

Schmerz 2015 · 29:47–59
 DOI 10.1007/s00482-014-1451-1
 Online publiziert: 8. November 2014
 © Deutsche Schmerzgesellschaft e.V. Published
 by Springer-Verlag Berlin Heidelberg - all rights
 reserved 2014

R. Schaefer¹ · P. Welsch² · P. Klose³ · C. Sommer⁴ · F. Petzke⁵ · W. Häuser^{6,7}

¹ Klinik für Allgemeine Innere Medizin und Psychosomatik, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg

² Stichting Rugzorg Nederland, Ede

³ Abteilung für Natuheilkunde und Integrative Medizin, Kliniken Essen-Mitte, Essen

⁴ Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg

⁵ Schmerz-Tagesklinik und -Ambulanz, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen

⁶ Klinik und Poliklinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie,

Technische Universität München, München

⁷ Innere Medizin I, Klinikum Saarbrücken gGmbH, Saarbrücken

Opioide bei chronischem Arthroseschmerz

Systematische Übersicht und Metaanalyse der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit in randomisierten, placebokontrollierten Studien über mindestens 4 Wochen

Zusatzmaterial online

Dieser Beitrag enthält zusätzlich eine englische Fassung, Evidenzberichte und Tabellen. Dieses Supplemental finden Sie unter: dx.doi.org/10.1007/s00482-014-1451-1

Einleitung

Arthrose ist die weltweit häufigste Gelenkerkrankung bei Erwachsenen [11, 25]. In epidemiologischen Studien wird sie in der Regel durch Röntgenbefunde und Symptome definiert [33]. Etwa ein Drittel aller Erwachsenen hat radiologische Zeichen einer Arthrose [11]. Eine klinisch relevante Erkrankung des Knies, der Hand oder der Hüfte – in Bezug auf chronischen Schmerz und/oder Beeinträchtigung – fand sich dagegen lediglich bei 8,9% der erwachsenen Bevölkerung [2]. Die Inzidenz und Prävalenz der Arthrose steigen. Ein Zusammenhang mit der Alterung der Bevölkerung und zunehmender Adipositas ist wahrscheinlich [25]. In aktuellen Leitlinien des American College of Rheumatology (ACR; [17]) werden sowohl nichtmedikamentöse als auch medikamentöse Behandlungsverfahren emp-

fohlen. Das ACR hat eine klare Empfehlung für Opioidanalgetika bei Patienten ausgesprochen, die nach fehlgeschlagener medikamentöser Therapie eine Totalendoprothese ablehnen oder bei denen dieses Verfahren kontraindiziert ist. Ein 2009 veröffentlichtes Cochrane-Review zu Opioiden bei Arthroseschmerz in Hüfte oder Knie schlussfolgerte jedoch, dass das stark erhöhte Risiko unerwünschter Ereignisse den geringen bis mäßigen positiven Effekt von Nicht-Tramadol-Opioiden überwiegt. Nicht-Tramadol-Opiode sollen daher nicht routinemäßig eingesetzt werden, auch nicht bei starkem Arthroseschmerz [27].

In der Diskussion um den Einsatz von Opioiden bei Arthrose muss auch die Dauer der Behandlung bedacht werden. Aus klinischer Sicht könnte die Kurzzeitopioidtherapie (<4 Wochen) bei „akut-auf-chronischem“ Arthroseschmerz angebracht sein. Ob jedoch eine Langzeitopioidtherapie bei chronischem Arthroseschmerz klinisch von Nutzen ist, bleibt umstritten. Die Langzeitopioidtherapie wurde definiert als tägliche oder beinahe tägliche Verwendung von Opioiden über mindestens 90 Tage. In der Praxis

werden sie allerdings oft zeitlich unbegrenzt eingesetzt [30]. Eine systematische Übersichtsarbeit zur Opioidtherapie bei chronischem Kreuzschmerz unterschied kurz- (4–12 Wochen), mittel- (13–26 Wochen) und langfristige Studien (>26 Wochen; [5]).

Unserem Wissen nach deckte das letzte systematische Review zu Opioiden bei chronischem Arthroseschmerz die Literatur bis Juli 2008 ab und schloss Kurzzeitstudien (<4 Wochen) in die Analyse der Wirksamkeit und Risiken ein. Studien zu Opioidagonisten mit zusätzlichem Wirkmechanismus (z. B. Tramadol oder Tapentadol) waren ausgeschlossen [27]. In der Zwischenzeit wurden neue randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) mit Opioiden bei chronischem Arthroseschmerz publiziert.

Im Rahmen der Revision der deutschen Leitlinie zur Langzeitanwendung von Opioiden bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen (LONTS, 2008 [28]) aktualisierten wir daher die Literatursuche systematischer Übersichtsbeiträge zu Opioiden bei Arthroseschmerz. Ziel dieser Arbeit war es, die Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Opioi-

den im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit chronischem Arthroseschmerz in placebokontrollierten RCT mit einer Länge von ≥ 4 Wochen zu bestimmen.

Methoden

Das Review wurde gemäß dem Preferred-Reporting-Items-for-Systematic-Reviews-and-Meta-Analyses (PRISMA)-Statement [22] und nach den Empfehlungen der Cochrane Collaboration [15] durchgeführt.

Ein- und Ausschlusskriterien

Studientypen

Wir schlossen voll publizierte doppelblinde randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) ein, die ein Opioid mit Placebo (reines oder Pseudoplacebo) in therapeutischer Anwendung bei Arthroseschmerz verglichen. Berücksichtigung fanden Arbeiten mit parallelem oder Enriched-enrollment-randomized-withdrawal (EERW)-Design. Cross-over-Studien wurden eingeschlossen, wenn

- Daten zu den beiden Phasen separat aufgeführt waren,
- Daten publiziert wurden, die einen statistisch signifikanten Überhangeffekt („carry-over effect“) ausschlossen oder
- im Falle eines signifikanten Überhangeffekts entsprechende statistische Adjustierungen erfolgt waren.

Die Studiendauer sollte mindestens 4 Wochen betragen (Aufdosierungs- und Erhaltungsphase bei parallelem und Cross-over-Design; doppelblinde Absetzphase bei EERW-Design). Pro Behandlungsarm sollten die Studien mindestens 10 Patienten einschließen.

Die Endpunkte gruppieren wir gemäß der Länge des Follow-ups nach Randomisierung, wie von Chaparro et al. [5] vorgeschlagen: kurz- (4–12 Wochen), mittel- (12–26 Wochen) und langfristig (> 26 Wochen).

Hinsichtlich der Publikationssprache bestanden keine Einschränkungen.

Ausgeschlossen wurden RCT mit Paralleldesign mit einer Ausschleichphase nach einer offenen Vorbereitungsphase, woran sich ein doppelblinder, paral-

ler Studienabschnitt mit den Respondern aus der offenen Vorbereitungsphase anschloss. Ausgeschlossen wurden auch Studien mit einer Erhaltungs- oder Absetzphase von < 4 Wochen; Studien mit experimentellem Design (d. h., der primäre Zweck war die Untersuchung von Schmerzmechanismen und nicht die Schmerzlinderung) und Studien, die lediglich als Abstract veröffentlicht waren. Ebenfalls keine Berücksichtigung fanden Studien, in denen verschiedene Dosierungen eines Opioids ohne Placebokontrollgruppe verglichen wurden.

Teilnehmer

Eingeschlossen wurden Frauen und Männer jeden Alters, unabhängig von der ethnischen Herkunft, soweit bei ihnen eine klinisch oder röntgendiagnostisch bestätigte Arthrose an einem peripheren Gelenk vorlag und damit zusammenhängend seit mindestens 3 Monaten Schmerzen bestanden. Studien, die nur Patienten mit einer entzündlichen Gelenkerkrankung wie rheumatoider Arthritis einschlossen, wurden nicht berücksichtigt. Ausgeschlossen waren auch Studien mit gemischten Stichproben (Teilnehmer mit Arthrose- und Kreuzschmerz), soweit die Daten der beiden Gruppen nicht getrennt aufgeführt waren.

Interventionsformen

Wir schlossen Studien ein, in denen die Verwendung eines ambulant verschriebenen Opioids über mindestens 4 Wochen untersucht wurde. Berücksichtigt wurden Studien mit oraler oder transdermaler Opioidapplikation.

Wir schlossen Studien ein, in denen Opioidformulierungen zur Verhinderung von Missbrauch kombiniert wurden [“abuse deterrent formulations“ (ADF), z. B. Naloxon].

Eingeschlossen wurden Studien mit Tramadol, einem zentral wirkenden synthetischen Opioidanalgetikum, das über zwei komplementäre Wirkmechanismen verfügt, zum einen die Bindung der Ausgangssubstanz und des M1-Metaboliten an μ -Opioid-Rezeptoren, zum anderen eine Hemmung der Noradrenalin- und Serotoninwiederaufnahme. Ebenfalls eingeschlossen wurden Studien mit Tapentadol. Auch diese Substanz hat als μ -Rezep-

tor-Agonist und Noradrenalinwiederaufnahmehemmer zwei Wirkmechanismen. Beide Substanzen flossen in diese Übersichtsarbeit ein, da die deutschen Arzneimittelbehörden sie als Opioidklassifizieren.

Berücksichtigt wurden Studien mit Vergleich von Opioid und Placebo.

Ausgeschlossen wurden Studien, in denen i. v. applizierte Opioidformulierungen (einschließlich implantierbare Pumpen) untersucht wurden. Gründe waren die Invasivität der Therapie und die eingeschränkte klinische Bedeutung im ambulanten Bereich. Auch die Wirksamkeit von Opioiden bei Verwendung rückenmarksnaher implantierbarer Pumpen bezogen wir nicht ein, da sie bereits an anderer Stelle thematisiert wurde [26]. Wir schlossen Studien aus, in denen primär die Wirksamkeit von Opioiden als Bedarfsmedikation geprüft wurde.

