

# Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen - "LONTS"

## - Methodische Grundlagen für die Entwicklung der Leitlinienempfehlungen (**Leitlinienreport**) -

### 1. Organisatorischer Ablauf

Die vorliegende Leitlinie "Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen (LONTS)" wurde von einer Expertengruppe im Auftrag der Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes DGSS erstellt.

#### 1.1 Mitglieder des Steuerkomitees und Auswahl der Fachgesellschaften

Das DGSS-Präsidium setzte eine ad-hoc-Kommission "LONTS" ein, die bei der Auswahl der Leitlinienentwicklungsgruppe, bestehend aus Steuerkomitee und begutachtendem Beirat, strikt auf eine multidisziplinäre Zusammensetzung aller relevanten Berufsgruppen, Fachverbände und Patientenvertreter achtete. Das Steuerkomitee umfasste dreizehn DGSS-Mitglieder verschiedener Fachrichtungen. (4)  
Nummerierungen in Klammern entsprechen korrespondierenden DELBI-Kriterien.

#### 1.2 Bildung eines Beirats

Für die Mitarbeit im Beirat wurden aus dem Verzeichnis der AWMF die für das Leitlinienthema relevanten Fachgesellschaften sowie zwei Patientenverbände angeschrieben und gebeten, beratend und begutachtend an der Leitlinienentwicklung teilzunehmen. Fünfzehn Fachgesellschaften und ein Patientenverband entsandten Mitglieder in den Beirat.

#### 1.3 Bildung einer Projektgruppe

Die ad-hoc-Kommission organisierte eine Projektgruppe bestehend aus vier Mitgliedern der Arbeitsgruppe für Klinische Psychologie und Psychotherapie und zwei weiteren Mitgliedern des Instituts für Psychologie der TU Darmstadt. Diese Projektgruppe war nach intensiver Schulung zuständig für systematische Literaturrecherchen, "Evidenz"klassifizierungen und Evaluation der Studien. Eine weitere Aufgabe nach der Qualitätsprüfung war die Zuordnung der RCT-Studien zu Schlüsselfragen, als Voraussetzung für die Ausarbeitung "Evidenz"basierter Empfehlungen.

#### 1.4 Zeitlicher Ablauf der Leitlinienentwicklung

Während der konstituierenden Sitzung der DGSS ad-hoc-Kommission wurde Herr Prof. Dr. Hardo Sorgatz zum Kommissionssprecher gewählt. Ein erster Überblick der Studienlage auf Basis einer bereits initiierten Literaturrecherche zur "Evidenz" der Wirksamkeit von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen und Ergebnisse einer Konsensus-Konferenz zur Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen (Sorgatz et al., 2002) waren Grundlage gemeinsamer Zielvorstellungen für eine S3-Leitlinie. Suchstrategien für eine systematische Literaturrecherche und das weitere Vorgehen wurden vereinbart. Die Projektgruppe übernahm die Aufgabe, die Literaturrecherche einschließlich Sichtung und Analyse zur mehrwöchigen Anwendung von opioidhaltigen und anderen Analgetika bei chronischen Schmerzpatienten systematisch fortzuführen. Die Zusammenarbeit zwischen Mitgliedern des Steuerkomitees wurde nach dem Treffen auf elektronischem Wege fortgeführt. Zentraler Bestandteil der Aktivitäten war die Erörterungen und kritische Diskussionen von Planungsvorlagen sowie Unterstützung der Projektgruppe bei der Zusammenstellung und Beschaffung der Literatur.

Auf den folgenden Sitzungen von Steuerkomitee und Beirat wurden erste "evidenz"basierte statistische Befunde der Metaanalyse zur Langzeitwirkung von Analgetika bei nicht tumorbedingten Schmerzen vorgestellt und diskutiert. Einigung gab es über verschiedene Begriffsbestimmungen und das weitere inhaltliche Vorgehen. Der Umgang mit Leitlinienthemen und -schlüsselfragen wurde ebenso erörtert wie der Umgang mit den Themen 'Therapievorbedingungen', 'Mehrgebrauch', 'Abhängigkeit', 'Toleranz' und 'Nebenwirkungen'. Die Vertreterin des Patientenverbandes trug zur Einbeziehung der Patientensicht bei (5). Weitere Analysen der Plazebo-kontrollierten RCT-Studien wurden angeregt, um Syndrom-spezifische Empfehlungen in die Leitlinie LONTS aufnehmen zu können. Der Entwurf der Präambel zur Leitlinie wurde diskutiert und deren Ausformulierung an Gremiumsmitglieder delegiert. Man beschloss die Projektgruppe bei der

Zusammenstellung und Beschaffung von Literatur weiter-hin zu unterstützen und die Weiterführung und Überarbeitung der leitlinienrelevanten Fragestellungen sowie die Empfehlungen elektronisch fortzuführen. Auf der letzten Leitlinienkonferenz wurde im November 2008 wurden die überarbeiteten Empfehlungen der Leitlinie zur Vorlage und Verabschiedung des Gremiums in einem Delphi-Verfahren inhaltlich und stilistisch überarbeitet. Der Konsensusprozess erfolgte elektronisch (per Email an alle Experten) über zwei Delphi-Runden, Änderungswünsche und Rückmeldungen wurden jeweils vor erneuter Zusendung integriert. Die elektronische Abstimmung und Verabschiedung über den zweiten überarbeiteten Leitlinienentwurf, ergab ein einstimmiges und vollständiges Abstimmungsergebnis zugunsten der vorliegenden Leitlinie (Ablaufplan vgl. Tabelle 1).

**Tabelle 1:** Entwicklungsablauf der Leitlinie

<b>Zeitplan</b>	<b>Aufgaben</b>
	Berufung einer Expertengruppe im Auftrag der Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes DGSS.
23.03.06	Treffen der ad-hoc-Kommission: Erörterung der Leitlinienziele, Vereinbarungen zum Vorgehen bei der systematischen Literaturrecherche, Begriffsbestimmungen.
März - Oktober 2006	Systematische Recherche nach leitlinienrelevanten RCT-Studien und Metaanalysen; Transkription der Studiendaten; Studienevaluation.
13.10.06	Treffen von Steuerkomitee und Beirat: Darstellung erster Ergebnisse auf Basis des aktuellen Forschungsstandes (RCT-Studien, Metaanalysen), Festlegung und Vereinheitlichung von Begriffsbestimmungen, Festlegung des Empfehlungsumfanges der Leitlinie.
Oktober 2006 bis Oktober 2007	Aktualisierung der Literaturrecherche, Schulung der Projektgruppe in SIGN 50 Evidence Rating, Qualitätsbegutachtung der RCT-Studien und der Metaanalysen und Vergabe der "Evidenz"stufen; Analyse und Auswertung der RCT-Studien (Wirkungen und Nebenwirkungen); hierarchisch, substanzspezifisch und syn-dromspezifisch, jeweils getrennt nach Analgetika-Präparaten der drei WHO-Stufen.
27.10.07	Treffen von Steuerkomitee und Beirat: Darstellung der Ergebnisse der Metaanalyse und Auswertung der RCT-Studien (Wirkungen und Nebenwirkungen) auf Basis des aktuellen Forschungsstandes: RCT-Studien, Metaanalysen), Einigung über Festlegung des Empfehlungsumfanges der Leitlinie. Diskussion der Präambel.
Oktober 2007 bis Mai 2008	Erweiterte Studienanalysen, Zusammenfassung der Ergebnisse für den Methodenreport; "evidenz"basierte Beantwortung der Schlüsselfragen; Ableitung der Empfehlungen; Vergabe der Stärkegrade für jede Empfehlung (nach SIGN 50 Vorgaben).
Juni 2008 bis November 2008	Erstellung eines Entwurfstextes der Leitlinie bestehend aus Einleitung, Klinischen Empfehlungen, Schlüsselfragen und Antworten, "Evidenz"tabellen, Methodenreport, Literaturverzeichnis und Glossar. Elektronische Bereitstellung des Leitlinienentwurfs an Mitglieder des Steuerkomitees und des Beirats mit Bitte um Korrektur und Ergänzung. [Drei Korrekturschleifen im Delphi-Verfahren: Internetbasierte Überarbeitung der Empfehlungen und Vorlagen der Leitlinie].
28.11.08	Kommissionskonferenz mit Mitgliedern des Steuerkomitees und des Beirats. Überarbeitung der Leitlinie zur Vorlage und Verabschiedung durch das Gremium in einem Delphi-Verfahren.
27.01.2009	Delphi-Verfahren 1.Runde - Rücksendung der Korrekturvorschläge an das Leitlinienbüro.
06.04.2009	Mitglieder des Steuerkomitees und des Beirats erhalten Vorlage des überarbeiteten Leitlinienentwurfs (Delphi-Verfahren 2.Runde): Endabstimmung oder Votum für Verabschiedung auf einer Konsensuskonferenz.
18.05.2009	Ende der Abstimmung über den Leitlinienentwurf durch Steuerkomitee und Beirat: Verabschiedung der Leitlinie durch alle 29 Mitglieder des Beirats und Steuerkomitees. Vorschläge zur stilistischen Verbesserung von vier Mitgliedern. Wunsch nach weiterer Konsensuskonferenz nur von einem der Leitlinie zustimmenden Mitglied.
1. Juni 2009	Endversion Leitlinie zur Langzeitanwendung von Opioiden bei Nicht-Tumorbedingten Schmerzen (LONTS)
Zeitbedarf 39 Monate	Literaturrecherche, Metaanalysen und darauf aufbauende Leitlinienentwicklung.

### 1.5. Finanzierung der Leitlinie (22)

Die Leitlinie wurde von der DGSS finanziert. Der Präsident der DGSS erhielt zu allen vier Kommissionssitzungen schriftliche Einladungen. Es bestand zu keinem Zeitpunkt eine redaktionelle Abhängigkeit zur DGSS. In regelmäßigen Kommissionsberichten wurde die DGSS über den Entwicklungsstand der Leitlinie LONTS in Kenntnis gesetzt.

## 1.6. Interessenskonflikte (23)

Mitglieder des Steuerkomitees und des Beirats erklärten schriftlich ihre Unabhängigkeit und Entscheidungsfreiheit während des Entwicklungs- und Abstimmungsprozesses der Leitlinie auf den Vordrucken der AWMF "Erklärung möglicher Interessenskonflikte". Interessenskonflikte gegenüber anderen Gremien oder Verpflichtungen bestanden bei keiner Person des Steuerkomitees oder Beirats (vgl. Tabelle 2). Bestehende Arbeitsbündnisse einzelner Mitglieder der Leitlinienentwicklungsgruppe mit der Pharmaindustrie sind in Tabelle 2 dokumentiert. Vertreter der pharmazeutischen Industrie waren zu keinem Zeitpunkt an der Erarbeitung dieser Leitlinie beteiligt.

