

Schmerz 2020 · 34:245–278

<https://doi.org/10.1007/s00482-020-00471-z>

Online publiziert: 6. Mai 2020

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020



Winfried Häuser<sup>1,2,3</sup> · Petra Klose<sup>4</sup> · Patrick Welsch<sup>1</sup> · Frank Petzke<sup>5</sup> ·  
Monika Nothacker<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Schmerzmedizin und Seelische Gesundheit, Medizinisches Versorgungszentrum Saarbrücken St. Johann, Saarbrücken, Deutschland

<sup>2</sup> Innere Medizin 1, Klinikum Saarbrücken, Saarbrücken, Deutschland

<sup>3</sup> Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Technische Universität München, München, Deutschland

<sup>4</sup> Innere Medizin V (Naturheilkunde und integrative Medizin), Kliniken Essen-Mitte, Essen, Deutschland

<sup>5</sup> Schmerztagesklinik und -ambulanz, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland

<sup>6</sup> AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement, Philipps-Universität, Marburg, Deutschland

## Leitlinienreport der zweiten Aktualisierung der S3-Leitlinie „Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht-tumorbedingten Schmerzen – LONTS“

### Einleitung

#### Gründe der Aktualisierung

Eine zweite Aktualisierung der S3-Leitlinie „Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht-tumorbedingten Schmerzen – LONTS“ (AWMF-Registernummer 145/003) war auf Grund des Regelwerkes der AWMF notwendig (die aktuelle Version der Leitlinie war bis Oktober 2019 gültig). Aufgrund der Opioidepidemie in den USA [20] war eine Aktualisierung auch aus inhaltlichen Gründen sinnvoll.

#### Ziele der Leitlinie

Die Leitlinie gibt Behandelnden und Patientinnen/Patienten mit chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen (CNTS) Orientierungshilfen über den möglichen Nutzen und Schaden von opioidhaltigen Analgetika. Ärzte erhalten konkrete Handlungsvorschläge für die Durchführung und Beendigung einer Therapie mit opioidhaltigen Analgetika. Unter Berücksichtigung der Kriterien der evidenzbasierten Medizin entsprechen die Empfehlungen dem besten Stand der Erkenntnisse aus Wissen-

schaft (beste aktuell verfügbare Evidenz) und den Erfahrungen der klinischen Praxis. Diese Leitlinie strebt folgende krankheitsspezifische Ziele an:

#### Strukturqualität

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

#### Prozessqualität

1. Die Leitlinie nennt Maßnahmen zur angemessenen Information von Patienten/Patientinnen mit CNTS zur Durchführung einer Therapie mit opioidhaltigen Analgetika.
2. Die Leitlinie stellt Praxiswerkzeuge für die Durchführung und Dokumentation einer Therapie mit opioidhaltigen Analgetika zur Verfügung.
3. Die Leitlinie gibt konkrete Handlungsanweisungen für Ärzte bei

Problemen der Therapie mit opioidhaltigen Analgetika beim CNTS.

#### Ergebnisqualität

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

#### Patientenzielgruppe

Die Leitlinie wendet sich an alle Betroffenen (Kinder, Jugendliche, Erwachsene, Menschen aller Geschlechter) mit CNTS.

#### Versorgungsbereich

Die Leitlinie ist für alle Versorgungsbereiche (Primär-, Sekundär- und Tertiärversorgung; ambulant und (teil-)statio-

**Tab. 1** Arbeitsschritte und zeitlicher Ablauf des Entwicklungs- und Konsensusprozesses zur Aktualisierung der Leitlinie

Rubrik	Arbeitsschritte	Zeitraum
Vorbereitung	Beschluss des Präsidiums der Deutschen Schmerzgesellschaft zur Aktualisierung der Leitlinie	15.06.2018
	Nominierung der Mitglieder der Steuergruppe und externer Personen zur Überprüfung von Interessenkonflikten der Leitlinienteilnehmer	10/2018–11/2018
	Nominierung der Mitglieder der Konsensusgruppe durch Vorstände der Fachgesellschaften und Patientenorganisationen	09/2018–11/2018
	Befragung Mitglieder der Deutschen Schmerzgesellschaft zu „key questions“ der Leitlinie	11/2018
	Konsentierung der Methodik in Steuergruppe	12/2018
Erarbeitung der Empfehlungen	Erstellen von Suchbegriffen für die systematische Literaturrecherche durch die beiden Sprecher der Steuergruppe	12/2018
	Literaturrecherche (bis 12/2018)	1/2019
	Erstellen von Metaanalysen	1–3/2019
	Formulierung der Empfehlungen inkl. Quellentext (1. Version) durch Steuergruppe im Delphi-Verfahren	4–5/2019
	Anonymisierte Onlineabstimmung aller Empfehlungen der Empfehlungen durch alle Teilnehmer der Steuer- und Konsensusgruppe	6–7/2019
	Formulierung der Empfehlungen (2. Version) durch Steuergruppe	8–9/2019
	Konsensuskonferenz: Plenarsitzung mit Abstimmung der Empfehlungen (3. Version)	15.11.2019 in Berlin
	Öffentliche Kommentierungsphase Externe Begutachtung	12/2019–1/2020
	Überarbeitung der Kommentare durch Steuergruppe nach öffentlicher Kommentierungsphase und externen Gutachten	1/2020
	Genehmigung durch an der Leitlinie beteiligte Gesellschaften und Verbände	2/2020
	Einreichung der Leitlinie bei der AWMF	3/2020
	Annahme durch die AWMF	4/2020
	Publikation als Sonderheft in <i>Der Schmerz</i>	6/2020

- die Öffentlichkeit über gute diagnostische/therapeutische Vorgehensweisen,
- die Vertragsverantwortlichen von „strukturierten Behandlungsprogrammen“ und „integrierten Versorgungsverträgen“,
- die medizinischen wissenschaftlichen Fachgesellschaften und andere Herausgeber von nationalen und internationalen Leitlinien.

## Methoden

### Zeitlicher Ablauf

Die Aktualisierung der Leitlinie folgte dem Regelwerk der AWMF [3] und den Anforderungen des Deutschen Instruments zur methodischen Leitlinienbewertung [2]. Die methodische Beratung erfolgte durch die stellvertretende Leiterin des AWMF-Instituts für medizinisches Wissensmanagement, Frau Dr. med. Monika Nothacker. Der zeitliche Verlauf des gesamten Entwicklungs- und Konsensusprozesses zur Aktualisierung der Leitlinie ist in **Tab. 1** dargestellt.

### Zusammensetzung der Leitliniengruppe

#### Steuergruppe

Das Präsidium der Deutschen Schmerzgesellschaft nominierte Mitglieder einer Steuergruppe. Kriterien der Auswahl waren eine klinische und/oder wissenschaftliche Expertise in der Therapie mit Patienten/Patientinnen mit CNTS sowie eine möglichst ausgewogene Vertretung der (Teil-)Gebiete der Medizin bzw. der Psychologie, welche besonders häufig Patienten/Patientinnen mit CNTS behandeln (Anästhesiologie, Geriatrie, Innere Medizin, Neurologie, Orthopädie). Weiterhin war ein Vertreter der Palliativmedizin in der Steuergruppe. Die Aufgaben der Steuerungsgruppe bestanden in der Vorbereitung der Empfehlungen der Leitlinie für die Konsensuskonferenzen. Die Steuergruppe wurde von Herrn Professor Dr. med. Winfried Häuser und Professor Dr. med. Frank Petzke geleitet. Die Mitglieder der Steuergruppe sind in **Tab. 2** aufgeführt.

när, Akut- und Rehabilitationsbereich) gültig.

#### Anwenderzielgruppe/Adressaten

Die Empfehlungen der Leitlinie richten sich an

- alle medizinischen Berufsgruppen, die mit der Erkennung, Diagnostik und Behandlung von Patientinnen/Patienten mit CNTS befasst sind:
  - hausärztlicher Bereich (Gebiete Innere Medizin und Allgemeinmedizin oder Innere Medizin ohne Schwerpunktbezeichnung, Ärztinnen/Ärzte ohne Gebietsbezeichnung)
  - fachärztlicher Bereich (alle an der Leitlinienentwicklung beteiligten

Gebiete der Medizin mit unmittelbarer Patientenversorgung);

- behandlungsergänzende Fachberufsgruppen (Apotheker, Pflegewissenschaftler, psychologische Psychotherapeuten);
- Angehörige von Menschen mit CNTS.

Die Leitlinie dient weiterhin zur Information für – weitere Ärztinnen/Ärzte, die Menschen mit CNTS behandeln (u.a. Kinder- und Jugendmediziner), Ergotherapeuten, Physiotherapeuten, Sozialarbeiter und Sozialpädagogen

- Entscheidungsträgerinnen/Entscheidungsträger im Gesundheitswesen,

## Konsensusgruppe

Das Präsidium der Deutschen Schmerzgesellschaft beschloss, alle medizinischen Fachgesellschaften, welche ein Gebiet der Erwachsenenmedizin der Weiterbildungsordnung (WBO) für Ärzte vertreten, zur Teilnahme einzuladen. Weiterhin wurden alle Fachgesellschaften, welche an der ersten Version der Leitlinie teilgenommen hatten, sowie die Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin zur Teilnahme eingeladen. Medizinische Berufsverbände wurden nicht zur Teilnahme eingeladen. Alle angesprochenen Fachgesellschaften nahmen die Einladung zur Teilnahme an mit Ausnahme der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Schmerzmedizin. Die Deutsche Gesellschaft für Physikalische Medizin und Rehabilitation antwortete nicht auf die Einladung zur Teilnahme. Im Verlaufe der Leitlinienentwicklung wurde die Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie aus der Leitliniengruppe ausgeschlossen, weil ihr Delegierter nicht an der Onlineabstimmung teilnahm. Die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin hatte Gelegenheit, sich im Rahmen der öffentlichen Konsultation zu äußern. Eine direkte Beteiligung ist bei Interesse bei der nächsten Aktualisierung geplant.

Für die psychologischen Fachgesellschaften wurde die Deutsche Gesellschaft für Psychologische Schmerzforschung und -therapie eingeladen. Neu in die Leitliniengruppe aufgenommen wurde als Vertreter der Pflege die Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaften und als Vertreter der Apotheker der Bundesverband der Krankenhausapotheker. Die teilnehmenden Fachgesellschaften und ihre Delegierten der Konsensusgruppe sind in **Tab. 3** aufgeführt (**Tab. 3**).

## Beteiligung von Patienten

Die zwei angesprochenen Patientenselbsthilfeorganisationen (Deutsche Rheuma-Liga, SchmerzLOS) nahmen die Einladung an. Eine Vertreterin von SchmerzLOS war Mitglied der Steuerungsgruppe.

Schmerz 2020 · 34:245–278 <https://doi.org/10.1007/s00482-020-00471-z>  
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

W. Häuser · P. Klose · P. Welsch · F. Petzke · M. Nothacker

## Leitlinienreport der zweiten Aktualisierung der S3-Leitlinie „Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht-tumorbedingten Schmerzen – LONTS“

### Zusammenfassung

**Hintergrund.** Die Aktualisierung der S3-Leitlinie „Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht-tumorbedingten Schmerzen – LONTS“ (AWMF-Registernummer 145/003) war aufgrund des Ablaufs ihrer Gültigkeit für Februar 2020 geplant.

**Methodik.** Die Leitlinie wurde unter Koordination der Deutschen Schmerzgesellschaft und der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) von 28 wissenschaftlichen Fachgesellschaften und zwei Patientenselbsthilfeorganisationen aktualisiert.

**Ergebnisse.** Die Literaturrecherche erfolgte über die Datenbanken CENTRAL, MEDLINE und Scopus (Oktober 2013 bis Dezember 2018). Die Metaanalysen von randomisierten, kontrollierten Studien mit opioidhaltigen Analgetika bei nicht-tumorbedingten chronischen Schmerzsyndromen mit einer Dauer  $\geq 4$  Wochen wurden aktualisiert. Die

Graduierung der Evidenzstärke erfolgte nach dem Schema des Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, Version 2009. Die Formulierung und Graduierung der Empfehlungen erfolgte in einem mehrstufigen, formalisierten Konsensusverfahren nach dem AWMF-Regelwerk. Die Leitlinie wurde von vier externen Experten, die nicht an der Leitlinienentwicklung beteiligt waren, begutachtet. Es erfolgte eine öffentliche Kommentierungsphase. Die Leitlinie wurde von den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften genehmigt.

**Schlussfolgerung.** Die Leitlinie wird als Lang-, Kurz-, Kitteltaschen- und Patientenversion veröffentlicht.

### Schlüsselwörter

Chronischer nicht-tumorbedingter Schmerz · Leitlinien · Leitlinienreport · Systematische Übersichtsarbeit · Opiode

## Method report of the second update of the guidelines on long-term opioid therapy for chronic noncancer pain

### Abstract

**Background.** The update of the German S3 guidelines on long-term opioid therapy of chronic noncancer pain (CNCP), the LONTS (AWMF registration number 145/003), was scheduled for February 2020 due to the expiry of the validity period.

**Methods.** The guidelines were updated by 28 scientific societies and 2 patient self-help organizations under the coordination of the German Pain Society and the Association of the Scientific Medical Societies in Germany (AWMF).

**Results.** A systematic literature search was performed in the CENTRAL, MEDLINE and Scopus databases from October 2013 to December 2018. The previous meta-analyses of randomized controlled trials (RCT) of opioids in CNCP syndromes with a study duration of  $\geq 4$  weeks were updated. Levels of evidence were assigned according to the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine

version 2009 classification system. The formulation and strength of recommendations was established in a multistep formalized consensus procedure, in accordance with AWMF rules and standards. The guidelines were reviewed by four experts not involved in the development of the guidelines. The public was given the opportunity to comment on the guidelines. The guidelines were approved by the executive boards of the societies that were engaged in development of the guidelines.

**Conclusion.** The guidelines will be published in several forms: complete and short scientific versions as well as clinical practice and patient versions.

### Keywords

Chronic noncancer pain · Guidelines · Methodology · Systematic review · Opioids

**Tab. 2** Mitglieder der Steuergruppe und ihre Mitgliedschaften in weiteren medizinischen Fachgesellschaften in Gebieten der Musterweiterbildungsordnung für Ärzte

<b>Sprecher:</b>	Prof. Dr. med. Winfried Häuser: Deutsche Schmerzgesellschaft; Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin Prof. Dr. med. Frank Petzke: Deutsche Schmerzgesellschaft; Deutsche Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin
<b>Mitglieder:</b>	Dr. med. Fritjof Bock: Interdisziplinäre Gesellschaft für orthopädische/unfallchirurgische und allgemeine Schmerztherapie Prof. Dr. phil. Michael Hüppe: Deutsche Gesellschaft für Psychologische Schmerztherapie und -forschung Frau Heike Norda (SchmerzLOS) Prof. Dr. med. Lukas Radbruch: Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin Prof. Dr. med. Marcus Schiltenswolf: Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie PD Dr. med. Matthias Schuler: Deutsche Gesellschaft für Geriatrie Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Thomas Tölle: Deutsche Gesellschaft für Neurologie Dr. med. Annika Viniol: Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin Dr. med. Monika Nothacker: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Fachgesellschaften (Methodenberaterin)

## Redaktionelle Unabhängigkeit

### Finanzierung der Leitlinie

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

### Darlegung von und Umgang mit Interessenkonflikten

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

für ihre Qualitätsbeurteilung und ihre Glaubwürdigkeit in der Öffentlichkeit entscheidend. Alle Teilnehmer der Leitlinienerstellung unterschrieben vor Beginn der Entwicklung der Empfehlungen die Erklärung der AWMF über mögliche Interessenkonflikte vor dem Beginn der Aktualisierung der Leitlinie. Finanzielle und sonstige Verbindungen bzw. Interessenkonflikte der Teilnehmer der Leitlinienerstellung mit möglicherweise an den Leitlinieninhalten interessierten Dritten sind in [Tab. 4](#) dargestellt.

Entsprechend dem aktuellen AWMF-Regelwerk [4] wurden folgende Grade von Interessenkonflikten unterschieden:

1. Bei jeder Industriebeziehung: kein Interessenkonflikt bei fehlender thematischer Relevanz (z. B. pharmazeutische Firma vertreibt keine Opioide)
2. Als „gering“ wurden Interessenkonflikte in der Regel bewertet, wenn es sich um einzelne Vorträge handelte, die von Firmen bezahlt wurden, welche inhaltlich relevante Produkte herstellen – dann keine weiteren Maßnahmen.
3. Als „moderat“ wurden Interessenkonflikte in der Regel bewertet, wenn es sich um eine längerfristige Beziehung mit einer Firma handelt, zum Beispiel im Rahmen der Teilnahme an einem Advisory Board oder sonstiger wiss. Beratung; der

Vergabe von Drittmitteln für Studien, sofern der Betreffende damit befasst ist oder dafür Verantwortung trägt; Aktienbesitz von einer Firma ab einer bestimmten Höhe (hier gibt es recht unterschiedliche Grenzen); hohe Zahl von Vorträgen für eine Firma (manchmal wird hier eine Anzahl bzw. ein bestimmter Geldwert angesetzt) – dies hat eine Stimmenthaltung oder Doppelabstimmung zur Folge.

4. Als „hoch“ wurden Interessenkonflikte in der Regel bewertet, wenn ein Mandatsträger für ein inhaltlich relevantes Produkt ein Patent hat oder wenn jemand in der Pharmaindustrie beschäftigt ist.

Die AWMF empfiehlt den Umgang mit Interessenkonflikten nach folgenden Prinzipien:

- Koordinatoren von Leitlinienprojekten sollten keine thematisch relevanten Interessenkonflikte aufweisen. In Fällen, in denen dies unvermeidbar ist (z. B. weil die Expertise und das Engagement der betroffenen Person unverzichtbar sind), sollte ein Kokoordinator ohne thematisch relevante Interessenkonflikte (z. B. ein Methodiker oder Fachexperte als Peer) bestellt werden oder die Leitliniengruppe um Abwägung und Entscheidung gebeten werden.
- Mitwirkende mit geringen Interessenkonflikten sollten keine leitende Funktion innerhalb der Leitliniengruppe ausüben (z. B. als Mitglieder von Lenkungsgruppen/ Steuergruppen, Arbeitsgruppenleiter, Hauptverantwortliche für die Evidenzaufbereitung, Moderatoren). In Fällen, in denen dies unvermeidbar ist, sollen Mitglieder ohne thematisch relevante Interessenkonflikte in Lenkungsgruppen die Mehrheit darstellen und für Einzelfunktionen sichergestellt sein, dass jeweils ein Mitglied ohne thematisch relevante Interessenkonflikte als Peer bestellt wird.
- Mitwirkende mit moderaten Interessenkonflikten sollten nicht an der Bewertung der Evidenzen und der Konsensfindung teilnehmen. Sie

**Tab. 3** Teilnehmende Fachgesellschaften (in alphabetischer Reihenfolge)

Fachgesellschaft	Delegierter
<b>Medizinisch</b>	
Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)	Prof. Dr.med. Dan Ziegler
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)	Dr. med. Anika Viniol
Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI)	Prof. Dr. Michael Schäfer
Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM)	Dr. med. Kristin Hupfer
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH)	Prof. Dr. med. Stephan Freys
Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG)	PD Dr. med. Matthias Schuler
Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und -psychotherapie (DGGPP)	Dr. med. Dirk Wolter
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)	Prof. Dr. med. Achim Rody
Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNOKHC)	Prof. Dr. Jens Büntzel
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	Prof. Dr. med. Gerhard Müller
Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMMKG)	Dr. Dr. med. habil. Volker Thieme
Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC)	Prof. Dr. med. Volker Tronnier
Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)	Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Thomas R. Tölle
Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC)	Prof. Dr. med. Marcus Schiltenwolf
Deutsche Gesellschaft für Osteologie (DGO)	Dr. med. Dieter Schöffel
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)	Prof. Dr. med. Lukas Radbruch
Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie (DGPM)	Prof. Dr. med. Claas Lahmann
Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN)	Prof. Dr. med. Karl-Jürgen Bär
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)	Prof. Dr. med. Christoph G. O. Baerwald
Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie (DG-Sucht)	Prof. Dr. med. Ursula Havemann-Reinecke
Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)	Dr. med. Matthias Beintker
Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG)	Prof. Dr. med. Martin Marziniak
Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)	Prof. Dr. med. Ulrich Kellner
Deutsche Schmerzgesellschaft (DGSS)	Prof. Dr. med. Frank Petzke
Interdisziplinäre Gesellschaft für orthopädische/ unfallchirurgische und allgemeine Schmerztherapie (IGOST)	Dr. med. Fritjof Bock
<b>Nicht-medizinische Fachgesellschaften</b>	
Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker (AKDA)	Holger Petri
Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaften (DGP)	Prof. Dr. rer. medic. Irmela Gnass
Deutsche Gesellschaft für psychologische Schmerztherapie und -forschung e. V. (DGPSF)	Prof. Dr. Dipl.-Psych. Michael Hüppe
<b>Patientenorganisationen</b>	
Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e. V.	Corinna Elling-Audersch
SchmerzLOS e. V. Lübeck	Heike Norda

haben, sofern auf ihr Wissen nicht verzichtet werden kann, den Status von beratenden, nicht stimmberechtigten Experten. Alternativ können die Abstimmung und die Stärke des Konsensus mit und ohne die Teilnehmer mit mäßigen Interessenkonflikten angegeben werden.

