



Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

Leitlinie

Langzeitanwendung von Opioiden bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen (LONTS), 2. Aktualisierung, 2020

AWMF-Leitlinien-Register	Nr. 145/003
--------------------------	-------------

Herausgeber



Deutsche Schmerzgesellschaft e.V.

In Zusammenarbeit mit



Deutsche Gesellschaft für
Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Deutsche
Diabetesgesellschaft



Deutsche Gesellschaft für
Neurologie



Deutsche Gesellschaft für
Psychosomatische Medizin und
Ärztliche Psychotherapie



Deutsche Gesellschaft für
Rheumatologie



Deutsche Gesellschaft für
Geriatrie



Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und
Psychotherapie, Psychosomatik und
Nervenheilkunde



Deutsche Gesellschaft für
Allgemein- und
Familienmedizin



Deutsche Gesellschaft für
Anästhesie und
Rettenungsmedizin



Deutsche Gesellschaft für
Arbeits- und Umweltmedizin



Deutsche Gesellschaft für
Chirurgie

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020



Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und – psychotherapie

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe



Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde



Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V.

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin



Deutsche Gesellschaft für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie



Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie



Deutsche Gesellschaft für Osteologie



Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin



Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und



Deutsche Gesellschaft für Urologie



Deutsche Migräne- und Kopfschmerz Gesellschaft



Interdisziplinäre Gesellschaft für orthopädische/unfallchirurgische und allgemeine Schmerztherapie



Deutsche Gesellschaft für psychologische Schmerztherapie und -forschung



Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft



Berufsverband Deutscher Krankenhausapotheker

Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)



Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft



Deutsche Rheuma-Liga



Schmerz-Los

Unter Beteiligung von



Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie



Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

Impressum

Herausgeber

Deutsche Schmerzgesellschaft (DGSS)

Autoren

Prof. Dr. med. Winfried Häuser; Deutsche Schmerzgesellschaft

Prof. Dr.med. Dan Ziegler, Deutsche Diabetes Gesellschaft

Dr. med. Anika Viniol, Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin

Prof. Dr. med. Michael Schäfer, Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin

Dr. med. Kristin Hupfer, Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin

Prof. Dr. med. Stephan Freys, Deutsche Gesellschaft für Chirurgie

PD Dr. med. Matthias Schuler, Deutsche Gesellschaft für Chirurgie

Dr. med. Dirk Wolter, Deutsche Gesellschaft für Geriatrie

Prof. Dr. med. Achim Rody, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe

Professor Dr. Med. Jens Büntzel, Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie

Prof. Dr. med. Gerhard Müller, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin

Prof. Dr. med. Volker Tronnier, Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Thomas R. Tölle, Deutsche Gesellschaft für Neurologie

Prof. Dr. med. Marcus Schiltenswolf; Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie

Dr. med. Dieter Schöffel, Deutsche Gesellschaft für Osteologie

Prof. Dr. med. Lukas Radbruch, Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin

Prof. Dr. med. Claas Lahmann, Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

Prof. Dr. med. Karl-Jürgen Bär, Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie,
Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde

Prof. Dr. med. Christoph G. O. Baerwald, Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie

Prof. Dr. med. Ursula Havemann-Reinecke, Deutsche Gesellschaft für
Suchtforschung und Suchttherapie

Dr. med. Matthias Beintker, Deutsche Gesellschaft für Urologie

Prof. Dr. med. Martin Marziniak, Deutsche Gesellschaft für Urologie

Prof. Dr. med. Ulrich Kellner, Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft

Dr. med. Fritjof Bock, Interdisziplinäre Gesellschaft für
orthopädische/unfallchirurgische und allgemeine Schmerztherapie

Holger Petri, Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker

Prof. Dr. rer. medic. Irmela Gnass, Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaften

Prof. Dr. Dipl. psych. Michael Hüppe, Deutsche Gesellschaft für psychologische
Schmerztherapie und -forschung

Corinna Elling-Audersch, Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband

Heike Norda, SchmerzLos e. V. Lübeck

Prof. Dr. med. Frank Petzke; Deutsche Schmerzgesellschaft

Redaktion, Pflege und Korrespondenz

Deutsche Schmerzgesellschaft, Bundeschäftsstelle

Alt-Moabit 101 b, 10559 Berlin

Tel. +49 30 39409689-0; Fax +49 30 39409689-9

E-Mail: info@dgss.org

Internet: www.dgss.org

– Kommentare und Änderungsvorschläge bitte nur an diese Adresse –

GÜLTIGKEITSDAUER UND FORTSCHREIBUNG

Diese Leitlinie wurde **am .. durch die** AWMF angenommen und ist bis zur nächsten
Überarbeitung, spätestens bis April gültig

FASSUNGEN DER LEITLINIE

Die Leitlinie wird mit folgenden Komponenten publiziert:

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

- I. Langfassung: Graduierte Empfehlungen, Darstellung der Evidenzgrundlage und Kommentare (das vorliegende Dokument)
- II. Kurzfassung: Übersicht der wichtigsten Empfehlungen
- III. Leitlinien-Report
- IV. Patienten Leitlinie

BITTE WIE FOLGT ZITIEREN

Häuser W. 2. Aktualisierung der S3 Leitlinie „Langzeitanwendungen von Opioiden bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen (LONTS“. *Der Schmerz* 2020; 34, in Druck

Internet

www.awmf-leitlinien.de

Besondere Hinweise

Bei Leitlinien handelt es sich explizit nicht um eine Richtlinie im Sinne einer Regelung des Handelns oder Unterlassens, die von einer rechtlich legitimierten Institution konsentiert, schriftlich fixiert und veröffentlicht wurde, für den Rechtsraum dieser Institution verbindlich ist und deren Nichtbeachtung definierte Sanktionen nach sich zieht. Eine Leitlinie wird erst dann wirksam, wenn ihre Empfehlungen bei der individuellen Patientenversorgung Berücksichtigung finden. Sie muss vor ihrer Verwendung bei einem individuellen Behandlungsfall hinsichtlich ihrer Anwendbarkeit auf regionaler oder lokaler Ebene überprüft und gegebenenfalls angepasst werden. Die Entscheidung darüber, ob einer bestimmten Empfehlung gefolgt werden soll, muss von Ärztinnen/Ärzten unter Berücksichtigung der bei einzelnen Patientinnen/Patienten vorliegenden Gegebenheiten und der verfügbaren Ressourcen getroffen werden.

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der Leitlinien-Redaktion mitgeteilt werden.

Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urheberrechtsgesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der Deutschen Schmerzgesellschaft unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der Deutschen Schmerzgesellschaft reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

Kapitel	Seitenzahlen
Impressum, Autoren und Hinweise	1
Zusammenfassung der wichtigsten Änderungen gegenüber der 1. Aktualisierung der Leitlinie	7
Präambel	12
Mögliche Indikationen und Kontraindikationen einer Behandlung mit opioidhaltigen Analgetika	19
Praxis der Opioidtherapie	59

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

2. Zusammenfassung der wichtigsten Änderungen von Empfehlungen gegenüber der 2. Version der Leitlinie

Redaktionelle Änderungen: Die Formulierung für eine evidenzbasierte positive Empfehlungen der ersten Aktualisierung der Leitlinie wurde von „soll, sollte und kann (durchgeführt)“ in „soll, sollte oder kann empfohlen werden“ geändert, um den Aspekt der gemeinsamen Entscheidungsfindung von Arzt und Betroffenen zu betonen.

Methodische Änderungen:

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 Meta-Analysen, welche den evidenzbasierten Empfehlungen zu potentiellen Indikationen zu Grunde gelegt wurden, wurden nicht mehr in der Zeitschrift „Der Schmerz“, sondern im European Journal Pain eingereicht und begutachtet.

Inhaltliche Ergänzungen und Änderungen:

Präambel: Es wurden evidenzbasierte Feststellungen zu Definitionen der Langzeitanwendung von Opioiden, zur Häufigkeit der missbräuchlichen / abhängigen Verwendung von aus medizinischer Indikation verschriebenen opioidhaltigen Analgetika und zu einer möglichen Opioidepidemie in Deutschland ergänzt.

Evidenz- und konsensbasierten Indikationen: Es wurde – basierend auf den durchgeführten Meta-Analysen, eine Differenzierung zwischen einen 4-12 wöchigen, 13-26 wöchigen und > 26 wöchigen Einsatz durchgeführt. Bei fehlender Evidenz für einen länger als 12 wöchigen Einsatz wurde die weitere Verwendung von opioidhaltigen Analgetika auf Therapieresponder beschränkt.

Neu aufgenommen wurden evidenzbasierte Empfehlungen zum Restless legs Syndrom und Parkinsonsyndrom und konsensbasierte Empfehlungen zur traumatischen Trigemini-neuropathie und chronischem Unterbauchschmerz der Frau bei ausgeprägten Verwachsungen) und / oder multilokulärer Endometriose

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

Tabelle 1: Übersicht der evidenz- und konsensusbasierten Empfehlungen für mögliche Indikationen opioidhaltiger Analgetika

Schmerzsyndrom	4-12 Wochen	13-26 Wochen	>26 Wochen
Rückenschmerz	Evidenz: Empfehlung	Evidenz: Empfehlung	Evidenz: Offene Empfehlung
	Ia für	Ia für	Ib/IIa für
Arthroseschmerz	Evidenz: Empfehlung	Evidenz: Empfehlung	Evidenz: Offene Empfehlung
	Ia für	Ia für	IIa für
Diabetische PNP	Evidenz: Starke Empfehlung	Evidenz: Offene Empfehlung	Evidenz: Offene Empfehlung
	Ia für	KEINE Daten	IIb für
Postzosterneuralgie	Evidenz: Empfehlung	Konsens: Offene Empfehlung (Kann angeboten werden bei Respondern)	Konsens: Offene Empfehlung (Kann angeboten werden bei Respondern)
	Ia für	KEINE Daten	KEINE Daten
Phantomschmerz	Evidenz: Empfehlung	Konsens: Offene Empfehlung (Kann angeboten werden bei Respondern)	Konsens: Offene Empfehlung (Kann angeboten werden bei Respondern)
	Ib für	KEINE Daten	KEINE Daten
Anhaltende Schmerzen nach Rückenmarksverletzung	Evidenz: Empfehlung	Konsens: Offene Empfehlung (Kann angeboten werden bei Respondern)	Konsens: Offene Empfehlung (Kann angeboten werden bei Respondern)
	Ib dagegen	KEINE Daten	KEINE Daten
Radikulopathie	Evidenz: Offene Empfehlung	Konsens: Offene Empfehlung (Kann angeboten werden bei Respondern)	Konsens: Offene Empfehlung (Kann angeboten werden bei Respondern)
	Ib inkonsistent	KEINE Daten	KEINE Daten
PNP außer Diabetes	Evidenz: Empfehlung	Konsens: Offene Empfehlung (Kann angeboten werden bei Respondern)	Konsens: Offene Empfehlung (Kann angeboten werden bei Respondern)
	Ib für	KEINE Daten	KEINE Daten
Rheumatoide Arthritis mit anhaltenden Schmerzen	Evidenz: Offene Empfehlung	Konsens: Offene Empfehlung (Kann angeboten werden bei Respondern)	Konsens: Offene Empfehlung (Kann angeboten werden bei Respondern)
	Ib	KEINE Daten	KEINE Daten

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

Restless legs Syndrom	Evidenz: Empfehlung	Konsens: Offene Empfehlung (Kann angeboten werden bei Respondern)	Konsens: Offene Empfehlung (Kann angeboten werden bei Respondern)
	Ib für da nur 1 Studie	KEINE Daten	KEINE Daten
M. Parkinson	Empfehlung	Konsens: Offene Empfehlung (Kann angeboten werden bei Respondern)	Konsens: Offene Empfehlung (Kann angeboten werden bei Respondern)
	Ib dagegen	KEINE Daten	KEINE Daten

Neu aufgenommen wurde eine Empfehlung zum Stellenwert einer intrathekalen Opioidtherapie mit Praxiswerkzeug.

Praxis der Opioidtherapie: Die potentiellen Indikationen für Opioide wurden durch folgende konsensbasierte Empfehlungen weiter eingeschränkt:

- a) Vor Einleitung einer Therapie mit Opioiden sollen die nicht-medikamentösen Therapieoptionen optimiert und medikamentöse Alternativen erwogen werden.
- b) Die kurz,- mittel,- und langfristige Anwendung opioidhaltiger Analgetika soll auf Patienten mit einem nach ärztlich/psychologisch/physiotherapeutischer Einschätzung relevanten somatischen Anteil in der Schmerzentstehung und Aufrechterhaltung und unzureichendem Ansprechen auf nicht-medikamentöse Therapien beschränkt werden.
- c) Die Anwendung opioidhaltiger Analgetika bei Patienten mit Arthroseschmerzen soll auf folgende klinische Konstellationen beschränkt werden: Gelenkersatz nicht möglich oder von Patienten nicht gewünscht; Versagen nicht-medikamentöser Therapien; Wirkungslosigkeit bzw. Kontraindikationen anderer Analgetika

Neue Empfehlungen:

Aufklärung über folgende potentielle Nebenwirkungen: Erhöhtes Sturzrisiko; sexuelle Funktionsstörungen; endokrine Funktionsstörungen; Atemstörungen.

Stark negative Empfehlung zu einer Kombinationstherapie von Opioiden mit Tranquilizern

Überprüfung möglicher Arzneimittelwechselwirkungen mit einem Praxiswerkzeug

Aushändigung eines bundeseinheitlichen Medikationsplans

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

Aktualisierung des Praxiswerkzeugs zur Therapie der opioidinduzierten Obstipation
und Definition des Stellenwertes der peripheren Opioidantagonisten

Empfehlungen bei Patienten mit Atemstörungen

In enger Absprache mit der parallel entwickelten S3-Leitlinie zur

Medikamentenabhängigkeit, an der die beiden Koordinatoren dieser Leitlinie für die

Deutsche Schmerzgesellschaft teilnahmen, wurden Empfehlungen zur Diagnostik

und Therapie der missbräuchlichen /abhängigen Verwendung von aus medizinischer

Indikation verschriebenen Opioiden erstellt

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

Einleitung – Gründe für Aktualisierung der Leitlinie

Die Opioid-Epidemie in Nordamerika (steigende Verordnungen von Opioiden für Menschen, assoziiert mit einem Anstieg der missbräuchlichen / süchtigen Verwendung, notfallmäßiger Krankenhausaufnahmen wegen Überdosierungen und Todesfällen mit verordneten Opioiden) (Okie, 2010) weist auf die Notwendigkeit hin, den Stellenwert von Opioiden in der Therapie von chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen [CNTS] kritisch zu überprüfen. Eine planmäßige Aktualisierung der Leitlinie war auf Grund des Regelwerkes der AWMF notwendig (die aktuelle Version der Leitlinie war bis Oktober 2019 gültig). Weiterhin sind seit der ersten Aktualisierung der Leitlinie (Häuser et al., 2015) weitere randomisierte kontrollierte Studien mit Opioiden bei CNTS – Syndromen erschienen.

I. Präambel

1. Definition von opioidhaltigen Analgetika

Geprüft 2019: Konsensbasierte Feststellung: Aus Gründen der sprachlichen Einfachheit wird in der Leitlinie der Begriff opioidhaltige Analgetika verwendet.

Starker Konsens

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

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

Mischpräparate aus Opioiden und Nicht-Opioiden (z.B. Codein + Paracetamol) werden in den Metaanalysen und Empfehlungen der Leitlinie nicht berücksichtigt, da sich bei Analysen der Wirksamkeit und Sicherheit, die Effekte von Opioiden nicht von den Effekten der Kombinationsmedikamente unterscheiden lassen.

2. Definition Langzeitanwendung

2.1. Neu 2019: Evidenzbasierte Feststellung: Es gibt keine einheitliche, international anerkannte Definition einer Langzeitanwendung bzw. Langzeittherapie von opioidhaltigen Analgetika. Starker Konsens (100 %; 100%).

2.2 Neu 2019: Konsensbasierte Feststellung: Bei evidenzbasierten Empfehlungen werden in der Leitlinie zwischen folgenden Zeitdauern unterschieden: Kurzfristig: 4-12 Wochen; mittelfristig: 13-26 Wochen; langfristig: \geq 26 Wochen. Starker Konsens (100%;97%).
2.3 Geprüft 2019: Konsensbasierte Feststellung: Eine Langzeitanwendung von opioidhaltigen Analgetika wird aus klinischer Sicht bei einer Therapiedauer von $>$ 3 Monaten angenommen. Starker Konsens

Kommentar: Zur Definition der Langzeitanwendung wurde eine Suche in PubMed mit den Suchbegriffen „ Long-term opioid therapy AND definition „ (13 Treffer) durchgeführt und die Definitionen einer Langzeitanwendung in den durch die systematische Literatursuche identifizierten Leitlinien überprüft. Es gibt keine international einheitlich verwendete Definition einer Langzeittherapie mit opioidhaltigen Analgetika. Die American Pain Society definierte in ihren “Clinical Guidelines for the Use of Chronic Opioid Therapy in Chronic Noncancer Pain” eine Langzeitanwendung von Opioiden als “Use of opioids to treat chronic pain on a daily basis, or near daily, for at least 90 days and often indefinitely (von Korff et al. 2008)”. Die französischen Leitlinien zu Opioiden bei CNTS unterscheidet eine Therapiedauer von $<$ 3 Monaten, 3-6 Monaten und 6-12 Monaten. Eine „Fortsetzung“ („poursuivre un opioïde“) einer Opioidtherapie wird ab einem Zeitraum von drei Monaten angenommen (Moisset et al. 2016). In den Metaanalysen der kanadischen Leitlinie wird eine chronische Opioidtherapie als Therapie länger als drei Monate definiert (Busse et al., 2017). In den Analysen, welchen der US-Amerikanischen Leitlinie zu

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

Grunde gelegt wurden, wurde eine Langzeittherapie ab einer Therapiedauer von > 3 bzw. > 12 Monaten angenommen (Chou et al., 2015; Dowell et al., 2016). In Übereinstimmung mit dem Vorgehen in einigen US-Amerikanischen Versorgungsforschungsstudien, wurde in zwei deutschen Studien mit Krankenkassendaten eine Langzeitanwendung durch mindestens eine Verschreibung von Opioiden pro Quartal in mindestens drei zusammenhängenden Quartalen während eines Jahres definiert (Marschall et al., 2016; Häuser et al., 2018a). In Cochrane Meta-analysen von randomisierten kontrollierten Studien wurden als Kriterium für eine längerfristige Therapie mit opioidhaltigen Analgetika folgende Zeiträume gewählt: Short-term (kurzfristig): 4-12 Wochen; Intermediate (mittelfristig): 13-26 Wochen; Long-term (langfristig oder Langzeittherapie) > 26 Wochen (Chaparro et al., 2013). „Very short term“ (< 4 Wochen) (Chaparro et al., 2013) Studien wurden für die Metaanalysen nicht berücksichtigt. Eine < 4 –wöchige Therapie ist eher der Akutschmerztherapie zuzuordnen.

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

In der Praxis der Opioidtherapie (siehe Kapitel III) wird bei einer Therapiedauer ≥ 3 Monaten, eine Langzeitanwendung bzw. – therapie angenommen.

3. Ziel der Aktualisierung der Leitlinie

Geprüft 2019: Konsensbasierte Feststellung: Ziel der Aktualisierung der Leitlinie ist die Förderung eines verantwortungsvollen Umganges von Ärzten, anderen an der Behandlung beteiligten Personen des Gesundheitswesens und Patienten mit opioidhaltigen Analgetika in der Langzeitanwendung des chronischen Nicht-Tumorschmerzes durch

- **Benennen von möglichen Indikationen und Kontraindikationen einer Therapie mit opioidhaltigen Analgetika**

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

- **Praxisbezogene Hinweise für die Durchführung und Beendigung einer opioidhaltigen Analgetikatherapie**

Starker Konsens

4. Themen der Leitlinie

Geprüft 2019: Konsensbasierte Feststellung: Die Leitlinie nimmt zu Indikationen und Kontraindikationen sowie zur Durchführung einer ≥ 4 wöchigen Therapie mit opioidhaltigen Analgetika Stellung. Bezüglich des Stellenwertes von opioidhaltigen Analgetika im Vergleich zu anderen medikamentösen sowie nicht-medikamentösen Therapieoptionen bei chronischen Schmerzsyndromen verweist die Leitlinie auf deutsche S3-Leitlinien zu den jeweiligen Krankheitsbildern und - falls solche nicht vorliegen - auf internationale Leitlinien, welche dem deutschen S3-Niveau entsprechen.

Starker Konsens

5. Neu 2019: Entwicklung der Langzeitverordnungen von opioidhaltigen Analgetika für Patienten mit nicht-tumorbedingten Schmerzen in Deutschland

Evidenzbasierte Feststellungen:

a) Im Zeitraum von 2006 bis 2016 gab es einen Anstieg der Einzelverordnungen von Opioiden von 4,2% auf 4,9 % in der deutschen Gesamtbevölkerung. Seit 2016 haben die Gesamtverordnungen von opioidhaltigen Analgetika in der deutschen Gesamtbevölkerung nicht zugenommen. EL3b. Starker Konsens (100 %; 100%).

b) Die Langzeitverordnungen (mindestens drei zusammenhängende Quartale) von opioidhaltigen Analgetika für Patienten mit nicht-tumorbedingten Schmerzen in Deutschland haben seit 2012 nicht zugenommen. EL2b. (100 %; 100%).

Kommentar:

- a) Nach den Daten des „Norddeutsches Apothekenrechenzentrum“ (Erfassung der Verschreibungsdaten von 11 Millionen Krankenversicherten erfasst über 80% der Apotheken in Norddeutschland) stieg der Anteil der

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

Langzeitverordnungen von Opioiden von 2006 bis 2009 von 19.2% auf 21.2% (Buth et al., 2017). Von 2009 bis 2015 kam es zu einem geringen kontinuierlichen Rückgang der verschriebenen Opioidtagesdosen (107 auf 102 DDD) (Buth 2019). Laut Arzneiverordnungsreport kam es von 2009 bis 2016 zu einem Anstieg der Gesamtverordnungen von Opioiden von 9%. Die Gesamtverordnungen haben in den Jahren 2016-2018 nicht mehr zugenommen (Böger et al., 2019).

Die genannten Studien differenzierten nicht zwischen Verschreibungen für tumor- und nichttumorbedingte Schmerzen. Aussagen zur individuellen Dosierung und Länge eine Behandlung können nicht abgeleitet werden.

b) 1,3% der Versicherten der BEK mit nichttumorbedingten Schmerzen erhielten im Jahr 2012 eine LTOT (Marschall et al, 2018). 0,8% der Versicherten mit nichttumorbedingten Schmerzen von 69 deutschen gesetzlichen Krankenkassen (standardisiert bzgl. Alter und Geschlecht auf die allgemeine deutsche Bevölkerung) erhielten im Jahr 2014 eine LTOT (Häuser et al., 2018a).

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

6. Neu 2019: Gibt es eine Opioidepidemie in Deutschland ?

Evidenzbasierte Feststellung: Es gibt keine Hinweise auf eine Opioidepidemie in Deutschland. EL4 (100 %; 100%).

Kommentar: Der Begriff „Opioidepidemie“ oder „Opioidkrise“ wurde für den parallelen Anstieg von Opioidverordnungen mit missbräuchlicher / abhängigem Gebrauch der verordneten Opioiden, Notfallaufnahmen in Krankenhäusern wegen Überdosierung und / oder Todesfällen in den vergangenen 20 Jahren zunächst in den USA geprägt (Manchikanti et al., 2012). In den USA standen im Jahr 2014 Todesfälle bei 28 647 Personen und im Jahr 2017 bei 72 000 Menschen in Zusammenhang mit Opioiden. Die Todesrate lag 2016 bei 20 Drogentoten auf 100 000 Einwohner. Schätzungen gehen davon aus, dass 2/3 der Drogentoten in den USA auf Opioiden zurückzuführen sind (Centers for Disease Control and Prevention, 2015 und 2018).

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

Die Organisation für wirtschaftliche Entwicklung und Zusammenarbeit (OECD) hat im Mai 2019 auf einen Anstieg opioidassoziierter Todesfälle in europäischen Ländern hingewiesen (OECD, 2019). Die Bundesregierung hat auf eine Anfrage der FDP Fraktion am 15.4.2019 geantwortet, dass es in Deutschland keine Opioidkrise gibt wie in den USA. Die Verordnung und Abgabe stark wirksamer opioidhaltiger Arzneimittel sei in Deutschland im Vergleich zu den USA durch deutlich restriktivere Regelungen im Betäubungsmittelrecht bestimmt (Deutscher Bundestag, 2019). Die im Folgenden aufgeführten Daten unterstützen die Antwort der Bundesregierung. In den USA wurden im Jahr 2016 bei 46% der Drogentoten synthetische Opioide (überwiegend illegales Heroin), bei ca. 40% verschriebene Opioide, bei 37% Heroin und bei 8% Methadon nachgewiesen. In den USA lag im Jahr 2015 die Rate von drogenbedingten notfallmäßigen Krankenhausaufnahmen bei 174 Aufnahmen auf 100 000 Einwohner, davon 25% wegen synthetischer Opioide, 15% wegen Heroin, 0,5% wegen Methadon und 10% wegen anderer Opioide (Centers for Disease Control and Prevention, 2018; Scholl et al., 2018). Wie viele der Todesopfer bzw. Notfälle Opioide aus sinnvoller medizinischer Indikation erhielten, kann nicht eindeutig festgestellt werden, einzelne Studien zeigen aber, dass bis zu 70 % der Betroffenen zumindest einzelne Verordnungen erhielten (Abbasi et al., 2019). Der Begriff „prescribed opioid crisis“ ist aber dennoch irreführend, denn diese Krise entstand nicht nur, weil nach medizinischen Regeln behandelte Schmerzpatienten süchtig wurden, vielmehr erkannten vermutlich bereits Süchtige und dafür Anfällige (die es auch unter Schmerzpatienten gibt) diese „legale“ Beschaffungsmethode für sich. Vor allem Oxycodon wurde von einigen „Pain Doctors“ großzügig und an offensichtliche Risikogruppen verschrieben (Maier, 2018). In dem US National Survey on Drug Use and Health berichteten 37.8% der Befragten erwachsenen Personen im Jahr 2015, mindestens einmal in den letzten 12 Monaten verschreibungspflichtige Opioide eingenommen zu haben. 4.7% der Befragten erfüllten die DSM 5 Kriterien eines Missbrauchs und 0.8% einer Opioid Use Disorder. Opioid-Missbrauch und Opioid Use Disorder wurde häufiger bei Personen nachgewiesen, die nicht krankensichert und die arbeitslos waren sowie ein niedriges Einkommen und psychische Probleme hatten. 60% berichteten, Opioide ohne Verschreibung einzunehmen (Han et al., 2017). Bis zu 90% der

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

Heroinabhängigen in den USA konsumieren auch illegal erworbene verschreibungspflichtige Opioide (Centers for Disease Control and Prevention, 2015). Nach dem Arzneiverordnungsreport 2019 ist die Menge an Defined Daily Dosages (DDD) von Opioidanalgetika von 2009 bis 2016 langsam von 379 Millionen DDD auf 421 Millionen DDD gestiegen und blieb 2017 mit 423 Mio. DDD und 2018 mit 422 Mio. DDD konstant. (Böger et al., 2019). Das Verhältnis von schwachen und starken Opioiden ist mit etwa 60%/40% konstant. (Böger 2019). Seit 20 Jahren ist die Anzahl Opiatabhängiger mit Kontakt zum Drogenhilfesystem konstant (Kraus et al., 2019). In Deutschland wurden im Jahr 2017 1272 Drogentote gezählt, entsprechend 2 Drogentoten auf 100 000 Einwohner. Die meisten Todesfälle waren auf Mischintoxikationen zurückzuführen. Am häufigsten waren Todesfälle mit Heroin/Morphin in Verbindung mit anderen Drogen (11%) und Opiat- und Substitutionsmittel in Verbindung mit anderen Drogen (9%) (Heroin/Morphin 707). 2018: 1276 Drogentote, davon Heroin /Morphin 629. Wie viele der Todesopfer Opioide aus medizinischer Indikation erhielten, kann nicht eindeutig festgestellt werden (Drogenbeauftragte der Bundesregierung, 2018). Daten zu notfallmäßigen Aufnahmen wegen Überdosierungen von Opioiden liegen aus Deutschland nicht vor. Bei einer Auswertung der Meldungen an die Nebenwirkungsdatenbank des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) im Zeitraum 1978-2016 standen Opioide zusammengefasst mit Paracetamol, ASS und Metamizol mit 4,0% der Meldungen auf Platz 7 der am häufigsten als verdächtig gemeldeten Arzneimittelgruppen. Antipsychotika standen auf Rang 3, Antidepressiva auf Rang 4 und NSAR auf Platz 5 (Dubrall et al., 2018). Bei der Analyse von 10 174 konsekutiven Patienten aus vier deutschen Notaufnahmen erfolgten 6,5% der Notfallaufnahmen wegen Nebenwirkungen von Medikamenten. 9% der Notfallaufnahmen wegen Nebenwirkungen wurden auf die Einnahme von Opioiden zurückgeführt (12% auf peripher wirkende Analgetika, 11% auf Antidepressiva) (Schurig et al., 2018). Die Autoren des deutschen epidemiologischen Suchtsurvey folgern aus neun Erhebungen aus den Jahren 1995 bis 2018, dass in Deutschland keine Opioidepidemie vergleichbar den USA vorliegt (Seitz et al., 2019). Diese Schlussfolgerung ist in Übereinstimmung mit der einer systematischen

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

Übersichtsarbeit, welche 12 Studien aus Deutschland zu Opioidverschreibungen (Rosner et al., 2019).