## 1.7. Mitwirkende Personen und Fachgesellschaften

### Mitglieder des Steuerkomitees

Allgemeinmedizin	Dr. med. W. Sohn, Kempen
Anästhesie	Prof. Dr. med. C. Maier, Bochum
Anästhesie	Prof. Dr. med. C. Stein, Berlin
Anästhesie	Dr. med. G. Hege-Scheuing, Ulm
Biometrie	Prof. Dr. rer. nat. U. Mansmann, München
Innere Medizin	Dr. med. W. Häuser, Saarbrücken
Neurologie	Prof. Dr. med. R. Baron, Kiel
Neurologie	Prof. Dr. med. Dr. rer. nat T. R. Tölle, München
Orthopädie	Dr. med. M. Schiltenswolf, Heidelberg
Palliativmedizin	Prof. Dr. med. L. Radbruch, Aachen
Pharmakologie	Dr. med. G. Lindena, Kleinmachnow
Psychologie	Dipl.-Psych. A. Willweber-Strumpf, Göttingen
Psychologie	Prof. Dr. phil. H. Sorgatz, Darmstadt

### Mitglieder des Beirats und beteiligte Fachgesellschaften

<b>Fachgesellschaft/ Verband</b>	<b>Vertreter/in (Beirat)</b>
Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)	Prof. Dr. med. D. Ziegler
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)	Dr. med. P. Engeser
Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI)	Prof. Dr. med. M. Strumpf
Deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA)	Dr. med. A. Hinrichs
Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und -psychotherapie (DGGPP)	Dr. med. L. M. Drach
Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)	Prof. Dr. med. C. Sommer
Deutsche Gesellschaft für Osteologie (DGO)	Dr. med. H. Schwarz Prof. Dr. med. J. Pfeilschifter
Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC)	Dr. med. F. Bock
Deutsche Gesellschaft für psychologische Schmerztherapie und -forschung (DGPSF)	Prof. Dr. phil. M. Hüppe
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)	Prof. Dr. med. C.G.-O. Baerwald
Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie (DG-Sucht)	Prof. Dr. med. W. Poser PD. Dr. med. G. Reymann
Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)	PD Dr. med. D.-H. Zermann
Deutsche Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (DGSS)	Prof. Dr. med. M. Strumpf (s. DGAI)
Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG)	PD Dr. med. Dr. phil. S. Evers
Deutsche Schmerzhilfe (Patientenverband)	Barbara Adrian
Interdisziplinäre Gesellschaft für Orthopädische und unfallchirurgische Schmerztherapie (IGOST)	Dr. med. F. Bock (s. DGOOC)

### Mitglieder der Projektgruppe

Dipl.-Psych. H. Reinecke  
 Dipl.-Psych. K. Lange  
 Dipl.-Psych. C. Weber  
 Dipl.-Psych. D. Ullrich  
 Dipl.-Psych. K. Woll  
 Dipl.-Psych. R. Rudigkeit

**Tabelle 2:** Finanzielle und sonstige Verbindungen, Interessenskonflikte

<b>Mitglieder der Leitlinien-Gruppe</b>	<b>Berater-/Gutachter-tätigkeit, wissenschaftlicher Beirat</b>	<b>Finanzielle Zuwendungen</b>	<b>Bezahlte Autorenschaft bei Artikeln / Vorträgen</b>	<b>Interessenskonflikt</b>
B. Adrian				Nein
Prof. Dr. C.G.-O. Baerwald				Nein
Prof. Dr. R. Baron	Pfizer, Genzyme, Grünenthal, Mundipharma, Allergan, Sanofi, Medtronic, Schwarz	Pfizer, Genzyme, Grünenthal		Nein
Dr. F. Bock				Nein
Dr. L. M. Drach				Nein
Dr. P. Engeser				Nein
Prof. Dr. S. Evers	Allergan, AstraZeneca, Berlin Chemie, Boehringer, Desitin, Eisai, GSK, MSD, Reckitt Benckiser, Weber&Weber		MSD	Nein
Dr. W. Häuser				Nein
Dr. G. Hege-Scheuing				Nein
Dr. A. Hinrichs				Nein
Prof. Dr. M. Hüppe				Nein
Dipl.-Psych. K. Lange				Nein
Dr. G. Lindena		Projekt HOPE (Hospiz- und Palliativ Erfassung) ohne inhaltliche Einflussnahme, Kongressreise und Posterpräsentation bei den Weltkongressen		Nein
Prof. Dr. C. Maier		Pfizer, Mundipharma, Honorar von mehreren Firmen		Nein
Prof. Dr. U. Mansmann				Nein
Prof. Dr. J. Pfeilschifter	AMGEN, Glaxo Smith Kline, MSD Sharp & Dohme, Novartis, Procter&Gamble, Roche, Servier, TEVA	AMGEN, GE-Lunar, Novartis, TEVA	AMGEN, Daiichi Sankyo, GE Lunar, GlaxoSmith-Kline, MSD Sharp & Dohme, Novartis, Nycomed, Orion Pharma, Proc-ter & Gamble, Roche, Ser-vier, TEVA	Nein

Prof. Dr. W. Poser			Über Ärztevereine, Klinikkonferenzen	Nein
Prof. Dr. L. Radbruch	Cephalon, Archimedes, Nycomed, Wyeth, Grünenthal, GW Pharmaceuticals		Cephalon, Archimedes, Nycomed, Wyeth, Grünenthal	Nein
Dipl.-Psych. H. Reinecke				Nein
Dipl.-Psych. R. Rudigkeit				Nein
PD. Dr. G. Reymann				Nein
Prof. Dr. M. Schiltenwolf	MSD, Pfizer			Nein
Dr. H. Schwarz				Nein
Dr. W. Sohn			Janssen-Cilag	Nein
Prof. Dr. C. Sommer	Pfizer, Lilly, UCB		Pfizer, Lilly, UCB	Nein
Prof. Dr. H. Sorgatz				Nein
Prof. Dr. C. Stein	CARA Therapeutics, EpiCept Inc.			Nein
Prof. Dr. M. Strumpf	Pfizer		Mundipharma, Pfizer, Janssen	Nein
Prof. Dr. T. R. Tölle				Nein
Dipl.-Psych. C. Weber				Nein
Dipl.-Psych. A. Willweber-Strumpf			Pfizer	Nein
Dipl.-Psych. D. Ullrich				Nein
Dipl.-Psych. K. Wöll				Nein
Prof. Dr. D.-H. Zermann				Nein
Prof. Dr. D. Ziegler	Grünenthal, Pfizer, Lilly, Schwarz- Pharma, Boemringer Ingelheim, Meda, Nycomed			Nein

## 2. Methodisches Vorgehen

### 2.1. "Evidenz"basierung (8)

Die Berechnung "evidenz"basierter Ergebnisparameter umfasste folgende Schritte:

1. Literaturrecherche und Zusammentragen von geeigneten randomisierten Placebo-kontrollierten Studien zur Wirksamkeit von opioid- und nicht opioidhaltigen Analgetika zur Behandlung von Patienten mit chronischen nicht tumorbedingten Schmerzen,
2. Qualitätsbeurteilung der RCTs nach den Kriterien des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN),
3. Datenextraktion und -aufbereitung, sowie
4. Berechnung von "standardised mean differences" (SMD) und weiteren Ergebnisparametern zum Vergleich der Wirksamkeit verschiedener Analgetika gemäß dem WHO-Stufenschema und gegenüber Placebo.

### 2.2. Literatursuche und Literatúrauswahl

Die Suche nach relevanten deutsch- und englischsprachigen Artikeln im Zeitraum zwischen 01.1990-09.2008 erfolgte in PubMed und dem Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Weiterhin wurden die Oxford Pain Internet Site, Literaturverzeichnisse systematischer Reviews und Metaanalysen sowie der persönliche Literaturbestand aller Beteiligten sowie Vorschläge von Experten berücksichtigt.

Für die elektronische Recherche wurden Begriffe für chronische nicht tumorbedingte Schmerzen mit Begriffen für Opioiden und nicht opioidhaltige Analgetika kombiniert.

### 2.3. Suchschlüssel

pain AND (chronic OR noncancer OR non-cancer OR nonmalignant OR non-malignant OR non-tumor) NOT (postoperative OR post-operative OR surgical OR surgery OR acute OR labour OR labor) AND (opioid OR opioids OR fentanyl OR oxycodone OR morphine OR buprenorphine OR tramadol OR codeine OR pethidine OR hydromorphone OR oxymorphone OR methadone OR naloxone OR propoxyphene OR piritramide OR tilidine OR nsaid OR nsaid OR nonsteroidal OR non-steroidal OR acetaminophen OR paracetamol OR aspirin OR diclofenac OR celecoxib OR rofecoxib OR valdecoxib OR parecoxib OR etoricoxib OR cox-2-inhibitor OR coxibs OR indomethacin OR diflunisal OR ibuprofen OR fenoprofen OR ketoprofen OR naproxen OR ketorolac OR piroxicam OR lornoxicam OR meloxicam).

Limits: Publication type: Randomized Controlled Trial; Field: Title/Abstract; Publication Date from 01.1990 to 09.2008; Human; Language: English & German

### 2.4. Studienauswahl

Alle Literaturstellen wurden anhand der folgenden Einschluss-Kriterien überprüft:

1. Studiendesign: randomized controlled trial (RCT);
2. Ergebnisse: Schmerzintensität (oder Schmerzlinderung) als primäre Ergebnisvariable;
3. Studiendauer: Langzeitanwendung (Behandlungsdauer von mind. 3 Wochen, im Falle einer Crossover-Studie musste die Dauer jeder Phase mind. 3 Wochen betragen);
4. Publikationsdatum: Veröffentlichung ab 1.1.1990;
5. Studienpopulation: Patienten mit chronischen nicht tumorbedingten Schmerzen;
6. Intervention: Vergleich eines opioid- oder nicht opioidhaltigen Analgetikums mit einem Placebo.

### 2.5. Studienselektion

Die häufigsten Ausschlussgründe für Studien, die in anderen Metaanalysen (z.B. Eisenberg 2006, Avouac 2007, Furlan 2006, Chou 2003) oder z.B. in der Leitlinie von Trescot 2006 berücksichtigt wurden, waren eine zu kurze Studiendauer (kürzer als 3 Wochen), ein zu frühes Publikationsjahr (vor 1990) und ein nicht adäquates Studiendesign (keine RCT-Studie).

Hauptgründe für den Ausschluss von Literatur aus PubMed- und Cochrane-Recherchen:

1. Studiendauer kürzer als drei Wochen;
2. Publikationsdatum vor 1990;
3. Kein RCT-Studiendesign;
4. Schmerzintensität oder Schmerzreduktion nicht primäre Ergebnisvariablen;
5. es wurde weder der Wirkunterschied zwischen zwei Analgetika (verschiedene Präparate oder Dosierungen eines Präparats) noch zwischen einem Analgetikum und einem Placebo untersucht.

Mithilfe der Literatursuchen in PubMed und Cochrane CENTRAL wurden 893 Publikationen identifiziert. Von den 893 Studien wurden 824 Publikationen ausgeschlossen, weil sie nicht den aufgeführten Einschluss-Kriterien 1-5 entsprachen oder doppelt gefunden wurden. Von weiteren 76 Publikationen aus anderen als oben aufgeführten Quellen, wurden 45 Publikationen aus den genannten Gründen ausgeschlossen. Die Suchstrategie und das Studienauswahlverfahren sind in Abbildung 1 dargestellt.