- Mitwirkende mit hohen Interessenkonflikten sollten nicht an Beratungen der Leitliniengruppe teilnehmen. Ihr Wissen kann in Form von schriftlichen Stellungnahmen eingeholt werden.

Da sich die Leitlinie mit einer Medikamentenklasse und nicht mit einem Spektrum von medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapieverfahren befasste, beschloss die Steuergruppe in einem Delphi-Prozess, nur finanzielle Interessenkonflikte mit pharmazeutischen Firmen, welche Opiode vertreiben, zu werten. Akademische Interessenkonflikte mit Bezug auf chronische nicht-tumorbedingte Schmerzen (z. B. Vertreter einer Psychotherapieschule, die bei CNTS eingesetzt werden kann) wurden nicht gewertet.

Die angegebenen Interessenkonflikte der Steuergruppe wurden von zwei Mitgliedern des Präsidiums der Deutschen Schmerzgesellschaft, welche in den übrigen Leitlinienprozess nicht einbezogen waren (Prof. Dr. med. Claudia Sommer, Prof. Dr. med. Martin Schmelz), unabhängig voneinander überprüft. Diskrepanzen der Einschätzung wurden im Konsens erklärt.

Die beiden Sprecher der Steuergruppe, Prof. Dr.med. Winfried Häuser und Prof. Dr.med. Frank Petzke, die für die Evidenzaufbereitung und die Entwürfe der Empfehlungen zuständig waren, hatten keine finanziellen Interessenkonflikte. Sieben von acht Mitgliedern der Steuergruppe hatten keine finanziellen Interessenkonflikte. Die Voten eines Mitglieds der Steuergruppe mit moderaten Interessenkonflikten wurden bei den Delphi-Runden der Steuergruppe nicht gewertet. 32 Mitglieder der Konsensusgruppe hatte keine, zwei hatten geringe und drei hatten mäßige Interessenkonflikte (siehe [Tab. 4](#)). Bei der Onlineabstimmung und der Konsensuskonferenz erfolgte ei-

<b>Tab. 4</b> Finanzielle und sonstige Verbindungen bzw. Interessenkonflikte der Teilnehmer der Leitlinienentwicklung mit möglicherweise an den Leitlinieninhalten interessierten Dritten (nach den Richtlinien der AWMF) der Steuerungsgruppe. Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten. Im Folgenden sind die Interessenerklärungen als tabellarische Zusammenfassung dargestellt sowie die Ergebnisse der Interessenkonfliktbewertung und Maßnahmen, die nach Diskussion der Sachverhalte von der LL-Gruppe beschlossen und im Rahmen der Konsensuskonferenz umgesetzt wurden							
Berater-/ Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat („advisory board“)	Bezahlte Vortrags- oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autoren- oder Koautorenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Baerwald, Christoph	-	AbbVie, BMS, MSD, Roche, UCB	-	-	-	Mitglied: BDRh Vorstandsmitglied Mitglied: DGRh, DGIM, BDI, DGI Mitglied: DSG, DGS Schwerpunkt: Interaktion autonomes Nervensystem und Immunsystem, Immunogenetik Federführung: keine Persönlich: keine	Keine Col, keine Konsequenz
Beinker, Matthias	-	-	-	-	-	Mitglied: DGU Schwerpunkt: Urologie Federführung: - Persönlich: -	Keine Col, keine Konsequenz
Bock, Fritjof	-	-	BVOU	-	-	Mitglied: IGOST (Präsident), DGOOC/DGOU (Gesamtvorstand), Deutsche Schmerzgesellschaft (Fachbeirat), BVSD (Delegierter für Baden-Württemberg), BVOU, DGW Schwerpunkt: keine Federführung: Kurse der IGOST (verantwortlich als Präsident) Persönlich: keine	Keine Col, keine Konsequenz
Bär, Karl-Jürgen	-	-	-	-	-	Mitglied: - Schwerpunkt: - Federführung: - Persönlich: -	Keine Col, keine Konsequenz
Büntzel, Jens	Schlichtungsstelle Bristol-Myers Squibb	Merck Serono	-	Bristol-Myers Squibb	-	Mitglied: AG PRIO der Deutschen Krebsgesellschaft Schwerpunkt: Nebenwirkungsmanagement Kopf-Hals-Tumoren Federführung: Kursweiterbildungen Palliativmedizin Persönlich: nein	Keine Col, keine Konsequenz
Elling-Auders, Corinna	-	-	-	-	-	Mitglied: ehrenamtliches Mitglied in der Deutschen Rheuma-Liga e. V. Bundesverband Schwerpunkt: - Federführung: - Persönlich: -	Keine Col, keine Konsequenz

Tab. 4 (Fortsetzung)

	Berater-/Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat („advisory board“)	Bezahlte Vortrag- oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autorenen- oder Koautorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Freys, Stephan M.	-	Grünenthal GmbH, Aachen	Actrevo GmbH, Hamburg	-	-	-	Mitglied: Vorsitzender CAAS der DGCH Mitglied: Vorstandsmitglied addz Mitglied: Vorstandsmitglied Bremer Krebsgesellschaft Mitglied: Vorstandsmitglied NDCH Schwerpunkt: Akutschmerztherapie kolorektales Karzinom gastroösophageale Refluxkrankheit Federführung: Mandatsträger DGCH in LONTS-LL Persönlich: -	Geringe Interessenkonflikte hinsichtlich der Mitarbeit in „advisory board“ zu Opiaten (post OP), moderate Col, ggf. Stimmhaltung
Gnass, Irmela	PainCert	Deutsches Netzwerk für Qualität in der Pflege (DNQP)	CeKIB	-	-	-	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft (DGP) e. V./Mandatsträgerin der DGP im Leitlinienprozess Mitglied: European Academy of Nursing Science Mitglied: Deutscher Berufsverband für Pflegeberufe (DBfK)/Fachgruppe „PflegeexpertInnen Schmerz“ Mitglied: International Association for the Study of Pain (IASP) (seit 2010)/Executive Committee Member, Special Interest Group (SIG) – Pain in older adults Mitglied: European Pain Federation/Mitglied in der Arbeitsgruppe zur Entwicklung eines European Diploma in Pain Nursing (EDPN) Mitglied: Deutsche Schmerzgesellschaft e. V./AK – Schmerz und Alter, seit 2018 AK – Versorgungsforschung und -register, Zertifizierung (Projekt Certkom), eHealth (seit 2017) Schwerpunkt: wissenschaftliche Tätigkeiten: – pflegerisches Schmerzmanagement, – Kompetenzentwicklung in der Pflege, – Entwicklung und Implementierung einer evidence-basierenden Pflegepraxis, – Versorgung von Menschen in akuten Pflegesituationen (seit 2017), diverse Publikationen zu den oben genannten Schwerpunkten Federführung: - Persönlich: -	Keine Col, keine Konsequenz

Tab. 4 (Fortsetzung)

	Berater-/Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat („advisory board“)	Bezählte Vortrags- oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autorenen- oder Koautorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführungs-klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Gohrbandt, Bernhard	–	–	DGTHG/ Aesculap-Akademie: DGTHG Fortbildungs-Curriculum II	Insges. 7 Autoren-/ Koautorenschaften Leitliniengruppe LONTS als Mandats-träger DGTHG	–	–	Mitglied: Mitglied DGTHG + Koautor IAB-P-S3-Leitlinie Mitglied: Mitglied DIVI Schwerpunkt: Lungentransplantation, Organkon-servierung, extrakorporale Unterstützungsver-fahren Federführung: keine Persönlich: nein	Keine Col, keine Konse- quenz
Havemann-Reinecke, Ursula	Kassenärztliche Vereinigung Niedersachsen, Hannover Ärztchammer Niedersachsen, Hannover Sozialministerium Niedersachsen BtM-Sachverständigenausschuss des BMG und BfArM Bundestag DGPPN e. V., Berlin Bundesärztekam-mer, Berlin Deutsche Haupt-stelle für Sucht-fragen (DHS), Hamm Ärztliches Zen-trum für Qualität in der Medizin Sanofi	Indivior, UK	Friedrich-Ebert-Stiftung Polizeiakademien Niedersachsen und Sachsen-Anhalt Hexal, Frankfurt	–	BMG CNMPB (DFG)	–	Mitglied: Sprecherin der Referats Abhängigkeits-erkrankungen der DGPPN, Vorstandsmitglied der DG Suchtforschung und Suchttherapie, bis 2018 Sprecherin und ab 2019 Mitglied des Wiss. Kuratorium der DHS, Vorsitzende des Norddeutschen Suchtforschungsverbands (NSF e. V.) seit 2010, Mitglied der European Psychiatric Association (EPA), Mitglied der Dt. Gesellschaft für Pharmakologie und Toxikologie (DGPT) seit 1980, Mitglied der AGNP seit 1982 und aktives Mitglied der TDM-AG für therapeutisches Drug Monitoring der AGNP, Mitglied des CNMPB (DFG Center of Molecular Biology of the Brain) seit 2010 Schwerpunkt: klinische, pharmakologische und biologische Wirkmechanismen von Psycho-pharmaka, insbesondere von Opioiden und Cannabinoiden, psychiatrische Komorbiditäten und Sucht, therapeutisches Drug Monitoring, Publikation von Therapieleitlinien Federführung: Leitung des suchtmedizinischen Curriculums der Ärztekammer Niedersachsen (50 h) Persönlich: nein, keine	Geringe Inter-essenkonflikte hinsichtlich der Mitarbeit in „advisory board“ Indivior, modera-te Col, ggf. Stimment-haltung
Hupfer, Kristin	–	–	–	–	–	–	Mitglied: DG Suchtmedizin VdBW DGAUM Schwerpunkt: betriebliche Suchtprävention, psychische Erkrankungen in der Arbeitsmedizin Federführung: – Persönlich: –	Keine Col, keine Konse- quenz



Tab. 4 (Fortsetzung)

	Berater-/ Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat („advisory board“)	Bezahlte Vortrags- oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autorenen- oder Koautorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Häuser, Winfried	IQWiG	-	Knappschaftskrankenhaus Püttlingen Bioevents (Kongressorganisation)	Institut de la Conscience Hippocrate (Servier) Ecomed Verlag	-	-	Mitglied: Beirat der Deutschen Schmerzgesellschaft Mitglied: Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin Mitglied: Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie Mitglied: Mitherausgeber der Pain Palliative and Supportive Care Group der Cochrane Collaboration Schwerpunkt: Versorgungsforschung; systematische Übersichtsarbeiten; Patienten-Surveys Federführung: nein Persönlich: nein	Keine Col
Hüppe, Michael	Gemeinsame Prüfungskommission der 4 Schmerzgesellschaften (DGPF, Deutsche Schmerzgesellschaft, DMKG, DGS)	-	Akademie für Schmerzpsychotherapie - Deutsche Schmerzgesellschaft Ärztammer Westfalen-Lippe	-	Studien zu Risikofaktoren für postoperativen Schmerz	-	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für psychologische Schmerztherapie und -Forschung (aktuell Präsident, davor Vizepräsident) Mitglied: Deutsche Schmerzgesellschaft (aktuell Vizepräsident), Mitglied mehrerer Kommissionen Mitglied: Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF) (Mitgliedschaft durch DGPF) Schwerpunkt: mehrere Publikationen zu psychologischen Aspekten zum postoperativen Akutschmerz und chronischen Schmerz Federführung: Akademie für Schmerzpsychotherapie (Geschäftsführer) Persönlich: -	Keine Col, keine Konsequenz
Kellner, Ulrich	-	Grünenthal GmbH Roche GmbH	Novartis	Herausgeber Thieme update Augenheilkunde	Samsung SB11 Roche Yosemite Mylan	-	Mitglied: Vorstand Vereinigung operierender Augenärzte Mitglied: Leiter Arbeitskreis klinische Fragen der PRO-RETINA-Selbsthilfegruppe Schwerpunkt: retinale Erkrankungen, seltene Netzhauterkrankungen, retinale Bildung Federführung: nein Persönlich: nein	Keine Col, keine Konsequenz

Tab. 4 (Fortsetzung)

	Berater-/ Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat („advisory board“)	Bezählte Vortrags- oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autorenen- oder Koautorenschaft	Forschungs- vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Lahmann, Claas	-	-	Arbeitsgemeinschaft Interdisziplinäre Medizin (AIM), LMU München, LPCU Ulm, Universitätsklinikum Regensburg, Bildungswerk Irrs- te, Akademie im Park, Wiesloch, Fuirs- tenberg-Institut, med update GmbH; Lindauer Psycho- therapiewochen, Biologische Heilmittel Heel, Grünenthal GmbH, Lilly Deutsch- land GmbH	Falk Foundation	---	---	Mitglied: Deutsches Kollegium für Psychosoma- tische Medizin (DKPM), Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie (DGPM), International Society of Behavioral Medicine (ISBM) Arbeitsgemeinschaft Funktionelle Entspannung (AFE), Deutsche Fach- gesellschaft für tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie (DFT) Schwerpunkt: somatoforme Störungen inkl. somatoformer Schmerzstörungen Federführung: s. oben Persönlich: -	Keine Col, keine Konse- quenz
Marziniak, Martin	LGA InterCert - -	Biogen GmbH Novartis Teva Deutsch- land GmbH Sanofi Genzy- me Roche Lilly Pharma Actelion Merck Serono	Bionorica SE Roche Sanofi Genzyme Teva Deutschland GmbH Novartis Novartis Schaaf GmbH	Biogen Sanofi Genzyme Biogen	Novartis	-	Mitglied: Deutsche Migräne- und Kopfschmerz- gesellschaft, Vorstand Schwerpunkt: multiple Sklerose, Migräne Federführung: - Persönlich: -	Moderate In- teressenkon- flikte aufgrund langjähriger intensiver Zu- sammenarbeit mit Analgeti- kaherstellern. Stimmenthal- tung bei Indika- tionen und Kon- traindikationen Opiode und bei Empfehlungen zu Dosierung und Differen- zialindikation von Opioiden, geringe Col, ggf. Limitierung von Leitungs- funktion

Tab. 4 (Fortsetzung)

	Berater-/Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat („advisory board“)	Bezahlte Vortrags- oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autorenen- oder Koautorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Müller, Gerhard Anton	–	–	Novartis Celgene	–	Klinische Studien	–	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin Schwerpunkt: Pathogenese rheumatischer und renaler Erkrankungen, auch Bluthochdruck Federführung: – Persönlich: –	Keine Col, keine Konsequenz
Norda, Heike	–	–	Vortrag „Gemeinsame Entscheidungsfindung“, Freiburg	Kapitel „Patienten-Selbsthilfe“ Praxishandbuch Multimodale Schmerztherapie	–	–	Mitglied: Vorstand UVSD SchmerzLOS e.V. Mitglied: Mitglied Sozialverband Deutschland e.V. Schwerpunkt: – Federführung: – Persönlich: –	Keine Col, keine Konsequenz
Nothacker, Monika	IQTIG IQWiG	Nein Vortrag DAG Selbsthilfe	Referentin Ärztekammer Niedersachsen Berlin School of Public Health Vortrag Berliner Urologische Gesellschaft	–	Deutsche Forschungsgemeinschaft Krebshilfe	–	Mitglied: Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin, erweiterter Vorstand und Sprecherin FB Leitlinien bis 12/2018, Deutsche Krebsgesellschaft Schwerpunkt: Methodische Beratung Leitlinienerstellung, Moderation, verschiedene Leitlinienpublikationen, leitlinienbasierte QI Federführung: Leitlinienseminare Persönlich: keine	Keine Col, keine Konsequenz
Petri, Holger	–	–	Referent auf dem Deutschen Schmerzkongress 2017 in Mannheim Referent auf dem 1. Internationalen Cannabiskongress in Wien 2018 Referent für den Bundesverband der Deutschen Krankenhauspapotheker	Autor einer 6-mal im Jahr erscheinenden Serie zu pharmakokinetischen Wechselwirkungen in den Zeitschriften <i>Krankenhauspharmazie</i> und <i>Psychotherapie</i> Unregelmäßig Artikel zu Arzneimittelwirkungen im <i>Deutschen Ärzteblatt</i> : Die letzten drei Jahre sind 5 (2016), 6 (2017) und 4 (2018) Beiträge erschienen	–	–	Mitglied: Mitglied des Bundesverbands Deutscher Krankenhauspapotheker (ADKA) e.V.; nicht-aktives Mitglied Mitglied: Mitglied der Deutschen Schmerzgesellschaft e.V.; nicht-aktives Mitglied Schwerpunkt: Arzneimittelinteraktionen Federführung: nein Persönlich: nein	Keine Col, keine Konsequenz

Tab. 4 (Fortsetzung)

