



AWMF-Register Nr.	145/003	Klasse:	S3
--------------------------	----------------	----------------	-----------

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

Federführende Fachgesellschaft: Deutsche Schmerzgesellschaft
 In Zusammenarbeit mit

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)
Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin. (DGAI)
Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM)
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH)
Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und –psychotherapie (DGGPP)
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG)
Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNOKHC)
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin. (DGIM)
Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG)
Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC)
Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie e. V. (DGOOC)
Deutsche Gesellschaft für Osteologie (DGO)
Deutsche Gesellschaft für Physikalische Medizin und Rehabilitation (DGPMR)
Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN)
Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie (DGPM)
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie. (DEGRO)
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)
Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie (DG-Sucht)
Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie

(DGTHG)
Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft e. V. (DMKG)
Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)
Interdisziplinäre Gesellschaft für orthopädische/unfallchirurgische und allgemeine Schmerztherapie (IGOST)
Deutsche Gesellschaft für psychologische Schmerztherapie und -forschung (DGPSF)
Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband
SchmerzLos Lübeck

Einleitung – Gründe für Aktualisierung der Leitlinie

7,4% der Personen einer repräsentativen deutschen Bevölkerungsstichprobe von Personen ≥ 14 Jahre im Jahr 2013 erfüllten die Kriterien eines chronischen beeinträchtigenden nichttumorbedingten Schmerzes (38). Chronische nicht-tumorbedingte Schmerzen (CNTS) sind mit hohen direkten und indirekten Krankheitskosten assoziiert (38,58). Analgetika werden in Deutschland häufig in der Langzeittherapie (Dauer ≥ 3 Monate) (90) von CNTS eingesetzt (58).

Daten deutscher Krankenkassen belegen einen Anstieg von Einzel- und Langzeitverordnungen von opioidhaltigen Analgetika bei Patienten mit CNTS in den letzten Jahren (81,95). Weiterhin weisen Krankenkassendaten auf eine mögliche Fehlversorgung mit starken opioidhaltigen Analgetika beim Fibromyalgiesyndrom und somatoformen Schmerzstörungen hin (37,53,95). Umgekehrt ist es möglich, dass Patienten/Patientinnen mit Untergruppen von CNTS, welche prinzipiell opioidsensitiv sind, z. B. neuropathische Schmerzen, mit opioidhaltigen Analgetika unterversorgt sind.

Die Langzeitanwendung von opioidhaltigen Analgetika beim CNTS ist national und international umstritten. Die Deutsche Gesellschaft für Schmerztherapie hat einige Empfehlungen der ersten Version dieser Leitlinie, welche sich kritisch zur Langzeittherapie mit opioidhaltigen Analgetika äußerte (70), als Ausdruck einer „Opioidphobie“, welche Patienten und Ärzten schaden könne, gewertet (59). In aktuellen US Amerikanischen Übersichtsarbeiten und Leitartikeln wurde die längerfristige Wirksamkeit und Sicherheit von opioidhaltigen Analgetika beim CNTS kontrovers diskutiert (7,45,88).

Eine planmäßige Aktualisierung der Leitlinie war auf Grund des Regelwerkes der AWMF notwendig (die erste Version der Leitlinie war bis Mai 2014 gültig) und auf Grund der nationalen und internationalen Kontroversen über Indikationen, Nutzen und Risiken einer Therapie mit opioidhaltigen Analgetika beim CNTS sinnvoll. Weiterhin waren seit der ersten Version der Leitlinie weitere randomisierte kontrollierte Studien mit Opioiden bei CNTS – Syndromen erschienen.

Kernempfehlungen der Leitlinie sind **rot markiert**.

I. Präambel

1. Klinischer Konsenspunkt- Definition von opioidhaltigen Analgetika: Aus Gründen der sprachlichen Einfachheit wird in der Leitlinie der Begriff opioidhaltige Analgetika verwendet. Starker Konsens

Kommentar: Die Leitlinie nimmt zu selektiven Opioidagonisten mit und ohne Kombination mit Substanzen zur Reduktion von Obstipation und missbräuchlicher Verwendung sowie zu Substanzen mit gemischten opioidergen und nicht-opioidergen Wirkmechanismen im Vergleich zu Placebo und nicht-opioidhaltigen Analgetika Stellung. Bei den Substanzen mit gemischten opioidergen/und nicht-opioidergen Wirkmechanismen werden in der Leitlinie die Substanzen Buprenorphin (ein Opioid mit agonistischer Wirkung am μ -Rezeptor und antagonistischer Wirkung am k -Rezeptor), Tramadol (μ -opioid Rezeptor Agonist und Wiederaufnahmehemmer von Noradrenalin und Serotonin) und Tapentadol (μ -opioid Rezeptor Agonist und Wiederaufnahmehemmer von Noradrenalin) behandelt. Weitere Substanzen mit gemischten opioidergen/und nicht-opioidergen Wirkmechanismen (z. B. Ketamin) werden nicht behandelt, da sie in der Langzeittherapie mit Opioiden in Deutschland nicht eingesetzt werden

Der selektive Opioidagonist Propoxyphen wird nicht berücksichtigt, da er vom Markt genommen wurde.

Mischpräparate aus Opioiden + Nicht-Opioiden (z.B. Codein + Paracetamol) werden in den Metaanalysen der Leitlinie nicht berücksichtigt. Eine qualitative Analyse erfolgte für eine RCT mit Tramadol plus Paracetamol beim Fibromyalgiesyndrom.

2. Klinischer Konsenspunkt - Definition Langzeitanwendung: Eine Langzeitanwendung von opioidhaltigen Analgetika wird bei einer Therapiedauer von > 3 Monaten angenommen. Starker Konsens

Kommentar: Es gibt keine international einheitlich verwendete Definition einer Langzeittherapie mit opioidhaltigen Analgetika. Die American Pain Society definierte in ihren Clinical Guidelines for the Use of Chronic Opioid Therapy in Chronic Noncancer Pain eine Langzeitanwendung von Opioiden als "Use of opioids to treat

chronic pain on a daily basis, or near daily, for at least 90 days and often indefinitely (90)".

In Meta-Analysen von randomisierten kontrollierten Studien wurde als Kriterium für eine längerfristige Therapie mit opioidhaltigen Analgetika folgende Zeiträume gewählt: Short-term: 4-12 Wochen; Intermediate: 13-26 Wochen; Long-term > 26 Wochen gewählt (15). Therapiedauern von ≥ 26 Wochen werden im Leitlinientext als Langzeittherapie bezeichnet. „Very short term“ (< 4 Wochen) (15) Studien wurden für die Metaanalysen nicht berücksichtigt. Eine < 4 –wöchige Therapie ist eher der Akutschmerztherapie zuzuordnen.

Die Therapiedauer wird in den für die Leitlinie erstellten systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen durch die Summe der Tage der Titrations – und Erhaltungsphase (im Falle von parallel- bzw. Cross-over Design) bzw. Absetzphase (Withdrawal) (im Falle von Studien mit Enriched Enrolment Randomized Withdrawal Design) definiert. Auswasch-, unverblindete Start-, (run-in) Ausschleich- (Tapering) und Nachbeobachtungsphasen werden nicht in die Therapiedauer eingerechnet.

3. Konsensbasierte Feststellung: Ziel der Aktualisierung der Leitlinie ist die Förderung eines verantwortungsvollen Umganges von Ärzten, anderen an der Behandlung beteiligten Personen des Gesundheitswesens und Patienten mit opioidhaltigen Analgetika in der Langzeittherapie des chronischen Nicht-Tumorschmerzes durch

- **Benennen von möglichen Indikationen und Kontraindikationen einer Therapie mit opioidhaltigen Analgetika**
- **Praxisbezogene Hinweise für die Durchführung und Beendigung einer opioidhaltigen Analgetikatherapie**

Starker Konsens

4. Konsensbasierte Feststellung: Die Leitlinie nimmt zu Indikationen und Kontraindikationen sowie zur Durchführung einer ≥ 4 wöchigen Therapie mit opioidhaltigen Analgetika Stellung. Bezüglich des Stellenwertes von opioidhaltigen Analgetika im Vergleich zu anderen medikamentösen sowie nicht-medikamentösen Therapieoptionen bei chronischen Schmerzsyndromen

verweist die Leitlinie auf deutsche S3-Leitlinien zu den jeweiligen Krankheitsbildern und - falls solche nicht vorliegen - auf internationale Leitlinien, welche dem deutschen S3-Niveau entsprechen. Starker Konsens

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

Kommentar: Studien mit Krankenkassendaten weisen auf einen Anstieg von Langzeitverordnungen von Opioiden bei Patienten mit chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen (CNTS) in Deutschland in den letzten Jahren hin. Bei Versicherten der Barmer Ersatzkasse BEK mit nicht-karzinom-Diagnosen stiegen die defined daily dosages (DDD) von schwachen Opioiden von 18.035.000 in 2006 auf 19.744.000 in 2009 (+9.5%), für starke Opioide von 9.363.000 auf 12.647.000 in 2009 (+35.1%). Die Anzahl der Verordnungen von schwachen und starken Opioiden in mehr als einem Quartal stieg von 1.99 % (Jahr 2006) auf 2.11% (Jahr 2009) bei Versicherten der BEK mit nicht-karzinom-Diagnosen (95).

In Analysen der Daten der Allgemeinen Ortskrankenkasse AOK und Kassenärztlichen Vereinigung Hessen erhielten im Jahr 2000 5,3 % der Versicherten ohne Karzinomdiagnose mindestens eine Verordnung eines opioidhaltigen Analgetikums, im Jahr 2010 6,9% der Versicherten. Bei diesen CNTS-Opioidempfängern erfolgte eine Verordnung in jedem Quartal des Jahres in 2001 bei 8,8 % und in 2009 bei 12,8 %; der Anteil der Langzeitbehandlungen (> 90 Tage bei Zulassung von Therapielücken bis zu 30 Tagen) lag 2001 bei 4,3 %, 2009 bei 7,5 % (81).

Die Anzahl und Dauer der Verordnungen erlauben keinen Rückschluss auf eine mögliche Über-, Unter- oder Fehlversorgung.

6. Evidenzbasierte Feststellung: Es liegen Hinweise für eine Fehlversorgung mit opioidhaltigen Analgetika bei einzelnen Krankheitsbildern in Deutschland vor. EL 3b. Starker Konsens

Kommentar: Studien, die eine Unterversorgung von CNTS in Deutschland belegen, sind den Autoren nicht bekannt. Es gibt Hinweise für eine nicht-leitlinienkonforme Behandlungen mit starken Opioiden bei Patienten mit funktionellen Störungen / somatoformen Störungen in Deutschland. 11% der Versicherten mit der Diagnose

Fibromyalgie (M 79.7) der BEK lösten in mindestens 1 Quartal

Betäubungsmittelrezepte für starke Opioide im Zeitraum 2008-2009 ein. Die S3 Leitlinie zum Fibromyalgiesyndrom rät von starken Opioiden ab (84). 23% der Versicherten der BEK/GEK (Gmünder Ersatzkasse) mit der Diagnose einer somatoformen Schmerzstörung erhielten im Jahr 2009 mindestens eine Verordnung von starken Opioiden (37). Die S3-Leitlinie zu funktionellen/somatoformen Körperbeschwerden rät von einer Verordnung von Opioiden ab (23).

Patienten mit somatoformen Schmerzstörungen bzw. hohen psychosozialen Anteilen der Schmerzsymptomatik geben hohe Schmerzintensitäten und Leidensdruck an, welche den Behandler zur Verordnung von Opioiden, die als „stärkste“ Schmerzmittel angesehen werden, verleiten kann (51).

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 WHO-Stufe III-Verordnungen bei 7,5% (95). Die Leitlinie der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft zur Migräne rät vom Einsatz opioidhaltiger Analgetika sowohl zur Akutschmerztherapie als auch zur Rezidivprophylaxe der Migräne und Spannungskopfschmerzen ab (18,19).

II. Mögliche Indikationen und Kontraindikationen einer Behandlung mit opioidhaltigen Analgetika

Vorbemerkungen: Die im Folgenden gebrauchte Formulierung „Therapieoption“ bedeutet, dass opioidhaltige Analgetika **eine** von verschiedenen Therapiemöglichkeiten sind. Die Angabe der Therapiedauer gründet sich auf die Dauer der analysierten randomisierten Studien. Bezüglich einer Langzeitanwendung (≥ 3 Monate) wird auf die Empfehlungen II.8 verwiesen.

Mögliche Indikationen

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

Es liegen keine Gründe für eine Abwertung vor.

Kommentar: Es liegen RCTs mit Oxycodon, Tapentadol und Tramadol vor. Es wurden 3 Studien mit 380 Patienten mit einem mit Parallel- bzw. Cross over Design und eine Studie mit 389 Patienten mit einem EERW Design und einer Studiendauer von 4-12 Wochen durchgeführt. Opioidhaltige Analgetika waren Placebo in der Reduktion von Schmerzen und körperlichem Beeinträchtigungserleben überlegen und in der Verträglichkeit unterlegen (85).