7. Neu 2019. Prävalenz der missbräuchlichen / abhängigen Verwendung von aus medizinischer Indikation verschriebenen Opioiden

Evidenzbasierte Feststellung: Die Prävalenzrate für einen möglichen Missbrauch / schädlicher Gebrauch / Abhängigkeitssyndrom von aus medizinischer Indikation verschriebenen Opioiden liegt in Deutschland bei etwa 1 %, basierend auf selbstberichteten Daten (repräsentativer Sucht-Survey) und Krankenkassendaten von stationären Aufenthalten. EL 3b. Konsens (75%/78%)

Kommentar:

Es existieren nur wenige Studien zur Prävalenz- und Inzidenzschätzung aus Deutschland. Bei den Studien methodische und inhaltliche Limitationen zu berücksichtigen.

Der epidemiologische Suchtsurvey 2015 umfasste n = 9 204 Personen im Alter von 18 bis 64 Jahren aus der deutschen Bevölkerung (Antwortrate 52%), die repräsentativ für die deutsche Bevölkerung waren. Die Befragung erfolgte direkt, telefonisch oder online. Für den Bereich der Schmerzmittel wurde das Vorliegen von Störungen nach DSM-5 in den letzten 12 Monaten mithilfe des Münchener Composite International Diagnostic Interview (M-CIDI) getrennt für opioidhaltige und nicht-opioidhaltige Schmerzmittel erfasst. Der epidemiologische Suchtsurvey (ESA) aus dem Jahr 2015 schätzte die Prävalenz einer Gebrauchsstörung durch Opioidanalgetika nach DSM V auf 1% (Piontek et al., 2015; Kraus, zur Publikation eingereicht 2019). Bei Telefoninterviews besteht das Risiko eines Verschweigens oder einer Dissimulation der missbräuchlichen Verwendung von aus medizinischer Indikation verschriebenen Opioiden (Bone et al., 2016).

In einer retrospektiven Querschnittsstudie im Jahr 2012 mit 800.000 Versicherten der Barmer Ersatzkasse lag die 1-Jahresprävalenz von Krankenhausaufenthalten mit Diagnosen von psychischen und Verhaltensstörungen wegen Alkohol, Opioiden, Tranquilizern und multiplem Substanzgebrauch und Vergiftungen durch Betäubungsmittel bei 0,8 % der Versicherten mit Langzeitopioidthherapie wegen

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

chronischer nicht-tumorbedingter Schmerzen (LTOT) Diese Diagnosen waren mit der Verschreibung von Tranquilizern (Odds Ratio (OR) 3,44; 95 % Konfidenzintervall (KI) 1,8-6,56) und mit Diagnosen depressiver Störungen (OR 2,26; 95 % KI 1,37-6,58) und mit Diagnosen von somatoformer Schmerzstörung (OR 1,92; 95 % KI 1,18-23,16) assoziiert. Es fand sich eine geringe negative Assoziation mit dem Alter (OR 0,96; 95 % KI 0,95-0,98] (Marschall et al., 2016)

In einer retrospektiven Querschnittsstudie im Jahr 2014 mit 4.028.618 Versicherten von 69 deutschen gesetzlichen Krankenversicherungen lag die 1-Jahresprävalenz der oben beschriebenen Krankenhausaufenthalte bei 1,75% der Versicherten mit LTOT. Diese Diagnosen waren mit der Verschreibung von Tranquilizern (OR 3,63; 95% KI 3,03-4,36), mit Diagnosen depressiver Störungen (OR 2,52; 95 % KI 2,12-3,00), mit Diagnosen von somatoformer Schmerzstörung (OR 1,89; 95 % KI 1,56-2,28) und Hochdosis- LTOT (OR 1,81; 95 % KI 1,44-2,27) assoziiert.. Es fand sich eine negative Assoziation mit Alter 41–60 Jahre (OR 0,62; 95 % KI 0,44-0,88), 61–80 Jahre (OR 0,30; 95 % KI 0,21-0,42), >80 Jahre (OR 0,16; 95 % KI 0,11-0,23) und weiblichem Geschlecht (OR 0,47; 95 % KI 0,40-0,55) (Häuser et al., 2018b). Die Reihenfolge der Prävalenz von verordneten Opioiden, die mit Krankenhausaufenthalten aufgrund von Diagnosen von Missbrauch/Abhängigkeit zusammenhingen (Tilidin/Naloxon, Tramadol, Fentanyl, Oxycodon), entspricht genau der Reihenfolge der am häufigsten verordneten Opiode in Deutschland (Häuser et al., 2018 b). Pharmakokinetisch ist ein höheres Risiko missbräuchlicher Verwendung von Oxycodon im Vergleich zu Morphin möglich, da 40% des retardierten Oxycodons schnell freigesetzt werden (Purdue Pharma, 2005). In der oben genannten Studie ließ sich ein erhöhtes Missbrauchspotential von Oxycodon nicht nachweisen (Häuser et al., 2018 b). In einem deutschsprachigen Internetforum zum Thema Drogen in den Jahren 2010 und 2013 war Tramadol das am häufigsten genannte Opioid für Missbrauch zu nichtmedizinischen Zwecken, gefolgt von Codein, Tilidin/ Naloxon, Morphin und Oxycodon (Krüger et al., 2014).

Die Prävalenzraten beider Studien unterliegen Einschränkungen. Zunächst greifen die Datenbanken der gesetzlichen Krankenkassen auf Abrechnungsdaten zu, die für die Abrechnung und nicht für Forschungszwecke erhoben wurden. Alle Analysen mit Routinedaten unterliegen möglichen Kodierfehlern beziehungsweise Up- und

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

Undercoding. Ein Upcoding liegt vor, wenn die Diagnose F 13.2 (Abhängigkeitssyndrom von Opioiden) in schmerzmedizinischen und psychiatrischen Einrichtungen bei Patienten nur auf Grund des Vorliegens einer körperlichen Abhängigkeit und /oder Toleranz gestellt wird (siehe Kapitel Missbrauch / schädlicher Gebrauch / Abhängigkeitssyndrom). Es wurden keine Interviews zu Verhaltensmustern von Missbrauch von verordneten Opioiden beziehungsweise dadurch bedingten Störungen geführt, was zu einer hohen Spezifität, aber geringen Sensitivität führen kann. Es sind Unterschätzungen der Prävalenzen möglich, wenn nur stationäre Daten Berücksichtigung gefunden haben und Untersuchungen zum illegalen Drogenkonsum nicht möglich waren (Häuser et al., 2018b).

8. Fehlversorgung mit opioidhaltigen Analgetika in Deutschland

Geprüft 2019: Evidenzbasierte Feststellung: Es liegen Hinweise für eine Fehlversorgung mit opioidhaltigen Analgetika bei einzelnen Krankheitsbildern in Deutschland vor. EL 4. Starker Konsens

Kommentar ergänzt 2019: Studien, die eine Unterversorgung von CNTS in Deutschland belegen, sind den Autoren nicht bekannt. Es gibt weiterhin Hinweise für eine nicht-leitlinienkonforme Behandlungen mit starken Opioiden bei Patienten mit funktionellen Störungen / somatoformen Störungen in Deutschland (Marschall et al. 2016). 15,3 % der Versicherten mit einer LTOT wegen nichttumorbedingten Schmerzen und einer Dosis von Morphinäquivalent von > 120 mg/d von 69 deutschen gesetzlichen Krankenkassen (standardisiert bzgl. Alter und Geschlecht auf die allgemeine deutsche Bevölkerung) erhielten im Jahr 2014 die Diagnose einer somatoformen Schmerzstörung (F45.4x) (Häuser et al., 2018 b). Die S3-Leitlinie zu funktionellen Körperbeschwerden rät von einer Verordnung von Opioiden ab (Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie e.V. (Roenneberg et al., 2019).

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

II. Mögliche Indikationen und Kontraindikationen einer Behandlung mit opioidhaltigen Analgetika

Vorbemerkungen:

- a) Die im Folgenden gebrauchte Formulierung „Therapieoption“ bedeutet, dass opioidhaltige Analgetika **eine** von verschiedenen medikamentösen Therapieoptionen sind.
- b) Die Empfehlungen zur Dauer der Therapie (4-12 Wochen, 12-26 Wochen, > 26 Wochen) bezieht sich laut den Einschlusskriterien der analysierten Studien auf Patienten mit chronischen (> 3 Monate) bestehenden Schmerzen, die unter vorhergehenden medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapien keine ausreichende Schmerzreduktion berichtet haben.
- c) Die Stärke der Empfehlung für oder gegen opioidhaltige Analgetika impliziert keine Wertung gegenüber nicht-medikamentösen und anderen medikamentösen Therapien.
- d) Die evidenz- und konsensbasierte Empfehlungen für einzelne Erkrankungen gelten für eine orale oder transdermale Therapie mit opioidhaltigen Analgetika.
- e) Die Leitliniengruppe hat bei den verbalen Abstufungen des Empfehlungsgrades (soll, sollte, kann) eine weitere Differenzierung im Falle unzureichender Evidenz vorgenommen: Die Formulierung „kann empfohlen werden“ wird gewählt, wenn es eine positive Evidenz für eine kurzfristige, nicht jedoch für eine längerfristige Therapie gibt, jedoch auf der Basis eines klinischen Konsens ein langfristiger individueller Therapieversuch bei Respondern möglich ist. Die Formulierung „kann erwogen werden“ wird gewählt, wenn es keine oder unzureichende Evidenz für einen kurzfristigen Therapieversuch, jedoch auf der Basis eines klinischen Konsens ein kurzfristiger, - und im Falle einer Therapiereponse ein langfristiger Therapieversuch möglich ist. Der Begriff eines „individuellen Heilversuchs“ wird nicht verwendet, weil ein individueller Heilversuch als eine Behandlung außerhalb des Zulassungsbereichs definiert ist (Hopf et al., 2008). Eine kurz- und langfristige Therapie mit Opioiden ist jedoch innerhalb des Zulassungsbereiches der Opiode.

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

1. Modifiziert 2019: Chronischer Rückenschmerz (ICD-10 M42.16-M41.19, M42.90, M42.96-99, M43.0, M43.1, M47.26, M47.27, M47.29, M47.86, M47.87, 47.88, M47.99, M48.06, M48.2, M54.16, M54.5, M55.3, M.99.33; M99.43, M99.53)

1.1 Konsensbasierte Empfehlung: Die kurz-, mittel-, und langfristige Anwendung opioidhaltiger Analgetika soll auf Patienten mit einem nach ärztlich/psychologisch/physiotherapeutischer Einschätzung relevanten somatischen Anteil in der Schmerzentstehung und Aufrechterhaltung und unzureichendem Ansprechen auf nicht-medikamentöse Therapien beschränkt werden. Starke Empfehlung (100%;100%)

Kommentar: Die konsensbasierte Empfehlung erfolgte, um die in Anbetracht der Häufigkeit chronischer Rückenschmerzen potentielle Zahl möglicher Patienten auf solche zu reduzieren, bei denen nach Ansicht der Leitliniengruppe Opiode eine Therapieoption darstellen wie bei Patienten mit chronisch entzündlichen Rückenerkrankungen oder inoperablen Spinalkanalstenosen. Die Leitliniengruppe ist der Ansicht, dass Patienten mit funktionellen Rückenschmerzen oder psychischen Störungen mit dem Leitsymptom chronischer Rückenschmerz nicht mit Opioiden behandelt werden sollen.

1.2 Evidenzbasierte Empfehlung: 4-12 Wochen: Opioidhaltige Analgetika sollten Patienten mit chronischem Rückenschmerz als eine Therapieoption empfohlen werden. EL1 a, Empfehlung. Starker Konsens (100%;100%).**

1.3 Evidenzbasierte Empfehlung: 13-26 Wochen: Opioidhaltige Analgetika sollten Patienten mit chronischem Rückenschmerz als eine Therapieoption empfohlen werden. EL1 a, Empfehlung. Starker Konsens (100%;100%).**

Evidenzbasierte Empfehlung: >26 Wochen: Opioidhaltige Analgetika können Patienten mit chronischem Rückenschmerz als eine Therapieoption empfohlen werden. EL2b, offene Empfehlung. Starker Konsens (100%;100%).

****Grund der Abwertung des Empfehlungsgrades um eine Stufe: Höhere Risiken im Vergleich zu nicht-medikamentösen Therapien**

1.4 Evidenzbasierte Empfehlung: >26 Wochen: Eine Langzeitanwendung von opioidhaltigen Analgetika kann bei chronischen Rückenschmerzen bei Therapierespondern empfohlen werden. EL2b, offene Empfehlung. Starker Konsens (100%;100%).

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

Kommentar: Es wurde eine Literatursuche nach neuen RCTs in CENTRAL, PubMed and PsycINFO von Oktober 2013 bis Juni 2019 durchgeführt. Es wurden 9 neue RCTs mit 2980 Patienten gefunden. Für die Metaanalyse wurden 8 RCTs mit 9 Studienarmen und 3436 Teilnehmern mit einem Parallel- und Crossover design und 12 Studien mit einem EERW Design und 4112 Patienten in die qualitative und quantitative Analyse eingeschlossen (Petzke et al., 2019, eingereicht). Weiterhin wurden vier neue „open label extension trials“ analysiert (Bialas et al., 2019). Die eingesetzten Opiode waren Buprenorphin, Hydromorphon, Morphin, Oxycodon, Tapentadol und Tramadol. An Hand der Ein- und Ausschlusskriterien ließ sich keine Zuordnung zu spezifischen und nicht-spezifischen Rückenschmerzen in den meisten Studien durchführen. Da Studien mit einem EERW Design die Verträglichkeit von Medikamenten überschätzen (es werden nur Patienten in die doppelblinde Phase eingeschlossen, welche das Medikament tolerieren und eine Schmerzreduktion angeben) (Furlan), stützen sich die Empfehlungen auf die Studien mit einem Parallel- und Cross over Design. In kurz- und mittelfristigen Studien fand sich eine klinisch nicht relevante Überlegenheit gegenüber Placebo in Schmerzreduktion 50% und mehr und keine Unterschiede zu Placebo in der Häufigkeit schwerer Nebenwirkungen. In kurzfristigen Studien fanden sich eine klinisch relevante Reduktion des Beeinträchtigungserlebens und kein Unterschied zu Placebo in der globalen Verbesserung. Die höhere Abbruchrate wegen Nebenwirkungen war in kurzfristigen Studien nicht und in mittelfristigen Studien klinisch relevant. Langfristige Studien konnten in Form von 4 open label extension trials mit 486 Patienten und einer 1-jährigen offenen Studie mit Direktvergleich orales Morphin versus transdermales Fentanyl (Allan et al., 2005), analysiert werden. In den open label extension studies fand sich keine Änderung der durchschnittlichen Schmerzintensität. In einer offenen kontrollierten Studie erhielten 675 Patienten mit chronischem Rückenschmerz (nozizeptiv, neuropathisch, gemischt nozizeptiv / neuropathisch) über 13 Monate transdermales Fentanyl oder orales Morphin. 37% (40%) der Patienten in der Fentanylgruppe und 37% (50%) der Patienten in der Morphingruppe gaben am Therapieende eine 50% Reduktion der Schmerzen in Ruhe (Bewegung) an. Die körperliche Funktionsfähigkeit (SF 36 physical functioning)

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

verbesserte sich im Durchschnitt signifikant ($p < 0.0001$) (von 29 auf 37 [Skala 0 (schlechtester Wert)-100 (besten Wert)] in beiden Gruppen). Die Abbruchrate lag bei 37% bei Fentanyl und 31% bei Morphin. Todesfälle oder süchtiges Verhalten wurden nicht beobachtet (Allan et al., 2005).

Evidenztabelle 1 (nach Petzke et al., 2019)

Studiendauer (für RCT Dauer doppelblinde Phase)	4-12 Wochen	13-26 Wochen	27-52 Wochen	>52 Wochen
Anzahl Studien mit einem Parallel- und Crossover design und Patienten	5/1500	4/1936	4/486	1/680*
Evidenzlevel	Ia	Ia	2a (SR von open label Studien)	1b (randomisiert open label, kein Placebo)
Schmerzreduktion 50% und mehr	RD 0.07 (0.01, 0.13) ($I^2=0\%$, $p=0.01$) NNTB 16 (7,100)	RD 0.09 (0.03, 0.14) ($I^2=0\%$, $p=0.002$) NNTB 11 (7,33)	Keine signifikante Änderung Schmerzintensität in open label SMD 0.34 (-0.17, 0.86)	Statistisch signifikante prä-post Schmerzreduktion am Therapieende in Fentanyl und Morphingruppe für Schmerz in Ruhe und

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

				während der Nacht, nicht für Schmerz bei Bewegung und über Tag
Starke oder sehr starke globale Besserung	RD 0.12 [-0.03, 0.27] ($I^2=84$, $p=.11$)	RD 0.19 (0.12,0.26) ($I^2=0$, $p<0.0001$) NNTB 5(4,6)	Keine Daten	Keine Daten
Beeinträchtigungserleben	SMD -0.21 (-0.33;-0.09) $I^2=0\%$; $p<0.0009$	SMD -0.23 (-0.34,-0.11); $I^2=0$; $p<0.0001$	Keine ausreichenden Daten	Statistisch signifikante prä-post Verbesserung in beiden Gruppen
Abbruchraten wegen Nebenwirkungen	RD 0.04 (95% CI -0.01; 0.10) ($I^2=62\%$; $p=0.13$) NNTH 25 (10,100)	RD 0.21 (95% CI 0.14 to 0.27) ($I^2=78\%$; $p<0.001$) NNTH 5 (4,7)	3.8%	37% in Fentanyl- und 31% in Morphingruppe
Häufigkeit schwerer Nebenwirkungen	Keine signifikanten Unterschiede	Keine signifikanten Unterschiede	4.8%	Keine berichtet

Laut der nationalen Versorgungsleitlinie – nicht spezifischer Kreuzschmerz-

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

können Opioide zur Behandlung chronischer nicht-spezifischer Kreuzschmerzen auch als langfristige Therapieoption angewendet werden, wenn unter einer zeitlich befristeten Therapie (vier bis zwölf Wochen) eine klinisch relevante Reduktion der Schmerzen und/oder des körperlichen Beeinträchtigungserlebens bei fehlenden oder geringen Nebenwirkungen eingetreten ist. Opioide sollen zur Langzeitbehandlung chronischer nicht-spezifischer Kreuzschmerzen nur im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes angewendet werden (Chenot et al., 2017).

Die S2k-Leitlinie zum spezifischen Kreuzschmerz macht keine Aussage über Opioide (Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie, 2018). Die derzeit in Überarbeitung stehende S3-Leitlinie Epidurale Rückenmarkstimulation zur Therapie chronischer Schmerzen sprach eine Empfehlung (B) für eine epidurale Rückenmarksstimulation beim failed back surgery Syndrom mit prädominantem radikulären Schmerz bei Erfolglosigkeit konservativer Verfahren und Ausschluss psychologischer Kontraindikationen aus (Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie, 2014).

Eine Übersicht über internationale Leitlinien zum chronischen Rückenschmerz in der Primärversorgung stellte fest, dass sich die meisten Leitlinien auf sogenannte nicht-spezifische Rückenschmerzen beziehen. Die Mehrzahl der Leitlinien empfiehlt als Erstlinientherapie nicht-medikamentöse Therapieverfahren und Opioide bei ausgewählten Patienten im Falle des Versagens nicht-medikamentöser Therapien (Oliveira et al., 2018).

2. Modifiziert 2019: Chronischer Arthroseschmerz (ICD-10 M15-19)

2.1 Konsensbasierte Empfehlung: Die Anwendung opioidhaltiger Analgetika bei Patienten mit Arthroseschmerzen soll auf folgende klinische Konstellationen beschränkt werden: Gelenkersatz nicht möglich oder von Patienten nicht gewünscht; Versagen nicht-medikamentöser Therapien; Wirkungslosigkeit bzw. Kontraindikationen anderer Analgetika. Starke Empfehlung. Starker Konsens (100%;100%).

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

2.2. Evidenzbasierte Empfehlung: 4-12 Wochen: Opioidhaltige Analgetika sollten Patienten mit Arthroseschmerzen als eine Therapieoption empfohlen werden. EL1 a, Empfehlung*. Konsens (78%; 75%)

2.3 Evidenzbasierte Empfehlung : 13-26 Wochen: Opioidhaltige Analgetika sollten Patienten mit Arthroseschmerzen als eine Therapieoption empfohlen werden. EL1 a, Empfehlung*. Konsens (83%;81%).

***Grund der Abwertung des Empfehlungsgrades um eine Stufe: Höhere Risiken im Vergleich zu nicht-medikamentösen Therapien**

2.4 Evidenzbasierte Empfehlung : >26 Wochen: Opioidhaltige Analgetika können Patienten mit Arthroseschmerzen als eine Therapieoption empfohlen werden. EL2b, offene Empfehlung. Starker Konsens (100%;100%)

Kommentar: Es wurde eine Literatursuche nach neuen RCTs in CENTRAL, PubMed und PsycINFO von Oktober 2013 bis Juni 2019 durchgeführt. Es wurden 8 neue RCTs mit 2728 Patienten in die Meta-analyse eingeschlossen. Zur Erstellung der Empfehlungen wurden die Ergebnisse von 20 RCTs mit 7398 Patienten und den Opioiden Buprenorphin, Fentanyl, Hydrocodon, Hydromorphon, Morphin, Oxyamorphon, Tapentadol und Tramadol in die qualitative und quantitative Analyse eingeschlossen. Die Indikationen waren Knie- und /oder Hüftschmerzen (Welsch et al., 2019, zur Publikation eingereicht). Weiterhin wurden vier neue open label extension studies analysiert (Bialas et al., 2019). In kurzfristigen Studien war die Überlegenheit gegenüber Placebo in der 50% und größeren Schmerzreduktion nicht klinisch relevant, jedoch die Reduktion des Beeinträchtigungserlebens. Die höhere Abbruchrate wegen Nebenwirkungen war klinisch relevant. In mittelfristigen Studien zeigte sich keine Überlegenheit gegenüber Placebo in der 50% und größeren Schmerzreduktion und des Beeinträchtigungserlebens, jedoch eine klinisch nicht relevante globale Besserung. Die höhere Abbruchrate wegen Nebenwirkungen war klinisch relevant. Die Daten bezüglich Wirksamkeit von vier open label extension studies waren nicht für eine quantitative Analyse geeignet.

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

Evidenztabelle 2 (modifiziert nach Welsch et al., 2020)

Studiendauer (für RCT Dauer doppelblinde Phase)	4-12 Wochen	13-26 Wochen	27- 78 Wochen
Anzahl RCTs und Patienten	12/4372	6/3577	4 open label extension /448
Evidenzlevel	1a	1a	2a (SR von open label Studien
Schmerzreduktion 50% und mehr	12/4219: RD 0.04 (0.01;0.07); I ² =46; p=0.006; NNTB 25 (16,100)	6/3476: RD -0.01 (-0.05;0.03) I ² =46;p=0.66	Keine ausreichenden Daten
Reduktion Beeinträchtigungserleben	11/3864; SMD= -0.23 (-0.30; -0.16); I ² =88%; p<0.0001	4/2121: SMD -0.23 (-0.30;0.03); I ² =69; p=0.11	Keine ausreichenden Daten
Starke oder sehr starke globale Besserung	Keine Daten	3/2209 RD 0.07 (0.00,0.14) (I ² =61%, p=0.04) NNTB 16 (7,100)	Keine ausreichenden Daten
Abbruchraten wegen Nebenwirkungen	12/4372: RD 0.17 (0.13;0.21); I ² =72; p<0.001 NNTH 6(5,7)	6/3577; RD 0.24 (0.17,0.31) I ² =88; p<0.0001 NNTH 4(3,6)	29.9%
Häufigkeit schwerer Nebenwirkungen	7/2585: RD - 0.00 (-0.01; 0.01) I ² =0; p=0.55	5/3160; RD 0.01 (0.00;0.02); I ² =0; p=0.003 NNTH 100 (50 bis unendlich)	5.1%

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

Eine systematische Übersicht mit RCTs von mindestens 8 Wochen Dauer schloss 27 Behandlungsarme mit NSAIDs und 14 Behandlungsarme mit Opioiden ein und fand keine Unterschiede in der Schmerzreduktion (Smith et al., 2016).

Eine Übersicht über Arthroseleitlinien (Literatursuche bis April 2013) fand 16 Leitlinien. Die meisten Leitlinien gaben starke Empfehlungen für nicht-medikamentöse Behandlungen (Trainingstherapie; Gewichtsabnahme bei Übergewicht) und bei geeigneten Patienten für einen Kniegelenkersatz. Die empfohlene medikamentöse Erstlinientherapie mit Paracetamol kann nicht durch aktuelle Metaanalysen gestützt werden (da Costa et al., 2017). Empfohlene Zweitlinientherapien waren topisches Capsaicin und NSAIDs sowie orale NSAIDs. Für refraktäre Schmerzen wurden Tramadol empfohlen. Andere Opioide oder Duloxetin können erwogen werden (Nelson et al., 2014). In der klinischen Praxis ist eine Therapie mit NSAR häufig auf Grund der Begleiterkrankungen des Patienten (z. B. kardiovaskuläre Erkrankungen, Niereninsuffizienz, Ulcusanamnese) kontraindiziert. Die S2k Leitlinie zur Gonarthrose stellt fest, dass der kurzfristige Einsatz von schwachen Opioiden bei nicht operablen Patienten oder bei Patienten, die für kurze Zeit bis zu einer Operation begleitet werden, sinnvoll sein kann (Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Unfallchirurgie, 2018).

3. Modifiziert 2019: Diabetische Polyneuropathie (ICD 10 G 63.2*)

3.1 Evidenzbasierte Empfehlung: 4-12 Wochen: Opioidhaltige Analgetika sollen Patienten mit diabetischer Polyneuropathie als eine Therapieoption empfohlen werden. EL1 a, starke Empfehlung. Starker Konsens (100%;100%).

3.2 Evidenzbasierte Empfehlung: 13-26 Wochen: Opioidhaltige Analgetika können Patienten mit diabetischer Polyneuropathie als eine Therapieoption empfohlen werden. EL2b, Offene Empfehlung. Starker Konsens (100%;100%).

3.3 Evidenzbasierte Empfehlung: >26 Wochen: Opioidhaltige Analgetika können Patienten mit diabetischer Polyneuropathie als eine Therapieoption empfohlen werden. EL2b, offene Empfehlung. Starker Konsens (100%;100%).

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

Kommentar: Für alle neuropathischen Schmerzen wurde eine Literatursuche nach neuen RCTs in CENTRAL, PubMed und PsycINFO von Oktober 2013 bis Juni 2019 durchgeführt. 4 neue RCTs mit 662 Patienten wurden in die Metaanalyse eingeschlossen (Sommer et al., 2019). Insgesamt wurden 16 RCTs mit 2292 Patienten analysiert. Weiterhin wurde eine neue open label extension study analysiert (Bialas et al., 2019).

Für die diabetische Polyneuropathie wurden 7 RCTs mit Oxycodon, Tapentadol und Tramadol in die quantitative und qualitative Analyse (Sommer et al., 2019).