	Berater-/Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat („advisory board“)	Bezahlte Vortragstätigkeit oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autorenen- oder Koautorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Petzke, Frank	-	-	-	-	-	-	Mitglied: Deutsche Schmerzgesellschaft Beiratsmitglied, Leitlinienbeauftragter, Sprecher Ad-Hoc-Kommission Cannabis in der Schmerzmedizin und KEDOQ-Schmerz, Konsortial- und Kooperationspartner im Innovationsfondprojekt PAIN2020 der Deutschen Schmerzgesellschaft Mitglied: DGAI, Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Mitglied Arbeitskreis Schmerzmedizin Mitglied: IASP, Internationale Gesellschaft zum Studium des Schmerzes Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin Mitglied: Schmerz- und Palliativverein Göttingen, Förderverein Schwerpunkt: Mechanismen chronischer Rückenschmerzen, multimodale Schmerztherapie, interdisziplinäres Assessment, Versorgungsforschung, Metaanalysen zu Opioiden, Cannabinoiden, chronischer postoperativer Schmerz – Mechanismen und klinische Versorgung Federführung: Wissenschaftliches Komitee der Schmerzwoche Mayrhofen, veranstaltet in Kooperation mit der Deutschen Schmerzgesellschaft. Veranstaltung ist Sponsoring-frei auf Selbstkostenbasis organisiert Persönlich: keine Beziehung	Keine Col, keine Konsequenz
Radbruch, Lukas	Ministerium für Soziales, Arbeit, Gesundheit und Demographie des Landes Rheinland-Pfalz	-	-	-	Ministerium für Gesundheit, Emanzipation, Pflege und Alter des Landes Nordrhein-Westfalen	-	Mitglied: Präsident der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin Mitglied: Chair of the Board of Directors of the International Association for Hospice and Palliative Care Schwerpunkt: Palliativmedizin, Ethische Entscheidungsfindung am Lebensende Federführung: keine Persönlich: keine	Keine Col, keine Konsequenz

Tab. 4 (Fortsetzung)

	Berater-/Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat („advisory board“)	Bezahlte Vortrags- oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autorenen- oder Koautorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Rody, Achim	–	Amgen, Novartis, Roche, Pfizer, MSD, Hexal	Novartis, Roche, Pfizer	Rody A, Eribulin beim fortgeschrittenen Mammakarzinom, Thieme 2018	EISAI	–	Mitglied: Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Schwerpunkt: gyn. Onkologie Federführung: keine Persönlich: keine	Keine Col, keine Konsequenz
Schiltenswolf, Marcus	BMAS DGUV	–	–	–	BISp BMBF Stiftung Psychosomatik der Rückenerkrankungen	–	Mitglied: DGOU/Sektion Begutachtung Mitglied: Deutsche Schmerzgesellschaft Schwerpunkt: Schmerzmedizin, Psychosomatik, Begutachtung Federführung: – Persönlich: –	Keine Col, keine Konsequenz
Schuler, Matthias	Amtsgericht Mannheim Sozialgericht Karlsruhe Sozialgericht Gotha	–	Akademie für Palliativmedizin, Mannheim Akademie Bethanien, Heidelberg	Schattauer Verlag	–	Aktienfonds, möglicherweise auch Firmen, die im Medizinbereich arbeiten	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Geriatrie Mitglied: Deutsche Schmerzgesellschaft Schwerpunkt: Alterstraumatologie Federführung: u. a. jährliches Palliativsymposium Persönlich: nein	Keine Col, keine Konsequenz
Schäfer, Michael	–	–	–	–	AMS Stiftung Koczorek	–	Mitglied: International Association for the Study of Pain (IASP), Deutsche Schmerzgesellschaft, DGA), Society for Neurosciences, EFIC Schwerpunkt: schmerzbezogene Forschungs- und Publikationsaktivität Federführung: – Persönlich: –	Keine Col, keine Konsequenz
Schöffel, Dieter	–	–	Novartis (rheumato-logische Präparate gegen Psoriasisarthritis) Amgen UCB	Wissenschaftlicher Beirat der Zeitschrift <i>Orthopädie und Rheuma</i> Wissenschaftl. Beirat Zeitschrift <i>Osteologie</i>	–	–	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie Mitglied: IGOST (orthop. Schmerzgesellschaft) Schwerpunkt: Osteoporose und Schmerz, rheumatologische Publikationen Federführung: Vorträge im Rahmen der IGOST: z.B. Injektionskurse der Gelenke; Vorträge bzgl. Schmerztherapie bei Osteoporose Persönlich: nein	Keine Col, keine Konsequenz

Tab. 4 (Fortsetzung)

	Berater-/ Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissen- schaftlichen Beirat („advi- sory board“)	Bezahlte Vortrags- oder Schulungstä- tigkeit	Bezahlte Autorenen- oder Koautorenen- schaft	Forschungs- vorhaben/ Durchfüh- rung kli- nischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Ur- heberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von Col betrof- fene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Rele- vanz, Konsequenz
Thieme, Volker	-	-	-	Koautor in Baron et al. „Praktische Schmerzmedizin“, Koautor in Köneke C „Craniomandibuläre Dysfunktion“	-	-	Mitglied: keine Schwerpunkt: MKG-Chirurgie, alloplastischer Knochenersatz, Medizinhistorie, Schmerzthera- pie Federführung: Schmerztherapie in der MKG-Chir- urgie Persönlich: keine	Keine Col, keine Konse- quenz
Tronnier, Volker	-	-	Medtronic	-	Europäische Multicen- terstudie (Reclaim)	-	Mitglied: Präsident der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie Mitglied: President-Special Interest Group Neuro- modulation IASP Schwerpunkt: Schmerztherapie, funktionelle Neurochirurgie Federführung: - Persönlich: -	Keine Col, keine Konse- quenz
Tölle, Thomas	Pfizer Grünenthal Lilly TAD Almiral Novartis Hexal Mundipharma Astellas -	Indivior	Medscape USA	Grünenthal CME Modul	Air Liquide	Abgabe Pa- tentrechte Pfizer für Pain Detect Ques- tionnaire	Mitglied: Deutsche Schmerzgesellschaft, Deut- sche Neurologische Gesellschaft, Europäische Schmerzgesellschaft Schwerpunkt: Neuropathischer Schmerz, Bildge- bung bei Schmerz, Chronifizierungsmechanis- men, multimodale Schmerztherapie Federführung: Organisation des Europäischen Schmerzkongresses in Kopenhagen, 2017 Münchner Schmerztage Persönlich: nein, keine Beziehungen bekannt	Moderate In- teressenkon- flikte aufgrund intensiver lang- jähriger Zu- sammenarbeit mit Analgeti- katherstellern, Stimmthal- tung bei Indika- tionen und Kon- traindikationen Opioiden und bei Empfehlungen zu Dosierung und Differen- zialindikation von Opioiden, geringe Col, ggf. Limitierung von Leitungs- funktion

Tab. 4 (Fortsetzung)

	Berater-/Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat („advisory board“)	Bezahlte Vortrag- oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autorenen- oder Koautorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Viniol, Annika	-	-	-	-	-	-	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM) Mitglied: Marburger Ärztenossenschaft (PRI-MA) Mitglied: Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin Mitglied: Deutscher Hausärzteverband Schwerpunkt: Absetzen von Medikamenten (methodisch und klinisch praktisch), Arzneimittelsicherheit, chronischer Schmerz, diagnostische Entscheidungsfindung in der Hausarztpraxis, Shared-Decision-Making, Schilddrüsenhormonverschreibungen Federführung: Im Rahmen meiner universitären Tätigkeit lehre ich Studierende der Medizin und Pharmazie Persönlich: Ehemann Dr. Christian Viniol, Facharzt am UKGM Marburg (Rhön-Klinikum AG); Bruder Dr. Simon Viniol, Arzt in Weiterbildung am UKGM Marburg (Rhön-Klinikum AG)	Keine Col, keine Konsequenz
Wolter, Dirk	-	-	Gelegentlich Vorträge in Kliniken, Referent bei der Ärztekammer; Honorare ausschließlich von diesen Institutionen	Springer-Verlag, Kohlhammer-Verlag, Vincentz-Verlag	-	-	Mitglied: Vorstandsmitglied der Dt. Ges. f. Gerontopsychiatrie und -Psychotherapie (DGGPP) Schwerpunkt: Gerontopsychiatrie, Sucht im Alter, Schmerzen und Schmerzmittelabhängigkeit im Alter, nicht-kognitive Symptome bei Demenz, Schmerzassessment bei Demenz Federführung: Dozent der Dt. Akademie f. Gerontopsychiatrie und -Psychotherapie (DAGPP), keine federführende Position Persönlich: keine	Keine Col, keine Konsequenz

Tab. 4 (Fortsetzung)

Berater-/Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat („advisory board“)	Bezahlte Vortrags- oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autoren- oder Koautorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchfüh-rung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Ziegler, Dan	WÖRWAG MEDA Mitsubishi Tanabe TrigoCare Teva Glenmark Takeda Pfizer Astellas Allergan Mundipharma Novartis	WÖRWAG Takeda Pfizer Lilly Astellas Impeto Medical AstraZeneca Berlin-Chemie	-	WÖRWAG Mitsubishi Tanabe Novartis Europäische Union	-	Mitglied: Sprecher der Arbeitsgemeinschaft Diabetes und Nervensystem der Deutschen Diabetes Gesellschaft Schwerpunkt: diabetische Neuropathie, Autorschaft bei Leitlinien: Ziegler D, Keller J, Maier C, Pannek J. DDG Praxisempfehlung. Diabetische Neuropathie. Diabetologie 2018; 13, Suppl 2:5230–5236. Vnik AI, Camacho PM, Davidson JA, Handelsman Y, Lando HM, Leddy AL, Reddy SK, Cook R, Spallone V, Tesfaye S, Ziegler D; Task Force to Develop an AACE Position Statement on Autonomic Testing. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement on Testing for Autonomic and Somatic Nerve Dysfunction. Endocr Pract 2017; 23(12):1472–1478. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Brill V, Freeman R, Malik RA, Sosenko JM, Ziegler D. Diabetic neuropathy. A statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care 2017; 40:136–154. Federführung: – Persönlich: –	Moderate Interessenkonflikte aufgrund intensiver Industrielkontakte mit Herstellern von Analgetika, Stimmenthal-tung bei Indika-tionen und Kon-traindikationen Opiotide und bei Empfehlungen zu Dosierung und Differenzialindikation von Opioiden, ggf. Limitierung von Leitungsfunktion

ne Auszählung der Stärke des Konsensus mit und ohne die Voten der drei Mitglieder mit moderaten Interessenkonflikten.

Die angegebenen Interessenkonflikte der Konsensusgruppe wurden bei der Konsensuskonferenz am 15.11.2019 bei Anwesenheit einer Vertreterin der AWME, Dr. med. Monika Nothacker, diskutiert. Die Konsensusgruppe bewertete in Gesamtschau mit den weiteren protektiven Faktoren die Interessenkonflikte als insgesamt gering. Als weitere protektive Faktoren gegen den Einfluss von Interessenkonflikten wurden der Einsatz formaler Techniken zur Reduktion von Verzerrungsrisiken, die ausgewogene Gruppenzusammensetzung mit Pluralität der Interessen, das formale Konsensverfahren mit externer unabhängiger Moderation und die systematische Bewertung der Literatur gesehen.

### Formulierung von Schlüsselfragen

Die Schlüsselfragen von LONTS 2014 [27] wurden von der Steuerungsgruppe in einem Delphi-Verfahren für die Aktualisierung übernommen. Weiterhin wurden eine Befragung aller Teilnehmer der Leitliniengruppe 2019 sowie eine Onlinebefragung aller Mitglieder der Deutschen Schmerzgesellschaft vom 08.11. bis 30.11.2018 nach weiteren klinischen Fragestellungen durchgeführt. Folgende neue Fragestellungen wurden aufgenommen:

#### Präambel

Zu welchen opioidhaltigen Arzneimitteln soll die Leitlinie Stellung nehmen?

Gibt es eine Opioidepidemie in Deutschland?

Wie wird eine „Langzeitanwendung“ definiert? Gibt es dezidierte Empfehlungen für verschiedene Zeiträume (Wochen – Monate – Jahre) einschließlich der Empfehlung evtl. notwendiger durchzuführender Studien?

#### Praxis der Opioidtherapie

- Wie kann sichergestellt werden, dass trotz Rabattverträgen in der Apotheke kein Austausch des verordneten Opioids erfolgt?



- Gibt es Kohortenstudien, nach denen man eine Empfehlung zum Intervall der Reduktionsversuche und Therapiepausen machen kann?
- Wie häufig ist nicht-medizinischer Gebrauch bei Verordnung einer Opioidtherapie? Wie häufig ist nicht-medizinischer Gebrauch bei Langzeittherapie/wie häufig entsteht Abhängigkeit/Sucht?
- Führt die verstärkte Dopaminfreisetzung durch Oxycodon (im Vergleich zu Morphium) zu einem höheren Risiko einer Opioidabhängigkeit oder stärkeren Entzugssymptomen?
- Führt die Tatsache, dass bei eigentlich retardierten Oxycodonpräparaten 40 % des Wirkstoffs schnell freigesetzt werden, zu einem höheren Risiko einer Opioidabhängigkeit?
- Wie hoch ist das Risiko des schädlichen Gebrauchs von Opioiden in Kombination mit Gabapentin und Pregabalin?
- Sollte man bei den Praxiswerkzeugen auch einen Symptomfragebogen zu Entzugssymptomen anbieten? Wie z. B. Scoring-Systeme wie die Subjective Opiate Withdrawal Scale (SOWS) oder die objektivere Clinical Opiate Withdrawal Scale (COWS)?
- Gibt es Kriterien, die bei einem Patienten eher für einen ambulanten oder eher für einen stationären Opioidentzug sprechen?
- Ist der Opioidentzug erfolgreicher, wenn man die Opioidgabe plötzlich abbricht (und entsprechend medikamentös unterstützt) oder wenn man die Dosis langsam hinuntertitriert?
- Unter welchen Umständen ist eine Substitutionsbehandlung bei Abhängigkeit durch opioidhaltige Analgetika sinnvoll?
- Welche Medikamente werden zur Unterstützung des Opioidentzugs empfohlen?
- Wie sollte die Opioidreduktion bei der Hinzugabe von Cannabis erfolgen?
- Wie ist die Kombination von Opioiden und Cannabinoiden zu bewerten?
- Bei welchen Patienten mit CNTS, die im Verlauf einer (langdauernden) Opioidtherapie eine (iatrogene) Ab-

hängigkeit (nach ICD) entwickeln, ist eine Substitutionstherapie mit retardierten Opioiden sinnvoll respektive eben nicht sinnvoll?

### Spezifische Patientengruppen

- Welche Maßnahmen werden zur Sturzprophylaxe beim Einsatz von Opioidanalgetika empfohlen?
- Sind besondere Maßnahmen bei älteren Menschen mit kognitiven Einschränkungen erforderlich?

### Systematische Literaturrecherche

#### Verwendung existierender Leitlinien zum Thema

Eine Literatursuche zu Leitlinien über Opioiden bei CNCP wurde am 04.01.2019 in PubMed mit folgenden Suchbegriffen durchgeführt: [(guideline\*[TI] OR recommendation\*[TI] OR consensus[TI] OR standard\*[TI] OR „position paper“ [TI] OR „clinical pathway\*“ [TI] OR „clinical protocol\*“ [TI] OR „good clinical practice“ [TI]) AND (opioids) AND (chronic pain)], und ergab 129 Treffer. Die Suche in der Datenbank des Guidelines International Network ergab 4 Treffer. In einem Delphi-Verfahren der Steuergruppe wurde beschlossen, solche Leitlinien zu berücksichtigen, die dem deutschen S3-Niveau entsprechen, d. h. systematische Literatursuche und Evidenzbewertung, eigene Metaanalysen und Interdisziplinarität unter Einschluss von „Psycho“-Disziplinen. Leitlinien, die sich nur speziellen Patientenpopulationen (z. B. Kriegsveteranen) bzw. einzelnen CNCP (z. B. neuropathischen Schmerzen) widmen, wurden ausgeschlossen. Nach Sichtung der Treffer wurde eine Synopse der französischen [22], kanadischen [8] und US-amerikanischen Leitlinie des Center for Disease Control [11] von WH erstellt. Für die methodische Bewertung wurde das AGREE-Instrument genutzt [7]. Jede der drei Leitlinien wurde unabhängig von je zwei Mitgliedern der Steuergruppe mit AGREE II durchgeführt und Differenzen der Bewertung im Konsens geklärt.

Für alle evidenzbasierten Empfehlungen zu möglichen Indikationen und Kontraindikationen wurde auf der Homepage der AWMF überprüft, ob eine AWMF-

Leitlinie zu der Erkrankung existiert, die zur Therapie mit Opioiden Stellung nimmt.

### Datenbanken und Suchstrategie

Die Suchstrategie für die Datenbanken CENTRAL, MEDLINE und Scopus von Oktober 2013 bis Dezember 2018 orientierte sich an der Literatursuche der 1. Aktualisierung dieser Leitlinie [16]. Die Literatursuche wurde von Frau Dr. phil. Petra Klose durchgeführt. Die Suchstrategien sind in [Tab. 5](#) ausgeführt.

Bezüglich der Risiken von Opioiden wurde am 29.01.2019 in MEDLINE eine Suche mit folgenden Suchbegriffen durchgeführt: ((\* AND opioid) AND (review OR cohort study)); \* sleep apnea; hypogonadism; fall; immune system; delirium; mortality. Für die Empfehlung zur Therapie des schädlichen/abhängigen Konsums von aus medizinischer Indikation verordneten Opioiden wurde die systematische Literatursuche und -aufbereitung der S3-Leitlinie „Medikamentenabhängigkeit“ (Literatursuche 2016 bis 2018) verwendet (siehe [Abb. 1](#)).

### Auswahl und Ergänzung der gefundenen Arbeiten

Die Suchergebnisse wurden mit den Literaturverzeichnissen der französischen [22], der kanadischen [8] sowie der US-amerikanischen Leitlinie [11] abgeglichen und gegebenenfalls ergänzt. Die ausgewählten Arbeiten wurden den Mitgliedern der Steuergruppe vorgelegt. Aus Sicht der Steuergruppe relevante Studien, die bei der Suche nicht gefunden wurden, wurden ergänzt. Weiterhin wurden einige von den Gutachtern in ihren Rückmeldungen genannte Referenzen nach Prüfung durch die beiden Sprecher der Steuergruppe für die Kommentare zu den Empfehlungen ergänzt.

### Archivierung

Die Suchstrategien wurden elektronisch gespeichert. Die Treffer der Suchstrategien wurden gespeichert. Alle Arbeiten, die in den Empfehlungen der Arbeitsgruppen verwendet wurden, wurden als Volltext allen Teilnehmern der Leitlinienentwicklung auf Wunsch zur Verfügung gestellt.