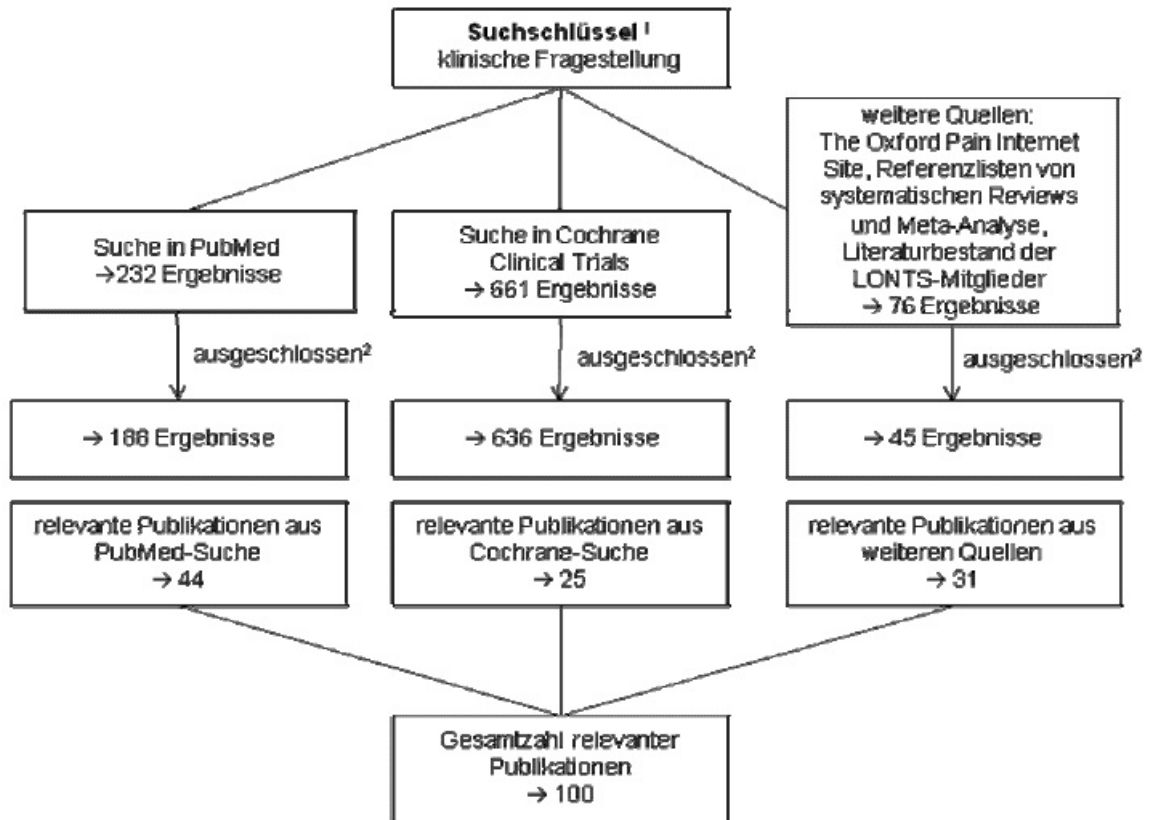


Abbildung 1: Flussdiagramm Literatursuche

<sup>1</sup> Suchschlüssel: pain AND (chronic OR noncancer OR non-cancer OR nonmalignant OR non-malignant OR non-tumor) NOT (postoperative OR post-operative OR surgical OR surgery OR acute OR labour OR labor) AND (opioid OR opioids OR fentanyl OR oxycodone OR morphine OR buprenorphine OR tramadol OR codeine OR pethidine OR hydromorphone OR oxymorphone OR methadone OR naloxone OR propoxyphene OR piritramide OR tilidine OR nsaid OR nsaid OR nonsteroidal OR non-steroidal OR acetaminophen OR paracetamol OR aspirin OR diclofenac OR celecoxib OR rofecoxib OR valdecoxib OR parecoxib OR etoricoxib OR cox-2-inhibitor OR coxibs OR indomethacin OR diflunisal OR ibuprofen OR fenoprofen OR ketoprofen OR naproxen OR ketorolac OR piroxicam OR lornoxicam OR meloxicam). Limits: Publication type: Randomized Controlled Trial; Field: Title/Abstract; Publication Date from 01.1990 to 09.2008; Human; Language: English & German

<sup>2</sup> Ausschluss von Studien, die folgende Kriterien NICHT erfüllen: RCT; Patienten mit chronischen nicht tumorbedingten Schmerzen; Einnahme des Medikaments mind. 21 Tage; Vergleich zweier Analgetika oder eines Analgetikums mit Placebo; Schmerz als primäre AV; Zeitraum 01.1990-09.2008

Die verbleibenden 100 Publikationen mit insgesamt 104 RCT-Studien (3 Publikationen, Galer 2005, Pincus 2004 und Serni 1993 umfassen 2 bzw. 3 unabhängige Studien innerhalb einer Publikation) wurden genauer evaluiert. Von diesen 104 Studien berichteten 38 zwar aufschlussreiche Ergebnisse zur Wirksamkeit von Analgetika, waren jedoch entweder nicht plazebokontrolliert oder untersuchten den Effekt von Mischpräparaten bzw. von gleichzeitiger Einnahme opioid- und nicht opioidhaltiger Analgetika.

Insgesamt 66 RCTs erfüllten alle oben genannten Einschlusskriterien. Hiervon untersuchten 37 RCTs die Effekte nicht opioidhaltiger Analgetika und 29 RCTs die Effekte opioidhaltiger Analgetika (siehe Abbildung 2). Studien, die oben genannte Einschlusskriterien erfüllen, sind in den Tabellen 6 bis 8 getrennt nach WHO-Stufe aufgeführt.

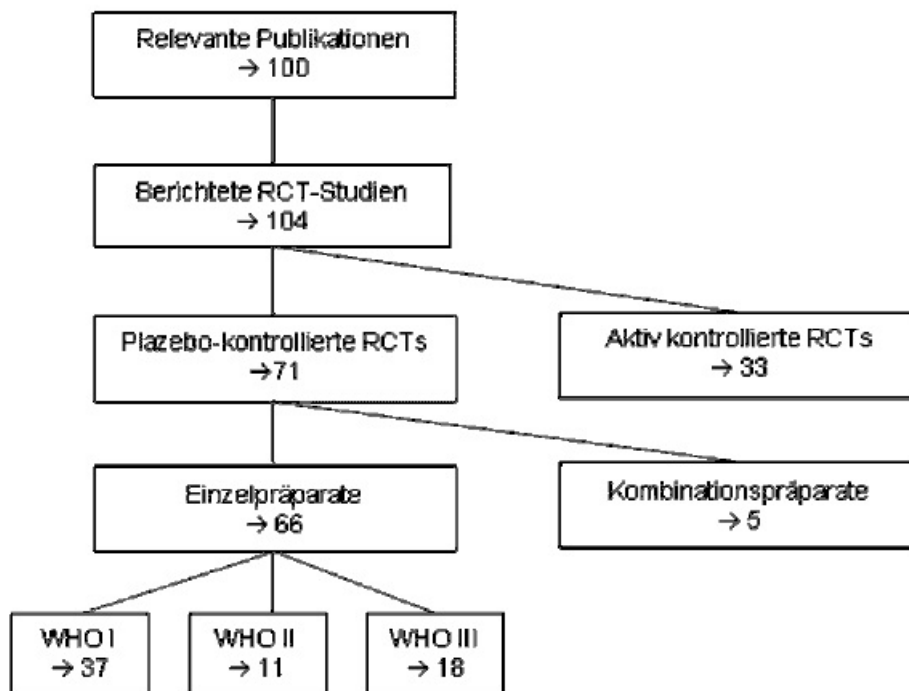


Abbildung 2: Flussdiagramm Klassifikation der relevanten RCT-Studien

## 2.6. Qualitätssicherung der Leitlinie

Angelehnt an einen Konsensbeschluss zur Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen (Sorgatz et al., 2002) und in enger Zusammenarbeit mit der Leitlinienentwicklungsgruppe wurden Schlüsselfragen formuliert, die die Leitlinienthematik in den Bereichen Studienlage, Behandlungsvorbedingungen, Anwendungsbereiche, Patienteninformationen, Verschreibungspraxis und Verlaufskontrolle, Nebenwirkungen sowie Toleranz und Abhängigkeit abdecken [vgl. Kapitel 5, S3-Leitlinie LONTS]. Alle relevanten RCT-Studien, Reviews und Metaanalysen wurden einer systematischen Beurteilung unterzogen, die Aufschluss darüber geben, welche Studien für eine "evidenz"basierte Beantwortung dieser Schlüsselfragen herangezogen werden können, um daraus Empfehlungen ableiten zu können. (11)

## 2.7. Systematische Beurteilung der Qualität von RCT-Studien

Die Qualitätsbeurteilung der Studien erfolgte anhand von Kriterien, die vom Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) entwickelt wurden. RCTs, welche die Einschlusskriterien erfüllten, wurden dieser Qualitätsbeurteilung unterzogen. Zwei unabhängige Gutachter bewerteten jede Studie. Anschließend wurden die Interraterreliabilitäten berechnet. Lagen diese unter  $r = .80$ , diskutierten die Gutachter über die differierenden Punkte und bildeten ein gemeinsames Urteil. Die methodische Beurteilung beinhaltete folgende Aspekte: eindeutige Fragestellung, Beschreibung der Randomisierung, Verschleierungsmethoden, Blinding, Vergleichbarkeit der Gruppen zu Beginn der Studie und während der Behandlung, Erhebungsverfahren, Dropout-Rate sowie Auswertung nach dem Intention-to-treat-Ansatz.

Anhand der SIGN-Vorgaben wurden Checklisten erstellt, mit deren Hilfe jede Studie beurteilt wurde. Die Checklisten umfassen die oben genannten neun Kriterien zur Beurteilung der internen Validität der Studie. Das Kriterium 10 bezieht sich auf Multicenter-Studien und wurde nicht in die Gesamtbeurteilung einer Studie mit einbezogen. In der Checkliste wurde für jede Studie festgestellt, ob sie das jeweilige Kriterium erfüllt. Die Beurteilung erfolgte danach, ob das jeweilige Kriterium "well covered", "adequately addressed", "poorly addressed", "not addressed", "not reported" oder "not applicable" war.

Aus der Beurteilung der einzelnen Kriterien setzte sich die qualitative Gesamteinschätzung der Studie zusammen. Die Qualität einer RCT-Studie ("Evidenzlevel") konnte mit "1++", "1+" oder "1-" eingestuft werden (vgl. Tabelle 3). Dabei erfüllen Studien mit einer "1++"-Bewertung alle oder fast alle Kriterien für eine methodisch hochwertige Studie (d.h. alle Kriterien wurden mindestens mit "adequately addressed" bewertet). Studien mit einer "1-" Bewertung werden als qualitativ schlecht eingeschätzt, mit einem hohen Risiko für systematische Fehler. Bei Studien mit einer "1+"-Bewertung werden einige der Kriterien nicht erfüllt oder angemessen beschrieben, die allerdings mit einer nur geringen Wahrscheinlichkeit die gezogenen Schlussfolgerungen beeinflussen. Einige Kriterien wurden stärker gewichtet als andere. Beispielsweise reichte eine Beurteilung der Kriterien 4 (Doppelblind-Studie) oder 6 (Vergleichbarkeit der Gruppen, abgesehen von der zugeteilten Behandlung) als "poorly addressed" aus, um die gesamte Studie mit "1-" zu bewerten. In einigen dieser Fälle wurde die Checkliste dann nicht mehr komplett ausgefüllt, da die Bewertung der Studie durch ein einzelnes Kriterium bereits festgelegt war.