Bezüglich der Reduktion der Schmerzintensität von 50% und mehr und des Beeinträchtigungserlebens sowie der starken oder sehr starken globalen Symptomverbesserung waren die Effekte klinisch relevant. Die erhöhten Abbruchraten wegen Nebenwirkungen waren klinisch nicht relevant. Die Häufigkeit schwerer Nebenwirkungen unterschied sich nicht von Placebo.

Evidenztabelle 3 (modifiziert nach Sommer et al., 2019 und Bialas et al., 2019)

Studiendauer (für RCT Dauer doppelblinde Phase)	4-12 Wochen	13-26 Wochen	>26 Wochen
Anzahl Studien und Patienten	7/1098	Keine RCT	1/117
Evidenzlevel	Ia		2b Open label extension;
Schmerzreduktion 50% und mehr	2 RCTs mit EERW-Design RD 0.11 [0.04, 0.18] NNTB 9 (6,25)		Keine signifikante Änderung der Schmerzintensität
Starke oder sehr starke globale Besserung	2 RCTs mit EERW-Design RD 0.24 [0.16,		Keine Daten

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

	0.31] NNTB 4 (3,6)		
Reduktion Beeinträchtigungserleben	1 RCT mit ERRW-Design SMD -0.36 [- 0.60, -0.12]		Keine Daten
Abbruchraten wegen Nebenwirkungen	2 RCTs mit EERW-Design RD 0.06 [0.02, 0.11] NNTH 16 (9,50)		11%
Häufigkeit schwerer Nebenwirkungen	2 RCTs mit EERW-Design RD 0.02 [-0.03, 0.06]		8.5%

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

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

kontrollierte Studien vorliegt, werden Methadon, Morphin, Oxycodon und Tramadol genannt (Bundesärztekammer 2011).

4. Modifiziert 2019: Postzosterneuralgie (ICD 10 B02.2+)

4.1 Evidenzbasierte Empfehlung: 4-12 Wochen: Opioidhaltige Analgetika sollten Patienten mit Postzosterneuralgie als eine Therapieoption angeboten werden. EL1a, Empfehlung. * Starker Konsens (100%;100%).

*Erläuterung der Gründe der Abwertung des Empfehlungsgrades um 1 Stufe: Anzahl Patienten <400 in Metaanalyse.

4.2 Konsensbasierte Empfehlung: 13-26 Wochen: Opioidhaltige Analgetika können Patienten mit Postzosterneuralgie mit Therapieresponse als eine Therapieoption empfohlen werden. Offene Empfehlung. Starker Konsens (100%;100%).

4.3 Konsensbasierte Empfehlung: >26 Wochen: Opioidhaltige Analgetika können Patienten mit Postzosterneuralgie mit Therapieresponse als eine Therapieoption empfohlen werden. Offene Empfehlung. Starker Konsens (100%;100%).

Kommentar: Es liegen 3 RCTs mit Parallel- bzw. Cross over Design (Morphin Oxycodon, Tramadol) und 323 Patienten mit einem Median der Studiendauer von 6 (4-8) Wochen vor. Opioidhaltige Analgetika waren Placebo in der Reduktion von Schmerzen klinisch relevant überlegen und Placebo in der Verträglichkeit unterlegen. Die erhöhten Abbruchraten wegen Nebenwirkungen waren klinisch nicht relevant. Es liegt keine deutsche S3-Leitlinie zur Postzosterneuralgie (PZN) vor. In einer Übersichtsarbeit zu Leitlinien der PZN wurden als Erstlinienmedikamente trizyklische Antidepressiva, Gabapentin und Pregabalin sowie Lidocain - 5% - Pflaster genannt. Opioide, Tramadol, Capsaicin - Crème und - Pflaster wurden als Zweitlinientherapieoptionen genannt (Harden et al., 2013).

Evidenztabelle 4 (modifiziert nach Sommer et al., 2019)

Studiendauer (für RCT Dauer doppelblinde Phase)	4-12 Wochen	13-26 Wochen	>26 Wochen

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

Anzahl RCTs und Patienten	3/323	Keine kontrollierte Studie	Keine kontrollierte Studie Keine open label extension Studie
Evidenzlevel	Ia		
Schmerzreduktion	SMD -0.49 (-0.75,-0.28)		
Starke oder sehr starke globale Besserung	Keine ausreichende Daten		
Reduktion Beeinträchtigungserleben	Keine ausreichende Daten		
Abbruchraten wegen Nebenwirkungen	RD 0.08 (0.04;0.13) NNT _H 12 (8,25).		
Häufigkeit schwerer Nebenwirkungen	RD 0.10 (-0.10, 0.12)		

5. Modifiziert 2019: Phantomschmerz (ICD 10 G54.6)

5.1 Evidenzbasierte Empfehlung: 4-12 Wochen: Opioidhaltige Analgetika sollten Patienten mit Phantomschmerz als eine Therapieoption angeboten werden. EL1b, Empfehlung*. Starker Konsens (100%;100%).

* Gründe der Abwertung des Empfehlungsgrades um 1 Stufe: Anzahl Patienten <400 in Metaanalyse

5.2 Konsensbasierte Empfehlung: 13-26 Wochen: Opioidhaltige Analgetika können Patienten mit Phantomschmerz mit Therapieresponse als eine Therapieoption empfohlen werden. Offene Empfehlung Starker Konsens (100%;100%).

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

5.3 Konsensbasierte Empfehlung: >26 Wochen: Opioidhaltige Analgetika können bei Patienten mit Phantomschmerz und Therapieresponse als eine Therapieoption empfohlen werden. Offene Empfehlung. Starker Konsens (100%;100%).

Kommentar: Es liegt eine RCT mit Morphin mit 60 Patienten über 8 Wochen vor. Morphin war Placebo nicht bezüglich der 50% und mehr, aber in der durchschnittlichen Schmerzreduktion klinisch relevant überlegen. Die übrigen Ergebnisvariablen wurden unvollständig berichtet (Sommer et al., 2019).

Evidenztabelle 5 (modifiziert nach Sommer et al., 2019)

Dauer doppelblinde Phase	4-12 Wochen	13-26 Wochen	> 26 Wochen
Anzahl Studien und Patienten	1/60	Keine kontrollierte Studie	Keine kontrollierte Studie Keine open label extension Studie
Evidenzlevel	Ib		
Schmerzreduktion 50% und mehr	RD 0.16 [-0.04, 0.35]		
Durchschnittliche Schmerzreduktion	SMD -0.95 [-1.01, -0.17]		
Starke oder sehr starke globale Besserung	Keine Daten		
Reduktion Beeinträchtigungserleben	Keine Daten		
Abbruchraten wegen Nebenwirkungen	Keine Daten		
Häufigkeit schwerer Nebenwirkungen	Keine Daten		

Es liegt keine deutsche S3 –Leitlinie zum Phantomschmerz vor.

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

6. Modifiziert 2019: Schmerz nach Rückenmarksverletzung

6.1 Evidenzbasierte Empfehlung: 4-12 Wochen: Opioidhaltige Analgetika sollten Patienten mit Schmerzen nach Rückenmarksverletzung nicht als eine primäre Therapieoption empfohlen werden. EL1b, Empfehlung. Starker Konsens (94%;94%)**

*Gründe der Abwertung des Empfehlungsgrades: Nur 1 RCT

** „Sollte nicht“ = „kann einigen Personen angeboten werden“

6.2 Konsensbasierte Empfehlung: 13-26 Wochen: Opioidhaltige Analgetika können Patienten mit Schmerzen nach Rückenmarksverletzung als individueller Heilversuch bei Therapieresponse als eine Therapieoption angeboten werden. Offene Empfehlung. Starker Konsens (100%;100%).

6.3 Konsensbasierte Empfehlung: >26 Wochen: Opioidhaltige Analgetika können Patienten mit Schmerzen nach Rückenmarksverletzung als individueller Heilversuch bei Therapieresponse als eine Therapieoption angeboten werden. Offene Empfehlung

Kommentar:

Es liegt eine RCT mit Tramadol bei 35 Patienten und einer Studiendauer von 6 Wochen vor. Tramadol war Placebo bezüglich Effektivität nicht überlegen. Die erhöhte Abbruchrate wegen Nebenwirkungen war klinisch relevant.

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

Evidenztabelle 6 (modifiziert nach Sommer et al., 2019)

Dauer doppelblinde Phase	4-12 Wochen	13-26 Wochen	> 26 Wochen
Anzahl Studien und Patienten	1/35	Keine kontrollierte Studie	Keine kontrollierte Studie Keine open label extension Studie
Evidenzlevel	Ib		
Schmerzreduktion 50% und mehr	RD 0.17 [-0.01, 0.36]		
Starke oder sehr starke globale Besserung	RD 0.17 [-0.01, 0.36]		
Reduktion Beeinträchtigungserleben	SMD -0.68 [-1.40, 0.03]		
Abbruchraten wegen Nebenwirkungen	RD 0.31 [0.02, 0.61] NNT _H 3(2,50)		
Häufigkeit schwerer Nebenwirkungen	Keine Daten		

Es liegt eine offene Beobachtungsstudie mit (n=54) mit Oxycodon vor, die bei einer Kombination mit Antikonvulsiva eine Abnahme der Schmerzintensität berichtete (Barrera-Chacon et al. 2011).

In der S2k-LL zu Schmerzen bei Querschnittslähmung wird für nozizeptive (z.B. myofasziale Schmerzen) nur eine sehr zurückhaltender Einsatz empfohlen, da kein

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

Wirksamkeitsnachweis gesehen wird, für neuropathischen Schmerz wurden Hinweise für eine Wirkung gesehen. Grundsätzlich bestand ein starker Konsens für eine offene Empfehlung für die Gabe von Opioiden (Oxycodon/Tramadol) in „Güterabwägung mit dem Nebenwirkungsprofil“ bei nozizeptivem Schmerz und neuropathischem Schmerz (Tramadol). Für Oxycodon wurde eine offene Empfehlung für die Kombination mit Antikonvulsiva formuliert, eine Monotherapie aber als „sollte nicht“ empfohlen werden eingestuft (Deutschsprachige Medizinische Gesellschaft für Paraplegie, 2018).

Trotz der negativen RCT erfolgte eine offene konsensbasierte Empfehlung für den längerfristigen Einsatz bei Therapierespondern, weil die bei der Leitlinienkonferenz anwesenden Neurologen und Orthopäden, die Patienten mit Rückenmarksverletzungen behandeln, auf die unzureichende Evidenz der Wirksamkeit medikamentöser Alternativen als auch auf eigene positive Erfahrungen mit Opioiden bei einzelnen Patienten hinwiesen.

7. Modifiziert 2019: Schmerzhaftes Radikulopathie (ICD 10 M54.1).

7.1 Evidenzbasierte Empfehlung: 4-12 Wochen: Opioidhaltige Analgetika können Patienten mit schmerzhafter Radikulopathie als individueller Heilversuch angeboten werden. EL1b, Offene Empfehlung*. Starker Konsens (100%;100%).

***Gründe der Abwertung um eine Stufe: Inkonsistente Studienergebnisse**

7.2 Konsensbasierte Empfehlung: 13-26 Wochen: Opioidhaltige Analgetika können Patienten mit schmerzhafter Radikulopathie als individueller Heilversuch bei Therapieresponse als eine Therapieoption angeboten werden. Offene Empfehlung. Starker Konsens (100%;100%).

7.3 Konsensbasierte Empfehlung: >26 Wochen: Opioidhaltige Analgetika können Patienten mit schmerzhafter Radikulopathie als individueller Heilversuch bei Therapieresponse als eine Therapieoption angeboten werden. Offene Empfehlung. Starker Konsens (100%;100%).

Kommentar: Es liegen zwei RCTs zu radikulären Schmerzen vor, 1 RCT im EERW Design mit Hydromorphon mit 94 Patienten über 12 Wochen und eine Cross over Studie mit Morphin über 5 Wochen mit 55 Patienten. Die Ergebnisse bezüglich der

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

Schmerzreduktion waren inkonsistent. Bezüglich der globalen Besserung, der Abbruchraten wegen Nebenwirkungen und der Häufigkeit schwerer Nebenwirkungen fand sich kein Unterschied zu Placebo (Sommer et al., 2019).

Evidenztabelle 7 (modifiziert nach Sommer et al., 2019)

Studiendauer (für RCT Dauer doppelblinde Phase)	4-12 Wochen	13-26 Wochen	> 26 Wochen
Anzahl RCTs und Patienten	2/149	Keine kontrollierte Studie	Keine kontrollierte Studie Keine open label extension Studie
Evidenzlevel	Ib (keine quantitative Analyse möglich, da 1 RCT mit parallel und eine RCT mit EERW Design)		
Schmerzreduktion 50% und mehr	Inkonsistent; Parallel Design: o EERW- Design:+		
Starke oder sehr starke globale Besserung	Keine Daten		
Reduktion Beeinträchtigungserleben	Beide Studien: Kein Unterschied Placebo		
Abbruchraten wegen Nebenwirkungen	Beide Studien: Kein Unterschied Placebo		

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

Häufigkeit schwerer Nebenwirkungen	Beide Studien: Kein Unterschied Placebo		
------------------------------------	---	--	--

Es liegen zwei S2k AWMF-LL zur Radikulopathie vor vor. Spezifische evidenzbasierte Empfehlungen wurden in den LL nicht formuliert. Für die zervikale Radikulopathie wird die Gabe von Opioiden in einem Stufenschema als Option erwähnt (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2018a), für die lumbale Radikulopathie wird eine kurzfristiger Einsatz in der Akutphase bei chronischer Radikulopathie als Option diskutiert (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2018b).

8. Modifiziert 2019: Polyneuropathie anderer Ätiologie als Diabetes *

8.1 Evidenzbasierte Empfehlung: 4-12 Wochen: Opioidhaltige Analgetika sollten Patienten mit Polyneuropathie anderer Ätiologie als Diabetes als eine Therapieoption empfohlen werden. EL1a, Empfehlung. Starker Konsens (100%;100%).**

* Nach Ansicht der Leitliniengruppe sollen Patienten mit alkoholischer Polyneuropathie und aktueller Substanzabhängigkeit nicht mit Opioiden behandelt werden.

**Gründe der Abwertung des Empfehlungsgrades um 1 Stufe: Anzahl Patienten <400 in Metaanalyse

Kommentar: Die S2K Leitlinie zu neuropathischen Schmerzen stellt fest, dass Opioide wirksam sind, wobei aber die Nebenwirkungen und das Abhängigkeitspotenzial beachtet werden sollten. Hochpotente Opioide sowie das niederpotente Opioid Tramadol, das zusätzlich noch über eine noradrenerge und serotonerge Wiederaufnahme-Hemmung auf die endogene deszendierende Schmerzhemmung wirkt, können als Medikamente der dritten Wahl empfohlen werden (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2019).

8.2 Konsensbasierte Empfehlung: 13-26 Wochen: Opioidhaltige Analgetika können Patienten mit Polyneuropathie anderer Ätiologie als Diabetes als

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

individueller Heilversuch bei Therapieresponse als eine Therapieoption empfohlen werden. Offene Empfehlung. Starker Konsens (100%;100%).

8.3 Konsensbasierte Empfehlung: >26 Wochen: Opioidhaltige Analgetika können Patienten mit Polyneuropathie anderer Ätiologie als Diabetes als individueller Heilversuch bei Therapieresponse als eine Therapieoption empfohlen werden. Offene Empfehlung. Starker Konsens (100%;100%).

Kommentar:

Es wurden 2 RCTs mit einem Cross over Design mit Tramadol und 111 Patienten mit einer Dauer von 4 Wochen gefunden. Die Ursachen der Polyneuropathie waren neben Diabetes mellitus Medikamente, Autoimmunerkrankungen und idiopathische Formen. Eine getrennte Analyse nach der Ursache der Polyneuropathie erfolgte nicht. Die Überlegenheit gegenüber Placebo in der 50% und mehr Schmerzreduktion war klinisch relevant. Es fanden sich keine Unterschiede zu Placebo in den Abbruchraten wegen schwerer Nebenwirkungen und in der Häufigkeit schwerer Nebenwirkungen.

Evidenztabelle 8 (modifiziert nach Sommer et al., 2019)

Studiendauer (für RCT Dauer doppelblinde Phase)	4-12 Wochen	13-26 Wochen	> 26 Wochen
Anzahl RCTs und Patienten	2/111	Keine kontrollierte Studie	Keine kontrollierte Studie Keine open label extension Studie
Evidenzlevel	Ia		
Schmerzreduktion 50% und mehr	RD 0.26 [0.09, 0.42] NNTB 4 (2,11)		
Starke oder sehr starke	Keine Daten		

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

globale Besserung			
Reduktion Beeinträchtigungserleben	Keine Daten		
Abbruchraten wegen Nebenwirkungen	RD 0.05 [- 0.02, 0.13]		
Häufigkeit schwerer Nebenwirkungen	RD 0.02 [- 0.03, 0.07]		

9. Modifiziert 2019: Evidenzbasierte Empfehlung - Rheumatoide Arthritis mit anhaltenden Schmerzen (ICD 10 M06.-)

9.1 Evidenzbasierte Empfehlung: 4-12 Wochen: Opioidhaltige Analgetika können als ein individueller Therapieversuch angeboten werden. EL2b, Offene Empfehlung.* Starker Konsens (100%;100%).

*Grund der Abwertung: Nur eine RCT mit 20 Patienten ohne ITT-Analyse

9.2 Konsensbasierte Empfehlung: 13-26 Wochen: Opioidhaltige Analgetika können als individueller Therapieversuch bei Respondern als eine Therapieoption angeboten werden. Offene Empfehlung. Starker Konsens (100%;100%).

9.3 Konsensbasierte Empfehlung: >26 Wochen: Opioidhaltige Analgetika können als individueller Therapieversuch bei Respondern als eine Therapieoption angeboten werden. Offene Empfehlung. Starker Konsens (100%;100%).

Kommentar: Die aktualisierte Suche fand keine neue RCT mit Opioiden bei rheumatoider Arthritis. In einer RCT über 6 Wochen wurden 20 Patienten mit rheumatoider Arthritis über 6 Wochen mit Tilidin/Naloxon behandelt. Am Therapieende gaben 11 Patienten in der Verumgruppe eine geringere Schmerzintensität an als die 8 Patienten in der Placebogruppe (p=0.05) (keine Intention to treat analyse). In der Tilidingruppe beendeten 5 Patienten vorzeitig die Therapie (2 wegen unzureichender Wirkung, 3 wegen Nebenwirkungen). In der

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

Placebogruppe beendeten 2 Patienten vorzeitig die Therapie wegen unzureichender Wirkung. Da die Studie < 20 Patienten pro Studienarm hatte (Brunnmüller et al., 2004), wurde sie nicht in die Metaanalysen für die Aktualisierung von LONTS aufgenommen.

Die S3-Leitlinie zum Management der frühen rheumatoiden Arthritis empfiehlt die Anwendung von NSAR zur symptomatischen Schmerztherapie. Die Anwendung von opioidhaltigen Analgetika zur symptomatischen Therapie von Patienten mit RA sollte die Ausnahme darstellen, insbesondere bei Patienten im frühen Stadium der Erkrankung. Die Indikation sollte erst nach Ausschöpfung aller genannten Therapieoptionen gestellt werden. In Ausnahmefällen und bei bestehenden Kontraindikationen gegen NSAR kann ihre Gabe auch bei Patienten im frühen Stadium der Erkrankung gerechtfertigt sein (Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie 2014).

10. Restless legs Syndrom (ICD 10 G25)

Neu 2019: 10.1 Evidenzbasierte Empfehlung: 4-12 Wochen: Opioide* sollten bei Patienten mit Restless legs Syndrom, die auf eine Therapie mit Levo-DOPA bzw. Dopaminagonisten nicht ausreichend ansprechen, empfohlen werden. ** Evidenzgrad 1b, Empfehlung. Starker Konsens (100%;100%).

Neu 2019: 10.2 Evidenzbasierte Empfehlung: 13-26 Wochen: Opioide* können bei Patienten mit Restless legs Syndrom bei Therapieresponse als individueller Therapieversuch als eine Therapieoption empfohlen werden. Evidenzgrad 3b. Offene Empfehlung. Starker Konsens (100%;100%).

Neu 2019: 10.3 Konsensbasierte Empfehlung: >26 Wochen: Opioide* können als individueller Therapieversuch bei Patienten mit Restless legs Syndrom und Therapieresponse als eine Therapieoption empfohlen werden. Offene Empfehlung. Starker Konsens (100%;100%).

* Als einziges Opioid ist Oxycodon/Naloxon zur Second-line-Therapie des schweren bis sehr schweren idiopathischen RLS nach Versagen der dopaminergen Therapie zugelassen.

** Gründe für Abwertung um 1 Stufe: < 400 Patienten

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

Kommentar :Die Bewegungsunruhe der Extremitäten beim Restless legs Syndrom wird von einigen Patienten als schmerzhaft erlebt (Karroum et al., 2015). In einer 12-wöchigen placebokontrollierten RCT mit anschließender 40-wöchiger open-label extension Phase in 55 europäischen Studienzentren wurden 132 Patienten mit Oxycodon / Naloxon flexibler Dosis (Maximum 80 mg Naloxon; durchschnittliche Dosis in Studie 22 mg Oxycodon) und 144 Patienten mit Placebo behandelt. Ein Einschlusskriterium war das Versagen einer Therapie mit Levo-DOPA oder Dopaminagonisten. Ein sekundärer Endpunkt war die durchschnittliche Schmerzintensität am Therapieende. Diese lag bei Oxycodon/Naloxon bei 265 (2.61) und bei Placebo bei 4.63 (3.21) am Therapieende ($p < 0.001$). Die Abbruchrate wegen Nebenwirkungen in der randomisierten Phase war bei Oxycodon/Naloxon 15% und 7 % bei Placebo ($p = 0.02$). Es fand sich ein signifikanter Unterschied in der Rate von schwerwiegenden therapiebedingten Nebenwirkungen (3% vs. 0%) ($p < 0.02$) (Trenkwalder et al., 2013). In der open label extension Phase, in die 197 Patienten eingeschlossen wurden, wurden 3 schwere Nebenwirkungen unter Oxycodon/Naloxon beobachtet. Entzugssymptome entwickelten sich bei einem Patienten nach Ende der Doppelblindphase und bei 2 Patienten nach Ende der Open Label extension Phase (Trenkwalder et al. 2015).

In Deutschland ist die Zulassung für die die second-line Therapie des schweren bis sehr schweren Restless-Legs-Syndroms nach Versagen der dopaminergen Therapie ist auf Oxycodon/Naloxon beschränkt.

12. Parkinson Syndrom (ICD 10 G 20, G21)

Neu 2019: 12.1 Evidenzbasierte Empfehlung: 4-12 Wochen: Opiode sollten nicht primär zur Schmerztherapie bei Patienten mit Parkinson Syndrom angeboten werden. Evidenzgrad 1b, negative Empfehlung*; . Starker Konsens (100%;100%).**

* „Sollte nicht“ = „kann einigen Personen angeboten werden“

** Gründe für Abwertung um 1 Stufe: < 400 Patienten

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

Neu 2019: 12.2 Konsensbasierte Empfehlung: Ein individueller Therapieversuch zur Schmerztherapie kann bei Patienten mit Parkinson Syndrom angeboten werden. Starker Konsens (100%;100%).

Neu 2019: 12.2 Konsensbasierte Empfehlung: 13-26 Wochen: Opioidhaltige Analgetika können als individueller Heilversuch zur Schmerztherapie bei Patienten mit Parkinson Syndrom bei Therapierespondern als eine Therapieoption angeboten werden. Offene Empfehlung. Starker Konsens (100%;100%).

**12.3 Konsensbasierte Empfehlung: >26 Wochen: Opioidhaltige Analgetika können als individueller Therapieversuch zur Schmerztherapie bei Patienten mit Parkinson Syndrom bei Therapierespondere als eine Therapieoption angeboten werden. Offene Empfehlung
Starker Konsens (100%;100%)**

Kommentar: Schmerzen verschiedener Lokalisation und Art werden von bis zu 90% der Patienten mit einem Parkinsonsyndrom berichtet, besonders häufig werden muskuloskeletale Schmerzen im Bereich der Wirbelsäule berichtet. Opioide werden im klinischen Alltag bei bis zu 15% der Patienten eingesetzt (Buhmann et al., 2017, Zella et al., 2019). Mechanistisch wurde eine klinische Schmerzklassifikation vorgeschlagen, die neuropathische, nozizeptive und gemischte Ursachen unterscheidet, und sowohl medikamentöse Optionen zur Optimierung des dopaminergen Status und zur Analgesie, als auch nicht-medikamentöse Optionen berücksichtigt (Wasner et al., 2012).

In einer RCT in 47 europäischen Studienzentren wurden 93 Patienten mit Oxycodon/Naloxon flexibel (Maximum 40 mg Oxycodon/d; durchschnittliche Oxycodondosis 19 mg/d) und 109 mit Placebo über 16 Wochen behandelt. Bei 76% der Patienten lag ein muskuloskeletaler Schmerz vor, der jedoch nicht mechanistisch differenziert wurde. Die Schmerzintensität am Therapieende war 5,0 (95% CI 4,5 - 5,5) in der Oxycodongruppe versus 5,6 (5,1 - 6,0) in der Placebo Gruppe; p=0,058).

Abbruchraten wegen Nebenwirkungen wurden nicht berichtet. Es fand sich kein statistischer signifikanter Unterschied in der Häufigkeit schwerer therapiebedingter

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

Nebenwirkungen (5% vs. 6%). Die Studie wurde von dem Hersteller des Medikamentes finanziert (Trenkwalder et al., 2015).

13. Fibromyalgiesyndrom (ICD-10 M 79.70).

Modifiziert 2019: Kein Konsens zum Einsatz von Tramadol

Modifiziert 2019: Minderheitenvotum der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (unterstützt von der Deutschen Fibromyalgie Vereinigung)

Evidenzbasierte Empfehlung: 4-12 Wochen: Tramadol sollte Patienten mit FMS als eine Therapieoption angeboten werden. EL1b, Empfehlung*.

* Gründe der Abwertung des Empfehlungsgrades um 1 Stufe: Anzahl Patienten <400 in Metaanalyse

Konsensbasierte Empfehlung: 13-26 Wochen: Tramadol kann Patienten mit FMS mit Therapieresponse als eine Therapieoption empfohlen werden. Offene Empfehlung.

Konsensbasierte Empfehlung: >26 Wochen: Kann können Patienten mit FMS und Therapieresponse als eine Therapieoption empfohlen werden. Offene Empfehlung.

Kommentar: In der aktualisierten Literatursuche wurde keine neuen RCT mit Opioiden beim FMS gefunden.

Es wurde eine placebokontrollierte RCT mit Tramadol mit einem Enriched Enrolment Randomized withdrawal (EERW) Design mit 69 Patienten über 6 Wochen durchgeführt (Russell et al., 2000). Tramadol war Placebo in der Reduktion der Häufigkeit starker Schmerzreduktion („a lot of pain relief“) statistisch signifikant überlegen. Tramadol führte statistisch signifikant höheren Abbruchraten wegen Nebenwirkungen als Placebo.

Die deutsche S3- Leitlinie zum FMS gibt eine negative Empfehlung zu starken Opioiden beim FMS. Die deutsche FMS-Leitlinie gibt keine evidenzbasierte Empfehlung zu Tramadol, da kein Konsens (nur mehrheitliche Zustimmung) in der Leitliniengruppe erzielt wurde (Sommer et al., 2017).

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

In der Leitliniengruppe konnte kein Konsens bzw. keine mehrheitliche Zustimmung für oder gegen Tramadol beim Fibromyalgiesyndrom erzielt werden. Folgende Argumente wurden gegen eine Empfehlung in der Leitlinienkonferenz vorgebracht: a) Die positive Wirkung von Tramadol ist möglicherweise durch die Hemmung der Aufnahme von Noradrenalin und Serotonin bedingt. Noradrenalin-Serotoninwiederaufnahmehemmer sind Placebo in der Schmerzreduktion beim FMS überlegen (Welsch et al., 2018). b) Das FMS ist häufig mit psychischen Störungen mit Leitsymptom Schmerz assoziiert. Die vorliegende Leitlinie spricht bei dieser klinischen Konstellation eine Kontraindikation für Opioide aus.