Die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) „Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter“ führt aus: „Keine Studie belegt, dass bestimmte als analgetisch wirksam bewiesene Substanzen Mittel der ersten Wahl sind. Es existieren für die Behandlung neuropathischer Schmerzen Therapiealgorithmen, die überwiegend auf Expertenkonsens beruhen. In den meisten Leitlinien wird empfohlen, Antidepressiva oder Antikonvulsiva vorrangig einzusetzen, und Opioide erst dann, wenn die vorgenannten Substanzgruppen, allein oder in Kombination gegeben, versagt haben. Für diese Empfehlung gibt es ebenso wenig Evidenz wie für die Entscheidung, zuerst ein Antidepressivum oder ein Antikonvulsivum einzusetzen. Davon abweichend kann auch ein Opioid als Schmerzmittel der ersten Wahl gegeben werden, wenn eine Komorbidität (z. B. Herzrhythmusstörungen, deutliches Übergewicht) gegen den primären Einsatz anderer (Ko-)Analgetika spricht, die wie TZA oder Pregabalin zur Gewichtszunahme oder zu Arrhythmien führen können“. An gleichberechtigten

medikamentösen Therapieoptionen gibt die NVL eine Empfehlung für trizyklische Antidepressiva, Duloxetin und Pregabalin. An opioidhaltigen Analgetika, für die eine Evidenz durch kontrollierte Studien vorliegt, werden Methadon, Morphin, Oxycodon und Tramadol genannt (12).

Die für die Aktualisierung von LONTS durchgeführte systematische Literatursuche fand keine RCT, welche eine signifikant bessere Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Substanzklasse nachgewiesen haben. In einer RCT, in der Patienten mit diabetischer schmerzhafter PNP und Postzosterneuralgie eingeschlossen wurden, fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Morphin und Gabapentin in Wirksamkeit und Verträglichkeit (94).

Ein nach der systematischen Literatursuche für die Aktualisierung von LONTS veröffentlichter Cochrane Review zu Oxycodon bei neuropathischen Schmerzen (31) schloss zwei Oxycodonstudien ein, welche auch in die Metaanalyse zu neuropathischen Schmerzen für die Aktualisierung von LONTS eingeschlossen wurden (76). Die Autoren fanden eine Überlegenheit von Oxycodon in der Schmerzreduktion und eine schlechtere Verträglichkeit im Vergleich zu Placebo. Die Autoren weisen darauf hin, dass alle Studien mindestens ein hohes Risiko eines systematischen Fehlers aufwiesen (31). Die Ergebnisse des Cochrane Reviews stimmen mit denen des für die Aktualisierung von LONTS durchgeführten systematischen Reviews zu neuropathischen Schmerzsyndromen bezüglich Oxycodon überein.

**2. Evidenzbasierte Empfehlung – Postzosterneuralgie (ICD 10 B02.2+):
Opioidhaltige Analgetika können als eine Therapieoption für 4-12 Wochen
angeboten werden. EL1a, offene Empfehlung. Starker Konsens**

Erläuterung der Gründe der Abwertung des Empfehlungsgrades um 2 Stufen:

Wirksamkeit auf körperliches Beeinträchtigungserleben nicht gesichert; Anzahl Patienten <400 in Metaanalyse

Kommentar: Es liegen 3 RCTs mit Parallel- bzw. Cross over Design (Morphin Oxycodon, Tramadol) und 323 Patienten mit einem Median der Studiendauer von 6 (4-8) Wochen vor. Opioidhaltige Analgetika waren Placebo in der Reduktion von Schmerzen, nicht jedoch des körperlichen Beeinträchtigungserlebens überlegen und Placebo in der Verträglichkeit unterlegen (87).

Direktvergleiche von opioidhaltigen mit nicht-opioidhaltigen Analgetika (Gabapentin, Nortriptylin) zeigten keine Unterschiede in Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit (siehe evidenzbasierte Feststellung Vergleich Opioide vs. nicht-opioidhaltige Analgetika (94).

Es liegt keine deutsche S3-Leitlinie zur Postzosterneuralgie (PZN) vor. In einer Übersichtsarbeit zu Leitlinien der PZN wurden als Erstlinienmedikamente trizyklische Antidepressiva, Gabapentin und Pregabalin sowie Lidocain - 5% - Pflaster genannt. Opioide, Tramadol, Capsaicin - Crème und - Pflaster wurden als Zweitlinientherapieoptionen genannt (34).

3. Evidenzbasierte Empfehlung - Andere neuropathische Schmerzsyndrome unterschiedlicher Ätiologie. Opioidhaltige Analgetika können als eine Therapieoption für 4-12 Wochen angeboten werden bei

3a. Phantomschmerz (ICD 10 G54.6) EL 2b, offene Empfehlung. Starker Konsens

3b. Schmerz nach Rückenmarksverletzung. EL 2b, offene Empfehlung. Starker Konsens

3c. Schmerzhaftes Radikulopathie (ICD 10 M54.1). EL 2b, offene Empfehlung. Starker Konsens

3 d. Polyneuropathie anderer Ätiologie als Diabetes und PZN (z. B. HIV, medikamentös induziert, alkoholtoxisch) (ICD 10 G63.-*): Ein individueller Therapieversuch kann erwogen werden. EL5, offene Empfehlung. Starker Konsens

Erläuterung der Gründe der Abwertung des Empfehlungsgrades um 1 Stufe bei Phantomschmerz, Schmerz nach Rückenmarksverletzung und Radikulopathie: < 400 Patienten pro Krankheit in der Metaanalyse

Kommentar: Zum Phantomschmerz, Schmerz nach Rückenmarksverletzung, schmerzhafter Radikulopathie, schmerzhafter Polyneuropathie verschiedener Ätiologie wurde jeweils 1 Studie mit einem Median der Studiendauer von 5 (4-6 Wochen) durchgeführt. Die Zahl der Patienten pro Studie lag zwischen 50 und 159. Bei der Radikulopathie (getestete Substanz: Morphin) fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Morphin und Placebo in der Reduktion von Schmerzen und körperlichem Beeinträchtigungserleben. Beim Phantomschmerz (getestete Substanz:

Morphin) und Schmerz nach Rückenmarksverletzung (getestete Substanz: Tramadol) waren opioidhaltige Analgetika Placebo in der Reduktion von Schmerzen, nicht jedoch von körperlichem Beeinträchtigungserleben überlegen. Die Abbruchrate wegen Nebenwirkungen war in allen Studien höher in der Verum- als in der Placebogruppe (85). Trotz der fehlenden Überlegenheit von Morphin gegenüber Placebo in der RCT bei der Radikulopathie wurde eine offene Empfehlung ausgesprochen, da in einigen RCTs mit opioidhaltigen Analgetika beim chronischen Rückenschmerz (66), in den RCTs der Direktvergleichen von opioidhaltigen Analgetika (47) und in den open-label extension studies (39) auch Patienten mit nozizeptiv/neuropathischen (radikulären) Schmerzen aufgenommen wurden und sich in diesen Studien Hinweise für eine Wirksamkeit von opioidhaltigen Analgetika fanden.

Es liegt keine deutsche S3 –Leitlinie zum Phantomschmerz und nicht-diabetischen Polyneuropathien vor. Die European Federation of Neurological Societies Task Force machte zu den genannten Krankheitsbildern in ihrer Leitlinie keine spezifische Empfehlung. Tramadol, andere opioidhaltige Analgetika, trizyklische Antidepressiva, Gabapentin und Pregabalin sowie Lidocain - 5% - Pflaster werden als Therapieoptionen genannt (8).

Die S3-Leitlinie zur epiduralen Rückenmarksstimulation gibt folgende Empfehlung: Bleiben Versuche einer multimodalen konservativen Therapie eines Failed Back Surgery Syndroms mit Radikulopathie ohne Erfolg, sollte eine Therapie mit epiduraler Rückenmarkstimulation unter Beibehaltung einer intensiven physikalischen Behandlung angeboten werden (20).

Kontrollierte Studien zu opioidhaltigen Analgetika bei Polyneuropathien anderer Ätiologie als Diabetes und PZN (z. B. HIV, medikamentös induziert, alkoholtoxisch) wurden bei der systematischen Literatursuche nicht gefunden.

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

Erläuterung für Abwertung des Empfehlungsgrades um 2 Stufen: Keine Überlegenheit gegenüber Placebo in 50% Schmerzreduktion; ungünstigeres Nutzen-

Risikoverhältnis im Vergleich zu NSAR im Untersuchungszeitraum (siehe evidenzbasierte Feststellung Vergleich Opioide vs. Nicht-Opioidanalgetika) (94).
Kommentar: Es wurden 16 RCTs mit einem Parallel- bzw. Cross over design und 4 RCTs mit einem EERW Design mit insgesamt 8545 Patienten durchgeführt. Sieben RCTs hatten eine Studiendauer > 12 Wochen (Spannweite 13-24 Wochen). Getestet wurden die Substanzen Buprenorphin, Codein, Fentanyl, Hydromorphon, Morphin, Oxycodon, Oxymorphon, Tapentadol und Tramadol. Opioidhaltige Analgetika waren Placebo in der Reduktion von Schmerzen und körperlichem Beeinträchtigungserleben überlegen und in der Verträglichkeit unterlegen (79). In Direktvergleichen waren NSAR dem Tramadol in Wirksamkeit (Schmerzintensität, Beeinträchtigungserleben) überlegen (94). 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 (83). Eine Verzerrung der Studienergebnisse durch die Einnahme von frei verkäuflichen NSAR und kränkere Patienten in der Opioidgruppe ist möglich. In der klinischen Praxis ist eine Therapie mit NSAR häufig auf Grund der Begleiterkrankungen des Patienten (z. B. kardiovaskuläre Erkrankungen, Niereninsuffizienz, Ulcusanamnese) kontraindiziert (5). Die deutsche S3-Leitlinie zur Coxarthrose nennt als weitere Therapieoptionen beim Coxarthroseschmerz Physiotherapie (Empfehlungsgrad C). Opioidhaltige Analgetika können bei starken Schmerzen eingesetzt werden (21).

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

Erläuterung der Gründe der Abwertung um zwei Stufen: Eingeschränkte Relevanz einiger Effektstärken (66). Günstigeres Nutzen-Risikoverhältnis von nicht-medikamentösen Verfahren (40,93).

Kommentar: Es wurden 11 RCTs mit 4375 Teilnehmern mit Buprenorphin, Hydromorphon, Morphin, Oxycodon, Tapentadol, Tramadol durchgeführt (6 RCTs mit einem Parallel- bzw. Cross over design und 4 RCTs mit einem EERW Design). Drei RCTs hatten eine Studiendauer von > 12 (Spannweite 13-15) Wochen. Opioidhaltige Analgetika waren Placebo in der Reduktion von Schmerzen und körperlichem

Beeinträchtigungserleben überlegen und in der Verträglichkeit unterlegen (66). Die diagnostische Zuordnung der Rückenschmerzätiologie in den 11 RCTs schloss spezifische Ursachen in den meisten Studien aus.

In einem Direktvergleich war ein COX2-Hemmer Tramadol in Wirksamkeit und Verträglichkeit überlegen. In zwei Studien über 6 Wochen wurde Celecoxib 200 mg bzw. Tramadol 100 mg/d bei 796 bzw. 802 Patienten eingesetzt. Celecoxib war Tramadol in der Häufigkeit der 30% Schmerzreduktion (Studie 1: 63.2% versus 49.9%, Studie 2: 64.1% versus 55.1%, und in der Abbruchrate wegen Nebenwirkungen (Studie 1: 1.2% vs. 13.4%; Studie 2: 1.0% vs. 10.6% überlegen (62).

Eine systematische Übersichtsarbeit von 61 RCTs mit 6390 Patienten zeigte für eine medizinische Trainingstherapie (exercise therapy) eine Reduktion von Schmerzen und körperlichem Beeinträchtigungserleben bei Nachfolgeuntersuchungen (40). Eine systematische Übersichtsarbeit von 18 RCTs zeigte positive Effekte von multimodaler Rehabilitationsbehandlung auf Beeinträchtigungserleben und Arbeitswiederaufnahme (93).

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 Design. 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. Der a priori festgelegte Grenzwert einer standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) ≥ 0.2 (zu Placebo) wurde bei Studien mit Parallel- und Cross over Design beim körperlichen Beeinträchtigungserleben zwar erreicht (SMD - 0.22 [- 0.31, - 0.12]; $p < 0.0001$). Zwei Studien ohne signifikanten Unterschied zu Placebo konnten jedoch nicht in die Metaanalyse eingegeben werden, da die Mittelwerte und Standardabweichungen nicht berichtet wurden. Die SMD ist daher sehr wahrscheinlich < 0.2 (66).

Die Nationale Versorgungsleitlinie - Rückenschmerz gibt keine eindeutige Empfehlung zu längerfristigen (≥ 4 Wochen) Therapie mit opioidhaltigen Analgetika. Sie empfiehlt eine Reevaluation der Therapie mit opioidhaltigen Analgetika bei akutem nichtspezifischem Kreuzschmerz nach spätestens 4 Wochen,

bei chronischem nichtspezifischem Kreuzschmerz nach spätestens 3 Monaten. Tritt die gewünschte Schmerzlinderung/Funktionsverbesserung nicht ein, ist die Fortsetzung der Therapie mit opioidhaltigen Analgetika kontraindiziert. Die NVL gibt eine starke Empfehlung für multimodale Programme, wenn medikamentöse, physikalische und physiotherapeutische Verfahren unzureichend wirksam waren (13).

Die S3-Leitlinie empfiehlt eine epidurale Rückenmarksstimulation beim failed back surgery Syndrom mit prädominantem radikulären Schmerz bei Erfolglosigkeit konservativer Verfahren und Ausschluss psychologischer Kontraindikationen (20).