Ausgeschlossen wurden Studien, in denen Nicht-Opioidagonisten in einer festen Kombination mit Opioiden eingesetzt wurden (beispielsweise Tramadol mit Paracetamol), da eine Unterscheidung der Opioidwirkung von den Effekten des anderen Analgetikums nicht möglich ist. Eine beschränkte Bedarfsmedikation mit Nichtopioiden war erlaubt.

Unberücksichtigt blieben Studien, in denen ein bestimmtes Opioid mit einer Kombination aus demselben Opioid und ADF verglichen wurde (z. B. Oxycodon mit und ohne Naloxon) oder in denen die Kombination zweier Opioiden einem einzelnen Opioid gegenübergestellt wurde.

Vergleiche von Opioiden mit nicht-medikamentösen Behandlungen wurden nicht einbezogen. Zuletzt wurden auch Studien mit Propoxyphen ausgeschlossen, da die Substanz vom Markt genommen worden ist [US Food and Drug Administration (FDA), Pressemitteilung vom 19.11.2010].

Typen von Studienendpunkten

Die Auswahl der Endpunkte basierte auf den Empfehlungen der ACTINPAIN Writing Group der International Association for the Study of Pain (IASP) Special Interest Group (SIG) on Systematic Reviews in Pain Relief, zudem auf den Empfehlungen der Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Systematic Review Group

R. Schaefer · P. Welsch · P. Klose · C. Sommer · F. Petzke · W. Häuser

**Opiode bei chronischem Arthroseschmerz.
Systematische Übersicht und Metaanalyse der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit
in randomisierten, placebokontrollierten Studien über mindestens 4 Wochen****Zusammenfassung**

Hintergrund. Die Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit der Opioidtherapie bei chronischem Arthroseschmerz ist umstritten. In der vorliegenden Publikation wird ein systematisches Cochrane-Review zur Wirksamkeit und Sicherheit von Opioiden bei chronischem Arthroseschmerz aus dem Jahr 2008 aktualisiert.

Methoden. Bis Oktober 2013 wurden MEDLINE, Scopus und Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) wie auch die Literaturverzeichnisse von Originalarbeiten und systematischen Übersichtsbeiträgen zu randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) mit Opioiden bei chronischem Arthroseschmerz durchsucht. Einschluss fanden doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studien mit einer Dauer von ≥ 4 Wochen. Mithilfe eines Random-effects-Modells wurde für kategoriale Daten die absolute Risikoreduktion (RD) und für kontinuierliche Variablen die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) berechnet.

Ergebnisse. Eingeschlossen wurden 20 RCT mit 33 Behandlungssarmen und 8545 Teilnehmern. Die Studiendauer betrug im Median 12 Wochen (4–24 Wochen). Oxycodon und Tramadol wurden jeweils in 6 Studien untersucht, Buprenorphin, Hydromorphon, Morphin und Ta-

pentadol jeweils in 2 Studien, Codein, Fentanyl und Oxymorphon jeweils in einer. Die Ergebnisse werden mit 95%-Konfidenzintervallen (KI) angegeben. Opiode waren Placebo in der Reduktion der Schmerzintensität überlegen: SMD: $-0,22$ ($-0,28$; $-0,17$); $p < 0,00001$; 16 Studien mit 6743 Teilnehmern. Opiode waren Placebo bezüglich der 50%igen Schmerzreduktion nicht überlegen: RD: $-0,00$ ($-0,07$; $0,07$); $p = 0,96$; 2 Studien mit 2684 Teilnehmern. In der Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit zeigten Opiode eine Überlegenheit gegenüber Placebo: SMD: $-0,22$ ($-0,28$; $-0,17$); $p < 0,00001$; 14 Studien mit 5887 Teilnehmern. Unter Opioiden brachen die Patienten die Behandlung häufiger ab als unter Placebo: RD: $0,17$ ($0,14$; $0,21$); $p < 0,00001$; 15 Studien mit 6834 Teilnehmern; „number needed to harm“: 5 (4–6). Hinsichtlich der Häufigkeit schwerer unerwünschter Ereignisse oder Todesfälle in den jeweiligen Beobachtungsphasen fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen Opioiden und Placebo.

Schlussfolgerungen. Opiode waren Placebo in der Wirksamkeit überlegen, in ihrer Verträglichkeit aber unterlegen. Die Effektgrößen der durchschnittlichen Reduktion der Schmerzintensität und körperlichen Beeinträchtigung waren klein. Hinsichtlich der Sicherheit ergab sich kein Unterschied zwischen Opioiden und Placebo. Die Schlussfolgerung zur Sicherheit von Opioiden im Vergleich zu Placebo wird durch die geringe Zahl schwerer unerwünschter Ereignisse und Todesfälle eingeschränkt. Bei ausgewählten Patienten mit chronischem Arthroseschmerz kann eine Kurzzeittherapie mit Opioiden in Betracht gezogen werden. Keine aktuelle evidenzbasierte Leitlinie empfiehlt Opiode als Option zur Erstlinientherapie von chronischem Arthroseschmerz. Für die Schaffung einer besseren Datenlage für zukünftige Behandlungsleitlinien müssen existierende medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapien in RCT direkt verglichen und in verschiedenen Kombinationen sowie Abfolgen angewendet werden.

Schlüsselwörter

Arthrose · Chronischer Schmerz · Systematische Übersichtsarbeit · Metaanalyse · Wirksamkeit

Opioids in chronic osteoarthritis pain. A systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in randomized placebo-controlled studies of at least 4 weeks duration**Abstract**

Background. The efficacy, tolerability and safety of opioid therapy in chronic osteoarthritis (OA) pain is under debate. We updated a Cochrane systematic review on the efficacy and safety of opioids in chronic OA pain published in 2009.

Methods. We screened MEDLINE, Scopus and the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) up until October 2013, as well as reference sections of original studies and systematic reviews of randomized controlled trials (RCTs) of opioids in chronic osteoarthritis (OA) pain. We included double-blind randomized placebo-controlled studies lasting ≥ 4 weeks. Using a random effects model, absolute risk differences (RD) were calculated for categorical data and standardized mean differences (SMD) for continuous variables.

Results. We included 20 RCTs with 33 treatment arms and 8545 participants. Median study duration was 12 (4–24) weeks. Oxycodone and tramadol were each tested in six studies; buprenorphine, hydromorphone, morphine and

tapentadol each in two studies and codeine, fentanyl and oxymorphone in one study each. Results are reported with 95% confidence intervals (CIs). Opioids were superior to placebo in reducing pain intensity (SMD $-0,22$ [$-0,28$, $-0,17$], $p < 0,00001$; 16 studies with 6743 participants). Opioids were not superior to placebo in 50% pain reduction (RD $-0,00$ [$-0,07$, $0,07$], $p = 0,96$; two studies with 2684 participants). Opioids were superior to placebo in terms of reports of much or very much global improvement (RD $0,13$ [$0,05$, $0,21$], $p = 0,002$; three studies with 2251 participants). Opioids were superior to placebo in improving physical functioning (SMD $-0,22$ [$-0,28$, $-0,17$], $p < 0,00001$; 14 studies with 5887 participants). Patients dropped out more frequently with opioids than with placebo (RD $0,17$ [$0,14$, $0,21$], $p < 0,00001$; 15 studies with 6834 participants; number needed to harm 5 [4–6]). There was no significant difference between opioids and placebo in the frequency of serious adverse events (SAE) or deaths over the respective observation periods.

Conclusion. Opioids were superior to placebo in terms of efficacy and inferior in terms of tolerability. The effect sizes of average reduction in pain intensity and physical disability were small. Opioids and placebo did not differ in terms of safety. The conclusion on the safety of opioids compared to placebo is limited by the low number of SAE and deaths. Short-term opioid therapy may be considered in selected chronic OA pain patients. No current evidence-based guideline recommends opioids as first-line treatment option for chronic OA pain. To provide superior evidence for future treatment guidelines, RCTs must directly compare existing pharmacological and nonpharmacological therapies and administer these in various combinations and sequences.

The English full-text version of this article is freely available at SpringerLink (under “Supplemental Material”).

Keywords

Osteoarthritis · Chronic pain · Systematic review · Meta-analysis · Efficacy

Infobox 1 Ausgeschlossene Studien (mit Begründung)

1. Burch F, Fishman R, Messina N et al. A comparison of the analgesic efficacy of Tramadol Contramid OAD versus placebo in patients with pain due to osteoarthritis [4]. Studiendesign erfüllte nicht die Einschlusskriterien

zur Publikation der Metaanalysen von RCT bei chronischem Schmerz [23]. Die Schmerzintensität wurde als zusätzlicher Endpunkt berücksichtigt, da die meisten vor 2005 durchgeführten Studien keine Responder-Analysen beinhalteten [6, 27].

Endpunkte**Wirksamkeit**

1. Einschätzung der Schmerzintensität
2. Anteil der Patienten, die eine 50%ige Schmerzlinderung angaben (Responder)
3. Allgemeine Besserung [Patient Global Impression of Change (PGIC)]: Zahl der Patienten, die eine starke oder sehr starke Besserung angaben
4. Funktionsfähigkeit: Beispiele für Endpunkte der funktionellen Beeinträchtigung, die folgendermaßen extrahiert werden konnten: Brief Pain Inventory (BPI); Multidimensional Pain Inventory (MPI), körperliche Funktionsfähigkeit; Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC); Neck Disability Index (NDI); Oswestry Disability Index (ODI); Pain Disability Index (PDI), körperliche Behinderung; Roland Disability Questionnaire (RDQ); Short Form 36 (SF-36) oder SF-12 (Skala der körperlichen Funktionsfähigkeit). Wurden sowohl krankheitsspezifische als auch -unspezifische Instrumente eingesetzt, bevorzugten wir erstere Form, beispielsweise den FIQ gegenüber dem PDI oder WOMAC gegenüber der SF-36-Skala der körperlichen Funktionsfähigkeit.
5. Anteil der Patienten, die die Studie wegen fehlender Wirksamkeit abbrachen

Studien, deren primärer Endpunkt keiner der fünf oben definierten Wirksamkeitsendpunkte war, wurden ausgeschlossen.