Begründung des Minderheitenvotums: Die Leitliniengruppe hat bei zwei anderen chronischen Schmerzsyndromen (Postzosterneuralgie, rheumatoide Arthritis) bei gleicher Datenlage (1 RCT mit Nachweis einer Wirksamkeit) die oben genannten Empfehlungen ausgesprochen. Es ist nicht konsistent, bei dem FMS andere Maßstäbe anzulegen. Einige Patienten mit FMS haben relevante nozizeptive (Häuser et al., 2018c) und evtl. auch neuropathische Schmerzkomponenten (Grayston et al., 2019), welche eine Therapie mit Opioiden begründen können. Nach der klinischen Erfahrung einiger Teilnehmer der Leitliniengruppe als auch Betroffenen der Deutschen Fibromyalgie Vereinigung profitieren einige Patienten mit FMS von einer Therapie mit Tramadol.

Redaktionelle Änderung: Konsensbasierte Empfehlung: Bei allen anderen nicht-tumorbedingten chronischen Schmerzen (siehe unten) kann eine Therapie mit opioidhaltigen Analgetika auf Grund unzureichender Datenlage als individueller Therapieversuch erwogen werden. Offene Empfehlung

Mögliche Indikationen für eine kurz,- mittel,- und langfristige Therapie mit opioidhaltigen Analgetika sind:

14: Einige sekundäre Kopfschmerzen (z. B. bei Gefäßstörungen und nicht-vaskulären intrakraniellen Störungen, posttraumatisch) (ICD-10 G44.8).

Modifiziert 2019 Starker Konsens (100%;100%).

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

15: Chronische Schmerzen bei manifester Osteoporose.

(Wirbelkörperfrakturen) (ICD 10 M80.-). Bestätigt 2019: Starker Konsens

16. Chronische Schmerzen bei anderen entzündlich-rheumatischen

Erkrankungen außer rheumatoider Arthritis (z. B. systemischer Lupus erythematodes, Spondylarthritiden) (ICD 10 M45-M49). Bestätigt 2019: Starker Konsens

17. Chronische postoperative Schmerzen (z. B. Postthorakatomie-

Poststernotomie-, Postmastektomiesyndrom, nach Bauch- und Hernienoperationen, nach Gesichtsoptionen). Bestätigt 2019: Starker Konsens

18: Chronischer Extremitätenschmerz bei ischämischen und entzündlichen arteriellen Verschlusskrankheiten (ICD 10 I70-I79). Bestätigt 2019: Starker Konsens

19: Chronische Schmerzen bei Dekubitus Grad 3 und 4 (ICD 10 L 89.2- und L89.3-). Bestätigt 2019: Starker Konsens

20: Chronische Schmerzen bei fixierten Kontrakturen bei pflegebedürftigen Patienten. Modifiziert 2019: Starker Konsens (100%;100%).

21: Zentrale (zerebrale) neuropathische Schmerzen (z. B. nach Thalamusinfarkt, multiple Sklerose. Bestätigt 2019: Starker Konsens

22: Chronisches CRPS Typ I und II. Bestätigt 2019: Starker Konsens

23. Traumatische Trigemini-neuropathie (ICD-10 G 50.9). Neu 2019: Starker Konsens (100%;100%).

24: : Chronischer Unterbauchschmerz der Frau bei ausgeprägten Verwachsungen (ICD 10 N73.6) und / oder multilokulärer Endometriose (ICD-10 N80.x) Neu 2019:Konsens (79%; 76%)

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

25. Indikation für interdisziplinäres Assessment

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

Neu 2019: Konsensbasierte Empfehlung: Bei Unklarheiten zu Indikation einer LTOT kann ein interdisziplinäres Assessment mit anschließender Fallkonferenz erwogen werden. Offene Empfehlung. Starker Konsens (96%; 95%)

26. Intrathekale Opioidtherapie

Neu 2019: Konsensbasierte Feststellung: In seltenen Einzelfällen kann bei allen oben genannten potentiellen Indikationen im Falle einer Opioidsensitivität des Schmerzes und intolerablen Nebenwirkungen mehrerer oraler und transdermaler Opioide im Rahmen eines interdisziplinären Assessment eine intrathekale Opioidtherapie erwogen werden. **Starker Konsens (100%;100%).**

Kommentar: Es liegen zur Wirksamkeit der intrathekalen Opioidtherapie bei Patienten mit Schmerzen nicht-maligner Ursachen keine RCT's vor allerdings Kohortenstudien mit einem Follow-up von mehreren Jahren (Hayek et al. 2011; Winkelmüller et al., 1996).

Praxistool: Intrathekale Opioidtherapie

[www...](#)

Kontraindikationen

27. Primäre Kopfschmerzen (ICD 10 G43.x, G44.0, G44.2, G44.8 [Kopfschmerz ohne begleitende strukturelle Läsion])

Bestätigt 2019: Evidenzbasierte Empfehlung: Alle primäre Kopfschmerzen sollen nicht mit opioidhaltigen Analgetika behandelt werden. **EL3b. Stark negative Empfehlung*. Starker Konsens**

*Gründe für Aufwertung der negativen Empfehlung: Negatives Nutzen-Schadenverhältnis von opioidhaltigen Analgetika; ethische Verpflichtungen.

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

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

Anwendung und führen relativ rasch zu einem Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2018c). Eine Dauergabe retardierter Präparate, z.B bei chronischer Migräne ist nicht untersucht und in der klinischen Erfahrung nicht wirksam, bei relevantem Schadenspotential. Die S1-Leitlinie zum Spannungskopfschmerz stellt in einem Kommentar fest, dass retrospektive Analysen von Patienten mit chronischen täglichen Kopfschmerzen, die opioidhaltige Analgetika erhielten, zeigen, dass die Mehrzahl der Patienten entweder wegen Wirkungslosigkeit oder nicht zu tolerierender Nebenwirkungen der opioidhaltigen Analgetika oder wegen eines zunehmenden Medikamentengebrauchs die Therapie abbrechen. Es gibt jedoch möglicherweise eine kleine Subgruppe, die von dieser Therapie anhaltend profitiert. Die Leitliniengruppe hält den Einsatz von opioidhaltigen Analgetika wegen des hohen Abhängigkeitspotenzials und der Hinweise auf eine vermehrte Chronifizierung von Kopfschmerzen unter opioidhaltigen Analgetika im Sinne eines medikamenteninduzierten Kopfschmerzes ausdrücklich für nicht indiziert (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2014).

28. Schmerzen bei funktionellen/somatoformen Störungen (ICD 10 F45.40)

Bestätigt 2019: Konsensbasierte Empfehlung: Schmerzen bei funktionellen/somatoformen Störungen (ICD 10 F45.x) sollen nicht mit opioidhaltigen Analgetika behandelt werden. Stark negativ Empfehlung*.

Starker Konsens

Gründe für Aufwertung der negativen Empfehlung: Negatives Nutzen-Schadenverhältnis von opioidhaltigen Analgetika; ethische Verpflichtungen.

Kommentar: Die S3-Leitlinie zum Reizdarmsyndrom gibt eine negative Empfehlung zu opioidhaltigen Analgetika in der Therapie von Schmerzen beim Reizdarmsyndrom RDS. Eine Empfehlung wird für Antidepressiva (trizyklische Antidepressiva, Serotoninwiederaufnahmehemmer, SSRI), Spasmolytika und Ballaststoffe gegeben (Layer et al., 2011).

Die S3-Leitlinie zum FMS gibt eine stark negative Empfehlung für starke Opiode. An medikamentösen Therapieoptionen werden Amitriptylin und – bei komorbiden depressiven und Angststörungen – Duloxetin empfohlen (Sommer et al., 2015).

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

Die S2k - Leitlinie zum chronischen Unterbauchschmerz der Frau stellt in einem Kommentar fest, dass eine Behandlung mit opioidhaltigen Analgetika nicht erfolgen soll. (Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe, 2014).

Die S3 - Leitlinie zu nicht-spezifischen/funktionellen/somatoformen Körperbeschwerden empfiehlt bei Patienten, die mit opioidhaltigen Analgetika behandelt sind, den Versuch einer Entwöhnungsbehandlung (Roenneberg et al., 2019).

29. Chronischer Schmerz als (Leit-)symptom psychischer Störungen (z. B. Depression [ICD 10 F43.2; F32; F33], anhaltende somatoforme Schmerzstörung [ICD 10 F45.40], generalisierte Angststörung [ICD 10 F41.1], posttraumatische Belastungsstörung [ICD 10 F43.1])

Modifiziert 2019: Konsensbasierte Empfehlung: Opioidhaltige Analgetika sollen nicht als Therapieoption angeboten werden. Stark negative Empfehlung*.

Starker Konsens (100%;100%).

*Gründe für Aufwertung der negativen Empfehlung: Negatives Nutzen-Schadenverhältnis von opioidhaltigen Analgetika; ethische Verpflichtungen.

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

30. Chronische Pankreatitis (ICD 10 K86.-)

Redaktionelle Änderung 2019: Evidenzbasierte Empfehlung: Opioidhaltige Analgetika sollten nicht als Therapieoption für eine Langzeitanwendung

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

angeboten werden. Negative Empfehlung. EL 2b. Starker Konsens (100%;100%).

Kommentar: Es wurden keine neuen kontrollierten Studien zu Opioiden zur Therapie chronischer Schmerzen bei der akuten Pankreatitis gefunden. Die Empfehlung bezieht sich auf die Therapie der chronischen Schmerzen. In der Akutschmerztherapie (akuter Schub einer chronischen Pankreatitis) kann eine kurzfristige Therapie mit Opioiden bei unzureichendem Ansprechen auf andere Analgetika erwogen werden.

Die deutsche Leitlinie zur chronischen Pankreatitis empfiehlt eine symptomatische Schmerztherapie nach dem WHO-Stufenschema (Mayerle et al., 2013) zur Überbrückung bis zu einer definitiven Therapie (z.B. endoskopisch oder chirurgisch). In einer dänischen Studie war eine Opioidtherapie mit > 100 mg Morphinäquivalent /d mit einer erhöhten Hospitalisierungsrate assoziiert (Olesen et al., 2016).

Es gibt Hinweise, dass opioidhaltige Analgetika bei der chronischen Pankreatitis nicht wirksam sind. In einer offenen randomisierten cross over Studie wurden 18 Patienten mit chronischer Pankreatitis jeweils 4 Wochen mit Fentanyl (durchschnittliche Studiendosis 36 ug/d) oder retardiertem Morphin (durchschnittliche Studiendosis 128 mg/d) behandelt. Alle Patienten waren mit opioidhaltigen Medikamenten vorbehandelt (keine Dosen genannt). Es erfolgte keine Wash-out Phase. Beide Medikamente führten weder zu einer signifikanten prä-post Reduktion der Schmerzintensität noch zu einer Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit. Zwei Patienten brachen die Studie wegen Nebenwirkungen ab (Niemann et al., 2000).

Eine anhaltende Schmerzreduktion kann bei einem Teil der Patienten durch operative und endoskopisch-interventionelle Verfahren erreicht werden (Mayerle et al., 2014).

**31. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (ICD 10 K50.- und K51.-)
Modifiziert 2019: Evidenzbasierte Empfehlung: Opioidhaltige Analgetika sollten nicht als Therapieoption für eine Langzeitanwendung angeboten werden. EL3b. Negative Empfehlung. Starker Konsens (100%;100%).**

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

Kommentar: Es wurden erneut keine kontrollierten Studien zu Opioiden zur Therapie chronischer Schmerzen bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen gefunden. Die deutsche Leitlinie zum Morbus Crohn empfiehlt Metamizol, Paracetamol oder Opioide zur zeitlich befristeten (keine genaue Zeitangabe) symptomatischen Schmerztherapie im akuten Schub. Eine längerfristige Gabe (keine genaue Zeitangabe) von Opioiden zur symptomatischen Schmerztherapie wird diskutiert aber wegen der damit verbundenen Risiken (negative Effekte auf den Gastrointestinaltrakt und Immunsystem) nicht empfohlen (Preisß et al., 2014).

In einer retrospektiven Kohortenstudie einer britischen allgemeinärztlichen Datenbank, war die Mortalität von Patienten mit Morbus Crohn bei Hochdosisgebrauch von starken Opioiden und von Patienten mit Colitis ulcerosa bei Gebrauch von starken Opioiden im mittleren und Hochdosisbereich mit einer Vergleich zu Propensity Score gematchten CED-Patienten erhöht (Burr et al., 2018).

32. Schädlicher Gebrauch opioidhaltiger Analgetika

Redaktionelle Änderung 2019: Konsensbasierte Empfehlung: Bei aktuellem schädlichen Gebrauch oder Weitergabe von Medikamenten an unberechtigte Personen und/oder schwerwiegendem Zweifel an verantwortungsvollem Gebrauch opioidhaltiger Analgetika (z. B. unkontrollierte Medikamenteneinnahmen und/oder anhaltender fehlender Bereitschaft oder Unfähigkeit zur Einhaltung des Behandlungsplans) soll keine Therapie begonnen werden. Starke Empfehlung. Starker Konsens

33. Schwere affektive Störung (ICD 10 F32-34) und/oder Suizidalität (ICD 10 R45.8)

Bestätigt 2019: Konsensbasierte Empfehlung: Bei schwerer affektiver Störung und/oder Suizidalität soll keine Therapie mit opioidhaltigen Analgetika begonnen werden. Stark negativ Empfehlung. Starker Konsens

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

III Praxis der Opioidtherapie

Vorbemerkung: Ein Qualitätskriterium von Leitlinien ist die Bereitstellung von Materialien, welche die einfache Anwendbarkeit der Leitlinienempfehlungen in der täglichen Arbeit unterstützen. Diese Materialien sollten einfach sein und –wenn möglich- ohne bzw. mit geringen Kosten zur Verfügung gestellt werden (AWMF et al., 2006). Bei einigen der folgenden Empfehlungen werden daher sogenannte Praxiswerkzeuge für die behandelnden Ärzte aufgeführt. Es handelt sich dabei um Vorschläge der Steuer- und Konsensusgruppe.

A. Maßnahmen vor Einleitung einer Therapie mit opioidhaltigen Analgetika

1. Neu 2019: Stellenwert von Opioiden bei nichttumorbedingten Schmerzen

Konsensbasierte Empfehlung: Vor Einleitung einer Therapie mit Opioiden sollen die nicht-medikamentösen Therapieoptionen optimiert und medikamentöse Alternativen erwogen werden. Starke Empfehlung

Kommentar: In keiner deutschen Leitlinie zu einzelnen nicht-tumorbedingten Schmerzsyndromen sind Opiode die Therapie der 1. Wahl.

2. Partizipative Entscheidungsfindung

Bestätigt 2019: Konsensbasierte Empfehlung: Im Rahmen einer partizipativen Entscheidungsfindung sollen mit dem Patienten der mögliche Nutzen und Schaden einer Therapie mit opioidhaltigen Analgetika im Vergleich zu anderen medikamentösen Therapieoptionen sowie zu nicht-medikamentösen Behandlungsoptionen besprochen werden. Starker Konsens

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

3. Wahl der Pharmakotherapie

Bestätigt 2019: Konsensbasierte Empfehlung: Die Wahl der Pharmakotherapie soll unter Berücksichtigung des vorliegenden chronischen Schmerzsyndroms,

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

der Begleiterkrankungen des Patienten, von Kontraindikationen, Patientenpräferenzen, Nutzen und Schaden bisheriger Therapien und dem Nutzen-Risikoprofil von medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapiealternativen erfolgen. **Starke Empfehlung. Starker Konsens**

4. Monotherapie mit opioidhaltigen Analgetika

Redaktionelle Ergänzung 2019: Konsensbasierte Empfehlung: Eine alleinige Therapie mit opioidhaltigen Analgetika soll bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzsyndromen nicht durchgeführt werden.

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

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

5. Anamnese und klinischer Status

Bestätigt 2019: Konsensbasierte Empfehlung: Eine allgemeine, Sucht- und schmerzbezogene Anamnese sowie der körperliche und psychische Status des Patienten sollen erhoben und dokumentiert werden. Starke Empfehlung. Starker Konsens

Kommentar:

Allgemeine Anamnese

- bisherige Krankengeschichte und Operationen, Begleiterkrankungen, Allergien, psychische Störungen inkl. Substanzmissbrauch oder -abhängigkeit.
- ausführliche Medikamentenanamnese (inkl. Wechsel- und Nebenwirkungen, Einnahmegewohnheiten).
- sorgfältige körperliche Untersuchung einschließlich einer funktionellen Untersuchung des Bewegungsapparates; neurologische und ggf. neurophysiologische Untersuchung.
- Überprüfung des aktuellen Funktionsniveaus.

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

- ggf. diagnostische Nervenblockaden; ggf. Urinuntersuchung und weitere Laboruntersuchungen zur Überprüfung der Einnahme von nicht angegebenen illegalen Substanzen, Alkohol und Medikamenten.
- ggf. spezielle Diagnostik bezüglich Erkrankungen und Zuständen, die Anwendungsbeschränkungen für opioidhaltige Analgetika darstellen können.
- Feststellung, dass eine CNTS - Schmerzart vorliegt, bei der eine Anwendung opioidhaltiger Analgetika erwogen werden kann

Schmerzanamnese

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

Beurteilung des Funktionsniveaus:

- Kognitive Funktionsfähigkeit (Aufmerksamkeit, Konzentration, Gedächtnis).
- Berufstätigkeit bzw. Arbeitsfähigkeit.
- Lebensfreude, soziale Kontaktpflege.
- Schlaf.
- Mobilität.
- Sexuelle Funktionsfähigkeit.

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

- Selbstachtsames bzw. -versorgendes Verhalten.
- Hausarbeit, Hobbies, Aktivitäten.

Praxiswerkzeuge:

Deutsche Version des Kurzschmerzfragebogen Brief Pain Inventory BPI

Assessmentempfehlungen für Senioren im deutschsprachigen Raum

6. Psychosoziale Anamnese

Modifiziert 2019: Konsensbasierte Empfehlung: Eine psychosoziale Anamnese und ein Screening auf aktuelle und/oder frühere psychische Störungen sollen von dem behandelnden Ärztin/Arzt durchgeführt werden. Starke Empfehlung. Starker Konsens (100%; 100%).

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

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

Praxiswerkzeuge:

Screening Instrument für Angst und Depression PHQ 4

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

Screening auf Alkoholabhängigkeit:

- a. Audit-C-Fragebogen
<http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/AlkAUDITCFragebogen.pdf>
- b. CAGE-Test: <http://www.zuefam.ch/pdf/cagetest.pdf>

Geriatrische Depressionsskala: <https://www.geriatrie-bochum.de/assessment/geriatrische-depressions-skala-gds.php>

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

7. Fachpsychotherapeutische Konsiliaruntersuchung

Bestätigt 2019: Konsensbasierte Empfehlung: Bei Hinweisen auf eine psychische Störung sollte eine Vorstellung bei einem Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie oder Psychosomatische Medizin und Psychotherapie oder einem ärztlichen bzw. psychologischen Psychotherapeuten erfolgen.

Empfehlung. Starker Konsens

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

8. Therapieziele

Bestätigt 2019: Konsensbasierte Empfehlung: Mit dem Patienten sollen individuelle und realistische Therapieziele erarbeitet werden. Starke

Empfehlung. Starker Konsens

Kommentar: Patienten mit CNTS haben häufig hohe Erwartungen an eine medikamentöse Schmerzreduktion. In einer Befragung von Patienten einer US Schmerzklinik gaben 52 Patienten mit chronischen Rückenschmerzen eine 58% Schmerzreduktion (auf 2.2. auf 11-stufiger Skala) und 68% Reduktion des Beeinträchtigungserlebens (auf 1.8 auf 11-stufiger Skala als Kriterium für eine erfolgreiche Therapie an (O'Brien et al., 2010).

Aus medizinischer Sicht sinnvolle Ziele einer Therapie (=Therapieresponse) sind eine mindestens 30% Schmerzreduktion und/oder eine individuell angemessene Verbesserung der Funktionsfähigkeit im Alltag (z. B. Arbeitswiederaufnahme, „wieder Rasen mähen können“; „sich selbst versorgen können“) (Dworkin et al., 2008).

9. Aufklärung

Bestätigt 2019: Konsensbasierte Empfehlung: Eine dokumentierte mündliche und/oder schriftliche Aufklärung inkl. verkehrs- und arbeitsplatzrelevanter Aspekte des Patienten (evtl. auch der Familie und/oder Betreuer) soll erfolgen.

Starke Empfehlung. Starker Konsens

Kommentar: Inhalte der Aufklärung

Allgemeine Aspekte:

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

- Ziele und Erwartungen an die Therapie.
- Behandlungsalternativen und ergänzende Maßnahmen.
- Erfolgsabhängigkeit der Therapie vom individuellen Fall.
- Notwendigkeit regelmäßiger Neubewertung der Behandlung.
- Notwendigkeit, die Verordnung des opioidhaltigen Medikamentes einem einzigen Arzt zu überlassen sowie die genauen Regelungen für eine ggf. erforderliche Vertretung.
- Instruktionen bzgl. der genauen Einnahme und Dosierung des Medikaments.
- Hinweise auf Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten.
- Prophylaktische Behandlung unerwünschter Arzneimittelwirkungen; z. B. Obstipation.
- Verbot des Konsums von Alkohol oder sedierender Medikamente ohne Absprache mit dem Arzt.
- Verantwortlichkeiten des Patienten: Einhaltung des Behandlungsplans, regelmäßige Rückmeldung an den behandelnden Arzt; z. B. durch ein Schmerztagebuch.
- Sichere Aufbewahrung der opioidhaltigen Medikamente.
- Hinweis auf die sichere Entsorgung der vom Patienten nicht eingenommenen Opiode entsprechend der einschlägigen betäubungsmittelrechtlichen Vorschriften.
- Rechtliche Aspekte der Weitergabe opioidhaltiger Medikamente.
- Konsequenzen bei Non-Adhärenz.
- Mitnahme opioidhaltiger Medikamente ins Ausland

Risiken und Nebenwirkungen

- Information über unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die sowohl kurzfristig, als auch erst bei längerer Anwendung von Opioiden auftreten können: u.a. Risiken physischer Abhängigkeit und der Entwicklung einer Abhängigkeitserkrankung, Obstipation, Übelkeit, Sedierung, Pruritus, Schwindel, Erbrechen, verringerte kognitive Leistungsfähigkeit, Müdigkeit, Mundtrockenheit, verstärktes Schwitzen, Kopfschmerz, Einschränkung der emotionalen Schwingungsfähigkeit, Verlust des sexuellen Verlangens, Auswirkungen auf die Hypophysen-Gonaden Achse

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

- Mögliche negative Auswirkungen auf Fahrfähigkeit sowie Tätigkeiten am Arbeitsplatz (z. B. Arbeit an Maschinen, Steuertätigkeit) und Freizeit (z. B. Hausarbeit, Gartenarbeit, Sport)

Praxiswerkzeug:

Informationsblatt zur Opioidtherapie

11. Fahrsicherheit mit Opioiden

Bestätigt 2019: Konsensbasierte Empfehlung: Eine Aufklärung über verkehrs- und arbeitsplatzrelevante Aspekte der Therapie soll der Arzt vor Beginn einer Behandlung mit opioidhaltigen Analgetika durchführen und dokumentieren.

Starke Empfehlung. Starker Konsens

Praxiswerkzeug:

Infoblatt Fahrsicherheit unter Opioiden.

12. Aufklärung über Risiken einer Opioidtherapie

Neu 2019: Konsensbasierte Empfehlung: Patienten sollen auch auf folgende mögliche Risiken einer Langzeitanwendung von Opioiden hingewiesen werden: Erhöhtes Sturzrisiko; sexuelle Funktionsstörungen; endokrine Funktionsstörungen; Atemstörungen. EL3b. Starker Konsens (94%,94%).

Kommentar: Eine Cochrane Übersicht von systematischen Übersichten von randomisierten klinischen Studien mit Opioiden bei CNCP fand in den Studien keine Angaben zur Häufigkeit folgender Nebenwirkungen: Sucht, kognitive Dysfunktion, depressive oder andere emotionale Störungen, Hypogonadismus und andere endokrine Dysfunktionen, Atemdepression, sexuelle Funktionsstörungen, Schlafapnoe und andere schlafbezogene Atemstörungen (Els et al., 2017). Kohortenstudien zur Häufigkeit der genannten potentiellen Nebenwirkungen unterliegen – wie RCTs auch - methodischen Limitationen (Ranapurwala et al., 2019).

Eine systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse fand eine Assoziation von Sturzrisiko und Opioiden mit einer Odds Ratio von 1.60 (1.35-1.91); (Seppala et al. 2018).

Möglicherweise besteht ein erhöhtes Risiko schwerer Infektionen unter einer Langzeittherapie mit immunsuppressiven Opioiden (Morphin, Fentanyl, Methadon) im

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

Vergleich zu nicht-immunsuppressiven Opioiden (Oxycodon, Oxymorphon, Tramadol) (Wiese et al., 2018). In Patienten mit rheumatoider Arthritis fand sich eine Assoziation von schweren Infektionen mit Langzeitanwendung von Opioiden, Therapie mit immunsuppressiven Opioiden und Neubeginn einer Therapie mit Opioiden: IRR 2.01 [95% CI 1.52-2.66], IRR 1.72 [95% CI 1.33-2.23], and IRR 2.38 [95% CI 1.65-3.42] (Wiese et al., 2016).

Eine systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse fand ein erhöhtes Risiko für ein Delir unter Opioidtherapie OR] 2.5, 95% CI 1.2-5.2) (Clegg et al; 2011).

Opioide könne bei Männern und Frauen zu einem Hypogonadismus führen (Coluzzi et al., 2018; Aminlari et al., 2019).

Die Datenlage zu einer erhöhten Mortalität einer Opioidtherapie bei CNTS im Vergleich zu keiner analgetischen Therapie bzw. Therapie mit nicht-opioidhaltigen Analgetika ist auf Grund möglicher methodischer Verzerrungen (Protophatic bias) Zeng et al.,2018) und selektierter Patientenpopulationen (Ray et al., 2017) nicht eindeutig.

13. Titration und Fahrsicherheit

Bestätigt 2019: Konsensbasierte Empfehlung: Patienten sollen darauf hingewiesen werden, dass sie während der Dosisfindungsphase und bei Dosisänderungen nicht Autofahren sollen. Starke Empfehlung. Starker Konsens

Praxiswerkzeug:

Infoblatt Fahrsicherheit unter Opioiden

14. Titration bzw. Dosisänderung und Arbeitsplatz

Bestätigt 2019: Konsensbasierte Empfehlung: Eine mögliche Gefährdung am Arbeitsplatz sollte berücksichtigt werden. Empfehlung. Starker Konsens

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

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

15. Kombinationstherapie von Opioiden mit Tranquilizern

Neu 2019: Evidenzbasierte Empfehlung: Eine Kombinationstherapie von Opioiden mit Tranquilizern sollte nicht durchgeführt werden. EL 2b. Negative Empfehlung. Starker Konsens (100%;100%).

Kommentar:

In einer retrospektiven Querschnittsstudie im Jahr 2014 mit 4.028.618 Versicherten von 69 deutschen gesetzlichen Krankenversicherungen mit einer LTOT wegen CNCP erhielten ca 12% Verordnungen von Tranquilizern (Häuser et al., 2018b).

Notfallaufnahmen wegen Überdosierungen: In einer US-Amerikanischen Studie mit 315 428 Privatversicherten im Alter von 18-64 Jahren (Ausschluss frühere oder aktuelle Krebserkrankungen) in den Jahren 2001-2013 war die kombinierte Einnahme von Opioiden (mindestens 1 Dosis) mit Tranquilizern im Vergleich zu einer Monolanzzeittherapie mit Opioiden mit einem erhöhten Risiko für eine Vorstellung in der Notaufnahme oder einer stationären Aufnahme wegen einer Überdosierung (adjustierte OR 1.81 (1.67 - 1.96) (keine absoluten Werte genannt) assoziiert (Sun et al., 2017)

Missbräuchliche / süchtige Verwendung: In einer retrospektiven Querschnittsstudie im Jahr 2014 mit 4.028.618 Versicherten von 69 deutschen gesetzlichen Krankenversicherungen mit einer LTOT wegen CNCP waren Krankenhausaufenthalte mit Diagnosen von psychischen und Verhaltensstörungen wegen Alkohol, Opioiden, Tranquilizern und multiplem Substanzgebrauch und Vergiftungen durch Betäubungsmittel lag bei 1.75% der Versicherten mit LTOT mit der Verschreibung von Tranquilizern (Odds Ratio [OR] 3.63; 95% Konfidenzintervall [KI] 3.03; 4.36) assoziiert (Häuser et al. 2018a). In einer retrospektiven Querschnittsstudie im Jahr 2012 mit 800 000 Versicherten der BEK waren Krankenhausaufenthalten mit Diagnosen von psychischen und Verhaltensstörungen wegen Alkohol, Opioiden, Tranquilizern und multiplem Substanzgebrauch und Vergiftungen durch Betäubungsmittel mit der Verschreibung von Tranquilizern (Odds Ratio [OR] 3.44; 95% Konfidenzintervall [KI] 1.80; 6.56) assoziiert (Marschall et al., 2016).