6. Evidenzbasierte Empfehlung - Rheumatoide Arthritis (ICD 10 M06.-): Eine zeitlich befristete (bis 6 Wochen) symptomatische Schmerztherapie mit opioidhaltigen Analgetika kann als eine Therapieoption angeboten werden. EL 2b, offene Empfehlung. Konsens

Erläuterung der Gründe der Abwertung um eine Stufe: Anzahl Patienten in Studie <400

Kommentar: In einer RCT über 6 Wochen wurden 20 Patienten mit rheumatoider Arthritis über 6 Wochen mit Tilidin/Naloxon behandelt. Am Therapieende gaben 11 Patienten in der Verumgruppe eine geringere Schmerzintensität an als die 8 Patienten in der Placebogruppe ($p=0.05$) (keine Intention to treat analyse). In der Tilidingruppe beendeten 5 Patienten vorzeitig die Therapie (2 wegen unzureichender Wirkung, 3 wegen Nebenwirkungen). In der Placebogruppe beendeten 2 Patienten vorzeitig die Therapie wegen unzureichender Wirkung. Da die Studie < 20 Patienten pro Studienarm hatte (11), wurde sie nicht in die Metaanalysen für die Aktualisierung von LONTS aufgenommen.

Ein Cochrane Review fasste sieben Studien (Dextropropoxyphen, Codein, Tramadol, Tilidin, Pentazocin, Morphin, entweder als Monotherapie oder kombiniert mit Nicht-Opioid-Analgetika), zusammen. Die Studiendauer lag zwischen 1-6 Wochen. Die einzige Studie mit einer Dauer ≥ 4 Wochen war die oben genannte Studie mit Tilidin. Opiode waren Placebo in der Häufigkeit von Berichten einer deutlichen bzw. sehr deutlichen allgemeinen Besserung (3 Studien, 324 Teilnehmer: relative risk (RR) 1.44, 95% CI 1.03; 2.03) überlegen. Opioidhaltige Analgetika und Placebo

unterschieden sich nicht in ihrer Verträglichkeit. Das relative Risiko für einen Studienabbruch wegen Nebenwirkungen war 2.67 (3 Studien, 331 Teilnehmer: 95% CI 0.52; 13.75). Eine Studie verglich Codein / Paracetamol mit Diclofenac und fand keine Unterschiede in Wirksamkeit und Verträglichkeit (96).

Die S3-Leitlinie zum Management der frühen rheumatoiden Arthritis empfiehlt die Anwendung von NSAR zur symptomatischen Schmerztherapie. Die Anwendung von opioidhaltigen Analgetika zur symptomatischen Therapie von Patienten mit RA sollte die Ausnahme darstellen, insbesondere bei Patienten im frühen Stadium der Erkrankung. Die Indikation sollte erst nach Ausschöpfung aller genannten Therapieoptionen gestellt werden. In Ausnahmefällen und bei bestehenden Kontraindikationen gegen NSAR kann ihre Gabe auch bei Patienten im frühen Stadium der Erkrankung gerechtfertigt sein (24).

7. Evidenzbasierte Empfehlung - Langzeittherapie (≥ 6 Monate): Opioidhaltige Analgetika können bei Patienten mit chronischem Rückenschmerz, chronischem Arthroseschmerz und chronischen neuropathischen Schmerzen (Polyneuropathien verschiedener Ätiologie, Postzosterneuralgie), welche unter einer zeitlich befristeten Therapie (4-12 Wochen) eine klinisch relevante Reduktion von Schmerzen und/oder körperlichem Beeinträchtigungserleben bei fehlenden oder geringen Nebenwirkungen angeben, langfristig als Therapieoption angeboten werden. EL3a, offene Empfehlung. Starker Konsens

Kommentar: Die Empfehlung basiert auf 2 randomisierten offenen Studien ≥ 52 Wochen, in denen 2 Opioide verglichen wurden (2,97) und einer Metaanalyse von 11 open label extension studies von RCTs mit mindestens 2-wöchiger Dauer. Die Studien wurden mit Buprenorphin, Fentanyl, Hydromorphon, Morphin, Oxycodon, Oxymorphon, Tapentadol, Tramadol durchgeführt (39).

In einer offenen kontrollierten Studie erhielten 675 Patienten mit chronischem Rückenschmerz (nozizeptiv, neuropathisch, gemischt nozizeptiv / neuropathisch) über 13 Monate transdermales Fentanyl oder orales Morphin. 37% (40%) der Patienten in der Fentanylgruppe und 37% (50%) der Patienten in der Morphingruppe gaben am Therapieende eine 50% Reduktion der Schmerzen in Ruhe (Bewegung) an. Die körperliche Funktionsfähigkeit (SF 36 physical functioning) verbesserte sich im Durchschnitt signifikant ($p < 0.0001$) (von 29 auf 37 [Skala 0 (schlechtester Wert)-

100 (bester Wert)] in beiden Gruppen). Die Abbruchrate lag bei 37% bei Fentanyl und 31% bei Morphin. Todesfälle oder süchtiges Verhalten wurden nicht beobachtet (2).

In einer 52-wöchigen offenen kontrollierten Studien erhielten 1117 Patienten mit chronischem Rücken- oder Arthroseschmerz entweder Tapentadol oder Oxycodon. Die durchschnittlichen Mittelwerte (Standardfehler) der Schmerzintensität waren in der Tapentadol und Oxycodon Gruppe 7.6 (0.05) bzw. 7.6 (0.11) zu Beginn der Studie und fielen auf 4.4 (0.09) bzw. 4.5 (0.17) am Endpunkt der Studie. 48.1% (394/819) der Patienten in der Tapentadol - und 41.2% (73/177) der Patienten in der Oxycodongruppe berichteten eine starke bzw. sehr starke globale Besserung. Die Abbruchrate wegen Nebenwirkungen lag bei 23% in der Tapentadol- und bei 37% in der Oxycodongruppe. Todesfälle und süchtiges Verhalten wurden nicht beobachtet (97).

11 open label extension Studien von placebokontrollierten RCTs mit 2445 Teilnehmern mit nozizeptivem Schmerz (Rückenschmerz, Arthrose) und neuropathischem Schmerz (Radikulopathie, Polyneuropathie) wurden in die Metaanalyse eingeschlossen. Median der Studiendauer war 26 (26-108) Wochen. Vier Studien untersuchten Oxycodon, zwei Tramadol und je eine Studie Buprenorphin, Hydromorphon, Morphin, Oxymorphon und Tapentadol. 28.5% der Patienten, die bei Studienbeginn randomisiert wurden, beendeten die Open label Phase. 4.9 % der Patienten beendeten die Open-label Phase vorzeitig wegen unzureichender Schmerzlinderung. 16.8 % beendeten die Open-label Phase vorzeitig wegen Nebenwirkungen. 0.08 % der Patienten starben während der open-label Phase. Nur eine Studie untersuchte systematisch missbräuchliche Verwendung der Opioiden. 5.7 % der Patienten (nach Ansicht der Studienleiter) und 2.6% der Patienten nach Ansicht von unabhängigen Experten erfüllten die Kriterien einer missbräuchlichen Verwendung der Opioiden (39).

8. Evidenzbasierte Feststellung: Für andere Erkrankungen mit Leitsymptom chronischer Schmerz wurden keine placebo-kontrollierten RCTs mit einer Studiendauer \geq 4 Wochen und \geq 20 Patienten pro Studienarm bzw. Empfehlungen deutscher Leitlinien zur symptomatischen Schmerztherapie gefunden. Starker Konsens

Kommentar: 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 (89).

Konsensbasierte Empfehlung - Individueller Therapieversuch: Bei allen anderen nicht-tumorbedingten chronischen Schmerzen (siehe unten) ist eine Therapie mit opioidhaltigen Analgetika auf Grund unzureichender Datenlage als individueller Therapieversuch anzusehen. Mögliche Indikationen für eine kurzfristige 4-12 Wochen und langfristige (>26 Wochen) Therapie mit opioidhaltigen Analgetika sind

9. Einige sekundäre Kopfschmerzen (z. B. bei Gefäßstörungen und nicht-vaskulären intrakraniellen Störungen) (ICD-10 G44.8). Konsens

10. Chronische Schmerzen bei manifester Osteoporose. (Wirbelkörperfrakturen) (ICD 10 M80.-). Starker Konsens

11. Chronische Schmerzen bei anderen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen außer rheumatoider Arthritis (z. B. systemischer Lupus erythematodes, Spondylarthritiden) (ICD 10 M45-M49). Starker Konsens

12. Chronische postoperative Schmerzen (z. B. Postthorakatomie-Poststernotomie-, Postmastektomiesyndrom, nach Bauch- und Hernienoperationen, nach Gesichtsoptionen). Starker Konsens

13. Chronischer Extremitätenschmerz bei ischämischen und entzündlichen arteriellen Verschlusskrankheiten (ICD 10 I70-I79). Starker Konsens

14. Chronische Schmerzen bei Dekubitus Grad 3 und 4 (ICD 10 L 89.2- und L89.3-). Starker Konsens

15. Chronische Schmerzen bei fixierten Kontrakturen bei pflegebedürftigen Patienten. Konsens

16. Zentrale (zerebrale) neuropathische Schmerzen (z. B. nach Thalamusinfarkt, multiple Sklerose). Starker Konsens

17. Chronisches CRPS Typ I und II. Starker Konsens

Kommentar: Die oben genannten Indikationen sind weder durch kontrollierte Studien belegt noch gibt es eindeutige Hinweise für einen Schaden oder negative Effekte, bzw. negative Aussagen aus anderen Leitlinien. Für einen individuellen Therapieversuch gelten die Abschnitt III geschilderten Aussagen zur Praxis der Opioidtherapie in besonderer Weise.

Zur Schmerztherapie bei dementen Patienten wird auf die Literatur verwiesen (17,80).

Kontraindikationen

18. Evidenzbasierte Feststellung- Primäre Kopfschmerzen (ICD 10 G43.x, G44.0, G44.2, G44.8 [Kopfschmerz ohne begleitende strukturelle Läsion]): Alle primäre Kopfschmerzen sollen nicht mit opioidhaltigen Analgetika behandelt werden. EL3b. Negative Empfehlung. Starker Konsens

Gründe für Aufwertung der negativen Empfehlung: Negatives Nutzen-

Schadenverhältnis von opioidhaltigen Analgetika; ethische Verpflichtungen.

Kommentar: Die S1-Leitlinie zur Migräne stellt in einem Kommentar fest, dass Tramadol in der Kombination mit Paracetamol eine Wirksamkeit bei akuten Migräneattacken gezeigt hat. Opioidhaltige Analgetika und Tranquilizer sollten dennoch nicht zur Behandlung der Migräneattacke eingesetzt werden. Opioidhaltige Analgetika haben eine begrenzte Wirksamkeit, führen häufig zu Erbrechen, haben ein hohes Potential für eine Abhängigkeitsentwicklung und führen relativ rasch zu einem Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch (18).

Die S1-Leitlinie zum Spannungskopfschmerz stellt in einem Kommentar fest, dass retrospektive Analysen von Patienten mit chronischen täglichen Kopfschmerzen, die opioidhaltige Analgetika erhielten, zeigten, dass die Mehrzahl der Patienten entweder wegen Wirkungslosigkeit oder nicht zu tolerierender Nebenwirkungen der opioidhaltigen Analgetika oder wegen eines zunehmenden Medikamentengebrauchs die Therapie abbrechen. Es gibt jedoch möglicherweise eine kleine Subgruppe, die von dieser Therapie anhaltend profitiert. Die Leitliniengruppe hält den Einsatz von opioidhaltigen Analgetika wegen des hohen Abhängigkeitspotenzials und der Hinweise auf eine vermehrte Chronifizierung von Kopfschmerzen unter opioidhaltigen Analgetika im Sinne eines medikamenteninduzierten Kopfschmerzes ausdrücklich für

nicht indiziert (19).

19. Klinischer Konsensuspunkt: Schmerzen bei funktionellen/somatoformen Störungen (ICD 10 F45.x) sollen nicht mit opioidhaltigen Analgetika behandelt werden. Starker Konsens

Kommentar: Die S3-Leitlinie zum Reizdarmsyndrom gibt eine negative Empfehlung zu opioidhaltigen Analgetika in der Therapie von Schmerzen beim Reizdarmsyndrom RDS. Eine Empfehlung wird für Antidepressiva (trizyklische Antidepressiva, Serotoninwiederaufnahmehemmer, SSRI), Spasmolytika und Ballaststoffe gegeben (48).

Die S3-Leitlinie zum FMS gibt eine stark negative Empfehlung für starke Opiode. An medikamentösen Therapieoptionen werden Amitriptylin und – bei komorbiden depressiven und Angststörungen – Duloxetin empfohlen (84).

Die S2k - Leitlinie zum chronischen Unterbauchschmerz der Frau stellt in einem Kommentar fest, dass eine Behandlung mit opioidhaltigen Analgetika nicht erfolgen soll. Eine antidepressive Medikation kann, vor allem bei Vorliegen einer psychischen Komorbidität, sinnvoll sein (22).

Die S3 - Leitlinie zu nicht-spezifischen/funktionellen/somatoformen Körperbeschwerden empfiehlt bei Patienten, die mit opioidhaltigen Analgetika behandelt sind, den Versuch einer Entwöhnungsbehandlung (23).