Verträglichkeit

1. Anteil der Patienten, die die Studie wegen unerwünschter Ereignisse abbrachen

Sicherheit

1. Anteil der Patienten mit schwerem unerwünschtem Ereignis
2. Anteil der Patienten, die im Verlauf der Studie verstarben

Verfahren zur Identifizierung von Studien**Elektronische Suche**

In dieser Übersichtsarbeit wurde die Literaturrecherche der ersten LONTS-Version, die Publikationen bis Oktober 2008 abdeckt [28], aktualisiert und ausgeweitet. Die aktualisierte und erweiterte Suche schloss das Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE und Scopus von Oktober 2008 bis Oktober 2013 und alle Arten von CNTS ein. Durchgeführt wurde die Suche von PK. Sämtliche Sprachen wurden berücksichtigt. Eine detaillierte Beschreibung der PubMed-Suchstrategie findet sich im Supplementary Material, Tab. 1.

Suche in anderen Quellen

Wir durchsuchten die Literaturverzeichnisse geprüfter Beiträge und riefen relevante Artikel ab. Des Weiteren sichteten wir die Literaturverweise aktueller systematischer Übersichtsbeiträge zur Langzeitopioidtherapie bei CNTS [13, 18, 20, 21] und Arthroseschmerz [6, 27]. Die Steuergruppe der LONTS-Aktualisierung wurde um Unterstützung bei der Suche nach voll publizierten Studien gebeten, die uns möglicherweise entgangen waren. Wenn Daten in den Originalpublikationen nicht berichtet waren, suchten wir nach ihnen auf www.clinicaltrials.gov.

Datensammlung und -analyse**Studienauswahl**

Zwei Autoren (PW, WH) prüften unabhängig anhand der Titel, Zusammenfassungen und Schlüsselwörter, ob die mit der Suchstrategie gefundenen Studien die Einschlusskriterien erfüllten. Soweit die Studien im Einklang mit den Kriterien zu stehen schienen oder ihr Einschluss unsi-

cher war, wurde der Volltext herangezogen. Diese Beiträge wurden auf ihren Einschluss hin gesichtet. Waren die Autoren unterschiedlicher Meinung, wurde im Gespräch eine Einigung herbeigeführt.

Datenextraktion

Anhand standardisierter Formblätter extrahierten die Autoren in drei Paaren (CS, WH; FP, WH; RS, WH) unabhängig Daten zu Ein- und Ausschlusskriterien der Studien, Teilnehmermerkmalen, Interventionsgruppen, klinischen Settings, Interventionen, zum Studienland und zur Studienfinanzierung. Waren die Daten nicht in einem für die Datenextraktion geeigneten Format verfügbar, verzichteten wir auf eine Anfrage bei den Studienautoren zur Klärung des Problems. Bei Meinungsverschiedenheiten wurde im Gespräch eine Einigung herbeigeführt.

Umgang mit fehlenden Daten

Wenn sowohl Baseline-observation-carried-forward(BOCF)- als auch Last-observation-carried-forward(LOCF)-Daten für eine Intention-to-treat(ITT)-Analyse angeführt waren, gaben wir den BOCF-Daten den Vorzug [24].

Fehlten Mittelwerte (MW) oder Standardabweichungen (SD), berechneten wir sie aus den t-Werten, Konfidenzintervallen (KI) oder Standardfehlern, soweit diese im Beitrag angegeben waren [15]. Ließen sich fehlende SD nicht aus diesen Werten ermitteln, wurde die Studie von der Analyse ausgeschlossen.

Maße des Therapieeffekts

Als Effektmaße wurden die absolute Risikoreduktion (RD) für dichotome Daten und die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) für kontinuierliche Daten (Schmerzintensität, physikalische körperliche Funktionsfähigkeit) verwendet. Zur Berechnung wurde ein Random-effects-Modell verwendet (inverses Varianzverfahren). Für Subgruppenanalysen dichotomer Ergebnisse berechneten wir relative Risiken (RR). Die Unsicherheit wurde in 95%-Konfidenzintervallen (95%-KI) angegeben. Als Schwellenwert für einen „relevanten Nutzen“ oder „relevanten Schaden“ wurde für kategoriale Variablen eine relative Risikoreduktion (RRR) oder relative Risikoerhöhung (RRI) $\geq 25\%$ festge-

legt [5]. Mithilfe der Kategorien nach Cohen ermittelten wir die Effektgröße, berechnet mit SMD, wobei Hedges-g-Werte von 0,2 als klein, Werte von 0,5 als moderat und Werte von 0,8 als groß angesehen wurden [8]. g-Werte $<0,2$ betrachteten wir als unwesentliche Effektgröße. Ein minimal bedeutsamer Unterschied („minimal important difference“) wurde bei einer SMD $\geq 0,2$ angenommen [10].

Die Zahl an Patienten, die für ein zusätzliches positives (NNTB) oder ein zusätzliches schädliches Resultat (NNTH) behandelt werden müssen, wurde für dichotome Variablen ermittelt [50%ige Schmerzreduktion (Responder); Patient Global Impression of Change (PGIC) Scale; Behandlungsabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse; schwere unerwünschte Ereignisse und Todesfälle]. Hierbei kam ein Rechenprogramm der Cochrane Musculoskeletal Group zur Anwendung (persönlicher Kontakt).

Subgruppenvergleiche erfolgten mithilfe eines Interaktionstests [1].

Aspekt der Analyseeinheit

Wurden mehrere Opioidarme mit einer Placebogruppe verglichen, passten wir die Zahl der Teilnehmer in der Placebogruppe entsprechend der Zahl an Opioidarmen für kontinuierliche Endpunkte an.

Datenauswertung

Mithilfe eines Random-effects-Modells (inverses Varianzverfahren) wurden Daten aus RCT gepoolt, in denen Opioide mit Placebokontrollen verglichen wurden. Zur Beschreibung der prozentualen Variabilität von Effektschätzern, die durch Heterogenität bedingt ist, wurde der I^2 -Test angewendet. I^2 -Werte über 50% zeigen eine hohe, Werte zwischen 25 und 50% eine mäßige und Werte unter 25% eine niedrige Heterogenität an [15].

Das Risiko eines systematischen Fehlers wurde für jede Studie von drei Autorenpaaren (CS, WH; FP, WH; RS, WH) unabhängig geprüft. Hierzu wurden 8 von der Cochrane Collaboration empfohlene Kriterien herangezogen (s. Supplementary Material, Tab. 2; [5]). Als qualitativ hochwertig (geringes Risiko eines systematischen Fehlers) wurden Studien definiert, die 6–8 Validitätskriterien erfüllten; Studien von mäßiger Qualität (mäßi-

ges Risiko eines systematischen Fehlers) erfüllten 3–5, Studien von niedriger Qualität (hohes Risiko eines systematischen Fehlers) 0–2 der 8 Kriterien.

Die Methode des Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) wurde zur Bewertung der Gesamtqualität der Evidenz gewählt [14], definiert als Maß des Vertrauens in die Schätzungen des Behandlungsnutzens und der schädlichen Wirkungen. Die Qualität wurde für jeden der 8 Qualitätsindikatoren getrennt bewertet. Im Folgenden sind Faktoren aufgeführt, bei deren Vorliegen die Evidenzqualität um jeweils eine Stufe herabgesetzt wurde:

- **Einschränkungen des Studiendesigns:** $>50\%$ der Teilnehmer waren aus Studien mit niedriger Qualität
- **Unstimmigkeit der Ergebnisse:** $I^2 > 50\%$
- **„Indirectness“:** Wir prüften, ob die Fragestellung in der systematischen Übersichtsarbeit von der verfügbaren Evidenz abwich und, in Bezug auf die Patientenpopulation im klinischen Alltag, ob bei $\geq 50\%$ der Teilnehmer aller eingeschlossenen Studien gegeben war, dass Patienten mit klinisch relevanter körperlicher Erkrankung und/oder schwererer psychischer Erkrankung (Substanzmissbrauch oder „major depression“ in der Anamnese) ausgeschlossen wurden.
- **Ungenauigkeit:** Vorliegen von nur einer Studie, Gesamtzahl der Patienten <400 bei Vorliegen von mehr als einer Studie oder 95%-KI der Effektgröße schloss den Wert 0 ein.

Die Evidenzqualität wurde folgendermaßen eingestuft [14]:

- **Hohe Qualität (++++):** Wir sind sehr sicher, dass der wahre Behandlungseffekt nahe unserer Schätzung des Behandlungseffekts liegt.
- **Moderate Qualität (+++):** Wir sind mäßig sicher bezüglich des Behandlungseffekts: Der wahre Behandlungseffekt liegt wahrscheinlich nahe unserer Schätzung des Behandlungseffekts. Es besteht aber die Möglichkeit, dass ein erheblicher Unterschied besteht.
- **Niedrige Qualität (++):** Unser Vertrauen in unsere Schätzung des Be-

handlungseffekts ist beschränkt. Der wahre Behandlungseffekt kann sich erheblich von unserer Schätzung unterscheiden.

- **Sehr niedrige Qualität (+):** Wir haben sehr geringes Vertrauen in unsere Schätzung des Behandlungseffekts. Der wahre Behandlungseffekt unterscheidet sich wahrscheinlich erheblich von unserer Schätzung.

Einschätzung des Publikationsbias

Soweit mindestens 10 Studien verfügbar waren, führten wir den Egger-Intercept- und den Begg-Rangkorrelationstest mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ durch. Mithilfe des Begg-Tests wird die Rangkorrelation zwischen dem standardisierten Therapieeffekt und dessen Standardfehler überprüft. Ein asymmetrischer Funnel-Plot würde zu einer solchen Korrelation führen und kann auf einen Publikationsbias hinweisen [3]. Im Egger-Test wird eine Regression der Standardnormalvariable auf die Genauigkeit durchgeführt, definiert als der Kehrwert des Standardfehlers. Der Achsenabschnitt in dieser Regression entspricht der Steigung in einer gewichteten Regression der Effektgröße auf den Standardfehler [9].