Todesfälle: In einer US Amerikanischen Studie mit ehemaligen Armeeangehörigen in den Jahren 2004-2009 wurden 2400 Todesfälle im Zusammenhang mit einer

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

Opioidmedikation und Tranquilizern beschrieben HR 3.86 (95% CI 3.49 to 4.26) (keine Angabe absoluter Zahlen) (Park et al., 2015).

In einer prospektiven Beobachtungsstudie mit 1- jähriger Nachbeobachtung wurden mit US-Amerikanischen Seniorenheimbewohnern wurden 478 Todesfälle in Zusammenhang mit einer Überdosierung (0.022% pro Jahr bei 2,182,374) Personen festgestellt. Todesraten auf Grund von Überdosierungen waren unter einer Kombinationstherapie von Opioiden und Benzodiazepinen 10mal höher (7.0 pro 10,000 Personenjahre, 95 % CI: 6.3, 7.8) als unter Opioiden alleine (0.7 per 10,000 Personenjahre, 95 % CI: 0.6, 0.9) (keine absoluten Zahlen genannt) (Dasgupta et al., 2016).

In einer Studie an US Veteranen wurde der Zusammenhang einer leitliniengerechten Langzeit-Opioidtherapie und der 1 –Jahres Mortalität untersucht. Diese war bei einer Komedikation mit Benzodiazepinen (HR 1,39; 95% CI 1.12, 1.66) erhöht. Eine Abnahme der Mortalität fand sich bei begleitender Psychotherapie (HR 0.62; 95% CI 0.51, 0.71) und körperlicher Rehabilitation (HR 0,81; 95% CI 0.67, 0.98). Wurde eine Suchterkrankung behandelt, fand sich ebenfalls eine Abnahme der Mortalität (HR 0,47; 95% CI 0.32, 0.68) (Gaither et al., 2016).

Eine retrospektive Kohortenstudie aus den USA (Medicaid Patienten) zeigte einen Anstieg von Todesfällen in Abhängigkeit von der Opioiddosis bei mindestens einer Opioidverschreibung: Im Vergleich zu Patienten mit einer MEQ von 1–19 mg/ und keiner Einnahme von Sedativa, war das Risiko bei einer Kombination mit Tranquilizern um erhöht :1-19 mg/d: aHR, 5.6; 95% CI, 1.6–19.3); 20–49 mg/d (aHR, 6.2; 95% CI, 1.9–20.0), 50–89 mg/d (aHR, 11.9; 95% CI, 3.7–38.8), 90–119mg/d (aHR, 15.8; 95% CI, 4.6–53.9), und >120mg/d (aHR, 20.3; 95% CI, 6.4–64.3) (Garg et al., 2017).

Die Aussagekraft der Studien ist durch den retrospektiven Charakter der meisten Studien und mögliche konfundierende Variablen (z. B. confounding by indication) eingeschränkt.

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

B. Durchführung einer Therapie mit opioidhaltigen Substanzen

16. Differentialindikation einzelner opioidhaltiger Analgetika

Bestätigt 2019: Evidenzbasierte Empfehlung: Eine Empfehlung hinsichtlich der Bevorzugung eines einzelnen opioidhaltigen Analgetikums kann nicht gegeben werden. EL1a, starker Konsens

Neu Kommentar: In den aktualisierten systematischen Übersichtsarbeiten von placebokontrollierten RCTs mit einer mindestens 4-wöchigen doppelblinden Phase fanden sich bei neuropathischen Schmerzen (Sommer et al., 2019) und Rückenschmerzen (Petzke et al., 2019) keine statistisch signifikanten globalen Subgruppenunterscheide bezüglich Schmerzreduktion von 50% und mehr, Beeinträchtigungserleben und Verträglichkeit. In der systematischen Übersicht beim Arthroseschmerz (Welsch et al., 2019) fand sich ein statistisch signifikanter globaler Subgruppenunterschied bezüglich Schmerzreduktion von 50% und mehr und Verträglichkeit, aber nicht für Beeinträchtigungserleben.

Einige kassenärztliche Vereinigungen (z. B. Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe, 2019) weisen in den Arzneimittelvereinbarungen 2019 darauf hin, dass entsprechend international anerkannter Empfehlungen orales retardiertes Morphin als Mittel der ersten Wahl bei schweren Schmerzen (WHO-Stufe III) gilt. Erst bei unzureichender analgetischer Wirkung oder intolerablen Nebenwirkungen sollte ein Wechsel auf ein anderes Präparat der Wirkstoffgruppe erwogen werden. Eine grundsätzliche Überlegenheit von Oxycodon und Hydromorphon im Vergleich zu Morphin – auch im Vergleich zu den bekannten Nebenwirkungen – ist bisher nicht durch randomisierte Untersuchungen belegt. Durch den Patentablauf des Originalpräparates ist es nun möglich, generische Oxycodon/Naloxon-Kombinationen zu verordnen. Die Originalpräparate Oxycodon/Naloxon und Tapentadol sollen weiterhin Mittel der Reserve sein (Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe, 2019).

16. Differentialindikation der Applikationsform von opioidhaltigen Analgetika

Bestätigt 2019: Evidenzbasierte Empfehlung: Eine Empfehlung hinsichtlich der

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

Bevorzugung des oralen bzw. transdermalen Applikationsweges opioidhaltiger Analgetika kann nicht gegeben werden. EL1a, starker Konsens

Kommentar: Bei der systematischen Literatursuche wurden keine neuen randomisierten Direktvergleiche von oralen mit transdermalen Systemen gefunden.

17. Differentialindikation von opioidhaltigen Analgetika

Bestätigt 2019: Evidenzbasierte Empfehlung: Bei der Auswahl eines opioidhaltigen Analgetikums und seiner Applikation sollen

Begleiterkrankungen des Patienten, Kontraindikationen für transdermale Systeme oder eine orale Einnahme, das Nebenwirkungsprofil des opioidhaltigen Analgetikums sowie Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Starke Empfehlung. Starker Konsens

Kommentare: Trotz der umfangreichen Datenlage zur Therapie von chronischen Rücken- und Arthroseschmerzen ist das individuelle Ansprechen eines Patienten auf eine medikamentöse Therapie nicht vorhersagbar. Der klinischen Erfahrung nach können erhebliche inter- und intraindividuelle Unterschiede in der Wirksamkeit und Verträglichkeit verschiedener opioidhaltiger Analgetika bestehen.

Praxiswerkzeuge:

Opioidhaltige Analgetika bei Leberinsuffizienz:

Opioidhaltige Analgetika bei Niereninsuffizienz :

Hinweise der AKDÄ zur Anwendung von Fentanylpflastern

Cytochrom-P-450-assoziierte Interaktionen niederpotenter Opioide:

18. Arzneimittelinteraktionen

Neu 2019: Konsensusbasierte Empfehlung: Bei der Verordnung von opioidhaltigen Arzneimitteln soll auf mögliche Abschwächung bzw.

Verstärkung der Opioidwirkung durch andere Medikamente und auf ein mögliches Serotoninsyndrom und anticholinerges Syndrom geachtet werden.

Starker Konsens (100%; 100%).

Kommentar:

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

Veränderungen der Bioverfügbarkeit

Der Metabolismus einzelner Opioide kann durch die Komedikation moduliert sein und zu Veränderungen der Bioverfügbarkeit führen. Durch Hemmung der metabolisierenden Enzyme steigen die Opioid-Plasmaspiegel und es drohen vermehrt Nebenwirkungen. Umgekehrt kann durch Enzyminduktion die Opioidkonzentration sinken und damit das Therapieansprechen ausbleiben wie bei Tramadol, das ein Prodrug ist. Erst durch Biotransformation wird der opioidanalgetische Metabolit gebildet. Bei gleichzeitiger Anwendung von Enzyminhibitoren mit Tramadol wird dessen Funktionalisierung verhindert und ein analgetischer Effekt kann gemindert sein (Petri et al., 2016)

Serotoninsyndrom

Kombination von neurologischen (Rigor, Tremor, Akathisie, Myoklonien, Krampfanfälle, Parästhesien, generalisierte Reflexsteigerung, Verwirrtheit, Somnolenz bis hin zum Koma, Desorientiertheit, Erregungszustände und agitiertes Delir) und vegetative (Schwitzen, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Tachykardie) bedingt durch erhöhten Serotoninspiegel (Foong et al., 2018). Die Symptome bilden sich häufig innerhalb von Stunden aus. Mehr als 75% der Patienten sind nach einem Tag symptomatisch. Bei älteren Patienten kann es jedoch zu einer Verzögerung kommen, erklärbar durch eine reduzierte Synthese von Serotonin und einer verringerten Rezeptordichte. Die drei Symptomgruppen treten in verschiedenen Schweregraden auf.

Das Serotonin-Syndrom ist selten, aber gefährlich und kann zum Tod führen. Häufig werden Symptome in einem subklinischen oder leichtgradigen Stadium möglicherweise übersehen und nicht diagnostiziert. Das Serotonin-Syndrom ist im Grunde eine Serotoninintoxikation. Es liegt pathophysiologisch ein Überangebot des Neurotransmitters Serotonin vor. Bewusstseinsstörungen, neuromuskuläre Hyperaktivität und autonome Instabilität bilden die Trias neuroexzitatorischer Symptome. Das Serotonin-Syndrom kann zwar häufig auch bei hohen Dosen unter Monotherapie auftreten, die meisten Intoxikationen finden jedoch bei Kombination von zwei oder mehr serotonerg wirkenden Pharmaka statt. Oxycodon, Fentanyl,

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

Tapentadol und Tramadol sind Opioide mit einem Risiko für ein Serotonin-Syndrom, für die es Fallberichte gibt.

Anticholinerges Syndrom

Ein anticholinerges Syndrom kann durch einzelne oder eine Kombination von anticholinerg wirkenden Medikamenten (sogenannte anticholinerge Last) hervorgerufen werden (Kiesel et al., 2018). Besonders ältere Patienten sind empfindlich für anticholinerge Nebenwirkungen.

Peripheres anticholinerges: Obstipation, Harnverhalt, Tachykardie, Hypertonie, Mydriasis, trockene Haut und Schleimhäute

Zentrales anticholinerges Syndroms: Minderung der Vigilanz, Aggressivität, Agitiertheit, Halluzinationen, Koma, Schwindel und Dysarthrie.

Bei in der Schmerzmedizin eingesetzten Substanzen ist vor allem auf eine anticholinerge Last von Opioiden mit Antidepressiva und Neuroleptika zu achten.

Die Aussagekraft der Empfehlung ist durch das Fehlen ausreichender Daten zur Prävalenz der klinischen Relevanz der genannten Interaktionen und der Gefahr von „Hyperalerness“ eingeschränkt.

Praxistool: Arzneimittelinteraktionen

**19. Konsensbasierte Empfehlung: Bundeseinheitlicher Medikationsplan
Neu 2019: Für Patienten mit einer Langzeittherapie mit Opioidtherapie soll die
Medikation mit Opioiden im bundeseinheitlichen Medikationsplan
aufgenommen werden. Starker Konsens (100%; 100%).**

Kommentar: Nach §31 a SGB V haben Patienten einen Anspruch auf einen Medikationsplan durch die behandelnden Ärzte. Der Medikationsplan soll u.a. eine Überprüfung von Arzneimittelinteraktionen bei Polypharmazie erlauben.

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

20. Kurzwirksame versus langwirksame Präparate

Modifiziert 2019: Konsensbasierte Empfehlung: Präparate mit retardierter Galenik bzw. langer Wirkdauer sollten eingesetzt werden. Starker Konsens (100%; 100%).

Kommentar: Für die Einnahme von retardierten Präparaten nach einem festen Einnahmeschema werden eine bessere Schmerzkontrolle und Therapieadhärenz und ein niedrigeres Risiko für Stürze und Suchtentwicklung angenommen. Diese Annahmen sind jedoch nicht durch methodisch hochwertige Studien belegt. Bei der Entscheidung für ein kurz- oder ein langwirksames opioidhaltiges Analgetikum sollen die individuelle Wirksamkeit und Verträglichkeit der jeweiligen Galeniken berücksichtigt werden (Rauck et al., 2009). Möglicherweise ist die regelmäßige Einnahme der Opiode relevanter als ihre Galenik (Davis et al., 2016).

21. Einnahmeschema

Bestätigt 2019: Konsensbasierte Empfehlung: Die Einnahme der opioidhaltigen Analgetika sollte nach einem festen Zeitplan (in Abhängigkeit von der Wirkdauer des jeweiligen Präparates) erfolgen. Starke Empfehlung. Starker Konsens

22. Präparateaustausch

Bestätigt 2019: Konsensbasierte Empfehlung: Bei stabiler Einstellung sollte ein Umsetzen auf ein Präparat mit anderen pharmakokinetischen und – dynamischen Charakteristika nur in Rücksprache mit dem behandelnden Arzt und nach Aufklärung des Patienten erfolgen. Starke Empfehlung. Starker Konsens

Kommentar: Aus Sicht der Patientenvertreterinnen der Leitliniengruppen soll bei stabiler Einstellung ein Umsetzen auf ein Austauschpräparat nur in Rücksprache zwischen dem behandelnden Arzt und dem Apotheker und nach Aufklärung des Patienten erfolgen. Nur, wenn der behandelnde Arzt einem Austausch ausdrücklich zustimmt, darf dieser vorgenommen werden.

23. Titration

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

Bestätigt 2019: Konsensbasierte Empfehlung: Die Therapie soll mit niedrigen Dosen begonnen werden. Starke Empfehlung. Starker Konsens

24. Titration

Bestätigt 2019: Konsensbasierte Empfehlung: In Abhängigkeit von Wirksamkeit und Verträglichkeit soll die Dosis schrittweise gesteigert werden, um die individuellen Therapieziele zu erreichen. Starke Empfehlung. Starker Konsens

25. Bedarfsmedikation mit nicht-retardierten opioidhaltigen Analgetika in der Einstellungsphase

Redaktionelle Änderung 2019: Konsensbasierte Empfehlung: In der Einstellungsphase kann eine Bedarfsmedikation mit nicht-retardierten oralen opioidhaltigen Analgetika oder nicht-opioid Analgetika zur Findung der optimalen Dosis eingesetzt werden. Offene Empfehlung. Starker Konsens

26. Ultrakurzwirksame buccal oder nasal wirksame Opioide

Neu 2019: Konsensbasierte Empfehlung: Ultrakurzwirksame buccal oder nasal wirksame Opioide sollen nicht als Bedarfsmedikation empfohlen werden. Konsens (94%; 94%).

Kommentar: Es liegen keine RCTs vor. Auf Grund klinischer Erfahrungen sieht die Leitliniengruppe ein relevantes Risiko missbräuchlicher Verwendung ultrakurzwirksamer Opioide bei CNTS.

27. Therapieresponder und optimale Dosis

Bestätigt 2019: Konsensbasierte Feststellung: Eine optimale Dosis liegt bei einem Erreichen der zuvor formulierten Therapieziele bei gleichzeitigen geringen bzw. tolerablen Nebenwirkungen vor. Starker Konsens

Kommentar: Ob ein Ansprechen (Erreichen der individuellen Therapieziele) auf die und eine ausreichende Verträglichkeit der Therapie (=Therapieresponse) vorliegen,

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

lässt sich nach der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe nach 4-6 Wochen beurteilen.

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

28. Höchstdosis

Bestätigt 2019: Redaktionelle Änderung: Evidenzbasierte Empfehlung: Eine Dosis von > 120 mg/Tag orales Morphinäquivalent soll nur in Ausnahmefällen überschritten werden. Starker Konsens

Kommentar modifiziert 2019:

Die Tagesdosen in dem SR von long-term open label Studien von RCTs waren wie folgt: Buprenorphin transdermal (5-40 ug/h; Durchschnitt 14 ug/h); Hydromorphone (8 - 32 mg/d; Durchschnitt 17 mg/d); Morphin (Maximum 90 mg/d, die Hälfte der Patienten benutzte 60 mg/d); Oxycodon: 20 - 140 mg/d (mittlere Dosis in einer Studie 44 mg/d); Oxycodon/naloxon (maximale Dosis 120 /60 mg/d; durchschnittliche Dosis 44/22 mg/d); Tapentadol (100 - 500 mg/d; durchschnittliche Dosis 368 mg/d) (Bialas et al., 2019). Bei einer einjährigen nicht verblindeten Vergleichsstudie lagen die durchschnittlichen Enddosen von transdermalem Fentanyl bei 50 µg/h und von oralem Morphin bei 80 mg/d (Allan et al., 2005).

Eine retrospektive Kohortenstudie aus den USA (Medicaid Patienten) zeigte einen Anstieg von Todesfällen in Abhängigkeit von der Opioiddosis bei mindestens einer Opioidverschreibung: Im Vergleich zu Patienten mit einer MEQ von 1–19 mg/d, stieg das Risiko bei 50–89 mg/d [adjusted hazard ratio (aHR), 2.3; 95% (CI), 1.4–4.1], 90–119 mg/d (aHR, 4.0; 95% CI, 2.2–7.3), 120–199 mg/d (aHR, 3.8; 95% CI, 2.1–6.9), und >200 mg/d (aHR, 4.9; 95% CI, 2.9–8.1) (Garg et al. 2017).

In einer retrospektiven Querschnittsstudie im Jahr 2014 mit 4.028.618 Versicherten von 69 gesetzlichen Krankenversicherungen mit CNCP waren Tagesdosen ≥ 120 mg Morphinäquivalent mit mehr Krankenhausaufenthalten mit Diagnosen von

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

psychischen und Verhaltensstörungen wegen Alkohol, Opioiden, Tranquilizern und multiplen Substanzen sowie Intoxikationen mit Narkotika assoziiert (1.6% vs 2.9%) als Behandlungen mit Tagesdosen < 120 mg MEQ (Häuser et al., 2018a).

Aktuelle internationale Leitlinien empfehlen folgende Höchstdosen bzw. Dosen, bei denen eine Reevaluation notwendig ist: Frankreich: >120 mg MEQ/d (Hinzuziehen eines Spezialisten bei >150 mg MEQ /d) (Moisset et al., 2016) sowie USA und Kanada > 90 MEQ/d (Busse et al. 2018, Dowell et al. 2016)

29. Überschreiten der empfohlenen Höchstdosen

Bestätigt 2019: Konsensbasierte Empfehlung: Vor Erhöhungen der Dosis auf > 120 mg/d orales Morphinäquivalent sollen die Indikation einer Therapie mit opioidhaltigen Analgetika sowie anderer Therapieoptionen und mögliche missbräuchliche Verwendung der rezeptierten Medikamente überprüft werden. Starke Empfehlung. Starker Konsens

Kommentar ergänzt 2019: Vor einer Dosiserhöhung > 120 mg/d orales Morphinäquivalent ist zu überprüfen: Liegt eine relevante Toleranzentwicklung vor? Gibt es Hinweise für die Entwicklung einer Opioidabhängigkeit? Liegen andere Hinweise für eine mögliche missbräuchliche Verwendung der rezeptierten Medikamente vor? Ist der/die Patient/in ggf. mit einem Opioidauslass/reduktionsversuch einverstanden? Gibt es Therapiealternativen? Andererseits sind pharmakogenetische Unterschiede im Ansprechen auf Opioide zu berücksichtigen (Poulsen et al., 2006).

30. Langzeitanwendung von Opioiden

Bestätigt 2019: Konsensbasierte Empfehlung: Eine Therapie > 3 Monate soll nur bei Therapierespondern durchgeführt werden. Starke Empfehlung. Starker Konsens

31. Bedarfsmedikation mit opioidhaltigen Analgetika – Langzeittherapie

Bestätigt 2019: Konsensbasierte Empfehlung: In der Langzeittherapie sollte eine Bedarfsmedikation mit opioidhaltigen Analgetika nicht durchgeführt werden. Empfehlung. Starker Konsens

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

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

32. Behandlung von Übelkeit und Erbrechen

Bestätigt 2019: Konsensbasierte Empfehlungen: Eine antiemetische Behandlung kann bereits zu Beginn der Therapie erfolgen. Offene Empfehlung. Nach etwa 2- 4 Wochen soll die Indikation für ein Absetzen der antiemetischen Therapie überprüft werden. Starke Empfehlung. Starker Konsens

Kommentar: Bei den meisten Patienten entwickelt sich nach 2-4 Wochen eine Toleranz gegenüber der emetischen Wirkung von opioidhaltigen Analgetika, eine routinemäßige Gabe von Antiemetika ist nicht notwendig (Smith et. al, 2014).

Praxiswerkzeug:

Antiemetika bei opioidinduzierter Übelkeit

33. Behandlung von Obstipation

Redaktionelle Änderung 2019: Konsensbasierte Empfehlung: Die Behandlung von Obstipation mit Laxantien sollte bei den meisten Patienten prophylaktisch begonnen werden. Empfehlung. Starker Konsens

Kommentar: Eine Entscheidung über eine prophylaktische oder eine bedarfsweise durchgeführte Laxantientherapie ist im Einzelfall und in Abhängigkeit vom Defäkationsmuster des Patienten zu treffen. Bei Patienten mit einer vorbestehenden Obstipation (-neigung) ist die prophylaktische Gabe von Laxantien sinnvoll (Müller-Lissner, 2013). Bei vielen Patienten kann während der gesamten Therapiedauer mit opioidhaltigen Analgetika die Gabe von Laxantien erforderlich sein.

34. Auswahl von Laxantien

Neu 2019: Evidenzbasierte Feststellung: Die Bevorzugung eines Medikamentes zur Prophylaxe und Therapie der opioidinduzierten Obstipation ist auf Grund

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

der aktuellen Studienlage nicht möglich. Starker Konsens bzw. Konsens (96%; 93%).

Kommentar: Es gibt nur eine kontrollierte Studie zum Einsatz von konventionellen Laxantien bei der Opioidtherapie beim chronischen Nichttumorschmerz: In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie konnte die Überlegenheit von Magrocol gegenüber Placebo bei der Behandlung einer Methadon-induzierten Obstipation gezeigt werden (Freedman et al., 1997).

Studien zu peripheren Opioidantagonisten (PAMORA) zeigten die Wirksamkeit lediglich im Vergleich zu Placebo und nicht im Vergleich zu konventionellen Laxantien. In den Studien zu Oxycodon / Naloxon erfolgte ein Vergleich mit Oxycodon, jedoch kein Vergleich mit Oxycodon und einem konventionellen Laxans oder anderen Opioiden (Morlion et al., 2015). Es ist derzeit nicht eindeutig belegt, ob PAMORA klinisch gegenüber den etablierten (wenngleich in dieser Anwendung kaum evidenzgestützten) und kostengünstigeren Laxantien in der Behandlung der OIC Vorteile bieten (bei deutlich höheren Kosten). Eine abschließende Bewertung des Stellenwertes im Vergleich zu konventionellen Laxantien ist daher derzeit nicht möglich.

Es wurden verschiedene PAMORA in klinischen Studien bei opioidinduzierter Obstipation(OIC) (mit und ohne zugrunde liegender Tumorerkrankung) untersucht. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2013 analysierte 14 randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) an insgesamt 4101 Patienten analysieren (Ford et al., 2013). Dabei waren die PAMORA signifikant besser als Placebo in der Behandlung der OIC (RR für ein Therapieversagen: 0,69; 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,63–0,75), während die analgetische Wirksamkeit der Opioidbehandlung nicht verändert war. Auch die untersuchten Einzelsubstanzen zeigten jeweils eine Überlegenheit gegenüber Placebo: Methylnaltrexon (6 RCT, 1610 Patienten, RR = 0,66; 95 % CI 0,54–0,84), Alvimopan (4 RCT, 1693 Patienten, RR = 0,71; 95 % CI 0,65–0,78) und orales Naloxon (4 RCT, 798 Patienten, RR = 0,64; 95 % CI 0,56–0,72). In der gepoolten Analyse waren die Gesamtzahl von unerwünschten Ereignissen sowie Durchfall und Bauchschmerzen signifikant häufiger bei den PAMORA im Vergleich zu Placebo. Naloxegol ist ein neuer PAMORA, der noch nicht von der o. g. Metaanalyse erfasst war und der in Deutschland zugelassen worden ist zur Behandlung der OIC bei

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

erwachsenen Patienten, die unzureichend auf Laxantien angesprochen haben. Zwei große Phase-III-Studien belegten eine überlegene Wirksamkeit von Naloxegol gegenüber Placebo ohne Verminderung der analgetischen Wirkung (14). Für die 25-mg-Dosierung ergab sich z. B. in der 04-Studie in der ITT-Population eine Ansprechrate von 44,4 % (RR für ein Therapie-Ansprechen von 1,51; CI 1,17–1,95;) und in der Subgruppe der laxantienrefraktären Patienten (LIR-Gruppe) eine Ansprechrate von 48,7 % (RR für ein Therapieansprechen von 1,69; CI 1,21–2,37). Unerwünschte Wirkungen waren Durchfall (2,8 %) Bauchschmerzen (1,9 %) und Oberbauchschmerzen (1,9 %).

Vergleichsstudien zwischen Opioidantagonisten und Laxantien sind rar und beziehen sich ebenso auf Tumorschmerz- bzw. Palliativpatienten. In der Übersicht von Bader konnten keine Unterschiede der Effektivität von oralem Naloxon gegenüber verschiedenen Laxanzien gefunden werden.

Methylnaltrexon subcutan ist in Deutschland zur Therapie opioidinduzierter Obstipation bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen zugelassen, die auf Standardlaxanzien nicht ausreichend ansprechen. Orales Methylnaltrexon ist in Deutschland aktuell nicht zugelassen. Naloxegol ist nur zugelassen bei Erwachsenen mit OIC, die unzureichend auf Laxanzien angesprochen haben. Naloxon liegt in Deutschland nur zur Injektion bei opioidbedingter Atemdepression vor.

Hinsichtlich des Einsatzes von Tilidin/Naloxon liegen keine belastbaren Daten vor. Im Tumorschmerzbereich bzw. in der Palliativmedizin wird die Prophylaxe und Therapie einer Obstipation im Rahmen eines Stufenschemas empfohlen (Deutsche Krebsgesellschaft, 2018). Es handelt sich um eine konsensbasierte Empfehlung, nach der ein standardisiertes Vorgehen in Form eines Stufenplans gewählt werden *sollte*. Dies kann in Analogie dazu auf den Nicht-Tumorschmerz übertragen werden. Trotz mangelhafter Evidenzlage kann die Kombination von oralem Oxycodon mit Naloxon nach Ansicht der Leitliniengruppe im Falle einer OIC alternativ in Stufe 1 der Obstipationstherapie gewählt werden

Praxiswerkzeug: Opioidinduzierte Obstipation

35. Vorgehen bei Wirkungsabnahme

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

Bestätigt 2019: Konsensbasierte Empfehlung: Bei einer Wirkungsabnahme unter einer Langzeittherapie mit Opioiden soll eine Reevaluation durchgeführt werden. Starke Empfehlung. Starker Konsens

Kommentar: Differentialdiagnosen bei Wirkungsabnahme

- Krankheitsprogression
- Toleranzentwicklung
- Opioidbedingte Hyperalgesie
- Fehlgebrauch, Missbrauch oder eine Substanzabhängigkeit (siehe unter...)