20. Evidenzbasierte Empfehlung- Fibromyalgiesyndrom (ICD 10 M79.7)

a. Opioidhaltige Analgetika sollten beim Fibromyalgiesyndrom nicht als Therapieoption angeboten werden. EL4a, negative Empfehlung

Starker Konsens

b. Tramadol und Tramadol /Paracetamol können als eine zeitlich befristete Therapieoption (4-12 Wochen) erwogen werden. EL2b, offene Empfehlung

Konsens

Kommentar: Es liegen keine kontrollierten Studien mit opioidhaltigen Analgetika ohne Hemmung der Aufnahme von Noradrenalin und Serotonin vor. In einer Fallserie erhielten 16 Patienten über 4-8 Wochen transdermales Fentanyl 25ug/h über 72 h. Eine signifikante Reduktion von Schmerz oder Einschränkungen der Lebensqualität konnte nicht festgestellt werden. Alle Patienten gaben Nebenwirkungen an

(Verwirrtheit, Übelkeit, Erbrechen). 7/16 Patienten brachen die Therapie vorzeitig ab (14). In einer prospektiven Kohortenstudie eines kanadischen Schmerzzentrums wurden 151 Patienten mit und ohne Opioidtherapie über 2 Jahre nachbeobachtet. Schmerzintensität und körperliches Beeinträchtigungserleben besserten sich bei Patienten mit und ohne Opioidtherapie. Patienten mit Opioidtherapie waren am Ende der Studie häufiger arbeitslos als Patienten ohne Opioid (27).

Bei einer 1-jährigen US Kohortenstudie mit 1700 FMS-Patienten wurden drei Gruppen an Hand ihrer Medikation zu Studienbeginn unterschieden: ohne Opioid, mit Tramadol und mit Opioiden ohne Tramadol. Am Studienende hatten die Patienten in der Nicht-Opioid- und der Tramadolgruppe in den meisten Outcomevariablen (Schmerzintensität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, psychisches Befinden, Schlafqualität) günstigere Ergebnisse als die Opioidgruppe (64). Die deutsche wie auch die kanadische Leitlinie zum FMS geben eine negative Empfehlung zu starken Opioiden beim FMS. Die deutsche FMS-Leitlinie gibt eine starke Empfehlung für moderates aerobes Training, kognitive Verhaltenstherapie, meditative Bewegungstherapien (Tai Chi, Yoga), multimodale Therapie (Kombination von Trainingstherapie mit kognitiver Verhaltenstherapie oder Entspannungsverfahren) und niedrigdosiertes Krafttraining (1).

Es wurde eine placebokontrollierte RCT mit Tramadol mit einem Enriched Enrolment Randomized withdrawal (EERW) Design mit 69 Patienten über 6 Wochen durchgeführt (75). Es wurde eine placebokontrollierte RCT mit einem Paralleldesign mit Tramadol/Paracetamol bei 315 Patienten über 12 Wochen durchgeführt (9).

Tramadol und Tramadol/Paracetamol waren Placebo in der Reduktion von Schmerzen und der Häufigkeit starker Schmerzreduktion („a lot of pain relief“) überlegen. Tramadol/Paracetamol war Placebo in der Reduktion des körperlichen Beeinträchtigungserlebens überlegen. Tramadol und Tramadol/Paracetamol führten zu höheren Abbruchraten wegen Nebenwirkungen als Placebo.

Die positive Wirkung von Tramadol ist möglicherweise durch die Hemmung der Aufnahme von Noradrenalin und Serotonin bedingt. Noradrenalin-Serotoninwiederaufnahmehemmer sind Placebo in der Schmerzreduktion beim FMS überlegen (36).

Beim FMS liegt ein günstigeres Nutzen-Risikoverhältnis und Nachweis von anhaltenden positiven Effekten nach Beendigung der Therapie durch aerobes Training (35) und kognitive Verhaltenstherapie vor (10).

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

Kommentar: In der ambulanten (Haus- und Facharzt) und stationären Versorgung stellen manche Patienten mit psychischen Störungen bei der Schilderung ihrer Beschwerden chronische Schmerzen und nicht seelische Symptome in den Vordergrund. Die psychische Störung als Ursache der chronischen Schmerzen kann häufig nur durch eine vertiefte Exploration (z. B. durch Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie, Facharzt für Psychosomatische Medizin, psychologischer Psychotherapeut) und/oder den Verlauf (z. B. Remission der Schmerzen nach psychiatrisch-psychotherapeutischer Behandlung einer depressiven Störung gestellt) werden.

22. Evidenzbasierte Empfehlung - Chronische Pankreatitis (ICD 10 K86.-): Opioidhaltige Analgetika sollten nicht als Therapieoption \geq 4 Wochen angeboten werden. Negative Empfehlung. EL 2b. Starker Konsens

Kommentar: Die deutsche Leitlinie zur chronischen Pankreatitis empfiehlt eine symptomatische Schmerztherapie nach dem WHO-Stufenschema (54). Es gibt jedoch Hinweise, dass opioidhaltige Analgetika bei der chronischen Pankreatitis nicht wirksam sind. In einer offenen randomisierten cross over Studie wurden 18 Patienten mit chronischer Pankreatitis jeweils 4 Wochen mit Fentanyl (durchschnittliche Studiendosis 36 ug/d) oder retardiertem Morphin (durchschnittliche Studiendosis 128 mg/d) behandelt. Alle Patienten waren mit opioidhaltigen Medikamenten vorbehandelt (keine Dosen genannt). Es erfolgte keine Wash-out Phase. Beide Medikamente führten weder zu einer signifikanten prä-post Reduktion der Schmerzintensität noch zu einer Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit. Zwei Patienten brachen die Studie wegen Nebenwirkungen ab (60).

Eine anhaltende Schmerzreduktion kann bei einem Teil der Patienten durch operative und endoskopisch-interventionelle Verfahren erreicht werden (54). In einer 3-wöchigen placebo-kontrollierten RCT mit 64 Patienten war die Einnahme von Pregabalin häufiger mit einer wirksamen Schmerzreduktion assoziiert als von Placebo (36% vs. 24%, $p=0.02$). Es fanden sich keine Unterschiede in körperlicher Funktionsfähigkeit und Sicherheit (63).

23. Evidenzbasierte Empfehlung - Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (ICD 10 K50.- und K51.-) : Opioidhaltige Analgetika sollten nicht als Therapieoption \geq 4 Wochen angeboten werden. EL3b. Starker Konsens

Kommentar: Es liegen keine kontrollierten Studien zur symptomatischen Schmerztherapie mit Analgetika bei den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen Colitis ulcerosa und Morbus Crohn vor. Die deutsche Leitlinie empfiehlt Metamizol, Paracetamol oder Opioide zur zeitlich befristeten (keine genaue Zeitangabe) symptomatischen Schmerztherapie im akuten Schub. Eine längerfristige (keine genaue Zeitangabe) von Opioiden zur symptomatischen Schmerztherapie wird wegen der damit verbundenen Risiken nicht empfohlen (43). In einer retrospektiven und eingebetteten Kohortenstudie mit 4856 Patienten war die Einnahme von Narkotika ein unabhängiger Prädiktor einer Pneumonie (OR 2.28, 95% CI 2.09 - 2.48) (50).

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

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

III Praxis der Opioidtherapie

Vorbemerkung: Ein Qualitätskriterium von Leitlinien ist die Bereitstellung von Materialien, welche die einfache Anwendbarkeit der Leitlinienempfehlungen in der täglichen Arbeit unterstützen. Diese Materialien sollten einfach sein und –wenn möglich- ohne bzw. mit geringen Kosten zur Verfügung gestellt werden (3). Bei einigen der folgenden Empfehlungen werden daher sogenannte Praxiswerkzeuge für die behandelnden Ärzte aufgeführt. Es handelt sich dabei um Vorschläge der Steuer- und Konsensusgruppe.

A. Maßnahmen vor Einleitung einer Therapie mit opioidhaltigen Analgetika

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

Kommentar: Individuell relevante Risiken sollen im Aufklärungsgespräch angeführt werden, z. B. Sturzgefahr und Verwirrtheit bei älteren Menschen (56) oder Libidoverlust bei jüngeren Patienten.

2. Klinischer Konsensuspunkt- 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: Im Falle der Entscheidung für eine symptomatische medikamentöse Schmerztherapie können bei der Frage, ob ein opioidhaltiges oder nicht-opioidhaltiges Schmerzmittel eingesetzt wird, folgende Aspekte berücksichtigt werden (Die Aussagen beziehen sich auf die jeweils untersuchten Studienzeiträume):
a. Bei Arthroseschmerzen sind nicht-steroidale Antirheumatika dem opioidhaltigen Analgetikum Tramadol in der Reduktion von Schmerz und körperlichem Beeinträchtigungserleben sowie Verträglichkeit überlegen. Nicht-steroidale

Antirheumatika werden bei Arthroseschmerzen besser vertragen als das opioidhaltige Analgetikum Tramadol. Es bestehen keine Unterschiede in der Sicherheit zwischen dem opioidhaltigen Analgetikum Tramadol und nicht-opioidhaltigen Analgetika bei Arthroseschmerzen (94).

b. Bei neuropathischen Schmerzsyndromen unterscheiden sich opioidhaltige Analgetika und nicht-opioidhaltige Analgetika (Antikonvulsiva, Antidepressiva) nicht in der Reduktion von Schmerz und körperlichem Beeinträchtigungserleben. Nicht-opioidhaltige Analgetika werden bei neuropathischen Schmerzen besser vertragen als opioidhaltige Analgetika. Es bestehen keine Unterschiede in der Sicherheit zwischen opioidhaltigen Analgetika und nicht-opioidhaltigen Analgetika bei neuropathischen Schmerzen (94).

10 RCTs mit 3046 Teilnehmern wurden in eine Metaanalyse von Direktvergleichen opioidhaltiger versus nicht-opioidhaltiger Schmerzmittel eingeschlossen. Der Median der Studiendauer lag bei 6 (Minimum 4, Maximum 12) Wochen. Tramadol wurde mit NSAR beim chronischen Arthroseschmerz in 5 Studien und mit Flupirtin beim chronischen Rückenschmerz in 1 Studie verglichen. Bei verschiedenen neuropathischen Schmerzsyndromen wurde Morphin mit Antidepressiva in 2 Studien, mit dem Antikonvulsivum Gabapentin in 1 Studie und mit dem Antiarrhythmikum Mexiletin in einer Studie verglichen. Bei neuropathischen Schmerzen fanden sich keine Unterschiede zwischen den Substanzklassen bezüglich Reduktion von Schmerzen und körperlichem Beeinträchtigungserleben. Die Abbruchrate wegen Nebenwirkungen war höher bei opioidhaltigen Analgetika. Bei chronischen Arthroseschmerzen waren NSAR und Flupirtin Tramadol bzgl. Reduktion von Schmerzen, körperlichem Beeinträchtigungserleben und Verträglichkeit (Abbruchrate wegen Nebenwirkungen) überlegen (94).

Laut einem Rote Hand Brief vom 15.07.2014 ist Flupirtin auf Grund der potentiellen Hepatotoxizität nur für die Behandlung von akuten Schmerzen bei Erwachsenen indiziert und darf nur angewendet werden, wenn eine Behandlung mit anderen Analgetika (z.B. nicht-steroidale Antirheumatika, schwache Opiode) kontraindiziert ist. Die Anwendungsdauer darf 2 Wochen nicht überschreiten (4).

Die längerfristige Gabe von nicht-steroidalen Antirheumatika bei Arthroseschmerzen ist angesichts der aktuellen Diskussionen ihrer kardiovaskulären und gastrointestinalen Sicherheit bei dieser Patientengruppe problematisch (5).

3. Klinischer Konsensuspunkt - Monotherapie mit opioidhaltigen Analgetika:

Eine alleinige Therapie mit opioidhaltigen Analgetika soll bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzsyndromen nicht durchgeführt werden.

Selbsthilfeangebote und physikalische und/oder physiotherapeutische und/oder psychotherapeutische Verfahren (inkl. Patientenedukation) und/oder Lebensstilmodifikation sollen eine medikamentöse Schmerztherapie ergänzen.

Starker Konsens

Kommentar: Die Auswahl der nicht-medikamentösen Behandlungen soll sich nach bestehenden deutschen Leitlinien für die jeweiligen Krankheiten mit Leitsymptom chronischer Schmerz richten.

4. Klinischer Konsensuspunkt – Anamnese und klinischer Status: Eine allgemeine, Sucht- und schmerzbezogene Anamnese sowie der körperliche und psychische Status des Patienten sollen erhoben und dokumentiert werden. Starker Konsens

Kommentar:

Allgemeine Anamnese

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

Schmerzanamnese

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

Beurteilung des Funktionsniveaus:

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

Praxiswerkzeuge:

Deutsche Version des Kurzschermerzfragebogen Brief Pain Inventory BPI

http://www.dgss.org/fileadmin/pdf/LONTS_Praxiswerkzeug_03.pdf

Assessmentempfehlungen für Senioren im deutschsprachigen Raum

http://www.dgss.org/fileadmin/pdf/LONTS_Praxiswerkzeug_10.pdf

5. Klinischer Konsenspunkt - Psychosoziale Anamnese: Eine psychosoziale Anamnese und ein Screening auf aktuelle und/oder frühere psychische Störungen sollen von dem behandelnden Arzt durchgeführt werden. Konsens

Kommentar: Die psychosoziale Anamnese soll aktuelle psychosoziale Belastungen (z. B. Arbeit, Familie) erfassen. Ein Screening auf psychische Störungen soll vermehrte Depressivität, Angst, körperliche Symptombelastung sowie Substanzmissbrauch erfassen.