Subgruppenanalyse

A priori wurden Subgruppenanalysen festgelegt, um durch die Zusammenfassung der Studienergebnisse bezüglich der relativen Effekte von Opioiden verglichen mit Placebo Schwankungen in der Effektgröße (Heterogenität) beurteilen zu können, für Endpunkte (Schmerzintensität und Behandlungsabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse), für verschiedene Opioidklassen (reine Opioide vs. Opioide mit zusätzlichem Wirkmechanismus, d. h. Tramadol und Tapentadol) und für die Behandlungslänge (kurz-, mittel- und langfristige Studien). Voraussetzung war, dass mindestens 2 Studien für diese Analyse vorlagen.

Sensitivitätsanalyse

Wir führten Sensitivitätsanalysen aller Opioidtypen zusammengefasst verglichen mit den zusammengefassten Placebogruppen für Endpunkte von Studien durch, in denen wir MW und/oder SD aus

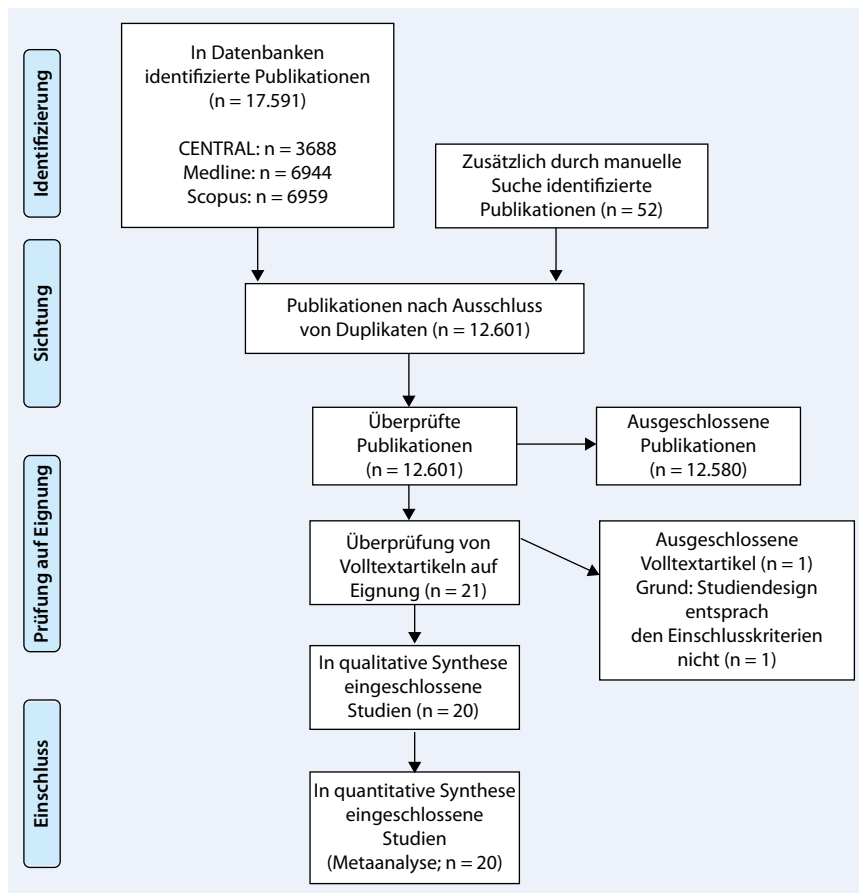


Abb. 1 ▲ Preferred-Reporting-Items-for-Systematic-Reviews-and-Meta-Analyses (PRISMA)-Flussdiagramm

Abbildungen extrahierten oder SD aus p-Werten berechneten.

Software

Für die statistischen Analysen verwendeten wir Comprehensive Meta-Analysis (Biostat, Englewood, NJ, USA) und RevMan Analysis (RevMan 5.2; [29]) der Cochrane Collaboration.

Ergebnisse

Literatursuche

Nach Ausschluss von Duplikaten ergab die Literatursuche 12.601 Publikationen. Nach Sichtung wurden 12.580 Arbeiten ausgeschlossen. 21 Volltextartikel wurden auf ihre Eignung geprüft. Nach Durchsicht des Volltexts wurde eine Arbeit ausgeschlossen (■ **Infobox 1**; [4]). In die Metaanalyse wurden 20 Studien mit 33 Behandlungsarme eingeschlossen (■ **Abb. 1**; [34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53]).

Eigenschaften der Studien

Siehe ■ **Tab. 1** und Supplementary Material, Tab. 3

Studiendesign

Es wurden 20 RCT mit 33 Behandlungsarmen und 8545 Teilnehmern eingeschlossen. Die Studiendauer betrug im Median 12 Wochen (4–24 Wochen). 13 Studien (65%) hatten eine kurzfristige und 7 Studien (35%) eine mittlere Behandlungsdauer. 15 Studien (75,0%) hatten ein paralleles Design, eine (5,0%) ein Cross-over- und 4 (20,0%) ein EERW-Design. 15 Studien (75,0%) wurden in Nordamerika durchgeführt, 4 (20%) in Europa und eine (5%) auf verschiedenen Kontinenten. 19 Studien (95%) waren vom Hersteller eines der getesteten Medikamente gesponsert. Die Finanzierung einer Studie erfolgte mit öffentlichen Mitteln.

Teilnehmer

Die Teilnehmer hatten als Diagnose eine Hüft- und/oder Kniegelenksarthrose. 17 Studien (85%) schlossen Patienten mit aktuellem und/oder früherem Substanzabusus und/oder gegenwärtigen schweren psychischen Erkrankungen aus. 18 Studien (90%) schlossen Patienten mit klinisch relevanter somatischer Erkrankung aus. Die Spannweite des Durchschnittsalters in den Studien lag bei 58–64 Jahren. Die Teilnehmer waren überwiegend Kaukasier, das Geschlechterverhältnis war nahezu ausgeglichen.

Interventionen

Oxycodon und Tramadol wurden jeweils in 6 Studien getestet; Buprenorphin, Hydromorphon, Morphin und Tapentadol jeweils in 2 Studien; Codein, Fentanyl und Oxymorphon jeweils in einer Studie. Mit Ausnahme einer 4-armigen Studie, in der in einem Behandlungsarm schnell freisetzendes Morphin gegeben wurde, wurden orale Opioide immer als retardierte Formulierungen eingesetzt. Eine flexible Opioiddosierung kam in 16 Studien (80%) zur Anwendung, in den restlichen Studien wurden feste Dosen verabreicht. In 5 Studien (25%) wurden keine Angaben zu Bedarfsmedikationen gemacht, in 3 (15%) waren jegliche analgetischen Bedarfsmedikationen untersagt. In 12 (60%) waren Bedarfsmedikationen erlaubt (Paracetamol, NSAR, kurz wirksame Opioide).

Studienqualität

Das Risiko eines systematischen Fehlers konnte nicht in allen Studien befriedigend eingeschätzt werden, da die Methodik mangelhaft beschrieben war. Keine Studie hatte eine hohe Qualität. 14 Studien (70%) hatten eine mäßige und 6 (30%) eine geringe Studienqualität (grafische Darstellung des Risikos eines systematischen Fehlers in ■ **Abb. 2**, zusammenfassende Darstellung des Risikos eines systematischen Fehlers in ■ **Abb. 3**). Genauere Angaben zur Überprüfung des Risikos eines systematischen Fehlers in den einzelnen Studien finden sich im Supplementary Material, Tab. 4.

Tab. 1 Überblick über die randomisierten, kontrollierten Studien zu chronischem Arthroseschmerz, die in die systematische Übersicht eingeschlossen wurden (gruppiert nach Opioidtyp und in alphabetischer Reihenfolge)

Referenz; Jahr der Veröffentlichung; Länder, in denen die Studienzentren lagen	Studien-design	Studienpopulation; Zahl der randomisierten Patienten	Interventionen und Kontrollgruppen	Studiendauer
<i>Buprenorphin</i>				
Breivik et al. [37] 2010 Dänemark, Finnland, Norwegen, Schweden	Parallel	Arthroseschmerz 199	Konstant dosiertes NSAR oder Coxib oral, plus 7 Tage Buprenorphin flexibel, 5 oder 10 oder 20 µg/h, transdermales Pflaster Konstant dosiertes NSAR oder Coxib plus Placebo, transdermales Pflaster	5- bis 9-tägiges Screening 24-wöchige Titration und Erhaltung 4-wöchiges Follow-up
Munera et al. [49] 2010 USA	Parallel	Arthroseschmerz 315	7 Tage Buprenorphin flexibel, 5 oder 10 oder 20 µg/h, transdermales Pflaster Placebo, transdermales Pflaster	1-wöchige Vorbereitungsphase 3-wöchige Titration 1-wöchige Erhaltung
<i>Codein</i>				
Peloso et al. [50] Kanada 2000	Parallel	Arthroseschmerz 103	Codein oral flexibel, 100–400 mg/Tag Placebo oral	Keine Angaben zur Dauer des Screenings 4-wöchige Titration und Erhaltung
<i>Fentanyl</i>				
Langford et al. [46] Großbritannien 2006	Parallel	Arthroseschmerz 399	Konstant dosierte Steroide oder NSAR oral plus Titration auf die individuell optimale Dosis von Fentanyl, 25, 50, 75 oder 100 µg/h, transdermales Pflaster Konstant dosierte Steroide oder NSAR oral plus Placebo als transdermales Pflaster	1-wöchiges Screening 6-wöchige Titration und Erhaltung 3-tägiges Ausschleichen
<i>Hydromorphon</i>				
Rauck et al. [51] 2012 USA	Parallel	Arthroseschmerz 981	Hydromorphon oral fest, 8 oder 16 mg/Tag Placebo	≤2-wöchige Auswaschphase ≤16-tägige Titration 12-wöchige Erhaltung ≤1-wöchiges Ausschleichen
Vojtassak et al. [53] 2011 Slowakei	Parallel	Arthroseschmerz 278	Hydromorphon oral fest, 32 mg/Tag Placebo	≤1-wöchiges Screening 4-wöchige Titration 12-wöchige Erhaltung 28 Wochen offen
<i>Morphin</i>				
Caldwell et al. [39] 2002 USA	Parallel	Arthroseschmerz 295	Retardiertes Morphin oral, 30 mg/Tag 1-mal täglich morgens Retardiertes Morphin oral, 30 mg/Tag 1-mal täglich abends Morphin oral, 2-mal 15 mg/Tag Placebo oral	Keine Angaben zur Dauer des Screenings und der Auswaschphase 4-wöchige Erhaltung 26 Wochen offen
Katz et al. [45] 2010 USA	„Enriched enrollment randomized withdrawal design“	Arthroseschmerz 547	Morphin und Naltrexon retardiert oral flexibel, 20–160 mg/Tag Placebo	Screening und Auswaschung ≤14 Tage ≤45 Tage offene Titration 12-wöchige doppelblinde Absetzphase
<i>Oxycodon:</i>				
Caldwell et al. [38] 1999 USA	„Enriched enrollment randomized withdrawal design“	Arthroseschmerz 107	Oxycodon oral flexibel, 40–100 mg/Tag Placebo	Keine Angaben zur Dauer des Screenings und der Auswaschphase 4-wöchige offene Titration 4-wöchige doppelblinde Absetzphase
Friedmann et al. [43] USA 2011	„Enriched enrollment randomized withdrawal design“	Arthroseschmerz 412	Oxycodon oral flexibel, 10-80 mg/Tag	Dauer des Screenings und der Auswaschphase 4–10 Tage 2-wöchige offene Titration 12-wöchige doppelblinde Erhaltung 6 Monate offen