Krankheitsprogression	Bei manchen Erkrankungen kann es (ähnlich wie bei einer Tumorerkrankung) zu einer Verschlechterung des Krankheitsbildes kommen, die wiederum zu einer Zunahme der Nozizeption führt. So können z.B. bei einer Arthrose mit fortschreitendem Verschleiß des Gelenkknorpels die bewegungsabhängigen Schmerzen massiv verstärkt werden.
Toleranz	Im Rahmen der Dauertherapie (z.B. mit Opioiden) kann es zu einer Minderung der analgetischen Wirksamkeit kommen. Als Ursache wird eine Wanderung von Opioidrezeptoren von der Zelloberfläche in das Zellinnere vermutet (Rezeptorinternalisation), wo sie nicht mehr für die analgetische Wirkung zur Verfügung stehen.
Opioidbedingte Hyperalgesie	In Einzelfällen wurde bei einer Opioidtherapie über neurotoxische Nebenwirkungen berichtet, die als Hyperalgesie, manchmal mit anderen neurologischen (Allodynie, Myoklonien) und psychiatrischen (Halluzinationen, Alpträume) Symptomen auftritt.

36.Toleranzentwicklung

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

Bestätigt 2019: Konsensbasierte Empfehlung: Bei einer Toleranzentwicklung kann eine Dosiserhöhung, ein Opioidwechsel oder ein Opioidentzug durchgeführt werden. Offene Empfehlung. Starker Konsens

Kommentar: Die Leitliniengruppe empfiehlt, dass in der Regel nicht mehr als 2 Opioidwechsel bei Toleranzentwicklung durchgeführt werden. Eine anhaltende Toleranzentwicklung mit wiederholtem Bedarf für eine Dosisanpassung zum Erhalt einer klinisch relevanten Wirkung (Responder) auch nach Opioidwechsel ist klinisch dabei nicht sinnvoll mit einer langfristigen Opioidbehandlung vereinbar und sollte mit einer schrittweisen Opioidreduktion/Opioidentzug behandelt werden.

Praxiswerkzeug:

Opioidwechsel

37. Opioidinduzierte Hyperalgesie

Bestätigt 2019: Konsensbasierte Empfehlung: Bei Hinweisen auf die Entwicklung einer opioidinduzierten Hyperalgesie soll eine schrittweise Opioidreduktion und/oder ein Opioidentzug durchgeführt werden. Starke Empfehlung. Starker Konsens

Kommentar: Weiterführende Literatur (Lee et al., 2011).

C. Therapieüberwachung und Dokumentation

38. Regelmäßige Therapieüberwachung

Bestätigt 2019: Konsensbasierte Empfehlung: Bei einer Langzeittherapie mit Opioiden soll in regelmäßigen Abständen überprüft werden, ob die Therapieziele weiter erreicht werden und ob es Hinweise für Nebenwirkungen (z. B. Libidoverlust, psychische Veränderungen wie Interesseverlust, Merkfähigkeitsstörungen sowie Sturzereignisse) oder für einen Fehlgebrauch der rezeptierten Medikamente gibt. Starke Empfehlung. Starker Konsens

Kommentar: Eine Therapiekontrolle in der Langzeittherapie wird mindestens einmal im Quartal empfohlen in der Einstellungsphase mindestens alle 4 Wochen.

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

39. Therapiedokumentation

Bestätigt 2019: Konsensbasierte Empfehlung: Die Behandlung soll regelmäßig dokumentiert werden. Starke Empfehlung. Starker Konsens

Kommentar: Inhalte der Therapiedokumentation sind

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

Praxiswerkzeug:

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

40. Urinkontrollen auf Drogen

Neu 2019: Konsensbasierte Empfehlung: Urinkontrollen auf Drogen sollen nicht routinemäßig, jedoch vor und während einer Langzeittherapie mit Opioiden bei Verdacht auf missbräuchlicher Verwendung von Drogen und/oder rezeptpflichtiger Medikamente durchgeführt werden. Starke Empfehlung. Starker Konsens (100%; 100%).

Kommentar: Die US-Amerikanische Leitlinie empfiehlt Urinuntersuchungen auf Drogen bei allen Patienten vor Einleitung einer Opioidtherapie („should“). Mindestens jährliche Kontrollen sind zu erwägen (Dowell et al., 2016). In der kanadischen Leitlinie werden beide Maßnahmen fakultativ empfohlen (Busse et al., 2017). In Anbetracht der fehlendem Belege für positive Effekte eines routinemäßigen Drogenscreenings wird dieses nur bei klinischem Verdacht empfohlen.

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

D Beendigung einer Therapie mit opioidhaltigen Analgetika

41. Beendigung eines Therapieversuches

Bestätigt 2019: Konsensbasierte Empfehlung: Wenn in der Einstellungsphase (maximal 12 Wochen) die individuellen Therapieziele nicht erreicht bzw. (aus Patienten- und /oder Arztsicht) nicht ausreichend therapiebare bzw. nicht tolerierbare Nebenwirkungen auftreten, soll die Therapie mit opioidhaltigen Analgetika schrittweise beendet werden. Starke Empfehlung. Starker Konsens

42. Beendigung einer Therapie > 12 Wochen

Konsensbasierte Empfehlungen

Bestätigt 2019: a. Wenn die individuellen Therapieziele nicht mehr erreicht bzw. (aus Patienten- und /oder Arztsicht) nicht ausreichend therapiebare bzw. nicht tolerierbare Nebenwirkungen auftreten, soll die Therapie mit opioidhaltigen Analgetika schrittweise beendet werden. Starke Empfehlung. Starker Konsens

Bestätigt 2019: b. Wenn die individuellen Therapieziele durch andere medizinische Maßnahmen (z.B. OP, Bestrahlung, ausreichende Behandlung des Grundleidens) oder physiotherapeutische oder physikalische oder psychotherapeutische Maßnahmen erreicht sind, soll die Therapie mit opioidhaltigen Analgetika schrittweise beendet werden. Starke Empfehlung. Starker Konsens

Bestätigt 2019: c. Wenn der Patient die rezeptierten opioidhaltigen Analgetika trotz Mitbehandlung durch einen Suchtspezialisten missbräuchlich verwendet, soll die Therapie mit opioidhaltigen Analgetika schrittweise beendet werden. Starke Empfehlung. Starker Konsens

43. Medikamentenpause

Bestätigt 2019: Nach sechs Monaten soll mit Patienten mit einer Therapieresponse die Möglichkeit einer Dosisreduktion und/oder eines Auslassversuches besprochen werden, um die Indikation der Fortführung der Behandlung und das Ansprechen auf parallel eingeleitete nicht-

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

medikamentöse Therapiemaßnahmen (z. B. multimodale Therapie) zu überprüfen. Starke Empfehlung. Starker Konsens

Kommentar: Die Gründe für diese Empfehlungen sind:

- a. Eine spontane Symptombesserung (natürlicher Krankheitsverlauf) ist bei einigen CNTS-Syndromen, z. B. chronischen Rückenschmerzen (Itz et al., 2013) und Postzosterneuralgie (Reda et al., 2013) beschrieben. Alternativ könnte eine funktionell relevante Analgesie mittelfristig über Verbesserung der Funktionalität zu einer klinischen Gesamtverbesserung führen.
- b. Es ist möglich, dass die Therapieziele durch parallel eingeleitete physikalische Therapien und/oder psychotherapeutische Verfahren erreicht werden können und ein opioidhaltiges Analgetikum nicht mehr erforderlich ist.
- c. Randomisierte placebokontrollierte Studien beim CNTS wurden maximal bis 24 Wochen durchgeführt.
Kohortenstudien, auf die eine Empfehlung zum Intervall der Reduktionsversuche und "drug holidays" gestützt werden kann, wurden nicht gefunden.

44. Opioidassoziierte psychische Auffälligkeiten

Redaktionelle Änderung 2019: Konsensbasierte Empfehlung: Wenn der Patient opioidassoziierte psychische Auffälligkeiten zeigt, sollen folgende Optionen erwogen werden:

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

Starke Empfehlung. Starker Konsens

Kommentar:

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

Hinweise für opioidassoziierte psychische Auffälligkeiten können sein:

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

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

45. Opioidentzug als therapeutische Maßnahme

Bestätigt 2019: Evidenzbasierte Empfehlung: Bei Patienten mit persistierenden Schmerzen und/oder Beeinträchtigungen/Nebenwirkungen unter langfristiger Einnahme von opioidhaltigen Analgetika kann ein Opioidentzug innerhalb eines multimodalen Therapieprogrammes als therapeutische Maßnahme erwogen werden. EL4b. Starker Konsens

Kommentar: Es wurden keine neuen Kohortenstudien aus deutschen Schmerzzentren gefunden, welche die in früheren Studien beschriebene Reduktion von Schmerzen und Beeinträchtigungserleben durch einen Opioidentzug innerhalb eines multimodalen Therapieprogrammes nachweisen (Wang et al., 2011).

46. Stationäre Opioidreduktion

Neu 2019: Konsensbasierte Empfehlung: Wenn die Opioidtherapie unter ambulanten und/oder teilstationären Bedingungen nicht reduziert bzw. beendet werden kann, soll eine stationäre Medikamentenreduktion empfohlen werden. Starker Konsens (100%;100%).

47. Praxis der Beendigung der Therapie

Modifiziert 2019: Konsensbasierte Empfehlung: Eine Langzeitanwendung mit opioidhaltigen Analgetika soll schrittweise beendet werden. Medikamentöse, physiotherapeutische und psychotherapeutische Begleittherapien inkl. Selbstmanagementtraining sollen erwogen werden. Über Angebote der Selbsthilfe soll informiert werden

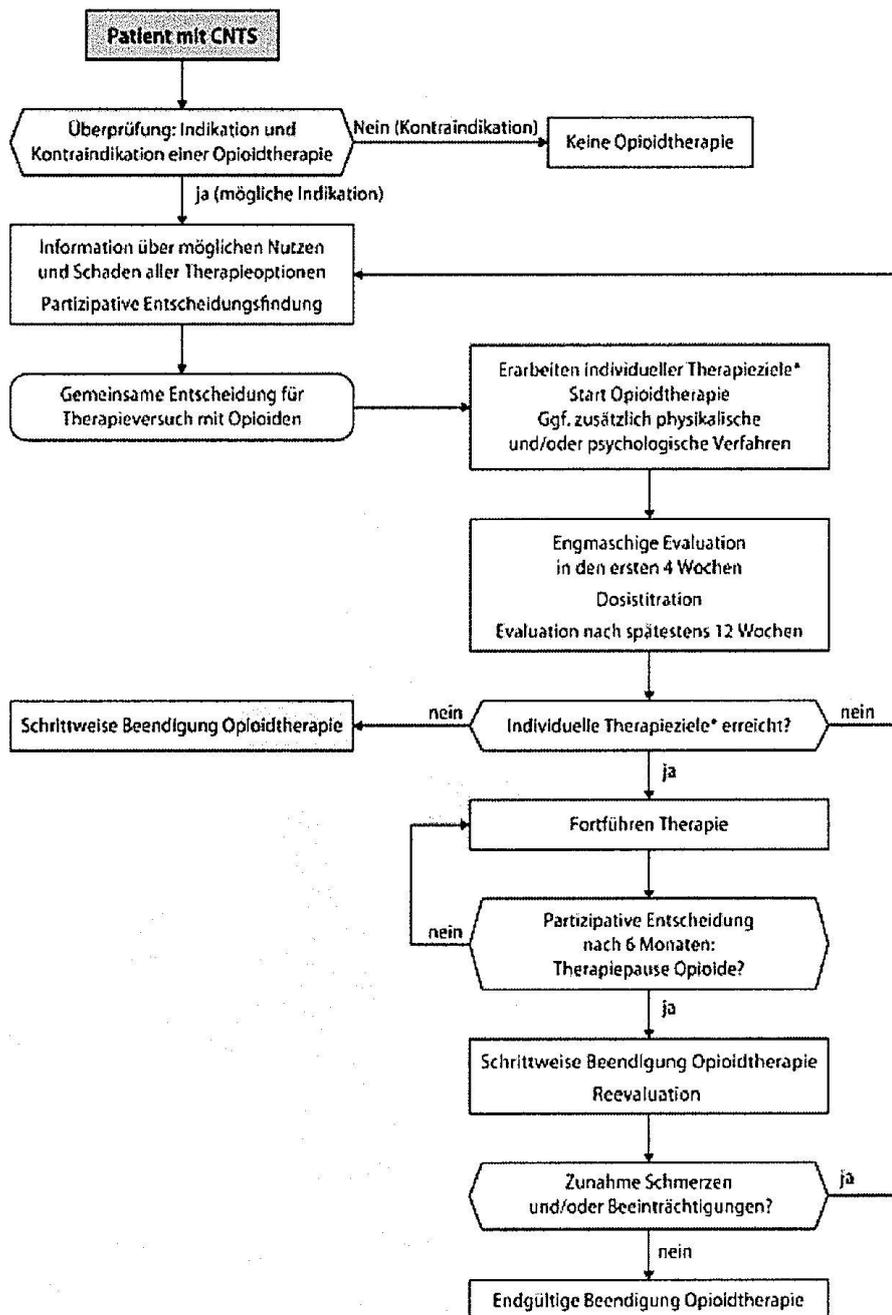
Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

Kommentar: Bei Beendigung einer Anwendung opioidhaltiger Analgetika können Entzugssymptome auftreten. Vor dem Absetzen sollte die Evaluation von Behandlung, Komorbiditäten, psychischer Verfassung und anderer relevanter Faktoren abgeschlossen sein. Der Patient und seine Familie sollte vorher über die Vorgehensweise während der Ausleitung und häufig auftretende Entzugssymptome unterrichtet werden. Der Kontakt zum Patienten sollte bis zum Abschluss des Absetzens aufrechterhalten werden; eine zusätzliche psychotherapeutische Unterstützung kann im Einzelfall sinnvoll sein.

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

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

Abbildung 1 : Algorithmus der Therapie mit opioidhaltigen Analgetika bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen (CNTS)



Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

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

E. Spezielle Patientengruppen

48. Ältere Patienten

Bestätigt 2019: Konsensbasierte Empfehlung: Die Therapie soll mit einer niedrigen Dosis begonnen werden. Dosissteigerungen sollen langsam durchgeführt werden. Engmaschige Kontrollen von Wirksamkeit und Verträglichkeit sollen erfolgen. Starke Empfehlung. Starker Konsens

Kommentar modifiziert 2019: Altersbedingte pharmakodynamische und pharmakokinetische Veränderungen führen zu einer längeren Wirkdauer der Opiode im Alter. U.a. aus diesen Gründen wird empfohlen, zu Beginn einer Opioid Therapie mit einer ungefähr 25 – 50 % Dosisreduktion im Vergleich zu Jüngeren zu beginnen und langsamer zu steigern (Busse et. al, 2017).

Post-Hoc Analysen von RCTs, die von den Herstellern der Medikamente finanziert wurden, zeigten eine Überlegenheit von Oxycodon/Naloxon deterrent (in Deutschland nicht zugelassen) gegen Placebo / Naloxon deterrent bei Patienten >65 Jahre mit chronischem Rückenschmerz (Kopecky et al., 2017) und von retardiertem Tapentadol bei Patienten > 75 Jahren mit chronischem Rücken- oder Knieschmerz gegenüber Oxycodon (Biondi et al., 2015). Eine nicht-verblindete und nicht-kontrollierte Studie mit Hydrocodone bei 24 Patienten \geq 75 Jahren und nicht neuropathischem CNCP fand eine klinisch relevante Reduktion von Schmerz- und Beeinträchtigungserleben bei den Patienten, welche die Studie beendeten. Die Abbruchrate wegen Nebenwirkungen lag bei 30%.

Eine systematische Übersichtsarbeit von 23 placebokontrollierten RCTs mit Patientenpopulationen mit chronischen muskuloskelettalen Schmerzen und einem Durchschnittsalter > 60 Jahre fand geringe durchschnittliche Effekte auf Schmerz und Beeinträchtigungserleben. Die Abbruchraten mit Opioiden waren viermal höher als mit anderen Analgetika (Megale et al., 2018).

Auf der Basis von Expertenkonsens wurden bei vorsichtiger Eintitrierung

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

Buprenorphin, Oxycodon und Hydromorphon in die B-Kategorie (Wirksamkeit bei älteren Patienten nachgewiesen, aber Einschränkungen bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit) und Morphin, Tapentadol, Tramadol und Tilidin / Naloxon in die C-Kategorie (ungünstige Nutzen-Risiko-Relation für ältere Patienten; erfordern genaue Beobachtung von Wirkungen und Nebenwirkungen; sind nur ausnahmsweise erfolgreich; bei > 3 Arzneimitteln gleichzeitig als Erste weglassen, Alternativen suchen) eingeordnet (Universitätsmedizin Mannheim, 2018).

Praxiswerkzeug Neu:

FORTA (Fit for the Aged) Liste : <https://www.umm.uni-heidelberg.de/klinische-pharmakologie/forschung/forta-projekt/>

49. Kinder und Jugendliche

Redaktionelle Änderung 2019: Konsensbasierte Empfehlungen: Eine Therapie mit opioidhaltigen Analgetika soll nur in Ausnahmefällen durchgeführt werden.

Starke Empfehlung. Starker Konsens

Falls eine begründete Entscheidung für einen individuellen Therapieversuch mit Opioiden getroffen wurde, sollte dieser durch spezialisierte Zentren / Kinderärzten durchgeführt werden. Empfehlung. Starker Konsens

50. Schwangere

Redaktionelle Änderung 2019: Konsensbasierte Empfehlungen: Die Beendigung einer Therapie mit opioidhaltigen Analgetika soll für den Fall einer geplanten Schwangerschaft dringend angeraten werden. Starke Empfehlung.

Starker Konsens

Wird unter einer laufenden Therapie mit opioidhaltigen Analgetika eine Schwangerschaft festgestellt, sollte die Beendigung der Therapie mit opioidhaltigen Analgetika angestrebt werden. Empfehlung. Starker Konsens

Kommentar: Im Falle einer Entzugsbehandlung sollen Entzugssymptome durch langsames Ausschleichen vermieden werden, da dieses mit einem erhöhten Risiko von vorzeitiger Wehentätigkeit und Fehl- bzw. Frühgeburten einhergehen. In Einzelfällen (Probleme bei Entzugsbehandlung) kann auch eine

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

Opioidsubstitutionstherapie erwogen werden. Sollte es notwendig sein, die Therapie mit opioidhaltigen Analgetika in der Schwangerschaft fortzuführen, sollte die Entbindung in einem Perinatalzentrum Stufe I/II erfolgen, da bei dem Neugeborenen postpartal Entzugssymptome möglich sind. Für alle Opioide wird in www.embryotox.de über unzureichende Erfahrungen berichtet, zur Behandlung in der Schwangerschaft werden Morphin, Tramadol, Buprenorphin (50-300 systematisch ausgewerte Schwangerschaften) am ehesten empfohlen, ohne grundsätzliche Bedenken gegen andere Opioide (Fentanyl, Oxycodon, Hydromorphon). Zu Tilidin/Naloxon liegen nur geringe Erfahrungen (< 50 Schwangerschaften) und zu Tapentadol keine Erfahrungen vor.

51. Patienten mit Atemstörungen

Neu 2019: Konsensbasierte Empfehlung: Die Indikation für eine Langzeitanwendung von Opioiden bei Patienten mit bekanntem obstruktivem Atemwegssyndrom soll streng gestellt werden. Wenn sich die Symptomatik eines Schlaf-Apnoe-Syndroms trotz Optimierung der Atemtherapie unter einer Opioidtherapie verschlechtert, soll eine Reduktion bzw. Absetzen der Opioide empfohlen werden. Starke Empfehlung. Starker Konsens (100%;100%).

Kommentar: Eine Langzeittherapie mit Opioiden erhöht das Risiko, ein zentrales Schlafapnoe Syndrom zu entwickeln (Ratz et al., 2018). Eine systematische Übersichtsarbeit fand Prävalenzraten von 24%. Das Risiko steigt bei gleichzeitiger Einnahme von Tranquilizern / Hypnotika und Morphinäquivalenzdosen von ≥ 200 mg/d (Correa 2015). Ein Opioidentzug (Schwarzer et al., 2015) bessert die Symptomatik. Nach Fallberichten, ist eine kontinuierliche Überdruckbeatmung in diesen Fällen oft ineffektiv bzw. kann das zentrale Schlaf-Apnoesyndrom sogar verschlechtern. Eine adaptive Servoventilation oder bilevel positive airway pressure ventilation (druckkontrollierte Beatmung, die es dem Patienten in jeder Phase der Beatmung erlaubt, selbst zu atmen konnte in einigen Untersuchungen mit Patienten untr Opioidtherapie das zentrale Schlaf-Apnoesyndrom reduzieren (Correa et al., 2015).

52. Patienten mit komorbiden psychischen Störungen

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

Bestätigt 2019: Konsensbasierte Empfehlung: Die Therapie soll mit einer niedrigen Dosis begonnen werden. Dosissteigerungen sollen langsam durchgeführt werden. Engmaschige Kontrollen von Wirksamkeit und Verträglichkeit sollen erfolgen. Eine fachpsychotherapeutische Mitbehandlung soll erwogen werden. Starke Empfehlung Starker Konsens

53. Patienten mit aktueller Substanzabhängigkeit

Bestätigt 2019: Konsensbasierte Empfehlung: Eine Therapie sollte nur in engmaschiger Absprache mit Ärzten und psychologischen Psychotherapeuten mit suchtmmedizinischer Kompetenz durchgeführt werden. Empfehlung. Starker Konsens

Kommentar: Patienten mit einer möglichen Indikation für die Gabe von Opioiden aufgrund von Schmerzen und gleichzeitiger aktueller Substanzabhängigkeit (z.B. Alkohol, Amphetamine, Benzodiazepine, Cannabis, Kokain, Opiate) stellen eine interdisziplinäre Herausforderung dar, die eine enge Abstimmung bezüglich der Auswahl, Einleitung, Durchführung und Integration schmerz- und suchtmmedizinischer Behandlungsoptionen notwendig macht. Ein alleiniger medikamentöser Therapieansatz ist hier in der Regel nicht indiziert.

54. Missbräuchliche Verwendung und Abhängigkeit von aus medizinischer Indikation verschriebenen opioidhaltigen Schmerzmitteln

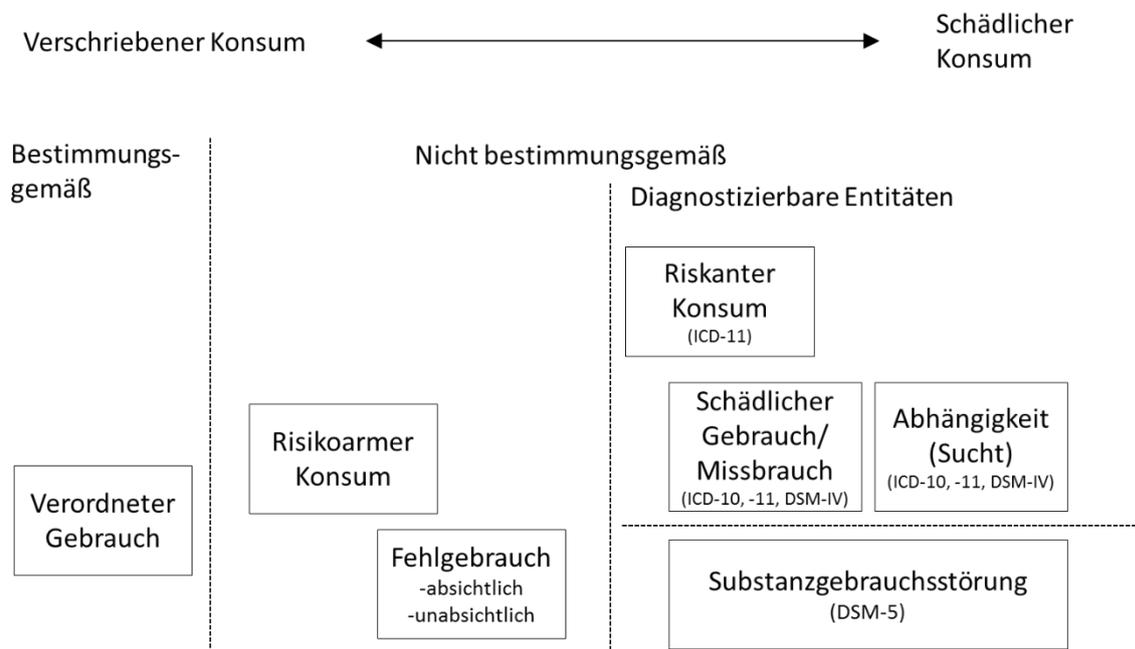
Neu 2019: Vorwort: Begrifflichkeiten

In der internationalen Literatur werden unterschiedliche Begriffe und diagnostische Kriterien für einen problematischen Umgang von Patienten und Ärzten mit Opioiden, welche aus therapeutischer Indikation verordnet werden, verwendet. Die Bedeutung derselben Begriffe kann geographisch und kulturell unterschiedlich sein (Scholten et al., 2017).

Im Folgenden werden die Ausführungen und Empfehlungen in der deutschen S3-Leitlinie zur Abhängigkeit von aus medizinischer Indikation verordneten Medikamenten dargestellt.

Abbildung 1: Übersicht über Begrifflichkeiten

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020



Bestimmungsgemäßer Konsum: Konsum von Substanzen gemäß den ärztlichen Empfehlungen und / oder den Vorgaben der Arzneimittelinformation, mit Einsatz der Substanz im Rahmen der zugelassenen Indikation und Dosierung.

Nicht-bestimmungsgemäßer Konsum (engl. Misuse):

Ausnahmen im Sinne eines nicht-bestimmungsgemäßen Gebrauchs sind möglich im Sinne:

- a) eines „off-label use“. Dieser bezeichnet den Einsatz eines Medikamentes außerhalb der zugelassenen Indikation nach Aufklärung und Verordnung durch einen Arzt bzw. ärztlich verordneter Dosisanpassungen jenseits der zugelassenen Dosierung aufgrund individueller Gegebenheiten (z.B. beschleunigtem enzymatischen Abbau etc.).
- b) eines „Medikationsfehlers“. Dieser liegt vor, wenn vom vorgegebenen Anwendungsschema – mit dem in Kauf genommenen Risiko eines Schadens für den Patienten - abgewichen wird.
- c) eines „Fehlgebrauchs“. Dieser tritt ein, wenn ein Medikament intendiert anders eingesetzt wird (in Dosis oder Applikationsart), als es verordnet wurde. Ein Fehlgebrauch kann in „unabsichtlich“ (z.B. Missverständnis in Bezug auf

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

die Umsetzung einer verordneten Anwendung) und „absichtlich“ (z.B. für eine primär nicht intendierte Wirkung, wie Schlafinduktion durch Opioide) unterschieden werden.

Missbrauch (engl. abuse): Übermäßiger, exzessiver, nicht bestimmungsgemäßer Konsum von Substanzen mit Gesundheitsschäden in klinisch bedeutsamer Weise. Es fehlt entweder an einer medizinischen Indikation oder die vorgegebenen Rahmenbedingungen für den medizinischen Einsatz werden ignoriert. Ziel des Konsumenten sind häufig die Provokation psychotroper Effekte oder die Beseitigung von Entzugssymptomen.

Schädlicher Gebrauch (ICD 10): Ein Konsummuster, das lt. Definition des ICD-10 physische oder psychische Gesundheitsschäden, jedoch keine Abhängigkeit hervorruft.

ICD-11 ergänzt dies dahingehend, dass dieses Konsummuster während eines Monats kontinuierlich bzw. innerhalb eines Jahres episodisch aufgetreten sein muss und einen tatsächlichen Schaden der psychischen oder physischen Gesundheit der einnehmenden Person oder betroffener Dritter geführt hat.

Abhängigkeitssyndrom (ICD 10): Das Abhängigkeitssyndrom wird nach ICD-10, ICD-11 oder DSM-IV kategorial, nach DSM-5 dimensional verstanden. Abhängigkeit ist in diesen Klassifikationssystemen übereinstimmend gekennzeichnet durch den 1) starken Konsumdrang, 2) Kontrollverlust, 3) Toleranzentwicklung und 4) das Auftreten von körperlichen Entzugssymptomen, sowie 5) die Vernachlässigung anderer Interessen (Verpflichtungen) zugunsten des Substanzkonsums und 6) ein anhaltender Substanzkonsum trotz des Nachweises eindeutiger schädlicher Folgen.

Entzugssyndrom (ICD-10): Zustand, der bei Absetzen oder Reduktion des Substanzkonsums auftritt und mit substanzspezifischen psychovegetativen Symptomen einhergeht. Ein Entzugssyndrom geht zurück, sobald dem Körper wieder die ursprüngliche oder eine ähnliche Substanz zugeführt wird. Das Entzugssyndrom

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

ist häufig selbstlimitierend, tritt wenige Stunden nach der letzten Einnahme auf und kann über Tage bis Wochen anhalten.