Tab. 5 Search History, 31.12.2018

MEDLINE (via PubMed)		
#1	Search chronic pain[mh] OR Chronic Disease[mh] OR Pain[mh] OR Pain Measurement[mh] OR Low Back pain[mh] OR Back Pain[mh] OR backache[mh] OR Osteoarthritis[mh] OR Rheumatoid arthritis[mh] OR Brachial Plexus Neuritis[mh] OR cervicobrachial pain syndrome[mh] OR Irritable bowel syndrome[mh] OR Irritable colon[mh] OR chronic pancreatitis[mh] OR Tension headache[mh] OR Headache[mh] OR Headache Disorders[mh] OR Temporomandibular joint disorders[mh] OR globus syndrome[mh] OR Diabetic Neuropathies[mh] OR diabetic neuropath*[mh] OR Post herpetic neuralgia[mh] OR Postherpetic neuralgia[mh] OR neuropathic pain[mh] OR neuralgia[mh] OR polyneuropathies[mh] OR polyneuropathy[mh] OR Fibromyalgia[mh] OR Phantom Limb[mh] OR Cumulative Trauma Disorders[mh] OR Repetitive strain syndrome[mh] OR Whiplash Injuries[mh] OR Whiplash[mh] or intractable pain[mh] or refractory pain[mh] or persistent pain[mh] or soft tissue[mh] or arteriosclerosis[mh] or musculoskeletal disease[mh] or fibrositis[mh] or arthritis[mh] or neck pain[mh] or joint diseases[mh] or arthropathy[mh] or multiple sclerosis[mh] or allodynia[mh] or sciatic nerve[mh] or sciatica[mh]	1.895.831
#2	Search chronic pain[tiab] OR Chronic Disease[tiab] OR Pain[tiab] OR Pain Measurement[tiab] OR Low Back pain[tiab] OR Back Pain[tiab] OR backache[tiab] OR Osteoarthritis[tiab] OR Rheumatoid arthritis[tiab] OR Brachial Plexus Neuritis[tiab] OR cervicobrachial pain syndrome[tiab] OR Irritable bowel syndrome[tiab] OR Irritable colon[tiab] OR chronic pancreatitis[tiab] OR Tension headache[tiab] OR Headache[tiab] OR Headache Disorders[tiab] OR Temporomandibular joint syndrom[tiab] OR globus syndrome[tiab] OR Diabetic Neuropathies[tiab] OR diabetic neuropath*[tiab] OR Post herpetic neuralgia[tiab] OR Postherpetic neuralgia[tiab] OR neuropathic pain[tiab] OR neuralgia[tiab] OR polyneuropathies[tiab] OR polyneuropathy[tiab] OR Fibromyalgia[tiab] OR Phantom Limb[tiab] OR Phantom limb pain[tiab] OR Cumulative Trauma Disorders[tiab] OR Repetitive strain syndrome[tiab] OR Whiplash Injuries[tiab] OR Whiplash[tiab] or intractable pain[tiab] or refractory pain[tiab] or persistent pain[tiab] or soft tissue[tiab] or pancreatitis, chronic[tiab] or chronic pancreatitis[tiab] or arteriosclerosis[tiab] or musculoskeletal disease[tiab] or fibrositis[tiab] or arthritis[tiab] or neck pain[tiab] or Tmj[tiab] or joint diseases[tiab] or arthropathy[tiab] or multiple sclerosis[tiab] or phantom[tiab] or allodynia[tiab] or sciatic[tiab]	1.106.220
#3	Search (#1 OR #2)	2.385.847
#4	Search Analgesics, Opioid[mh] OR Narcotics[mh] OR morphine derivatives [mh] OR narcotic[mh] OR opioid[mh] OR acemethadone[mh] OR acetylmethadol[mh] OR alfentanil[mh] OR alphaprodine[mh] OR benzomorphan[mh] OR buprenorphine[mh] OR butorphanol[mh] OR codeine[mh] OR dextromethorphan OR dextromoramide[mh] OR dextropropoxyphene[mh] OR diacetylmorphine[mh] OR diamorphine[mh] OR dimepheptanol[mh] OR dionine[mh] OR diphenoxylate[mh] OR diprenorphine[mh] OR dihydrohydroxycodone[mh] OR dihydromorphine[mh] OR dihydromorphinone[mh] OR dynorphin[mh] OR enkephalin[mh] OR etorphine[mh] OR ethylketocyclazocine[mh] OR ethylmorphine[mh] OR fentanyl[mh] OR heroin[mh] OR hydrocodone[mh] OR hydromorphon[mh] OR isocodeine[mh] OR isonipecain[mh] OR isopromedol[mh] OR levallorphan[mh] OR levodroman[mh] OR levomethadyl[mh] OR levorphan[mh] OR meperidine[mh] OR meptazinol[mh] OR methadol[mh] OR methadone[mh] OR methadyl acetate [mh] OR morphia[mh] OR morphine[mh] OR nalbuphine[mh] OR opium[mh] OR oxycodone[mh] OR pantopon[mh] OR papaveretum[mh] OR pentazocine[mh] OR pethidine[mh] OR phenazocine[mh] OR phenbenzorphin[mh] OR phenethylazocine[mh] OR phenoperidine[mh] OR pirinitramide[mh] OR promedol[mh] OR propoxyphene[mh] OR pyrrolamidol[mh] OR remifentanil[mh] OR sufentanil[mh] OR sufentanyl[mh] OR talwin[mh] OR tapentadol[mh] OR thebaine[mh] OR theocodin[mh] OR tilidine[mh] OR tramadol[mh] OR trimeperidine[mh] or alfenta[mh] or amidone[mh] or codinovo[mh] or delsym[mh] or demerol[mh] or dicodid[mh] or dihydrone[mh] or dilaudid[mh] or dinarkon[mh] or dionine[mh] or dolantin[mh] or dolargan[mh] or dolcontral[mh] or dolophine[mh] or dolosal[mh] or duragesic[mh] or duramorph[mh] or eucodal[mh] or fortral[mh] or hydrocodon[mh] or hydrocon[mh] or laudacon[mh] or lealgin[mh] or levacetylmetadol[mh] or lexir[mh] or lidol[mh] or lorfan[mh] or lydol[mh] or moradol[mh] or nubain[mh] or numorphan[mh] or omnopon[mh] or operidine[mh] or oxycone[mh] or oxycontin[mh] or pantopon[mh] or paramorfan[mh] or paramorphan[mh] or phenadone[mh] or physeptone[mh] or rapifen[mh] or revivon[mh] or robidone[mh] or stadol[mh] or temgesic[mh] or valoron[mh] or valerone[mh]	131.946

Auswahl und Bewertung wissenschaftlicher Belege (Evidenzbasierung) in den systematischen Übersichtsarbeiten, welche den evidenzbasierten Empfehlungen zugrunde gelegt wurden

### Auswahl der Evidenz

**Erstellung von Metaanalysen und Evidenztabellen** Die systematischen Übersichtsarbeiten der ersten Aktualisierung der Leitlinie zu Opioiden bei Arthrose [28], chronischem Rückenschmerz [24], chronischen neuropathischen Schmer-

zen [29] und „open label extension studies“ [17] wurden aktualisiert. Bezüglich der Suchstrategien und Treffer wird auf die aktualisierten systematischen Übersichtsarbeiten verwiesen [6, 25, 30, 31].

**Ein- und Ausschlusskriterien** Die Suchergebnisse wurden von Prof. Dr. med. Winfried Häuser und den anderen Autor\*innen der systematischen Übersichtsarbeiten auf der Grundlage von Titeln und Abstracts unter Verwendung definierter Ein- und Ausschlusskriterien (Filter) für Verwendbarkeit für die Metaanalysen von RCTs ana-

lysiert. Filter 1 schloss Suchergebnisse bei folgenden Kriterien aus: Fragestellung nicht untersucht; keine kontrollierte Studie; Tierstudien; keine vollständige Publikation (z. B. Abstract); Fallberichte; Leserbriefe; Doppelpublikation. Die verbleibenden Studien wurden im Volltext bestellt. Filter 2 bedeutete „Ein- und Ausschluss aufgrund der Kriterien des Filters 1 nach Lektüre der Volltexte“.

**Studiendesign** Wir schlossen doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) und Open-label-extension-Studien von RCTs mit therapeutischer Zielsetzung (Schmerzredukti-

**Tab. 5** (Fortsetzung)

#5	Search Opioid Analgesics[tiab] OR Narcotics[tiab] OR morphine derivatives[tiab] OR narcotic[tiab] OR opiate[tiab] OR opioid[tiab] OR acemethadone[tiab] OR acetylmethadol[tiab] OR alfentanil[tiab] OR alphaprodine[tiab] OR anileridine[tiab] OR benzomorphan[tiab] OR buprenorphine[tiab] OR butorphanol[tiab] OR carfentanil[tiab] OR codeine[tiab] OR dextromoramide[tiab] OR dextropropoxyphene[tiab] OR dezocine[tiab] OR diacetylmorphine[tiab] OR diamorphine[tiab] OR dihydroetorphine[tiab] OR dimepheptanol[tiab] OR dionine[tiab] OR diphenoxylate[tiab] OR diprenorphine[tiab] OR dihydrocodein[tiab] OR dihydrohydroxycodone[tiab] OR dihydromorphine[tiab] OR dihydromorphinone[tiab] OR dipipanone[tiab] OR dynorphin[tiab] OR endomorphin[tiab] OR enkephalin[tiab] OR eseroline[tiab] OR etorphine[tiab] OR ethylketocyclazocine[tiab] OR ethylmorphine[tiab] OR fenoperidine[tiab] OR fentanyl[tiab] OR heroin[tiab] OR hydrocodon[tiab] OR hydromorphon[tiab] OR hydroxycodone[tiab] OR isocodeine[tiab] OR isonipeccain[tiab] OR isopromedol[tiab] OR kaolin-pectin[tiab] OR ketobemidone[tiab] OR levallorphan[tiab] OR levodroman[tiab] OR levomethadryl[tiab] OR levomethadyl[tiab] OR levorphan[tiab] OR meperidine[tiab] OR meptazinol[tiab] OR methadol[tiab] OR methadone[tiab] OR methadyl acetate [tiab] OR morphia[tiab] OR morphine[tiab] OR methynaloxone[tiab] OR nalbuphine[tiab] OR nocistatin[tiab] OR opium[tiab] OR oxycodone[tiab] OR oxycodone[tiab] OR oxymorph[tiab] OR pantopon[tiab] OR papaveretum[tiab] OR paracymethadol[tiab] OR paregoric[tiab] OR pentazocine[tiab] OR pethidine[tiab] OR phenazocine[tiab] OR phenbenzorphin[tiab] OR phenethylazocine[tiab] OR phenoperidine[tiab] OR pirinitramide[tiab] OR promedol[tiab] OR propoxyphene[tiab] OR protopine[tiab] OR pyrrolamidol[tiab] OR remifentanil[tiab] OR sufentanil[tiab] OR sufentanyl[tiab] OR talwin[tiab] OR tapentadol[tiab] OR thebaine[tiab] OR thecodin[tiab] OR tilidine[tiab] OR tramadol[tiab] OR trimeperidine[tiab] or alfenta[tiab] or amidone[tiab] or codinovo[tiab] or delysym[tiab] or demerol[tiab] or dicodid[tiab] or dihydrohydroxycodone[tiab] or dihydron[tiab] or dilaudid[tiab] or dinarkon[tiab] or dionine[tiab] or diprenorphine[tiab] or dolantin[tiab] or dolargan[tiab] or dolcontral[tiab] or dolophine[tiab] or dolosal[tiab] or duragesic[tiab] or duramorph[tiab] or eucodal[tiab] or fortral[tiab] or hydrocodon[tiab] or hydrocon[tiab] or laudacon[tiab] or lealgin[tiab] or levacetylmethadol[tiab] or lexir[tiab] or lido[tiab] or lorfan[tiab] or lydol[tiab] or moradol[tiab] or nubain[tiab] or numorphan[tiab] or omnopon[tiab] or operidine[tiab] or oramorph[tiab] or oxycone[tiab] or oxycontin[tiab] or pantopon[tiab] or paramorfan[tiab] or paramorphan[tiab] or percocet[tiab] or phenadone[tiab] or physeptone[tiab] or rapifen[tiab] or revivon[tiab] or robidone[tiab] or stadol[tiab] or temgesic[tiab] or valeron[tiab] or valerone[tiab] or vicodin[tiab]	178.935
#6	Search opiate[nm] OR anileridine[nm] OR carfentanil[nm] OR dezocine[nm] OR dihydroetorphine[nm] OR dihydrocodein[nm] OR dipipanone[nm] OR endomorphin[nm] OR eseroline[nm] OR hydroxycodone[nm] OR kaolin-pectin[nm] OR ketobemidone[nm] OR levomethadryl[nm] OR levomethadyl[nm] OR methynaloxone[nm] OR nocistatin[nm] OR oxycodone[nm] OR oxymorph[nm] OR paracymethadol[nm] OR paregoric[nm] OR protopine[nm] OR remifentanil[nm] OR sufentanyl[nm] OR tapentadol[nm] OR percocet[nm] or vicodin[nm]	4246
#7	Search (#4 OR #5 OR #6)	206.657
#8	Search randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab] OR Systematic Review[pt] OR Systematic Review[tiab] OR Systematic Review[sh] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analysis[tiab] OR Meta-Analysis[sh] OR Cochrane Database Syst Rev[Journal] NOT (animals[mh] NOT humans[mh])	3.940.886
#9	Search (#3 AND #7 AND #8) Filters: Publication date from 2013/11/13 to 2018/12/31	9554
<b>Cochrane (via CENTRAL)</b>		
#1	(Chronic pain):ti,ab,kw OR (chronic disease):ti,ab,kw OR (pain):ti,ab,kw OR (pain measurement):ti,ab,kw OR (low back pain):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	175.092
#2	(Back pain):ti,ab,kw OR (backache):ti,ab,kw OR (osteoarthritis):ti,ab,kw OR (rheumatoid arthritis):ti,ab,kw OR (brachial plexus neuritis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	34.338
#3	(Cervicobrachial pain syndrome):ti,ab,kw OR (irritable bowel syndrome):ti,ab,kw OR (irritable colon):ti,ab,kw OR (chronic pancreatitis):ti,ab,kw OR (tension headache):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4853
#4	(Headache):ti,ab,kw OR (headache disorders):ti,ab,kw OR (Temporomandibular joint disorder):ti,ab,kw OR (globus syndrome):ti,ab,kw OR (Diabetic Neuropathies):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	27.813
#5	(Diabetic neuropath*):ti,ab,kw OR („post-herpetic neuralgia“):ti,ab,kw OR (postherpetic neuralgia):ti,ab,kw OR (neuropathic pain):ti,ab,kw OR (neuralgia):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6241
#6	(Polyneuropathies):ti,ab,kw OR (polyneuropathy):ti,ab,kw OR (Fibromyalgia):ti,ab,kw OR (Phantom Limb):ti,ab,kw OR („cumulative trauma disorder“):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3348
#7	(Repetitive strain syndrome):ti,ab,kw OR (Whiplash Injuries):ti,ab,kw OR („whiplash“):ti,ab,kw OR (intractable pain):ti,ab,kw OR (refractory pain):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2404
#8	(Persistent pain):ti,ab,kw OR (soft tissue injury):ti,ab,kw OR (arteriosclerosis):ti,ab,kw OR (musculoskeletal disorder):ti,ab,kw OR (fibrositis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8369
#9	(Arthritis):ti,ab,kw OR (neck pain):ti,ab,kw OR (joint disease):ti,ab,kw OR (arthropathy):ti,ab,kw OR (multiple sclerosis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	31.706
#10	(Allodynia):ti,ab,kw OR (sciatic nerve):ti,ab,kw OR (sciatica):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1878
#11	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10	218.830
#12	(Opioid Analgesics):ti,ab,kw OR (Narcotics):ti,ab,kw OR (narcotic):ti,ab,kw OR (opiate):ti,ab,kw OR (morphine derivatives):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	19.466

Tab. 5 (Fortsetzung)		
#13	(Opioid):ti,ab,kw OR (acemethadone):ti,ab,kw OR (acetylmethadol):ti,ab,kw OR (alfentanil):ti,ab,kw OR (alphaprodine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	18.469
#14	(Anileridine):ti,ab,kw OR (benzomorphan):ti,ab,kw OR (buprenorphine):ti,ab,kw OR (butorphanol):ti,ab,kw OR (carfentanil):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2430
#15	(Codeine):ti,ab,kw OR (dextromoramide):ti,ab,kw OR (dextropropoxyphene):ti,ab,kw OR (dezocine):ti,ab,kw OR (diacetylmorphine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1892
#16	(Diamorphine):ti,ab,kw OR (dihydroetorphine):ti,ab,kw OR (dimepheptanol):ti,ab,kw OR (dionine):ti,ab,kw OR (diphenoxylate):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	564
#17	(Diprenorphine):ti,ab,kw OR (dihydrocodein):ti,ab,kw OR (dihydrohydroxycodone):ti,ab,kw OR (Dihydromorphine):ti,ab,kw OR (dihydromorphinone):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	138
#18	(Dipipanone):ti,ab,kw OR (dynorphin):ti,ab,kw OR (endomorphin):ti,ab,kw OR (enkephalin):ti,ab,kw OR (eseroline):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	210
#19	(Etorphine):ti,ab,kw OR (ethylketocyclazocine):ti,ab,kw OR (ethylmorphine):ti,ab,kw OR (fenoperidine):ti,ab,kw OR (fentanyl):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	11.879
#20	(Heroin):ti,ab,kw OR (hydrocodon):ti,ab,kw OR (hydromorphon):ti,ab,kw OR (hydroxycodone):ti,ab,kw OR (isocodeine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2690
#21	(Isonipicain):ti,ab,kw OR (isopromedol):ti,ab,kw OR (kaolin-pectin):ti,ab,kw OR (ketobemidone):ti,ab,kw OR (levallorphan):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	112
#22	(Levodroman):ti,ab,kw OR (levomethadryl):ti,ab,kw OR (levomethadyl):ti,ab,kw OR (levorphan):ti,ab,kw OR (meperidine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1782
#23	(Meptazinol):ti,ab,kw OR (methadol):ti,ab,kw OR (methadone):ti,ab,kw OR (methadyl acetate):ti,ab,kw OR (morphia):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2542
#24	(Morphine):ti,ab,kw OR (methynaloxone):ti,ab,kw OR (nalbuphine):ti,ab,kw OR (nocistatin):ti,ab,kw OR (opium):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	11.743
#25	(Oxycodone):ti,ab,kw OR (oxycodone):ti,ab,kw OR (oxymorph):ti,ab,kw OR (pantopon):ti,ab,kw OR (papaveretum):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1836
#26	(Paracymethadol):ti,ab,kw OR (paregoric):ti,ab,kw OR (oxymorph):ti,ab,kw OR (pethidine):ti,ab,kw OR (phenazocine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1955
#27	(Phenbenzorphane):ti,ab,kw OR (phenethylazocine):ti,ab,kw OR (phenoperidine):ti,ab,kw OR (pirlinitramide):ti,ab,kw OR (promedol):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	156
#28	(Propoxyphene):ti,ab,kw OR (protopine):ti,ab,kw OR (pyrrolamidol):ti,ab,kw OR (remifentanil):ti,ab,kw OR (sufentanil):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5568
#29	(Sufentanyl):ti,ab,kw OR (talwin):ti,ab,kw OR (tapentadol):ti,ab,kw OR (thebaine):ti,ab,kw OR (theocodin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	264
#30	(Tilidine):ti,ab,kw OR (tramadol):ti,ab,kw OR (trimeperidine):ti,ab,kw OR (alfenta):ti,ab,kw OR (amidone):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3027
#31	(Codinovo):ti,ab,kw OR (delsym):ti,ab,kw OR (demerol):ti,ab,kw OR (dicodid):ti,ab,kw OR (dihydrohydroxycodone):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	32
#32	(Dihydrone):ti,ab,kw OR (dilaudid):ti,ab,kw OR (dinarkon):ti,ab,kw OR (dionine):ti,ab,kw OR (diprenorphine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	59
#33	(Dolantin):ti,ab,kw OR (dolargan):ti,ab,kw OR (dolcontral):ti,ab,kw OR (dolophine):ti,ab,kw OR (dolosal):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	32
#34	(Duragesic):ti,ab,kw OR (duramorph):ti,ab,kw OR (eucodal):ti,ab,kw OR (fortral):ti,ab,kw OR (hydrocodon*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	573
#35	(Hydrocon):ti,ab,kw OR (lealgin):ti,ab,kw OR (levacetylmethadol):ti,ab,kw OR (laudacon):ti,ab,kw OR (lexir):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9
#36	(Lidol):ti,ab,kw OR (lorfan):ti,ab,kw OR (lydol):ti,ab,kw OR (moradol):ti,ab,kw OR (nubain):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	23
#37	(Numorphan):ti,ab,kw OR (omnupon):ti,ab,kw OR (operidine):ti,ab,kw OR (oramorph):ti,ab,kw OR (oxycone):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	44
#38	(Oxycontin):ti,ab,kw OR (pantopon):ti,ab,kw OR (paramorfan):ti,ab,kw OR (paramorphane):ti,ab,kw OR (percocet):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	147
#39	(Phenadone):ti,ab,kw OR (physeptone):ti,ab,kw OR (rapifen):ti,ab,kw OR (revivon):ti,ab,kw OR (robidone):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4
#40	(Stadol):ti,ab,kw OR (temgesic):ti,ab,kw OR (valoron):ti,ab,kw OR (valerone):ti,ab,kw OR (vicodin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	77

