

Schmerz 2015 · 29:8–34
 DOI 10.1007/s00482-014-1462-y
 Online publiziert: 5. Dezember 2014
 © Deutsche Schmerzgesellschaft e.V. Published
 by Springer-Verlag Berlin Heidelberg - all rights
 reserved 2014

W. Häuser^{1, 2, 3} · P. Klose⁴ · P. Welsch^{1, 5} · F. Petzke⁶ · M. Nothacker⁷ · I. Kopp⁷

¹ Medizinisches Versorgungszentrum (Schmerztherapie, Palliativmedizin, Psychotherapie) Saarbrücken St. Johann, Saarbrücken

² Innere Medizin 1, Klinikum Saarbrücken, Saarbrücken

³ Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Technische Universität München, München

⁴ Innere Medizin V (Naturheilkunde und integrative Medizin), Kliniken Essen-Mitte, Essen

⁵ Stichting Rugzorg Nederland, Ede

⁶ Schmerztagesklinik und -ambulanz, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen

⁷ AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement, Philipps-Universität, Marburg

Methodenreport der aktualisierten Leitlinie „Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht-tumorbedingten Schmerzen – LONTS“

Zusatzmaterial online

Dieser Beitrag enthält zusätzlich eine englische Fassung. Dieses Supplemental finden Sie unter: dx.doi.org/10.1007/s00482-014-1462-y

Einleitung

Eine Aktualisierung der S3-Leitlinie „Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht-tumorbedingten Schmerzen – LONTS“ (AWMF-Registernummer 145/003) war aufgrund des Ablaufs der Gültigkeit der ersten Version der Leitlinie (Mai 2014) notwendig.

Ziele der Leitlinie

Die Leitlinie gibt Behandlern und Patientinnen/Patienten mit chronischem nicht-tumorbedingtem Schmerz (CNTS) Orientierungshilfen zum möglichen Nutzen und Schaden von opioidhaltigen Analgetika. Ärzte erhalten konkrete Handlungsvorschläge für die Indikationsstellung, Durchführung und Beendigung einer Therapie mit opioidhaltigen Analgetika. Unter Berücksichtigung der Kriterien der evidenzbasierten Medizin entsprechen die Empfehlungen dem besten Stand der Erkenntnisse aus Wissenschaft (beste aktuell verfügbare Evidenz) und den Erfahrungen der klinischen Pra-

xis. Diese Leitlinie strebt folgende krankheitsspezifische Ziele an:

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

Prozessqualität.

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

Ergebnisqualität.

1. Die Leitlinie soll realistische Therapieziele und angemessenes Verhalten (z. B. beim Autofahren) von Menschen, die mit opioidhaltigen Analgetika behandelt werden, fördern.

2. Die Fehlversorgung von Patienten mit Fibromyalgiesyndrom und somatoformen Schmerzstörungen mit starken opioidhaltigen Analgetika soll reduziert werden.
3. Die Anzahl der Patienten mit missbräuchlicher Verwendung von rezeptierten opioidhaltigen Analgetika soll reduziert werden.
4. Die Patientensicherheit soll erhöht werden.

Patientenzielgruppe

Die Leitlinie wendet sich an alle Betroffenen (Kinder, Jugendliche, Erwachsene, Männer, Frauen) mit CNTS und ihre Angehörigen.

Versorgungsbereich

Die Leitlinie ist für alle Versorgungsbereiche (Primär-, Sekundär- und Tertiärversorgung; ambulant und (teil-)stationär, Akut- und Rehabilitationsbereich) gültig.

Anwenderzielgruppe/Adressaten

Die Empfehlungen der Leitlinie richten sich an

- alle medizinischen Berufsgruppen, die mit der Erkennung, Diagnostik und Behandlung von Patientinnen/Patienten mit CNTS befasst sind:

Hier steht eine Anzeige.



Infobox 1 Mitglieder der Steuergruppe und ihre Mitgliedschaften in weiteren medizinischen Fachgesellschaften in Gebieten der Musterweiterbildungsordnung für Ärzte bzw. psychologischen Fachgesellschaften bzw. Patientenselbsthilfeorganisationen

Sprecher:

PD Dr. med. Winfried Häuser, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie (DGPM)

Mitglieder:

Dr. med. Fritjof Bock, Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC)

Dr. med. Peter Engeser, Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin (DEGAM)

Dr. med. Gerhard Hege-Scheuing, Deutsche Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin (DGA)

Prof. Dr. phil. Michael Hüppe, Deutsche Gesellschaft für psychologische Schmerztherapie und -forschung (DGPSF)

Dr. rer. nat. Gabriele Lindena

Prof. Dr. med. Christoph Maier, DGA

Frau Heike Norda, SchmerzLOS

Prof. Dr. med. Frank Petzke, DGA

Prof. Dr. med. Lukas Radbruch, DGA

Prof. Dr. med. Rainer Sabatowski, DGA

Prof. Dr. med. Michael Schäfer, DGA

Prof. Dr. med. Marcus Schiltenswolf, DGOOC

PD Dr. med. Matthias Schuler, DGIM

Prof. Dr. phil. Hardo Sorgatz, DGPSF

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Thomas Tölle, Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Dipl.-Psych. Anne Willweber-Strumpf, DGPSF

- hausärztlicher Bereich (Gebiete Innere Medizin und Allgemeinmedizin oder Innere Medizin ohne Schwerpunktbezeichnung, Ärztinnen/Ärzte ohne Gebietsbezeichnung)
- fachärztlicher Bereich (alle Gebiete der Medizin mit Patientenbezug);
- behandlungsergänzende Fachberufsgruppen (z. B. Pharmazie, Ergothe-

rapie, Physiotherapie, psychologische Psychotherapie, Sozialarbeit/Sozialpädagogik/Soziotherapie);

- Angehörige von Menschen mit CNTS;
- Entscheidungsträgerinnen/Entscheidungsträger im Gesundheitswesen;
- die Öffentlichkeit zur Information über gute diagnostische/therapeutische Vorgehensweisen;
- die Vertragsverantwortlichen von „strukturierten Behandlungsprogrammen“ und „integrierten Versorungsverträgen“;
- die medizinischen wissenschaftlichen Fachgesellschaften und andere Herausgeber von nationalen und internationalen Leitlinien.

Methoden

Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Steuergruppe

Am 21.06.2013 beschloss das Präsidium der Deutschen Schmerzgesellschaft, die interdisziplinäre S3-Leitlinie „Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht-tumorbedingten Schmerzen – LONTS“, AWMF-Registernummer 041/003 [23], zu aktualisieren. Auf einer Sitzung der Steuergruppe der ersten Version der Leitlinie am 24.10.2013 auf dem Deutschen Schmerzkongress wurde PD Dr. med. Winfried Häuser zum Sprecher der Gruppe gewählt. Ihm wurden die Literatursuche und die Erstellung der Evidenzberichte übertragen.

Das Präsidium der Deutschen Schmerzgesellschaft nominierte aus ihrer Gesellschaft 17 Mitglieder für eine Steuergruppe. Kriterien der Auswahl waren eine klinische und/oder wissenschaftliche Expertise in der Therapie von Patienten/Patientinnen mit CNTS sowie eine möglichst ausgewogene Vertretung der Gebiete der Medizin, welche besonders häufig Patienten/Patientinnen mit CNTS behandeln (Anästhesie, Innere Medizin, Neurologie, Orthopädie, Psychosomatische Medizin), sowie der klinischen Psychologie und themenrelevanter Teilgebiete bzw. Zusatzbezeichnungen wie Geriatrie und Palliativmedizin. Prof. Dr. med. Stein, Berlin, trat aus der Steuergruppe aus, weil

er mit der Methodik der Aktualisierung der Leitlinienempfehlungen nicht einverstanden war. PD Dr. med. Matthias Schuler, Mannheim, wurde vom Präsidium der Deutschen Schmerzgesellschaft als Vertreter des Teilgebiets Geriatrie in die Steuergruppe berufen. Der Deutschen Gesellschaft für Schmerzmedizin wurde angeboten, einen Vertreter für die Steuergruppe zu benennen. Die Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin hat das Angebot nicht angenommen (E-Mail vom 14.02.2014).

Die Aufgaben der Steuerungsgruppe bestanden in der Erarbeitung von Schlüsselfragen der Leitlinie und in der Vorbereitung der Empfehlungen für die Konsensuskonferenzen. Die Mitglieder der Steuergruppe sind in **Infobox 1** aufgeführt.

Konsensusgruppe

Das Präsidium der Deutschen Schmerzgesellschaft beschloss, alle medizinischen Fachgesellschaften, welche ein Gebiet der Erwachsenenmedizin der Weiterbildungsordnung (WBO) für Ärzte vertreten, zur Teilnahme einzuladen. Weiterhin wurden alle Fachgesellschaften, welche an der ersten Version der Leitlinie teilgenommen hatten, sowie die Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin zur Teilnahme eingeladen. Berufsverbände wurden nicht zur Teilnahme eingeladen. Alle angesprochenen Fachgesellschaften mit Ausnahme der Deutschen Gesellschaft für Dermatologie und der Deutschen Gesellschaft für Schmerzmedizin nahmen die Einladung zur Teilnahme an. Drei Fachgesellschaften wollten sich nicht an der Konsensuskonferenz und den Delphi-Verfahren, jedoch als unterstützende Fachgesellschaft beteiligen. Für die psychologischen Fachgesellschaften wurde die Deutsche Gesellschaft für Psychologische Schmerzforschung und -therapie eingeladen. Die teilnehmenden Fachgesellschaften und ihre Delegierten der Steuerungsgruppe sind in **Tab. 1** aufgeführt.

Beteiligung von Patienten

Von den drei angesprochenen Patientenselbsthilfeorganisationen (Deutsche Rheuma-Liga, Deutsche Schmerzlīga, SchmerzLOS) lehnte die Deutsche Schmerzlīga die Einladung ab (E-Mail

vom 14.02.2014). Eine Vertreterin von SchmerzLOS war Mitglied der Steuerungsgruppe.

Redaktionelle Unabhängigkeit: Umgang mit Interessenkonflikten

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

Darlegung von und Umgang mit potenziellen Interessenkonflikten

Die Entwicklung von Leitlinien für die medizinische Versorgung verlangt über die fachliche Expertise hinaus eine strikte Vermeidung kommerzieller Abhängigkeiten, welche Leitlinieninhalte beeinflussen können. Die Erklärung der Teilnehmer der Leitlinienentwicklung ist für ihre Qualitätsbeurteilung und ihre Glaubwürdigkeit in der Öffentlichkeit entscheidend. Alle Teilnehmer der Leitlinienerstellung unterschrieben die Erklärung der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) über mögliche Interessenkonflikte. Finanzielle und sonstige Verbindungen bzw. Interessenkonflikte der Teilnehmer der Steuerungsgruppe und der Konsensusgruppe mit möglicherweise an den Leitlinieninhalten interessierten Dritten sind in **Tab. 2** und **3** dargestellt.