Eine multimodale schmerztherapeutische Behandlung erfordert eine interdisziplinäre Diagnostik durch mindestens zwei Fachdisziplinen. Eine Fachdisziplin ist obligatorisch eine psychiatrische oder psychosomatische oder psychologisch-psychotherapeutische Disziplin; siehe OPS 8.91x (25).

Praxiswerkzeuge:

Screening Instrument für Angst und Depression PHQ 4

<http://de.wikipedia.org/wiki/Datei:PHQ-4.TIF>

Screening auf Alkoholabhängigkeit:

- a. Audit-C-Fragebogen

<http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/AlkAUDITCFragebogen.pdf>

- b. CAGE-Test: <http://www.zuefam.ch/pdf/cagetest.pdf>

Geriatrische Depressionsskala: [www.geriatrie-](http://www.geriatrie-bochum.de/assessment/index.htm)

[bochum.de/assessment/index.htm](http://www.geriatrie-bochum.de/assessment/index.htm)

[bochum.de/assessment/assessment_geriatrie_depression.htm](http://www.geriatrie-bochum.de/assessment/assessment_geriatrie_depression.htm)

6. Klinischer Konsenspunkt - 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

Kommentar: Eine Diagnostik auf psychische Störungen kann auch von Hausärzten mit Kompetenz in Psychosomatischer Grundversorgung durchgeführt werden.

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

Kommentar: Patienten mit CNTS haben häufig hohe Erwartungen an eine medikamentöse Schmerzreduktion. In einer Befragung von Patienten einer US Schmerzklinik gaben 52 Patienten mit chronischen Rückenschmerzen eine 58% Schmerzreduktion (auf 2.2. auf 11-stufiger Skala) und 68% Reduktion des Beeinträchtigungserlebens (auf 1.8 auf 11-stufiger Skala als Kriterium für eine erfolgreiche Therapie an (61).

Aus medizinischer Sicht sinnvolle Ziele einer Therapie (=Therapieresponse) sind eine mindestens 30% Schmerzreduktion und/oder eine individuell angemessene Verbesserung der Funktionsfähigkeit im Alltag (z. B. Arbeitswiederaufnahme, „wieder Rasen mähen können“; „sich selbst versorgen können“) (26).

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

Starker Konsens

Kommentar: Inhalte der Aufklärung

Allgemeine Aspekte:

- Ziele und Erwartungen an die Therapie.
- Behandlungsalternativen und ergänzende Maßnahmen.
- Erfolgsabhängigkeit der Therapie vom individuellen Fall.
- Notwendigkeit regelmäßiger Neubewertung der Behandlung.
- Notwendigkeit, die Verordnung des opioidhaltigen Medikamentes einem einzigen Arzt zu überlassen sowie die genauen Regelungen für eine ggf. erforderliche Vertretung.
- Instruktionen bzgl. der genauen Einnahme und Dosierung des Medikaments.
- Hinweise auf Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten.
- Prophylaktische Behandlung unerwünschter Arzneimittelwirkungen; z. B. Obstipation.
- Verbot des Konsums von Alkohol oder sedierender Medikamente ohne Absprache mit dem Arzt.

- Verantwortlichkeiten des Patienten: Einhaltung des Behandlungsplans, regelmäßige Rückmeldung an den behandelnden Arzt; z. B. durch ein Schmerztagebuch.
- Sichere Aufbewahrung der opioidhaltigen Medikamente.
- Hinweis auf die sichere Entsorgung der vom Patienten nicht eingenommenen Opioide entsprechend der einschlägigen betäubungsmittelrechtlichen Vorschriften.
- Rechtliche Aspekte der Weitergabe opioidhaltiger Medikamente.
- Konsequenzen bei Non-Adhärenz.
- Mitnahme opioidhaltiger Medikamente ins Ausland

Risiken und Nebenwirkungen

- Information über unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die sowohl kurzfristig, als auch erst bei längerer Anwendung von Opioiden auftreten können: u.a. Risiken physischer Abhängigkeit und der Entwicklung einer Abhängigkeitserkrankung, Obstipation, Übelkeit, Sedierung, Pruritus, Schwindel, Erbrechen, verringerte kognitive Leistungsfähigkeit, Müdigkeit, Mundtrockenheit, verstärktes Schwitzen, Kopfschmerz, Einschränkung der emotionalen Schwingungsfähigkeit, Verlust des sexuellen Verlangens, Auswirkungen auf die Hypophysen-Gonaden Achse
- Mögliche negative Auswirkungen auf Fahrfähigkeit sowie Tätigkeiten am Arbeitsplatz (z. B. Arbeit an Maschinen, Steuertätigkeit) und Freizeit (z. B. Hausarbeit, Gartenarbeit, Sport)

Praxiswerkzeug:

Informationsblatt zur Opioidtherapie

http://www.dgss.org/fileadmin/pdf/LONTS_Praxiswerkzeug_04.pdf

9. Klinischer Konsensuspunkt - Fahrsicherheit mit Opioiden: Eine Aufklärung über verkehrs- und arbeitsplatzrelevante Aspekte der Therapie soll der Arzt vor Beginn einer Behandlung mit opioidhaltigen Analgetika durchführen und dokumentieren. Starker Konsens

Kommentar: Weiterführende Literatur (52,77,78).

Praxiswerkzeug:

Infoblatt Fahrsicherheit unter Opioiden

http://www.dgss.org/fileadmin/pdf/LONTS_Praxiswerkzeug_05.pdf

10. Klinischer Konsenspunkt - Titration und Fahrsicherheit: Patienten sollen darauf hingewiesen werden, dass sie während der Dosisfindungsphase und bei Dosisänderungen nicht Autofahren sollen. Starker Konsens

Praxiswerkzeug:

Infoblatt Fahrsicherheit unter Opioiden

http://www.dgss.org/fileadmin/pdf/LONTS_Praxiswerkzeug_05.pdf

11. Klinischer Konsenspunkt - Titration bzw. Dosisänderung und Arbeitsplatz: Eine mögliche Gefährdung am Arbeitsplatz sollte berücksichtigt werden. Starker Konsens

Kommentar: Wenn berufliche Tätigkeiten mit unklarem oder erhöhten Gefährdungspotential verbunden sind, kann erwogen werden, den betriebsbetreuenden Arbeitsmediziner (Betriebsarzt) zur Beratung und Unterstützung des Mitarbeiters hinzuziehen.

12. Klinischer Konsenspunkt - Andere zentralwirksame Substanzen: Hypnotika und Tranquilizer sollten vor Beginn einer Therapie mit opioidhaltigen Substanzen reduziert oder abgesetzt werden. Konsens

Kommentar: Diese Empfehlung wurde auch von der kanadischen Praxisleitlinie gegeben (29).

B. Durchführung einer Therapie mit opioidhaltigen Substanzen

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

Kommentar: 13 RCTs mit 6 748 Teilnehmern wurden in eine Metaanalyse von Direktvergleichen von Opioiden des Herstellers eines opioidhaltigen Analgetikums (Sponsor der Studie) versus „Standardopioide“ eingeschlossen. Hydromorphon, Morphin, Oxymorphon * und Tapentadol wurden mit Oxycodon, Fentanyl mit Morphin

und Buprenorphin mit Tramadol verglichen. Der Median der Studiendauer war 15 (4-56) Wochen. Zwei Studien wurden > 26 Wochen durchgeführt. In der gepoolten Analyse fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Opioiden in der Reduktion von Schmerzintensität und körperlichem Beeinträchtigungserleben, in der globalen Patienteneinschätzung einer sehr guten oder guten allgemeinen Besserung, in der Ausfallrate wegen Nebenwirkungen und in der Häufigkeit schwerer Nebenwirkungen und Todesfälle. In der Subgruppenanalyse zu Wirkungsvergleichen von Tapentadol und Oxycodon wurden günstigere Werte für Tapentadol bei durchschnittlicher und 50% Schmerzreduktion sowie Verträglichkeit berichtet (5 RCTs, davon 2 RCTS bei chronischem Arthroseschmerz, 2 RCTS bei chronischem Arthroseschmerz bzw. chronischem Rückenschmerz, 1 RCT bei chronischem Rückenschmerz). In der Subgruppenanalyse zu Wirkungsvergleichen von Tapentadol und Oxycodon bei chronischen Arthroseschmerz wurden günstigere Werte für Tapentadol bei 50% Schmerzreduktion sowie Verträglichkeit berichtet. Direktvergleiche von Tapentadol mit anderen opioidhaltigen Analgetika außer Oxycodon erfolgten nicht (47).

*Oxymorphon ist in Deutschland nicht zugelassen.

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

Kommentar: 3 RCTs mit 1400 Patienten wurden in eine Metaanalyse von Direktvergleichen von Applikationswegen von opioidhaltigen Analgetika eingeschlossen. In zwei Studien wurde transdermales Fentanyl mit oralem Morphin und in einer Studie transdermales Buprenorphin mit oralem Tramadol verglichen. Die Indikationen für eine Opioidtherapie waren chronische Rückenschmerzen, chronische Arthroseschmerzen und chronische neuropathische Schmerzen. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Präparaten und ihren Applikationsformen in der Reduktion von Schmerz, körperlichem Beeinträchtigungserleben, Abbruchrate wegen Nebenwirkungen und der Häufigkeit schwerwiegender Nebenwirkungen (47).

Fentanylpflaster sind das in Deutschland am häufigsten verordnete starke Opioid. Bei Verordnung und Umgang werden jedoch Empfehlungen für eine sichere Anwendung nicht immer beachtet: So werden Fentanylpflaster häufig bei opioidnaiven Patienten eingesetzt und durch die Verordnung von zu hohen Dosierungen bei Therapiebeginn können vor allem ältere und multimorbide Patienten gefährdet werden (6). Trotz Kontraindikation werden Fentanylpflaster auch bei akuten Schmerzen verordnet, und nur bei einem Viertel der Patienten liegen Erkrankungen vor, die z. B. wegen Schluckstörungen eine transdermale Schmerzmittelgabe erforderlich machen. Dies zeigt eine Untersuchung von Krankenversicherungsdaten aus den Jahren 2004 bis 2006 (30).

Es gibt aus Sicht der Leitliniengruppe keine CNTS-Indikation, in der ausschließlich transdermale Systeme zur Anwendung kommen sollen.

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

Kommentare:

- a. In Netzwerkmetanalysen berichteten Patienten mit chronischen Schmerzen (CNTS und Tumorschmerz) über weniger gastrointestinale Nebenwirkungen (Übelkeit, Obstipation) unter Tapentadol im Vergleich zu Fentanyl, Hydromorphon, Morphin und Oxymorphon (73) bzw. Tramadol (55). Patienten mit Tramadol 300 mg/d berichteten über weniger Benommenheit als Patienten mit Tapentadol 200-500 mg/d (55).
- b. Trotz der umfangreichen Datenlage zur Therapie von chronischen Rücken- und Arthroseschmerzen ist das individuelle Ansprechen eines Patienten auf eine medikamentöse Therapie nicht vorhersagbar. Der klinischen Erfahrung nach können erhebliche inter- und intraindividuelle Unterschiede in der Wirksamkeit und Verträglichkeit verschiedener opioidhaltiger Analgetika bestehen.
- c. Buprenorphin, Fentanyl und Oxycodon haben ein Interaktionspotential mit ausgewählten Medikamenten auf Grund Ihrer Affinität zum Cytochrom-P450 Isoenzym 3A4. Codein und Tramadol haben ein Interaktionspotential mit CYP2D6.

Bei Hemmung von CYP2D6 oder genetischer Inaktivität (poor metabolizer) ist die Wirkung von Tramadol abgeschwächt ist bzw. fehlt bei Codein (siehe Praxiswerkzeuge). Bei Tapentadol und Tramadol sind serotonerge Eigenschaften mit der Möglichkeit eines Serotonin-Syndroms und des Risikos für Krampfanfälle zu berücksichtigen (67,68). Die klinische Relevanz der Arzneimittelinteraktionen von Opioiden ist bisher nicht geklärt. Mögliche klinisch relevante Interaktionen sind: Diltiazem mit Fentanyl und Oxycodon; Fluconazol mit Fentanyl und Oxycodon; Clarithromycin mit Oxycodon (65)

Praxiswerkzeuge:

Opioidhaltige Analgetika bei Leberinsuffizienz:

http://www.dgss.org/fileadmin/pdf/LONTS_Praxiswerkzeug_01.pdf

Opioidhaltige Analgetika bei Niereninsuffizienz :

http://www.dgss.org/fileadmin/pdf/LONTS_Praxiswerkzeug_02.pdf

Hinweise der AKDÄ zur Anwendung von Fentanylpflastern

http://www.dgss.org/fileadmin/pdf/LONTS_Praxiswerkzeug_06.pdf

Cytochrom-P-450-assoziierte Interaktionen niederpotenter Opiode:

http://www.dgss.org/fileadmin/pdf/LONTS_Praxiswerkzeug_11.pdf

Cytochrom-P-450-assoziierte Interaktionen hochpotenter Opiode:

http://www.dgss.org/fileadmin/pdf/LONTS_Praxiswerkzeug_12.pdf

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

Kommentar: Für die Einnahme von retardierten Präparaten nach einem festen Einnahmeschema werden eine bessere Schmerzkontrolle und Therapieadhärenz und ein niedrigeres Risiko für Stürze und Suchtentwicklung angenommen. Diese Annahmen sind jedoch nicht durch methodisch hochwertige Studien belegt. Bei der Entscheidung für ein kurz- oder ein langwirksames opioidhaltiges Analgetikum sollen die individuelle Wirksamkeit und Verträglichkeit der jeweiligen Galeniken berücksichtigt werden (16,69).

