergleichende Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit (schwerwiegende Nebenwirkungen) von opioidhaltigen Analgetika mit nicht-opioidhaltigen Analgetika bei Therapiedauer von 4-12 Wochen** Ihren Hinweis und einen Hinweis AKDÄ zu Risiken einer Langzeittherapie mit NSAR wie folgt aufgenommen: Die längerfristige Gabe von nicht-steroidalen Antirheumatika bei Arthroseschmerzen ist angesichts der aktuellen Diskussionen ihrer kardiovaskulären und gastrointestinalen Sicherheit bei dieser Patientengruppe problematisch (AKDÄ)

Zum anderen wird mehrfach bei nicht RCT-gesicherten Therapieempfehlungen (z.B. bei Punkt 3.d Polyneuropathie anderer Genese) auf die Möglichkeit eines individuellen Therapieversuches hingewiesen. Inhaltlich ist dies sehr zu begrüßen. Nur sehe ich hier die Gefahr, dass Kostenträger diese Therapieversuche nicht mehr bezahlen werden, bzw. nur nach MDK-Gutachten mit komplizierter Antragstellung bezahlen werden. Dies erschwert die allgemeine Patientenversorgung erheblich. (Beispielhaft kann man dies bei der Verordnung von THC bei neuropathischen Schmerzen erleben. Dieses Medikament wird in den Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Neurologie bei Versagen der anderen Therapieoptionen empfohlen und dennoch fast regelhaft nicht erstattet, oder regressiert oder nach MDK -Gutachten die Erstattung abgelehnt). Vielleicht findet sich hier eine sprachlich andere Bezeichnung anstatt "individuellem Therapieversuch".

Antwort: Dem Begriff „individueller Therapieversuch“ hat die Steuer- und Konsensusgruppe zugestimmt. Ein passender Begriff ist beiden Gruppen nicht bekannt. Sie haben auch keinen anderen Begriff vorgeschlagen. Ein individueller Therapieversuch meint eine Behandlung mit Methoden, bei denen die therapeutische Wirkung ist nicht ausreichend nachgewiesen ist. Dies gilt für die Behandlung neuropathischer Schmerzen mit Cannabinoiden als auch die Behandlung mit opioidhaltigen Analgetika bei den in der Leitlinie genannten Schmerzsyndromen. Allerdings unterscheidet sich die Zulassung der genannten Substanzgruppen in Deutschland. Sativex ® ist in – im Gegensatz zu opioidhaltigen Medikamenten – nicht zur Therapie von Schmerzen zugelassen.

Insgesamt scheint diese neue Leitlinie mit den beigefügten Praxiswerkzeugen jedoch eine sehr hilfreiche Handreichung für die Praxis zu werden.

Antwort: Danke für die positive Rückmeldung.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. Regina Wolf, DEAA
Leiterin Zentrum für Schmerztherapie Karlsruhe

Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin
Städtisches Klinikum Karlsruhe gGmbH
tel +49 721 974 1642 Sekr. -1639 Fax
80 0205 Funk
mailto: regina.wolf@klinikum-karlsruhe.com
http://www.klinikum-karlsruhe.de

Ralf Baron (Kiel), Andreas Binder (Kiel), Stefan Junger (Stuttgart), Christoph Maier (Bochum), Mike Papenhoff (Duisburg), Esther Pogatzki-Zahn (Münster), Sabine Schulzeck (Kiel), Andreas Schwarzer (Bochum)

Antwort: Im Namen der Steuergruppe danke ich für die Kommentare der Kolleginnen und Kollegen. Die Antworten auf die einzelnen Kritikpunkte sind im nachfolgenden Text aufgeführt. Einige Teilnehmer der öffentlichen Kommentierungsrunde haben unaufgefordert Ihre Interessenkonflikte erklärt. Es wäre wünschenswert, wenn die Autoren dieses Kommentars auch ihre Interessenkonflikte angegeben hätten. Ein Autor des Kommentares (Christoph Maier) ist Mitglied der Steuergruppe. Er hat im Rahmen der entsprechenden Delphirunde der Steuergruppe als auch der Konsensuskonferenz der Steuergruppe die Kritikpunkte des Kommentares nicht vorgebracht.

PD Dr. med. Winfried Häuser

Konsultationsfassung (wissenschaftliche Version) der S3-Leitlinie „Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen“

Kommentar

Ralf Baron (Kiel), Andreas Binder (Kiel), Stefan Junger (Stuttgart), Christoph Maier (Bochum), Mike Papenhoff (Duisburg), Esther Pogatzki-Zahn (Münster), Sabine Schulzeck (Kiel), Andreas Schwarzer (Bochum)

Zum Thema der Vergleichbarkeit der opioidhaltigen Analgetika werden folgende Aussagen gemacht:

Aussage
III. B. Durchführung einer Therapie mit opioidhaltigen Substanzen

14. Evidenzbasierte Feststellung - Vergleichende Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit (schwerwiegende Nebenwirkungen) einzelner opioidhaltiger Analgetika: Die einzelnen opioidhaltigen Analgetika unterscheiden sich bei vergleichbaren Titrations- und Dosierungsschemata statistisch nicht signifikant in ihrer Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit.

Kommentar zur Bewertung „Wirksamkeit“

Es gibt in der Tat keinen Hinweis auf eine unterschiedliche analgetische Wirkstärke der opioidhaltigen Analgetika bei adäquater Dosierung.

Die Aussage „unterscheiden sich statistisch nicht signifikant in ihrer Wirksamkeit“ bezieht sich allerdings ausschließlich auf Mittelwerte und Häufigkeiten. Hieraus folgt weder, dass die Anzahl von Respondern gleich sein muss, noch dass hieraus auf eine individuelle Gleichartigkeit der Wirkung zu schließen wäre.

Antwort: Für diese Aussage wurden auch die Patienten mit einer 50% Schmerzreduktion („Responder“) berücksichtigt.

Deshalb wird es in anderen Leitlinien, wie der NVL Diabetische Neuropathie, trotz gleichartiger Aussage zur Vergleichbarkeit als Regel u.a. formuliert:

- Die Wahl des Medikamentes richtet sich nach der Wirksamkeit und den Risiken der Substanzen
- Bei gleicher analgetischer Wirksamkeit sollten Medikamente bevorzugt werden, deren die Organtoxizität insbesondere auch das Risiko kardiovaskulärer und renaler Nebenwirkungen am niedrigsten ist.
- Die Wirksamkeit ist individuell zu erproben (NVL Kreuzschmerz Kap. 7.2.2.1)

Antwort: Die Inhalte der genannten Empfehlungen der NVL Diabetische Neuropathie findet sich auch in einer Schlüsselempfehlung des LONTS - Update. „ **Klinischer Konsenspunkt- 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 nicht-medikamentösen Therapiealternativen erfolgen. Starker Konsens“**

Kommentar zur „Verträglichkeit und Sicherheit“

1. Zu grobe Ergebnismaße

Die Aussage „…unterscheiden sich nicht signifikant in ihrer Verträglichkeit und Sicherheit…“ ist zu global formuliert, da die gewählten Ergebnismaße für den differentialtherapeutischen Vergleich verschiedener Therapiealternativen sehr grob sind:
Für Verträglichkeit wurde gewählt:

- Anzahl der Patienten, welche die Studie wegen Nebenwirkungen abbrachen

Für Sicherheit wurde gewählt:

- Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden Nebenwirkungen
- Anzahl der verstorbenen Patienten

Wichtige Zielparameter, die für Akzeptanz durch den Patienten und somit für seine Adherence und Compliance und damit für den Therapieerfolg große Bedeutung haben, wurden für die Differenzierung nicht ausreichend berücksichtigt. Zu nennen sind hier in erster

Linie opioidtypische Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Schwindel, Juckreiz Obstipation, Übelkeit oder Erbrechen, aber auch der Bereich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit ihren verschiedenen Einzeldimensionen. Als Resultat dieser zu groben Bewertung werden alle Opioide als in ihrer Verträglichkeit und Sicherheit vergleichbar dargestellt, eine Tatsache, die in dieser Pauschalität nicht zutrifft.
Diese Einschätzung kann zu einer für viele unserer Patienten unzumutbaren Fehlsteuerung führen, wenn die zugrunde liegende Empfehlung nicht zwischen verschiedenen Therapieformen hinsichtlich patientenrelevanter Ergebnisparameter differenziert.
Es kann nicht im Sinne unserer Patienten sein, für die Auswahl bei einer Langzeittherapie in Bezug auf Nebenwirkungen nur solche als relevant zu bewerten, die zum Therapieabbruch führen oder als schwerwiegend einzustufen sind, also zur Hospitalisierung führen. Hier spiegeln die ausschließlich gewählten Kriterien nur teilweise die Herausforderungen des Behandlungsalltags vor allen in primärversorgenden Praxen wider. Eine breitere Darstellung der Nebenwirkung (und anderer Therapieziele wie die Lebensqualität) in der Leitlinie wäre für die Ärzte eine wichtige Information, da die NW-Rate und erhöhte Compliance bei der Einleitung und Unterhaltung der Therapie wichtig sind für die Abschätzung der Prognose einer Therapie.