Toleranz (Gewöhnung): Die Drogenwirkung lässt nach Phasen längeren Konsums nach. Toleranz entsteht durch a) eine neurologische Adaptation bzw. b) einen beschleunigten Abbau (verkürzte biologische Halbwertszeit) zugeführter Substanzen sowie c) psychovegetative Anpassungsvorgänge an die Substanzwirkung. Der Wirkverlust führt oft zu einer Dosissteigerung.

Körperliche Abhängigkeit: Körperliche Abhängigkeit erklärt das Auftreten eines Entzugssyndroms. Der Zustand tritt bei Absetzen oder Reduktion des Substanzkonsums auf und geht mit substanzspezifischen psychovegetativen Symptomen einher. Ein Entzugssyndrom geht zurück, sobald dem Körper wieder die ursprüngliche oder eine ähnliche Substanz zugeführt wird. Das Entzugssyndrom ist häufig selbstlimitierend, tritt wenige Stunden nach der letzten Einnahme auf und kann über Tage bis Wochen anhalten. Die körperliche Abhängigkeit wird mit einem Entzugssymptom gleichgesetzt, das sich dann ergibt, wenn die Dosis verringert oder im Verlauf eines Abstinenzversuchs weggelassen wird.

Psychische Abhängigkeit: Die psychische Abhängigkeit wird häufig als Ausdruck des Kontrollverlustes, des zwanghaften Konsums und eines starken Cravings beschrieben. Psychische Abhängigkeit bezeichnet das Abhängigkeitssyndrom außerhalb der Dimensionen, die mit dem körperlichen Abhängigkeitssyndrom verbunden sind (Entzugssymptomatik, Toleranzentwicklung).

Psychische Abhängigkeit geht einher mit der individuellen funktionellen Bedeutung des Konsums: Aversive Zustände werden mit Hilfe des Drogenkonsums überwunden, ein Verzicht auf die Substanz fällt schwer, da antizipierte Wirkeffekte ausbleiben bzw. aversive Effekte erwartet werden. Psychische Abhängigkeit entsteht im Gegensatz zur körperlichen Abhängigkeit vor allem bei einer intendierten Drogeneinnahme, weniger bei einer passiven Verabreichung von Medikamenten.

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

Sucht: Im allgemeinsprachlichen Gebrauch Synonym für Abhängigkeit mit der Konsequenz der periodischen oder chronischen Intoxikation. Keine Begrifflichkeit im Sinne des ICD-10., ICD-11, DSM 4 und DSM 5

54.1 Diagnose eines schädlichen Gebrauchs (ICD-10) bzw. Abhängigkeit von Opioiden (ICD-10) bzw. einer Opioid Use Disorder (DSM-5)

Neu 2019: Konsensbasierte Empfehlung: Die Diagnose eines schädlichen Gebrauchs (ICD-10) bzw. Abhängigkeit von Opioiden (ICD-10) bzw. einer Opioid Use Disorder des DSM-5 soll nicht bei Patienten gestellt werden, die Opioiden aus medizinischer Indikation erhalten und bei denen neben Toleranzentwicklung und Entzugssymptomen sowie einer mit dem behandelnden Arzt erfolgten Nutzen-Schaden-Abwägung von therapeutischen Wirkungen und Nebenwirkungen keine weiteren Merkmale des Missbrauchs und der Abhängigkeit festgestellt werden können. Starker Konsens (97%; 97%).

Kommentar: Die diagnostischen Kriterien des ICD 10 und ICD 11 für einen schädlichen Gebrauch bzw. Abhängigkeit von Opioiden (F 11.1 und F 11.2) bzw. einer Substance Use Disorder des DSM 5 (siehe Appendix) wurden nicht für Patienten entwickelt, welche Opioiden aus medizinischer Indikation erhalten (Campbell et al., 2016). Die Kriterien des Substanzkonsums trotz negativer körperlicher, psychischer oder sozialer Konsequenzen (schädlicher Gebrauch) sind nur eingeschränkt anwendbar, da einige Patienten bereit sind, Nebenwirkungen der Opioidmedikation mit negativen körperlichen (z. B. Impotenz, Obstipation), psychischen (z. B. Verschlechterung einer Depression, Müdigkeit, Merk- und Konzentrationsstörungen) oder sozialen Konsequenzen (z. B. Reduktion von Freizeitaktivitäten, Veränderungen im beruflichen Umfeld) wegen der Schmerzlinderung in Kauf zu nehmen. Die Kriterien der Toleranz, der körperlichen Abhängigkeit und des Substanzgebrauchs mit dem Ziel, Entzugssyndrome zu mildern sind ebenfalls nicht anwendbar, da diese Phänomene auch bei einer Therapie mit Opioiden ohne weitere Hinweise für eine missbräuchliche oder süchtige Verwendung auftreten können.

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

Bei der Bewertung der Eignung diagnostischer Kriterien sollen häufige vorkommende Nebenwirkungen (ggfs. auch iatrogen bedingt) und das Phänomen der Opioid-Induzierten Hyperalgesie in der klinischen Einschätzung eines möglichen schädlichen Gebrauchs/Abhängigkeit berücksichtigt werden (Maier et al., 2016):

Nicht-spezifische Hinweise für Fehlgebrauch	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wechselnde Schmerzlokalisationen, multilokuläre Ausbreitung (Generalisierung) der Schmerzen, Transformation des Primärschmerzes unter laufender Therapie ▪ Opioid-induzierte Hyperalgesie (Tendenz zur Schmerzausbreitung, Erhöhung der Schmerzempfindlichkeit und Opioidresistenz)
Nicht-spezifische Hinweise für Missbrauch/ Abhängigkeit	<ul style="list-style-type: none"> ▪ hoher Ruheschmerz sowie Diskrepanz zwischen Schmerzangabe und Verhalten ▪ Fordern eines bestimmten Opioids, speziell von kurzwirksamen und/oder schnell anflutenden Opioiden ▪ Opioidaufnahme überwiegend zur Symptomlinderung (Distress, Unruhe, Angst, Depression, Schlafstörung)
Spezifischere Hinweise auf Abhängigkeit	<ul style="list-style-type: none"> ▪ anhaltender Widerstand gegen Änderungen der Opioidtherapie trotz <ul style="list-style-type: none"> ○ Wirkungslosigkeit und/oder Symptomen einer ärztlich unerwünschten psychotropen Wirkung (Euphorie, Sedierung, Angstlinderung) ○ psychotroper (zumeist dosisabhängiger) Nebenwirkungen (Müdigkeit, Antriebslosigkeit, Konzentrationsstörungen) ▪ Injektion oraler / transdermaler Verabreichungsformen ▪ Intravenöse und orale Anwendung transdermaler Systeme ▪ Rezeptfälschungen ▪ Stehlen / Borgen von Opioiden ▪ nicht-plausibles Horten von Opioiden ▪ (häufiger) Verlust von BtM-Rezepten

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

Nicht-spezifische Hinweise für Fehlgebrauch:

- Einnahme trotz geringer bis fehlender Wirksamkeit
- Ein Fehlgebrauch, der trotz Aufklärung, Absprache und engerer ärztlicher Anbindung anhält, kann als Hinweis auf einen schädlichen Gebrauch/Abhängigkeit gewertet werden.

Nicht-spezifische Hinweise für Missbrauch/Abhängigkeit:

- nicht abgesprochene Dosiserhöhungen
- Drängen auf Dosiserhöhung ohne Verbesserung der Symptome/Funktion oder trotz Zunahme der Nebenwirkungen
- wiederholte Unzuverlässigkeiten (Unpünktlichkeit, Nicht-Erscheinen) oder mangelnde Compliance
- verschwiegene Einnahme von Substanzen mit Suchtpotential (Diskrepanzen beim Drug-Monitoring)
- Drängen auf Verschreibung weiterer psychotroper Substanzen
- Veränderung der verabredeten Einnahmeintervalle, eigenständige Anpassung nach Bedarf
- Abwehr von Therapieänderungen
- Wesensveränderungen unter der Therapie (z.B. Impulskontrollstörungen) und andere neue psychiatrische Symptome
- Missbrauch anderer Substanzen zu psychotropen Zwecken
- Zunahme von Depressivität, Angststörung, Albträumen unter der Therapie

Spezifischere Hinweise auf Abhängigkeit:

- anhaltender Widerstand gegen Änderungen der Medikation trotz
 - Wirkungslosigkeit und/oder Symptomen einer ärztlich unerwünschten psychotropen Wirkung (Euphorie, Sedierung, Angstlinderung)
 - psychotroper (zumeist dosisabhängiger) Nebenwirkungen (Müdigkeit, Antriebslosigkeit, Konzentrationsstörungen)
- Injektion oraler / transdermaler Verabreichungsformen
- Intravenöse und orale Anwendung transdermaler Systeme
- Rezeptfälschungen

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

- Stehlen / Borgen von Opioiden
- nicht-plausibles Horten der Medikamente
- verheimlichter/abgestrittener Bezug durch andere Ärzte
- verschwiegener Konsum von weiteren psychotropen Substanzen einschließlich anderer Opioide
- häufiger Verlust von Rezepten
- Fordern eines parenteralen Verabreichungsweges
- Handel von Opioiden mit Dritten
- Kontrollverlust (z.B. wiederholte Episoden von Dosiserhöhungen oder zunehmend bedarfsgesteuerte Einnahme trotz klarer Absprache/Warnung, deutliche unmittelbare negative Folgen der Medikamenteneinnahme im privaten und sozialen Umfeld)
- Zwanghafter Gebrauch

54.2 Einschätzung der Kriterien missbräuchlichen / abhängigen Konsums

Neu 2019: Konsensbasierte Empfehlung: Zur Einschätzung der genannten Kriterien werden Befunde aus der körperlichen Untersuchung, der Beobachtung des Patientenverhaltens, Angaben aus der Anamnese, bzw. Fremdanamnese (Angehörige/Bezugspersonen) und der Therapieverlauf berücksichtigt. Eine interdisziplinäre Beurteilung (z.B., ärztlich, psychologisch, physiotherapeutisch und pflegerisch) kann dazu beitragen, die diagnostische Einordnung zu sichern. Offene Empfehlung. Starker Konsens (100%;100%).

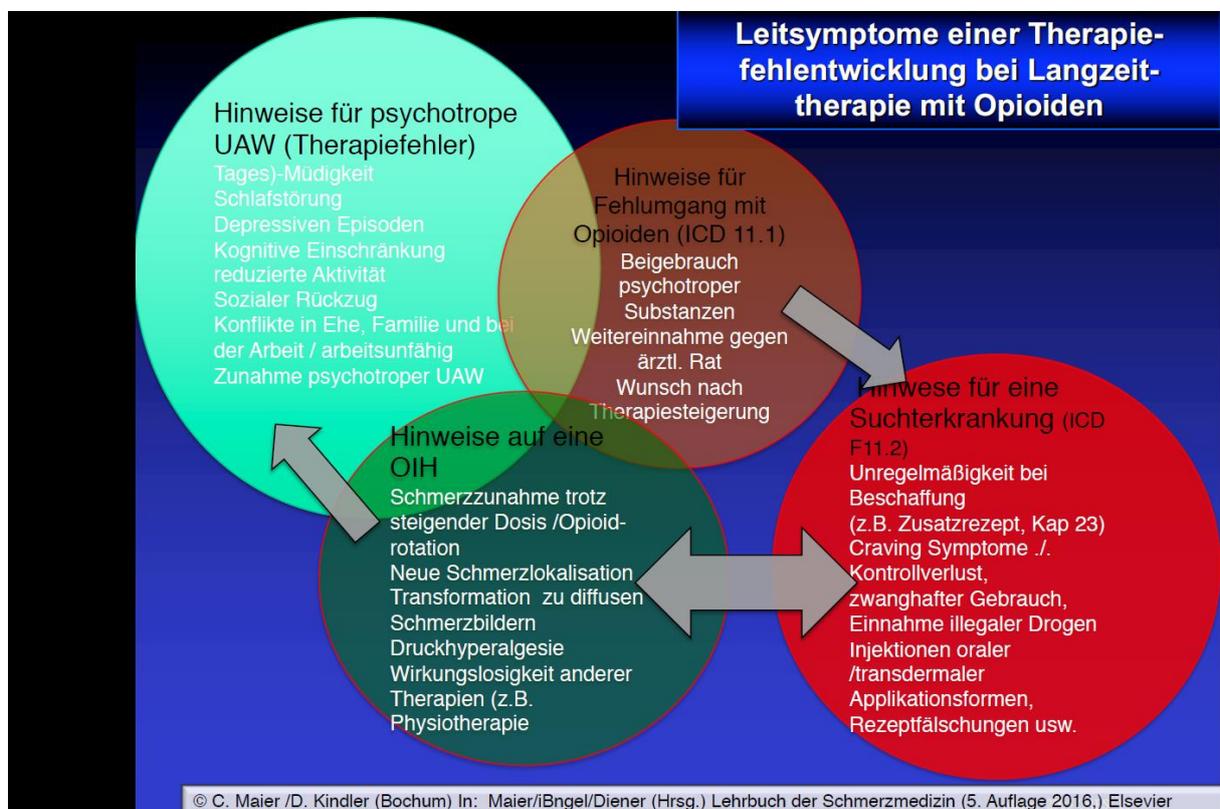
54.3 Bestimmungsgemäßer, nicht bestimmungsgemäßer und abhängiger Gebrauch.

Neu 2019: Konsensbasierte Feststellung: Es besteht ein fließender Übergang zwischen dem bestimmungsgemäßen Gebrauch, nicht-bestimmungsgemäßen Gebrauch / Konsum (misuse), schädlichem / missbräuchlichen (abuse) Gebrauch und abhängigen („süchtigen“) Gebrauch von aus medizinischen Gründen verordneten Opioiden. Starker Konsens (97%; 97%).

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

Kommentar: Beispiele

- Bestimmungsgemäßer Gebrauch: Verordnung und Einnahme von Opioiden bei in LONTS genannten Indikationen (z. B. Postzosterneuralgie)
- Nicht-bestimmungsgemäßer Gebrauch durch Arzt: Verordnung von Opioiden bei in LONTS genannten Kontraindikationen (z. B. primäre Kopfschmerzen)
- Nicht-bestimmungsgemäßer Gebrauch durch Arzt und / oder Patient: Einnahme von bestimmungsgemäß verordneten Opioiden trotz geringer bis fehlender Wirksamkeit
- Missbräuchliche Verwendung: Einnahme von Opioiden durch Patienten zu psychotropen Zwecken (z. B. Beruhigung) bei geringer oder fehlender Schmerzreduktion
- Abhängigkeit: Auskochen eines Fentanylpflasters zur intravenösen Injektion zu Rauschzwecken bei Postzosterneuralgie



Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

54.4 Klinischer Konsensuspunkt - Maßnahmen bei Fehlgebrauch oder schädlichem Gebrauch rezeptierter opioidhaltiger Analgetika

Bestätigt 2019: Bei Fehlgebrauch oder schädlichem Gebrauch opioidhaltiger Analgetika sollen Maßnahmen eingeleitet werden, welche die Therapietreue wieder herstellen. Falls diese Maßnahmen nicht erfolgreich sind, soll eine Mitbeurteilung/Mitbehandlung durch Suchtspezialisten eingeleitet werden.

Starke Empfehlung. Starker Konsens

Kommentar: Maßnahmen bei Hinweisen für Fehlgebrauch oder Missbrauch (schädlichem Gebrauch)

- Urin- oder, falls indiziert, Haartests oder Blutspiegel als Bedingung für weitere Verschreibungen etablieren.
- Erörterung von die Adhärenz beeinträchtigenden Verhaltensweisen und der daraus folgenden Anpassungen des Behandlungsvertrages mit dem Patienten und Personen seines Umfelds.
- Einnahme oder Applikation der Medikation unter Aufsicht einer Vertrauensperson.
- Zur Gewährleistung der Adhärenz weitere Unterstützung aus dem Umfeld des Patienten suchen.
- Reduktionsversuch/Entzug im Rahmen einer multimodalen schmerztherapeutischen Behandlung. Mitbeurteilung/Mitbehandlung des Patienten durch einen Suchtspezialisten. Beendigung der Langzeitanwendung durch qualifizierten Entzug (OPS 9-647).

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

55. Therapie des schädlichen / abhängigen **Gebrauchs von aus **initial** aus medizinischer Indikation verordneten Opioiden**

Neu 2019:

Bestehen eine Opioidabhängigkeit, die als unerwünschte Nebenwirkung schmerztherapeutisch verschriebener und erworbener Opioiden auftritt und werden die Opioiden missbraucht, im Sinne einer beabsichtigten, ständig oder sporadisch

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

übermäßigen Verwendung mit körperlichen/psychischen Folgen, dann soll folgende Hierarchie an Therapieoptionen angeboten werden:

- (1) **Opioiddosisreduktion/-entzug in multimodaler schmerztherapeutischer Einrichtung**
- (2) **Qualifizierter Entzug in suchtmmedizinischer psychiatrischer Einrichtung**
- (3) **In seltenen Fällen (Notwendigkeit einer analgetischen Therapie mit Opioiden bei anhaltendem Abhängigkeitssyndrom mit Missbrauch der Opiode trotz optimierter Schmerz- und suchtmmedizinischer Behandlung): Fortführen der Opioidtherapie als Schmerztherapie mit suchtmmedizinischer Begleitung, als off label Behandlung gemäß §13 BtMVV.**
- (4) **In seltenen und ausgewählten Fällen (Abhängigkeitserkrankung mit anhaltendem Opioidmissbrauch und negativen psychosozialen Folgen und nach Versagen zumindest der unter 1-2 genannten angemessenen suchtmmedizinischen und schmerztherapeutischen Maßnahmen zur Begrenzung des Gebrauchs): Aufnahme in eine Substitutionsbehandlung gemäß §5 BtMVV. Starke Empfehlung. Starker Konsens (100%; 100%).**

Kommentar: Für die Empfehlung wurde die systematische Literatursuche und – aufbereitung der S3-Leitlinie „Medikamentenabhängigkeit“ verwendet. Zur Therapie Opioid-bezogener Störungen, die sich im Rahmen einer medizinisch indizierten Therapie ergeben haben, wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Aus der systematischen Literaturrecherche wurden aus insgesamt 1.032 Treffern zu systematischen Übersichtsarbeiten vier die Fragestellung betreffende systematische Übersichtsarbeiten identifiziert. Zudem wurden 30 Übersichtsarbeiten identifiziert, die sich mit Therapieoptionen bei nicht-medizinischem Gebrauch von verschreibungspflichtigen Opioiden beschäftigten oder bei denen aus den Einschlusskriterien die gebrauchten Opiode nicht eindeutig bezeichnet waren. Für diese Arbeiten wurde eine mögliche Übertragbarkeit diskutiert. Zusätzlich wurden im Updatezeitraum 2016 bis 2018 der Recherche aus insgesamt 942 randomisierten kontrollierten Studien zwei relevante Studien ermittelt. Diese Studien zeigen starke Limitationen, die bei der Beurteilung berücksichtigt werden müssen (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie, Nervenheilkunde und Psychosomatische Medizin, 2020).

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

Eine systematische Übersichtsarbeit analysierte 71 Studien (11 RCTs und 56 Beobachtungsstudien) mit multimodaler Schmerztherapie, Buprenorphin unterstützter Dosisreduktion and verhaltenstherapeutische Interventionen. Die Autoren fanden dass die genannten Maßnahmen möglicherweise effektiv sind, eine LTOT zu beenden oder zu reduzieren und Schmerzen und Beeinträchtigungserleben zu reduzieren (sehr geringe Qualität der Evidenz) (Frank et al., 2017).

Ein Cochrane Review analysierte 5 RCTs und 278 Patienten mit Akupunktur, Achtsamkeitstraining und kognitiver Verhaltenstherapie bei Patienten mit CNCP, um die Dosis zu reduzieren bzw. die missbräuchliche Verwendung von Opioiden bei CNCP zu beenden. Die Autoren fanden keine Evidenz für die Wirksamkeit und Sicherheit dieser Maßnahmen (Eccleston et al., 2017).

Eine systematische Übersichtsarbeit von 5 RCTs mit 607 Patienten mit „pharmaceutical opioid dependence“ fand, dass Methadon und Buprenorphin gleich wirksam in der Erhaltungstherapie waren. Eine Erhaltungstherapie mit Buprenorphin war der Entgiftung oder psychologischen Verfahren überlegen. Die Qualität der Evidenz war gering bis mäßig (Nielsen et al., 2016)

Kontrollierte Studien zum Einsatz von cannabisbasierten Arzneimitteln zur Opioidreduktion wurden nicht gefunden.

Die Entscheidung über verschiedene Therapieoptionen soll von der individuellen klinischen Situation abhängig gemacht werden. Mögliche Kriterien für einen stationären Entzug sind erfolglose ambulante Entzüge, instabiles soziales Umfeld und schwere körperliche und / oder psychische Komorbiditäten. Falls der Patient in der Vergangenheit die Kriterien eines Ansprechens auf Opiode erfüllt hat und nicht-medikamentöse Therapien und /oder andere Analgetika nicht ausreichend ansprechen, kann die Therapie mit dem missbrauchten Opioid oder einem anderen Opioid in der niedrigstmöglichen Dosis fortgeführt werden. Bei dieser Konstellation kann auch der Einsatz eines Opioids wie Buprenorphin, in Deutschland im Sinne und im Rahmen einer Substitutionstherapie, erwogen werden. Im Falle des Fehlgebrauchs des Opioids (Kontraindikation für Opiode, nicht-opioidsensitiver Schmerz), soll keine Opioidtherapie mehr erfolgen.

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

Voraussetzungen für die Substitutionsbehandlung gemäß §5 BtMVV von Patientinnen und Patienten mit einer Opioidabhängigkeit im Rahmen einer Schmerzbehandlung sind.

Eine Substitutionsbehandlung kann zulässig sein beim Vorliegen einer Opioidabhängigkeit, die als unerwünschte Nebenwirkung rechtmäßig verschriebener und erworbener Opioide auftritt, wenn ein Missbrauch des Opioids vorliegt. In Anlehnung an die Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und Rates wurde definiert:

„Ein Missbrauch ist...zu verstehen als die beabsichtigte, ständige oder sporadische übermäßige Verwendung von als Arzneimitteln zugelassenen Opioiden, die iatrogen verschrieben wurden, mit körperlichen und psychischen Schäden als Folge“.

Somit dürfen nicht nur die Abhängigkeitskriterien der Toleranz und Entzugssymptomatik vorliegen, sondern es müssen explizit auch weitere Abhängigkeitskriterien zutreffen, wie körperliche und psychische Folgeschäden.

Voraussetzungen für das Erwägen einer Substitutionsbehandlung nach §5 BtMVV (alle Kriterien müssen zutreffen):

- 1) Es liegt eine Opioidabhängigkeit nach ICD10 vor. Konkret müssen neben den körperlichen Abhängigkeitskriterien Toleranz und Entzugssymptomen noch weitere Kriterien erfüllt sein. Es liegt ein „Missbrauch“ des Opioidschmerzmittels gemäss der o.a. Definition vor.
- 2) Alle alternativen schmerzmedizinischen Behandlungsmöglichkeiten sind nachweislich ausgeschöpft
- 3) Der/die Patient ist im schmerztherapeutischen Setting nicht mehr adäquat führbar.

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

- 4 Neben den schmerzmedizinischen sollten auch geeignete suchtmedizinische Behandlungsangebote ausgeschöpft sein (vgl. Empfehlungen)
- 5 Vollendetes 18. Lebensjahr (Ausnahme: siehe Richtlinien zur Substitutionsgestützten Behandlung der Bundesärztekammer – (https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/RL/Substitution.pdf) (Bundesärztekammer 2017))
- 6 Ärztliche Stellungnahme der vorbehandelnden Ärztin/Arzt mit schmerzmedizinischer Qualifikation, in der das Vorliegen der o.a. Kriterien dargestellt wird und um Prüfung der Durchführung einer Substitutionsbehandlung aus suchtmedizinischer/psychiatrischer Sicht ersucht wird:

Sollte schmerz- und suchttherapeutisch eine Substitutionsbehandlung unter Zugrundelegung und Dokumentation der o.a. Voraussetzungen befürwortet werden, ist zu berücksichtigen:

- a) Die Rahmenbedingungen einer Substitutionsbehandlung gemäß BtMVV und Richtlinien der Bundesärztekammer gelten auch für diese Patientengruppe uneingeschränkt.
- b) Die Einnahme des Substitutionsmittels muss zunächst täglich unter Sicht des Fachpersonals in der Substitutionsambulanz/-praxis erfolgen Hierüber muss der Patient aufgeklärt werden. Das schmerztherapeutische Opioid muss auf ein für eine Substitutionstherapie zugelassenes Opioid umgestellt werden. Als Substitutionsmittel darf nach §5 BtMVV der substituierende Arzt nur verschreiben: 1.ein zur Substitution zugelassenes Arzneimittel, das nicht den Stoff Diamorphin enthält, 2.eine Zubereitung von Levomethadon, von Methadon oder von Buprenorphin.
- c) Die Einstellung auf die erforderliche Dosis des jeweiligen Substituts muss mit besonderer Sorgfalt erfolgen. Einstiegsdosis und Dosisfindung sind so zu wählen, dass eine Überdosierung vermieden wird. In schwierigen Einzelfällen

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

sollte die Dosisfindung stationär erfolgen. Interagierende Comedikationen sind zu berücksichtigen. Ein die Substitution gefährdender Gebrauch weiterer psychotroper Stoffe einschließlich Alkohol muss bei Einleitung sowie während der Substitution hinsichtlich möglicher Risiken kontrolliert, berücksichtigt und gegebenenfalls begleitend behandelt werden.

- d) Erst wenn die Substitution stabil und ohne Beikonsum von nicht ärztlich verordneter Medikation/psychotroper Stoffe verläuft, kann der Patient/in ein Take Home-Rezept seiner Medikation über maximal 7 Tage, in begründeten Einzelfällen auch über einen längeren Zeitraum erhalten. In der Regel muss ein Mal pro Woche eine Einnahme des Opioid-Substitutionsmittels unter Sicht des Fachpersonals in der Substitutionsambulanz erfolgen.
- e) Vor einer Entscheidung für eine Substitutionsbehandlung ist der Patient/in auch darüber aufzuklären, dass es sich bei einer Substitutionstherapie nach den Erfahrungen der Substitutionstherapie primär Opioidabhängiger um eine langandauernde, in manchen Fällen auch lebenslange Behandlungsform handelt.

56. Konsensbasierte Empfehlung: Medikamentöse Unterstützung einer Reduktion oder vollständigen Absetzens von Opioiden

Neu 2019: Konsensbasierte Feststellung: Ein Opioidentzug kann ohne und mit medikamentöser Unterstützung (z. B. trizyklische Antidepressiva, Gabapentinoide, Clonidin) durchgeführt werden. Offene Empfehlung. Starker Konsens (100%;100%).

Kommentar: Es wurden keine kontrollierten Studien zur medikamentösen Unterstützung eines Opioidentzugs bei Patienten, die aus medizinischer Indikation Opioiden erhielten, gefunden.

Ob ein abruptes Absetzen der Opioiden und Gabe von Medikamenten zur Reduktion von Entzugssymptomen (z. B. Trizyklische Antidepressiva, Gabapentinoide, Clonidin) oder eine langsame Reduktion der Opioiddosis mit bedarfsweiser Gabe von Medikamenten zur Reduktion von Entzugssymptomen von Patienten besser toleriert wird bzw. zu langfristigen Opioidabstinenz führt, ist nicht durch kontrollierte Studien untersucht.

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

Wenn eine medikamentöse Unterstützung des Entzuges durchgeführt wird, soll bei der Wahl des Medikamentes die Art der Entzugssymptome sowie körperliche und psychische Komorbiditäten berücksichtigt werden. Eine Unterstützung des Entzugs durch Medikamente mit Abhängigkeitspotential soll bei Patienten mit multipler Substanzabhängigkeit nur in Ausnahmefällen durchgeführt werden. Von den genannten Substanzen ist nur Doxepin in Deutschland zur Entzugsbehandlung zugelassen.

Ein Opioidentzug kann mit dem missbräuchlich verwendeten Opioid oder mit Morphin (siehe Praxiswerkzeug) durchgeführt werden.