Die angegebenen Interessenkonflikte der Steuerungsgruppe wurden von zwei Mitgliedern des Präsidiums der Deutschen

Schmerz 2015 · 29:8–34 DOI 10.1007/s00482-014-1462-y

© Deutsche Schmerzgesellschaft e.V. Published by Springer-Verlag Berlin Heidelberg - all rights reserved 2014

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

Methodenreport der aktualisierten Leitlinie „Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht-tumorbedingten Schmerzen – LONTS“

Zusammenfassung

Hintergrund. Die Aktualisierung der S3-Leitlinie „Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen – LONTS“ (AWMF-Registernummer 145/003) war für Mai 2014 geplant.

Methodik. Die Leitlinie wurde unter Koordination der Deutschen Schmerzgesellschaft und der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) von 25 wissenschaftlichen Fachgesellschaften und zwei Patientenselbsthilfeorganisationen entwickelt.

Ergebnisse. Die Literaturrecherche erfolgte über die Datenbanken CENTRAL, MEDLINE und Scopus (Oktober 2008 bis Oktober 2013). Metaanalysen von randomisierten, kontrollierten Studien mit opioidhaltigen Analgetika bei nicht-tumorbedingten chronischen Schmerzsyndromen mit einer Dauer ≥ 4 Wochen wurden durchgeführt. Die Graduierung

der Evidenzstärke erfolgte nach dem Schema des Oxford Center of Evidence-Based-Medicine, Version 2009. Die Formulierung und Graduierung der Empfehlungen erfolgte in einem mehrstufigen, formalisierten Konsensusverfahren nach dem AWMF-Regelwerk. Die Leitlinie wurde von drei nicht an der Leitlinienerstellung beteiligten Fachgesellschaften begutachtet und von den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften genehmigt. **Schlussfolgerung.** Die Leitlinie wird als Lang-, Kurz-, Kitteltaschen- und Patientenversion veröffentlicht.

Schlüsselwörter

Chronischer nichttumorbedingter Schmerz · Leitlinien · Methodenreport · Systematische Übersichtsarbeit · Opioide

Methodology of the development of the updated LONTS guidelines for long-term administration of opioids in noncancer pain

Abstract

Background. The update of the German S3 guidelines on long-term opioid therapy of chronic noncancer pain (CNCP), the “LONTS” (AWMF registration number 145/003) was scheduled for May 2014.

Methods. The guidelines were developed by 25 scientific societies and two patient self-help organizations under the coordination of the German Pain Society and the Association of the Scientific Medical Societies in Germany (AWMF).

Results. A systematic literature search was performed in the CENTRAL, MEDLINE and Scopus databases from October 2008 to October 2013. Meta-analyses of randomized controlled trials (RCT) of opioids in CNCP of study duration ≥ 4 weeks were conducted. Levels of evidence were assigned according to the Oxford Centre for Evidence-Based

Medicine version 2009 classification system. The formulation and strength of recommendations was established in a multistep formalized consensus procedure, in accordance with AWMF rules and standards. The guidelines were reviewed by three scientific societies not involved in their development and were approved by the executive boards of the societies that were engaged in development of the guidelines.

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

Keywords

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

Schmerzgesellschaft, welche in den übrigen Leitlinienprozess nicht einbezogen waren (Prof. Dr. med. Heinz-Raimund Casser, PD Dr. phil. Regine Klinger), überprüft. Potenzielle Interessenkonflikte ergaben sich durch die Durchführung von Studien bei medikamentösen, phy-

sikalischen und psychologischen Therapieverfahren bei chronischen Schmerzen, durch die Zugehörigkeit zu psychotherapeutischen Schulen sowie durch die Leitung/Beschäftigung an klinischen Einrichtungen, in denen Patienten behandelt werden.

Tab. 1 Teilnehmende Fachgesellschaften	
Fachgesellschaft	Delegierter für die Konsensuskonferenz
Medizinisch	
Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)	Prof. Dr. med. Dan Ziegler, Deutsches Diabeteszentrum Düsseldorf, Auf'm Hennekamp 65, 40225 Düsseldorf
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)	Dr. med. Peter Engeser, FA für Allgemeinmedizin, Hohenzollernstr. 36, 75177 Pforzheim
Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI)	Prof. Dr. med. Michael Schäfer, Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité, Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin
Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM)	Dr. med. Kristin Hupfer, BASF – The Chemical Company, Carl-Bosch-Str. 38, 67056 Ludwigshafen
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH)	Prof. Dr. med. Stephan Freys, Chirurgische Klinik, DIAKO e. V. Diakonie-Krankenhaus gGmbH, Gröpelinger Heerstr. 406–408, 28239 Bremen
Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und -psychotherapie (DGGPP)	Dr. med. Lutz M. Drach, Carl-Friedrich-Flemming-Klinik, Helios-Kliniken Schwerin, Wismarsche Str. 393, 19049 Schwerin
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)	Prof. Dr. med. Achim Rody, Klinik für Gynäkologie/Geburtshilfe, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck
Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNOHC)	Unterstützende Fachgesellschaft
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	Prof. Dr. med. Gerhard Müller, Universitätsmedizin Göttingen, Georg-August-Universität Göttingen, Direktor der Abteilung Nephrologie und Rheumatologie, Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen
Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG)	Dr. Dr. med. habil. Volker Thieme, MKG-Chirurg, Plastische Operationen, spez. Schmerztherapie, Justus-Liebig-Str. 56, 28357 Bremen
Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC)	Prof. Dr. med. Volker Tronnier, Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie der Universität Lübeck, Ratzeburger Allee 160, Haus 40, 23538 Lübeck
Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)	Prof. Dr. med. Thomas R. Töle, Klinik für Neurologie, Technische Universität München, Ismaninger Str. 22, 81675 München
Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC)	Prof. Dr. med. Marcus Schiltenswolf, Universität Heidelberg, Orthopädische Klinik, Schlierbacher Landstr. 200a, 69118 Heidelberg
Deutsche Gesellschaft für Osteologie (DGO)	Dr. med. Dieter Schöffel, Privatpraxis für Rheumatologie und Schmerztherapie Mannheim, Kaiserring 36, 68161 Mannheim
Deutsche Gesellschaft für Physikalische Medizin und Rehabilitation (DGPMR)	Unterstützende Fachgesellschaft
Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN)	Prof. Dr. med. Karl-Jürgen Bär, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Jena, Philosophenweg 3, 07743 Jena
Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie (DGPM)	Prof. Dr. med. Ralf Nickel, Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Dr. Horst Schmidt Kliniken Wiesbaden, Rheingauerstr. 35, 65388 Schlangenbad
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)	Unterstützende Fachgesellschaft
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)	Prof. Dr. med. Christoph G.O. Baerwald, Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und Rheumatologie, Sektion Rheumatologie/Gerontologie, Liebigstr. 20, 04103 Leipzig
Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie (DG-Sucht)	Prof. Dr. med. Ursula Havemann-Reinecke, Bereich Suchtmedizin, Universitätsmedizin Göttingen, Abteilung Psychiatrie und Psychotherapie, Von-Siebold-Str. 5, 37075 Göttingen
Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG)	Dr. med. Bernhard Gohrbandt, Universitätsmedizin Mainz, Klinik und Poliklinik für Herz-/Thorax- und Gefäßchirurgie, Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz
Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)	Prof. Dr. med. Dirk-Henrik Zermann, Vogtland-Klinik Bad Elster, Forststr. 3, 08645 Bad Elster
Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG)	Prof. Dr. med. Martin Marziniak, Neurologie des kbo-Isar-Amper-Klinikums gGmbH, Vockestr. 72, 85540 Haar bei München
Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)	Prof. Dr. med. Ulrich Kellner, Augen-Zentrum Siegburg, Europaplatz 3, 53721 Siegburg
Interdisziplinäre Gesellschaft für orthopädische/unfallchirurgische und allgemeine Schmerztherapie (IGOST)	Dr. med. Stefan Middeldorf, Orthopädische Klinik, Schön Klinik Bad Staffelstein, Am Kurpark 11, 96231 Bad Staffelstein
Psychologisch	
Deutsche Gesellschaft für psychologische Schmerztherapie und -forschung (DGPSF)	Dr. phil. Dipl.-Psych. Jule Frettlöh, Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum Bergmannsheil, Neurologische Klinik und Poliklinik, Bürkle-de-la-Camp-Platz 1, 44789 Bochum
Patienten	
Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband	Helga Germakowski, Lerchenweg 43, 44807 Bochum
SchmerzLOS, Lübeck	Heike Norda, Röntgenstr. 74, 24537 Neumünster

Tab. 2 Finanzielle und sonstige Verbindungen bzw. Interessenkonflikte der Teilnehmer der Leitlinienerstellung mit möglicherweise an den Leitlinieninhalten interessierten Dritten.
(Nach den Richtlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF))

Name	Berater- bzw. Gutachter- tätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wis- senschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittel- industrie, Medizinpro- duktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Honorare für Vor- trags- und Schulungs- tätigkeiten oder be- zahlte Autoren- oder Koautorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftrags- instituts oder einer Versicherung	Finanzielle Zuwendun- gen (Drittmittel) für For- schungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirt- schaft, eines kommer- ziell orientierten Auf- tragsinstituts oder einer Versicherung	Eigentümer- interesse an Arznei- mitteln/ Medizinpro- dukten (z. B. Patent, Ur- heberrecht, Verkaufs- lizenz)	Besitz von Ge- schäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Be- teiligung von Unter- nehmen der Gesund- heitswirtschaft	Persönliche Bezie- hungen zu einem Vertretungsbe- rechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirt- schaft	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitli- nienentwicklung relevanten Fach- gesellschaften/ Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienent- wicklung	Politische, akade- mische (z. B. Zu- gehörigkeit zu be- stimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen
Bock	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja (IGOST Schatz- meister, DGOOC)	Nein
Engeser	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja (DEGAM)	Nein
Häuser	Ja (Beratung von Daiichi Sankyo bzgl. Design einer RCT mit Antikonvulsivum beim FMS)	Ja (je ein Vertragshono- rar von Abbott Deutsch- land und Pfizer für einen nicht-produktbezoge- nen Vortrag)	Nein	Nein	Ja (möglich, dass Fonds in meinem Besitz auch Unterneh- men der Gesundheits- wirtschaft in ihrem Portfolio haben)	Nein	Ja (Deutsche Schmerzgesell- schaft, Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Saarländischer Sportärztebund)	Ja (Lehrtherapeut der Deutschen Gesell- schaft für Ärztliche Hypnose und Auto- genes Training und der systemische Ge- sellschaft)
Hege- Scheu- ing	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja (Anteile eines Dach- fonds, der auch – ver- mutlich – Aktien von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft hält (HVB Vermögens- depot privat balance PI); Ehepartnerin: Besitz von Aktien von Unternehmen der Ge- sundheitswirtschaft)	Ja (Freundschaft mit medizinischem Geschäftsführer eines größeren Klinikverbands in öf- fentlich-rechtlicher Trägerschaft in Nord- rhein-Westfalen, verwandtschaftliche Beziehungen zum medizinischen Ge- schäftsführer einer kleineren Privatkli- nik für Psychiatrie in Hessen)	Ja (Mitglied- schaften in ASTIB, BDA, BVSD, DGAI, DGP, Deutscher Schmerzgesell- schaft, DKG, DMKG, IASP, IHS)	Nein
Hüppe	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja (AWMF-Mit- glied durch die DGPSF)	Nein