Tab. 1 Überblick über die randomisierten, kontrollierten Studien zu chronischem Arthroseschmerz, die in die systematische Übersicht eingeschlossen wurden (gruppiert nach Opioidtyp und in alphabetischer Reihenfolge) (Fortsetzung)

Markenson et al. [47] 2005 USA	Parallel	Arthroseschmerz 107	Oxycodon oral flexibel, bis zu 120 mg/Tag	Keine Angaben zur Dauer des Screenings und der Auswaschphase 13-wöchige Titration und Erhaltung
<i>Oxymorphon</i>				
Matsumoto et al. [48] 2005 USA	Parallel	Arthroseschmerz 489	Oxymorphon oral fest, 40 mg/Tag oder 80 mg/Tag Oxycodon oral, 40 mg/Tag Placebo	2- bis 7-tägige Auswaschphase 4-wöchig fest
<i>Tapentadol</i>				
Afilalo et al. [34] 2010 Australien, Kanada, Neuseeland, USA	Parallel	Schmerzen bei Kniegelenksarthrose 1050	Tapentadol oral flexibel, 200–500 mg/Tag Oxycodon oral flexibel, 40–100 mg/Tag Placebo	<2-wöchiges Screening 3- bis 7-tägige Auswaschphase 3-wöchige Titration 12-wöchige Erhaltung 10- bis 14-tägiges Follow-up
Afilalo u. Morlion [35] 2013 13 europäische Länder	Parallel	Schmerzen bei Kniegelenksarthrose 987	Tapentadol oral flexibel, 200–500 mg/Tag Oxycodon oral flexibel, 40–100 mg/Tag Placebo	Keine Angaben zur Dauer des Screenings 3- bis 7-tägige Auswaschphase 3-wöchige Titration 12-wöchige Erhaltung 2-wöchiges Follow-up
<i>Tramadol</i>				
Babul et al. [36] 2004 USA	Parallel	Schmerzen bei Kniegelenksarthrose 246	Tramadol oral flexibel, 100–400 mg/Tag Placebo	3- bis 7-tägige Auswaschphase 1-wöchige Titration 12-wöchige Erhaltung
DeLemos et al. [40] 2011 USA	Parallel	Arthroseschmerz 806	Tramadol oral fest, 100, 200 oder 300 mg/Tag Placebo oral	2- bis 7-tägige Auswaschphase 12-wöchige Erhaltung 1-wöchiges Follow-up
Fishman et al. [41] 2007 USA	Parallel	Schmerzen bei Knie- oder Hüftgelenksarthrose 552	Tramadol oral fest, 100, 200 oder 300 mg/Tag Placebo	6-tägige Titration 12-wöchige Erhaltung
Fleischmann et al. [42] 2000 USA	Parallel	Schmerzen bei Knie- oder Hüftgelenksarthrose 129	Tramadol oral flexibel, 100–400 mg/Tag Placebo	10-tägiges Screening und Auswaschung 12-wöchige Titration und Erhaltung
Gana et al. [44] 2006 USA	Parallel	Schmerzen bei Knie- oder Hüftgelenksarthrose 1020	Tramadol oral fest, 100, 200, 300 oder 400 mg/Tag Placebo	2- bis 7-tägige Auswaschphase 12-wöchige Erhaltung 1-wöchiges Follow-up
Thorne et al. [52] 2008 Kanada	Cross-over	Arthrose 100	Tramadol oral flexibel, 100–400 mg/Tag Placebo	Bis zu 1-wöchige Auswaschung Dauer jeder Studienphase: 4 Wochen 6 Monate offen
NSAR Nichtsteroidales Antirheumatikum; <i>Coxib</i> Cyclooxygenase-2-Inhibitor.				

Zusammenführung der Ergebnisse

Paralleles und Cross-over-Design

Die Ergebnisse werden mit 95%-Konfidenzintervallen (95%-KI) angegeben.

16 Studien mit 6743 Teilnehmern wurden einer Analyse der durchschnittlichen Schmerzreduktion bei Studienende unterzogen. Opioide waren Placebo überlegen: SMD: $-0,22$ ($-0,28$; $-0,17$); $p < 0,00001$; $I^2 = 21\%$; mäßige Evidenzqualität. Gemäß

den Kategorien nach Cohen war die Effektgröße klein (Supplementary Material, Abb. 1). In einer Studie [34] waren keine MW und SD angegeben; es wurde aber berichtet, dass Tapentadol und Oxycodon Placebo nicht signifikant überlegen waren.

Zwei Studien mit 2684 Teilnehmern flossen in eine Analyse der 50%igen Schmerzreduktion bei Studienende ein. Opioide waren Placebo nicht überlegen:

RD: $0,00$ ($-0,07$; $0,07$); $p = 0,96$; $I^2 = 78\%$; geringe Evidenzqualität (Supplementary Material, Abb. 2).

Drei Studien (2251 Teilnehmer) wurden in eine Analyse der berichteten starken oder sehr starken Besserung (PGIC) bei Studienende eingeschlossen. Opioide waren Placebo überlegen: RD: $0,13$ ($0,05$; $0,21$); $p = 0,002$; $I^2 = 74\%$; mäßige Evidenzqualität (Supplementary Material, Abb. 3). Insgesamt 510 von 1018 Patienten (50,0%)

Tab. 2 Effektgrößen verschiedener Opioidklassen hinsichtlich ausgewählter Endpunkte

Endpunkte	Studienzahl	Patientenzahl	Effektgröße (95%-KI)	Heterogenität I ² (%)	p-Wert
<i>Reine Opioide</i>					
Schmerzintensität	11	3509	SMD -0,23 (-0,32; -0,14)	32	<0,0001
Abbruchrate wegen unerwünschter Ereignisse	8	3582	RR 4,68 (3,51; 6,24)	72	<0,0001
<i>Opioide mit zusätzlichem Wirkmechanismus^a</i>					
Schmerzintensität	6	3545	SMD -0,22 (-0,31; -0,14)	14	<0,0001
Abbruchrate wegen unerwünschter Ereignisse	7	3618	RR 2,55 (2,06; 3,14)	49	<0,0001

KI Konfidenzintervall; RR relatives Risiko; SMD standardisierte Mittelwertdifferenz.
^aTapentadol, Tramadol.

in der Opioidgruppe und 467 von 1233 (37,8%) in der Placebogruppe gaben eine starke oder sehr starke Verbesserung an: NNTB: 8 (95%-KI: 6–12). Nach den vordefinierten Kriterien wurde mit Opioiden ein relevanter Nutzen erreicht: RRI: 32% (20–45%).

Mit 14 Studien (5887 Teilnehmer) wurde eine Analyse der Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit bei Studienende durchgeführt. Opioiden waren Placebo überlegen: SMD: -0,22 (-0,28; -0,17); p<0,00001; I²=0%; mäßige Evidenzqualität (Supplementary Material, Abb. 4). Gemäß den Kategorien nach Cohen war die Effektgröße klein. In 2 Studien wurden keine MW und SD angegeben. In der einen Studie wurde berichtet, dass Tramadol Placebo überlegen war [41], in der anderen, dass Tapentadol und Oxycodon Placebo nicht überlegen waren [35].

14 Studien mit 6457 Teilnehmern flossen in eine Analyse der Abbruchraten wegen fehlender Wirksamkeit ein. Patienten unter Opioidtherapie brachen die Behandlung seltener ab als Patienten unter Placebo: RD: -0,13 (-0,16; -0,10); p<0,0001; I²=72%; mäßige Evidenzqualität (Supplementary Material, Abb. 5). Insgesamt brachen 386 von 3873 Patienten (10,0%) in der Opioidgruppe und 596 von 2584 (23,1%) in der Placebogruppe die Behandlung ab: NNTB: 8 (7–9). Nach den vordefinierten Kriterien wurde mit Opioiden ein relevanter Nutzen erreicht: RRI: 57% (51–62%).