**Tab. 5** (Fortsetzung)

#41	#12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40	45.772
#42	MeSH descriptor: [Chronic Disease] explode all trees	12.335
#43	MeSH descriptor: [Pain] explode all trees	42.860
#44	MeSH descriptor: [Pain Measurement] explode all trees	19.652
#45	MeSH descriptor: [Osteoarthritis] explode all trees	6062
#46	MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees	5286
#47	MeSH descriptor: [Brachial Plexus Neuritis] explode all trees	31
#48	MeSH descriptor: [Irritable Bowel Syndrome] explode all trees	936
#49	MeSH descriptor: [Pancreatitis, Chronic] explode all trees	135
#50	MeSH descriptor: [Headache Disorders] explode all trees	2831
#51	MeSH descriptor: [Temporomandibular Joint Disorders] explode all trees	678
#52	MeSH descriptor: [Tension-Type Headache] explode all trees	274
#53	MeSH descriptor: [Diabetic Neuropathies] explode all trees	1731
#54	MeSH descriptor: [Polyneuropathies] explode all trees	438
#55	MeSH descriptor: [Fibromyalgia] explode all trees	1107
#56	MeSH descriptor: [Phantom Limb] explode all trees	109
#57	MeSH descriptor: [Cumulative Trauma Disorders] explode all trees	734
#58	MeSH descriptor: [Whiplash Injuries] explode all trees	192
#59	MeSH descriptor: [Pain, Intractable] explode all trees	256
#60	MeSH descriptor: [Soft Tissue Injuries] explode all trees	106
#61	MeSH descriptor: [Arteriosclerosis] explode all trees	8709
#62	MeSH descriptor: [Musculoskeletal Diseases] explode all trees	34.685
#63	MeSH descriptor: [Fibrosis] explode all trees	2416
#64	MeSH descriptor: [Neck Pain] explode all trees	974
#65	MeSH descriptor: [Joint Diseases] explode all trees	16.853
#66	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees	2824
#67	MeSH descriptor: [Hyperalgesia] explode all trees	547
#68	MeSH descriptor: [Sciatic Nerve] explode all trees	550
#69	MeSH descriptor: [Sciatica] explode all trees	275
#70	#42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 or #50 or #51 or #52 or #53 or #54 or #55 or #56 or #57 or #58 or #59 or #60 or #61 or #62 or #63 or #64 or #65 or #66 or #67 or #68 or #69 or #11	318.402
#71	MeSH descriptor: [Analgesics, Opioid] explode all trees	6646
#72	MeSH descriptor: [Narcotics] explode all trees	7435
#73	MeSH descriptor: [Morphine Derivatives] explode all trees	6388
#74	MeSH descriptor: [Opiate Alkaloids] explode all trees	9771
#75	MeSH descriptor: [Methadyl Acetate] explode all trees	50
#76	MeSH descriptor: [Alfentanil] explode all trees	690
#77	MeSH descriptor: [Alphaprodine] explode all trees	2
#78	MeSH descriptor: [Benzomorphans] explode all trees	289
#79	MeSH descriptor: [Buprenorphine] explode all trees	991
#80	MeSH descriptor: [Butorphanol] explode all trees	142
#81	MeSH descriptor: [Codeine] explode all trees	1504
#82	MeSH descriptor: [Dextromethorphan] explode all trees	283
#83	MeSH descriptor: [Dextromoramide] explode all trees	10
#84	MeSH descriptor: [Dextropropoxyphene] explode all trees	181
#85	MeSH descriptor: [Heroin] explode all trees	293
#86	MeSH descriptor: [Diphenoxylate] explode all trees	28
#87	MeSH descriptor: [Diprenorphine] explode all trees	3
#88	MeSH descriptor: [Oxycodone] explode all trees	759

Tab. 5 (Fortsetzung)

#89	MeSH descriptor: [Dihydromorphine] explode all trees	3
#90	MeSH descriptor: [Dynorphins] explode all trees	18
#91	MeSH descriptor: [Enkephalins] explode all trees	84
#92	MeSH descriptor: [Etorphine] explode all trees	3
#93	MeSH descriptor: [Ethylketocyclazocine] explode all trees	3
#94	MeSH descriptor: [Ethylmorphine] explode all trees	3
#95	MeSH descriptor: [Phenoperidine] explode all trees	17
#96	MeSH descriptor: [Fentanyl] explode all trees	5054
#97	MeSH descriptor: [Hydrocodone] explode all trees	181
#98	MeSH descriptor: [Hydromorphone] explode all trees	314
#99	MeSH descriptor: [Meperidine] explode all trees	1126
#100	MeSH descriptor: [Promedol] explode all trees	7
#101	MeSH descriptor: [Levallorphan] explode all trees	12
#102	MeSH descriptor: [Levorphanol] explode all trees	23
#103	MeSH descriptor: [Meptazinol] explode all trees	67
#104	MeSH descriptor: [Methadone] explode all trees	1148
#105	MeSH descriptor: [Morphine] explode all trees	4544
#106	MeSH descriptor: [Nalbuphine] explode all trees	221
#107	MeSH descriptor: [Opium] explode all trees	102
#108	MeSH descriptor: [Pentazocine] explode all trees	286
#109	MeSH descriptor: [Phenazocine] explode all trees	7
#110	MeSH descriptor: [Phenoperidine] explode all trees	17
#111	MeSH descriptor: [Pirinitramide] explode all trees	107
#112	MeSH descriptor: [Promedol] explode all trees	7
#113	MeSH descriptor: [Sufentanil] explode all trees	811
#114	MeSH descriptor: [Thebaine] explode all trees	1
#115	MeSH descriptor: [Tilidine] explode all trees	31
#116	MeSH descriptor: [Tramadol] explode all trees	1011
#117	#71 or #72 or #73 or #74 or #75 or #76 or #77 or #78 or #79 or #80 or #81 or #82 or #83 or #84 or #85 or #86 or #87 or #88 or #89 or #90 or #91 or #92 or #93 or #94 or #95 or #96 or #97 or #98 or #99 or #100 or #101 or #102 or #103 or #104 or #105 or #106 or #107 or #108 or #109 or #110 or #111 or #112 or #113 or #114 or #115 or #116 or #41	46.625
#118	#117 AND #70 with Cochrane Library publication date Between Nov 2013 and Dec 2018, in Cochrane Reviews, Special collections	185
	<i>Minus 2 Doppelte nach Abgleich mit Recherche 2013</i>	REST: 183
#119	#117 AND #70 with Publication Year from 2013 to 2018, in Trials	10.288
	<i>Minus 616 Doppelte nach Abgleich mit Recherche 2013</i>	REST: 9672
		GESAMT: 9855

on) ein. Die Studien mussten in einer Zeitschrift mit Peer-review-Verfahren veröffentlicht sein. Studien, die nur als Abstracts oder Poster publiziert waren, wurden ausgeschlossen.

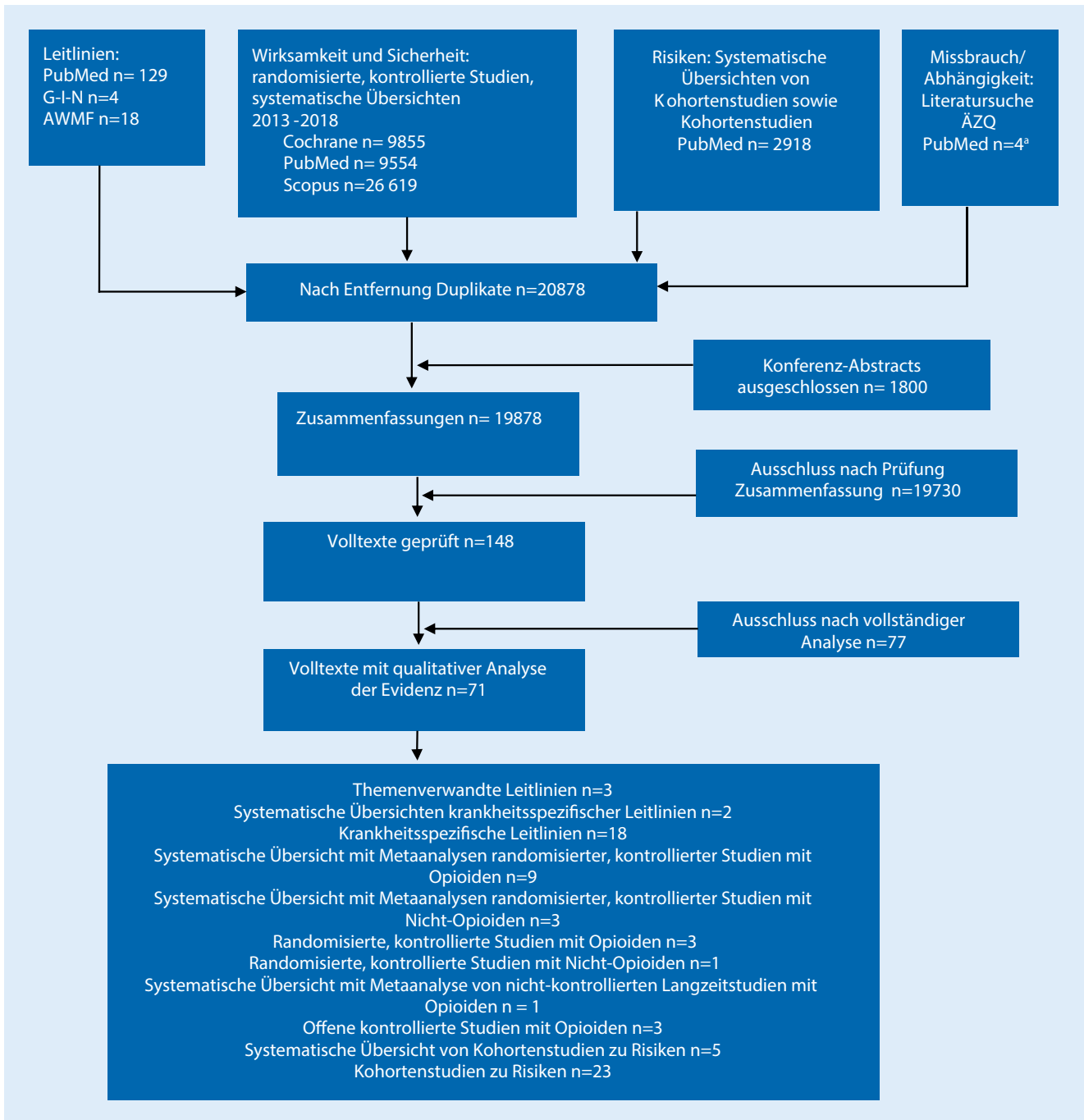
Wir schlossen Studien mit einem Parallel-, Cross-over- und Enriched-enrolment-randomized-withdrawal (EERW)-Design ein. Bei einem EERW-Design wird die erste Phase der Studie ohne Verblindung von Patienten und Studienarzt durchgeführt. In die

zweite, doppelblinde, Phase der Studie werden nur die Patienten aufgenommen, welche die Kriterien einer a priori definierten Response zeigen (z. B. 50 % Schmerzreduktion) und die eine weitere Präparateinnahme nicht wegen Nebenwirkungen ablehnen. Ein Teil der Responder erhält weiter das Studienmedikament, ein anderer Teil Placebo. Die RCT wird also ausschließlich mit Respondern durchgeführt. Die Generalisierbarkeit der erzielten Ergebnisse

auf die gesamte Population mit der jeweiligen Krankheit wird wegen dieser Selektion kritisch gesehen, da die Verträglichkeit des Medikaments überschätzt wird, weil in die doppelblinde Phase nur Patienten aufgenommen werden, welche das Medikament in der nicht-verblindeten Phase vertragen haben. Dennoch wird der EERW-Ansatz als geeignetes Studiendesign für Studien bei chronischen Schmerzen angesehen, da auch in der Praxis – siehe Empfeh-

**Tab. 5** (Fortsetzung)

Scopus (via Elsevier)		
#1	((TITLE-ABS-KEY („Opioid Analgesics“) OR TITLE-ABS-KEY (narcotics) OR TITLE-ABS-KEY („morphine derivatives“) OR TITLE-ABS-KEY (narcotic) OR TITLE-ABS-KEY („opiate alkaloids“) OR TITLE-ABS-KEY (opioid) OR TITLE-ABS-KEY (acemethadone) OR TITLE-ABS-KEY (acetylmethadol) OR TITLE-ABS-KEY (alfentanil) OR TITLE-ABS-KEY (alphaprodine) OR TITLE-ABS-KEY (anileridine) OR TITLE-ABS-KEY (benzomorphan) OR TITLE-ABS-KEY (buprenorphine) OR TITLE-ABS-KEY (butorphanol) OR TITLE-ABS-KEY (carfentanil) OR TITLE-ABS-KEY (codeine) OR TITLE-ABS-KEY (dextromoramide) OR TITLE-ABS-KEY (dextropropoxyphene) OR TITLE-ABS-KEY (dezocine) OR TITLE-ABS-KEY (diacetylmorphine) OR TITLE-ABS-KEY (diamorphine) OR TITLE-ABS-KEY (dihydroetorphine) OR TITLE-ABS-KEY (dimepheptanol) OR TITLE-ABS-KEY (dionine) OR TITLE-ABS-KEY (diphenoxylate) OR TITLE-ABS-KEY (diprenorphine) OR TITLE-ABS-KEY (dihydrocodein) OR TITLE-ABS-KEY (dihydrohydroxycodone) OR TITLE-ABS-KEY (dihydromorphine) OR TITLE-ABS-KEY (dihydromorphinone) OR TITLE-ABS-KEY (dipipanone) OR TITLE-ABS-KEY (dynorphin)) AND DOCTYPE (ar OR re)) OR ((TITLE-ABS-KEY (endomorphin) OR TITLE-ABS-KEY (enkephalin) OR TITLE-ABS-KEY (phenazocine) OR TITLE-ABS-KEY (eseroline) OR TITLE-ABS-KEY (etorphine) OR TITLE-ABS-KEY (ethylketocyclazocine) OR TITLE-ABS-KEY (ethylmorphine) OR TITLE-ABS-KEY (fenoperidine) OR TITLE-ABS-KEY (fentanyl) OR TITLE-ABS-KEY (heroin) OR TITLE-ABS-KEY (hydrocodon) OR TITLE-ABS-KEY (hydromorphon) OR TITLE-ABS-KEY (hydroxycodone) OR TITLE-ABS-KEY (isocodeine) OR TITLE-ABS-KEY (isonipocain) OR TITLE-ABS-KEY (isopromedol) OR TITLE-ABS-KEY (kaolin-pectin) OR TITLE-ABS-KEY (ketobemidone) OR TITLE-ABS-KEY (levallorphan) OR TITLE-ABS-KEY (levodroman) OR TITLE-ABS-KEY (levomethadryl) OR TITLE-ABS-KEY (levomethadyl) OR TITLE-ABS-KEY (levorphan) OR TITLE-ABS-KEY (meperidine) OR TITLE-ABS-KEY (meptazinol) OR TITLE-ABS-KEY (methadol) OR TITLE-ABS-KEY (methadone) OR TITLE-ABS-KEY (methadyl AND acetate) OR TITLE-ABS-KEY (morphia) OR TITLE-ABS-KEY (morphine) OR TITLE-ABS-KEY (methynaloxone) OR TITLE-ABS-KEY (nalbuphine) OR TITLE-ABS-KEY (nocistatin)) AND DOCTYPE (ar OR re)) OR ((TITLE-ABS-KEY (opium) OR TITLE-ABS-KEY (oxycodone) OR TITLE-ABS-KEY (oxycodone) OR TITLE-ABS-KEY (oxymorphan) OR TITLE-ABS-KEY (pantopon) OR TITLE-ABS-KEY (papaveretum) OR TITLE-ABS-KEY (paracetylmethadol) OR TITLE-ABS-KEY (paregoric) OR TITLE-ABS-KEY (pentazocine) OR TITLE-ABS-KEY (pethidine) OR TITLE-ABS-KEY (phenazocine) OR TITLE-ABS-KEY (phenbenzomorphan) OR TITLE-ABS-KEY (phenethylazocine) OR TITLE-ABS-KEY (phenoperidine) OR TITLE-ABS-KEY (pirinitramide) OR TITLE-ABS-KEY (promedol) OR TITLE-ABS-KEY (propoxyphene) OR TITLE-ABS-KEY (protopine) OR TITLE-ABS-KEY (pyrrolamidol) OR TITLE-ABS-KEY (remifentanil) OR TITLE-ABS-KEY (sufentanil) OR TITLE-ABS-KEY (sufentanyl) OR TITLE-ABS-KEY (talwin) OR TITLE-ABS-KEY (tapentadol) OR TITLE-ABS-KEY (thebaine) OR TITLE-ABS-KEY (theocodin) OR TITLE-ABS-KEY (methadyl AND acetate) OR TITLE-ABS-KEY (tilidine) OR TITLE-ABS-KEY (tramadol) OR TITLE-ABS-KEY (trimeperidine) OR TITLE-ABS-KEY (alfenta) OR TITLE-ABS-KEY (amidone) OR TITLE-ABS-KEY (codinovo) OR TITLE-ABS-KEY (delsym) OR TITLE-ABS-KEY (demerol) OR TITLE-ABS-KEY (dicodid) OR TITLE-ABS-KEY (dihydrohydroxycodone) OR TITLE-ABS-KEY (dihydrone) OR TITLE-ABS-KEY (dilaudid) OR TITLE-ABS-KEY (dinarkon) OR TITLE-ABS-KEY (dionine) OR TITLE-ABS-KEY (diprenorphine) OR TITLE-ABS-KEY (dolantin) OR TITLE-ABS-KEY (dolargan) OR TITLE-ABS-KEY (dolcontral) OR TITLE-ABS-KEY (dolophine) OR TITLE-ABS-KEY (dolosal) OR TITLE-ABS-KEY (duragesic) OR TITLE-ABS-KEY (duramorph) OR TITLE-ABS-KEY (eudocal) OR TITLE-ABS-KEY (fortral) OR TITLE-ABS-KEY (hydrocodon) OR TITLE-ABS-KEY (hydrocon) OR TITLE-ABS-KEY (laudacon) OR TITLE-ABS-KEY (lealgin) OR TITLE-ABS-KEY (levacetylmethadol) OR TITLE-ABS-KEY (lexir) OR TITLE-ABS-KEY (lidol) OR TITLE-ABS-KEY (lorfan) OR TITLE-ABS-KEY (lydol) OR TITLE-ABS-KEY (moradol) OR TITLE-ABS-KEY (nubain) OR TITLE-ABS-KEY (numorphan) OR TITLE-ABS-KEY (omnopon) OR TITLE-ABS-KEY (operidine) OR TITLE-ABS-KEY (oramorph) OR TITLE-ABS-KEY (oxycone) OR TITLE-ABS-KEY (oxycontin) OR TITLE-ABS-KEY (pantopon) OR TITLE-ABS-KEY (paramorfan) OR TITLE-ABS-KEY (paramorphan) OR TITLE-ABS-KEY (percocet) OR TITLE-ABS-KEY (phenadone) OR TITLE-ABS-KEY (physeptone) OR TITLE-ABS-KEY (rapifen) OR TITLE-ABS-KEY (revivon) OR TITLE-ABS-KEY (robidone) OR TITLE-ABS-KEY (stadol) OR TITLE-ABS-KEY (temgesic) OR TITLE-ABS-KEY (valoron) OR TITLE-ABS-KEY (valerone) OR TITLE-ABS-KEY (vicodin)) AND DOCTYPE (ar OR re)) AND PUBYEAR >2012	61.612
#2	((TITLE-ABS-KEY („chronic pain“) OR TITLE-ABS-KEY („chronic disease“) OR TITLE-ABS-KEY (pain) OR TITLE-ABS-KEY („pain measurement“) OR TITLE-ABS-KEY („low back pain“) OR TITLE-ABS-KEY („back pain“) OR TITLE-ABS-KEY (backache) OR TITLE-ABS-KEY (osteoarthritis) OR TITLE-ABS-KEY („rheumatoid arthritis“) OR TITLE-ABS-KEY („brachial plexus neuritis“) OR TITLE-ABS-KEY („cervicobrachial pain syndrome“) OR TITLE-ABS-KEY („irritable bowel syndrome“) OR TITLE-ABS-KEY („irritable colon“) OR TITLE-ABS-KEY („chronic pancreatitis“) OR TITLE-ABS-KEY („tension headache“) OR TITLE-ABS-KEY (headache) OR TITLE-ABS-KEY („headache disorders“) OR TITLE-ABS-KEY („temporomandibular joint disorders“) OR TITLE-ABS-KEY („globus syndrome“) OR TITLE-ABS-KEY („diabetic neuropathies“) OR TITLE-ABS-KEY (diabetic AND neuropath) OR TITLE-ABS-KEY (S-KEY („post herpetic neuralgia“) OR TITLE-ABS-KEY („postherpetic neuralgia“) OR TITLE-ABS-KEY („neuropathic pain“) OR TITLE-ABS-KEY (neuralgia) OR TITLE-ABS-KEY (polyneuropathies) OR TITLE-ABS-KEY (polyneuropathy) OR TITLE-ABS-KEY (fibromyalgia) OR TITLE-ABS-KEY („phantom limb“) OR TITLE-ABS-KEY („cumulative trauma disorders“) OR TITLE-ABS-KEY („repetitive strain syndrome“) OR TITLE-ABS-KEY („whiplash injuries“) OR TITLE-ABS-KEY (whiplash) OR TITLE-ABS-KEY („intractable pain“) OR TITLE-ABS-KEY („refractory pain“) OR TITLE-ABS-KEY („persistent pain“) OR TITLE-ABS-KEY („soft tissue injury“) OR TITLE-ABS-KEY (arteriosclerosis) OR TITLE-ABS-KEY („musculoskeletal disease“) OR TITLE-ABS-KEY (fibrositis) OR TITLE-ABS-KEY (arthritis) OR TITLE-ABS-KEY („neck pain“) OR TITLE-ABS-KEY („joint disease“) OR TITLE-ABS-KEY („multiple sclerosis“) OR TITLE-ABS-KEY (allodynia) OR TITLE-ABS-KEY („sciatic nerve“) OR TITLE-ABS-KEY (sciatica)) AND DOCTYPE (ar OR re)) AND PUBYEAR >2012	489.922
#3	((TITLE-ABS-KEY („randomized controlled trial“) OR TITLE-ABS-KEY („controlled trial“) OR TITLE-ABS-KEY (placebo) OR TITLE-ABS-KEY („single blind“) OR TITLE-ABS-KEY („double blind“) OR TITLE-ABS-KEY („systematic review“) OR TITLE-ABS-KEY („literature review“) OR TITLE-ABS-KEY („Meta-Analysis“) OR TITLE-ABS-KEY („meta analysis“)) AND DOCTYPE (ar OR re)) AND PUBYEAR >2012	479.312
#4 #1 AND #2 AND #3	8249 minus Dubletten nach Abgleich mit 2013-Recherche 1039	REST: 7210