Tab. 2 Finanzielle und sonstige Verbindungen bzw. Interessenkonflikte der Teilnehmer der Leitlinienerstellung mit möglicherweise an den Leitlinieninhalten interessierten Dritten. (Nach den Richtlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)) (Fortsetzung)

Name	Berater- bzw. Gutachter- tätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wis- senschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittel- industrie, Medizinpro- duktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Honorare für Vor- trags- und Schulungs- tätigkeiten oder be- zahlte Autoren- oder Koautorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftrags- instituts oder einer Versicherung	Finanzielle Zuwendun- gen (Drittmittel) für For- schungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirt- schaft, eines kommer- ziell orientierten Auf- tragsinstituts oder einer Versicherung	Eigentümer- interesse an Arznei- mitteln/ Medizinpro- dukten (z. B. Patent, Ur- heberrecht, Verkaufs- lizenz)	Besitz von Ge- schäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Be- teiligung von Unter- nehmen der Gesund- heitswirtschaft	Persönliche Bezie- hungen zu einem Vertretungsbe- rechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirt- schaft	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitli- nienentwicklung relevanten Fach- gesellschaften/ Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienent- wicklung	Politische, akade- mische (z. B. Zu- gehörigkeit zu be- stimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen
Lindena	Ja [Leiterin eines Instituts für Versorgungsforschung (CLARA), in dem Projekte übernommen und Ein- nahmen generiert werden; Geschäftsführerin und Gesellschafterin des Berlin- Brandenburger Rückkennet- zes (BBR)]	Ja (Vorträge im Rahmen der unter 1. beschrie- benen übernommenen Projekte)	Ja (unterschiedliche Zu- wendungen im Rahmen der unter 1. beschrie- benen übernommenen Projekte, in den letzten 3 Jahren keine (pharma-) industriegesponserten Projekte)	Nein	Ja (Leiterin von CLARA, Gesellschafterin des Berlin-Brandenburger Rückkennetzes – BBR)	Ja (ich selbst und an- dere Gesellschafter des BBR)	Ja (Deutsche Schmerzgesell- schaft, Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin, DKG, Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedi- zin, International Association for the Study of Pain)	Ja [Schulmedizin mit Offenheit für andere (nicht medikamen- töse) wirksame Me- thoden]
Maier	Ja (Pfizer, Mundipharma)	Ja (Pfizer, Mundipharma, MSD, Lilly, Grünenthal)	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja (Diabetische Neuropathie, Substanzbezo- gene Störungen, Akutbehandlung für Bildung und alkoholbezogener Störungen, Rau- chen und Tabak- abhängigkeit)	Ja (Forschungs- verbund Neuro- pathischer Schmerz – Bundesministerium für Bildung und Forschung, DLR; EU- Projekt Europain: Un- derstanding chronic pain and improving its treatment)
Norda	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja, SchmerzLOS	Nein

Tab. 2 Finanzielle und sonstige Verbindungen bzw. Interessenkonflikte der Teilnehmer der Leitlinienerstellung mit möglicherweise an den Leitlinieninhalten interessierten Dritten.

(Nach den Richtlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)) (Fortsetzung)

Name	Berater- bzw. Gutachter- tätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wis- senschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittel- industrie, Medizinpro- duktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Honorare für Vor- trags- und Schulungs- tätigkeiten oder be- zahlte Autoren- oder Koautorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftrags- instituts oder einer Versicherung	Finanzielle Zuwendun- gen (Drittmittele) für For- schungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirt- schaft, eines kommer- ziell orientierten Auf- tragsinstituts oder einer Versicherung	Eigentümer- interesse an Arznei- mitteln/ Medizinpro- dukten (z. B. Patent, Ur- heberrecht, Verkaufs- lizenz)	Besitz von Ge- schäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Be- teiligung von Unter- nehmen der Gesund- heitswirtschaft	Persönliche Bezie- hungen zu einem Vertretungsbe- rechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirt- schaft	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitli- nienentwicklung relevanten Fach- gesellschaften/ Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienent- wicklung	Politische, akade- mische (z. B. Zu- gehörigkeit zu be- stimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen
Petzke	Ja (ein Advisory Board von Grünenthal in 2011 und Janssen-Cilag in 2011 – Thematik: neue medika- mentöse Strategien zum Fibromyalgiesyndrom ohne Bezug zu Opioiden; ein Advisory Board für Epiotics Spine in 2011 – einem Medizinprodukt zur Funktionsdiagnostik bei Rückenschmerz)	Ja (Vortrag für Janssen- Cilag in 2011 mit Vortrag zu FMS-LL)	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja (Schatzmeister im Präsidium der Deutschen Schmerzgesell- schaft, BVSD, Deutsche Schmerzlige, Mit- arbeit an FMS-LL als Beauftragter der Deutschen Schmerzgesell- schaft, LL-Koor- dinator für die LL SZK schnellwirksa- me Fentanyl(e)	Ja (Professur für klinische und expe- rimentelle Schmerz- forschung)
Rad- bruch	Ja (JaVita-Beirat der AOK)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja (Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin, European Associa- tion for Palliative Care, International Association for Hospice and Pal- liative Care)	Nein
Saba- towski	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja (Deutsche Schmerzgesell- schaft, DGAI, BDA)	Nein
Schäfer	Ja (Change Pain Advisory Board, Grünenthal 2012; Advisory Board, Develov 2012)	Ja (Change Pain Meeting, Berlin 2013; TEVA Sym- posium, Hamburg 2013)	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja (Deutsche Schmerzgesell- schaft, DGAI, BDA)	Nein

Tab. 2 Finanzielle und sonstige Verbindungen bzw. Interessenkonflikte der Teilnehmer der Leitlinienerstellung mit möglicherweise an den Leitlinieninhalten interessierten Dritten. (Nach den Richtlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)) (Fortsetzung)

Name	Berater- bzw. Gutachter- tätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wis- senschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittel- industrie, Medizinpro- duktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Honorare für Vor- trags- und Schulungs- tätigkeiten oder be- zahlte Autoren- oder Koautorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftrags- instituts oder einer Versicherung	Finanzielle Zuwendun- gen (Drittmittel) für For- schungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirt- schaft, eines kommer- ziell orientierten Auf- tragsinstituts oder einer Versicherung	Eigentümer- interesse an Arznei- mitteln/ Medizinpro- dukten (z. B. Patent, Ur- heberrecht, Verkaufs- lizenz)	Besitz von Ge- schäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Be- teiligung von Unter- nehmen der Gesund- heitswirtschaft	Persönliche Bezie- hungen zu einem Vertretungsbe- rechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirt- schaft	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitli- nienentwicklung relevanten Fach- gesellschaften/ Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienent- wicklung	Politische, akade- mische (z. B. Zu- gehörigkeit zu be- stimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen
Schlitten- wolf	Ja (Beratung von Daiichi Sankyo bzgl. Design einer RCT mit einem Antikonvul- sivum beim FMS)	Ja (2011, MSD, Vortrag; 2012, Pfizer, Vortrag – nicht produktbezogene Vorträge)	Ja (2012, Philips, RCT – Drittmittelzuwendung für Zulassungsstudie durch Philips)	Nein	Nein und ja	Nein	Ja (DGOOC, BYOU, Deutsche Schmerzgesell- schaft, IASP)	Nein
Sorgatz	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja (Deutsche Schmerzgesell- schaft, Deutsche Gesellschaft für psychologische Schmerztherapie und -forschung, Deutsche Gesell- schaft für Psycho- logie, Internatio- nal Association for the Study of Pain)	Nein
Schuler	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja (DGIM, DGG)	Nein
Tölle	Ja (Advisory Boards von Lilly, Astellas, Pfizer, Esteve, Grünenthal)	Ja (Vortrags- und Schu- lungstätigkeit für Lilly, Astellas, Mundipharma, Grünenthal, Hexal, Jans- sen-Cilag, Pfizer)	Ja (Teilprojektleiter im europäischen Forschungs- projekt „Neuropain“ der Fa. Pfizer, NY, mit 12 anderen europäischen Partnern; Teilprojektleiter im euro- päischen Forschungspro- jekt IMI Europain, das von der EU und der Europäi- schen Pharmazeutischen Industrie (EPPIA) kofinan- ziert wird)	Nein	Nein	Nein	Ja (im Auftrag der DGN-Teilnehmer an der FMS-LL, Diagnose von Schmerz bei älteren Patienten und Akutschmerz im KH), Deutsche Schmerzgesell- schaft	Nein
Will- weber- Strumpf	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja (BVSD, Deut- sche Schmerzge- sellschaft)	Nein

Tab. 3 Interessenskonflikte der Delegierten der Fachgesellschaften (Konsensusgruppe)

Name	Berater- bzw. Gutachter- tätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wis- senschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittel- industrie, Medizinpro- duktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Honorare für Vortrags- und Schulungstätig- keiten oder bezahlte Autoren- oder Koauto- renschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirt- schaft, eines kommer- ziell orientierten Auf- tragsinstituts oder einer Versicherung	Finanzielle Zuwen- dungen (Drittmittel) für Forschungsvor- haben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Ein- richtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirt- schaft, eines kom- merziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Eigentümer- interesse an Arzneimitteln/ Medizinproduk- ten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	Besitz von Geschäftsan- teilen, Aktien, Fonds mit Be- teiligung von Unternehmen der Gesund- heitswirtschaft	Persönliche Be- ziehungen zu einem Vertre- tungsberech- tigten eines Unternehmens der Gesund- heitswirtschaft	Mitglied von in Zusammen- hang mit der Leitlinien- entwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufs- verbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinien- entwicklung	Politische, aka- demische (z. B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schu- len“), wissenschaft- liche oder persön- liche Interessen
Bär	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja (DGPPN)	Nein
Baer- wald	Ja (Grünenthal, MSD, Mundipharma, Pfizer)	Ja (MSD, Mundipharma, Pfizer)	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja (DGRh, DGIM, DGS, DSG)	Nein
Drach	Nein	Ja (Leitung eines Satel- liten-symposiums der Fa. General Electric auf dem DGGPP-Kongress 2013)	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja (Vorstandsmitglied der DGGPP und DAGPP)	Nein
Engeser	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja (DEGAM)	Nein
Frettlöh	Nein	Ja (gelegentliche Vorträ- ge mit Honorarzählung auf Kongressen oder Tä- gungen ausschließlich zu psychologischen Themen)	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja (Mitgliedschaft in der DGPSF und der Deutschen Schmerzgesellschaft)	Nein
Freys	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja [Vorsitzender der Chirurgi- schen Arbeitsgemeinschaft Akutschmerz (CAAS) der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie (DGCH)]	Nein
Germa- kowski	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja (Deutsche Rheuma-Liga)	Nein
Gohr- bandt	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja (DGTHG, DIVI)	Nein