15 Studien mit 6834 Teilnehmern flossen in eine Analyse der Abbruchraten wegen unerwünschter Ereignisse ein. Patienten unter Opioidtherapie brachen die Behandlung häufiger ab als Patienten unter Placebo: RD: 0,17 (0,14; 0,21); p<0,00001; I²=77%; mäßige Evidenzqualität (Supplementary Material, Abb. 6). Insgesamt brachen 1075 von 4207 Patienten (25,6%) in der Opioidgruppe und 184 von 2627 (7,0%) in der Placebogruppe die Behandlung wegen unerwünschter Ereignisse ab: NNTB: 5 (95%-KI: 4–6). Nach den vordefinierten Kriterien bestand eine relevante zusätzliche Schadenswirkung durch Opioiden: RRI: 237% (192–291%).

Mit 11 Studien (5520 Teilnehmer) wurde eine Analyse der schweren unerwünschten Ereignisse durchgeführt. Ein signifikanter Unterschied zwischen Opioiden und Placebo ergab sich nicht: RD: 0,00 (-0,00; 0,01); p=0,37; I²=2%; mäßige Evidenzqualität (Supplementary Material, Abb. 7).

Mit 7 Studien (4694 Teilnehmer) wurde eine Analyse der Todesfälle durchgeführt. Insgesamt verstarben im Studienverlauf einer von 2752 Patienten in der Opioid- und 4 von 1942 Patienten in der Placebogruppe: RD: 0,00 (-0,00; 0,00); p=0,88, I²=0%; mäßige Evidenzqualität (Supplementary Material, Abb. 8).

„Enriched enrollment randomized withdrawal design“

Drei Studien mit 823 Teilnehmern wurden einer Analyse der durchschnittlichen

Schmerzreduktion von der Ausgangsmessung bis zum Studienende unterzogen. Opioiden waren Placebo überlegen: SMD: -0,26 (-0,49; -0,03); p=0,03; I²=57%; geringe Evidenzqualität. Gemäß den Kategorien nach Cohen war die Effektgröße klein (Supplementary Material, Abb. 9).

Eine Studie mit 344 Teilnehmern wurde einer Responder-Analyse der 50%igen Schmerzreduktion bei Studienende unterzogen. Opioiden waren Placebo nicht überlegen: RD: 0,09 (-0,01; 0,20); p=0,08; mäßige Evidenzqualität (Supplementary Material, Abb. 10).

Mit einer Studie (344 Teilnehmer) wurde eine Analyse der körperlichen Funktionsfähigkeit bei Studienende durchgeführt. Opioiden waren Placebo nicht überlegen: SMD: -0,13 (-0,35; 0,08); p=0,24; mäßige Evidenzqualität (Supplementary Material, Abb. 11). In einer Studie wurde berichtet, dass Tramadol Placebo überlegen war [41]; in dieser Arbeit fanden sich aber keine MW und SD.

Vier Studien mit 1178 Teilnehmern flossen in eine Analyse der Abbruchraten wegen fehlender Wirksamkeit ein. Patienten unter Opioidtherapie brachen die Behandlung seltener ab als Patienten unter Placebo: RD: -0,13 (-0,18; -0,09); p<0,0001; I²=7%; mäßige Evidenzqualität (Supplementary Material, Abb. 12). Insgesamt brachen 68 von 599 Patienten (11,4%) in der Opioidgruppe und 140 von 579 (24,2%) in der Placebogruppe die Behandlung ab: NNTB: 8 (6–12). Nach den vordefinierten Kriterien wurde mit Opioiden ein relevanter Nutzen erreicht: RRI: 53% (39–64%).

Mit 3 Studien (826 Teilnehmer) wurde eine Analyse der Abbruchraten wegen unerwünschter Ereignisse durchgeführt. Ein signifikanter Unterschied zwischen Opioiden und Placebo ergab sich nicht: RD: 0,05 (-0,00; 0,11); p=0,06; I²=35%; mäßige Evidenzqualität (Supplementary Material, Abb. 13).

Mit 2 Studien (756 Teilnehmer) wurde eine Analyse der schweren unerwünschten Ereignisse durchgeführt. Ein signifikanter Unterschied zwischen Opioiden und Placebo ergab sich nicht: RD: 0,01 (-0,01; 0,03); p=0,40; I²=0%; mäßige Evidenzqualität (Supplementary Material, Abb. 14).

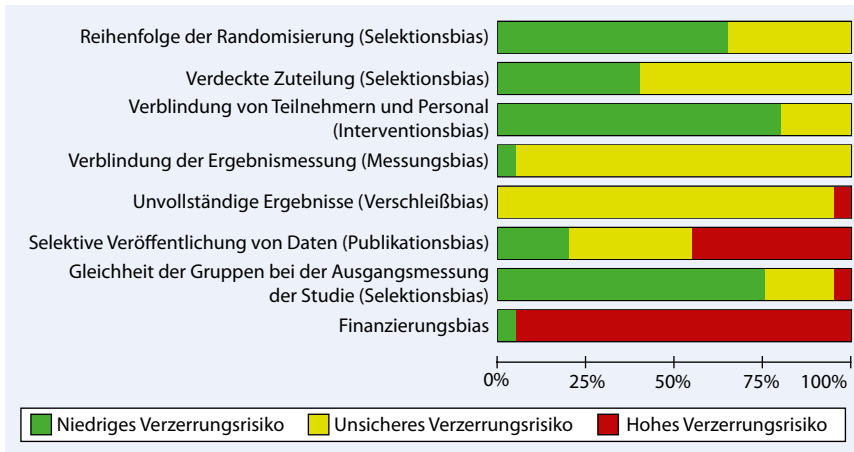


Abb. 2 ▲ Grafische Darstellung des Risikos eines systematischen Fehlers

In einer Studie [43] mit 412 Teilnehmern war explizit angegeben, dass es in keiner Gruppe einen Todesfall gegeben hatte.

Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen

In parallelen und Cross-over-Studien unterschieden sich Opioide und Opioide mit zusätzlichem Wirkmechanismus (Tapentadol und Tramadol) nicht signifikant bezüglich der durchschnittlichen Schmerzreduktion ($z=0,01$; $p=0,87$). Die Abbruchraten wegen unerwünschter Ereignisse waren unter Opioiden höher als unter Opioiden mit zusätzlichem Wirkmechanismus ($z=3$; $p=0,003$; ■ Tab. 2).

Die durchschnittliche Schmerzreduktion und Abbruchrate wegen Nebenwirkungen unterschieden sich nicht signifikant in Studien mit kurzer und mittlerer Dauer (Daten auf Anfrage erhältlich).

Der Ausschluss von 2 Studien, deren MW und SD aus Abbildungen extrahiert werden mussten, aus der Analyse änderte die Signifikanz oder Größe des Effekts der Schmerzreduktion und Abbruchrate wegen unerwünschter Ereignisse nicht (Daten auf Anfrage erhältlich).

Publikationsbias

Das Kendall- τ des Begg-Rangkorrelations-tests für den Endpunkt Schmerzreduktion in Studien mit parallelem und Cross-over-Design war signifikant ($\tau=-0,47$; 2-seitiger p -Wert = 0,0005). Das Egger-Intercept des Endpunkts Schmerz-

intensität in Studien mit parallelem und Cross-over-Design war signifikant (Intercept = -3,79; 2-seitiger p -Wert = 0,01). Beide Tests deuteten auf einen Publikationsbias hin.

Diskussion

Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Opioide waren Placebo in der Wirksamkeit überlegen, in ihrer Verträglichkeit aber unterlegen. Hinsichtlich der Sicherheit ergab sich kein Unterschied. Die Effektgrößen von Opioiden in Bezug auf Schmerz und die körperliche Funktionsfähigkeit waren klein.

Vergleich mit anderen systematischen Übersichtsbeiträgen

Die Ergebnisse dieses systematischen Reviews (Wirksamkeit, aber auch eingeschränkte Verträglichkeit von Opioiden im Vergleich zu Placebo) stehen in Einklang mit früheren systematischen Übersichtsarbeiten der Cochrane-Gruppe zu Opioiden bei Arthroseschmerz. Cepeda et al. [6] analysierten, ungeachtet der Studiendauer, 11 RCT mit 1019 Teilnehmern, die Tramadol oder Tramadol/Paracetamol erhielten, und 920 Teilnehmern, die Placebo oder eine aktive Kontrolle erhielten. Teilnehmer unter Tramadol hatten weniger Schmerzen (-8,5 Einheiten auf einer Skala von 0 bis 100; 95%-KI: -12,0; -5,0) als Patienten unter Placebo. Einer von

8 Patienten (12,5%), die Tramadol oder Tramadol/Paracetamol erhielten, beendeten die Einnahme wegen unerwünschter Ereignisse; die NNTH war 8 (95%-KI: 7–12) für schwere unerwünschte Ereignisse.

Nüesch et al. [27] schlossen 10 Studien mit 2268 Teilnehmern ein. Die Studiendauer spielte dabei keine Rolle. Orales Codein wurde in 3 Studien untersucht, transdermales Fentanyl und orales Morphin in jeweils einer Arbeit, orales Oxycodon in 4 und orales Oxymorphon in 2 Studien. Insgesamt waren Opioide hinsichtlich der Schmerzlinderung (SMD: -0,36; 95%-KI: -0,47; -0,26) und Verbesserung der Funktion (SMD: -0,33; 95%-KI: -0,45; -0,21) wirksamer als die Kontrollinterventionen. Die Autoren fanden keine wesentlichen Unterschiede in den Wirkungen in Abhängigkeit vom Opioidtyp, der analgetischen Potenz (stark oder schwach), Tagesdosis oder Behandlungsdauer. Unerwünschte Ereignisse waren unter Opioiden im Vergleich zur Kontrolle häufiger. Die gepoolten RR waren 1,55 (95%-KI: 1,41–1,70) für jegliche unerwünschten Ereignisse (4 Studien); 4,05 (95%-KI: 3,06–5,38) für Behandlungsabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (10 Studien) und 3,35 (95%-KI: 0,83–13,56) für schwere unerwünschte Ereignisse (2 Studien).