**Tabelle 3:** Einteilung der "Evidenz"stufen (Level of Evidence) nach dem Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Grad	Quelle der "Evidenz"
1++	Metaanalyse, systematische Übersichtsarbeit von RCTs, oder RCTs hoher Qualität

	mit sehr geringem Risiko für systematische Verzerrung
1+	gut durchgeführte Metaanalyse, systematische Übersichtsarbeit von RCTs, oder RCT mit geringem Risiko für systematische Verzerrung
1-	Metaanalyse, systematische Übersichtsarbeit oder RCT mit hohem Risiko für systematische Verzerrung
2++	systematische Übersichtsarbeit hoher Qualität von Kohorten- oder Fall-Kontroll-Studien Kohorten- oder Fall-Kontroll-Studien hoher methodischer Qualität und mit sehr geringem Risiko für systematische Verzerrung und einer hohen Wahrscheinlichkeit, dass die gefundene Assoziation kausal ist
2+	gut durchgeführte Kohorten oder Fall-Kontroll-Studie mit einem geringen Risiko für systematische Verzerrung oder Konfundierung und einer mittleren Wahrscheinlichkeit, dass die gefundenen Assoziation kausal ist
2-	Kohorten oder Fall-Kontroll-Studie mit einem hohen Risiko für Konfundierung oder systematische Verzerrung und dem erheblichen Risiko, dass die gefundene Assoziation nicht kausal ist
3	Fallserien, Fallberichte
4	Expertenmeinung

Im Beurteilungsplan enthalten war die Dokumentation weiterer Informationen zu einer Studie, sofern es sich um eine "1++" oder "1+" Studie handelte. Schließlich wurde jeweils die den späteren Empfehlungen zugrunde liegende Schlüsselfrage beantwortet, vor deren Hintergrund die Beurteilung der Studie erfolgte. Diese konnte sich z.B. auf die analgetische Wirksamkeit oder die aufgetretenen Nebenwirkungen beziehen. Demnach konnten für eine einzelne Studie mehrere Checklisten ausgefüllt werden, und je nach Fragestellung konnte eine Studie auch unterschiedliche Bewertungen enthalten.

## 2.8. Systematische Beurteilung der Qualität von Reviews und Metaanalysen

Metaanalysen und Reviews wurden in gleicher Weise wie die RCT-Studien einer Qualitätsbeurteilung nach Kriterien vom Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) unterzogen, um Studien zu identifizieren, aus denen sich "evidenz"basierte Empfehlungen für die Leitlinie ableiten lassen (vgl. Tabelle 3). Aus der Beurteilung der einzelnen Kriterien setzte sich wiederum die qualitative Gesamteinschätzung der Metaanalyse bzw. des Reviews zusammen. Im Unterschied zur Beurteilung von RCT-Studien berücksichtigt die methodische Beurteilung von Metaanalysen und Reviews folgende fünf Aspekte: eindeutige Fragestellung, Beschreibung der Methoden zur Identifikation und Evaluation der Studien, Qualität der Literatursuche, Klassifikation und Berücksichtigung von Studienqualitäten, Vergleichbarkeit der Studien. Einige Kriterien wurden stärker gewichtet als andere. Beispielsweise reichte eine Beurteilung der Kriterien 2 (Beschreibung der Methoden zur Identifikation und Evaluation der Studien) oder 4 (Klassifikation und Berücksichtigung der Studienqualität) als "poorly addressed" aus, um die Metaanalyse bzw. das Review mit "1-" zu bewerten. Erstellung und Umgang der Checklisten nach SIGN-Vorgaben war vergleichbar mit denen der RCT-Studienbeurteilungen.

## 2.9. Klassifikation der Empfehlungsgrade

Die "Evidenz"beurteilung der RCT-Studien, Metaanalysen und systematischen Reviews ermöglichte eine graduierte Beurteilung der Empfehlungen der vorliegenden Leitlinie nach Vorgaben des Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Entsprechend des in Tabelle 4 dargestellten Schemas wurden auf Basis der Kernaussagen Empfehlungen formuliert, denen jeweils ein Stärkegrad (Grade of recommendation) zugeordnet werden konnte und der abhängig von der "Evidenz"stärke der zugrundegelegten Studien war.

**Tabelle 4:** Stärkegrade der Empfehlung (Grades of Recommendation) nach dem Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Grad	Empfehlung
A	Mindestens eine Metaanalyse, systematische Übersichtsarbeit oder RCT, mit <b>1++</b> bewertet und direkt anwendbar auf die Patientenpopulation <b>oder</b> eine "Evidenz"lage (body of evidence), die aus mehreren mit 1+ bewerteten Studien besteht, direkt auf die Zielpatienten angewendet werden kann und konsistente Ergebnisse zeigt
B	"Evidenz"lage, die aus mehreren mit <b>2++</b> bewerteten Studien besteht, direkt auf die Zielpatienten angewendet werden kann und konsistente Ergebnisse zeigt <b>oder</b> extrapolierte "Evidenz", die aus Studien der Klasse <b>1++</b> oder <b>1+</b> besteht
C	"Evidenz"lage, die aus mehreren mit <b>2+</b> bewerteten Studien besteht, direkt auf die Zielpatienten angewendet werden kann und konsistente Ergebnisse zeigt <b>oder</b> extrapolierte "Evidenz", die aus Studien mit der "Evidenz"bewertung <b>2++</b> besteht
D	"Evidenz"lage aus Studien bzw. Erkenntnissen der "Evidenz"bewertung <b>3</b> oder <b>4</b> <b>oder</b> extrapolierte "Evidenz" der Hierarchieebene <b>2+</b>

## 2.10. Übertragung der Studiendaten

Von allen Treatment-Gruppen der RCT-Studien wurden Angaben zu Medikation, untersuchtem Schmerzsyndrom, Dosis, Anzahl der Patienten, Abbruchrate, Schmerzintensität (Mittelwert, SD) zum Baseline-Zeitpunkt (before) und zum letzten Messzeitpunkt (post), Differenzwerte und SMDs extrahiert. Fehlende Angaben wurden als "missing data" transkribiert. War anstelle der Standardabweichung (SD) der Standardfehler (SE) angegeben, wurde SD über das Produkt  $SE * \sqrt{n}$  berechnet. Weiter wurden Angaben zu Studiendauer und rescue und supplemental medication erfasst. Jedes RCT mit mehreren aktiven Treatments wurde in einzelne Analgetika-Plazebo-Vergleiche aufgeteilt, anschließend wurden die korrespondierenden Angaben dokumentiert. Bei Crossover-Studien wurden die oben genannten Parameter und Phasen-Ergebnisse für jedes Verum und ebenso für Plazebo zusammengefasst und in einzelnen Analgetika-Plazebo-Vergleichen abgebildet. Zur Vergleichbarkeit der Studiendauer mit Studien im parallelen Gruppensdesign wurde für Crossover-Studien jeweils die Dauer einer Phase bewertet. Für die Berechnung der Studienabbrucher wurden pro Treatment alle Phasen zusammengefasst und davon die Anzahl der Patienten pro Treatment abgezogen, die in einer der Phasen die entsprechende Behandlung abbrachen. Die studienspezifischen Details sind in den Tabellen 6 bis 8 aufgeführt.

## 2.11. Datenaufbereitung

Einige RCTs verwendeten nicht-kontinuierliche Schmerzskaalen (z.B. Numerische Rating-Skala) oder Analogskalen abweichend von einer 100mm Visuellen Analog-Skala (VAS). In diesem Fall wurden die Schmerzwerte entsprechend einer 0-100-Skala transformiert. Bei einer kontinuierlichen Schmerzskaala bedeutet 0 = keine Schmerzen und 100 = schlimmste vorstellbare Schmerzen.

Im Falle unvollständig publizierter Daten wurden diese wenn möglich aus dem Kontext heraus ergänzt. Fehlende Standardabweichungen wurden mithilfe folgender Formel geschätzt:  $SD_{before} * 1,33$  (bei fehlender SD post) bzw.  $SD_{post} * 0,75$  (bei fehlender SD before). Der Schätzfaktor ergab sich aus dem Verhältnis der Mittelwerte aller publizierten SD post und SD before, bzw. umgekehrt. Diese aufeinanderfolgenden Schritte der Datenaufbereitung lassen sich in Abbildung 3 nachvollziehen.

Mit der Schätzung fehlender SD sollte lediglich überprüft werden, ob die Studien bei vollständiger Angabe der Standardabweichungen zu größeren Effektstärken geführt hätten als Studien mit vollständigen Befunddarstellungen. Dies war nicht der Fall. Den klinischen Empfehlungen wurden nur vollständig publizierte Studienergebnisse zu Grunde gelegt.

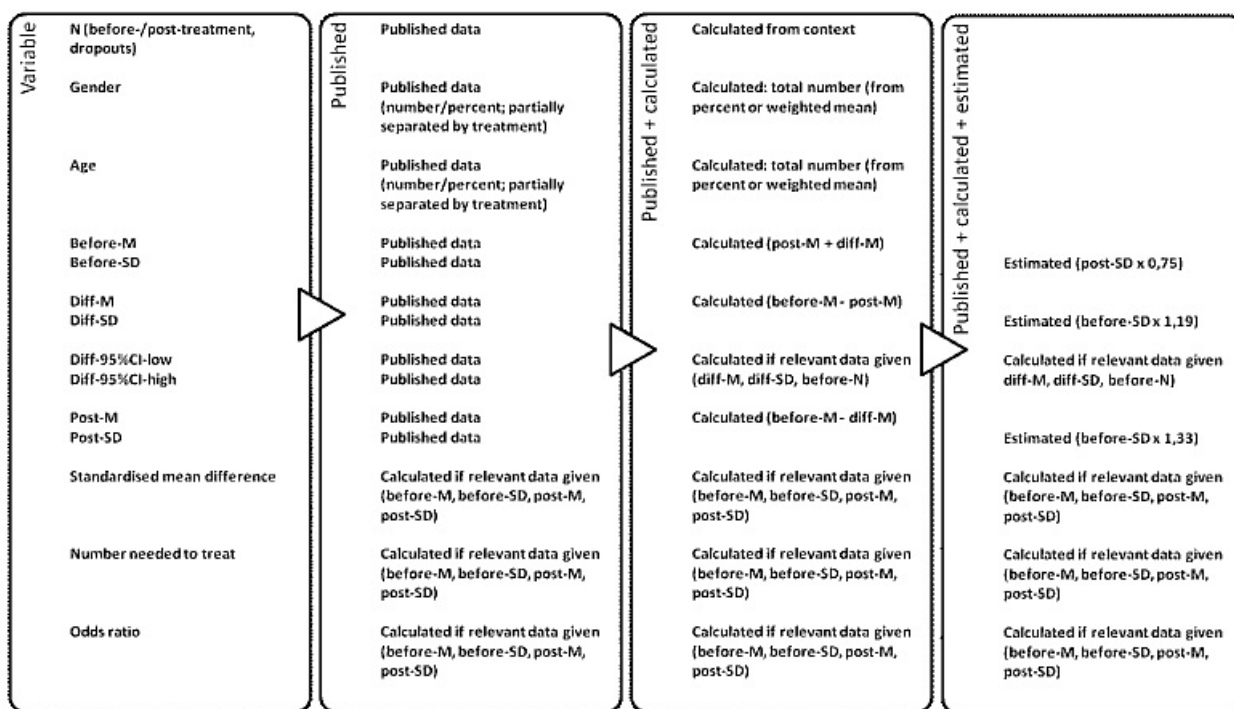


Abbildung 3: Schematische Darstellung der aufeinanderfolgenden Stufen der Datenaufbereitung publizierter Daten über Kalkulation bis hin zur Schätzung einzelner Studienparameter. N = number of participants, M = mean, SD = standard deviation.

## 2.12. Statistische Berechnungen / Berechnung der Ergebnisparameter

Die statistischen Analysen erfolgten jeweils getrennt für die drei WHO-Stufen (siehe Tabelle 5) und in aufeinander folgenden hierarchischen Schritten. Ergebnisparameter waren Dropout-Quoten, Schmerzintensität (before, post und Differenzen) und SMD (standardized mean differences), WMD (weighted mean differences), NNT und Odds ratio.