Tab. 3 Interessenkonflikte der Delegierten der Fachgesellschaften (Konsensusgruppe) (Fortsetzung)

Name	Berater- bzw. Gutachter- tätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wis- senschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittel- industrie, Medizinpro- duktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Honorare für Vortrags- und Schulungstätig- keiten oder bezahlte Autoren- oder Koauto- renschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirt- schaft, eines kommer- ziell orientierten Auf- tragsinstituts oder einer Versicherung	Finanzielle Zuwen- dungen (Drittmittel) für Forschungsvor- haben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Ein- richtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirt- schaft, eines kom- merziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Eigentümer- interesse an Arzneimitteln/ Medizinproduk- ten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslicenz)	Besitz von Geschäftsan- teilen, Aktien, Fonds mit Be- teiligung von Unternehmen der Gesund- heitswirtschaft	Persönliche Be- ziehungen zu einem Vertre- tungsbereich eines Unterneh- mens der Gesund- heitswirtschaft	Mitglied von in Zusammen- hang mit der Leitlinien- entwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufs- verbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinien- entwicklung	Politische, aka- demische (z. B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schu- len“), wissenschaft- liche oder persön- liche Interessen
Have- mann- Reine- cke	Ja [Advisory Board (Mit- arbeit) für Nalmefen (Fa. Lundbeck) zur Alkohol- trinkmengenreduktion]	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja [Vorstand DG-Sucht, Sprecherin des wissenschaft- lichen Kuratoriums der DHS, Sprecherin des Referats Sucht der DGPPN, Erstautorin des S2-LL-Kapitels „Postakutbe- handlung Opioid bezogener Störungen“ (AWMF 2006), aktuell Mitarbeit an S3-LL AWMF „Alkoholbezogene Stö- rungen“, Mitglied Beratungs- kommission Substitution der ÄKN, Mitglied Qualitätsstü- ckungskommission der KVN Substitution]	Nein
Hupfer	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja [Deutsche Gesellschaft für Arbeits- und Umweltmedizin (DGAUM)]	Nein
Kellner	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja [Deutsche Ophthalmo- logische Gesellschaft, Berufs- verband der Augenärzte Deutschlands, Retinologische Gesellschaft]	Nein
Marzi- niak	Ja (Biogen Idec, Novartis, Allergan, Merck Serono, Genzyme, Teva)	Ja (Biogen Idec, Novartis, Merck Serono, Genzyme, Teva, Medizin, Komm uni- kation + Servics GmbH)	Ja (Biogen Idec, No- vartis)	Nein	Nein	Nein	Ja (Mitglied des DMKG-Vor- stands)	Nein
Middel- dorf	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja [Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädi- sche Chirurgie, IGOST, DGS, Deutsche Schmerzgesell- schaft]	Nein

Tab. 3 Interessenkonflikte der Delegierten der Fachgesellschaften (Konsensusgruppe) (Fortsetzung)

Name	Berater- bzw. Gutachter- tätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wis- senschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittel- industrie, Medizinpro- duktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Honorare für Vortrags- und Schulungstätig- keiten oder bezahlte Autoren- oder Koauto- renschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirt- schaft, eines kommer- ziell orientierten Auf- tragsinstituts oder einer Versicherung	Finanzielle Zuwen- dungen (Drittmittel) für Forschungsvor- haben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Ein- richtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirt- schaft, eines kom- merziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Eigentümer- interesse an Arzneimitteln/ Medizinproduk- ten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslicenz)	Besitz von Geschäfts- anteilen, Aktien, Fonds mit Be- teiligung von Unternehmen der Gesund- heitswirtschaft	Persönliche Be- ziehungen zu einem Vertre- tungsberech- tigten eines Unternehmens der Gesund- heitswirtschaft	Mitglied von in Zusammen- hang mit der Leitlinien- entwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufs- verbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinien- entwicklung	Politische, aka- demische (z. B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schu- len“), wissenschaft- liche oder persön- liche Interessen
Müller	Ja [wissenschaftlicher Beirat bei PANATEG/PPS Heilbronn/Dortmund, Scientific Board Shire (Advisory Board) für Fosrexol]	Nein	Nein	Nein	Ja (Geschäftsanteile bei PANATEG/PPS)	Nein	Ja (DGIM)	Nein
Nickel	Nein	Nein	Nein	Nein	Fonds	Nein	Ja (IGPS, DGPM)	Nein
Norda	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja (SchmerzLOS)	Nein
Petzke	Ja [Teilnahme an jeweils einem Advisory Board der Firmen Grünenthal (2011) und Janssen-Cilag (2011), Thematik: neue medikamentöse Strategien zum Fibromyalgiesyndrom ohne Bezug zu Opioiden; Teilnahme an Advisory Board für Epionics Spine (2011), einem Medizinprodukt zur Funktionsdiagnostik bei Rückenschmerzen]	Ja (Vortragstätigkeit für Janssen-Cilag einmalig in 2011 mit Vortrag zu FMS-LL)	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja (Präsidium Deutsche Schmerzgesellschaft – Schatzmeister, BVSD, Deutsche Schmerzliga, Mitarbeiter an der FMS-LL als Beauftragter der Deutschen Schmerzgesellschaft, LL-Koordinator für die LL S2K schnellwirksame Fentanyl)	Ja (Professur für klinische und experimentelle Schmerzforschung)
Rody	Nein	Ja (Roche, Novartis, Sildenafil)	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja (DGGG)	Nein
Schäfer	Ja (Change Pain Advisory Board, Grünenthal 2012; Advisory Board, Develov 2012)	Ja (Change Pain Meeting Berlin 2013, TEVA Symposium Hamburg 2013)	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja (Deutsche Schmerzgesellschaft, DGAI, BDA)	Nein
Schiltenwolf	Nein	Ja (Vortragshonore von MSD, Pfizer für nicht produktbezogene Vorträge)	Ja (Drittmittelzuwendung für Zulassungsstudie durch Philips)	Nein	Nein/ja	Nein	Ja (Deutsche Schmerzgesellschaft, DGOOC, BVOU, IASP)	Nein
Schöffel	Nein	Ja (Vortragstätigkeit Firma Amgen, Medtronic, Hexal)	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja (LL-Kommission Osteoporose des DVO)	Nein

Tab. 3 Interessenskonflikte der Delegierten der Fachgesellschaften (Konsensusgruppe) (Fortsetzung)

Name	Berater- bzw. Gutachter- tätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wis- senschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittel- industrie, Medizinpro- duktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Honorare für Vortrags- und Schulungstätig- keiten oder bezahlte Autoren- oder Koauto- renschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirt- schaft, eines kommer- ziell orientierten Auf- tragsinstituts oder einer Versicherung	Finanzielle Zuwen- dungen (Drittmittel) für Forschungsvor- haben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Ein- richtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirt- schaft, eines kom- merziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Eigentümer- interesse an Arzneimitteln/ Medizinproduk- ten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslicenz)	Besitz von Geschäftsan- teilen, Aktien, Fonds mit Be- teiligung von Unternehmen der Gesund- heitswirtschaft	Persönliche Be- ziehungen zu einem Vertre- tungsberech- tigten eines Unternehmens der Gesund- heitswirtschaft	Mitglied von in Zusammen- hang mit der Leitlinien- entwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufs- verbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinien- entwicklung	Politische, aka- demische (z. B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schu- len“), wissenschaft- liche oder persön- liche Interessen
Thieme	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja (DMKG, Deutsche Schmerz- gesellschaft)	Nein
Tölle	Ja (Teilnahme an Advisory Boards der Firmen Lilly, Astellas, Pfizer, Esteve, Grünenthal)	Ja (Vortrags- und Schu- lungstätigkeiten für die Firmen Lilly, Astellas, Mundipharma, Grünent- hal, Hexal, Janssen-Cilag, Pfizer)	Ja (Teilprojektleiter in europäischem Forschungsprojekt „Neuropain“ der Fa. Pfizer, NY, mit 12 an- deren europäischen Partnern, Teilprojekt- leiter in europäischem Forschungsprojekt IML Europain, das von der EU und EFPIA kofinan- ziert wird)	Nein	Nein	Nein	Ja (i. A. der DGN Teilnehmer an der FMS-LL, Diagnose von Schmerz bei älteren Patienten und Akutschmerz im KH)	Nein
Tronnier	Ja (Advisory Board Eisai)	Ja (Honorare für Vor- tragstätigkeit: Medtronic, St. Jude Medical, Eisai)	Ja („research grant“ Medtronic und St. Jude zum Thema DBS bei „X- linked dystonia“)	Nein	Nein	Nein	Ja (Mandatsträger der DGNC, Mitarbeit an LL zur Dystonie, Trigeminusneuralgie, Vorsit- zender LL-Kommission Epidu- rale Rückenmarkstimulation)	Nein
Zer- mann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	DGU	Nein
Ziegler	Ja (Lilly, Pfizer, Meda, Daiichi-Sankyo, Wörwag, Roche, Merck, Serono, Takeda, Servier, Glenmark, TrigoCare)	Ja (Lilly, Pfizer, Meda, Eisai, Wörwag, Berlin-Chemie, Takeda)	Ja (Neuromatrix, Eisai, Abbott)	Nein	Nein	Nein	Ja (Deutsche Diabetes Gesell- schaft)	Nein

Tab. 4 Arbeitsschritte und zeitlicher Ablauf der Entwicklungs- und Konsensusprozesse der Aktualisierung der Leitlinie