Einschränkungen

Nur doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studien wurden in diese Metaanalyse eingeschlossen; das bedeutet ein hohes Niveau evidenzbasierter Medizin. Die methodische Qualität der Studien war jedoch überwiegend allenfalls mäßig. Die Verblindung der Ergebnismessung war meist unklar, was auf einen hohen Messungsbias hindeutet. Die Vollständigkeit der veröffentlichten Studiendaten war oft fraglich. Entsprechend war der Verschleißbias hoch. Auch das Risiko einer selektiven Veröffentlichung von Daten war hoch. Dies führte zu einem relevanten Publikationsbias. Fast alle Studien wurden vom Hersteller des getesteten Medikaments finanziert, was auf einen hohen Finanzierungsbias hinweist. Die externe Validität der Studienergebnisse für Patienten mit Arthrose in der routi-

	Reihenfolge der Randomisierung (Selektionsbias)	Verdeckte Zuteilung (Selektionsbias)	Verblindung von Teilnehmern und Personal (Interventionsbias)	Verblindung der Ergebnismessung (Messungsbias)	Unvollständige Ergebnisse (Verschleißbias)	Selektive Veröffentlichung von Daten (Publikationsbias)	Gleichheit der Gruppen bei der Ausgangsmessung der Studie (Selektionsbias)	Finanzierungsbias
Afilalo 2010	+	+	?	?	?	+	+	-
Afilalo 2013	?	?	+	?	?	-	?	-
Babul 2004	+	?	+	?	?	-	+	-
Breivik 2010	+	+	+	?	?	?	+	-
Caldwell 1999	+	+	+	?	?	-	?	-
Caldwell 2002	?	?	+	?	?	-	+	-
DeLemos 2011	+	+	+	?	?	?	+	-
Fishman 2007	+	+	+	?	?	-	+	-
Fleischmann 2000	+	?	+	?	?	?	+	-
Friedmann 2011	?	?	?	?	?	-	?	-
Gana 2006	+	+	+	?	?	?	-	-
Katz 2010	+	?	+	?	?	+	+	-
Langford 2006	+	+	+	?	?	-	+	-
Markenson 2005	+	+	?	?	?	?	+	-
Matsumoto 2005	+	?	+	+	?	-	+	-
Munera 2010	?	?	+	?	?	+	?	-
Peloso 2000	?	?	+	?	-	-	+	+
Rauck 2013	?	?	+	?	?	?	+	-
Thorne 2008	?	?	+	?	?	?	+	-
Vojtassak 2011	+	?	?	?	?	+	+	-

Abb. 3 Zusammenfassung des Risikos eines systematischen Fehlers/der Studienqualität. Die Studienqualität war gemäß den 8 Qualitätskriterien definiert: hoch =6–8; mäßig =3–5; gering =0–2

nemäßigen klinischen Versorgung ist beschränkt, da in keiner Studie Daten von Subgruppenanalysen mit hochbetagten Patienten (z. B. >75 Jahre) publiziert wurden. Das Kendall- τ des Begg-Rangkorrelations-tests für den Endpunkt Schmerzreduktion und das Egger-Intercept des Endpunkts Schmerz wiesen beide auf einen Publikationsbias hin. Negative Studienergebnisse wurden möglicherweise nicht veröffentlicht, was eine Überschätzung des tatsächlichen Therapieeffekts zur Folge haben kann.

Die Studienqualität dagegen könnten wir zu gering bewertet haben, da wir fehlende Informationen nicht von den Autoren nachforderten. In der Zusammenschau besteht in kommenden Studien Verbesserungsbedarf bezüglich der methodischen Qualität und der Berichterstattung.

Die Schlussfolgerung bezüglich der Sicherheit von Opioiden im Vergleich zu Placebo wird durch die geringe Zahl schwerer unerwünschter Ereignisse und Todesfälle eingeschränkt.

Künftige Forschungsausrichtung

Systematische Übersichten von placebo-kontrollierten Studien können Ärzten und Patienten bei der Auswahl von Behandlungen für chronischen Arthroseschmerz nur sehr bedingt helfen. Direktvergleiche von Opioiden mit anderen Medikamenten wurden bei chronischem Arthroseschmerz kaum durchgeführt [12, 17]. Eine Übersichtsarbeit zur Wirksamkeit verglich Cyclooxygenase(COX)-1- und COX-2-Hemmer [7], ließ aber Opioide unberücksichtigt. Eine aktuelle systematische Übersicht über Direktvergleiche von Opioid- und Nichtopioidanalgetika fand eine Evidenz von niedriger Qualität (5 Studien) dafür, dass nichtsteroidale Substanzen Tramadol in der Schmerzreduktion, Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit und Verträglichkeit überlegen waren [32]. Um eine bessere Datenbasis für zukünftige Behandlungsleitlinien zu schaffen, müssen weitere RCT durchgeführt werden, in denen vorhandene Medikamente direkt miteinander verglichen und in verschiedenen Kombinationen eingesetzt werden. Des Weiteren muss in klinischen Studien

untersucht werden, ob nichtmedikamentöse Ansätze (z. B. physikalische Therapie und Lebensstilinterventionen) in der Behandlung von Patienten mit chronischem Arthroseschmerz vor, in Kombination mit oder nach medikamentösen Therapien eingesetzt werden sollten. Klassische RCT sind vielleicht nicht der beste Weg, all diese Fragen zu beantworten. Alternative Ansätze sollten entwickelt und evaluiert werden, beispielsweise systematische vergleichende Wirksamkeitsstudien an Gesundheitsregisterdaten.

Fazit für die Praxis

Die Gabe von Opioiden kann über 4–26 Wochen bei chronischem Arthroseschmerz erwogen werden. Kliniker sollten allerdings beachten, dass keine aktuelle evidenzbasierte Leitlinie Opioiden als Erstlinientherapieoption empfiehlt [12, 17]. Zudem deuten jüngere Daten aus der UK General Practice Research Database darauf hin, dass das Frakturrisiko während der Einleitung der Opioidtherapie erhöht ist [19].

Die Leitlinie der European League Against Rheumatism (EULAR) empfiehlt Patienteninformation und -edukation, Änderungen des Lebenswandels, körperliche Übungen, Gewichtsreduktion, unterstützende Technologien und Anpassungen, geeignetes Schuhwerk und Arbeit als nichtmedikamentöse Behandlungen [12]. Das ACR empfiehlt ausdrücklich nichtmedikamentöse Ansätze zur Behandlung der Kniegelenksarthrose, beispielsweise Aerobic, Übungen im Wasser und/oder Widerstandstraining, zudem eine Gewichtsreduktion bei übergewichtigen Patienten. Zu den nichtmedikamentösen Methoden, die bei Kniegelenksarthrose unter Vorbehalt empfohlen werden, gehören mediale Keileinlagen bei Valgus-Kniegelenksarthrose, Subtalar-strapped-lateral-Einlagen bei Varus-Kniegelenksarthrose, nach medial ausgerichtetes Patella-Taping, manuelle Therapie, Gehhilfen, Wärmebehandlung, Tai-Chi, Selbstmanagementprogramme und psychosoziale Interventionen. Unter Einschränkungen empfohlene medikamentöse Optionen für die anfängliche Behandlung der Kniegelenksarthrose sind u. a. Paracetamol, orale und to-

pische NSAR (in Kombination mit einem Protonenpumpenhemmer) und intraartikuläre Kortikosteroidinjektionen. Intraartikuläre Hyaluronsäureinjektionen, Duloxetin und Opioide erhielten eine eingeschränkte Empfehlung für Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf die Ersttherapie. Opioidanalgetika bekamen eine klare Empfehlung für Patienten, die nach fehlgeschlagener medikamentöser Therapie eine Totalendoprothese ablehnen oder bei denen dieses Verfahren kontraindiziert ist. Die Empfehlungen für die Behandlung der Hüftarthrose lauten ähnlich [17].

Offene Langzeitstudien belegen, dass eine Minderheit von Patienten mit chronischem Arthroseschmerz, die initial Opioide erhalten, ein beständiges Ansprechen (>1 Jahr) mit akzeptablen oder ohne Nebenwirkungen zeigt [16, 31]. Eine Langzeitopioidtherapie (≥26 Monate) kann angeboten werden, wenn ein anhaltendes Ansprechen auf eine Kurzzeitopioidtherapie gegeben ist und/oder ein Ansprechen auf physikalische Therapiemethoden und/oder Lebensstilinterventionen ausbleibt oder wenn eine Totalendoprothese wegen schwererer somatischer Erkrankungen nicht möglich ist. Der mögliche Nutzen muss jedoch gründlich gegen potenzielle Risiken der dauerhaften Therapie, z. B. Medikamentenmissbrauch, erhöhte Mortalität, Frakturen und Hypogonadismus, abgewogen werden [16, 18, 19].