**Tabelle 5:** Stufenschema der World Health Organization (WHO) für die pharmakologische Schmerztherapie

Stufe	Beschreibung	Medikation	Schmerzintensität
WHO I	non-opioid (+/-)	z.B. non-steroidal anti-inflammatory	Schwache Schmerzen

	Adjuvants)	drugs (NSAID) wie Ibuprofen, Diclofenac, Aspirin, Acetaminophen, Paracetamol	
WHO II	"schwache" Opioide +/- Adjuvants +/- non-Opioide	z.B. Tramadol, Codeine, Tilidin/Naloxone	Schwache bis moderate Schmerzen zunehmend oder andauernd jenseits Stufe I
WHO III	"starke" Opioide +/-Adjuvants +/- non-Opioide	z.B. Morphine, Fentanyl, Oxycodone	Moderate bis starke Schmerzen zunehmend oder andauernd jenseits Stufe II

Mangels publizierter Rohdaten wurden die klinisch einfacher interpretierbaren Parameter "Number needed to treat" (NNT) und Odds Ratio (OR) aus den Verteilungsparametern ( $nt = \text{number of patients}^{\text{treatmentgroup}}$ ,  $Mt = \text{Mean}^{\text{treatmentgroup}}$ ,  $SDt = \text{standard deviation}^{\text{treatmentgroup}}$ ;  $nc = \text{number of patients}^{\text{controlgroup}}$ ,  $Mc = \text{Mean}^{\text{controlgroup}}$ ,  $SDc = \text{standard deviation}^{\text{controlgroup}}$ ) geschätzt (vgl. Cohen 1988, pp. 21f.). Dafür wurde anders als bei Cohen ein metrisches Kriterium für die Berechnung der Nonoverlaps der Schmerzwert-Verteilungen der Studiengruppen zu Grunde gelegt. Bei Behandlungs- und Kontrollgruppe, zeigte sich eine Verringerung der Schmerzwerte am Behandlungsende. Es gab am Studienende einen Zuwachs an Patienten mit einem Schmerzwert, der geringer war als die Hälfte des mittleren Schmerzwertes zu Beginn der Studie. Aus diesen Ergebnissen wurden die Risiko-Differenzen und -quotienten für  $NNT_{u^3}$  und  $OR_{u^3}$  errechnet. Wegen der andersartigen Kriteriumsdefinition sind diese Parameter numerisch nicht mit den aus Head-Counts abgeleiteten Risikoschätzungen vergleichbar, wohl aber gleichsinnig interpretierbar: Ein  $NNT_{u^3}$  von 4 bedeutet z. B., dass einer von vier behandelten Patienten am Behandlungsende weniger als die Hälfte des durchschnittlichen Ausgangsschmerzes verspürt. Wie das übliche NNT, ist  $NNT_{u^3}$  abhängig von der Höhe des Ausgangswertes, und wie das übliche OR ist  $OR_{u^3}$  unabhängig von dem Ausmaß der Schmerzreduktion. Die verschiedenen Auswertungsschritte ergaben sich dadurch, dass eine Unterteilung der Studien nach Dauer, Schmerzkategorie und Angaben über Patientenzahlen (N before and post) zur Gewichtung der Ergebnisse vorgenommen wurde. Die Gewichtung erfolgte bei Berechnung von prä-post-Vergleichen der Schmerzintensität anhand von N before und N post der jeweiligen Verum-Gruppe oder der Placebo-Gruppe. Zur Gewichtung der SMD und der WMD diente die Summe der N post-Werte der jeweiligen Verum- und Placebo-Gruppe. In jeden Auswertungsschritt gingen jene Studienvergleiche ein, von denen die notwendige Datenbasis zur Berechnung oder Schätzung der Kennwerte aus der Publikation vorlagen. Dadurch ergab sich im Verlauf der Analysen eine stets unterschiedliche Anzahl verwendeter RCTs.

Die Datenaufbereitung und die statistische Analyse wurden mit Microsoft Office Excel 2003 und SPSS für Windows 15.0 durchgeführt. Für die metaanalytischen Berechnungen wurde zusätzlich die Software Cochrane RevMan 4.3 verwendet. Die Berechnung des Gesamteffekts erfolgte anhand der standardised mean differences (SMD) der einzelnen RCTs. Notwendige Werte zur Berechnung der SMDs und des Gesamteffekts waren mean, SD und N (post) der jeweiligen Verum- und Placebogruppen, die in Publikationen veröffentlicht sein mussten. Die statistische Heterogenität wurde mithilfe des Q-Test ( $X^2$ ) überprüft und als I<sup>2</sup> Statistik beschrieben (höhere Werte bedeuten größere Heterogenität). Die Auswertungen erfolgten nach dem fixed model, bei signifikanten  $X^2$  erfolgte die Auswertung entsprechend nach dem random effects model. Für die Berechnung der weighted mean differences (WMD) und der mittleren Gesamtdifferenz zwischen Verum- und Placebogruppen galten die gleichen Bedingungen wie für die Berechnung der SMDs und des Gesamteffekts.

**Table 6:** Methodical details and efficacy outcomes of included RCTs evaluating WHO I analgesics (non-opioids).

Study report	Intervention				Participants			Pain Intensity					Outcomes				
No. Author year_ Level of evidence <sup>1</sup> Pain Category	Study duration	Treatment [Comp.-level]	Dosage <sup>2</sup> [mg/day]	Rescue / suppl. med. <sup>3</sup>	N before	N post	Dropout [%]	Mean before	[sd]	Mean post	[sd]	Pain scale <sup>4</sup> before	Pain scale <sup>4</sup> post	SMD <sup>5</sup>	WM D <sup>6</sup>	NNT <sup>7</sup>	ODDS <sup>8</sup>
01 Altman 2007_1+ Arthritis pain	3	[0] Placebo		R	105	111	32,72	60,3	[19,3]	46,7	[25,6]	-	-				
		[1] Acetaminophen 1950			158	121	23,41	67,9	[18,5]	45,1	[22,7]	-	-	0,07	1,6	28,54	1,08
02 Bensen 1999_1+ Arthritis pain	12	[2] Acetaminophen 3900			180	115	28,13	88,9	[19,7]	42,4	[24,6]	-	-	0,19	4,3	12,93	1,40
		[0] Placebo		R	203	-	-	-	[-]	-	[-]	-	-	-	-	-	-
		[1] Celecoxib 100			203	-	-	-	[-]	-	[-]	-	-	-	-	-	-
		[2] Celecoxib 200			197	-	-	-	[-]	-	[-]	-	-	-	-	-	-
03 Bensen 2002_1- Arthritis pain	12	[3] Celecoxib 400			202	-	-	-	[-]	-	[-]	-	-	-	-	-	-
		[4] Naproxen 1000			198	-	-	-	[-]	-	[-]	-	-	-	-	-	-
		[0] Placebo			222	92	58,58	66,60	[19,60]	58,70	[-]	67	57				
		[1] Valdecoxib 10			209	132	38,84	64,90	[20,60]	39,80	[-]	65	40	0,62	16,9	5,11	2,83
04 Birbara 2003_1+ Low back pain	12	[2] Valdecoxib 20			212	132	37,74	68,40	[18,40]	45,60	[-]	68	46	0,44	11,1	6,74	2,05
		[3] Valdecoxib 40			221	131	40,72	68,90	[19,20]	41,30	[-]	69	41	0,59	15,4	4,61	2,83
		[4] Naproxen 1000			226	137	39,38	67,30	[19,40]	41,80	[-]	67	42	0,57	14,9	5,16	2,02
		[0] Placebo		R	109	65	40,37	76,90	[12,80]	-	[-]	77	-	-	-	-	-
05 Bliddal 2000_1- Arthritis pain	3	[1] Etoricoxib 60			103	75	27,18	78,90	[12,70]	-	[-]	77	-	-	-	-	-
		[2] Etoricoxib 90			107	72	32,71	77,80	[13,60]	-	[-]	78	-	-	-	-	-
		[0] Placebo		R	-	-	-	54,00	[-]	-	[-]	54	-	-	-	-	-
06 Bocanegra 1998_1- Arthritis pain	6	[1] Ibuprofen 800			-	-	-	54,00	[-]	-	[-]	54	-	-	-	-	-
		[0] Placebo		NA	91	70	23,08	6,40	[1,92]	5,10	[-]	64	51				
07 Bookman 2004_1+ Arthritis pain	4	[1] Diclofenac 150			154	126	18,18	8,60	[2,14]	3,73	[-]	66	37	0,50	13,7	5,08	2,85
		[0] Placebo		R	84	69	17,88	9,40	[3,80]	6,60	[4,50]	47	35				
08 Case 2003_1+ Arthritis pain	12	[1] Diclofenac 78			84	74	11,90	0,10	[3,50]	5,20	[4,60]	46	26	0,37	8,5	7,87	1,78
		[0] Placebo			28	19	32,14	196,60	[110,90]	183,40	[122,60]	40	37				
		[1] Diclofenac 150			25	20	20,00	199,80	[101,50]	146,00	[101,20]	40	29	0,33	7,48	9,97	1,48
09 Coats 2004_1+++ Low back pain	Low 4	[2] Acetaminophen 4000			29	22	24,14	210,80	[98,30]	188,90	[121,50]	42	37	-0,03	-0,7	12,72	1,02
		[0] Placebo		R	143	115	19,58	-	[-]	-	[-]	-	-	-	-	-	-
[1] Valdecoxib 40			148	134	0,46	-	[-]	-	[-]	-	-	-	-	-	-	-	