Rubrik	Arbeitsschritte	Zeitraum
Vorbereitung	Beschluss des Präsidiums der Deutschen Schmerzgesellschaft zur Aktualisierung der Leitlinie	21.06.2013
	Treffen der Steuergruppe der ersten Version der Leitlinie mit Neuwahl des Sprechers der Gruppe	24.10.2013
	Entwicklung der Methodik (Sprecher der Steuergruppe, Institut für Wissensmanagement der AWMF)	10/2013–12/2013
	Zustimmung des Präsidiums der Deutschen Schmerzgesellschaft zur Methodik der Leitlinienentwicklung	2/2014
	Benennung der Mitglieder der Konsensusgruppe durch Vorstände der Fachgesellschaften und Patientenorganisationen	Bis 3/2014
Erarbeitung der Empfehlungen	Erstellen von Suchbegriffen für die systematische Literaturrecherche durch Sprecher der Steuergruppe	11/2013
	Literaturrecherche (bis 10/2013)	11/2013
	Erstellen von Metaanalysen	Bis 3/2014
	Formulierung der Empfehlungen inkl. Quellentext (1. Version) durch Steuergruppe im Delphi-Verfahren	Bis Ende 4/2014
	Konsensuskonferenz der Steuergruppe mit Formulierung der Empfehlungen inkl. Quellentext (2. Version)	12.05.2014
	Anonymisierte Online-Abstimmung aller Empfehlungen der 2. Version durch alle Teilnehmer der Steuer- und Konsensusgruppe	Ende 5/2014 bis Anfang 6/2014
	Formulierung der Empfehlungen (3. Version) durch Steuergruppe	Bis Ende 6/2014
	Konsensuskonferenz: Plenarsitzung mit Abstimmung der Empfehlungen (4. Version)	04.07.2014
Überarbeitung der einzelnen Kapitel durch Steuerungsgruppe gemäß den Beschlüssen der Konsensuskonferenz und endgültige Verabschiedung des Texts durch die Steuerungsgruppe im Delphi-Verfahren	Überarbeitung der einzelnen Kapitel durch Steuerungsgruppe gemäß den Beschlüssen der Konsensuskonferenz und endgültige Verabschiedung des Texts durch die Steuerungsgruppe im Delphi-Verfahren	Bis 14.07.2014
	Öffentliche Kommentierungsphase; Ergänzung und Modifikation einiger Empfehlungen und Kommentare im Delphi-Verfahren der Steuer- und Konsensusgruppe	15.07.–31.08.2014
	Genehmigung der Leitlinie durch die Vorstände der teilnehmenden Fachgesellschaften und externe Begutachtung	Bis 31.08.2014
	Einreichung der Leitlinie bei der AWMF	15.09.2014
	Annahme der Leitlinie durch die AWMF	30.09.2014
	Publikation der Kurzversion im <i>Dtsch Arztebl Int</i>	Oktober 2014
	Publikation als Sonderheft in <i>Der Schmerz</i>	2/2015

Die angegebenen Interessenkonflikte und ihre externe Bewertung wurden von der Steuergruppe bei einem persönlichen Treffen am 12.05.2014 bei Anwesenheit einer Vertreterin der AWMF, Frau Dr. med. Monika Nothacker, diskutiert. Die Steuergruppe kam zu dem Ergebnis, dass sie bezüglich ihrer Interessen (medikamentöse und psychologische Therapien bzw. „Schulenzugehörigkeit“) ausgewogen war.

Die angegebenen Interessenkonflikte der Konsensusgruppe wurden bei der Konsensuskonferenz am 04.07.2014 bei Anwesenheit einer Vertreterin der AWMF, Dr. med. Monika Nothacker, dis-

kutiert. Die Konsensusgruppe kam zu dem Ergebnis, dass sie bezüglich ihrer Interessen ausgewogen war.

Eine Regulierung von Interessenkonflikten im Sinne eines Ausschlusses einzelner Teilnehmer von Diskussionen oder Abstimmungen wurde aufgrund des Einsatzes formaler Techniken zur Reduktion von Verzerrungsrisiken (ausgewogene Gruppenzusammensetzung mit Pluralität der Interessen, formale Konsensverfahren mit externer unabhängiger Moderation und systematische Bewertung der Literatur) nicht für erforderlich gehalten.

Methodik der Erstellung von Empfehlungen

Die Aktualisierung der Leitlinie folgte dem Regelwerk der AWMF [1] und den Anforderungen des Deutschen Instruments zur methodischen Leitlinienbewertung [2]. Die methodische Beratung erfolgte durch die Leiterin des AWMF-Instituts für medizinisches Wissensmanagement, Frau Prof. Dr. med. Ina Kopp.

Der zeitliche Verlauf des gesamten Entwicklungs- und Konsensusprozesses zur Aktualisierung der Leitlinie ist in **Tab. 4** dargestellt.

Schlüsselfragen

Folgende Schlüsselfragen wurden von der Steuerungsgruppe in einem Delphi-Verfahren formuliert:

a. *Schlüsselfragen, durch Metaanalysen randomisierter, kontrollierter klinischer Studien (RCT) und „open-label extension studies“ von RCTs beantwortbar*

- Für welche chronischen Schmerzsyndrome gibt es eine Evidenz der Wirksamkeit von opioidhaltigen Analgetika in der Langzeitanwendung?
- Wie wirksam (Schmerzreduktion, Verbesserung körperlicher Funktionsfähigkeit) sind opioidhaltige Analgetika in der Langzeitanwendung?
- Wie verträglich (Abbruchrate in RCTs wegen Nebenwirkungen) sind opioidhaltige Analgetika in der Langzeitanwendung?
- Wie sicher (Rate von schweren Nebenwirkungen und Todesfällen) sind opioidhaltige Analgetika in der Langzeitanwendung?
- Sind einzelne opioidhaltige Analgetika anderen opioidhaltigen Analgetika in Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit bei bestimmten chronischen Schmerzsyndromen überlegen? („head-to-head comparisons“)
- Unterscheiden sich verschiedene Applikationsformen (oral vs. transdermal) von opioidhaltigen Analgetika in Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit bei bestimmten chronischen Schmerzsyndromen? („head-to-head comparisons“)

Tab. 5 Suchstrategie PubMed 18.11.2013		
Search	Query	Items found
#40	Search (#31 AND #34 AND #38) Filters: Publication date from 2008/10/01 to 2013/10/31	6938
#39	Search (#31 AND #34 AND #38)	22.855
#38	Search (#35 OR #36 OR #37)	165.885
#34	Search (#32 OR #33)	976.115
#31	Search (#29 NOT #30)	2.846.830
#37	Search opiate[nm] OR anileridine[nm] OR carfentanil[nm] OR dezocine[nm] OR dihydroetorphine[nm] OR dihydrocodein[nm] OR dipipanone[nm] OR endomorphin[nm] OR eseroline[nm] OR hydroxycodone[nm] OR kaolin-pectin[nm] OR ketobemidone[nm] OR levomethadryl[nm] OR levomethadyl[nm] OR methynaloxone[nm] OR nocistatin[nm] OR oxycodone[nm] OR oxymorph[nm] OR paracymethadol[nm] OR paregoric[nm] OR protopine[nm] OR remifentanil[nm] OR sufentanil[nm] OR tapentadol[nm]	2949
#36	Search Analgesics, Opioid[mh] OR Narcotics[mh] OR morphine derivatives[mh] OR narcotic[mh] OR opiate[mh] OR opioid[mh] OR acemethadone[mh] OR acetylmethadol[mh] OR alfentanil[mh] OR alphaprodine[mh] OR anileridine[mh] OR benzomorphan[mh] OR buprenorphine[mh] OR butorphanol[mh] OR carfentanil[mh] OR codeine[mh] OR dextromoramide[mh] OR dextropropoxyphene[mh] OR dezocine[mh] OR diacetylmorphine[mh] OR diamorphine[mh] OR dihydroetorphine[mh] OR dimepheptanol[mh] OR dionine[mh] OR diphenoxylate[mh] OR diprenorphine[mh] OR dihydrocodein[mh] OR dihydrohydroxycodone[mh] OR dihydromorphine[mh] OR dihydromorphinone[mh] OR dipipanone[mh] OR dynorphin[mh] OR endomorphin[mh] OR enkephalin[mh] OR eseroline[mh] OR etorphine[mh] OR ethylketocyclazocine[mh] OR ethylmorphine[mh] OR fenoperidine[mh] OR fentanyl[mh] OR heroin[mh] OR hydrocodon[mh] OR hydromorphon[mh] OR hydroxycodone[mh] OR isocodeine[mh] OR isonipeccain[mh] OR isopromedol[mh] OR kaolin-pectin[mh] OR ketobemidone[mh] OR levallorphan[mh] OR levodroman[mh] OR levomethadryl[mh] OR levomethadyl[mh] OR levorphan[mh] OR meperidine[mh] OR meptazinol[mh] OR methadol[mh] OR methadone[mh] OR methadyl acetate [mh] OR morphia[mh] OR morphine[mh] OR methynaloxone[mh] OR nalbuphine[mh] OR nocistatin[mh] OR opium[mh] OR oxycodone[mh] OR oxycodone[mh] OR oxymorph[mh] OR pantopon[mh] OR papaveretum[mh] OR paracymethadol[mh] OR paregoric[mh] OR pentazocine[mh] OR pethidine[mh] OR phenazocine[mh] OR phenbenzomorphan[mh] OR phenethylazocine[mh] OR phenoperidine[mh] OR piritramide[mh] OR promedol[mh] OR propoxyphene[mh] OR protopine[mh] OR pyrrolamidol[mh] OR remifentanil[mh] OR sufentanil[mh] OR sufentanil[mh] OR talwin[mh] OR tapentadol[mh] OR thebaine[mh] OR thecodin[mh] OR tilidine[mh] OR tramadol[mh] OR trimeperidine[mh]	108.754
#35	Search Opioid Analgesics[tiab] OR Narcotics[tiab] OR morphine derivatives[tiab] OR narcotic[tiab] OR opiate[tiab] OR opioid[tiab] OR acemethadone[tiab] OR acetylmethadol[tiab] OR alfentanil[tiab] OR alphaprodine[tiab] OR anileridine[tiab] OR benzomorphan[tiab] OR buprenorphine[tiab] OR butorphanol[tiab] OR carfentanil[tiab] OR codeine[tiab] OR dextromoramide[tiab] OR dextropropoxyphene[tiab] OR dezocine[tiab] OR diacetylmorphine[tiab] OR diamorphine[tiab] OR dihydroetorphine[tiab] OR dimepheptanol[tiab] OR dionine[tiab] OR diphenoxylate[tiab] OR diprenorphine[tiab] OR dihydrocodein[tiab] OR dihydrohydroxycodone[tiab] OR dihydromorphine[tiab] OR dihydromorphinone[tiab] OR dipipanone[tiab] OR dynorphin[tiab] OR endomorphin[tiab] OR enkephalin[tiab] OR eseroline[tiab] OR etorphine[tiab] OR ethylketocyclazocine[tiab] OR ethylmorphine[tiab] OR fenoperidine[tiab] OR fentanyl[tiab] OR heroin[tiab] OR hydrocodon[tiab] OR hydromorphon[tiab] OR hydroxycodone[tiab] OR isocodeine[tiab] OR isonipeccain[tiab] OR isopromedol[tiab] OR kaolin-pectin[tiab] OR ketobemidone[tiab] OR levallorphan[tiab] OR levodroman[tiab] OR levomethadryl[tiab] OR levomethadyl[tiab] OR levorphan[tiab] OR meperidine[tiab] OR meptazinol[tiab] OR methadol[tiab] OR methadone[tiab] OR methadyl acetate [tiab] OR morphia[tiab] OR morphine[tiab] OR methynaloxone[tiab] OR nalbuphine[tiab] OR nocistatin[tiab] OR opium[tiab] OR oxycodone[tiab] OR oxycodone[tiab] OR oxymorph[tiab] OR pantopon[tiab] OR papaveretum[tiab] OR paracymethadol[tiab] OR paregoric[tiab] OR pentazocine[tiab] OR pethidine[tiab] OR phenazocine[tiab] OR phenbenzomorphan[tiab] OR phenethylazocine[tiab] OR phenoperidine[tiab] OR piritramide[tiab] OR promedol[tiab] OR propoxyphene[tiab] OR protopine[tiab] OR pyrrolamidol[tiab] OR remifentanil[tiab] OR sufentanil[tiab] OR sufentanil[tiab] OR talwin[tiab] OR tapentadol[tiab] OR thebaine[tiab] OR thecodin[tiab] OR tilidine[tiab] OR tramadol[tiab] OR trimeperidine[tiab]	141.108
#33	Search chronic pain[mh] OR Chronic Disease[mh] OR Pain[mh] OR Pain Measurement[mh] OR Low Back pain[mh] OR Back Pain[mh] OR backache[mh] OR Osteoarthritis[mh] OR Rheumatoid arthritis[mh] OR Brachial Plexus Neuritis[mh] OR cervicobrachial pain syndrome[mh] OR Irritable bowel syndrome[mh] OR Irritable colon[mh] OR chronic pancreatitis[mh] OR Tension headache[mh] OR Headache[mh] OR Headache Disorders[mh] OR Temporomandibular joint syndrome[mh] OR globus syndrome[mh] OR Diabetic Neuropathies[mh] OR diabetic neuropath*[mh] OR Post herpetic neuralgia[mh] OR Postherpetic neuralgia[mh] OR neuropathic pain[mh] OR neuralgia[mh] OR polyneuropathies[mh] OR polyneuropathy[mh] OR Fibromyalgia[mh] OR Phantom Limb[mh] OR Phantom limb pain[mh] OR Cumulative Trauma Disorders[mh] OR Repetitive strain syndrome[mh] OR Whiplash Injuries[mh] OR Whiplash[mh]	704.482