Neu: Praxiswerkzeuge Opioidentzugsbehandlung bei Schmerzpatienten
Patientenvereinbarung über Medikamentenentzug

57. Prävention: Absetzen von Opioiden im Rahmen einer Akutschmerztherapie
Neu 2019: Klinischer Konsenspunkt: Die Indikation für die Fortführung einer Akutschmerztherapie mit Opioiden wegen operativer oder interventioneller Eingriff soll vor und nach Entlassung aus stationärer Behandlung überprüft und bei fehlender Indikation für eine Langzeittherapie die Opioidmedikation nach stationärer Entlassung zügig beendet werden. Starke Empfehlung. Starker Konsens (97%; 97%).

Kommentar: Ein Teil der Opioidepidemie in den USA wird auf die Fortführung einer im Krankenhaus zur Akutschmerztherapie begonnenen Behandlung mit Opioiden zurückgeführt. Aus Deutschland liegen keine Daten vor, wie viel Prozent der Langzeitanwendungen von Opioiden im Rahmen einer stationären Akutschmerztherapie begonnen wurden (Wang et al, 2018). Eine frühzeitige schmerztherapeutische Mitbehandlung sollte bei unsicherer Indikation oder anhaltendem Opioidbedarf nach Ablauf der üblichen Zeit von postoperativen bzw. – interventionellen Schmerzen ggfs. Auch schon vor der Entlassung eingeleitet werden.

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

Literatur

Abbasi AB, Salisbury-Afshar E, Jovanov D, Berberet C, Arunkumar P, Aks SE, Layden JE, Pho MT (2019) Health Care Utilization of Opioid Overdose Decedents with No Opioid Analgesic Prescription History. *J Urban Health* 96:38-48

Allan L, Richarz U, Simpson K, Slappendel R (2005) Transdermal fentanyl versus sustained release oral morphine in strong-opioid naïve patients with chronic low back pain. *Spine (Phila Pa 1976)* 30:2484-90.

AminiLari M, Manjoo P, Craigie S, Couban R, Wang L, Busse JW (2019) Hormone Replacement Therapy and Opioid Tapering for Opioid-Induced Hypogonadism Among Patients with Chronic Noncancer Pain: A Systematic Review. *Pain Med* 20:301-313

Andresen V, Enck P, Frieling T et al (2013) S2k-Leitlinie Chronische Obstipation: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. *Z Gastroenterol* 51: 651-672.

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

Barrera-Chacon JM, Mendez-Suarez JL, Jauregui-Abrisqueta ML, Palazon R, Barbara- Bataller E, Garcia-Obrero I (2011) Oxycodone improves pain control and quality of life in anticonvulsant-pretreated spinal cord-injured patients with neuropathic pain. *Spinal Cord* 49: 36-42

Bialas P, Maier C, Klose P, Häuser W (2019) 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 ≥ 26 weeks. *Eur J Pain* Oct 29.

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

Biondi DM ; Xiang J, Etropolski M, Moskovitz B (2015). "Tolerability and efficacy of tapentadol extended release in elderly patients >75 years of age with chronic osteoarthritis knee or low back pain." J Opioid Manag 11: 393-403.

Bone C, Gelberg L, Vahidi M, Leake B, Yacenda-Murphy J, Andersen RM (2016) Under-reporting of Risky Drug Use Among Primary Care Patients in Federally Qualified Health Centers. J Addict Med 10:387-394

Broglio K, Pergolizzi J, Kowalski M, Lynch SY, He E, Wen W (2017) Long-term effectiveness and safety of once-daily, single-entity, extended-release hydrocodone in patients of ≥ 75 years of age with moderate to severe nonmalignant and nonneuropathic pain. Geriatr Nurs 38:39-47.

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.

Brunnmüller U, Zeitker H, Alten R, Gromnica-Ilhle E (2004) Wirksame Schmerztherapie mit Tidlin/Naloxon retard bei Patienten mit rheumatoider Arthritis. Akt Rheumatol 29:35-39

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2011) Nationale Versorgungsleitlinie Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter. <http://www.diabetes.versorgungsleitlinien.de>. Zugriff 01.02.2014

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2017) Nationale Versorgungs Leitlinie Kreuzschmerz – Langfassung. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/nvl-007.html>. Zugriff 01.02.2018

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

Burr NE, Smith C, West R, Hull MA, Subramanian V (2018) Increasing Prescription of Opiates and Mortality in Patients With Inflammatory Bowel Diseases in England. Clin Gastroenterol Hepatol 16:534-541.

Buth S, Holzbach R, Rosenkranz M, Verthein U (2017) Der Gebrauch von Medikamenten mit Abhängigkeitspotenzial in Deutschland: Eine prospektive Analyse kassenärztlicher Verschreibungen der Jahre 2006 bis 2010 Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz; 60, 8: 865–872

Buth S, Holzbach R, Martens MS, Neumann-Runde E, Meiners O, Verthein U (2019) Problematic medication with benzodiazepines, “Z-drugs”, and opioid analgesics—an analysis of national health insurance prescription data from 2006–2016. Dtsch Arztebl Int 116: 607-14.

Campbell G, Bruno R, Lintzeris N, Cohen M, Nielsen S, Hall W, Larance B, Mattick RP, Blyth F, Farrell M, Degenhardt L (2016) Defining problematic pharmaceutical opioid use among people prescribed opioids for chronic noncancer pain: do different measures identify the same patients? Pain 157:1489-98.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2015) Number and age-adjusted rates of drug-poisoning deaths involving opioid analgesics and heroin: United States, 2000-2014. National Vital Statistics System, Mortality File. <http://wonder.cdc.gov/>. Zugriff 06.01.2019

Centers for Disease Control and Prevention (2018) 2018 Annual Surveillance Report of Drug-Related Risks and Outcomes — United States. Surveillance Special Report. Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Department of Health and Human Services. Published August 31, 2018. <https://www.cdc.gov/drugoverdose/pdf/pubs/2018-cdc-drug-surveillance-report.pdf>. Zugriff 06.01.2019

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

Chaparro LE, Furlan AD, Deshpande A et al. (2013) Opioids compared to placebo or other treatments for chronic low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 8:CD004959

Chenot JF, Greitemann B, Kladny B, Petzke F, Pfingsten M, Schorr SG (2017) Non-Specific Low Back Pain. *Dtsch Arztebl Int* 114:883-890.

Chou R, Turner JA, Devine EB, Hansen RN, Sullivan SD, Blazina I, Dana T, Bougatsos C, Deyo RA (2015) The effectiveness and risks of long-term opioid therapy for chronic pain: a systematic review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. *Ann Intern Med* 162:276-86.

Clegg A, Young JB (2011) Which medications to avoid in people at risk of delirium: a systematic review. *Age Ageing* 40:23-9.

Coluzzi F, Billeci D, Maggi M, Corona G (2018) Testosterone deficiency in non-cancer opioid-treated patients. *J Endocrinol Invest* 41:1377-1388.

da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, Nartey L, Wandel S, Jüni P, Trelle S (2017) Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet* 390, e21-e33.

Correa D, Farney RJ, Chung F, Prasad A, Lam D, Wong J (2015) Chronic opioid use and central sleep apnea: a review of the prevalence, mechanisms, and perioperative considerations. *Anesth Analg* 120:1273-85.

Dasgupta N, Funk MJ, Proescholdbell S, Hirsch A, Ribisl KM, Marshall S (2016) Cohort Study of the Impact of High-Dose Opioid Analgesics on Overdose Mortality. *Pain Med* 17:85-98.

Davis MP, Mehta Z (2016) Opioids and Chronic Pain: Where Is the Balance? *Curr Oncol Rep* 18:71

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

Deutscher Bundestag (2019) Keine Opioidkrise wie in den USA.

<https://www.bundestag.de/presse/hib/635928-635928>. Zugriff 10.8.2019

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2014). Therapie des episodischen und chronischen Kopfschmerzes vom Spannungstyp und anderer chronischer täglicher Kopfschmerzen. <https://www.dgn.org/leitlinien/3019-II-56-II-therapie-des-episodischen-und-chronischen-kopfschmerzes-vom-spannungstyp>. Zugriff 16.08.2019

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2018) Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-057.html>
Zugriff 16.08.2019

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2019) Diagnose und nicht-interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-114.html>. Zugriff 28.11.2019

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (2013) Epidurale Rückenmarkstimulation zur Therapie chronischer Schmerzen <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/008-023.html>. Zugriff 01.02.2014

Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC) und des Berufsverbandes der Ärzte für Orthopädie (BVO) (2018) Leitlinie Coxarthrose.

Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Unfallchirurgie. S2k Leitlinie spezifischer Kreuzschmerz.
https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/033-051I_S2k_Spezifischer_Kreuzschmerz_2018-02.pdf. Zugriff 10.08.2019

Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Unfallchirurgie (2018) S2k Leitlinie Gonarthrose. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/033-

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

004I_S2k_Gonarthrose_2018-01_1.pdf+&cd=2&hl=de&ct=clnk&gl=de. Zugriff
14.11.2019

Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe
(DGPfG) (2014) Leitlinie chronischer Unterbauchschmerz der Frau.

http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/016-001I_abgelaufen.pdf. Zugriff
01.02.2014

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie, Nervenheilkunde und
Psychosomatische Medizin (2020). Leitlinie Medikamentenabhängigkeit.

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (2011) Management der frühen
rheumatoiden Arthritis <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/060-002.html>. Zugriff
01.02.2014

Deutschsprachige Medizinische Gesellschaft für Paraplegie (2018) Leitlinie
Schmerzen bei Querschnittslähmung.

[https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/179-
006I_S2k_Schmerzen_Querschnittlaehmung_2018-08.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/179-006I_S2k_Schmerzen_Querschnittlaehmung_2018-08.pdf). Zugriff 01.07.2019

Deutsche Krebsgesellschaft. Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit
einer nicht-heilbaren Krebserkrankung. [https://www.awmf.org/...szleitlinien/128-
001OLI_KF_S3_Palliativmedizin_2018-12.pdf](https://www.awmf.org/...szleitlinien/128-001OLI_KF_S3_Palliativmedizin_2018-12.pdf). Zugriff 07.03.2019

Die Drogenbeauftragte der Bundesregierung (2018). Drogen- und Suchtbericht Juli
2018. <https://www.mdr.de/nachrichten/politik/drogen-und-suchtbericht-100.html> .
Zugriff 01.08.2019.

Dowell D, Haegerich TM, Chou R (2016) CDC Guideline for Prescribing Opioids for
Chronic Pain--United States, 2016. JAMA 315:1624-45.

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

Dubrall D, Schmid M, Alešik E, Paeschke N, Stingl J, Sachs B (2018) Frequent Adverse Drug Reactions, and Medication Groups under Suspicion. *Dtsch Arztebl Int* 115:393-400.

Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, Beaton D, Cleeland CS, Farrar JT, Haythornthwaite JA, Jensen MP, Kerns RD, Ader DN, Brandenburg N, Burke LB, Cella D, Chandler J, Cowan P, Dimitrova R, Dionne R, Hertz S, Jadad AR, Katz NP, Kehlet H, Kramer LD, Manning DC, McCormick C, McDermott MP, McQuay HJ, Patel S, Porter L, Quessy S, Rappaport BA, Rauschkolb C, Revicki DA, Rothman M, Schmader KE, Stacey BR, Stauffer JW, von Stein T, White RE, Witter J, Zavisic S (2008) Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *J Pain* 9:105-21.

Eccleston C, Fisher E, Thomas KH, Hearn L, Derry S, Stannard C, Knaggs R, Moore RA (2017) Interventions for the reduction of prescribed opioid use in chronic non-cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 11:CD010323.

Els C, Jackson TD, Kunyk D, Lappi VG, Sonnenberg B, Hagtvedt R, Sharma S, Kolahdooz F, Straube S (2017) Adverse events associated with medium- and long-term use of opioids for chronic non-cancer pain: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 10:CD012509.

Ford AC, Brenner DM, Schoenfeld PS (2013) Efficacy of pharmacological therapies for the treatment of opioid-induced constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 108: 1566-1574

Freedman MD, Schwartz HJ, Roby R et al (1997) Tolerance and efficacy of polyethylene glycol 3350/electrolyte solution versus lactulose in relieving opiate induced constipation: a double-blinded placebo-controlled trial. *J Clin Pharmacol* 37: 904-907.

Gaither JR, Goulet JL, Becker WC, Crystal S, Edelman JE, Gordon K, Kerns RD, Rimland D, Skandersson M, Justice AC, Fiellin DA (2016) The Association Between

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

receipt of Guideline-Concordant Long-Term Opioid Therapy and All-Cause Mortality.
J Gen Int Med 31: 492-501

Garg RK, Fulton-Kehoe D, Franklin GM. Patterns of Opioid Use and Risk of Opioid Overdose Death Among Medicaid Patients (2017) Med Care 55:661-668.

Gomes T, Juurlink DN, Antoniou T, Mamdani MM, Paterson JM, van den Brink W (2017) Gabapentin, opioids, and the risk of opioid-related death: A population-based nested case-control study. PLoS Med 14(10): e1002396.

Han B, Compton WM, Blanco C, Crane E, Lee J, Jones CM (2017) Prescription Opioid Use, Misuse, and Use Disorders in U.S. Adults: 2015 National Survey on Drug Use and Health. Ann Intern Med 167:293-301.

Harden RN, Kaye AD, Kintanar T, Argoff CE (2013) Evidence-based guidance for the management of postherpetic neuralgia in primary care. Postgrad Med 125(4):191–202

Häuser W, Schubert T, Scherbaum N, Tölle T (2018a) Guideline-recommended vs high-dose long-term opioid therapy for chronic noncancer pain is associated with better health outcomes: data from a representative sample of the German population. Pain 159:85-91.

Häuser W, Schubert T, Scherbaum N, Tölle T (2018b) [Long-term opioid therapy of non-cancer pain: Prevalence and predictors of hospitalization in the event of possible misuse]. Schmerz 32:419-426.

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

Hopf HC, [Philipowich](#) G (2008) Behandlung mit noch nicht zugelassenen Medikamenten: Zwischen Hoffen und Haften. Dtsch Arztebl 105, A-552 / B-494 / C-482

Hayek SM, Deer TR, Pope JE, Panchal S, Patel V, Burton AW (2011) Intrathecal therapy for cancer and non-cancer pain. Pain Physician 2011; 14: 219–248

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

Karroum EG, Golmard JL, Leu-Semenescu S, Arnulf I (2015) Painful restless legs syndrome: a severe, burning form of the disease. Clin J Pain 31:459-66

Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe (2019) Arzneimittelvereinbarung 2019:Zielvereinbarung Nr. 4 – Opiode der WHO-Stufe III
https://www.kvwl.de/arzt/verordnung/arzneimittel/info/invo/ziel_am_2019_04.pdf.
Zugriff 14.08.2019

Kopecky, EA, Vaughn B, Lagasse S, O'Connor M (2017) Tolerability, Safety, and Effectiveness of Oxycodone DETERx in Elderly Patients ≥ 65 Years of Age with Chronic Low Back Pain: a Randomized Controlled Trial." Drugs Aging 34: 603-613.

Kraus L, Seitz NN, Schulte B, et al. (2019) Estimation of the number of people with opioid addiction in Germany. Dtsch Arztebl Int 116: 137–43.

Krüger R, Meißner W, Zimmer A (2014) Misuse of opioid analgesics. An internet analysis. Schmerz 28:473–482

Layer P, Andresen V, Pehl C, Allescher H, Bischoff SC, Classen M, Enck P, Frieling T, Haag S, Holtmann G, Karas M, Kathemann S, Keller J, Kuhlbusch-Zicklam R,

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

Kruis W, Langhorst J, Matthes H, Mönnikes H, Müller-Lissner S, Musial F, Otto B, Rosenberger C, Schemann M, van der Voort I, Dathe K, Preiss JC; Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten; Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (2011) [Irritable bowel syndrome: German consensus guidelines on definition, pathophysiology and management]. *Z Gastroenterol* 49:237-93

Lee M, Silverman SM, Hansen H et al (2011) A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician* 14:145–161

Maier C (2018) Wieder ein „War on Drugs“. Ein Krieg gegen Süchtige und ein „roll-back“ für opioidbedürftige Patienten? *Schmerz* 32:167–170

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:ES9-38.

Marschall U, L'hoest H, Radbruch L, Häuser W (2016) Long-term opioid therapy for chronic non-cancer pain in Germany. *Eur J Pain* 20:767-76.

Erratum in: *Eur J Pain* 2017;21:1774.

Maier C, Kindler D. Analgetika (2016). In: Maier/Bingel/Diener (Hrsg.) *Lehrbuch der Schmerzmedizin* (5. Auflage 2016) Elsevier Verlag München, S. 393-411

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

Megale RZ, Deveza LA, Blyth FM, Naganathan V, Ferreira PH, McLachlan AJ, Ferreira ML (2018) Efficacy and Safety of Oral and Transdermal Opioid Analgesics for Musculoskeletal Pain in Older Adults: A Systematic Review of Randomized, Placebo-Controlled Trials *J Pain* 19:475.e1-475.e24.

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

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):447-62.

Morlion BJ, Mueller-Lissner SA, Vellucci R, Leppert W, Coffin BC, Dickerson SL, O'Brien T (2018) Oral Prolonged-Release Oxycodone/Naloxone for Managing Pain and Opioid-Induced Constipation: A Review of the Evidence. *Pain Pract* 18:647-665.

Müller-Lissner S (2013) Opiate induced constipation – mechanisms, relevance and treatment. *Dtsch Med Wochenschr* 138(43):2207–2211

Nelson AE, Allen KD, Golightly YM, Goode AP, Jordan JM (2014) A systematic review of recommendations and guidelines for the management of osteoarthritis: The chronic osteoarthritis management initiative of the U.S. bone and joint initiative. *Semin Arthritis Rheum* 43:701-12

Nielsen S, Larance B, Degenhardt L, Gowing L, Kehler C, Lintzeris N (2016) Opioid agonist treatment for pharmaceutical opioid dependent people. *Cochrane Database Syst Rev* 5:CD011117.

Niemann T, Madsen LG, Larsen S, Thorsgaard N (2000) Opioid treatment of painful chronic pancreatitis. *Int J Pancreatol* 27:235-40.

O'Brien EM, Staud RM, Hassinger AD, McCulloch RC, Craggs JG, Atchison JW, Price DD, Robinson ME (2010) Patient-centered perspective on treatment outcomes in chronic pain. *Pain Med* 11:6-15.

OECD. Addressing Problematic Opioid Use in OECD Countries (2019)
<https://www.oecd.org/health/addressing-problematic-opioid-use-in-oecd-countries-a18286f0-en.htm>. Zugriff 02.08.2019

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

Okie S (2010) A flood of opioids, a rising tide of deaths. *N Engl J Med* 363:1981-5.
Erratum in: *N Engl J Med* 2011;364:290

Olesen SS, Poulsen JL, Broberg MC, Madzak A, Drewes AM (2016) Opioid treatment and hypoalbuminemia are associated with increased hospitalisation rates in chronic pancreatitis outpatients. *Pancreatology* 16:807-13.

Oliveira CB, Maher CG, Pinto RZ, Traeger AC, Lin CC, Chenot JF, van Tulder M, Koes BW (2018) Clinical practice guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care: an updated overview. *Eur Spine J* 27:2791-2803

Park TW, Saitz R, Ganoczy D, Ilgen MA, Bohnert AS (2015) Benzodiazepine prescribing patterns and deaths from drug overdose among US veterans receiving opioid analgesics: case-cohort study. *BMJ* 350:h2698.

Petri H, Grandt D (2016) Interaktionen der Opioidanalgetika auf Ebene der Biotransformation. *Schmerz* 30:519-525.

Petzke F, Welsch P, Klose P, Sommer C, Häuser W (2019). 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* 2019, accepted for publication

Poulsen I, Arendt-Nielsen I, Brosen K, et al. (1996) The hypoalgesic effect of tramadol in relation to CyP2D6. *Clin Pharmacol Ther* 60:636-644.

Piontek D, Kraus L, Gomes de Matos E, Atzendorf J (2016) Der epidemiologische Suchtsurvey 2015. Studiendesign und Methodik. *Sucht* 62: 259–269.

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

Preiß JC, Bokemeyer B, Buhr HJ, Dignaß A, Häuser W, Hartmann F, Herrlinger KR, Kaltz B, Kienle P, Kruis W, Kucharzik T, Langhorst J, Schreiber S, Siegmund B, Stallmach A, Stange EF, Stein J, Hoffmann JC; German Society of Gastroenterology (2014) [Updated German clinical practice guideline on "Diagnosis and treatment of Crohn's disease" 2014]. *Z Gastroenterol* 52:1431-84.

Purdue Pharma LP (2005)MS Contin [package insert]. Stamford, Conn.

Ranapurwala SI, Naumann RB, Austin AE, Dasgupta N, Marshall SW (2019) Methodologic limitations of prescription opioid safety research and recommendations for improving the evidence base. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 28:4-12.

Ratz D, Wiitala W, Badr MS, Burns J, Chowdhuri S (2018) Correlates and consequences of central sleep apnea in a national sample of US veterans. *Sleep* 41(9).

Rauck RL (2009) What is the case for prescribing long-acting opioids over shortacting opioids for patients with chronic pain? A critical review. *Pain Pract* 9:468–79.

Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM (2016) Prescription of Long-Acting Opioids and Mortality in Patients With Chronic Noncancer Pain. *JAMA* 315, 2415-23.

Reda H, Greene K, Rice FL et al (2013) Natural history of herpes zoster: late follow-up of 3.9 years (n=43) and 7.7 years (n=10). *Pain* 154:2227–2233

Roenneberg C, Sattel H, Schaefer R, Henningsen P, Hausteiner-Wiehle C (2019) Funktionelle Körperbeschwerden. *Dtsch Arztebl Int* 116: 553-60.

Rosner B, Neicun J, Yang JC, Roman-Urrestarazu A (2019) Opioid prescription patterns in Germany and the global opioid epidemic: Systematic review of available

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

evidence. PLoS One 14:e0221153.

Russell IJ, Kamin M, Bennett RM, Schnitzer TJ, Green JA, Katz WA (2000) Efficacy of tramadol in treatment of pain in fibromyalgia. J Clin Rheumatol 6:250-7

Savage S, Covington E, Heit H, Hunt J, Joranson D, Schnoll S (2001) Definitions related to the use of opioids for the treatment of pain: a consensus document from the American Academy of Pain Medicine, the American Pain Society, and the American Society of Addiction Medicine. American Pain Society Advocacy and Policy

Scholl L, Seth P, Kariisa M, Wilson N, Baldwin G (2018) Drug and Opioid-Involved Overdose Deaths - United States, 2013-2017. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 67:1419-1427.

Scholten W, Simon O, Maremmani I, Wells C, Kelly JF, Hämmig R, Radbruch L (2017) Access to treatment with controlled medicines rationale and recommendations for neutral, precise, and respectful language. Public Health 153:147-153.

Schurig AM, Böhme M, Just KS, Scholl C, Dormann H, Plank-Kiegele B, Seufferlein T, Gräff I, Schwab M, Stingl JC (2018) Adverse Drug Reactions (ADR) and Emergencies. Dtsch Arztebl Int 115:251-258

Schwarzer A, Aichinger-Hinterhofer M, Maier C, Vollert J, Walther JW (2015) Sleep-disordered breathing decreases after opioid withdrawal: results of a prospective controlled trial. Pain 156:2167-74.

Seitz NN, Lochbühler K, Atzendorf J, Rauschert C, Pfeiffer-Gerschel T, Kraus L (2019) Trends in substance use and related disorders – analysis of the Epidemiological Survey of Substance Abuse. 1995 to 2018. Dtsch Arztebl Int 116: 585-19

Seppala LJ, van de Glind EMM, Daams JG, Ploegmakers KJ, de Vries M, Wermelink

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

AMAT, van der Velde N; EUGMS Task and Finish Group on Fall-Risk-Increasing Drugs (2018) Fall-Risk-Increasing Drugs: A Systematic Review and Meta-analysis: III. Others. *J Am Med Dir Assoc* 19:372.e1-372.

Smith HS, Laufer A (2014) Opioid induced nausea and vomiting. *Eur J Pharmacol* 722:67–78

Smith SR, Deshpande BR, Collins JE, Katz JN, Losina E (2016). Comparative pain reduction of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids for knee osteoarthritis: systematic analytic review. *Osteoarthritis Cartilage* 24: 962-972

Sommer C, Alten R, Bär KJ, Bernateck M, Brückle W, Friedel E, Henningsen P, Petzke F, Tölle T, Üçeyler N, Winkelmann A, Häuser W (2017) [Drug therapy of fibromyalgia syndrome : Updated guidelines 2017 and overview of systematic review articles]. *Schmerz* 31:274-284.

Sommer C, Klose P, Welsch P, Petzke F, Häuser W (2019) 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* Nov 9.

Sun EC, Dixit A, Humphreys K, Darnall BD, Baker LC, Mackey S (2017) Association between concurrent use of prescription opioids and benzodiazepines and overdose: retrospective analysis. *BMJ* 356:j760.

Trenkwalder C, Beneš H, Grote L, García-Borreguero D, Högl B, Hopp M, Bosse B, Oksche A, Reimer K, Winkelmann J, Allen RP, Kohnen R; RELOXYN Study Group (2013) Prolonged release oxycodone-naloxone for treatment of severe restless legs syndrome after failure of previous treatment: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial with an open-label extension. *Lancet Neurol* 12:1141-50.

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

Trenkwalder C, Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Rascol O, Ehret R, Vališ M, Sători M, Krygowska-Wajs A, Marti MJ, Reimer K, Oksche A, Lomax M, DeCesare J, Hopp M; PANDA study group (2015) Prolonged-release oxycodone-naloxone for treatment of severe pain in patients with Parkinson's disease (PANDA): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 14:1161-70

Ueberall MA, Müller-Lissner S, Buschmann-Kramm C, Bosse B (2011) The Bowel Function Index for evaluating constipation in pain patients: definition of a reference range for a non-constipated population of pain patients. *J Int Med Res* 39:41-50.

Universitätsmedizin Mannheim (2018). FORTA – Fit for the Aged.
<https://www.umm.uni-heidelberg.de/klinische-pharmakologie/forschung/forta-projekt/>.
Zugriff 01.08.2019

Von Korff M, Saunders K, Thomas Ray G, Boudreau D, Campbell C, Merrill J, Sullivan MD, Rutter CM, Silverberg MJ, Banta-Green C, Weisner C (2008) De facto long-term opioid therapy for noncancer pain. *Clin J Pain* 24:521-7.

Wang H, Akbar M, Weinsheimer N, Gantz S, Schiltenswolf M (2011) Longitudinal observation of changes in pain sensitivity during opioid tapering in patients with chronic low-back pain. *Pain Med* 12:1720-6

Wang AMQ, Retrouvey H, Wanzel KR (2018) Addressing the Opioid Epidemic: A Review of the Role of Plastic Surgery. *Plast Reconstr Surg* 14:1295-1301.

Wasner G, Deuschl G (2012) Pains in Parkinson disease--many syndromes under one umbrella. *Nat Rev Neurol* 8:284-94.

Wedmann F, Himmel W, Nau R (2019) Medication and medical diagnosis as risk factors for falls in older hospitalized patients. *Eur J Clin Pharmacol* Mar 26

Leitlinie, 2. Aktualisierung der Leitlinie LONTS 2020

Welsch P, Üçeyler N, Klose P, Walitt B, Häuser W (2018) Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia. Cochrane Database Syst Rev 2:CD010292.

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

Wiese AD, Griffin MR, Schaffner W, Stein CM, Greevy RA, Mitchel EF, Grijalva CG (2019) Long-acting Opioid Use and the Risk of Serious Infections: A Retrospective Cohort Study. Clin Infect Dis 68:1862-1869.

Wiese AD, Griffin MR, Stein CM, Mitchel EF Jr, Grijalva CG (2016) Opioid Analgesics and the Risk of Serious Infections Among Patients With Rheumatoid Arthritis: A Self-Controlled Case Series Study. Arthritis Rheumatol 68:323-31

Winkelmüller M, Winkelmüller W (1996) Long-term effects of continuous intrathecal opioid treatment in chronic pain of nonmalignant etiology. J Neurosurg 85:458-467.

Zeng C, Dubreuil M, LaRoche MR, Lu N, Wei J, Choi HK, Lei G, Zhang Y (2019) Association of Tramadol With All-Cause Mortality Among Patients With Osteoarthritis. JAMA 321:969-982.