**Abb. 1** ▲ Ergebnisse der systematischen Literaturrecherchen. ÄZQ Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin; <sup>3</sup>Relevante Literatur nach Überprüfung der Treffer

lungen dieser Leitlinie – nur Patienten längerfristig behandelt werden sollen, welche in einer Einstellungsphase eine Schmerzreduktion bei fehlenden oder tolerablen Nebenwirkungen angeben [13, 21]. Für die Beurteilung der Wirksamkeit einer analgetischen Substanz bei zeitlich längerer Einnahme spiegelt ge-

rade diese Selektion die klinische Praxis wider (ökologische Validität).

Studien mit Cross-over-Design wurden nur dann eingeschlossen, wenn a.) die Daten der beiden Behandlungsperioden getrennt berichtet wurden oder b.) statistische Tests durchgeführt wurden, welche keinen Hinweis auf einen signifikanten Carry-over-Effekt zeigten,

oder c.) statistische Anpassungen im Falle eines signifikanten Carry-over-Effekts durchgeführt wurden. Bei der quantitativen Datensynthese wurden Studien mit einem Parallel- bzw. Cross-over-Design und Studien mit einem EERW-Design getrennt analysiert, da die Patientenpopulation der Doppelblindphase im EERW-Design sich aufgrund der



vorgenommenen Selektion von der von Studien mit einem Parallel- oder Cross-over-Design unterscheidet. Damit ist verbunden, dass die Verträglichkeit der Medikation im Vergleich zu Studien mit einem Parallel- oder Cross-over-Design günstiger eingeschätzt wird.

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

Wir schlossen Studien aus, deren primäres Ziel die Überprüfung der Wirksamkeit von opioidhaltigen Analgetika als Bedarfsmedikation war.

Wir schlossen Studien mit einem experimentellen Design aus, z. B. wenn das primäre Studienziel das Studium von Schmerzmechanismen und nicht therapeutische Ziele (Schmerzreduktion) war.

Die Dauer der doppelblinden Therapiephase sollte mindestens 4 Wochen betragen (Aufdosierung und Erhaltungsphase bei Parallel- und Cross-over-Design; „double-blind withdrawal phase“ für EERW-Design). Die Dauer der Open-label-extension-Studien sollte mindestens 6 Monate sein.

**Teilnehmer** Anzahl der Patienten: Die Studien sollten mindestens 10 Patienten pro Behandlungsarm haben.

Die Studien sollten mit Patienten (Frauen, Männer) aller Altersgruppen und Ethnien mit chronischen (mindestens 3 Monate bestehenden) nicht-tumorbedingten Schmerzen durchgeführt wurden.

**Interventionen** Wir schlossen Studien, die opioidhaltige Analgetika mit Placebo, einem nicht-opioidhaltigen Analgetikum oder mit einem anderen opioidhaltigen Analgetikum oder einer nicht-pharmakologischen Intervention verglichen, ein. Wir analysierten Studien mit oraler oder transdermaler Medikamentenapplikation. Studien mit anderen Applikationswegen (z. B. intrathekal) wurden ausgeschlossen.

Wir schlossen Studien ein, in denen das opioidhaltige Analgetikum mit „ab-

use deterrent formulations (ADF)“ (z. B. Naloxon) kombiniert wurde.

Wir schlossen Studien mit Tramadol, einem  $\mu$ -Opioidrezeptor-Agonisten und Inhibitor der Aufnahme von Noradrenalin und Serotonin, ein. Wir schlossen Studien mit Tapentadol, einem  $\mu$ -Opioidrezeptor-Agonisten und Inhibitor der Aufnahme von Noradrenalin, ein.

Wir schlossen Studien von der quantitativen Datensynthese aus, in denen das opioidhaltige Analgetikum in einem fixen Verhältnis mit einem nicht-opioidhaltigen Analgetikum kombiniert war (sog. Kombinationspräparate). Wir schlossen Studien aus, in denen ein opioidhaltiges Analgetikum ohne ADF mit demselben opioidhaltigen Analgetikum mit ADF verglichen wurde (z. B. Oxycodon mit und ohne Naloxon) oder in denen die Kombination von zwei opioidhaltigen Analgetika mit einem opioidhaltigen Analgetikum verglichen wurde.

### Kriterien für Wirksamkeit und Risiken

Die folgenden primären Endpunkte (Outcomes) wurden quantitativ zusammengefasst:

#### Wirksamkeit („patient-reported outcomes“):

1. Anzahl der Patienten mit einer 50 %-Schmerzreduktion (falls die Ergebnisse nicht verfügbar waren: durchschnittliche Schmerzintensität)
2. Globales Befinden: Anzahl der Patienten mit einer starken bzw. sehr starken Verbesserung des allgemeinen Befindens
3. Körperliche Funktionsfähigkeit bzw. Beeinträchtigungserleben

#### Risiken

1. Anzahl der Patienten, welche die Studie wegen Nebenwirkungen abbrechen (Verträglichkeit)
2. Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden Nebenwirkungen (Sicherheit)
3. Anzahl der verstorbenen Patienten

Als sekundäre Endpunkte wurden in den Metaanalysen 30 % und größte Schmerzreduktion, Schlafstörungen, Abbruch wegen Wirkungslosigkeit, Ent-

zugssymptome nach Beendigung der Therapie und Hinweise auf missbräuchliche/abhängige Verwendung gewählt.

**Statistische Maße** Die quantitative Datensynthese erfolgte mit der Software RevMan [26]. Die Effektmaße waren absolute Risikodifferenzen für dichotome Variablen und standardisierte Mittelwertdifferenzen (SMD) für kontinuierliche Variablen, welche mittels eines Random-effects-Modells (Methode inverse Varianz) berechnet wurden.

Unsicherheit wurde durch 95 %-Konfidenzintervalle angegeben. Der Grenzwert für einen relevanten Nutzen bzw. Schaden wurde durch eine Risikodifferenz (RD)  $< 10$  für dichotome Variablen gesetzt [23]. Die Einteilung der Effektstärken der SMD erfolgte nach Cohen: 0–0,2: nicht substantiell;  $> 0,2$ –0,5: gering;  $> 0,5$ –0,8: mäßig;  $> 0,8$ : stark [10]. Ein minimal bedeutsamer Unterschied („minimal important difference“) wurde bei einer SMD  $\geq 0,2$  angenommen [12]. Eine Wirksamkeit wurde angenommen, wenn Opioide in mindestens einem Endpunkt der Wirksamkeit gegenüber Placebo statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ) überlegen waren.

Die Heterogenität der gepoolten Effektstärken wurde anhand der  $I^2$ -Statistik bestimmt;  $I^2 > 50 \%$  wurde als substantielle Heterogenität bewertet [18].

Die Evidenztabelle (Charakteristika der Studien, Art und Dosis der Therapie, Dauer Therapie und Nachuntersuchung, Anzahl der Patienten in experimenteller und Kontrollgruppe; Ein- und Ausschlusskriterien; methodische Qualität nach den in 3.4.2 dargestellten Kriterien) sind in den für die Leitlinie durchgeführten systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen [6, 25, 30, 31] dargestellt.

Die systematischen Übersichtsarbeiten wurden von deutschen und ausländischen Gutachtern der Zeitschrift *European Journal of Pain* begutachtet. Kein Gutachter gehörte der Steuer- oder Konsensusgruppe an.

Als Grundlage für evidenzbasierte Empfehlungen wurden die eigenen Metaanalysen gewählt. Für die Empfehlungen zu potenziellen Indikationen und Kontraindikationen wurde bei einzelnen

Krankheitsbildern, für die durch die dargestellte Literatursuche sowie die eigenen Metaanalysen keine RCT gefunden wurde, in PubMed eine Literatursuche mit den Suchworten „Opioid“ AND „randomised controlled trial“ AND Suchwort für das jeweilige Krankheitsbild durchgeführt. Wurden keine RCTs gefunden, wurden auch Kohortenstudien berücksichtigt. Für die Empfehlungen zu den Risiken einer Opioidtherapie erfolgte eine Literatursuche in PubMed mit den Suchworten nach Kohortenstudien für die einzelnen Risiken (z. B. hypogonadism). Für die Empfehlungen zur Praxis der Opioidtherapie erfolgte eine selektive Literatursuche in PubMed.

### Patientenpräferenzen

Patientenvertreterinnen waren sowohl bei der Entwicklung als auch bei der Konsentierung der Empfehlungen beteiligt. Sie beteiligten sich an der Formulierung der Fragestellungen, der evidenz- und konsensbasierten Aussagen in der Phase der Erstellung, einschließlich der zugehörigen Erläuterungstexte, und nahmen an der Onlineabstimmung sowie der finalen Konsensuskonferenz teil. Weiterhin führten Patienten eine Pilottestung der Patientenversion durch.

Zur Prüfung der in der Literaturanalyse zur Wirksamkeit von Opioiden genutzten Outcomekriterien wurde eine Literatursuche in PubMed mit den Suchbegriffen (patient preferences AND opioids AND chronic noncancer pain) mit 6 Treffern durchgeführt. Dabei wurde eine systematische Übersichtsarbeit gefunden, welche sechs Studien qualitativ auswertete. Schmerzlinderung, Übelkeit und Erbrechen wurden von den Patienten als wichtigste Kriterien zur Beurteilung einer Behandlung genannt. Schmerzreduktion wurde als bedeutsamer angesehen als eine Suchtentwicklung. Patienten waren nur im Falle einer signifikanten Schmerzlinderung (>2 Punkte auf einer 11-stufigen Skala) bereit, Übelkeit und Erbrechen in Kauf zu nehmen, in den Studien wurden die Risiken Überdosierung und Sterblichkeit nicht erfasst [14]. Für LONTS wurden aus methodischen Überlegungen Nebenwirkungen nur in Bezug zum Studienabbruch berücksich-

tigt und nicht in Bezug auf Häufigkeit/ Intensität.

Als weitere Quelle wurde das Guideline Panel Values & Preferences Statement der kanadischen Leitlinie berücksichtigt [8]. Diese Leitlinie betont die Notwendigkeit der Berücksichtigung seltener Nebenwirkungen wie Abhängigkeit, Überdosierung und Mortalität. Diese Kriterien werden in der vorliegenden Leitlinie im Kapitel „Praxis der Opioidtherapie“ in einzelnen Empfehlungen berücksichtigt. Weiterhin finden sich Aussagen zu diesen Themen in der Präambel (z. B. zum Vorliegen einer Opioidepidemie, Stellenwert der Opioiden im Rahmen anderer Therapieoptionen chronischer Schmerzsyndrome, Prävalenz der missbräuchlichen/abhängigen Verwendung, Fehlversorgung). Außerdem war „Tod“ ein primärer Endpunkt der durchgeführten Metaanalysen. Die genannten Risiken der Opioidtherapie haben direkten Bezug zur klinischen Behandlungsrealität und sind nicht als Surrogatparameter einzuordnen. Die Verwendung von Surrogatparametern führt nach GRADE zu einer Abwertung der Qualität der Evidenz [15].

### Bewertung der Evidenz

#### Kriterien der Evidenzlevel

Zur Klassifikation der Evidenzlevel (EL) wurde die Oxford-2009-Klassifikation verwendet (siehe [Tab. 6](#); [9]).

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

#### Kriterien der Qualität der Evidenz

Die Qualität der Evidenz wurde nach dem Cochrane Risk of Bias Table [18] und nach GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) [5] bestimmt. Die Operationalisierung der einzelnen GRADE-Kriterien orientierte sich an aktuellen Cochrane-Reviews [9] (siehe [Tab. 7](#)).

GRADE unterscheidet folgende Qualitäten der Evidenz [5]:

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

### Formulierung der Empfehlungen

#### Formulierung der Empfehlungen und Vergabe von Empfehlungsgraden

Die Graduierung der Empfehlungen (Empfehlungsstärke) erfolgt nach dem Regelwerk der AWMF [3]. Die Empfehlungen basieren auf der identifizierten Evidenz, der klinischen Expertise und den Patientenpräferenzen und schließen damit auch explizit subjektiv wertende Elemente ein. Bei S3-Leitlinien werden im Rahmen der formalen Konsensfindung zur Verabschiedung der Empfehlungen die methodisch aufbereitete Evidenz unter klinischen Gesichtspunkten gewertet und die Empfehlungen auf dieser Grundlage diskutiert. Abschließend wird die Stärke der Empfehlungen festgestellt und ein Empfehlungsgrad angegeben. Bei der Diskussion und Vergabe der Empfehlungsgrade sollten neben der zugrunde liegenden Evidenz konkret die folgenden Kriterien berücksichtigt werden:

- Konsistenz der Studienergebnisse
- Klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken

**Tab. 6** Methodische Qualität der wissenschaftlichen Belege: Klassifizierung der Evidenzgrade für Studien zu Therapie/Ätiologie/Prävention (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, 2009 [9])

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

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

Derartige Evidenz ist als „unschlüssig“ zu werten und kann somit nur zu einem Evidenzgrad D führen

<sup>o</sup> SpPins haben eine so hohe Spezifität, dass sie die definitive Diagnose stellen, SnNouts haben eine so hohe Sensitivität, dass ein negatives Ergebnis die Diagnose ausschließt

<sup>a</sup> Algorithmen oder Punktesysteme, die helfen, eine Prognose oder diagnostische Kategorie abzuschätzen

- Nutzen-Risiko-Verhältnis
- Ethische, rechtliche, ökonomische Erwägungen
- Patientenpräferenzen
- Anwendbarkeit auf die Patientenzielgruppe und das deutsche Gesundheitssystem
- Umsetzbarkeit im Alltag/in verschiedenen Versorgungsbereichen (siehe [Abb. 2](#))

Die Empfehlungsstärken wurden gemäß dem Regelwerk der AWMF [3] formuliert. Die Bedeutung der Stärke der Empfehlungen für die klinische Praxis wurde in Rücksprache mit der Methodenberaterin der AWMF präzisiert (siehe [Tab. 8](#) und [9](#)).

### Kriterien für Abstufung und Höherstufung von Empfehlungsgraden

Die Evidenzebenen (nach Oxford; Oxford Centre for Evidence-Based Medicine) sind maßgeblich für die Ableitung von Empfehlungsgraden: je höher die Evidenzebene, desto stärker auch die Empfehlung. In der Regel wird ein Empfehlungsgrad A (starke Empfehlung) bei einem Evidenzgrad I, ein Empfehlungsgrad B (Empfehlung) bei einem Evidenzgrad II und eine offene Empfehlung bei einem Evidenzgrad 3, 4 und 5 ausgesprochen (siehe [Abb. 2](#)).