Tab. 5 Suchstrategie PubMed 18.11.2013 (Fortsetzung)

Search	Query	Items found
#32	Search chronic pain[tiab] OR Chronic Disease[tiab] OR Pain[tiab] OR Pain Measurement[tiab] OR Low Back pain[tiab] OR Back Pain[tiab] OR backache[tiab] OR Osteoarthritis[tiab] OR Rheumatoid arthritis[tiab] OR Brachial Plexus Neuritis[tiab] OR cervicobrachial pain syndrome[tiab] OR Irritable bowel syndrome[tiab] OR Irritable colon[tiab] OR chronic pancreatitis[tiab] OR Tension headache[tiab] OR Headache[tiab] OR Headache Disorders[tiab] OR Temporomandibular joint syndrom [tiab] OR globus syndrome[tiab] OR Diabetic Neuropathies[tiab] OR diabetic neuropath*[tiab] OR Post herpetic neuralgia[tiab] OR Postherpetic neuralgia[tiab]OR neuropathic pain[tiab] OR neuralgia[tiab] OR polyneuropathies[tiab] OR polyneuropathy[tiab] OR Fibromyalgia[tiab] OR Phantom Limb[tiab] OR Phantom limb pain[tiab] OR Cumulative Trauma Disorders[tiab] OR Repetitive strain syndrome[tiab] OR Whiplash Injuries[tiab] OR Whiplash[tiab]	572.053
#30	Search animals[mh] NOT humans[mh]	3.833.757
#29	Search randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab] OR Systematic Review[pt] OR Systematic Review[tiab] OR Systematic Review[sh] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analysis[tiab] OR Meta-Analysis[sh] OR Cochrane Database Syst Rev[Journal]	3.308.547

- Sind opioidhaltige Analgetika nicht-opioidhaltigen Analgetika in Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit bei bestimmten chronischen Schmerzsyndromen überlegen? („head-to-head comparisons“)
- Mit welchen Verfahren lassen sich Patienten frühzeitig erkennen, bei denen langfristig keine durch Opioidanalgetika bewirkte klinisch bedeutsame Schmerzlinderung zu erwarten ist?
- Mit welchen Verfahren lassen sich Patienten frühzeitig erkennen, bei denen langfristig eine durch Opioidanalgetika bewirkte klinisch bedeutsame Schmerzlinderung zu erwarten ist?
- Nach welcher Behandlungsdauer ist eine Nutzen-Schaden-Abwägung als Grundlage für die Fortführung oder den Abbruch der Therapie sinnvoll?

b. Schlüsselfragen, durch Kohortenstudien beantwortbar

- Wie häufig sind weitere relevante Nebenwirkungen der Langzeitanwendung von opioidhaltigen Analgetika (z. B. missbräuchliche Verwendung, Todesfälle durch Intoxikationen, endokrinologische Veränderungen, Stürze)?
- Besteht Fahrtsicherheit bei Patienten unter stabilen Dosen von opioidhaltigen Analgetika?

c. Schlüsselfragen zur klinischen Praxis der Langzeitanwendung von opioidhaltigen Analgetika, beantwortbar durch Expertenkonsens (klinischer Konsensuspunkt)

und Extrapolation anderer Leitlinienempfehlungen (internationale Leitlinien zur Opioidtherapie, nationale Leitlinien zu verschiedenen chronischen Schmerzsyndromen)

- Welche Kriterien sind bei der Auswahl von Medikamenten zur Langzeittherapie chronischer Schmerzen zu berücksichtigen?
- Bei welchen klinischen Konstellationen kann eine Langzeitanwendung von opioidhaltigen Analgetika erwogen werden?
- Bei welchen klinischen Konstellationen ist von einer Langzeitanwendung von opioidhaltigen Analgetika abzuraten?
- Bei welchen klinischen Konstellationen ist eine fachpsychotherapeutische Diagnostik bei der Langzeitanwendung von opioidhaltigen Analgetika zu empfehlen?
- Welche diagnostischen Maßnahmen werden vor der Langzeitanwendung von opioidhaltigen Analgetika empfohlen?
- Welche Inhalte sollte eine Aufklärung vor der Langzeitanwendung von opioidhaltigen Analgetika beinhalten?
- Welche Kriterien sind bei der Auswahl einzelner opioidhaltiger Analgetika bei der Langzeitanwendung von Opioiden zu berücksichtigen?
- Wie sollte die Titrierung von opioidhaltigen Analgetika bei CNTS erfolgen?
- Welche Maßnahmen zur Prophylaxe und Behandlung von Nebenwirkungen werden empfohlen?

- Ist eine Bedarfsmedikation bei der Langzeitanwendung von opioidhaltigen Analgetika sinnvoll?
- Sind Reduktionsversuche bei der Langzeitanwendung von opioidhaltigen Analgetika sinnvoll?
- Sind Therapiepausen („drug holidays“) bei der Langzeitanwendung von opioidhaltigen Analgetika sinnvoll?
- Bei welchen klinischen Konstellationen ist eine Langzeittherapie mit opioidhaltigen Analgetika sinnvoll?
- Wie ist die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Langzeitanwendung von opioidhaltigen Analgetika zu überprüfen und zu dokumentieren?
- Welche Maßnahmen sind bei einer Schmerzzunahme unter Langzeitanwendung von opioidhaltigen Analgetika zu ergreifen?
- Bei welchen klinischen Konstellationen sollte die Langzeitanwendung mit opioidhaltigen Analgetika beendet werden?
- Wie kann eine missbräuchliche Verwendung (Fehlgebrauch) von opioidhaltigen Analgetika erkannt werden?
- Welche Maßnahmen sind zur Prophylaxe missbräuchlicher Verwendungen von opioidhaltigen Analgetika sinnvoll?
- Welche Maßnahmen sind bei der missbräuchlichen Verwendung (Fehlgebrauch) von opioidhaltigen Analgetika sinnvoll?
- Welche Besonderheiten (z. B. Auswahl Präparate, Dosierung, Kontrolluntersuchungen) sind bei der Langzeitanwendung mit opioidhaltigen Analgetika bei besonderen Pa-

tientengruppen (Kinder, Jugendliche, Schwangere, Senioren, Patienten mit aktuellem Substanzmissbrauch oder -abhängigkeit) zu beachten?

Literaturrecherche nach Leitlinien

Eine systematische Übersichtsarbeit zu Leitlinien zur Therapie mit opioidhaltigen Analgetika bei chronischen Schmerzen (Literatursuche bis Juli 2013) mit methodischer Bewertung mit dem AGREE-Instrument wurde genutzt [20]. Einige Empfehlungen und das Konzept der Praxiswerkzeuge wurden von der als methodisch am hochwertigsten eingestuften kanadischen Praxisleitlinie [8] übernommen.

Literaturrecherche nach randomisierten, kontrollierten Studien

Datenbanken und Suchstrategie. Die Suchstrategie orientierte sich an der aktuellen Cochrane-Reviews [5, 18] sowie der eines Protokolls für eine systematische Übersichtsarbeit zu RCTs von opioidhaltigen Analgetika beim CNTS [4]. Die Suchstrategie wurde von Frau Dr. phil. Petra Klose und PD Dr. med. Winfried Häuser erstellt. Die Suchstrategie wurde für die Datenbanken CENTRAL, MEDLINE und Scopus von Oktober 2008 bis Oktober 2013 angewendet. Die Suche wurde von Frau Dr. phil. Petra Klose durchgeführt. Die Suchstrategie für PubMed ist in **Tab. 5** ausgeführt.

Auswahl und Ergänzung der gefundenen Arbeiten.

Die Suchergebnisse wurden mit den Literaturverzeichnissen der kanadischen Leitlinie [8] sowie einer systematischen Übersichtsarbeit [9] abgeglichen und ggf. ergänzt. Die ausgewählten Arbeiten wurden den Mitgliedern der Steuergruppe vorgelegt. Aus Sicht der Steuergruppe relevante Studien, die bei der Suche nicht gefunden wurden, wurden ergänzt. Für die systematischen Übersichtsarbeiten und Empfehlungen der Leitlinie wurde die Literatur der ersten Version der Leitlinie (systematische Literatursuche in MEDLINE und CENTRAL von 1/1990 bis 09/2008) berücksichtigt [23]. Wenn Daten (z. B. Mittelwerte, Standardabweichungen, Studienprotokoll) von RCTs, die für die Metaanalysen verwendet wurden, in den Ori-

ginalpublikationen nicht berichtet wurden, wurde überprüft, ob diese Daten in www.clinicaltrials.gov berichtet worden waren.

Archivierung. Die Suchstrategien wurden elektronisch gespeichert. Die Treffer der Suchstrategien wurden gespeichert. Alle Arbeiten, die in den Empfehlungen der Arbeitsgruppen verwendet wurden, wurden als Volltext allen Teilnehmern der Leitlinienentwicklung auf einer passwortgeschützten nicht-kommerziellen Internetplattform zur Verfügung gestellt.