Antwort: Die Abbruchrate wegen Nebenwirkungen ist der praxisrelevanteste Parameter der Verträglichkeit. Die Abbruchrate wegen Nebenwirkungen war unter Tapentadol geringer als unter Oxycodon. Dieser Befund wurde in den Leitlinienkommentar aufgenommen . Wie die Nebenwirkungen Müdigkeit, Schwindel, Juckreiz und Übelkeit in den Tapentadol- Studien erfasst wurde, ob eine antiemetische oder Laxentientherapie erlaubt war und ob eine Komedikation bei der Angabe der Häufigkeit der Nebenwirkungen berichtet wurde, wurde in den Publikationen der Studien nicht berichtet. Wir haben eine Anfrage bei der Firma Grünenthal zu diesem Thema gestellt. Eine „breitere Darstellung der Nebenwirkungen“ sollte auf methodisch verlässlichen Daten beruhen.

2. Unterschiede zwischen verschiedenen Opioiden nicht genau genug herausgearbeitet.

Die Verfasser des Leitlinien-Methodenreports formulieren explizit die Zielsetzung, Unterschiede zwischen den opioidhaltigen Analgetika darzustellen. Tatsächlich aber wurde in einer Metaanalyse, die der Leitlinienbewertung wesentlich zugrunde liegt (Zitat Nr. 41, Lauche R. Radbruch L, Welsch P, Häuser W., Opioide bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen – gibt es Unterschiede?) für ein bestimmtes Opioid (Tapentadol) im direkten Vergleich zu Oxycodon bestätigt, dass Tapentadol in seiner Wirksamkeit und

Verträglichkeit Oxycodon überlegen ist (S. 17), eine Tatsache, die die Lebensqualität unserer Patienten verbessert. Es wird dem Leser allerdings nicht klar, warum diese beschriebene Evidenz in der Leitlinie herabgestuft wird. Die methodische Qualität der Phase III-Studien mit Tapentadol erfüllen die Kriterien der höchsten Evidenzklasse laut EBM. Die Bewertungen in der Metaanalyse (Lauche et al.) zur Aussagekraft der durchgeführten Metaanalysen in Bezug auf die Vollständigkeit der Veröffentlichungen können dies nicht ausreichend begründen, warum eine Herabstufung der Evidenz für die Frage der Verträglichkeit (Behandlungsabbruch wg. AE, Tapentadol versus Oxycodon) erfolgt.

Antwort: Die Bewertung der methodischen Qualität aller Studien sowie der Grad des Vertrauens in die Ergebnisse der Metaanalysen ist in den Begleitmaterialien der systematischen Übersichtsarbeiten mit Metaanalysen nachzulesen. Eine Abstufung des Evidenzgrades der Tapentadolstudien erfolgte nicht.

Insofern ist eine Erwähnung der Differenzierung von Tapentadol gegenüber (anderen) opioidhaltigen Analgetika insbesondere im Hinblick auf die gastrointestinale Verträglichkeit gerechtfertigt. Inwieweit eine solche Änderung auch für andere Opioide zutrifft, müsste noch einmal gesondert geprüft werden.

Es ist daher im Patienteninteresse sinnvoll, die Leitlinie im Abschnitt B14 mit einem Zusatz zu versehen, der lauten könnte:

Die für die Metaanalysen herangezogenen Ergebnismaße entsprechen Mindeststandards der Evidence Based Medicine, sind aber für differentialtherapeutische Überlegungen bei chronischen Schmerzpatienten im konkreten Einzelfall nicht ausreichend. Hier sollten zur individuellen Therapieentscheidung weitere Daten zu Wirksamkeit, Nebenwirkungen und Lebensqualität aus kontrollierten Studien herangezogen werden.

Antworten: Die Inhalte des geforderten Zusatzes sind im der folgenden Empfehlung enthalten:
a.Klinischer Konsenspunkt- 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 nicht-medikamentösen Therapiealternativen erfolgen.

b. Dass das Nebenwirkungsprofil bei der Differentialindikation der Opioide auch berücksichtigt werden sollte, wurde in die Empfehlung neu aufgenommen.

c. Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein Parameter der Wirksamkeit. Eine wichtige Dimension der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist die subjektive körperliche Funktionsfähigkeit bzw. das Beeinträchtigungserleben. In diesem Endpunkt fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Tapentadol und Oxycodon.

Tapentadol hat bei vergleichbaren Titrations- und Dosierungsschemata Vorteile gegenüber anderen opioidhaltigen Analgetika in Bezug auf gastrointestinale Nebenwirkungen gezeigt.

Antwort: Diese Aussage ist nicht korrekt. Im Direktvergleich war Tapentadol dem Oxycodon bzgl. der Häufigkeit gastrointestinaler Nebenwirkungen überlegen. Direktvergleiche von Tapentadol mit anderen opioidhaltigen Analgetika außer Oxycodon erfolgten nicht.

Firma Grünenthal

Saarbrücken, 04.09.2014

In Namen der Steuergruppe danke ich der Firma Grünenthal für die ausführliche Kommentierung der Leitlinie und antworte auf die einzelnen Kritikpunkte im folgenden Text.

PD Dr. med. Winfried Häuser
Sprecher der Steuergruppe von LONTS

Kommentierung der Grünenthal GmbH zur Konsultationsfassung (wissenschaftliche Version) der S-3 Leitlinie „Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen“ und zum zugehörigen Methodenreport

Grünenthal GmbH
Geschäftsbereich Deutschland
Steinfeldstr. 2
52222 Stolberg

Ansprechpartner:

Herr Dr. Detlef v. Zabern
Head of Medical Department D A CH
Telefon: +49 (0) 241 569-2595
Mobil: +49 (0) 170 7855365
Email: detlef.vonzabern@grunenthal.com

Wir beziehen uns auf die Veröffentlichung auf der Website der „Deutschen Schmerzgesellschaft e.V.“ vom 16.07.2014 zur Aktualisierung der S3-Leitline „Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen“ (LONTS), in der Fachkreise und Interessierte eingeladen werden, Kommentare bis zum 31.08.2014 zurückzumelden. Gerne nehmen wir diese Gelegenheit wahr.

Die nachfolgende Kommentierung der Grünenthal GmbH bezieht sich sowohl auf allgemeine als auch konkrete inhaltliche und methodische Aspekte. Die anschließende Dokumentation der Kommentare erfolgt entlang des von der Deutschen

Schmerzgesellschaft e.V. im Internet veröffentlichten Methodenreports zur aktualisierten Leitlinie und der wissenschaftlichen Version der Konsultationsfassung.

1.Zitat (Firma Grünental): Der Aufruf zur Kommentierung und die Stellungnahme der Grünenthal GmbH erfolgt zu einem Zeitpunkt, an dem die im Methodenreport der LONTS-Leitlinie angegebenen „Zusatzdokumente“ zu den Metaanalysen (S.17) und der „Evidenzbericht“ (S.23) der breiten Öffentlichkeit zum Abgleich des Vorgehens nicht zugänglich sind. Daher sind die Aussagen in der LONTS-Leitlinie, die auf Basis der durchgeführten – aber noch nicht publizierten - Meta-Analysen getroffen wurden, zum jetzigen Zeitpunkt nicht nachvollziehbar. Erst 02/2015 und damit deutlich nach Ende der Kommentierungsphase und dem in Kraft treten der Leitlinie, sollen diese Meta-Analysen in der Zeitschrift „Der Schmerz“ publiziert werden.

Um Transparenz zu schaffen und damit die getroffenen Empfehlungen nachvollziehen zu können, muss aus unserer Sicht eine zeitgleiche Verfügbarkeit der zu Grunde liegenden Publikationen und weiteren Materialien gewährleistet sein. So aber ist die Kommentierung der Methodik und von Aussagen zu Substanz- und Substanzklassenvergleichen sowie Indikationsempfehlungen in Hinsicht auf mehrere Aspekte nur sehr eingeschränkt möglich.

Antwort: Aus publikationsrechtlichen Gründen war eine Veröffentlichung der Metaanalysen vor der Veröffentlichung durch den Verlag nicht möglich. Auf Nachfrage von öffentlichen Kommentatoren wurden die vorläufigen Dokumente der Metaanalysen unter der Bedingung der vertraulichen Verwendung zur Verfügung gestellt. Auch die Firma Grünenthal erhielt die Metaanalysen, in die ihr Produkt Tapentadol eingeschlossen war.
Die Metaanalysen werden in MEDLINE im Oktober 2014 erscheinen (epub) und sind open access zugänglich. Es besteht die Möglichkeit, ihre Methodik und Ergebnisse durch Leserbriefe für die Zeitschrift „Der Schmerz“ zu diskutieren.

Methodenreport zur Leitlinie: Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen (LONTS) (AWMF Registernummer 041-003)

2.Zitat (Firma Grünental): Zum **Verfahren der Kommentierung** stellt sich uns die Frage, warum ggf. berechtigte und daten- und evidenz-basierte Vorschläge für Korrekturen nur im Methodenreport der Leitlinie veröffentlicht werden sollen und keine inhaltlichen Änderungen der Leitlinie selbst mehr vorgesehen sind.
Sowohl der Methodenreport zur LONTS als auch die AWMF bekennen sich ausdrücklich dazu, Leitlinien bei bedeutsamen Veränderungen auch kurzfristig dem neuesten Stand des Wissens anzupassen. Dies sollte auch für die jetzt laufende Konsultationsphase als gute Praxis angewendet werden.