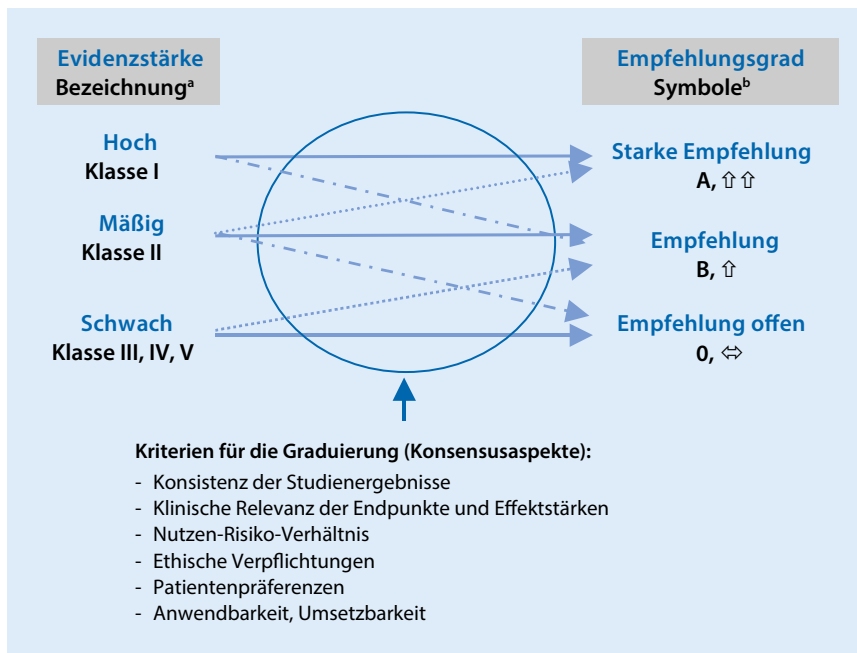
Andererseits berücksichtigt die Vergabe der Empfehlungsgrade neben der Evidenz auch ethische Verpflichtungen, die klinische Relevanz der Effektivitätsmaße der Studien, die Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Patientenzielgruppe, Präferenzen der Patienten und

die Umsetzbarkeit in der Versorgung. Entsprechend diesen Konsensusaspekten kann eine Auf- oder eine Abwertung des Empfehlungsgrads gegenüber dem Evidenzgrad erfolgen (siehe [Abb. 2](#)). Die Vergabe der Empfehlungsstärke enthält explizit und implizit wertende Elemente und erfolgt im Rahmen des mehrstufigen Konsensusverfahrens (nominaler Gruppenprozess durch Delphi-Verfahren der Steuerungsgruppe, Onlineabstimmung der Steuerungs- und Konsensusgruppe und Konsensuskonferenz der Konsensusgruppe). Um vorgenommene Auf- und Abwertungen von Empfehlungen transparent zu machen, wurden von der Steuerungsgruppe a priori mögliche Kriterien einer Auf- und Abwertung in einem Delphi-Verfahren festgelegt:

*Höherstufung des Empfehlungsgrads einer Maßnahme*

**Tab. 7** Kriterien der methodischen Qualität der analysierten RCTs [23]

1. Randomisierung (systematischer Selektionsfehler)	Ein niedriges Risiko für einen systematischen Selektionsfehler besteht, wenn die Untersucher die Methode der zufälligen Verteilung der Patienten auf eine Therapie- und eine Kontrollgruppe durch folgende Methoden beschreiben: Tafel mit zufällig angeordneten Zahlen, computergenerierte Zufallszahlen, Münze werfen, Karten oder Umschläge mischen, würfeln, Lose ziehen. Es besteht ein unklares Risiko für einen systematischen Selektionsfehler, wenn diese Details nicht ausreichend berichtet wurden. Es besteht ein hohes Risiko für einen systematischen Selektionsfehler, wenn die Verteilung nach geraden oder ungeraden Zahlen des Geburtsdatums, dem Aufnahmedatum ins Krankenhaus oder der Krankenhausnummer bzw. nach der Entscheidung des Arztes, Wunsch des Patienten, einem Labortest oder Verfügbarkeit der Intervention erfolgte
2. Geheimhaltung der Behandlungsordnung (systematischer Selektionsfehler)	Ein niedriges Risiko eines systematischen Selektionsfehlers besteht, wenn Teilnehmer und Untersucher die Behandlungsordnung nicht vorhersehen konnten, weil einer der folgenden oder vergleichbare Methoden gewählt wurden, um die Behandlungsordnung geheim zu halten: zentrale Behandlungsordnung (z. B. Telefon, internet- oder apothekenkontrollierte zufällige Behandlungsordnung; sequenziell nummerierte Behälter für Medikamente gleichen Aussehens; oder sequenziell nummerierte blickdichte und verschlossene Umschläge. Es besteht ein unklares Risiko für einen systematischen Selektionsfehler, wenn diese Details nicht ausreichend berichtet wurden. Ein hohes Risiko eines systematischen Selektionsfehlers besteht, wenn Teilnehmer und Untersucher die Behandlungsordnung vorhersehen konnten, z. B. durch den Gebrauch eines offen zugänglichen Behandlungsplans (z. B. eine Liste mit nach Zufallsprinzip generierten Nummern); Umschläge ohne ausreichende Sicherheitsvorkehrungen wurden benutzt (z. B. die Umschläge waren nicht verschlossen, durchsichtig oder nicht sequenziell nummeriert; alternierende oder rotierende Behandlungsordnung; Geburtsdatum; Fallnummer; oder andere explizit nicht versteckte Behandlungsordnungen
3. Verblindung der Teilnehmer und des Personals/Behandler (systematischer Durchführungsfehler)	Es besteht ein niedriges Risiko eines Durchführungsfehlers, wenn die Verblindung der Teilnehmer gewährleistet war und es unwahrscheinlich war, dass keine oder eine unvollständige Verblindung stattfand; oder im Falle einer fehlenden oder unvollständigen Verblindung kommen die Autoren der Übersichtsarbeit zur Einschätzung, dass das Ergebnis nicht durch fehlende Verblindung beeinflusst wurde. Es besteht ein unklares Risiko für einen Durchführungsfehler, wenn diese Details nicht ausreichend berichtet wurden. Es besteht ein hohes Risiko eines Durchführungsfehlers, wenn die Verblindung des Personals nicht gewährleistet war und es wahrscheinlich war, dass keine oder eine unvollständige Verblindung stattfand; oder im Falle einer fehlenden oder unvollständigen Verblindung kommen die Autoren der Übersichtsarbeit zur Einschätzung, dass das Ergebnis durch fehlende Verblindung beeinflusst wurde.
4. Verblindung der Auswerter (systematischer Erkennungsfehler)	Es besteht ein niedriges Risiko eines systematischen Erkennungsfehlers, wenn der Auswerter von patientenberichteten Ergebnissen (Nebenwirkungen der Behandlung) nicht der klinische Untersucher, sondern ein unabhängiger Arzt war, der nicht an der Behandlung der Patienten beteiligt war. Es besteht ein unklares Risiko eines systematischen Erkennungsfehlers, wenn keine Einzelheiten berichtet wurden, wer der Auswerter war. Es besteht ein hohes Risiko eines systematischen Erkennungsfehlers, wenn der Auswerter an der Behandlung der Patienten beteiligt war.
5. Unvollständige Ergebnisdaten (systematischer Fehler aufgrund von Verlust von Teilnehmern)	Es besteht ein niedriges Risiko für einen systematischen Fehler, wenn alle randomisierten Patienten berichtet oder in der Gruppe analysiert wurden, der sie zufällig zugeordnet wurden und Studienabbrecher nach der Methode der baseline observation forward Methode (BOCF) (Einsetzen des Wertes der Ausgangsmessung für die Datenanalyse) ausgewertet wurden. Es besteht ein unklares Risiko für einen systematischen Fehler, wenn alle randomisierten Patienten berichtet oder in der Gruppe analysiert wurden, der sie zufällig zugeordnet wurden und Studienabbrecher nach der Methode „last observation observation forward method“ (LOCF) (Einsetzen des letzten Wertes vor Studienabbruch) analysiert wurden. Es besteht ein hohes Risiko für einen systematischen Fehler, wenn keine Intention-to-treat Analyse (Analyse-Technik, bei der die Patienten nach ihrer ursprünglichen Gruppenzuteilung analysiert werden, unabhängig davon, ob sie die zugeordnete (intendierte) Therapieform vollständig, partiell oder gar nicht erhalten haben) durchgeführt wurde oder nur die Teilnehmer ausgewertet wurden, welche die Studien beendeten.
6. Selektive Ergebnisdarstellung (systematischer Berichtsfehler)	Es besteht ein niedriges Risiko eines Berichtsfehlers, wenn ein Studienprotokoll verfügbar ist und alle vorher festgelegten primären und sekundären Endpunkte, die für die Übersichtsarbeit von Interesse sind, in einer vorher festgelegten Weise berichtet wurden; oder, wenn kein Studienprotokoll verfügbar ist, ist es eindeutig, dass alle erwarteten Ergebnisse berichtet wurden einschließlich der vorher festgelegten Ergebnisse (ein überzeugender Text dieser Art ist wahrscheinlich selten). Es besteht ein unklares Risiko für einen systematischen Berichtsfehler, wenn diese Details nicht ausreichend berichtet wurden. Es besteht ein hohes Risiko eines systematischen Berichtsfehlers, wenn nicht alle vorher festgelegten Ergebnisse berichtet wurden; ein oder mehrere primäre Ergebnisse mit Mess- oder Auswertungsmethoden berichtet wurden, die nicht vorab festgelegt waren; ein oder mehrere primäre Ergebnisse berichtet wurden, die vorab nicht festgelegt waren (unabhängig davon, ob eine Begründung für ihre Verwendung wie ein unvorhergesehenes Ereignis angegeben wurde; eines oder mehrere Ergebnisse, die für die Übersichtsarbeit von Interesse sind, wurden unvollständig berichtet, so dass sie nicht in die Metaanalyse eingeschlossen werden konnten; die Studie berichtet keine Werte für einen zentralen Endpunkt, den man in einer solchen Studie erwarten würde.
7. Gleichheit der Gruppen bei der Ausgangsmessung der Studie (systematischer Selektionsfehler)	Es besteht ein niedriges Risiko für einen systematischen Selektionsfehler, wenn die Gruppen bei der Ausgangsmessung bezüglich demographischer Daten (Alter, Geschlecht, Rasse) und Schmerzintensität bei Ausgangsmessung gleich waren; ein unklares Risiko, wenn keine ausreichenden Daten berichtet wurden und ein hohes Risiko, wenn statistisch signifikante Unterschiede in demographischen oder klinischen Variablen der Gruppen bestanden.
8. Andere systematische Fehler (systematischer Fehler durch kleine Fallzahlen)	Wir nahmen ein niedriges Risiko für einen systematischen Fehler an, wenn die Anzahl der Teilnehmer pro Studienarm >200 war, ein unklares Risiko bei Teilnehmerzahlen zwischen 50 und 200 pro Studienarm und ein hohes Risiko bei <50 Teilnehmern pro Studienarm



**Abb. 2** ▲ Verhältnis Evidenz- und Empfehlungsgrad. Aus [3]. <sup>a</sup>Nach Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <sup>b</sup>Empfehlungsgraduierung im Programm für Nationale Versorgungsleitlinien

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

#### Abstufung des Empfehlungsgrads einer Maßnahme

- Um einen Grad: nur eine randomisierte, kontrollierte (Placebo) Studie  $\geq 4$  Wochen **oder** Anzahl Patienten in Metaanalyse  $< 400$  **oder** ungünstigeres Nutzen-Risiko-Verhältnis im Vergleich zu anderen medikamentösen oder nicht-medikamentösen Therapiealternativen
- Um zwei Grade: zwei der drei Kriterien
- Um drei Grade: alle drei Kriterien

Als weitere Empfehlungskategorie wurden konsensusbasierte Empfehlungen gewählt, d. h. Empfehlungen als gute klinische Praxis im Konsens und aufgrund der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe als ein Standard der Behandlung, bei dem keine experimentelle wissenschaftliche Erforschung möglich oder angestrebt ist.

Gesundheitsökonomische Aspekte wurden bei den Empfehlungen nicht explizit berücksichtigt.

#### Klassifikation der Konsensusstärke

Da aufgrund der Literaturkenntnisse der Mitglieder der Steuerungsgruppe abzu-sehen war, dass einige Themen der Leitlinie nicht auf der Grundlage von Studien beantwortet werden konnten, bzw. kontroverse Ansichten bei einigen Themen möglich schienen, wurde beschlossen, zusätzlich zu den Evidenz- und Empfehlungsgraden die Konsensusstärke bei den einzelnen Empfehlungen anzugeben.

Bei der Onlineabstimmung wurden die Voten jedes einzelnen Mitglieds der Konsensusgruppe gewertet. Jede teilnehmende Gesellschaft bzw. Patientenorganisation hatte bei der Konsensuskonferenz eine Stimme.

Die zusätzliche Angabe der Konsensusstärke für jede Empfehlung gibt den Leitlinienanwendern einen Eindruck vom Ausmaß der Zustimmung der Beteiligten [19]: starker Konsens: Zustimmung von  $> 95\%$  der Teilnehmer; Konsens: Zustimmung von  $> 75\text{--}95\%$  der Teilnehmer; mehrheitliche Zustimmung: Zustimmung von  $> 50\text{--}75\%$  der Teilnehmer; kein Konsens: Zustimmung von weniger als  $50\%$  der Teilnehmer.

## Ergebnisse

### Delphi-Runden und Konsensuskonferenzen

Aus zeitökonomischen Gründen sowie aufgrund des knappen finanziellen Budgets wurden die Empfehlungen durch die beiden Sprecher der Steuergruppe erstellt und in insgesamt 19 Delphi-Runden (per E-Mail) der Steuergruppe modifiziert und konsentiert (mit mehrheitlicher Zustimmung).

Vom 02.09.2019 bis 06.10.2019 erfolgte eine Onlineabstimmung der Delegierten der Fachgesellschaften. Die Ergebnisse der Onlineabstimmung mit den abgegebenen Kommentaren sowie die auf deren Basis von der Steuergruppe erstellten abschließenden Konsensusvorschläge wurden den Teilnehmern der Konsensuskonferenz per E-Mail übermittelt.

Die abschließende Konsensuskonferenz unter Moderation der AWMF (Dr. med. Monika Nothacker) am 15.11.2019 in der Geschäftsstelle der Deutschen Schmerzgesellschaft in Berlin hatte folgenden Ablauf:

- Teil 1: Kurzvortrag
- Einführung in die Technik des formalen Konsensusverfahrens durch die Moderatorin
  - Gelegenheit zu Rückfragen zum methodischen Vorgehen

#### Teil 2: strukturierte Konsensfindung

- Kapitelweises Vorgehen, Aufruf jeder Kernaussage bzw. jeder Empfehlung einzeln durch die Moderatorin
- Registrierung von Stellungnahmen aus dem Plenum durch die Moderatorin
- Klarstellung und Begründung alternativer Vorschläge
- Vorherabstimmung über Erstentwurf und alle Alternativen
- Feststellung von Diskussionspunkten und Dissens
- Debattieren und Diskutieren
- Endgültige Abstimmung

Die Diskussion und Abstimmung wurde von Frau Dr. med. Monika Nothacker geleitet. Die Abstimmung erfolgte mittels Handzeichen. Die Dokumentation der Abläufe und der Ergebnisse der

**Tab. 8** Empfehlungsgrade für eine Therapie – evidenzbasierte Empfehlungen

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Syntax	Bedeutung	Symbol
A	Starke positive Empfehlung	„Soll“	Nach Ansicht <sup>a</sup> der Leitliniengruppe ist diese Maßnahme sehr vielen Patienten zu empfehlen und wenigen Patienten mit Begründung nicht zu empfehlen	↑↑
B	Positive Empfehlung	„Sollte“	Nach Ansicht der Leitliniengruppe ist diese Maßnahme der Mehrheit der Patienten zu empfehlen und einer Minderheit (einigen) Patienten nicht zu empfehlen	↑
0	Offen	„Kann erwogen werden“	Nach Ansicht der Leitliniengruppe ist diese Maßnahme bei einigen Patienten zu empfehlen (empfehlenswert)	↔
B	Negative Empfehlung	„Sollte nicht“	Nach Ansicht der Leitliniengruppe ist diese Maßnahme der Mehrheit der Patienten nicht zu empfehlen und einer Minderheit (einigen) Patienten zu empfehlen	↓
A	Starke negative Empfehlung	„Soll nicht“	Nach Ansicht der Leitliniengruppe ist diese Maßnahme sehr vielen Patienten nicht zu empfehlen und wenigen Patienten mit Begründung zu empfehlen. <sup>b</sup>	↓↓

Anmerkung: Die Grundlage aller Empfehlungen ist die Abwägung des potenziellen Nutzens und Schadens von diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen gegenüber dem potenziellen Nutzen und Schaden anderer diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen für den individuellen Patienten unter Berücksichtigung seiner Begleiterkrankungen und seiner Präferenzen

Die Anwendung von Leitlinienempfehlungen erfordert grundsätzlich eine gemeinsame Entscheidungsfindung mit den Patienten. Grundsätzlich kann von Leitlinienempfehlungen aufgrund des Patientenwunschs abgewichen werden. Bestehen individuelle ermittelte Kontraindikationen, muss ggf. sogar abgewichen werden

<sup>a</sup>Ansicht der Leitliniengruppe (= systematische Bewertung der Literatur und klinische Erfahrung)

<sup>b</sup>Wenn die Leitliniengruppe der Ansicht ist, dass die Maßnahme bei keinem Patienten eingesetzt werden soll, wird dies in der Empfehlung expliziert angegeben

**Tab. 9** Empfehlungsgrade für eine Therapie – konsensbasierte Empfehlungen

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Syntax	Bedeutung	Symbol
Keine Kennzeichnung	Starke positive Empfehlung	„Soll“	Aufgrund ihrer klinischen Erfahrung ist die Leitliniengruppe der Ansicht, dass sehr vielen Patienten die Maßnahme empfohlen werden kann. Wenigen Patienten kann mit Begründung die Maßnahme nicht empfohlen werden	↑↑
Keine Kennzeichnung	Positive Empfehlung	„Sollte“	Aufgrund ihrer klinischen Erfahrung ist die Leitliniengruppe der Ansicht, dass vielen Patienten diese Maßnahme empfohlen werden kann. Einigen Patienten kann diese Maßnahme nicht empfohlen werden	↑
Keine Kennzeichnung	Offene Empfehlung	„Kann erwogen werden“	Aufgrund ihrer klinischen Erfahrung ist die Leitliniengruppe der Ansicht, dass die Empfehlung dieser Maßnahme bei einigen Patienten erwogen werden kann	↔
Keine Kennzeichnung	Negative Empfehlung	„Sollte nicht“	Aufgrund ihrer klinischen Erfahrung ist die Leitliniengruppe der Ansicht, dass vielen Patienten die Maßnahme nicht empfohlen werden kann. Einigen Patienten kann diese Maßnahme empfohlen werden	↓
Keine Kennzeichnung	Starke negative Empfehlung	„Soll nicht“	Aufgrund ihrer klinischen Erfahrung ist die Leitliniengruppe der Ansicht, dass sehr vielen Patienten diese Maßnahme nicht empfohlen werden kann. Wenigen Patienten kann mit Begründung diese Maßnahme empfohlen werden	↓↓

Empfohlen bzw. nicht empfohlen als gute klinische Praxis im Konsens und aufgrund der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe. Keine ausreichenden Daten zu potenziellem Nutzen und Schaden vorhanden

<sup>a</sup>Maßnahme: Diagnostik und/oder Therapie

<sup>b</sup>Wenn die Leitliniengruppe der Ansicht ist, dass die Maßnahme bei keinem Patienten eingesetzt werden soll, wird dies in der Empfehlung expliziert angegeben

Abstimmung erfolgte durch Herrn Prof. Dr. med. Frank Petzke.