Auswahl der Evidenz

Ein- und Ausschlusskriterien. Die Suchergebnisse wurden von PD Dr. Winfried Häuser und Dr. med. Patrick Welsch auf der Grundlage von Titeln und Abstracts unter Verwendung definierter Ein- und Ausschlusskriterien (Filter) für Verwendbarkeit für die Metaanalysen von RCTs analysiert. Filter 1 schloss Suchergebnisse bei folgenden Kriterien aus: Fragestellung nicht untersucht; keine kontrollierte Studie; Tierstudien; keine vollständige Publikation (z. B. Abstract); Fallberichte; Leserbriefe; Doppelpublikation. Die verbleibenden Studien wurden im Volltext bestellt. Filter 2 bedeutete „Ein- und Ausschluss aufgrund der Kriterien des Filters 1 nach Lektüre der Volltexte“.

Studiendesign. Die im Folgenden genannten Ein- und Ausschlusskriterien gelten für die durchgeführten Metaanalysen placebokontrollierter Studien.

Wir schlossen RCTs mit therapeutischer Zielsetzung (Schmerzreduktion) ein. Die Studien mussten in einer Zeitschrift mit Peer-review-Verfahren veröffentlicht sein. Studien, die nur als Abstracts oder Poster publiziert waren, wurden ausgeschlossen.

Wir schlossen Studien mit einem Parallel-, Cross-over- und Enriched-enrolment-randomized-withdrawal(EERW)-Design ein. Bei einem EERW-Design wird die erste Phase der Studie ohne Verblindung von Patient und Studienarzt durchgeführt. In die zweite, doppelblinde Phase der Studie, werden nur die Patienten aufgenommen, welche die Kriterien einer a priori definierten Response zeigen (z. B. 50% Schmerzreduktion) und die eine weitere Präparateinnahme nicht

wegen Nebenwirkungen ablehnen. Ein Teil der Responder erhält weiter das Studienmedikament, ein anderer Teil Placebo. Die RCT wird also ausschließlich mit Respondern durchgeführt. Die Generalisierbarkeit der erzielten Ergebnisse auf die gesamte Population mit der jeweiligen Krankheit wird wegen dieser Selektion kritisch gesehen. Dennoch wird der EERW-Ansatz als geeignetes Studiendesign für Studien bei chronischen Schmerzen angesehen [8, 17]. Für die Beurteilung der Wirksamkeit einer analgetischen Substanz bei zeitlich längerer Einnahme spiegelt gerade diese Selektion die klinische Praxis wieder (ökologische Validität).

Studien mit Cross-over-Design wurden nur dann eingeschlossen wenn a) die Daten der beiden Behandlungsperioden getrennt berichtet wurden oder b) statistische Tests durchgeführt wurden, welche keinen Hinweis auf einen signifikanten Carry-over-Effekt zeigten oder c) statistische Anpassungen im Falle eines signifikanten Carry-over-Effekts durchgeführt wurden. Bei der quantitativen Datensynthese wurden Studien mit einem Parallel- bzw. Cross-over-Design und Studien mit einem EERW-Design getrennt analysiert, da die Patientenpopulation der Doppelblindphase im EERW-Design sich aufgrund der vorgenommenen Selektion von der von Studien mit einem Parallel- oder Cross-over-Design unterscheidet. Damit ist verbunden, dass die Verträglichkeit der Medikation im Vergleich zu Studien mit einem Parallel- oder Cross-over-Design günstiger eingeschätzt wird.

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

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

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

Hier steht eine Anzeige.



Die Dauer der Therapiephase sollte mindestens 4 Wochen betragen (Aufdosierung und Erhaltungsphase bei Parallel- und Cross-over-Design; „double-blind withdrawal phase“ für EERW-Design).

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

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

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

Wir schlossen Studien ein, in denen das opioidhaltige Analgetikum mit „abuse deterrent formulations“ (ADF) (z. B. Naloxon) kombiniert wurde.

Wir schlossen Studien mit Tramadol, einem μ -Opioid-Rezeptor-Agonisten und Hemmer der Aufnahme von Noradrenalin und Serotonin, ein. Wir schlossen Studien mit Tapentadol, einem μ -Opioidrezeptor-Agonisten und Hemmer der Aufnahme von Noradrenalin, ein.

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

Wir schlossen Studien mit Propoxyphen aus, da dieses Medikament vom Markt genommen wurde (United States Food and Drug Administration, Pressemitteilung vom 19.11.2010).

Tab. 6 Methodische Qualität der wissenschaftlichen Belege: Klassifizierung der Evidenzgrade für Studien zu Therapie/Ätiologie/Prävention. (Nach [21])

Level	Therapie/Prävention, Ätiologie/Nebenwirkungen	Prognose	Diagnose	Differenzialdiagnose/Symptom Prävalenzstudie
1a	Systematischer Review (SR) (mit Homogenität von randomisierten, kontrollierten Studien (RCTs))	SR (mit Homogenität ^a) der eingeschlossenen Kohortenstudien; klinische Entscheidungsfindung (CDR ^b) validiert in verschiedenen Populationen	SR (mit Homogenität ^a) der Level 1 diagnostischen Studien; CDR ^b mit 1b-Studien von verschiedenen klinischen Zentren	SR (mit Homogenität ^a) von prospektiven Kohortenstudien
1b	Einzelne RCT (mit engem Konfidenzintervall ^c)	Einzelne Kohortenstudie mit ≥80% Nachbeobachtungsrate; CDR ^b validiert in einer einzelnen Population	Validierungs-Kohortenstudie ⁱ mit gutem ^h Referenzstandard; oder getesteter CDR ^b in einem klinischen Zentrum	Prospektive Kohortenstudie mit guter Nachbeobachtungsrate ^k
1c	Alle oder keiner ^d	Alle-oder-keiner-Fallserie	Absolute SpPins und SnNouts ^g	Alle-oder-keiner-Fallserie
2a	SR (mit Homogenität ^a) der Kohortenstudien	SR (mit Homogenität ^a) von entweder retrospektiven Kohortenstudien oder unbehandelten Kontrollgruppen in RCTs	SR (mit Homogenität ^a) von Level >2 diagnostischen Studien	SR (mit Homogenität ^a) von 2b und besseren Studien
2b	Einzelne Kohortenstudie (eingeschlossen RCT mit schlechter Qualität; z. B. <80% Nachbeobachtungsrate)	Retrospektive Kohortenstudie oder Nachbeobachtungsrate von unbehandelten Kontrollpatienten in einer RCT; Ableitung einer CDR ^b oder lediglich validiert bei einem Teil der Stichprobe ^f	Explorative ⁱ Kohortenstudie mit gutem ^h Referenzstandard; CDR ^b nach Derivation oder lediglich validiert bei einem Teil der Stichprobe ^f oder Basisdaten	Retrospektive Kohortenstudie oder geringe Nachbeobachtungsrate
2c	Ergebnisforschung; ökologische Studien	Ergebnisforschung		Ökologische Studien
3a	SR (mit Homogenität ^a) von Fall-Kontroll-Studien		SR (mit Homogenität ^a) von 3b und besseren Studien	SR (mit Homogenität ^a) von 3b und besseren Studien
3b	Einzelne Fall-Kontroll-Studie		Nicht-konsequente Studie; oder ohne Konsistenz der angewendeten Referenzstandards	Nicht-konsequente Kohortenstudie oder sehr limitierte Population
4	Fallserie (und qualitativ schlechte Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien) ^e	Fallserie (und qualitativ schlechte prognostische Kohortenstudien) ^j	Fall-Kontrolle-Studie, schlechte oder nicht unabhängige Referenzstandards	Fallserie oder veralteter Referenzstandard
5	Expertenmeinung ohne kritische Analyse oder basiert auf physiologischer oder experimenteller Forschung oder „Grundprinzipien“	Expertenmeinung ohne kritische Analyse oder basiert auf physiologischer oder experimenteller Forschung oder „Grundprinzipien“	Expertenmeinung ohne kritische Analyse oder basiert auf physiologischer oder experimenteller Forschung oder „Grundprinzipien“	Expertenmeinung ohne kritische Analyse oder basiert auf physiologischer oder experimenteller Forschung oder „Grundprinzipien“

Benutzer können ein Minuszeichen, „-“ verwenden, um den Grad anzuzeigen, der fehlt, um zu einer schlüssigen Antwort zu kommen, weil: a. ENTWEDER ein einzelnes Ergebnis mit breitem Konfidenzintervall (z. B. eine ARR ist in einer RCT statistisch nicht signifikant, aber das Konfidenzintervall schließt klinisch relevante Nebenwirkungen und Nutzen nicht aus); b. ODER ein systematischer Review mit besorgniserregender (und statistisch signifikanter) Heterogenität vorliegt. Solche Evidenz ist uneinheitlich und kann deshalb nur zu einer Grad-D-Empfehlung generiert werden.^a Mit Homogenität meinen wir einen systematischen Review ohne bedeutende Varianz (Heterogenität) in Bezug auf die Richtung und die Varianz der Ergebnisse zwischen einzelnen Studien. Nicht alle systematischen Reviews mit statistisch signifikanter Heterogenität müssen zwingend besorgniserregend sein und nicht alle besorgniserregenden Heterogenitäten müssen statistisch signifikant sein. Wie oben erwähnt sollten Studien mit besorgniserregender Heterogenität mit einem „-“ am Ende des gewünschten Grades versehen werden.^b „Clinical decision rule“ (CDR) = Klinische Entscheidungsfindung. (Dies sind Algorithmen oder Punktesysteme, die zu einer prognostischen Schätzung oder einer diagnostischen Kategorie führen).^c S. Anmerkung #2 als Hilfe zum Verständnis, Ein-gruppieren und Gebrauch von Studien mit breiten Konfidenzintervallen.^d Trifft zu, wenn alle Patienten starben, bevor die Therapie verfügbar war, und nach Einführung der Therapie einige überleben; oder wenn einige Patienten starben, bevor die Therapie verfügbar war und keiner nach Einführung der Therapie stirbt.^e Mit qualitativ schlechten Kohortenstudien meinen wir jene, die die Vergleichsgruppe nicht klar definiert haben und/oder die Exposition und Ergebnisse nicht in der gleichen objektiven Art und Weise (verblindet) in den beiden Gruppen (exponiert und nicht-exponiert) gemessen haben und/oder keine angemessenen Störfaktoren identifiziert und kontrolliert haben und/oder keine angemessene Nachbeobachtungsrate hatten. Mit qualitativ schlechten Fall-Kontroll-Studien meinen wir jene, die keine definierte Vergleichsgruppe haben und/oder die Exposition und Ergebnisse nicht in der gleichen objektiven Art und Weise (verblindet) in den beiden Gruppen (Fälle und Kontrollen) gemessen haben und/oder keine angemessenen Störfaktoren identifiziert und kontrolliert haben.^f Eine Validierung bei einem Teil der Stichprobe wird erreicht, wenn alle Informationen in einem Zweig gesammelt werden und dieser dann künstlich in Derivations- und Validierungsgruppe geteilt wird.^g Eine „absolute SpPin“ ist ein diagnostisches Ergebnis, dessen Spezifität so hoch ist, dass ein positives Ergebnis die Diagnose einschließt. Ein „absolute SnNout“ ist ein diagnostisches Ergebnis, dessen Sensitivität so hoch ist, dass das negative Ergebnis die Diagnose ausschließt.^h Gute Referenzstandards sind unabhängig vom Test und werden blind oder objektiv an allen Patienten angewandt. Schlechte Referenzstandards werden zufällig angewandt, sind aber dennoch vom Test unabhängig. Der Gebrauch nicht unabhängiger Referenzstandards (wenn der Test in der Referenz eingeschlossen ist oder wenn das Testen die Referenz beeinflusst) impliziert eine Level-4-Studie.ⁱ Validierungsstudien testen die Qualität eines spezifischen diagnostischen Tests, basierend auf der vorher entwickelten Evidenz. Eine explorative Studie sammelt Informationen und untersucht alle Daten (z. B. mit einer Regressionsanalyse), um herauszufinden, welche Faktoren signifikant sind.^j Mit qualitativ schlechten prognostischen Kohortenstudien meinen wir solche, in denen die Stichprobenauswahl verzerrt ist und diejenigen Patienten bevorzugt werden, die bereits das Ergebnis haben, oder die Messung der Ergebnisse in <80% der Studienpopulation durchgeführt wurde oder das Ergebnis durch nicht verblindete, nicht objektive Art und Weise gemessen wurde oder keine Korrektur der Störfaktoren stattfand.^k Eine gute Nachbeobachtungsrate in einer Differenzialdiagnosestudie ist >80%, mit angemessener Zeit für das Auftreten alternativer Diagnosen (z. B. 1–6 Monate akute, 1–5 Jahre chronische).