Antwort: Auf Grund einiger Kommentare der Kommentierungsphase wurden neue Empfehlungen erstellt sowie Kommentare ergänzt/modifiziert. Ob Modifikationen auf Grund von Kommentaren durchgeführt wurden, wurde von der Steuergruppe beschlossen. Änderungen bei Empfehlungen wurden von der Konsensusgruppe abgestimmt.

3. Zitat (Firma Grünental): Im Methodenreport werden anfangs **Schlüsselfragen** für die weitere Bearbeitung und Beantwortung innerhalb der Leitlinie formuliert. Viele dieser Fragen werden innerhalb der Leitlinienempfehlungen allerdings gar nicht mehr behandelt oder beantwortet. Beispielsweise werden keine Ergebnisse für indikationsspezifische Substanzvergleiche berichtet. Die Frage, ob einzelne opioidhaltige Analgetika anderen in Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit bei bestimmten chronischen Schmerzsyndromen überlegen sind, bleibt unbeantwortet.

Antwort: Ob einzelne opioidhaltige Analgetika anderen in Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit bei bestimmten chronischen Schmerzsyndromen überlegen sind, ist in der systematischen Übersichtsarbeit „Opioide bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen – gibt es Unterschiede? Systematische Übersicht und Metaanalyse der
Wirksamkeit und Sicherheit in randomisierten Direktvergleichen von Opioiden über mindestens 4 Wochen“, einem Begleitdokument der Leitlinie, beantwortet.

4. Zitat (Firma Grünental): Innerhalb der Leitlinie werden alle opioidhaltigen Arzneimittel als Opioid bezeichnet. Es erfolgt keine weitere Unterscheidung in **schwache und starke Opioide** oder in betäubungsmittelpflichtige und nicht-betäubungsmittelpflichtige Opioide. Gerade aber das Betäubungsmittelgesetz (BtMG) und die Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung (BtMVV) stellen für die Indikation und den Einsatz von Opioiden enorm hohe Anforderungen. Eine Gleichsetzung betäubungsmittelpflichtiger und nicht-betäubungsmittelpflichtiger Opioide halten wir daher für nicht statthaft. Eine solche Vorgehensweise entspricht auch nicht der gängigen, therapeutischen Praxis in der Behandlung von Patienten mit chronischen Schmerzen.

Antwort: Die Frage der Betäubungsmittelpflichtigkeit ist für Metaanalysen von Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit opioidhaltiger Analgetika nicht relevant. Aus wissenschaftlicher Sicht ist die Unterteilung in schwache und starke Opioide ohne Betrachtung der Dosis problematisch. Eine Maximaldosis eines sog. schwachen Opioids (z. B. Tilidin 600 mg/d) kann – umgerechnet in Morphinäquivalent – höher sein als die Dosis eines sog. starken Opioids (z. B. 2x5 mg Oxycodon). Daher wurde bei den Metaanalysen der Direktvergleichen von Opioiden überprüft, ob die Dosen der verglichenen Opioide äquivalent waren.

5. Zitat (Firma Grünental): Die Beschreibung der **Literaturrecherche** für die durchgeführten **Meta-Analysen** beschränkt die Suche nach Evidenz auf vollständig publizierte Studien. Die Autoren der Meta-Analysen hätten allerdings durchaus die Möglichkeit nutzen können, sich bezüglich fehlender oder bisher unveröffentlichter Studienergebnisse (als vollständige eigenständige Publikation) an die

Initiatoren der entsprechenden Studien bzw. die pharmazeutischen Hersteller direkt zu wenden. Stattdessen wurde unser Angebot, Literatur sowie weitere Datenanalysen zur Verfügung zu stellen, abgelehnt (E-Mail vom 02.05.2014).

Antworten:

a. Das Angebot der Firma Grünenthal (E-Mail vom 02.05.2014) bezog sich auf Hilfe bei der Literatursuche und auf die zur Verfügungsstellung von Tapentadol-bezogenen Publikationen und nicht auf die zur Verfügungsstellung bisher nicht veröffentlichter Daten. Die Annahme des Angebotes zur Hilfe bei der Literatursuche hätte aus Sicht des Sprechers der Steuergruppe die Neutralität der Autoren der Metaanalysen sowie der Steuergruppe verletzt. Daher wurde das Angebot abgelehnt.

b. Die Autoren der Metaanalysen haben aus folgenden Gründen auf Anfragen bei pharmazeutischen Herstellern bzgl. nicht veröffentlichter Studiendaten verzichtet: Bei früheren Metaanalysen, die wir durchgeführt hatten, dauerte es bis zu 6 Monate, bis wir die fehlenden Daten erhielten (Häuser 2013, Üceyler 2013). Diese Wartezeit war auf Grund des Zeitplans von LONTS nicht machbar.

c. Im Rahmen der Diskussion mit der Firma Grünenthal über die Konsultationsphase der Leitlinie hat der Sprecher der Steuergruppe gebeten, nicht veröffentlichte Daten (Mittelwerte, Standardabweichungen) von Endpunkten zur Verfügung zu stellen, in denen Tapentadol Placebo nicht überlegen war. Er hat diese Daten bisher nicht erhalten. Wir fordern die Firma Grünenthal auf, uns die genannten Werte zur Verfügung zu stellen als auch unsere Frage zur Methodik der Erfassung der Nebenwirkungen zu beantworten (siehe Antwort 7.3).

6. Zitat (Firma Grünental): Weiterhin ist die Verwendung und Auswertung von weiteren öffentlichen und kostenfreien Studiendatenbanken, wie beispielsweise www.clinicaltrials.gov, in denen eine Vielzahl detaillierte Ergebnisse enthalten sind, ebenfalls nicht vorgesehen. Es ist für uns unverständlich, warum solche Datenquellen nicht ergänzend zur reinen Literatursuche verwendet wurden - im Gegensatz zur Vorgehensweise bei anderen Metaanalysen (s. z.B. Cochrane-Metaanalyse Rückenschmerz, Chaparro et al. 2013). Dies hätte den Datenpool und somit auch die Aussagekraft der Ergebnisse deutlich erhöhen können.

Antwort: In den elektronischen Supplementen der Metaanalysen können Sie bei den CHARACTERSTICS OF INCLUDED STUDIES sehen, dass die Autoren in www.clinicaltrials.gov. nach Daten, die in den Originalpublikationen nicht zu finden waren, gesucht haben. Bei der von Grünenthal nur in Teilen veröffentlichten europäischen Studie zum Arthroseschmerz, in der Tapentadol Placebo weder in der durchschnittlichen Schmerzreduktion noch in der Reduktion des körperlichen Beeinträchtigungserlebens überlegen war (Mittelwerte und Standardabweichungen, diese Endpunkte wurden nicht berichtet); findet sich die Meldung: Wenn man die Studie in clinicaltrails.gov aufruft
http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00486811?term=tapentadol+and+osteoarthritis&rank=3„ No publications provided by Grünenthal GmbH Additional publications automatically indexed to this study by ClinicalTrials.gov Identifier (NCT Number)“

7. Zitat (Firma Grünental): Die im Methodenreport gewählten **Ergebnismaße** für die den Empfehlungen zu Grunde liegenden Meta-Analysen (S.16) reißen nur einen Teil der Aspekte an, die bei der patientenindividuellen Therapieauswahl eine Rolle spielen. In der zitierten Quelle werden die gewählten Ergebnismaße zwar als sogenannte Core-Outcomes bezeichnet, sollten jedoch nicht als abschließende praxisnahe Aufzählung verstanden werden. Der Komplexität einer Therapieentscheidung wird durch diese Methodik nur zu einem geringen Teil Rechnung getragen. In der Schmerztherapie sind eben nicht nur schwere Nebenwirkungen (lebensbedrohlich, tödlich oder zur Hospitalisierung führend oder diese verlängernd), Todesfälle oder Nebenwirkungen in der Schwere, dass sie zum Therapieabbruch führen, relevant. Sondern für den Patienten zahlen auch weitere relevante Outcomes auf die individuelle Compliance und den Therapierfolg ein. Beispielhaft seien hier die opioid-typischen Nebenwirkungen Übelkeit, Erbrechen und Obstipation sowie die Lebensqualität der Patienten genannt. Durch die gewählte Methodik bzw. die Definition der zu betrachtenden Endpunkte werden diese aber gänzlich vernachlässigt und bezüglich möglicher Unterschiede nicht kommentiert.

Gerade die opioid-typischen Nebenwirkungen Übelkeit, Erbrechen und Obstipation wurden von den Leitlinienautoren selbst als so wichtig angesehen, dass für diese eigene Empfehlungen erarbeitet wurden (Leitlinie S. 33 ff zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen sowie Obstipation). Die Nichtberücksichtigung in den Meta-Analysen ist daher für uns nicht nachvollziehbar.