Study report	Intervention				Participants			Pain Intensity					Outcomes				
No. Author year_ Level of evidence <sup>1</sup> Pain Category	Study duration	Treatment [Comp.-level]	Dosage <sup>2</sup> [mg/day]	Rescue / suppl. med. <sup>3</sup>	N before	N post	Dropout [%]	Mean before	[sd]	Mean post	[sd]	Pain scale <sup>4</sup> before	Pain scale <sup>4</sup> post	SMD <sup>5</sup>	WM D <sup>6</sup>	NNT <sup>7</sup>	ODDS <sup>8</sup>
10 Collantes 2002_1- Arthritis pain	12	[0] Placebo		R / S	357	242	32,21	-	[-]	-	[-]	-	-				
		[1] Etoricoxib 90			353	294	10,71	-	[-]	-	[-]	-	-	-	-	-	-
		[2] Naproxen 1000			181	151	18,57	-	[-]	-	[-]	-	-	-	-	-	-
11 Day 2000_1+ Arthritis pain	6	[0] Placebo		R	74	-	-	72,60	[14,60]	53,58	[-]	73	54				
		[1] Rofecoxib 12,5			244	-	-	72,60	[14,60]	38,18	[-]	73	38	-	-	3,85	3,73
		[2] Rofecoxib 25			242	-	-	72,60	[14,60]	37,43	[-]	73	37	-	-	3,45	3,97
		[3] Ibuprofen 2400			249	-	-	72,60	[14,60]	36,95	[-]	73	39	-	-	3,87	3,50
12 Ehrich 1999_1+ Arthritis pain	6	[0] Placebo		R	72	41	43,06	75,03	[-]	58,63	[-]	75	60				
		[1] Rofecoxib 25			73	64	12,33	75,42	[-]	38,39	[-]	75	39	-	-	-	-
		[2] Rofecoxib 125			74	57	22,97	73,60	[-]	35,50	[-]	74	36	-	-	-	-
13 Furst 2002_1- Arthritis pain	12	[0] Placebo		R / S	177	92	48,02	73,00	[17,00]	58,60	[-]	73	59				
		[1] Meloxicam 7,5			175	105	40,00	70,00	[18,00]	48,80	[-]	70	49	0,42	9,80	9,26	2,00
		[2] Meloxicam 15			184	121	34,24	74,00	[15,00]	48,90	[-]	74	49	0,46	9,70	8,31	1,94
		[3] Meloxicam 22,5			177	119	32,77	72,00	[17,00]	47,70	[-]	72	48	0,48	10,80	7,30	2,21
14 Gibofsky 2003_1+++ Arthritis pain	6	[4] Diclofenac 150			181	128	29,28	72,00	[18,00]	48,60	[-]	72	47	0,51	12,00	8,33	2,50
		[0] Placebo		R	98	84	34,89	11,00	[2,30]	8,60	[4,06]	55	43				
		[1] Celecoxib 200			189	158	18,40	11,20	[4,12]	6,60	[4,12]	58	33	0,48	12,10	15,98	1,89
15 Grifka 2004_1+ Arthritis pain	4	[2] Rofecoxib 25			190	161	15,26	10,80	[2,76]	6,60	[4,14]	54	33	0,47	10,60	9,42	1,76
		[0] Placebo		R	186	182	7,14	71,20	[12,00]	51,90	[-]	71	52				
		[1] Lumiracoxib 200			205	195	4,88	70,90	[12,90]	42,90	[-]	71	43	0,53	9,00	6,02	2,51
16 Katz 2003_1- Low back pain	4	[2] Lumiracoxib 400			193	182	5,70	72,20	[13,10]	42,20	[-]	72	42	0,57	9,70	5,07	2,88
		[0] Placebo		R	229	185	19,88	77,50	[13,40]	-	[-]	78	-	-	-	-	-
		[1] Rofecoxib 25			233	198	15,02	75,90	[14,70]	-	[-]	78	-	-	-	-	-
17 Kivitz 2001_1- Arthritis pain	12	[2] Rofecoxib 50			229	197	13,97	75,30	[13,60]	-	[-]	75	-	-	-	-	-
		[0] Placebo		S	218	79	63,76	68,30	[14,90]	57,20	[-]	68	57				
		[1] Celecoxib 100			216	111	48,61	68,70	[16,50]	48,70	[-]	68	50	0,35	7,50	8,93	2,29
[2] Celecoxib 200			207	111	48,38	67,20	[17,00]	43,90	[-]	67	44	0,62	13,30	5,29	3,44		

Study report	Intervention				Participants		Pain Intensity						Outcomes				
No. Author year_ Level of evidence <sup>1</sup> Pain Category	Study duration	Treatment [Comp.-level]	Dosage <sup>2</sup> [mg/day]	Rescue / suppl. med. <sup>3</sup>	N before	N post	Dropout [%]	Mean before	[sd]	Mean post	[sd]	Pain scale <sup>4</sup> before	Pain scale <sup>4</sup> post	SMD <sup>5</sup>	WM D <sup>6</sup>	NNT <sup>7</sup>	ODDS <sup>8</sup>
18 Kivitz 2002_1- Arthritis pain	12	[3] Celecoxib	400		213	119	44,13	67,00	[15,70]	48,30	[-]	69	48	0,43	8,60	8,56	2,31
		[4] Naproxen	1000		207	118	43,00	67,30	[16,50]	45,00	[-]	67	45	0,58	12,20	5,97	3,11
		[0] Placebo		NA	205	131	36,10	71,20	[-]	45,23	[-]	71	45				
		[1] Valdecoxib	5		201	162	19,40	71,42	[-]	40,09	[-]	71	40	-	-	-	-
		[2] Valdecoxib	10		205	149	27,32	72,41	[-]	42,00	[-]	72	42	-	-	-	-
19 Lehmann 2005_1- Arthritis pain	13	[0] Placebo		R / S	424	360	15,09	9,60	[3,20]	7,30	[-]	49	37				
		[1] Lumiracoxib	100		420	381	9,29	9,90	[3,23]	6,50	[-]	50	33	0,28	5,10	13,72	1,40
		[2] Lumiracoxib	100		420	379	9,76	9,90	[3,19]	6,70	[-]	50	34	0,24	4,20	17,83	1,28
		[3] Celecoxib	200		420	388	12,38	10,20	[3,23]	8,60	[-]	51	34	0,24	4,20	15,28	1,32
		[0] Placebo		R	66	44	21,43	69,70	[15,67]	53,37	[-]	69	53				
20 Leung 2002_1+ Arthritis pain	12	[1] Etoricoxib	60		224	204	8,93	64,91	[16,76]	39,15	[-]	65	40	0,64	14,22	5,29	2,90
		[2] Naproxen	1000		221	184	16,74	65,64	[17,13]	40,32	[-]	66	40	0,60	13,41	5,66	2,67
		[0] Placebo		NA	118	49	59,47	10,60	[3,10]	9,55	[-]	54	46				
21 Makarowski 2002_1- Arthritis pain	12	[1] Valdecoxib	5		120	73	39,17	11,20	[3,20]	8,66	[-]	58	43	0,25	5,10	12,56	1,68
		[2] Valdecoxib	10		111	85	41,44	10,60	[3,10]	7,67	[-]	54	40	0,33	5,00	9,14	1,95
		[3] Naproxen	1000		118	71	39,93	10,50	[3,20]	7,56	[-]	53	38	0,44	9,10	7,86	2,23
22 Matsumoto 2002_1- Arthritis pain	12	[0] Placebo		R / S	323	122	62,23	-	[-]	-	[-]	-	-	-	-	-	-
		[1] Etoricoxib	90		323	230	28,79	-	[-]	-	[-]	-	-	-	-	-	-
		[2] Naproxen	1000		170	96	43,53	-	[-]	-	[-]	-	-	-	-	-	-
23 McKenna 2001_1- Arthritis pain	6	[0] Placebo			200	129	35,50	69,40	[16,30]	46,30	[-]	69	46				
		[1] Celecoxib	200		201	159	20,90	69,10	[15,20]	34,20	[-]	69	34	0,58	12,10	4,84	2,44
		[2] Diclofenac	150		199	162	18,59	65,60	[15,40]	31,80	[-]	69	32	0,69	14,90	3,91	2,89
24 Miceli-Richard 2004_1- Arthritis pain	6	[0] Placebo		S	374	262	29,95	69,00	[17,00]	46,00	[-]	69	46				
		[1] Paracetamol	4000		405	298	26,42	66,70	[16,00]	43,70	[-]	67	44	0,10	2,30	> 20	1,13
25 Nickel 2003_1-	6	[0] Placebo		R	69	-	-	11,30	[3,10]	9,90	[-]	54	47				

Study report	Intervention				Participants		Pain Intensity						Outcomes				
No. Author year_ Level of evidence <sup>1</sup> Pain Category	Study duration	Treatment [Comp.-level]	Dosage <sup>2</sup> [mg/day]	Rescue / suppl. med. <sup>3</sup>	N before	N post	Dropout [%]	Mean before	[sd]	Mean post	[sd]	Pain scale <sup>4</sup> before	Pain scale <sup>4</sup> post	SMD <sup>5</sup>	WM D <sup>6</sup>	NNT <sup>7</sup>	ODDS <sup>8</sup>
26 Palla 2004_1+ Low back pain	12	[1] Rofecoxib	25		53	-	-	11,40	[3,10]	9,70	[-]	54	46	-	-	> 20	1,12
		[2] Rofecoxib	50		49	-	-	10,60	[2,70]	9,20	[-]	51	44	-	-	> 20	0,95
		[0] Placebo		R	110	77	30,00	75,20	[14,90]	-	[-]	75	-				
27 Pincus 2004A_1- Arthritis pain	6	[1] Etoricoxib	60		109	77	29,36	78,60	[14,70]	42,21	[-]	77	42	-	-	-	-
		[2] Etoricoxib	90		106	77	27,36	76,70	[14,30]	44,42	[-]	77	44	-	-	-	-
		[0] Placebo		R	172	-	-	64,00	[15,21]	53,50	[20,23]	64	54				
28 Pincus 2004B_1- Arthritis pain	6	[1] Celecoxib	200		181	-	-	62,00	[14,99]	43,00	[19,64]	62	43	-	-	7,81	2,24
		[2] Acetaminophen	4000		171	-	-	67,50	[15,29]	50,10	[20,34]	68	50	-	-	14,12	1,59
		[0] Placebo		R	182	-	-	64,40	[15,51]	56,60	[20,63]	64	57				
29 Sandelin 1997_1- Arthritis pain	4	[1] Celecoxib	200		189	-	-	65,20	[14,84]	49,40	[19,74]	65	43	-	-	5,54	3,13
		[2] Acetaminophen	4000		185	-	-	64,60	[16,86]	50,80	[22,42]	65	51	-	-	12,59	1,95
		[0] Placebo		NA	62	-	-	53,00	[22,20]	32,00	[24,10]	63	32				
30 Schnitzer 1999_1+ Arthritis pain	6	[1] Eitenac	90		126	-	-	48,00	[21,50]	28,00	[20,70]	49	28	-	-	< -20	1,06
		[2] Diclofenac	100		62	-	-	52,00	[20,40]	30,00	[19,20]	52	30	-	-	> 20	1,03
		[0] Placebo		R / S	166	131	22,02	-	[-]	-	[-]	-	-				
31 Schnitzer 2004_1+ Arthritis pain	4	[1] Rofecoxib	5		156	134	15,19	-	[-]	-	[-]	-	-	-	-	-	-
		[2] Rofecoxib	25		171	146	15,20	-	[-]	-	[-]	-	-	-	-	-	-
		[3] Rofecoxib	50		181	136	16,16	-	[-]	-	[-]	-	-	-	-	-	-
		[0] Placebo		R	97	85	12,37	9,60	[3,50]	8,10	[3,60]	49	41				
		[1] Lumiracoxib	100		96	90	6,16	9,60	[3,60]	6,40	[4,10]	49	32	0,44	6,50	5,65	2,54
32 Scott 2000_1- Arthritis pain	4	[2] Lumiracoxib	200		96	89	7,29	9,60	[3,00]	6,60	[3,90]	48	34	0,34	6,50	6,46	1,99
		[3] Lumiracoxib	400		99	84	15,15	9,60	[3,70]	6,40	[4,00]	49	32	0,45	6,50	6,55	2,40
		[4] Lumiracoxib	400		99	92	7,07	9,50	[3,30]	5,70	[3,90]	49	29	0,64	12,00	4,27	3,00
		[5] Diclofenac	150		94	78	17,02	9,50	[3,40]	6,20	[4,00]	49	31	0,50	9,50	5,47	2,55
		[0] Placebo		R	303	174	42,57	55,00	[-]	54,80	[-]	55	55				
33 Scott 2000_1- Arthritis pain	4	[1] Tiaprofen	600		307	175	43,00	55,50	[-]	50,60	[-]	56	51	-	-	-	-
		[2] Indomethacin	75		202	126	38,12	54,60	[-]	50,10	[-]	55	51	-	-	-	-