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

18. 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 (91).

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.

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

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

21. Klinischer Konsensuspunkt - Bedarfsmedikation mit nicht-retardierten opioidhaltigen Analgetika in der Einstellungsphase: In der Einstellungsphase kann eine Bedarfsmedikation mit nicht-retardierten opioidhaltigen Analgetika zur Findung der optimalen Dosis eingesetzt werden. Starker Konsens

Kommentar: Es ist jedoch zu beachten, dass bestimmte schnellwirksame Opioidpräparate, insbesondere transmukosale oder intranasale Fentanylpräparate, ausschließlich für die Verwendung gegen Durchbruchschmerzen bei Tumorschmerzen zugelassen sind.

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

Starker Konsens

Kommentar: Ob ein Ansprechen (Erreichen der individuellen Therapieziele) auf die und eine ausreichende Verträglichkeit der Therapie (=Therapieresponse) vorliegen, lässt sich nach der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe nach 4-6 Wochen beurteilen.

Eine Therapieresponse aus medizinischer Sicht sind eine mindestens 30% Schmerzreduktion und/oder Verbesserung der Funktionsfähigkeit im Alltag (z. B. Arbeitswiederaufnahme, „wieder Rasen mähen können“). Ein gutes Ansprechen (=Therapieresponse“) zeichnet sich im weiteren Verlauf durch eine fehlende bzw. nur geringe Toleranzentwicklung sowie keine oder nur geringe Dosissteigerung in einem mehrmonatigen Zeitraum aus.

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

Starker Konsens

Kommentar: Kohortenstudien aus den USA weisen auf eine Zunahme der Komplikationen bei Tagesdosen > 120 mg Morphinäquivalent hin (28).

Die durchschnittlichen Tagesdosen in long-term open label Studien von RCTs lag bei 14 µg/h Buprenorphin transdermal, 35-50 mg Oxycodon oral, 360 mg Tapentadol oral und 300 mg Tramadol oral (39). Bei einer einjährigen nicht verblindeten Vergleichsstudie lagen die durchschnittlichen Enddosen von transdermalem Fentanyl bei 50 µg/h und von oralem Morphin bei 80 mg/d (2).

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

Starker Konsens

Kommentar: Vor einer Dosiserhöhung > 120 mg/d orales Morphinäquivalent ist zu überprüfen: Liegt eine relevante Toleranzentwicklung vor? Gibt es Hinweise für die Entwicklung einer Opioidabhängigkeit? Liegen andere Hinweise für eine mögliche missbräuchliche Verwendung der rezeptierten Medikamente vor? Ist der/die Patient/in ggf. mit einem Opioidauslassversuch einverstanden? Gibt es Therapiealternativen?

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

26. Klinischer Konsensuspunkt - Bedarfsmedikation mit opioidhaltigen Analgetika – Langzeittherapie: In der Langzeittherapie sollte eine Bedarfsmedikation mit opioidhaltigen Analgetika nicht durchgeführt werden. Starker Konsens

Kommentar: In Einzelfällen (z. B. geplante größere körperliche Belastung bei chronischem Arthroseschmerz) kann eine einmalige prophylaktische Erhöhung der Dosis eines retardierten opioidhaltigen Analgetikums und/oder die bedarfsweise Einnahme eines kurzwirksamen opioidhaltigen Analgetikums erwogen werden.

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

Kommentar: Bei den meisten Patienten entwickelt sich nach 2-4 Wochen eine Toleranz gegenüber der emetischen Wirkung von opioidhaltigen Analgetika (82).

Praxiswerkzeug:

Antiemetika bei opioidinduzierter Übelkeit

http://www.dgss.org/fileadmin/pdf/LONTS_Praxiswerkzeug_07.pdf

28. Klinischer Konsensuspunkt - Behandlung von Obstipation: Die Behandlung von Obstipation mit Laxantien sollte bei den meisten Patienten prophylaktisch begonnen werden. Bei vielen Patienten kann während der gesamten

Therapiedauer mit opioidhaltigen Analgetika die Gabe von Laxantien erforderlich sein. Starker Konsens

Kommentar: Eine Entscheidung über eine prophylaktische oder eine bedarfsweise durchgeführte Laxantientherapie ist im Einzelfall und in Abhängigkeit vom Defäkationsmuster des Patienten zu treffen. Bei Patienten mit einer vorbestehenden Obstipations (-neigung) ist die prophylaktische Gabe von Laxantien sinnvoll (57). Die Datenlage zu Wirksamkeit und Nebenwirkungen von Laxantien bei opioidinduzierter Obstipation ist unzureichend (76).

Praxiswerkzeug:

Therapie der Opioid - induzierten Obstipation

http://www.dgss.org/fileadmin/pdf/LONTS_Praxiswerkzeug_08.pdf

29. Klinischer Konsensuspunkt - Vorgehen bei Wirkungsabnahme: Bei einer Wirkungsabnahme ist eine Reevaluation durchzuführen. Starker Konsens

Kommentar: Differentialdiagnosen bei Wirkungsabnahme

- Krankheitsprogression
- Toleranzentwicklung
- Opioidbedingte Hyperalgesie
- Fehlgebrauch, Missbrauch oder eine Substanzabhängigkeit

Krankheitsprogression	Bei manchen Erkrankungen kann es (ähnlich wie bei einer Tumorerkrankung) zu einer Verschlechterung des Krankheitsbildes kommen, die wiederum zu einer Zunahme der Nozizeption führt. So können z.B. bei einer Arthrose mit fortschreitendem Verschleiß des Gelenkknorpels die bewegungsabhängigen Schmerzen massiv verstärkt werden.
Toleranz	Im Rahmen der Dauertherapie (z.B. mit Opioiden) kann es zu einer Minderung der analgetischen Wirksamkeit kommen. Als Ursache wird eine Wanderung von Opioidrezeptoren von der

	Zelloberfläche in das Zellinnere vermutet (Rezeptorinternalisation), wo sie nicht mehr für die analgetische Wirkung zur Verfügung stehen.
Opioidbedingte Hyperalgesie	In Einzelfällen wurde bei einer Opioidtherapie über neurotoxische Nebenwirkungen berichtet, die als Hyperalgesie, manchmal mit anderen neurologischen (Allodynie, Myoklonien) und psychiatrischen (Halluzinationen, Alpträume) Symptomen auftritt.
Fehlgebrauch	Der nicht bestimmungsgemäße Gebrauch der Medikation, z.B. in falscher Dosierung oder falschen Applikationsintervallen.
Missbrauch	Wenn der Patient mit dem nicht bestimmungsgemäßen Gebrauch eine andere Absicht als die zur Verordnung führende Indikation verfolgt, ist von einem Missbrauch auszugehen.
Substanzabhängigkeit	Bei länger andauerndem Missbrauch kommt es zu einer körperlichen und / oder psychischen Abhängigkeit von der missbrauchten Substanz. Während sich die körperliche Abhängigkeit vor allem durch Entzugssymptome bei plötzlicher Reduktion oder Absetzen bemerkbar macht, wird die psychische Abhängigkeit vor allem durch das Verlangen nach der regelmäßigen Einnahme (Craving) bestimmt

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

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

Praxiswerkzeug:

Opioidwechsel

http://www.dgss.org/fileadmin/pdf/LONTS_Praxiswerkzeug_09.pdf

31. Klinischer Konsensuspunkt - Opioidinduzierte Hyperalgesie: Bei Hinweisen auf die Entwicklung einer opioidinduzierten Hyperalgesie soll eine schrittweise Opioidreduktion und/oder ein Opioidentzug durchgeführt werden. Starker Konsens

Kommentar: Weiterführende Literatur (49)

C. Therapieüberwachung und Dokumentation

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

Kommentar: Eine Therapiekontrolle wird mindestens einmal im Quartal empfohlen.

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

Kommentar: Inhalte der Therapiedokumentation sind

- a. Erreichte Schmerzlinderung (z. B. Schmerztagebuch).
- b. Funktionsniveau und Lebensqualität; besonders engmaschig in der Einstellungsphase.
- c. Entwicklung eines abweichenden substanzbezogenen Verhaltens.
- d. Unzulässige Weitergabe oder Beschaffung opioidhaltiger Analgetika.
- e. Umfassende Abschätzung der Schmerzlinderung, Verbesserung der Lebensqualität und des Funktionsniveaus und der daraus resultierenden verhaltensmäßigen, emotionalen und kognitiven Veränderungen

Praxiswerkzeug:

Verlaufsdokumentation BPI : <http://www.drk-schmerz-zentrum.de.drktg.de/mz/pdf/downloads/BPI.PDF>

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

Kommentar: Maßnahmen bei Hinweisen für Fehlgebrauch oder Missbrauch

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

Erläuterung: Suchtspezialisten: Ärzte mit Qualifikation in suchtmmedizinischer Grundversorgung, Ärzte für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychologen und Sozialarbeiter an Suchtberatungsstellen

D Beendigung einer Therapie mit opioidhaltigen Analgetika

35. Klinischer Konsensuspunkt - Beendigung eines Therapieversuches: Wenn in der Einstellungsphase (maximal 12 Wochen) die individuellen Therapieziele nicht erreicht bzw. (aus Patienten- und /oder Arztsicht) nicht ausreichend therapiebare bzw. nicht tolerierbare Nebenwirkungen auftreten, soll die Therapie mit opioidhaltigen Analgetika schrittweise beendet werden. Starker Konsens

36. Klinischer Konsensuspunkt - Beendigung einer Therapie > 12 Wochen

a. Wenn die individuellen Therapieziele nicht mehr erreicht bzw. (aus Patienten- und /oder Arztsicht) nicht ausreichend therapiebare bzw. nicht tolerierbare Nebenwirkungen auftreten, soll die Therapie mit opioidhaltigen Analgetika schrittweise beendet werden. Starker Konsens

b. Wenn die individuellen Therapieziele durch andere medizinische Maßnahmen (z.B. OP, Bestrahlung, ausreichende Behandlung des Grundleidens) oder physiotherapeutische oder physikalische oder psychotherapeutische Maßnahmen erreicht sind, soll die Therapie mit opioidhaltigen Analgetika schrittweise beendet werden. Starker Konsens

c. Wenn der Patient die rezeptierten opioidhaltigen Analgetika trotz Mitbehandlung durch einen Suchtspezialisten missbräuchlich verwendet, soll die Therapie mit opioidhaltigen Analgetika schrittweise beendet werden.

Starker Konsens

Kommentar: Hinweise auf **möglichen** Fehlgebrauch/Missbrauch

- Anzeichen, dass der Patient den Anforderungen von Arbeit, Familie und sozialem Umfeld zunehmend weniger gerecht werden kann.
- Wiederholte nicht plausible Terminversäumnisse.
- Zunehmend mangelnde Teilnahme an anderen Therapiemaßnahmen (z.B. Physiotherapie).
- Widerstand gegenüber Veränderungen der Behandlungsweise (Dosierung, Präparat), obwohl negative physiologische und psychologische Effekte der Medikation erkennbar sind.
- Aussagen über nicht intendierte psychische Auswirkungen (euphorisierend, sedierend u. ä.).
- Nicht verordnete Verwendung des Medikaments, um andere Symptome zu behandeln.
- Abweichungen von der Einnahmевorschrift; z.B. nicht verordnete Dosiserhöhungen.
- Zunehmendes Verlangen nach kurz wirkenden Opioiden.
- Mehrfaches Verlieren von Rezepten.

- ‚Ausleihen‘ opioidhaltiger Analgetika bei Mitpatienten, Bekannten oder Familienmitgliedern.
- Versuche bei anderen Ärzten, in Kliniken oder Notaufnahmen, Verschreibungen zu erhalten, ohne den behandelnden Arzt zu informieren.
- Beschaffung oder Weitergabe opioidhaltiger Analgetika außerhalb des medizinischen Rahmens.
- Vorratshaltung von Medikamenten während Phasen gering ausgeprägter Schmerzen.
- Wunschäußerung nach Präparaten, bei denen die Möglichkeit einer nicht bestimmungsgemäßen Anwendung gegeben ist.
- Bitten um Dosiserhöhungen oder vorzeitiges Aufstocken des Tablettenvorrats, obwohl eine adäquate Schmerzlinderung erreicht wurde.
- Verwendung verschreibungspflichtiger Medikamente auf nicht vorgesehene Weise (z.B. Injizieren von oral zu verabreichenden Präparaten oder das Aufschneiden retardierter Präparate).
- Aggressives Einfordern einer stärkeren Medikation.
- Missbrauch von Alkohol oder illegaler Drogen.
- Positiver Test des Urins auf nicht verordnete Opioiden, Sedativa, Hypnotika oder illegale Suchtstoffe.
- Verteilung bzw. Verkauf von Opioiden an Dritte, Fälschung von Rezepten, Stehlen oder Borgen von Medikamenten (87)

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

Kommentar: Die Gründe für diese Empfehlung sind:

- a. Eine spontane Symptombesserung (natürlicher Krankheitsverlauf) ist bei einigen CNTS-Syndromen, z. B. chronischen Rückenschmerzen (44) und Postzosterneuralgie (71) beschrieben.

b. Es ist möglich, dass die Therapieziele durch parallel eingeleitete physikalische Therapien und/oder psychotherapeutische Verfahren erreicht werden können und ein opioidhaltiges Analgetikum nicht mehr erforderlich ist.

c. Randomisierte placebokontrollierte Studien beim CNTS wurden maximal bis 24 Wochen durchgeführt.