Antworten:

1. Die Auswahl der Endpunkte (Ergebnismaße) der metaanalysen orientierte sich an den Empfehlungen der ACTINPAIN writing group of the IASP Special Interest Group (SIG) on Systematic Reviews in Pain Relief and the Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Systematic Review Group editors for reporting metaanalyses of randomized controlled trials in chronic pain
2. Von allen aktuell verfügbaren Leitlinien zum chronischen Nichttumorschmerz (Nuckols 2014) hat das Update von LONTS als einzige Leitlinie eigene Metaanalysen durchgeführt. Die US Amerikanische und kanadische Leitlinie berichteten die Studienergebnisse für die einzelnen Studien. Die US Amerikanische Leitlinie führte auch bei einzelnen Studien die Häufigkeit einzelner Nebenwirkungen (z. B. Übelkeit) auf. Beide Leitlinien machen keine Empfehlungen für ein „Opioid der Wahl“ auf Grund des Nebenwirkungsspektrums.
3. Die Autoren der Metaanalysen haben erhebliche Zweifel an der Validität der meisten erfassten spezifischen Nebenwirkungen (z. B. Übelkeit) in den analysierten Studien. Die Häufigkeit der Angabe von spezifischen Nebenwirkungen ist abhängig von der Erfassungsmethode (z. B. spontane Berichte der Patienten, gezielte Nachfragen des Studienpersonals, standardisierte Symptomfragebögen) (Rief 2006). In den Tapentadol Studien wurde Obstipation mittels eines standardisierten Fragebogens erfasst, nicht jedoch andere Nebenwirkungen wie Übelkeit oder Benommenheit (Übelkeit und Erbrechen wurde häufig als „incidence of treatment-emergent adverse events“ und als „time to first treatment-emergent nausea, vomiting“ erfasst danach wurden die „Odds-Ratios of the event incidence“ kalkuliert). Wie diese Nebenwirkungen erfasst wurden (z. B. spontane Berichte der Patienten, gezielte Nachfragen des Studienpersonals) ist weder in den Originalpublikationen noch in www.clinicaltrials.gov aufgeführt. Ob Laxantien oder Antiemetika erlaubt waren und ob ihre Einnahme bei der Häufigkeit der Nebenwirkungen berücksichtigt wurde, ist ebenfalls nicht

berichtet. Die Abbruchrate wegen Nebenwirkungen ist im Vergleich zu der nicht-standardisierten Erfassung von spezifischen Nebenwirkungen das verlässlichste Kriterium für die Verträglichkeit eines Medikamentes (Moore 2010).

8. Zitat (Firma Grünental): Im Methodenreport wird nicht darauf eingegangen, wie das **Pooling** und die zu Grunde liegende Datenextraktion, beispielsweise die Definition des Endpunktes körperliche Funktionsbeeinträchtigung, im Rahmen der durchgeführten Meta-Analysen im Detail vollzogen wurde. Gleiches gilt für den weiteren Umgang mit Heterogenität und unterschiedlichen Patientenpopulationen zwischen den einzelnen analysierten Studien.

Antwort: Diese Details finden sich den Begleitdokumenten (systematische Übersichtsarbeiten mit Metaanalysen) des Leitliniendokumentes.

9. Zitat (Firma Grünental): Bei einer **Gegenüberstellung von Studien** und deren Ergebnissen sollte grundsätzlich darauf hingewiesen werden, dass es sich um Studien handelt, die teilweise kaum miteinander vergleichbar sind. Die Studienqualität und –anforderungen haben sich im Laufe der Jahre enorm gesteigert. Für viele zum Teil bereits seit langer Zeit verfügbare Substanzen, wie beispielsweise Tramadol oder Morphin, stehen oftmals mehr Studiendaten, allerdings häufig von schlechter(er) Qualität, zur Verfügung als für neue Substanzen. Hinzu kommen die Ungleichverteilung der Patientenzahlen und eine dementsprechend unterschiedlich starke Gewichtung der Einzelstudien. Der einfache Vergleich dieser Studien kann somit zu einer enormen Ergebnisverzerrung führen.

Antwort: Die Studienqualität (nach GRADE) wurde für alle in die Metaanalyse einbezogenen Studien bewertet. Dabei fanden wir keine relevanten Unterschiede in der Studienqualität „alter“ und „neuer“ Studien.
Die durchgeführten Metaanalysen haben die Patientenzahlen der einzelnen Studien für das Gesamtergebnis berücksichtigt.

10. Zitat (Firma Grünental): Aus den genannten Gründen und im Sinne der **Transparenz** sollte in Zukunft eine detailliertere Beschreibung der Vorgehensweise für die Meta-Analysen in den Methodenreport aufgenommen werden, um bereits frühzeitig eine methodische Diskussion und Kommentierung anzuregen. Nach derzeitigem Stand des Methodenreports ist die genaue Durchführung der Meta-Analysen für die breite Öffentlichkeit nicht nachvollziehbar und bewertbar.

Antwort: Die Metaanalysen werden in MEDLINE im Oktober 2014 erscheinen (epub) und sind open access zugänglich. Es besteht die Möglichkeit, ihre Methodik und Ergebnisse durch Leserbriefe zu diskutieren.

Konsultationsfassung zur Leitlinie: Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen (LONTS) (AWMF Registernummer 041-003)

Zu I. Präambel

Zu 1: Klinischer Konsensuspunkt – Definition von opioidhaltigen Analgetika: Aus Gründen der sprachlichen Einfachheit wird in der Leitlinie der Begriff opioidhaltige Analgetika verwendet.

11. Zitat (Firma Grünental): Buprenorphin ist laut Fachinformation ein Opioid mit agonistischer Wirkung am µ-Rezeptor und antagonistischer Wirkung am k-Rezeptor, nicht wie im Kommentar steht ein *„gemischter µ-opioid Agonist/Antagonist“*. Dieser Punkt sollte angepasst werden.

Antwort: Danke für den Hinweis. Der Punkt wurde angepasst.

Zu 5. Evidenzbasierte Feststellung: Die Verordnungen von opioidhaltigen Analgetika für Patienten mit nicht-tumorbedingten Schmerzen in Deutschland hat in den letzten Jahren zugenommen. EL3b. Starker Konsens

12. Zitat (Firma Grünental): Die Aussage *„Die Anzahl und Dauer der Verordnungen erlauben keinen Rückschluss auf eine indikationsgerechte Verordnung.“* sollte durch „Die Anzahl und Dauer der Verordnungen erlauben keinen Rückschluss auf eine mögliche Über-, Unter- oder Fehlversorgung“ ersetzt werden. Denn auf Basis reiner Verordnungszahlen, ohne direkt verknüpfte Diagnosen und Krankheitsbilder, können keinerlei Rückschlüsse auf die Versorgungsqualität, sowohl im Positiven als auch im Negativen, gezogen werden.

Antwort: Wir haben den Kommentar entsprechend Ihres Vorschlages geändert.

Zu II. Mögliche Indikationen und Kontraindikationen einer Behandlung mit opioidhaltigen Analgetika

Zu 4. Evidenzbasierte Empfehlung - Chronischer Arthroseschmerz (ICD 10 M15 M19): Opioidhaltige Analgetika können als eine Therapieoption für eine Dauer von 4-12 Wochen angeboten werden. EL1a, offene Empfehlung. Starker Konsens

13. Zitat (Firma Grünental): In diesem Abschnitt werden nicht, wie bei den anderen indikationsbezogenen Empfehlungen üblich, die Wirkstoffe der RCTs benannt, die in die Bewertung mit einbezogen wurden. Die Aussage *„1 RCT hatte eine Studiendauer > 12 Wochen (24 Wochen)“* führt uns allerdings zu der Annahme, dass die beiden Phase-3-Studien zum Wirkstoff Tapentadol in der Indikation Osteoarthroseschmerz in dieser Empfehlung nicht berücksichtigt wurden. Dies betrifft die von Afilalo et al. (2010) publizierte Studie zu Tapentadol bei chronischem Arthroseschmerz und eine zweite, vom Studiendesign vergleichbare, bisher nicht als eigenständige Publikation erschienene Studie, deren wesentliche Ergebnisse aber als Teil von zusammenfassenden Publikationen (Lange et al. (2010), Afilalo et al. (2013), Riemsma et al. (2011)) und auf www.clinicaltrials.gov (http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00486811?term=cg5503+osteoarthritis&rank=3) veröffentlicht sind. Sollte diese Annahme zutreffen, so steht dieses Vorgehen nicht im Einklang mit den im Methodenpapier definierten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Meta-Analysen und eine Berücksichtigung der Studienergebnisse müsste noch erfolgen. Bei beiden Studien handelt es sich um publizierte, randomisierte, kontrollierte, doppel-verblindete und drei-armige Studien (Tapentadol, Oxycodon, Placebo) mit einer nach dem Methodenreport definierten Behandlungsdauer von 15 Wochen (3 Wochen Titrationsphase + 12 Wochen Beobachtungsphase) und höchstem Evidenzlevel.

Antworten:

a. Beide Tapentadolstudien (Afilalo 2010, Afilalao 2013) bei Arthroseschmerz wurden bei der Metaanalyse berücksichtigt.

b. Das höchste Evidenzlevel (nach Oxford) haben Metaanalysen von RCTs hoher Qualität und nicht einzelne RCTs.

c. Wir haben im Kommentar geändert: Sieben RCTs hatten eine Studiendauer > 12 Wochen (Spannweite 13-24 Wochen).
d. Wir haben im Kommentar die getesteten Substanzen ergänzt.