Study report		Intervention			Participants			Pain Intensity					Outcomes					
No.	Author year_ Level of evidence <sup>1</sup> Pain Category	Study duration	Treatment [Comp.-level]	Dosage <sup>2</sup> [mg/day]	Rescue / suppl. med. <sup>3</sup>	N before	N post	Dropout [%]	Mean before	[sd]	Mean post	[sd]	Pain scale <sup>4</sup> before	Pain scale <sup>4</sup> post	SMD <sup>5</sup>	WM D <sup>5</sup>	NNT <sup>5</sup>	ODDS <sup>5</sup>
33	Simon 1999_1+ Arthritis pain	12	[0] Placebo [1] Celecoxib [2] Celecoxib [3] Celecoxib [4] Naproxen	200 400 800 1000	R / S	231	101	50,28	69,00	[19,00]	59,70	[-]	69	60				
						240	154	35,83	67,00	[20,00]	50,10	[-]	67	50	0,37	9,50	10,56	1,62
						235	158	32,77	69,00	[20,00]	47,30	[-]	69	47	0,47	12,40	10,80	1,78
						218	137	37,16	66,00	[21,00]	47,00	[-]	66	48	0,44	11,60	8,76	2,23
						225	138	38,67	67,00	[18,00]	50,10	[-]	67	50	0,39	9,60	11,36	1,70
34	Singer 1997_1-Muscle pain	4	[0] Placebo [1] Ibuprofen	2400	NA	-	-	-	38,70	[30,90]	23,20	[22,40]	39	23			> 20	0,83
						-	-	-	37,70	[27,00]	25,60	[24,20]	38	28	-	-	-	-
35	Tannonbaum 2004_1+ Arthritis pain	13	[0] Placebo [1] Lumiracoxib [2] Lumiracoxib [3] Celecoxib	200 400 200	R	243	200	17,70	10,30	[3,00]	7,00	[-]	62	40				
						487	408	16,21	10,10	[3,40]	6,00	[-]	61	35	0,33	6,40	14,25	1,59
						491	414	15,68	10,00	[3,30]	6,60	[-]	60	34	0,44	6,20	13,57	1,59
						461	401	16,03	10,10	[3,30]	7,00	[-]	61	35	0,47	6,00	15,84	1,50
36	Wiesenhütter 2005_1-12 Arthritis pain	12	[0] Placebo [1] Etoricoxib [2] Ibuprofen	30 2400	R	104	55	47,12	72,63	[14,43]	52,53	[-]	73	53				
						214	172	19,63	73,66	[15,45]	42,64	[-]	74	43	0,47	9,69	5,50	2,60
						210	148	30,48	73,16	[18,32]	42,69	[-]	73	43	0,43	9,65	5,49	2,54
37	Yocum 2000_1- Arthritis pain	12	[0] Placebo [1] Meloxicam [2] Meloxicam [3] Meloxicam [4] Diclofenac	3,75 7,5 15 100	R	157	82	47,77	11,40	[-]	9,20	[-]	67	46				
						154	89	42,21	11,20	[-]	8,50	[-]	66	43	-	-	-	-
						154	108	31,17	10,60	[-]	7,50	[-]	65	38	-	-	-	-
						158	113	27,56	11,40	[-]	6,90	[-]	67	35	-	-	-	-
						163	116	24,64	11,60	[-]	7,10	[-]	68	36	-	-	-	-

NA = not available

<sup>1</sup>Quality rating in accordance to SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) criteria

<sup>2</sup>Mean dose if reported, otherwise dose range

<sup>3</sup>Analgesics other than study medication used as rescue medication (R) or supplemental medication (S) allowed

<sup>4</sup>Standardized pain scores (0-100)

<sup>5</sup>SMD (standardised mean difference), WMD (weighted mean difference), NNT (number needed to treat) and ODDS estimated from information given in the studies

**Tabelle 7:** Methodical details and efficacy outcomes of included RCTs evaluating WHO II analgesics

Study report		Intervention			Participants			Pain Intensity					Outcomes					
No.	Author year_ Level of evidence <sup>1</sup> Pain Category	Study duration	Treatment [Comp.-level]	Dosage <sup>2</sup> [mg/day]	Rescue / suppl. med. <sup>3</sup>	N before	N post	Dropout [%]	Mean before	[sd]	Mean post	[sd]	Pain scale <sup>4</sup> before	Pain scale <sup>4</sup> post	SMD <sup>5</sup>	WM D <sup>5</sup>	NNT <sup>5</sup>	ODDS <sup>5</sup>
38	Babul 2004_1+ Arthritis pain	12	[0] Placebo [1] Tramadol	100-400	R	122	63	48,36	75,60	[16,60]	57,80	[-]	76	68				
						124	81	50,61	78,20	[10,00]	47,80	[-]	79	48	-	-	-	-
39	Boureau 2003_1+ Neuropathic pain	6	[0] Placebo [1] Tramadol	100-400	R	63	59	7,04	60,00	[13,60]	31,60	[25,30]	60	32				
						64	53	17,19	60,80	[12,10]	24,0	[22,40]	61	25	0,30	7,20	7,17	1,70
40	Fishman 2007_1+ Arthritis pain	12	[0] Placebo [1] Tramadol [2] Tramadol [2] Tramadol	100 200 300	no	227	134	40,97	-	[-]	-	[-]	-	-				
						106	62	41,61	-	[-]	-	[-]	-	-	-	-	-	-
						111	85	41,44	-	[-]	-	[-]	-	-	-	-	-	-
						108	50	53,70	-	[-]	-	[-]	-	-	-	-	-	-
41	Fleischmann 2001_1+ Arthritis pain	12	[0] Placebo [1] Tramadol	200-400	no	66	17	74,24	2,65	[0,68]	2,48	[1,13]	71	62				
						63	20	68,26	2,71	[0,63]	2,10	[1,06]	68	53	0,34	6,50	14,67	1,49
42	Gana 2006_1+ Arthritis pain	12	[0] Placebo [1] Tramadol [2] Tramadol [3] Tramadol [4] Tramadol	100 200 300 400	no	205	115	43,00	305,00	[95,20]	231,70	[-]	61	46				
						203	120	40,69	308,20	[99,30]	201,00	[-]	62	40	-	-	-	-
						203	118	42,66	315,20	[92,40]	203,70	[-]	63	41	-	-	-	-
						204	104	49,02	296,60	[96,30]	192,70	[-]	69	39	-	-	-	-
						205	103	49,78	298,00	[93,70]	190,20	[-]	60	38	-	-	-	-
43	Harati 1998_1+ Neuropathic pain	6	[0] Placebo [1] Tramadol	210	no	64	39	39,06	2,60	[0,80]	2,20	[0,60]	63	55				
						63	43	31,75	2,50	[0,60]	1,40	[0,70]	65	35	1,21	20,00	2,93	9,92
44	Peloso 2000_1+ Arthritis pain	4	[0] Placebo [1] Codeine	100-400	R	62	35	32,69	252,40	[120,8]	221,30	[118,70]	50	44				
						51	31	39,22	293,50	[99,70]	145,40	[101,30]	53	29	0,69	15,18	3,45	3,01
45	Russell 2000_1+ Muscle pain	6	[0] Placebo [1] Tramadol	240	no	34	9	73,53	7,90	[1,26]	7,20	[2,33]	60	72				
						35	20	42,66	7,90	[1,28]	5,90	[2,66]	60	56	0,46	13,00	5,94	3,76
46	Schnitzler 2000_1+ Low back pain	4	[0] Placebo [1] Tramadol	200-400	no	127	55	56,69	7,20	[1,55]	5,10	[2,98]	72	51				
						127	91	26,35	7,20	[1,55]	3,50	[2,76]	72	35	0,59	16,00	4,83	2,39
47	Sindrup 1999_1+ Neuropathic pain	4	[0] Placebo [1] Tramadol	200-400	R	40	37	7,50	-	[-]	-	[-]	-	-				
						43	35	18,00	-	[-]	-	[-]	-	-	-	-	-	-
48	Vorsanger 2008_1+ Arthritis pain	12	[0] Placebo [1] Tramadol [2] Tramadol	200 300	no	129	88	62,79	69,6	[-]	46,00	[-]	70	48				
						129	87	32,56	71,6	[-]	39,2	[-]	72	39	-	-	-	-
						128	86	32,61	72,4	[-]	36,4	[-]	72	36	-	-	-	-

NA = not available

<sup>1</sup>Quality rating in accordance to SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) criteria

<sup>2</sup>Mean dose if reported, otherwise dose range

<sup>3</sup>Analgesics other than study medication used as rescue medication (R) or supplemental medication (S) allowed

<sup>4</sup>Standardized pain scores (0-100)

<sup>5</sup>SMD (standardised mean difference), WMD (weighted mean difference), NNT (number needed to treat) and ODDS estimated from information given in the studies

**Tabelle 8:** Methodical details and efficacy outcomes of included RCTs evaluating WHO III analgesics.

Study report	Intervention		Participants		Pain Intensity						Outcomes						
No. Author year_ Level of evidence <sup>1</sup> Pain Category	Study duration	Treatment [Comp.-level]	Dosage <sup>2</sup> [mg/day]	Rescue / suppl. med. <sup>3</sup>	N before	N post	Dropout [%]	Mean before	[sd]	Mean post	[sd]	Pain scale <sup>4</sup> before	Pain scale <sup>4</sup> post	SMD <sup>5</sup>	WM D <sup>5</sup>	NNT <sup>5</sup>	ODDS <sup>5</sup>
49 Caldwell 1999_1- Arthritis pain	4	[0] Placebo [1] Oxycodone	20-60	S	38 34	18 27	50,00 20,59	- [-]	- [-]	- [-]	- [-]	- -	- -	-	-	-	-
50 Caldwell 2002_1+ Arthritis pain	4	[0] Placebo [1] Morphine [2] Morphine [3] Morphine		R	73 73 73 78	50 48 40 48	31,51 36,99 45,21 38,94	317,00 313,00 326,00 322,00	[102,00] [107,00] [99,70] [109,00]	- - - -[-]	[63] [63] [65] [64]	- - - -	- - - -	-	-	-	-
51 Chindalore 2005_1+ Arthritis pain	3	[0] Placebo [1] Oxycodone	10-40	no	51 102	41 70	19,81 31,37	7,70 7,40	[1,30] [1,30]	6,1 5,8	[2,80] [2,30]	77 74	61 56	0,20	5,00	<-20	0,98
52 Gilron 2005_1+ Neuropathic pain	5	[0] Placebo [1] Morphine	45,3	S	44 49	44 43	2,27 10,20	5,72 5,72	[1,62] [1,61]	4,49 3,70	[2,23] [2,26]	57 57	46 37	0,36	7,60	8,71	1,82
53 Gimbel 2003_1+ Neuropathic pain	6	[0] Placebo [1] Oxycodone	37	S	77 92	52 63	32,47 23,17	- [-]	- [-]	- [-]	- [-]	- -	- -	-	-	-	-
54 Hale 2007_1+ Low back pain	12	[0] Placebo [1] Oxymorphone	80,9	R	73 70	18 49	75,34 30,00	71,00 67,60	[15,40] [16,80]	53,80 32,80	[-] [-]	72 88	64 39	-	-	-	-
55 Huse 2001_1- Neuropathic pain	4	[0] Placebo [1] Morphine	70-300	R	- -	- -	- 4,05	4,05 [1,00]	[1,00] [1,59]	3,99 3,26	[1,23] [1,59]	47 47	40 33	-	-	5,25	4,00
56 Katz 2007_1- Low back pain	12	[0] Placebo [1] Oxymorphone	40,05	R / S	100 105	47 71	53,00 32,39	69,30 70,80	[11,30] [12,20]	45,50 29,90	[26,91] [26,24]	68 71	48 30	0,80	18,00	4,00	2,81
57 Khoromi 2007_1-	7	[0] Placebo [1] Morphine	62	R / S	30 41	30 32	23,09 21,95	4,9 4,9	[2,43] [2,43]	- -	[-] [-]	49 49	- -	-	-	-	-
58 Langford 2006_1+ Arthritis pain	6	[0] Placebo [1] Fentanyl	0,6-2,4	R / S	200 218	93 108	53,50 50,93	73,30 73,10	[15,70] [15,30]	55,40 46,50	[20,50] [26,30]	73 73	50 60	0,22	5,60	13,71	1,43
59 Markenson 2005_1-	13	[0] Placebo		S	53	13	75,47	6,30	[1,45]	6,00	[2,91]	63	60				