38. Klinischer Konsenspunkt. Wenn der Patient opioidassoziierte psychische Auffälligkeiten zeigt, bestehen folgende Optionen:

- Reduktion der Opioiddosis
- Opioidwechsel
- Schrittweise Beendigung der Therapie mit opioidhaltigen Analgetika.

Starker Konsens

Kommentar:

Bei der Differentialdiagnostik psychischer Auffälligkeiten unter einer Therapie mit opioidhaltigen Analgetika (z. B. Delir ohne Demenz bei geriatrischen Patienten) sind mögliche zentralnervöse Nebenwirkungen anderer Medikamente sowie somatische Krankheitsfaktoren (z. B. Fieber, Exzikose) zu berücksichtigen.

Hinweise für opioidassoziierte psychische Auffälligkeiten können sein:

- (Selbst-)gefährdendes Verhalten; Konsum illegaler Drogen oder Alkohol; intentionale Überdosierung oder Suizidversuch mit opioidhaltigen Analgetika; aggressive, bedrohliche oder streitlustige Verhaltensweisen
- Halluzinationen, Verwirrtheit
- Zunahme vorbestehender oder Neuauftreten von Angst- und depressiven Symptomen
- Delir ohne Demenz
- Verschlechterung bestehende Demenz

39. Evidenzbasierte Empfehlung - Opioidentzug als therapeutische Maßnahme: Bei Patienten mit persistierenden starken Schmerzen und/oder Beeinträchtigungen unter langfristiger Einnahme von opioidhaltigen Analgetika kann ein Opioidentzug innerhalb eines multimodalen Therapieprogrammes als therapeutische Maßnahme erwogen werden. EL4b. Starker Konsens

Kommentar: Kohortenstudien aus deutschen Schmerzzentren konnten eine Reduktion von Schmerzen und Beeinträchtigungserleben durch einen Opioidentzug innerhalb eines multimodalen Therapieprogrammes nachweisen (46, 92).

40. Klinischer Konsensuspunkt - Praxis der Beendigung der Therapie: Eine längerfristige Therapie mit opioidhaltigen Analgetika soll schrittweise beendet werden. Medikamentöse, physiotherapeutische und psychotherapeutische Begleittherapien sollen erwogen werden. Starker Konsens

Kommentar: Bei Beendigung einer Anwendung opioidhaltiger Analgetika können Entzugssymptome auftreten.

Vor dem Absetzen sollte die Evaluation von Behandlung, Komorbiditäten, psychischer Verfassung und anderer relevanter Faktoren abgeschlossen sein.

Der Patient und seine Familie sollte vorher über die Vorgehensweise während der Ausleitung und häufig auftretende Entzugssymptome unterrichtet werden.

Der Kontakt zum Patienten sollte bis zum Abschluss des Absetzens aufrechterhalten werden; eine zusätzliche psychotherapeutische Unterstützung kann im Einzelfall sinnvoll sein.

Die Beendigung der Opioidtherapie sollte zur Reduktion der Entzugssymptomatik über eine schrittweise Verringerung der täglichen Dosis und durch stützende Maßnahmen (z.B. durch Gabe von Clonidin oder Doxepin) 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.

Es ist individuell zu entscheiden, ob ein Absetzen ambulant oder stationär erfolgen sollte.

Nach mehrmonatiger Anwendung kann es notwendig sein, das Absetzen der opioidhaltigen Analgetika bzw. den Entzug Opioid abhängiger Patienten in einem Akutkrankenhaus erfolgen zu lassen.

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

Die Maßnahmen und Entscheidungsprozesse bei der Indikationsstellung, Durchführung und möglichen Beendigung einer Therapie mit opioidhaltigen Analgetika sind in einem Algorithmus (siehe Abbildung 1) zusammengefasst.

* z. B. 30% Schmerzreduktion und/oder Verbesserung der Funktionsfähigkeit
im Alltag

E. Spezielle Patientengruppen

41. Klinischer Konsensuspunkt – Senioren: Die Therapie soll mit einer niedrigen Dosis begonnen werden. Dosissteigerungen sollen langsam durchgeführt werden. Engmaschige Kontrollen von Wirksamkeit und Verträglichkeit sollen erfolgen. Starker Konsens

Kommentar: Altersbedingte pharmakodynamische und pharmakokinetische Veränderungen führen zu einer längeren Wirkdauer der Opioiden im Alter. U.a. aus diesen Gründen wird empfohlen, zu Beginn einer Opioid Therapie mit einer ungefähr 25 – 50 % Dosisreduktion im Vergleich zu Jüngeren zu beginnen und langsamer zu steigern (29).

Praxiswerkzeug:

Potenziell inadäquate Medikation - für ältere Menschen: Die PRISCUS-Liste.

<http://www.aerzteblatt.de/archiv/literatur/77776>

42. Klinischer Konsensuspunkt - Kinder und Jugendliche: Eine Therapie mit opioidhaltigen Analgetika soll nur in Ausnahmefällen durchgeführt werden. Die Therapie sollte durch spezialisierte Zentren / Kinderärzten durchgeführt werden. Starker Konsens

Kommentar: Weiterführende Literatur (32).

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

Kommentar: Im Falle einer Entzugsbehandlung sollen Entzugssymptome vermieden werden, da dieses mit einem erhöhten Risiko von vorzeitiger Wehentätigkeit und Fehl- bzw. Frühgeburten einhergehen. In Einzelfällen (Probleme bei Entzugsbehandlung) kann auch eine Opioidsubstitutionstherapie erwogen werden. Sollte es notwendig sein, die Therapie mit opioidhaltigen Analgetika in der Schwangerschaft fortzuführen, sollte die Entbindung in einem Perinatalzentrum Stufe

I/II erfolgen, da bei dem Neugeborenen postpartal Entzugssymptome möglich sind (41.42,86).

44. Klinischer Konsensuspunkt - Patienten mit komorbiden psychischen Störungen: Die Therapie soll mit einer niedrigen Dosis begonnen werden. Dosissteigerungen sollen langsam durchgeführt werden. Engmaschige Kontrollen von Wirksamkeit und Verträglichkeit sollen erfolgen. Eine fachpsychotherapeutische Mitbehandlung soll erwogen werden. Starker Konsens

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

Kommentar: Patienten mit einer möglichen Indikation für die Gabe von Opioiden aufgrund von Schmerzen und gleichzeitiger aktueller Substanzabhängigkeit stellen eine interdisziplinäre Herausforderung dar, die eine enge Abstimmung bezüglich der Auswahl, Einleitung, Durchführung und Integration schmerz- und suchtmmedizinischer Behandlungsoptionen notwendig macht. Ein alleiniger medikamentöser Therapieansatz ist hier in der Regel nicht indiziert. Aktuelle deutsche, evidenzbasierte Empfehlungen oder Leitlinien in diesem Kontext liegen nicht vor, vorliegende Empfehlungen beschreiben allgemeine Grundzüge der Behandlung (33,87).

Für den Sonderfall von Patienten mit einer Indikation für die Gabe von Opioiden aufgrund von Schmerzen und gleichzeitiger Substitutionsbehandlung sind grundsätzlich die Empfehlungen der Bundesärztekammer zur Substitutionsbehandlung und die Regelungen der BtmVV (Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung vom 20. Januar 1998 (BGBl. I S. 74, 80), zuletzt geändert am 20. Juli 2012 (BGBl. I S. 1639), zur Verordnung von Opioiden in beiden Indikationen zu berücksichtigen. Eine direkte Absprache und Abstimmung zwischen Schmerztherapeuten und substituierendem Arzt ist entsprechend in der Regel notwendig. Unter Berücksichtigung alternativer schmerzmedizinischer (Gabe von Nicht-Opioiden und anderen Analgetika, physiotherapeutischer, psychologischer und

multimodaler Therapieverfahren) und suchtmmedizinischer Behandlungsmöglichkeiten (Entzugsbehandlung, psychosoziale Betreuung) kann eine individuell angemessene Behandlung mit Opioiden zur Schmerzbehandlung und Substitution erwogen werden.

Literatur

1. Ablin J, Fitzcharles MA, Buskila D, Shir Y, Sommer C, Häuser W. Treatment of Fibromyalgia Syndrome: Recommendations of Recent Evidence-Based Interdisciplinary Guidelines with Special Emphasis on Complementary and Alternative Therapies. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013;2013:485272.
2. Allan L, Richarz U, Simpson K, Slappendel R. Transdermal fentanyl versus sustained release oral morphine in strong-opioid naïve patients with chronic low back pain. *Spine (Phila Pa 1976)* 2005;30(22):2484-90
3. Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlicher Fachgesellschaften AWMF, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) (2006) Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinienbewertung (DELBI) *Z ärztl Fortbild Qual Gesundheitswes* 99:468-492
4. Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft. Rote Hand Brief Flupirtin. www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2013/20130716.pdf. Zugriff 28.08.2014
5. Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft. Diclofenac – Neue Kontraindikationen und Warnhinweise nach europaweiter Überprüfung der kardiovaskulären Sicherheit. akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2013/20130715.pdf. Zugriff 28.08.2014
6. Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft. Die unkritische Anwendung von Fentanylplastern erhöht das Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen. *Deutsches Ärzteblatt* 2012; 109:A724-5
7. Atkinson TJ, Schatman ME, Fudin J. The damage done by the war on opioids: the pendulum has swung too far. *J Pain Res* 2014;12;7:265-8.
8. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T; European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010 ;17(9):1113-e88.
9. Bennett RM, Kamin M, Karim R, Rosenthal N. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Med* 2003;114(7):537-45.
10. Bernardy K, Klose P, Busch AJ, Choy EH, Häuser W. Cognitive behavioural therapies for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;9:CD009796.

11. Brunnmüller U, Zeitker H, Alten R, Gromnica-Ihle E. Wirksame Schmerztherapie mit Tidlin/Naloxon retard bei Patienten mit rheumatoider Arthritis. *Akt Rheumatol* 2004; 29:35-39
12. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter, 2011. <http://www.diabetes.versorgungsleitlinien.de>. Zugriff 01.02.2014
13. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs Leitlinie Kreuzschmerz – Langfassung. <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/kreuzschmerz>. Zugriff 01.02.2014
14. Callejas Rubio JL, Fernández Moyano A, Navarro Hidalgo D, Palmero Palmero C (2003) [Percutaneous fentanyl in fibromyalgia]. *Med Clin (Barc)* 15;120(9):358-9
15. 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.
16. Chou R, Clark E, Helfand M. Comparative efficacy and safety of long-acting oral opioids for chronic non-cancer pain: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2003;26:1026–48.
17. de Souto Barreto P, Lapeyre-Mestre M, Vellas B, Rolland Y. Potential underuse of analgesics for recognized pain in nursing home residents with dementia: a cross-sectional study. *Pain* 2013;154(11):2427-31.
18. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Therapie der Migräne. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-057I_S1_Migr%C3%A4ne_Therapie_2012_1.pdf. Zugriff 01.02.2014
19. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Therapie des episodischen und chronischen Kopfschmerzes vom Spannungstyp und anderer chronischer täglicher Kopfschmerzen. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-077I_S1_Spannungskopfschmerz_Therapie_2012_1.pdf. Zugriff 01.02.2014

20. Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie. Epidurale Rückenmarkstimulation zur Therapie chronischer Schmerzen. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/041-002.html>. Zugriff 01.02.2014
21. Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC) und des Berufsverbandes der Ärzte für Orthopädie (BVO). Leitlinie Coxarthrose. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/033-001I_S3_Koxarthrose_2009-11.pdf. Zugriff 01.02.2014
22. Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe (DGPfG). Leitlinie chronischer Unterbauchschmerz der Frau. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/016-001I_abgelaufen.pdf. Zugriff 01.02.2014
23. Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und ärztliche Psychotherapie. S3 Leitlinie Umgang mit Patienten mit nicht-spezifischen, funktionellen und somatoformen Körperbeschwerden. www.awmf.org/leitlinien/detail/II/051-001.html. Zugriff 01.02.2014
24. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie. Management der frühen rheumatoiden Arthritis. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-002I_S3_Management_fr%C3%BChe_rheumatoide_Arthritis_2011-10.pdf. Zugriff 01.02.2014
25. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. OPS 2013 <https://www.dimdi.de/static/de/klassi/ops/index.htm>. Zugriff 01.02.2014
26. Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, Beaton D, Cleeland CS, Farrar JT, Haythornthwaite JA, Jensen MP, Kerns RD, Ader DN, Brandenburg N, Burke LB, Cella D, Chandler J, Cowan P, Dimitrova R, Dionne R, Hertz S, Jadad AR, Katz NP, Kehlet H, Kramer LD, Manning DC, McCormick C, McDermott MP, McQuay HJ, Patel S, Porter L, Quessy S, Rappaport BA, Rauschkolb C, Revicki DA, Rothman M, Schmader KE, Stacey BR, Stauffer JW, von Stein T, White RE, Witter J, Zavisic S. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *J Pain* 2008 ;9(2):105-21. Zugriff 01.02.2014
27. Fitzcharles MA, Faregh N, Ste-Marie PA, Shir Y. Opioid use in fibromyalgia is associated with negative health related measures in a prospective cohort study. *Pain Res Treat*. 2013;2013:898493.