14. Zitat (Firma Grünental): Im Rahmen der Empfehlung zu Arthroseschmerzen fällt uns zusätzlich die selektive Berichtung von Einzelergebnissen auf (hier z.B. Wirksamkeitsvergleich NSAR/ Tramadol). Das Vorgehen und die Gründe für die teilweise explizite Berichtung ausgewählter Endpunkte und Substanzen sind für den Leser nicht transparent und somit auch nicht nachvollziehbar. Diese Vorgehensweise bedarf einer Erläuterung. Grundsätzlich wäre eine vergleichbare Darstellung in allen Abschnitten unter Nennung der Analyseergebnisse (v.a. der evidenten Unterschiede) zu erwarten.

Antwort: Im Kommentar wurden – wie bei den anderen potentiellen Indikationen einer Therapie mit opioidhaltigen Analgetika auch – auf therapeutische Alternativen verwiesen. Als therapeutische Alternativen wurden Medikamente definiert, zu denen RCTs mit Direktvergleichen zu opioidhaltigen Analgetika vorlagen bzw. nicht–medikamentöse Verfahren, wie in deutschen Leitlinien genannt.

15. Zitat (Firma Grünental): Eine detaillierte Kommentierung der Empfehlung zu Arthroseschmerzen ist leider nicht möglich, da die zu Grunde liegenden Ergebnisse aus der zugehörigen Meta-Analyse noch nicht publiziert sind.

Antwort: Nach Veröffentlichung der Metaanalysen in „Der Schmerz“ besteht Gelegenheit zur Diskussion in Form von Leserbriefen. Die Metaanalyse zu Arthroseschmerzen wurde der Firma Grünenthal zur vertraulichen Verwendung innerhalb der Kommentierungsphase zur Verfügung gestellt.

Zu 5. Evidenzbasierte Empfehlung - Chronischer Rückenschmerz: Opioidhaltige Analgetika können als eine Therapieoption für 4-12 Wochen angeboten werden. EL1a, offene Empfehlung. Starker Konsens

16. Zitat (Firma Grünental): Die Aussage zur Risikodifferenz für 50% Schmerzreduktion erscheint uns nicht verständlich. Dort heißt es "*Die Risikodifferenz (zu Placebo) bei der Rate der 50% Schmerzreduktion war 5 und damit unter dem a priori festgelegten Grenzwert eines relevanten Unterschiedes von 10 bei Studien mit Parallel- und Cross-over Desig*n". Im Methodenreport zur LONTS-Leitlinie definieren die Verfasser auf S.17 eine Risikodifferenz von 10**%** als Grenzwert für einen relevanten Nutzen oder Schaden; dies sollte hier auch so dargestellt werden.

Antwort: Der Satz ist korrekt. Anders formuliert: Es zeigte sich kein relevanter Nutzen von opioidhaltigen Analgetika gegenüber Placebo bzgl. 50% Schmerzreduktion.

17. Zitat (Firma Grünental): Die Aussage „*Bzgl. der Häufigkeit von Berichten einer sehr starken oder starken globalen Verbesserung fanden sich keine signifikanten Unterschiede zu Placebo bei Studien mit Parallel- und Cross-over Design*" können wir uns nicht erklären, da die Studie von Buynak et al. (2010) zeigt, dass sowohl Tapentadol (55,5%) als auch Oxycodon (60,0%) einen signifikanten Unterschied vs. Placebo (32,7%) für den PGIC (starke und sehr starke Verbesserung) von über 20% aufzeigen.

Antwort: Es handelt sich um die Ergebnisse der gepoolten Analyse. Details finden Sie in dem Forest Plots der Analyse, die Ihnen zugänglich gemacht wurden.

18. Zitat (Firma Grünental): Eine detaillierte Kommentierung der Empfehlung zu chronischen Rückenschmerzen ist leider nicht möglich, da die zu Grunde liegenden Ergebnisse aus der zugehörigen Meta-Analyse noch nicht publiziert sind.

Antwort: Nach Veröffentlichung der Metaanalysen in „Der Schmerz“ besteht Gelegenheit zur Diskussion in Form von Leserbriefen.

Zu III Praxis der Opioidtherapie

Zu A. Maßnahmen vor Einleitung einer Therapie mit opioidhaltigen Analgetika
Zu 2. Klinischer Konsenspunkt - 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 nicht-medikamentösen Therapiealternativen erfolgen. Starker Konsens
(Praxiswerkzeuge zu Leberinsuffizienz und Niereninsuffizienz)

19. Zitat (Firma Grünental): Fentanyl und Hydromorphon werden in diesem Abschnitt durch die Leitlinienautoren auf Basis der zitierten Literatur (O'Connor 2012) bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz empfohlen. Für Fentanyl soll bei bestehender dialysepflichtiger Niereninsuffizienz sogar keine Dosisanpassung erforderlich sein.

Diese aus der Literatur in die Leitlinie übernommenen Empfehlungen stehen allerdings im direkten Widerspruch zu den amtlichen Zulassungen der Fentanyl- und Hydromorphon-haltigen Präparate (Fachinformation Durogesic®, Fachinformation Jurnista®,

Fachinformation Palladon®). In den Fachinformationen der transdermalen Fentanyl-Präparate wird darauf hingewiesen, dass die Clearance von Fentanyl bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz reduziert sein könnte. Veränderungen der Plasmaproteine und der metabolischen Clearance können zu erhöhten Serum-Konzentrationen führen. Die durchgängige Empfehlung in der Fachinformation ist, diese Patienten sorgfältig auf Anzeichen einer Fentanyl-Toxizität zu überwachen und die Dosis wenn nötig zu reduzieren. Sollten diese Informationen in den Leitlinien nicht berücksichtiget werden, halten wir die obige Aussage für eine Gefährdung der Patientensicherheit.

In den Fachinformationen der Hydromorphon-Präparate werden die komplexen Auswirkungen von Nierenfunktionsstörungen auf die Kinetik der Hydromorphon-Metaboliten beschrieben. Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen zeigten sich erhebliche Veränderungen in der Eliminationskinetik von Hydromorphon-3-Glucuronid, obgleich die Plasmakonzentrationen sowohl von Hydromorphon als auch von seinen Metaboliten mittels Hämodialyse erfolgreich gesenkt werden konnten.
Die durchgängige Empfehlung in der Fachinformation ist, bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz nicht nur die Anfangsdosierung zu reduzieren und während der Dosistitration eine engmaschige Überwachung sicherzustellen, sondern darüber hinaus eine Verlängerung des Dosierungsintervalls in Erwägung zu ziehen. Ferner sollten die Patienten während der Erhaltungstherapie überwacht werden.

Antwort: Im Praxiswerkzeug steht, dass eine Dosisanpassung für alle opioidhaltigen Analgetika bei Niereninsuffizienz mit Ausnahme von Buprenorphin notwendig ist. Weiterhin steht in dem Praxiswerkzeug, dass die Empfehlungen zum Einsatz von spezifischen Opioiden bei Niereninsuffizienz vor allem auf theoretischen pharmakokinetischen Überlegungen beruhen. Eine Gefährdung der Patientensicherheit kann auch durch eine nicht ausreichend analgetisch wirksame Dosierung bestehen. Die Dosistitration sollte daher mit niedrigen Dosierungen beginnen, sich aber an der klinischen Wirksamkeit und Verträglichkeit ausrichten.

20. Zitat (Firma Grünental): Demgegenüber wird der mögliche Einsatz von Buprenorphin bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz überhaupt nicht erwähnt, obwohl dieser nach der entsprechenden Fachinformation zugelassen ist und ohne Dosisanpassung erfolgen kann. Da sich die Pharmakokinetik von Buprenorphin bei Nierenversagen nicht verändert, ist die Anwendung bei Niereninsuffizienz, einschließlich Dialysepatienten, möglich (Fachinformation Transtec® PRO). Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist keine spezielle Dosisanpassung erforderlich (Fachinformation Norspan®). Demzufolge erwarten wir eine Berücksichtigung des Wirkstoffs Buprenorphin in diesem Abschnitt.

Antwort: Buprenorphin wurde in der überarbeitetet Version des Praxistools berücksichtigt.

Zu B. Durchführung einer Therapie mit opioidhaltigen Substanzen

Zu 14. Evidenzbasierte Feststellung - Vergleichende Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit (schwerwiegende Nebenwirkungen) einzelner opioidhaltiger Analgetika: Die einzelnen opioidhaltigen Analgetika unterscheiden sich bei vergleichbaren Titrations- und Dosierungsschemata statistisch nicht signifikant in ihrer Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit. EL 1a. Starker Konsens

21. Zitat (Firma Grünental): Der Konsens-Schlussfolgerung, dass sich die einzelnen opioidhaltigen Analgetika weder in Wirksamkeit, noch Verträglichkeit oder Sicherheit statistisch signifikant unterscheiden, können wir nicht nachvollziehen.
Auch hier müssen wir wieder darauf hinweisen, dass die Kommentierung ohne Kenntnis der Meta-Analyse, die für diese Aussage herangezogen wird, sich als kaum möglich darstellt. Grundsätzlich stellt die Betrachtung von Opioiden gegen Opioide in multiplen

Indikationen, gruppiert als Nicht-Tumor-Schmerz, eine Kalkulation mit mehreren Variablen dar, deren gegenseitige Beeinflussung einen fundierten Schluss nicht oder nur mit sehr starken Limitationen zulässt.