Korrespondenzadresse

PD Dr. W. Häuser

Innere Medizin I, Klinikum Saarbrücken gGmbH
Winterberg 1, 66119 Saarbrücken
whaeuser@klinikum-saarbruecken.de

Danksagungen. Wir danken Prof. Sorgatz (Essen) für die Überprüfung der Extraktion von Abbruchraten wegen fehlender Wirksamkeit. P. Klose wurde von der Rut- und Klaus-Bahlsen-Stiftung gefördert.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. W. Häuser hat Honorare für Vorträge von Abbott, Janssen-Cilag, MSD Sharp & Dohme und Pfizer sowie ein Honorar für Beratertätigkeiten (Studiendesign) von Daiichi Sankyo erhalten. C. Sommer war Mitglied wissenschaftlicher Beiräte von Astellas Pharma, Baxter, Genzyme und Pfizer; sie hat Vortragshonorare von Allergan, Baxter, CSL Behring, Genzyme, Grünenthal, GSK und Pfizer sowie Forschungsgelder von Genzyme, der Deutschen Forschungsgemeinschaft, der Europäischen Union und dem Interdisziplinären Zentrum für Klinische Forschung der Universität Würzburg erhalten. F. Petzke war Mitglied wissenschaftlicher Beiräte von Grünenthal und Janssen-Cilag und hat Vortragshonorare von Janssen-Cilag erhalten. P. Welsch, P. Klose und R. Schaefer geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- Altman DG, Bland JM (2003) Interaction revisited: the difference between two estimates. *BMJ* 326(7382):219
- Andrianakos AA, Kontelis LK, Karamitsos DG (2006) Prevalence of symptomatic knee, hand and hip osteoarthritis in Greece. The ESORDIG study. *J Rheumatol* 33:2507–2513
- Begg CB, Mazumdar M (1994) Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics* 50:1088–1101
- Burch F, Fishman R, Messina N (2007) A comparison of the analgesic efficacy of Tramadol Contramid OAD versus placebo in patients with pain due to osteoarthritis. *J Pain Symptom Manage* 34(3):328–338
- 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
- Cepeda MS, Camargo F, Zea C, Valencia L (2006) Tramadol for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD005522
- Chou R, McDonagh MS, Nakamoto E, Griffin J (2011) Analgesics for osteoarthritis: an update of the 2006 comparative effectiveness review. comparative effectiveness review no. 38. (Prepared by the Oregon Evidence-based Practice Center under contract no. HHS 290 2007 10057 I). AHRQ publication no. 11(12)-EHC076-EF. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. <http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm>. Zugegriffen: 1. Februar 2014
- Cohen J (1988) *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale
- Egger M, Smith GD, Schneider M (1997) Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 315:629–634
- Fayers PM, Hays RD (2014) Don't middle your MID: regression to the mean shrinks estimates of minimally important differences. *Qual Life Res* 23(1):1–4
- Felson DT (1988) Epidemiology of knee and hip osteoarthritis. *Epidemiol Rev* 10:1–28
- Fernandes L, Hagen KB, Bijlsma JW et al (2013) EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 72(7):1125–1135

13. Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, Tunks E (2006) Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. *CMAJ* 174(11):1589–1594
14. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al (2008) Going from evidence to recommendations. *BMJ* 336(7652):1049–1051
15. Higgins JPT, Green S *Cochrane handbook for systematic reviews of intervention*. Version 5.1.0. <http://handbook.cochrane.org/>
16. Häuser W, Bernardy K, Maier C (2015) Langzeitopioidtherapie bei chronischem nicht-tumorbedingtem Schmerz. Systematische Übersicht und Metaanalyse der Wirksamkeit und Risiken in offenen Langzeitanschlussstudien über mindestens 26 Wochen. *Schmerz* 29:96–108
17. Hochberg MC, Altman RD, April KT et al (2012) American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 64(4):465–474
18. Kissin I (2013) Long-term opioid treatment of chronic nonmalignant pain: unproven efficacy and neglected safety? *J Pain Res* 6:513–529
19. Li L, Setoguchi S, Cabral H, Jick S (2013) Opioid use for noncancer pain and risk of fracture in adults: a nested case-control study using the general practice research database. *Am J Epidemiol* 178(4):559–569
20. Manchikanti L, Vallejo R, Manchikanti KN et al (2011) Effectiveness of long-term opioid therapy for chronic non-cancer pain. *Pain Physician* 14(2):E133–E156
21. Michna E, Cheng WY, Korves C et al (2014) Systematic literature review and meta-analysis of the efficacy and safety of prescription opioids, including abuse-deterrent formulations, in non-cancer pain management. *Pain Med* 15(1):79–92
22. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J et al (2009) Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med* 151:1–7
23. Moore AR, Eccleston C, Derry S et al (2010) „Evidence“ in chronic pain—establishing best practice in the reporting of systematic reviews. *Pain* 150(3):386–389
24. Moore RA, Derry S, Wiffen PJ (2013) Challenges in design and interpretation of chronic pain trials. *Br J Anaesth* 111(1):38–45
25. Neogi T, Zhang Y (2013) Epidemiology of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 39(1):1–19
26. Noble M, Treadwell JR, Tregear SJ et al (2010) Long-term opioid management for chronic noncancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD006605
27. Nüesch E, Rutjes AW, Husni E et al (2009) Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD003115
28. Reinecke H, Sorgatz H, German Society for the Study of Pain (DGSS) (2009) S3 guideline LONTS. Long-term administration of opioids for non-tumor pain. *Schmerz* 23(5):440–447
29. Review Manager (RevMan) [Computerprogramm]. Version 5.2. The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, Copenhagen, 2012
30. Von Korff M, Kolodny A, Deyo RA, Chou R (2011) Long-term opioid therapy reconsidered. *Ann Intern Med* 155(5):325–328
31. Watson CP, Watt-Watson J, Chipman M (2010) The long-term safety and efficacy of opioids: a survey of 84 selected patients with intractable chronic noncancer pain. *Pain Res Manag* 15(4):213–217
32. Welsch P, Sommer C, Schiltenswolf M, Häuser W (2015) Opiode bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen – sind sie Nichtopioidanalgetika überlegen? Systematische Übersicht und Metaanalyse der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit in randomisierten Direktvergleichen von Opioiden und Nichtopioidanalgetika über mindestens 4 Wochen. *Schmerz* 29:85–95
33. Zacher J, Carl HD, Swoboda B, Backhaus M (2007) Imaging of osteoarthritis of the peripheral joints. *Z Rheumatol* 66(3):257–258, 260–264, 266
34. Afilalo M, Etropolski MS, Kuperwasser B et al (2010) Efficacy and safety of tapentadol extended release compared with oxycodone controlled release for the management of moderate to severe chronic pain related to osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III study. *Clin Drug Investig* 30(8):489–505
35. Afilalo M, Morlion B (2013) Efficacy of tapentadol ER for managing moderate to severe chronic pain. *Pain Physician* 16(1):27–40
36. Babul ND, Novek R, Chipman H et al (2004) Efficacy and safety of extended-release, once-daily tramadol in chronic pain: a randomized 12-week clinical trial in osteoarthritis of the knee. *J Pain Symptom Manage* 28(1):59–71
37. Breivik H, Ljosaa TM, Stengaard-Pedersen K (2010) A 6-months, randomised, placebo-controlled evaluation of efficacy and tolerability of a low-dose 7-day buprenorphine transdermal patch in osteoarthritis patients naive to potent opioids. *Scand J Pain* 1:122–141
38. Caldwell JR, Hale ME, Boyd RE et al (1999) Treatment of osteoarthritis pain with controlled release oxycodone or fixed combination oxycodone plus acetaminophen added to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a double blind, randomized, multicenter, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 26:862–869
39. Caldwell JR, Rapoport RJ, Davis JC et al (2002) Efficacy and safety of a once-daily morphine formulation in chronic, moderate-to-severe osteoarthritis pain: results from a randomized, placebo-controlled, double-blind trial and an open-label extension trial. *J Pain Symptom Manage* 23:278–291
40. DeLemos BP, Xiang J, Benson C et al (2011) Tramadol hydrochloride extended-release once-daily in the treatment of osteoarthritis of the knee and/or hip: a double-blind, randomized, dose-ranging trial. *Am J Ther* 18(3):216–226
41. Fishman RL, Kistler CJ, Ellerbusch MT et al (2007) Efficacy and safety of 12 weeks of osteoarthritic pain therapy with once-daily tramadol (Tramadol Contramid OAD). *J Opioid Manag* 3(5):273–280
42. Fleischmann RM, Caldwell JR, Roth SH et al (2001) Tramadol for the treatment of joint pain associated with osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Ther Res* 62(2):113–128
43. Friedmann N, Klutzaritz V, Webster L (2011) Efficacy and safety of an extended-release oxycodone (Remoxy) formulation in patients with moderate to severe osteoarthritic pain. *J Opioid Manag* 7(3):193–202
44. Gana TJ, Pascual ML, Fleming RR et al (2006) Extended-release tramadol in the treatment of osteoarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Curr Med Res Opin* 22(7):1391–1401
45. Katz N, Hale M, Morris D (2010) Morphine sulfate and naltrexone hydrochloride extended release capsules in patients with chronic osteoarthritis pain. *Postgrad Med* 122:112–118
46. Langford R, McKenna F, Ratcliffe S et al (2006) Transdermal fentanyl for improvement of pain and functioning in osteoarthritis: a randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 54(6):1829–1837
47. Markenson JA, Croft J, Zhang PG, Richards P (2005) Treatment of persistent pain associated with osteoarthritis with controlled-release oxycodone tablets in a randomized controlled clinical trial. *Clin J Pain* 21(6):524–535
48. Matsumoto AK, Babul N, Adhieh H (2005) Oxymorphone extended-release tablets relieve moderate to severe pain and improve physical function in osteoarthritis: results of a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III trial. *Pain Med* 6(5):357–366
49. Munera C, Dreihobl M, Sessler NE, Landau C (2010) A randomized, placebo-controlled, double-blinded, parallel-group, 5-week study of buprenorphine transdermal system in adults with osteoarthritis. *J Opioid Manag* 6:193–202
50. Peloso PM, Bellamy N, Bensen W et al (2000) Double blind randomized placebo control trial of controlled release codeine in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol* 27:764–771
51. Rauck R, Rapoport R, Thippawong J (2013) Results of a double-blind, placebo-controlled, fixed-dose assessment of once-daily OROS® hydromorphone ER in patients with moderate to severe pain associated with chronic osteoarthritis. *Pain Pract* 13(1):18–29
52. Thorne C, Beaulieu AD, Callaghan DJ et al (2008) A randomized, double-blind, crossover comparison of the efficacy and safety of oral controlled-release tramadol and placebo in patients with painful osteoarthritis. *Pain Res Manag* 13:93–102
53. Vojtaššák J, Vojtaššák J, Jacobs A et al (2011) A phase IIIb, multicentre, randomised, parallel-group, placebo-controlled, double-blind study to investigate the efficacy and safety of OROS hydromorphone in subjects with moderate-to-severe chronic pain induced by osteoarthritis of the hip or the knee. *Pain Res Treat* 2011:239501