28. Franklin GM, Mai J, Turner J, Sullivan M, Wickizer T, Fulton-Kehoe D. Bending the prescription opioid dosing and mortality curves: impact of the Washington State opioid dosing guideline. *Am J Ind Med* 2012;55(4):325-31.
29. 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.
30. Garbe E, Jobski K, Schmid U: Utilisation of transdermal fentanyl in Germany from 2004 to 2006. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012; 21: 191–8.
31. Gaskell H, Moore RA, Derry S, Stannard C. Oxycodone for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;6:CD010692
32. George JA, Kost-Byerly S, Monitto CL. Opioid therapy in children and adolescents: a physician's guide to risk assessment, monitoring, and mitigation of abuse. *J Opioid Manag* 2013;9(5):357-68.
33. Hampel C, Schenk M, Göbel H, Gralow I, Grüsser SM, Jellinek C, Ernst G, Hermanns K, Gölz J, Poser W, Strumpf M, Neugebauer EA, Spies C. [Pain therapy in addicted patients]. *Schmerz* 2006;20(5):445-57
34. Harden RN, Kaye AD, Kintanar T, Argoff CE. Evidence-based guidance for the management of postherpetic neuralgia in primary care. *Postgrad Med* 2013 ;125(4):191-202.
35. Häuser W, Klose P, Langhorst J, Moradi B, Steinbach M, Schiltenswolf M, Busch A. Efficacy of different types of aerobic exercise in fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Arthritis Res Ther* 2010;12(3):R79.
36. 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.
37. 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.
38. Häuser W, Wolfe F, Henningsen P, Schmutzer G, Brähler E, Hinz A. Untying

chronic pain: prevalence and societal burden of chronic pain stages in the general population - a cross-sectional survey. BMC Public Health 2014;14:352.

39. 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: Springer Verlag bitte Seite ergänzen

40. Hayden JA, van Tulder MW, Malmivaara A, Koes BW. Exercise therapy for treatment of non-specific low back pain. Cochrane Database Syst Rev. 2005 Jul 20;(3):CD000335.

41. Hoell I, Havemann-Reinecke U. [Pregnant opioid addicted patients and additional drug intake. Part I. Toxic effects and therapeutic consequences]. Med Monatsschr Pharm 2011;34(10):363-74;

42. Hoell I, Amanzada A, Degner D, Havemann-Reinecke U. [Pregnant opioid addicted patients and additional drug intake. Part II: Comorbidity and their therapy]. Med Monatsschr Pharm 2011;34(11):418-25.

43. Hoffmann JC, Preiss JC, Autschbach F, Buhr HJ, Häuser W, Herrlinger K, Höhne W, Koletzko S, Krieglstein CF, Kruis W, Matthes H, Moser G, Reinshagen M, Rogler G, Schreiber S, Schreyer AG, Sido B, Siegmund B, Stallmach A, Bokemeyer B, Stange EF, Zeitz M. [Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of Crohn's disease]. Z Gastroenterol 2008;46(9):1094-146.

44. Itz CJ, Geurts JW, van Kleef M, Nelemans P. Clinical course of non-specific low back pain: a systematic review of prospective cohort studies set in primary care. Eur J Pain 2013;17(1):5-15

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

46. Krumova EK, Bennemann P, Kindler D, Schwarzer A, Zenz M, Maier C. Low pain intensity after opioid withdrawal as a first step of a comprehensive pain rehabilitation program predicts long-term nonuse of opioids in chronic noncancer pain. Clin J Pain 2013;29(9):760-9.

47. Lauche M, Klose P, Radbruch L, Welsch P, Häuser W. Opioids in chronic non-cancer pain: Are opioids different? - A systematic review and meta-analysis of

efficacy and harms in randomized head-to head comparisons of opioids in studies of at least four weeks duration. *Schmerz* 2014;28: Epub ahead of print

48. Layer P, Andresen V, Pehl C, Allescher H, Bischoff SC, Classen M, Enck P, Frieling T, Haag S, Holtmann G, Karaus M, Kathemann S, Keller J, Kuhlbusch-Zicklam R, Kruis W, Langhorst J, Matthes H, Mönnikes H, Müller-Lissner S, Musial F, Otto B, Rosenberger C, Schemann M, van der Voort I, Dathe K, Preiss JC; Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten; Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität. [Irritable bowel syndrome: German consensus guidelines on definition, pathophysiology and management]. *Z Gastroenterol* 2011;49(2):237-93

49. Lee M, Silverman SM, Hansen H, Patel VB, Manchikanti L. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician* 2011;14(2):145-61.

50. Long MD, Martin C, Sandler RS, Kappelman MD. Increased risk of pneumonia among patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2013 ;108(2):240-8.

51. Mailis-Gagnon A, Lakha SF, Ou T, Louffat A, Yegneswaran B, Umana M, Cohodarevic T, Nicholson K, Deshpande A. Chronic noncancer pain: characteristics of patients prescribed opioids by community physicians and referred to a tertiary pain clinic. *Can Fam Physician* 2011;57(3):e97-105.

52. Mailis-Gagnon A, Lakha SF, Furlan A, Nicholson K, Yegneswaran B, Sabatowski R. Systematic review of the quality and generalizability of studies on the effects of opioids on driving and cognitive/psychomotor performance. *Clin J Pain* 2012 ;28(6):542-55.

53. 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.

54. Mayerle J, Hoffmeister A, Werner J, Witt H, Lerch MM, Mössner J. Chronic pancreatitis-definition, etiology, investigation and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2013;110(22):387-93.

55. 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 Jun;3(1):31-44.

56. Miller M, Stürmer T, Azrael D, Levin R, Solomon DH. Opioid analgesics and the risk of fractures in older adults with arthritis. *J Am Geriatr Soc* 2011 ;59(3):430-8.
57. Müller-Lissner S. [Opiate induced constipation--mechanisms, relevance and treatment]. *Dtsch Med Wochenschr* 2013;138(43):2207-11
58. Müller-Schwefe GH. European survey of chronic pain patients: results for Germany. *Curr Med Res Opin* 2011; 27(11):2099-106.
59. Müller-Schwefe GHH: Die Scheiterhaufen brennen wieder. *Schmerztherapie* 2011; 27: 2–3.
60. Niemann T, Madsen LG, Larsen S, Thorsgaard N. Opioid treatment of painful chronic pancreatitis. *Int J Pancreatol* 2000;27(3):235-40.
61. O'Brien EM, Staud RM, Hassinger AD, McCulloch RC, Craggs JG, Atchison JW, Price DD, Robinson ME. Patient-centered perspective on treatment outcomes in chronic pain. *Pain Med* 2010;11(1):6-15
62. O'Donnell JB, Ekman EF, Spalding WM, Bhadra P, McCabe D, Berger MF. The effectiveness of a weak opioid medication versus a cyclo-oxygenase-2 (COX-2) selective non-steroidal anti-inflammatory drug in treating flare-up of chronic low-back pain: results from two randomized, double-blind, 6-week studies. *J Int Med Res* 2009;37(6):1789-802.
63. Olesen SS, Bouwense SA, Wilder-Smith OH, van Goor H, Drewes AM. Pregabalin reduces pain in patients with chronic pancreatitis in a randomized, controlled trial. *Gastroenterology* 2011;141(2):536-43.
64. Peng X, Robinson RL, Mease P, Kroenke K, Williams DA, Chen Y, Faries D, Wohlreich M, McCarberg B, Hann D. Long-Term Evaluation of Opioid Treatment in Fibromyalgia. *Clin J Pain* 2014 Jan 28.
65. Pergolizzi J, Larry M, Foster D et al (2014) The prevalence of opioid-related major potential drug-drug interactions and their impact on health care costs in chronic pain patients. *J Mang Care* 20:467-76
66. Petzke F, Sommer C, Welsch P, Schaefer R, Klose P, Häuser W. Opioids in chronic low back pain - A systematic review and meta-analysis of efficacy and harms in randomized placebo-controlled studies of at least four weeks duration. *Schmerz* 2014; 28: Epub ahead of print

67. Petri H. Das Interaktionspotenzial niederpotenter Opioide. Krankenhauspharmazie 2014;35:161-163
68. Petri H. Das Interaktionspotenzial hochpotenter Opioide. Krankenhauspharmazie 2014;35:169-171
69. Rauck RL. What is the case for prescribing long-acting opioids over shortacting opioids for patients with chronic pain? A critical review. Pain Pract 2009;9:468–79.
70. 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.
71. Reda H, Greene K, Rice FL, Rowbotham MC, Petersen KL. Natural history of herpes zoster: Late follow-up of 3.9 years (n = 43) and 7.7 years (n = 10). PAIN 2013;154:2227–33.
72. 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.
73. Riemsma R, Forbes C, Harker J, Worthy G, Misso K, Schäfer M, Kleijnen J, Stürzebecher S. Systematic review of tapentadol in chronic severe pain. Curr Med Res Opin 2011;27(10):1907-30.
74. Rubinstein A, Carpenter DM. Elucidating Risk Factors for Androgen Deficiency Associated with Daily Opioid Use. Am J Med. 2014 Jul 22, epub ahead of print.
75. Russell IJ, Kamin M, Bennett RM, Schnitzer TJ, Green JA, Katz WA. Efficacy of tramadol in treatment of pain in fibromyalgia. J Clin Rheumatol 2000 ;6(5):250-7
76. Ruston T, Hunter K, Cummings G, Lazarescu A. Efficacy and side-effect profiles of lactulose, docusate sodium, and sennosides compared to PEG in opioid-induced constipation: a systematic review. Can Oncol Nurs J. 2013;23(4):236-46.
77. Sabatowski R, Kaiser U, Gossrau G. [Opioids in the management of chronic pain and driving ability]. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2010;45(6):384-5.
78. Sabatowski R, Mordenti G, Miceli L. Opioids and driving ability: current data do not support one opioid being more favorable than another. Pain Pract 2014

;14(2):196-7.

79. 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* 2014; 28: Epub ahead of print

80. Scherder EJ, Plooij B. Assessment and management of pain, with particular emphasis on central neuropathic pain, in moderate to severe dementia. *Drugs Aging* 2012;29(9):701-6.

81. 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.

82. Smith HS, Laufer A. Opioid induced nausea and vomiting. *Eur J Pharmacol* 2014 ;722:67-78

83. Solomon DH, Rassen JA, Glynn RJ, Garneau K, Levin R, Lee J, Schneeweiss S. The comparative safety of opioids for nonmalignant pain in older adults. *Arch Intern Med* 2010;170(22):1979-86.

84. Sommer C, Häuser W, Alten R, Petzke F, Späth M, Tölle T, Uçeyler N, Winkelmann A, Winter E, Bär KJ; Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. [Drug therapy of fibromyalgia syndrome. Systematic review, meta-analysis and guideline]. *Schmerz* 2012;26(3):297-310.

85. 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* 2014; 28: Epub ahead of print

86. Stanhope TJ, Gill LA, Rose C. Chronic opioid use during pregnancy: maternal and fetal implications. *Clin Perinatol* 2013;40(3):337-50.

87. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Managing Chronic Pain in Adults With or in Recovery From Substance Use Disorders. Treatment Improvement Protocol (TIP) Series 54. HHS Publication No. (SMA) 12-4671. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2011.

88. Sullivan MD, Howe CQ. Opioid therapy for chronic pain in the United States: Promises and perils. *Pain* 2013; 154: S94-100

89. Trenkwalder C, Beneš H, Grote L, García-Borreguero D, Högl B, Hopp M, Bosse B, Oksche A, Reimer K, Winkelmann J, Allen RP, Kohlen R; RELOXYN Study Group. Prolonged release oxycodone-naloxone for treatment of severe restless legs syndrome after failure of previous treatment: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial with an open-label extension. *Lancet Neurol* 2013 ;12(12):1141-50.
90. Von Korff M, Saunders K, Thomas Ray G, Boudreau D, Campbell C, Merrill J, Sullivan MD, Rutter CM, Silverberg MJ, Banta-Green C, Weisner C. De facto long-term opioid therapy for noncancer pain. *Clin J Pain* 2008;24(6):521-7.
91. Walter C, Felden L, Lötsch J. Bioequivalence criteria for transdermal fentanyl generics: do these need a relook? *Clin Pharmacokinet*. 2009;48(10):625-33.
92. Wang H, Akbar M, Weinsheimer N, Gantz S, Schiltenswolf M. Longitudinal observation of changes in pain sensitivity during opioid tapering in patients with chronic low-back pain. *Pain Med* 2011;12(12):1720-6
93. Waterschoot FP, Dijkstra PU, Hollak N, de Vries HJ, Geertzen JH, Reneman MF. Dose or content? Effectiveness of pain rehabilitation programs for patients with chronic low back pain: a systematic review. *Pain* 2014;155(1):179-89.
94. Welsch P, Sommer C, Schiltenswolf M, Häuser W. Opioids in chronic non-cancer pain: Are opioids superior to non-opioid analgesics? A systematic review and meta-analysis of efficacy and harms of randomized head-to head comparisons of opioids versus non-opioid analgesics in studies of at least four weeks duration. *Schmerz* 2014; 28: Epub ahead of print
95. Werber A, Marschall U, L'hoest H, Häuser W, Moradi M, Schiltenswolf M. Opioid therapy in the treatment of chronic pain conditions in Germany. *Pain Physician* 2014, zur Publikation angenommen
96. Whittle SL, Richards BL, Husni E, Buchbinder R. Opioid therapy for treating rheumatoid arthritis pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(11):CD003113
97. Wild JE, Grond S, Kuperwasser B, Gilbert J, McCann B, Lange B, Steup A, Häufel T, Etropolski MS, Rauschkolb C, Lange R. Long-term safety and tolerability of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain or osteoarthritis pain. *Pain Pract* 2010;10(5):416-27

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