Tapentadol wird in dieser Empfehlung aus unserer Sicht unvollständig und fehlerhaft dargestellt. Die Feststellung #14 würde Änderungen bedürfen, wenn die drei Phase III-Studien (Buynak et al. (2010), Afilalo et al. (2010), Afilalo et al. (2013)) sowie vorhandene Meta-Analysen (Lange et al. (2010), Riemsma et al. (2011)) zu Tapentadol mit einbezogen werden. Diese sind alle in Zeitschriften mit peer-review Verfahren veröffentlicht.

Die Metaanalyse von Lange et al. (2010) zeigt für 4/8 der Wirksamkeits- und Sicherheits-/Verträglichkeitskriterien, die im Methodenreport zur LONTS-Leitlinie als wesentlich identifiziert wurden, auf dem im LONTS-Leitlinien-Methodenreport spezifizierten Niveau (S. 16, 17) signifikante Vorteile von Tapentadol im Vergleich zu Oxycodon. Dies betrifft die Anzahl der Patienten mit 50% Schmerzreduktion, die Anzahl der Patienten mit einer starken bzw. sehr starken Verbesserung des allgemeinen Befindens (PGIC; die Statistik in der Publikation bezieht sich auf die Gesamtverteilung der PGIC-Ratings), die Bewertung der körperlichen Funktionsfähigkeit (SF36, physical functioning) und die Anzahl der Patienten, welche die Studie wegen Nebenwirkungen abbrachen (die Statistik in der Publikation basiert auf einer „time-to“-Analyse). Für den Vergleich der 50% Schmerzreduktion, einem der wesentlichen Wirksamkeitsparameter, wird dabei das im LONTS-Leitlinien Methodenreport spezifizierte Niveau erreicht. Diese Ergebnisse sind für die meisten der Endpunkte konsistent in den drei Phase III-Studien beobachtet worden.

Antwort: Buynak et al. (2010), Afilalo et al. (2010), Afilalo et al. (2013) wurden für die Metaanalysen der Leitlinie berücksichtigt. Weiterhin wurde eine Tapentadolstudie bei diabetischer Polyneuropathie analysiert, welche in der Metaanalyse von Lange nicht eingeschlossen war. Die Bewertung der „Konsistenz“ der Endpunkte in den Tapentadolstudien ist in dem Begleitdokument der Leitlinie (Metaanalyse von Direktvergleichen von Opioiden) nachzulesen.

22. Zitat (Firma Grünental): Die Arbeit von Riemsma et al. (2011) schafft zusätzliche Evidenz, die die Aussagen in Empfehlung 14 widerlegt. In diesem systematischen Review werden etablierte starke Opioide mit Tapentadol (direkt oder indirekt) verglichen. Auch hier zeigt sich Tapentadol statistisch signifikant überlegen gegenüber Oxycodon für die Endpunkte 30% und 50% Schmerzreduktion, Anzahl der Patienten mit einer starken bzw. sehr starken Verbesserung des allgemeinen Befindens (PGIC), Lebensqualität sowie bzgl. diverser gastrointestinaler Nebenwirkungen (Obstipation, Übelkeit, Erbrechen und Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen).
Ähnliche Ergebnisse wurden im Rahmen der in der Arbeit inkludierten Netzwerkanalyse erhoben. Tapentadol war Hydromorphon und Morphin in Bezug auf die Schmerzintensität überlegen und zeigte signifikant weniger gastrointestinale Nebenwirkungen als Fentanyl, Hydromorphon, Morphin und Oxymorphon.

Eine weitere Metaanalyse (Merker et. al. (2012)) untersucht speziell die unerwünschten Nebenwirkungen von Tapentadol im Vergleich zu Oxycodon. Diese Arbeit schließt 9 Studien ein und kommt zu dem Ergebnis, dass die mit Tapentadol und Oxycodon behandelten Patienten in äquianalgetischer Dosierung und mit dokumentiertem, vergleichbarem analgetischem Effekt behandelt wurden. Dabei geht der Einsatz von Tapentadol mit einem signifikant niedrigeren Risiko von Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Schwindel, Schläfrigkeit und Juckreiz einher.

Antworten:
a. In der systematischen Übersichtsarbeit der Direktvergleiche von opioidhaltigen Analgetika haben wir aufgeführt, in welchen Endpunkten Tapentadol dem Oxycodon überlegen war und in welchen nicht.
b. Herr Dr. von Zabern stellt einseitig die Überlegenheit des von Grünenthal vertriebenen Produktes Tapentodol durch Verweis auf Metaanalysen dar, die von Angestellten des Produktherstellers durchgeführt wurden. Folgende Punkte werden nicht erwähnt:

- Die einzige, nur mit europäischen Patienten durchgeführte RCT – die bisher nur unvollständig veröffentlicht ist – zeigte keine signifikante Überlegenheit von Tapentadol und Oxycodon in der durchschnittlichen Reduktion von Schmerzen und körperlichem Beeinträchtigungserleben. Unterschiede bzgl. der Wirksamkeit zwischen europäischen und nord- bzw. mittelamerikanischen Patienten fanden sich auch bei anderen Zulassungsstudien. Die jeweils einzige Studie mit Duloxetin, Milnacipran und Prregabalin beim Fibromyalgiesyndrom verfehlte den primären Endpunkt der Überlegenheit der Substanz gegenüber Placebo in der durchschnittlichen Schmerzreduktion. Die EMA hat daher die Zulassung dieser Medikamente in Europa abgelehnt. Dieser primäre Endpunkt wurde in den RCTs mit amerikanischen Patienten erreicht und die Medikamente von der FDA für das FMS zugelassen (Häuser 2013, Üceyler 2013).
- In einer Netzwerkmetanalyse von 45 Phase II und Phase III placebokontrollierten Studien mit Tapentadol (200-500 mg/d) bzw. Tramadol (300 mg/d)mit ca 13,000 Patienten zeigten sich keine relevanten Unterschiede in der Wirksamkeit (Schmerzreduktion) und Verträglichkeit (Abbruchrate wegen Nebenwirkungen) zwisachen Tapentadol und Tramadol. Unter Tramadol gaben die Patienten signifikant häufiger Erbrechen und Obstipation an als unter Tapentadol und unter Tapentadol signifikant häufiger Benommenheit an als unter Tramadol (Mercier 2014).

Zusammengefasst sehen Steuer- und Konsensusgruppe auf Grund der vorliegenden Daten keine Veranlassung, eine Empfehlung für die Bevorzugung eines spezifischen opioidhaltigen Analgetikums auszusprechen. Dass bei der Auswahl eines Medikamentes das jeweilige Nutzen-Risikoprofil berücksichtigt werden soll, ist in der Empfehlung 2 von „Maßnahmen vor Einleitung einer Therapie mit opioidhaltigen Analgetika“ ausgeführt.

<u>23. Zitat (Firma Grünental):</u> Methodisch ist außerdem anzumerken, dass zur Ermittlung von Unterschieden zwischen den opioidhaltigen Analgetika die Meta-Analysen für die evidenzbasierte Feststellung 14 sowohl substanz- als auch indikationsspezifisch hätten durchgeführt werden müssen, da eine Ihrer Schlüsselfragen im Methodenreport lautet „*Sind einzelne opioidhaltige Analgetika anderen opioidhaltigen Analgetika in Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit bei bestimmten chronischen Schmerzsyndromen*

überlegen? (Head-to head comparison)“. Die Ergebnisberichtung innerhalb dieser Empfehlung weist jedoch auf keine indikationsspezifische Unterscheidung hin.

Antwort: Soweit mindestens 2 RCTs vorlagen, wurden in der systematischen Übersichtsarbeit zu Direktvergleichen von opioidhaltigen Analgetika Subgruppenanalysen von reinen Opioide vs. Opioide mit zusätzlichem Wirkmechanismus bei einzelnen chronischen nichttumorbedingten Schmerzsyndromen durchgeführt.

Zu 16. Klinischer Konsensuspunkt – Differentialindikation von opioidhaltigen Analgetika: Bei der Auswahl eines opioidhaltigen Analgetikums und seiner Applikation sollen Begleiterkrankungen des Patienten, Kontraindikationen für transdermale Systeme oder eine orale Einnahme sowie Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Starker Konsens

24. Zitat (Firma Grünental): Im Kommentar zu diesem Abschnitt heißt es, es gäbe *„keine gesicherten Indikationen für eine Therapie mit transdermalen Systemen beim CNTS“*. Diese Aussage steht im Widerspruch zu den Zulassungstexten der transdermalen Produkte. Bestenfalls dürfte es heißen: „Es gibt keine CNTS-Indikation, in der ausschließlich transdermale Systeme zur Anwendung kommen sollen.“ Die Wirksamkeit von niedrigdosierten Buprenorphin-7-Tage-Pflaster bei mittelstarken bis starken Schmerzen wie Osteoarthritis und Rückenschmerzen ist z.B. durch die Arbeiten von Breivik et al. (2010), Gordon et al. (2010) und Steiner et al. (2011) dokumentiert. Die Wirksamkeit von 35/52,5/70µg/h Buprenorphin-haltigen transdermalen Pflastern bei starken Schmerzen wie Arthroseschmerz und Rückenschmerzen und ungenügender Wirksamkeit nicht opioidhaltiger Schmerzmittel ist z.B. durch die Arbeiten von Sittl et al. (2003) und Sorge et al. (2004) dokumentiert.