Study report	Intervention		Participants		Pain Intensity						Outcomes						
No. Author year_ Level of evidence <sup>1</sup> Pain Category	Study duration	Treatment [Comp.-level]	Dosage <sup>2</sup> [mg/day]	Rescue / suppl. med. <sup>3</sup>	N before	N post	Dropout [%]	Mean before	[sd]	Mean post	[sd]	Pain scale <sup>4</sup> before	Pain scale <sup>4</sup> post	SMD <sup>5</sup>	WM D <sup>5</sup>	NNT <sup>5</sup>	ODDS <sup>5</sup>
60 Matsumoto 2005_1- Arthritis pain	4	[1] Oxycodone [0] Placebo [1] Oxymorphone [2] Oxymorphone [3] Oxycodone	44 40 80 40	NA	58 124 121 125	23 78 63 53 76	56,93 37,10 47,93 56,20 40,00	6,90 - [-] - [-]	[1,50] [-] [-] [-] [-]	4,90 - - - -	[2,24] [-] [-] [-] [-]	69 - - - -	49 - - - -	0,42	11,00	10,08	1,78
61 Moran 1991_1- Arthritis pain	5	[0] Placebo [1] Morphine	20-120	R / S	10 10	6 3	40,00 70,00	- [-]	[-] [-]	72,30 46,60	[16,90] [13,40]	- -	72 60	1,26	22,70	-	-
62 Moulin 1996_1- Arthritis pain	9	[0] Placebo [1] Morphine	89,5	R	- -	- -	- -	- -	[-] [-]	- -	[-] [-]	- -	- -	-	-	-	-
63 Raja 2002_1- Neuropathic pain	8	[0] Placebo [1] Morphine	91	R	56 66	55 46	1,79 30,3	6,20 6,50	[2,00] [1,90]	0,00 4,40	[2,00] [2,40]	62 85	60 44	0,72	16,00	3,86	5,82
64 Watson 1998_1- Neuropathic pain	4	[0] Placebo [1] Oxycodone	20-60	R	23 22	- -	- -	- -	[-] [-]	65,00 34,00	[27,00] [26,00]	- -	65 34	-	-	-	-
65 Watson 2003_1+ Neuropathic pain	4	[0] Placebo [1] Oxycodone	20-60	S	23 23	12 12	47,83 45,45	67,00 67,00	[14,90] [14,90]	48,60 21,60	[26,60] [20,70]	67 67	49 22	1,09	26,50	2,33	6,20
66 Webster 2006_1+ Low back pain	12	[0] Placebo [1] Oxycodone	10-60	no	101 206	42 101	58,42 50,97	7,70 7,80	[1,44] [1,36]	5,20 4,00	[3,05] [2,63]	77 78	52 40	0,44	12,00	7,11	1,90

-, NA = not available

<sup>1</sup>Quality rating in accordance to SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) criteria

<sup>2</sup>Mean dose if reported, otherwise dose range

<sup>3</sup>Analgesics other than study medication used as rescue medication (R) or supplemental medication (S) allowed

<sup>4</sup>Standardized pain scores (0-100)

<sup>5</sup>SMD (standardised mean difference), WMD (weighted mean difference), NNT (number needed to treat) and ODDS estimated from information given in the studies

### 3. Anwendbarkeit der Leitlinie

Die klinischen Empfehlungen der Leitlinie sind leicht zugänglich dargestellt. Sie umfassen zentrale Aussagen zur Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen und praxisrelevante Empfehlungen. Die "evidenz"basierten Empfehlungen werden anwenderfreundlich als Antworten auf praxisrelevante Fragestellungen dargestellt. Die Leitlinie umfasst somit für die Behandlung chronischer nicht tumorbedingter Schmerzen einen in Unterkategorien gegliederten Handlungskatalog zu den Themen Studienlage, Behandlungsvorbedingungen, Anwendungsbereiche, Patienteninformationen, Verschreibungspraxis und Verlaufskontrolle, Nebenwirkungen, Toleranz und Abhängigkeit.

Ein klinischer Algorithmus in Anlehnung an die Leitlinienaussagen soll Entscheidungen im Praxisalltag erleichtern und den Einsatz der Leitlinienempfehlungen unterstützen [vgl. Kapitel 4, S3-Leitlinie LONTS] (26).

### 4. Evaluation der Leitlinie durch externe Experten (13)

Die Entwicklung der Leitlinie durch die DGSS Kommission "LONTS" ist von Anbeginn von den 16 Mitgliedern des externen Beirats begleitet worden. Diesem wurde das umfangreiche Datenmaterial und die Leitlinienentwürfe zum selben Zeitpunkt wie den Mitgliedern des Steuerkomitees zugesandt. Dies ermöglichte allen Beiratsmitgliedern eine begleitende Begutachtung des Daten- und Text-Materials. Bis zum 18. Mai09 hatten alle Beiratsmitglieder der Endfassung auch im Namen ihrer Fachgesellschaft zugestimmt.

### 5. Vergleich mit thematisch vergleichbaren Leitlinien

In der vorliegenden Leitlinie werden anders als in den unten genannten Leitlinien

- Die Schlussfolgerung aus klinischen Daten zu klinischen Empfehlungen mehrstufig - von RCT Daten in Boxplots über Schlüsselfragen zu klinischen Empfehlungen- dargestellt.
- Zwischen eindeutig Daten- und lediglich Text- basierten Empfehlungen unterschieden.
- Die Wirkung opioidhaltiger Analgetika und auch der nicht opioidhaltiger Analgetika verglichen
- Die insgesamt geringe klinische Bedeutsamkeit der erzielbaren Schmerzlinderung beachtet.
- Die Nebenwirkung opioidhaltiger bzw. nicht opioidhaltiger Analgetika stärker berücksichtigt.
- Die analgetische Wirkung nicht medikamentöser Verfahren im Vergleich zu Analgetika gesetzt.
- Die "evidenz"basierte Langzeitanwendung von einer unbelegten Daueranwendung unterschieden.

2009 Clinical Guidelines for the Use of Chronic Opioid Therapy in Chronic Noncancer Pain. Chou, R. et al. - The American Pain Society American Academy of Pain Medicine -

2008 Opioid in the Management of Chronic Non-Cancer Pain: An Update of ASIPP Guidelines. Trescot, A. et al. - American Society of Interventional Pain Physicians-

2007 Interagency Guideline on Opioid Dosing for Chronic Non-cancer Pain. - Washington State Agency Medical Director's Group-

2004 Recommendations for the appropriate use of opioids for persistent non-cancer pain. - The Pain Society, the Royal College of Anaesthetists, The Royal College of General Practitioners and the Royal College Psychiatrists -

2003 VA/DoD Clinical Practice Guideline for the Management of Opioid Therapy for Chronic Pain. - Veterans Health Administration, Department of Defense -

2002 Use of opioids analgesics for the treatment of chronic noncancer pain. Jovey, R. et al. - Canadian Pain Society -

## 6. Ausblick (27)

Die vorliegende Leitlinie wird in elektronischer Version über den Internetauftritt der AWMF kostenfrei zugänglich sein. Publikationen in Fachzeitschriften sollen auf die Leitlinie und die "evidenz"basierten Ergebnisse aufmerksam machen und eine Verknüpfung zwischen Wissenschaft und Praxis gewährleisten. Zusätzlich werden auf Schmerzkongressen Workshops zur Verflechtung des Leitlinienwissens im Praxisalltag angeboten. Die kooperierenden Schmerzgesellschaften werden zusätzlich über ihre Verbreitungsorgane auf die Leitlinie verweisen und zum Bekanntmachen beitragen. Die Weitergabe der Kurzfassung erfolgt an Institutionen und Einrichtungen mit Schwerpunkt in der Versorgung von Patienten mit chronischen Schmerzen.

### 6.1. Disseminierung

Die Verbreitung der Leitlinie soll auf folgenden Wegen erfolgen:

1. über die Internetseite der AWMF ([leitlinien.net](http://leitlinien.net) oder [www.awmf-leitlinien.de](http://www.awmf-leitlinien.de)) sowie
2. Internetseiten der an der Leitlinie beteiligten medizinischen und psychologischen Fachgesellschaften
3. über Druckmedien (Publikation von Teilbereichen in Zeitschriften, z. B. Deutsches Ärzteblatt, Der Schmerz)
4. über Kongresse, Workshops, Fortbildungen der beteiligten Fachgesellschaften

### 6.2. Implementierung

Eine Verbesserung der Versorgungsqualität soll durch Einstellungs- und Verhaltensänderungen innerhalb der Anwendergruppen erreicht werden. In vielen Publikationen zum Thema der Leitlinie wird auf die seit langem kontroverse Haltung der Ärzteschaft zur Anwendung von Opioiden bei nicht tumor-bedingten Schmerzen hingewiesen. Dadurch dürfte die Leitlinie ein hohes Maß an Aufmerksamkeit und kontroverse Stellungnahmen nach sich ziehen. Beides sind günstige Voraussetzungen für die erwünschten Einstellungsänderungen und evtl. nachfolgenden Änderungen des Verschreibungsverhaltens bzw. Behandlungsanspruchs.

Neben der Erörterung der Leitlinieninhalte auf Kongressen und kleinen Fachtagungen die Verknüpfung mit zertifizierten Fortbildungsmaßnahmen der DGSS e. V., DGPSF e.V. und anderen Schmerzgesellschaften vorgesehen.

Um die zu erwartenden kontroversen Stellungnahmen zur Leitlinie auf eine breite und transparente Basis zu stellen, werden mit Unterstützung der DGSS unter [www.lonts.de](http://www.lonts.de) (externer Link) Diskussionsforen verfügbar gemacht, die Ärzten und Schmerzpatienten zugänglich sind. Auf dieser Seite sollen auch Kurzfassungen der Leitlinie für unterschiedliche Zielgruppen mit vereinfachten klinischen Algorithmen zur Verfügung gestellt werden. Der Erstautor wird sich als Mitglied des "WHO Expanded Review Panel for the Development of WHO Pain Guidelines" bemühen, der Leitlinie internationalen Zugang und damit größeres Renommee mit Rückwirkungen auf die Akzeptanz zu verschaffen.

## 7. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Leitlinie hat zunächst eine Gültigkeitsdauer von 4 Jahren. 2013 erfolgt eine Revision einschließlich Aktualisierung der Literaturrecherche (14) durch die DGSS e.V..

## 8. Korrespondenzadresse

Prof. Dr. phil. Hardo Sorgatz  
TU Darmstadt

**Erstellungsdatum:**

06/2009

**Letzte Überarbeitung:**

**Nächste Überprüfung geplant:**

06/2013

---

Zurück zum [Index Leitlinien Schmerztherapie](#)

Zurück zur [Liste der Leitlinien](#)

Zurück zur [AWMF-Leitseite](#)

---

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

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

---

**Stand der letzten Aktualisierung: 06/2009**

**© Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Schmerztherapie**

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

**HTML-Code optimiert: 17.05.2010; 11:39:47**