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

te im Delphi-Verfahren der Steuergruppe.

Die Patientenleitlinie wurde von einem Sprecher der Steuergruppe in Zusammenarbeit mit den drei Delegierten der an der Leitlinie beteiligten Patientenselbsthilfeorganisationen entwickelt. Die Entwicklung und Konsentierung erfolgte in drei Delphi-Runden.

### Pilottesting

Eine Pilotversion der Patientenleitlinie wurde bei den Treffen von zwei Selbsthilfegruppen von SchmerzLOS und zwei Selbsthilfegruppen der Deutschen Rheuma-Liga verteilt. Die 16 bzw. 13 Teilnehmer der Treffen meldeten zurück, dass der Text laienverständlich geschrieben sei

und die wichtigsten Patientenfragen beantwortet.

## Externe Begutachtung und Verabschiedung

Eine externe Begutachtung erfolgte durch eine Vertreterin der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, Professor Dr. med. Heike Rittner (Würzburg), die Präsidentin der Österreichischen Schmerzgesellschaft, Dr. med. Gabriele Grögl, Prof. Dr. med. Michael Zenz (Bochum) und Prof. Dr. med. Rainer Sabatowski (Dresden). Die Anmerkungen der externen Gutachter wurden von den beiden Sprechern der Steuergruppe gesichtet. Kommentare, die sich auf inhaltliche Ergänzungen der Kommentare zu Empfehlungen bezogen (z. B. Formulierung, neue Literaturstelle), wurden im Konsens angenommen bzw. abgelehnt. Wurde kein Konsens zwischen den beiden Sprechern erzielt, wurde eine Delphi-Befragung der Steuergruppe durchgeführt. Die im Konsens der beiden Sprecher vorgenommenen Änderungen wurden der Steuergruppe zur Prüfung und Zustimmung zur Verfügung gestellt. Im Falle einer fehlenden Zustimmung eines Mitglieds der Steuergruppe zu einer Änderung wurde über diese in einem Delphi-Verfahren abgestimmt. Die Gutachter wurden nach den Modifikationen gefragt, ob sie ihre Kommentare ausreichend berücksichtigt sahen. Aufgrund der Rückmeldungen der Gutachter wurde keine Empfehlung bzgl. Inhalt oder Empfehlungsstärke geändert. Die Textpassagen von 30 Kommentaren wurden modifiziert.

Die öffentliche Kommentierungsphase der Leitlinie wurde von der Geschäftsstelle der Deutschen Schmerzgesellschaft über die Medien mit einer Presseerklärung am 02.12.2019 angekündigt. Die Ankündigung wurde an alle Mitglieder der DGSS per E-Mail verschickt. Die öffentliche Kommentierungsphase fand vom 02.12.2019 bis 18.01.2020 statt. Es gingen 6 Kommentare ein. Diese wurden analog dem Vorgehen mit den Kommentaren der Gutachter behandelt. Aufgrund der öffentlichen Rückmeldungen wurde keine Empfehlung bzgl. Inhalt oder Empfehlungsstärke geändert. Eine Fest-

stellung wurde sprachlich und inhaltlich präzisiert. Die Textpassagen von sechs Kommentaren wurden modifiziert.

Die PDFs mit den Kommentaren der Gutachter zu dem Leitlinienreport und den Empfehlungen mit den Antworten der Sprecher der Steuergruppe sind auf Anfrage erhältlich. Die Antworten der Sprecher der Steuergruppe auf die öffentlichen Kommentare sind auf Anfrage erhältlich.

Das finale Manuskript wurde den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften mit der Bitte um Stellungnahme und Autorisierung gesandt. Alle Präsidien der beteiligten Fachgesellschaften, Berufsverbände und Selbsthilfeorganisationen stimmten der Leitlinie zu.

## Annahme durch die AWMF

Die Leitlinienaktualisierung wurde am 12.03.2020 bei der AWMF eingereicht und am 01.04.2020 von der AWMF angenommen (AWMF-Registernummer 145/003).

## Diskussion

### Anwendbarkeit und Nachvollziehbarkeit

Gesundheitsökonomische Aspekte wurden bei spärlicher Datenlage nicht umfassend bearbeitet. Die explizite Berücksichtigung der Kosten erfolgte nicht.

Die behandelten Fragestellungen wurden thematisch gegliedert in den Kapiteln der Leitlinie abgehandelt. Nach den Empfehlungen erfolgen die Kommentare, in denen Erläuterungen sowie die Literaturstellen, die als Evidenzbasis herangezogen wurden, enthalten sind. Die Evidenztabellen (Inhalte, methodische Qualität und externe Validität der Studien) sowie die quantitativen Datensynthesen (Metaanalysen) mit ihren Forest Plots sind frei auf der Homepage der AWMF sowie über PubMed als Electronic Supplementary Material der durchgeführten Metaanalysen zugänglich.

## Verbreitung und Implementierung

Die Leitlinie (Kurzversion, Vollversion), der Leitlinienreport und der Evidenz-

bericht sind auf den Internetseiten der AWMF ([www.awmf.org/leitlinien.html](http://www.awmf.org/leitlinien.html)) einsehbar.

Die vollständige wissenschaftliche Version der Leitlinie wird im Juni 2020 als Themenheft der Zeitschrift *Der Schmerz* erfolgen.

Eine Patientenversion der Leitlinie ist auf den Homepages der beteiligten Selbsthilfeorganisationen aufrufbar. Die Inhalte der neuen Leitlinie werden in den Mitgliederzeitschriften der beiden Selbsthilfeorganisationen dargestellt. Die ÄZQ entwickelte im September 2014 – basierend auf der wissenschaftlichen und Patientenleitlinie der Aktualisierung von LONTS – eine Patienteninformation „Opioid- und chronische Schmerzen“ [1].

Die Mitglieder der Leitliniengruppe werden die Leitlinienempfehlungen auf Kongressen ihrer Fachgesellschaften, regionalen Fortbildungsveranstaltungen und Qualitätszirkeln vorstellen.

Für die internationale Verbreitung der Leitlinie sind folgende Maßnahmen geplant: Die aktualisierte Version der Leitlinie wird über die Homepage des Internationalen Leitliniennetzwerks <https://g-i-n.net/> verfügbar sein. Eine englischsprachige Zusammenfassung der wichtigsten Empfehlungen wird in PAIN REPORTS (open access Zeitschrift der International Association for the Study of PAIN) publiziert werden.

## Unterstützende Materialien für die Anwendung der Leitlinie

Die Leitlinie enthält 11 Praxiswerkzeuge, welche über Links im Leitlinientext auf der Homepage der AWMF frei zugänglich sind.

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

## Redaktionelle Änderungen im Vergleich zur 1. Aktualisierung der Leitlinie

Die Formulierung für eine evidenzbasierte positive Empfehlung der ersten Aktualisierung der Leitlinie wurde von „soll, sollte und kann (durchgeführt)“ in „soll,

**Tab. 10** Qualitätsziele der Leitlinie

Empfehlung	Qualitätsziel	Qualitätsindikator
Opioidhaltige Analgetika sollen bei Patienten mit primären Kopfschmerzen nicht eingesetzt werden	Prozessqualität (Sicherheit der Behandlung): Möglichst wenige Patienten mit primären Kopfschmerzen sollen opioidhaltige Analgetika erhalten	Anzahl der Patienten mit primären Kopfschmerzen (G43.x, G44.x), die eine Verschreibung/Behandlung mit opioidhaltigen Analgetika erhalten
Opioidhaltige Analgetika sollen bei Patienten mit anhaltender somatoformer Schmerzstörung nicht eingesetzt werden	Prozessqualität (Sicherheit der Behandlung): Möglichst wenige Patienten mit anhaltender somatoformer Schmerzstörung (F45.40) sollen opioidhaltige Analgetika erhalten	Anzahl der Patienten mit somatoformer Schmerzstörung (F45.40), die eine Verschreibung/Behandlung mit opioidhaltigen Analgetika erhalten
Opioidhaltige Analgetika sollen beim Reizdarmsyndrom (RDS) nicht eingesetzt werden	Prozessqualität (Sicherheit der Behandlung): Möglichst wenige Patienten mit RDS (K58.0, K58.1, F45.32) sollen opioidhaltige Analgetika erhalten	Anzahl der Patienten mit RDS (K58.x, F45.32), die eine Verschreibung/Behandlung mit opioidhaltigen Analgetika erhalten

sollte oder kann empfohlen werden“ geändert, um den Aspekt der gemeinsamen Entscheidungsfindung von Arzt und Betroffenen zu betonen.

### Methodische Änderungen im Vergleich zur 1. Aktualisierung der Leitlinie

Neben der Befragung der Mitglieder der Steuer- und Konsensusgruppe wurden auch die Mitglieder der Deutschen Schmerzgesellschaft durch einen Internet-Survey zu neuen Themen der Leitlinie befragt.

Die systematischen Übersichtsarbeiten mit Metaanalysen, welche den evidenzbasierten Empfehlungen zu potenziellen Indikationen zugrunde gelegt wurden, wurden nicht mehr in der Zeitschrift *Der Schmerz*, sondern im *European Journal of Pain* eingereicht und begutachtet. Die Volltexte der Publikationen inkl. ergänzender Informationen sind über PubMed kostenfrei (Open Access) zugänglich [6, 25, 30, 31].

Ein Kapitel über Patientenpräferenzen wurde ergänzt.

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

Mögliche Barrieren der Anwendung der Leitlinienempfehlungen können bei den Betroffenen, Angehörigen, Personen des

Gesundheitswesens und Medien identifiziert werden:

- Betroffene: Unwissen (z. B. bzgl. potenzieller Nebenwirkungen der Therapie); unrealistisch hohe Therapieerwartungen an bzw. irrationale Ängste vor einer längerfristigen Therapie mit opioidhaltigen Analgetika
- Angehörige: Unwissen (z. B. bzgl. potenzieller Nebenwirkungen der Therapie); unrealistisch hohe Therapieerwartungen an bzw. irrationale Ängste vor einer längerfristigen Therapie mit opioidhaltigen Analgetika
- Personen des Gesundheitswesens (Apotheker, Ärzte, Pflege, Physiotherapeuten, Psychologen): unzureichendes Wissen in der Verschreibung von opioidhaltigen Analgetika beim CNTS; fehlende Zeit und Ressourcen; Unwissen (z. B. bzgl. potenzieller Nebenwirkungen der Therapie); unrealistisch hohe Therapieerwartungen an bzw. pauschale Ablehnung einer längerfristigen Therapie mit opioidhaltigen Analgetika; emotionale Vorbehalte gegen opioidhaltige Analgetika; erhöhter Zeitaufwand bei Ausstellung von Betäubungsmittelrezepten; Wahrnehmung von Leitlinienempfehlungen als Einmischung in die ärztliche Therapiefreiheit und als „Kochbuchmedizin“
- Medien: Fördern von unangemessenen hohen Erwartungen an bzw.

Angst vor einer längerfristigen Therapie mit opioidhaltigen Analgetika

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

### Messgrößen für das Monitoring: Qualitätsziele

#### Qualitätsindikatoren

Die Qualitätsziele und -indikatoren der Leitlinie sind in **Tab. 10** aufgeführt.

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

### Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die letzte inhaltliche Überarbeitung war am 15.02.2020.

#### Aktualisierungsverfahren

Die Leitlinie hat eine Gültigkeit bis 4/2025, zu diesem Zeitpunkt ist eine Durchsicht des Gesamtmanuskripts zur Feststellung des Überarbeitungsbedarfs vorgesehen. Zwischenzeitliche Erkenntnisse, die eine Aktualisierung einzelner Abschnitte oder Empfehlungen erforderlich machen können, werden von der Steuerungsgruppe beobachtet. Relevante Abstracts aller neuen Publikationen in MEDLINE zu CNTS-Syndromen werden über einen elektronischen Literaturagenten gemeldet und vom Leitliniensekretariat auf Relevanz für die Leitlinie gesichtet. Hinweise sind auch von den Adressaten der Leitlinie ausdrücklich erwünscht und können an den Koordinator (whaeuser@klinikum-saarbruecken.de) gerichtet werden bzw. über die Kommentierungsfunktion der Homepage der



AWMF eingereicht werden. Bei neuen, relevanten und anerkannten Erkenntnissen, die im Gegensatz zur Aussage der Leitlinie stehen, sind Benachrichtigungen innerhalb von 3 Monaten in den Fachzeitschriften der beteiligten Gesellschaften sowie ein Addendum der Leitlinie auf der Homepage der AWMF vorgesehen.

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

## Korrespondenzadresse

### Prof. Dr. med. Winfried Häuser

Schmerzmedizin und Seelische Gesundheit,  
Medizinisches Versorgungszentrum  
Saarbrücken St. Johann  
Großherzog-Friedrich-Straße 44–46,  
66111 Saarbrücken, Deutschland  
whaeuser@klinikum-saarbruecken.de

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** Detaillierte Angaben zum Interessenkonflikt s. **Tab. 4.**

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

## Literatur

1. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (2018) Opiode bei chronischen Schmerzen. <https://www.patienten-information.de/kurzinformationen/arzneimittel-und-impfungen/opioide-bei-chronischen-schmerzen>. Zugegriffen: 10. Nov. 2018
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) (2006) Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinienbewertung (DELBI). *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitsw* 99:468–492
3. Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlicher Fachgesellschaften AWMF (2013) AWMF Regelwerk Leitlinien. <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>. Zugegriffen: 11. Nov. 2013
4. Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlicher Fachgesellschaften AWMF (2017) Empfehlungen der AWMF zum Umgang mit Interessenkonflikten bei Aktivitäten wissenschaftlicher medizinischer Fachgesellschaften - Fassung vom 10. November 2017. <https://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/awmf-publikationen-zu-leitlinien.html>. Zugegriffen: 10. Nov. 2018
5. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Vist GE, Falck-Ytter Y, Meerpohl J, Norris S, Guyatt GH (2011) GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 64:401–406
6. Bialas P, Maier C, Klose P, Häuser W (2020) Efficacy and harms of long-term opioid therapy in chronic non-cancer pain: systematic review and meta-analysis of open-label extension trials with a study duration  $\geq 26$  weeks. *Eur J Pain* 24:265–278
7. Brouwers M, Kho ME, Browman GP, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Hanna S, Makarski J, AGREE Next Steps Consortium et al (2010) AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in healthcare. *Can Med Assoc J* 182:E839–842
8. Busse JW, Craigie S, Juurlink DN, Buckley DN, Wang L, Couban RJ, Agoritsas T, Akl EA, Carrasco-Labra A, Cooper L, Cull C, da Costa BR, Frank JW, Grant G, Iorio A, Persaud N, Stern S, Tugwell P, Vandvik PO, Guyatt GH (2017) Guideline for opioid therapy and chronic noncancer pain. *CMAJ* 189:E659–E666
9. CEBM (2009) Oxford centre for evidence-based medicine—levels of evidence. [www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/](http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/). Zugegriffen: 18. März 2010
10. Cohen J (1988) Statistical power analysis for the behavioral sciences. Lawrence Erlbaum, Hillsdale
11. Dowell D, Haegerich TM, Chou R (2016) CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain—United States, 2016. *JAMA* 315:1624–1645
12. Fayers PM, Hays RD (2014) Don't middle your MIDs: regression to the mean shrinks estimates of minimally important differences. *Qual Life Res* 23:1–4
13. Furlan AD, Chaparro LE, Irvin E, Mailis-Gagnon A (2011) A comparison between enriched and nonenriched enrollment randomized withdrawal trials of opioids for chronic noncancer pain. *Pain Res Manag* 16:337–351
14. Goshua A, Craigie S, Guyatt GH, Agarwal A, Li R, Bhullar JS, Scott N, Chahal J, Pavalagantharajah S, Chang Y, Couban R, Busse JW (2018) Patient values and preferences regarding opioids for chronic noncancer pain: a systematic review. *Pain Med* 19:2469–2480
15. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, Alderson P, Glasziou P, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ (2011) GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol* 64:395–400
16. Häuser W, Bock F, Engeser P, Hege-Scheuing G, Hüppe M, Lindena G, Maier C, Norda H, Radbruch L, Sabatowski R, Schäfer M, Schiltenswolf M, Schuler M, Sorgatz H, Tölle T, Willweber-Strumpf A, Petzke F (2015) Recommendations of the updated LONTS guidelines. Long-term opioid therapy for chronic noncancer pain. *Schmerz* 29:109–130
17. Häuser W, Bernardy K, Maier C (2015) Long-term opioid therapy in chronic noncancer pain. A systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in open-label extension trials with study duration of at least 26 weeks. *Schmerz* 29:96–108
18. Higgins JPT, Green S (2011) Cochrane Handbook for systematic reviews of intervention (Version 5.1.0)
19. Hoffmann J (2004) Methodische Basis für die Entwicklung der Konsensempfehlungen. *Z Gastroenterol* 42:984–987
20. Manchikanti L, Helm S 2nd, Fellows B, Janata JW, Pampati V, Grider JS, Boswell MV (2012) Opioid epidemic in the United States. *Pain Physician* 15:ES9–ES38
21. McQuay HJ, Derry S, Moore RA, Poulain P, Legout V (2008) Enriched enrolment with randomised withdrawal (EERW): time for a new look at clinical trial design in chronic pain. *Pain* 135:217–220
22. Moisset X, Trouvin AP, Tran VT, Authier N, Vergne-Salle P, Piano V, Martinez V (2016) Use of strong opioids in chronic non-cancer pain in adults. Evidence-based recommendations from the French society for the study and treatment of pain. *Presse Med* 45(4 Pt 1):447–462
23. Mücke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Häuser W (2018) Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD12182
24. Petzke F, Sommer C, Welsch P, Schaefer R, Klose P, Häuser W (2015) 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* 29:60–71
25. Petzke F, Welsch P, Klose P, Sommer C, Häuser W (2020) Opioids for chronic low back pain. An updated systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in randomized placebo-controlled studies of at least four weeks double-blind duration. *Eur J Pain* 24(3):497–517. <https://doi.org/10.1002/ejp.1519>
26. The Cochrane Collaboration (2014) Review manager (RevMan) [computer program]. The Nordic Cochrane Centre, Copenhagen (Version 5.3)
27. Reinecke H, Sorgatz H (2009) German society for the study of pain (DGSS) (2009) [S3 guideline LONTS. Long-term administration of opioids for non-tumor pain]. *Schmerz* 23:440–447
28. Schaefer R, Sommer C, Welsch P, Petzke F, Klose P, Häuser W (2015) 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* 29:47–59
29. Sommer C, Welsch P, Petzke F, Schaefer R, Klose P, Häuser W (2015) 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* 29:35–46
30. Sommer C, Klose P, Welsch P, Petzke F, Häuser W (2020) Opioids for chronic non-cancer neuropathic pain. An updated systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in randomized placebo-controlled studies of at least four weeks duration. *Eur J Pain* 24:3–18
31. Welsch P, Klose P, Petzke F, Häuser W (2020) Opioids for chronic osteoarthritis pain. An updated systematic review and metaanalysis of efficacy, tolerability and safety in randomized placebo-controlled studies of at least four weeks double-blind duration. *Eur J Pain* 24(4):685–703. <https://doi.org/10.1002/ejp.1522>

Hier steht eine Anzeige.