Antwort: Wir haben im Kommentar geändert in: „Es gibt keine CNTS-Indikation, in der ausschließlich transdermale Systeme zur Anwendung kommen sollen „.

25. Zitat (Firma Grünental): Im Widerspruch zur Zielsetzung der Leitlinie werden klinisch relevante substanzspezifische Vorteile hier nicht erwähnt. Z.B. gibt es Vorteile von Buprenorphin bei Patienten mit Niereninsuffizienz bis hin zur Dialyse (s.o., Filitz et al. (2006)). Ebenfalls zeigt Buprenorphin einen Ceiling-Effekt bzgl. Atemdepression, was für bestimmte Patienten, die z.B. unter COPD oder zentralen neurologischen Erkrankungen leiden, wichtig sein kann (Dahan et al. (2006)).

Antwort: Die Studie von Dahan wurde an gesunden Freiwilligen durchgeführt. Ob Buprenorphin anderen opioidhaltigen Analgetika bei Patienten mit COPD oder zentralen neurologischen Erkrankungen überlegen ist, wurde unseres Wissens bisher nicht durch Studien belegt. Die Vorteile von Buprenorphin für Dialysepatienten wurden in dem entsprechenden Praxistool erwähnt.

Literatur (der Antwort der Steuergruppe):

The American Pain Society in Conjunction with The American Academy of Pain Medicine. G u i d e l i n e f o r the Use of Chronic Opioid Therapy in Chronic Noncancer Pain (2009) Evidence review

Canadian Guideline for Safe and Effective Use of Opioids for Chronic Non-Cancer Pain. PRACTICE TOOLKIT (2010) http://nationalpaincentre.mcmaster.ca/opioid

Häuser W, Urrútia G, Tort S, Uçeyler N, Walitt B. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2013;1:CD010292.

Mercier F, Claret L, Prins K, Bruno R. A Model-Based Meta-analysis to Compare

Efficacy and Tolerability of Tramadol and Tapentadol for the Treatment of Chronic Non-Malignant Pain. Pain Ther 2014;3(1):31-44.

Moore RA, Eccleston C, Derry S, Wiffen P, Bell RF, Straube S, McQuay H; ACTINPAIN Writing Group of the IASP Special Interest Group on Systematic Reviews in Pain Relief; Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Systematic Review Group Editors. "Evidence" in chronic pain- establishing best practice in the reporting of systematic reviews. Pain 2010;150(3):386-9

Nuckols TK, Anderson L, Popescu I, Diamant AL, Doyle B, Di Capua P, Chou R. Opioid prescribing: a systematic review and critical appraisal of guidelines for chronic pain. Ann Intern Med 2014;160(1):38-47.

Rief W, Avorn J, Barsky AJ. Medication-attributed adverse effects in placebo groups: implications for assessment of adverse effects. Arch Intern Med 2006 ;166(2):155-60.

Uçeyler N, Sommer C, Walitt B, Häuser W. Anticonvulsants for fibromyalgia. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Oct 16;10:CD010782

Firma Mundipharma

Saarbrücken, 04.09.2014
Im Namen der Steuergruppe danke ich für die Kommentare der Firma Mundipharma. Die Antworten auf die einzelnen Kritikpunkte finden sich im fortlaufenden Text.

PD Dr. med. Winfried Häuser
Sprecher der Steuergruppe

Von: Spohr, Dr Ingrid [mailto:Ingrid.Spohr@mundipharma.de]
Gesendet: Dienstag, 26. August 2014 11:17
An: lonts@dgss.org
Betreff: Kommentierung von LONTS 2 durch Mundipharma

Sehr geehrte Damen und Herren der Steuergruppe,

Anbei finden Sie die Kommentierung der Konsultationsfassung von LONTS durch Mundipharma GmbH.

Wir hoffen sehr, dass unsere Anmerkungen in die finale Version einfließen werden, da wir leider erhebliche Zweifel an der Praxistauglichkeit der aktuell vorliegenden Leitlinie haben. Bitte entnehmen Sie Details dem angefügten Word-Dokument. Bei Rückfragen stehen wir Ihnen selbstverständlich zur Verfügung.

Mit herzlichen Grüßen aus Limburg,

Ingrid Spohr

Dr. Ingrid Spohr
Leiterin Medizin
Mitglied der Geschäftsleitung

Mundipharma GmbH
Mundipharma Straße 2
65549 Limburg (Lahn)

Tel: +49 6431 701-411
Mobile: +49 1637611411
Fax: +49 6431 701-8411
Email: Ingrid.Spohr@mundipharma.de
Internet: http://www.mundipharma.de

Kommentierung der Konsultationsfassung der aktualisierten Leitlinie LONTS (Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen, AWMF Registernummer 041-003) durch Mundipharma GmbH

1. Zitat Firma Mundipharma: Die aktualisierte Leitlinie LONTS möchte evidenzbasierte Empfehlungen zur Therapie von nicht-tumorbedingten Schmerzen geben und stützt sich hierbei auf RCTs und Metaanalysen sowie Leitlinien anderer Fachgesellschaften. Vorab gilt es zu hierbei zu bemängeln, dass „nicht-tumorbedingte Schmerzen“ keine eigenständige Indikation darstellen, weswegen unserer Ansicht nach die Sinnhaftigkeit und Durchführung einer Langzeittherapie mit starken Opioiden entweder innerhalb von spezifischen Leitlinien (z.B. Kreuzschmerz, Neuropathien, Kopfschmerz etc.) diskutiert und bewertet werden sollten, oder aber dass LONTS ausreichend tief auf die jeweiligen Indikationen eingeht, anstelle diese nur sehr oberflächlich abzuhandeln.

Antwort: Chronic noncancer pain ist ein international verwendeter Begriff. Die US- und kanadische Leitlinie benutzt ebenfalls den Begriff „ chronic noncancer pain“.

2. Zitat Firma Mundipharma: In der Leitlinie ist bei den möglichen Indikationen für eine Therapie mit opioidhaltigen Analgetika herausgearbeitet, für welche einzelnen Krankheitsbilder es eine Evidenz durch RCTs bzw. Expertenkonsens für eine Therapie mit opioidhgaltigen Analgetika besteht.

Der Zeitrahmen, der im Methodenreport für die Literaturrecherche definiert wird, reicht vom 1. Oktober 2008 bis zum 31. Oktober 2013. Die Literaturrecherche der Vorgängerversion von LONTS deckte einen wesentlich größeren Zeitraum ab, nämlich vom 1. Januar 1990 bis zum 30. September 2008. Uns erscheint es schleierhaft, wie ein so kurzer Zeitraum von nur fünf Jahren ausreichen soll, genügend Evidenz für alle in LONTS gelisteten Schmerzentitäten zu liefern. Die Problematik des viel zu eng gewählten Zeitraums ist vermutlich auch der Steuergruppe aufgefallen, denn um fehlende Referenzen (und somit fehlende Evidenz) auszugleichen werden nun Datenquellen angegeben, deren Publikation noch in ferner Zukunft (2015) liegt. Die Validität unveröffentlichter - und somit nicht zugänglicher - Quellen ist stark anzuzweifeln.

Antwort: Es handelt sich um eine Aktualisierung von LONTS 2008. Die in der 1. Version der Leitlinie gefundene Literatur wurde bei den systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen verwendet.

3. Zitat Firma Mundipharma: Obwohl sich LONTS eigentlich schwerpunktmäßig mit Opioiden auseinandersetzen will, findet eine differenzierte Betrachtung nicht statt: Im Methodenreport werden Schlüsselfragen gelistet, die LONTS als Unterstützung für den

behandelnden Arzt beantworten soll. Sehr viele dieser Schlüsselfragen werden in der eigentlichen Leitlinie jedoch nie wieder adressiert und es ist keinerlei Transparenz gegeben, warum einige Fragestellungen ignoriert, während andere ausführlich beantwortet werden.

Im Methodenreport wird beispielsweise gefordert, dass LONTS (basierend auf head-to-head RCTs!) darlegt, ob „einzelne opioidhaltige Analgetika anderen opioidhaltigen Analgetika in Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit bei bestimmten chronischen Schmerzsyndromen überlegen [sind]“. Eine solche Betrachtung findet leider weder generalisiert, noch auf die einzelnen Schmerzentitäten heruntergebrochen, statt. Tatsächlich werden die Analgetika nur unterschieden in Nichtopioide (WHO-Stufe 1: NSAR, Coxibe etc.), schwache Opioide (WHO-Stufe 2: Tilidin, Codein und Tramadol) und starke Opioide (WHO-Stufe 3: Fentanyl, Buprenorphin, Hydromorphon, Morphin, Oxycodon, Tapentadol). In LONTS werden Unterschiede in Bezug auf Wirksamkeit und Verträglichkeit, die für den behandelnden Arzt eine nicht unerhebliche Relevanz besitzen, unterschlagen und gerade die starken Opioide werden als gegeneinander austauschbar dargestellt. Wir würden diesbezüglich gern in Erfahrung bringen, wieso diese Fragestellung nach Wirksamkeit und Verträglichkeit unterschiedlicher starker Opioide völlig außer Acht gelassen wird, wenngleich sich deutlich abzeichnet, dass beispielsweise gerade der „Goldstandard“ Morphin als obsolet zu betrachten ist, wenn man sein Nebenwirkungsprofil mit neueren Wirkstoffen vergleicht.

Antwort: Eine Unterscheidung zwischen starken und schwachen Opioiden wurde nicht durchgeführt. Bei den Vergleichen einzelner opioidhaltiger Analgetika wurde überprüft, ob die Dosen der Opioide, umgerechnet auf Morphinäquivalent, vergleichbar waren. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit unterschiedlicher sog. starker Opioide wurde in einer Metaanalyse überprüft. Die verfügbaren Netzwerkmetaanalysen von RCTs als auch die von uns durchgeführte Metaanalyse, ergeben keine konsistenten Befunde, dass Morphin ein ungünstigeres Nebenwirkungsprofil hat als die „neueren Wirkstoffe“.

4. Zitat Firma Mundipharma: Im Weiteren findet sich bereits auf Seite 1 in der Präambel der Hinweis darauf, dass die aktualisierte LONTS Stellung nimmt zu „selektiven Opioidagonisten mit und ohne Kombination mit Substanzen zur Reduktion von Obstipation“.

Seltsamerweise findet diese hier erwähnte Kombination aus dem Opioidagonisten Oxycodon und dem (wenn oral verabreicht) nur im Darm wirksamen Opioidantagonisten Naloxon (TARGIN®, im Weiteren Oxycodon/Naloxon genannt) nie wieder Erwähnung. Obwohl die Aufgriffskriterien von LONTS die RCTs von Oxycodon/Naloxon (head-to-head gegen Oxycodon, siehe vorherige Passage) zulassen sollten, finden sie keinen Eingang in die Quellensammlung von LONTS. Gerade in der Passage zur evidenzbasierten Therapieempfehlung bei chronischem Rückenschmerz wird neben einigen wenigen Publikationen primär auf die Nationale Versorgungsleitlinie Kreuzschmerz hingewiesen, die ebenso unsauber und willkürlich recherchiert hat. Da genügend RCTs eine Überlegenheit von Oxycodon/Naloxon zu Oxycodon - gerade in Bezug auf Verträglichkeit - bewiesen haben und auch der klinische Alltag zeigt, dass Oxycodon/Naloxon bei obstipierten Schmerzpatienten eine wesentlich verträglichere Therapieoption bietet, ist hier zu hinterfragen, mit welcher Motivation die DGSS bzw. die Steuergruppe von LONTS die Datenlage und den Erfahrungswert vieler Ärzte verleugnet.

Antwort: Bei den Direktvergleichen von opioidhaltigen Analgetika wurden Vergleiche von verschiedener opioidhaltigen Analgetika, nicht jedoch Vergleiche von selektiven Opioidagonisten mit und ohne Kombination mit Substanzen zur Reduktion von Obstipation berücksichtigt.

5. Zitat Firma Mundipharma: Der klinische Konsenspunkt Nr. 29 weist auf einen starken Konsens hin bezüglich prophylaktischer Einnahme von Laxantien, um einer Opioid-induzierten Obstipation entgegenzuwirken. Fraglich ist, worauf sich dieser starke Konsens stützt, denn die Datenlage hierzu wird nicht weiter begründet. Unterstützend für den Arzt wird für diese Problematik jedoch das Praxiswerkzeug Nr. 8 angeboten, welches allerdings lediglich Laxantien und allerlei in Deutschland nicht zugelassene Wirkstoffe (Alvimopan, Lubiproston, Methylnaltrexon) anbietet.

Nachdem Oxycodon/Naloxon sich erfolgreich seit 2006 in der Schmerztherapie etabliert hat und nachweislich zu einer deutlichen Verbesserung und teilweise auch Vermeidung einer Opioid-induzierten Obstipation führt, ist es doch verwunderlich, dass sich die Erkenntnis über die Existenz von Kombinationspräparaten aus Opioidagonisten und -Antagonisten nicht herumgesprochen hat (Ref. Nr. 50 (Müller-Lissner) weist übrigens deutlich Opioidantagonisten und ihren Einsatz hin).

Antwort: Es liegen keine RCTs vor, in denen Oxycodon/Naloxon mit Oxycodon und konventionellen Laxantien verglichen wurde. In dem Praxiswerkzeug Nr. 8 wird der Verweis auf die Kombination Oxycodon/Naloxon als eine Therapieoption aufgenommen.

6. Zitat Firma Mundipharma: Ironischerweise wird die Kombination Oxycodon/Naloxon ausgerechnet als mögliche medikamentöse Behandlungsoption beim Restless Legs Syndrom (RLS) aufgeführt. Auch hier hält sich LONTS sehr oberflächlich und gibt nicht einmal einen Hinweis auf die Primärtherapie mit Dopaminagonisten. Wieso RLS überhaupt in LONTS aufgegriffen wird, erscheint rätselhaft, denn RLS ist per se keine Schmerzerkrankung. Auch dieser Fakt lässt an der Alltagstauglichkeit der Leitlinie zweifeln, da sie den behandelnden Arzt vermutlich eher verwirrt, als Licht ins Dunkel zu bringen.

Antwort: Der Kommentar zu diesem Punkt lautet im Leitlinientext wie folgt: „In einer 12-wöchigen Studie mit 306 Patienten mit Restless legs Syndrom, welche auf einer Vortherapie mit Dopaminagonisten nicht angesprochen hatten, war Oxycodon Placebo in der Schmerzreduktion (ein sekundäres Therapieziel) überlegen“.

7. Zitat Firma Mundipharma: Ein weiterer Punkt, der im Methodenreport angestrebt, aber dann wieder „vergessen“ wird, ist die Frage: „Welche Kriterien sind bei der Auswahl von Medikamenten zur Langzeittherapie chronischer Schmerzen zu berücksichtigen?“. Diese sehr wichtige Fragestellung, die sowohl Patientensicherheit, Compliance und Maintenance, als auch natürlich Wirksamkeit und Verträglichkeit beinhaltet, wird dem behandelnden Arzt, der in der Hoffnung auf eine wissenschaftlich fundierte Unterstützung zur Leitlinie greift, vorenthalten. Das erhebliche Nebenwirkungspotential langzeitig eingenommener NSAR und Coxibe bezüglich gastrointestinaler Schäden und kardiovaskulärer Risiken wird mit keinem Wort erwähnt und auch die Problematik der schwachen Opioide wird nicht wirklich erläutert.

Antwort: Eine Schlüsselempfehlung der Leitlinie lautet: **. Klinischer Konsenspunkt- 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 nicht-medikamentösen Therapiealternativen erfolgen.**

8. Zitat Firma Mundipharma: Die Risiken einer Langzeittherapie mit opioidhaltigen Analgetika und NSAR/Coxiben sind in den entsprechenden Begleittexten der Leitlinie (systematische Übersichtsarbeiten zu open-label extension studies und Direktvergleichen opioidhaltige vs. nichtopiiddhaltige Analgetika aufgeführt.

Eine Hilfestellung wäre es für den Arzt zu erfahren, bei welcher Schmerzentität er am besten auf welche Substanz (-klasse) zurückgreifen sollte, um eine optimale Wirkung bei einem möglichst geringen Nebenwirkungsprofil zu haben, so dass er davon ausgehen kann, die beste Entscheidung auch in Bezug auf Patientenakzeptanz und -sicherheit getroffen zu haben.

Antwort: Die Frage, bei welcher Schmerzentität am besten welche Substanz (-klasse) eingesetzt werden soll, um eine optimale Wirkung bei einem möglichst geringen Nebenwirkungsprofil zu haben, lässt sich nicht durch RCTs beantworten und ist nach der klinischen Erfahrung eine individuelle Entscheidung (siehe obige Schlüsselempfehlung).

9. Zitat Firma Mundipharma: Ohne auf weitere Details eingehen zu wollen, möchten wir unsere Enttäuschung zum Ausdruck bringen, was die methodische Umsetzung der Aktualisierung von LONTS anbelangt. Die im Methodenreport geforderten Inhalte werden nicht geliefert, Studien bzw. Metaanalysen sind nicht stringent gelistet, Recherche und Referenzierung sind mangelhaft umgesetzt, die angerissenen Themengebiete bleiben oberflächlich und weisen partiell klaffende Lücken auf. Wir wagen daher zu bezweifeln, dass diese Leitlinie zu einer Verbesserung der Schmerztherapie führen wird und fürchten eher, dass aufgrund der neuen Oberflächlichkeit große Verwirrung entsteht.

Antwort: Die Metaanalysen, Recherchen und Referenzierung werden in der Zeitschrift „ Der Schmerz“ veröffentlicht werden und stehen für die wissenschaftliche Diskussion offen. Die systematischen Übersichtsarbeiten durchliefen ein externes Begutachtungsverfahren, lagen den externen Gutachtern als auch den teilnehmenden Fachgesellschaften vor und wurden auf Anfrage den Kommentatoren der Leitlinie zur Verfügung gestellt.. Die Kommentare der externen Gutachter der Leitlinie werden zusammen mit den öffentlichen Kommentaren als Anhang des Methodenreportes veröffentlicht werden. Die Einschätzungen der methodischen und inhaltlichen Qualität der Leitlinie durch die externen Gutachter und Mundipharma sind diskrepant.

Erstellungsdatum:	06/2009
Überarbeitung von:	09/2014
Nächste Überprüfung geplant:	09/2019

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 des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu**

© Deutsche Schmerzgesellschaft
Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online