Infobox 2 Kriterien der methodischen Qualität der analysierten RCTs. (Modifiziert nach [5])

1. Randomisierung (systematischer Selektionsfehler)

Ein niedriges Risiko für einen systematischen Selektionsfehler besteht, wenn die Untersucher die Methode der zufälligen Verteilung der Patienten auf eine Therapie- und eine Kontrollgruppe durch folgende Methoden beschreiben: Tafel mit zufällig angeordneten Zahlen, computergenerierte Zufallszahlen, Münze werfen, Karten oder Umschläge mischen, würfeln, Lose ziehen. Es besteht ein hohes Risiko für einen systematischen Selektionsfehler, wenn die Verteilung nach geraden oder ungeraden Zahlen des Geburtsdatums, dem Aufnahme datum ins Krankenhaus oder der Krankenhausnummer bzw. nach der Entscheidung des Arztes, Wunsch des Patienten, einem Labortest oder Verfügbarkeit der Intervention erfolgte.

2. Geheimhaltung der Behandlungszuordnung (systematischer Selektionsfehler)

Ein niedriges Risiko eines systematischen Selektionsfehlers besteht, wenn Teilnehmer und Untersucher die Behandlungszuordnung nicht vorhersehen konnten, weil eine der folgenden oder vergleichbare Methoden gewählt wurden, um die Behandlungszuordnung geheim zu halten: zentrale Behandlungszuordnung (z. B. Telefon, internet- oder apothekenkontrollierte zufällige Behandlungszuordnung); sequenziell nummerierte Behältnisse für Medikamente gleichen Aussehens oder sequenziell nummerierte blickdichte und verschlossene Umschläge.

Ein hohes Risiko eines systematischen Selektionsfehlers besteht, wenn Teilnehmer und Untersucher die Behandlungszuordnung vorhersehen konnten, z. B. durch den Gebrauch eines offen zugänglichen Behandlungsplans (z. B. eine Liste mit nach Zufallsprinzip generierten Nummern); Umschläge ohne ausreichende Sicherheitsvorkehrungen benutzt wurden (z. B. die Umschläge waren nicht verschlossen, durchsichtig oder nicht sequenziell nummeriert); alternierende oder rotierende Behandlungszuordnung; Geburtsdatum; Fallnummer oder andere explizit nicht versteckte Behandlungszuordnungen.

3. Verblindung der Teilnehmer und des Personals/der Behandler (systematischer Durchführungsfehler)

Es besteht ein niedriges Risiko eines Durchführungsfehlers, wenn die Verblindung der Teilnehmer gewährleistet war und es unwahrscheinlich war, dass keine oder eine unvollständige Verblindung stattfand; oder im Falle einer fehlenden oder unvollständigen Verblindung kommen die Autoren der Übersichtsarbeit zur Einschätzung, dass das Ergebnis nicht durch fehlende Verblindung beeinflusst wurde.

Es besteht ein hohes Risiko eines Durchführungsfehlers, wenn die Verblindung der Teilnehmer nicht gewährleistet war.

4. Verblindung der Auswerter (systematischer Erkennungsfehler)

Es besteht ein niedriges Risiko eines systematischen Erkennungsfehlers, wenn der Auswerter von patientenberichteten Ergebnissen nicht der klinische Untersucher, sondern ein Statistiker ist, der nicht an der Behandlung der Patienten beteiligt war. Es besteht ein unklares Risiko eines systematischen Erkennungsfehlers, wenn keine Einzelheiten darüber berichtet wurden, wer der Auswerter war. Es besteht ein hohes Risiko eines systematischen Erkennungsfehlers, wenn der Auswerter an der Behandlung der Patienten beteiligt war.

5. Unvollständige Ergebnisdaten (systematischer Fehler aufgrund von Verlust von Teilnehmern)

Es besteht ein niedriges Risiko für einen systematischen Fehler, wenn alle randomisierten Patienten berichtet oder in der Gruppe analysiert wurden, der sie zufällig zugeordnet wurden, und Studienabbrucher nach der Methode der Baseline-observation-carried-forward(BOCF)-Methode (Einsetzen des Wertes der Ausgangsmessung für die Datenanalyse) ausgewertet wurden. Es besteht ein unklares Risiko für einen systematischen Fehler, wenn alle randomisierten Patienten berichtet oder in der Gruppe analysiert wurden, der sie zufällig zugeordnet wurden, und Studienabbrucher nach der Last-observation-carried-forward(LOCF)-Methode (Einsetzen des letzten Wertes vor Studienabbruch) analysiert wurden. Es besteht ein hohes Risiko für einen systematischen Fehler, wenn keine Intention-to-treat-Analyse [Analysetechnik, bei der die Patienten nach ihrer ursprünglichen Gruppenzuteilung analysiert werden, unabhängig davon, ob sie die zugeordnete (intendierte) Therapieform vollständig, partiell oder gar nicht erhalten haben] durchgeführt wurde oder nur die Teilnehmer ausgewertet wurden, welche die Studien beendeten.

6. Selektive Ergebnisdarstellung (systematischer Berichtsfehler)

Es besteht ein niedriges Risiko eines Berichtsfehlers, wenn ein Studienprotokoll verfügbar ist und alle vorher festgelegten primären und sekundären Endpunkte, die für die Übersichtsarbeit von Interesse sind, in einer vorher festgelegten Weise berichtet wurden; oder wenn kein Studienprotokoll verfügbar ist, ist es eindeutig, dass alle erwarteten Ergebnisse berichtet wurden einschließlich der vorher festgelegten Ergebnisse (ein überzeugender Text dieser Art ist wahrscheinlich selten).

Es besteht ein hohes Risiko für einen systematischen Selektionsfehler, wenn die Gruppen bei der Ausgangsmessung bezüglich demografischer Daten, Werten der Hauptergebnisse und wichtiger prognostischer Faktoren gleich waren. Ein oder mehrere primäre Ergebnisse mit Mess- oder Auswertungsmethoden berichtet wurden, die nicht vorab festgelegt waren; ein oder mehrere primäre Ergebnisse berichtet wurden, die vorab nicht festgelegt waren (unabhängig davon, ob eine Begründung für ihre Verwendung wie ein unvorhergesehenes Ereignis angegeben wurde); eines oder mehrere Ergebnisse, die für die Übersichtsarbeit von Interesse sind, wurden unvollständig berichtet, sodass sie nicht in die Metaanalyse eingeschlossen werden konnten; die Studie berichtet keine Werte für einen zentralen Endpunkt, den man in einer solchen Studie erwarten würde.

7. Gleichheit der Gruppen bei der Ausgangsmessung der Studie (systematischer Selektionsfehler)

Es besteht ein niedriges Risiko für einen systematischen Selektionsfehler, wenn die Gruppen bei der Ausgangsmessung bezüglich demografischer Daten, Werten der Hauptergebnisse und wichtiger prognostischer Faktoren gleich waren.

Es besteht ein hohes Risiko für einen systematischen Selektionsfehler, wenn die Gruppen bei der Ausgangsmessung bezüglich demografischer Daten, Werten der Hauptergebnisse und wichtiger prognostischer Faktoren nicht gleich waren.

8. Andere systematische Fehler (systematischer Fehler durch Studienfinanzierung)

Wir nahmen ein niedriges Risiko für einen systematischen Fehler an, wenn die Studie durch den Untersucher initiiert war und die Studie nicht durch eine pharmazeutische Firma finanziert wurde. Wir nahmen ein hohes Risiko für einen systematischen Fehler an, wenn die Studie durch eine pharmazeutische Firma finanziert wurde. Wir extrahierten die folgenden Informationen über Beziehungen zu pharmazeutischen Firmen: Adresse eines Autors bei der pharmazeutischen Industrie; Finanzierung der Studie durch pharmazeutische Industrie; eine pharmazeutische Firma stellte die Studienmedikamente zur Verfügung oder ein Statistiker der pharmazeutischen Firma analysierte die Daten. Falls mindestens eine dieser Konstellationen zutraf, nahmen wir ein hohes Risiko eines systematischen Fehlers an.

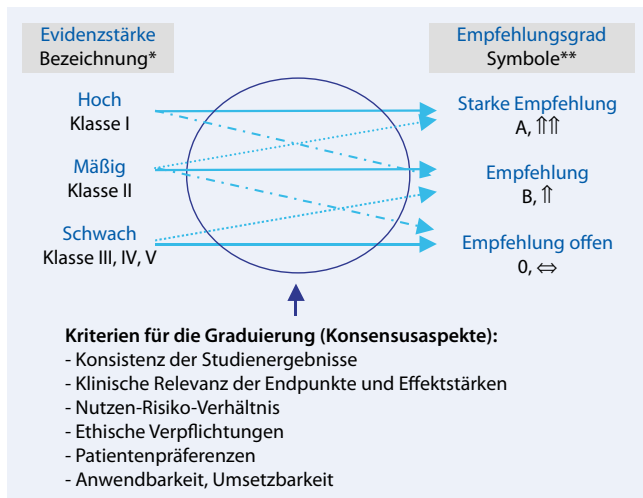


Abb. 1 ◀ Verhältnis Evidenz- und Empfehlungsgrad [1]. *Nach Oxford Centre of Evidence-Based Medicine [21]. **Empfehlungsgraduierung im Programm für Nationale Versorgungsleitlinien [10]

Bewertung der Evidenz

Kriterien der Evidenzlevel. Zur Klassifikation der Evidenzlevel (EL) wurde die Oxford-Klassifikation, Version 2009, verwendet (■ **Tab. 6**, [21]).

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

Kriterien der Qualität der Evidenz. Die Qualität der Evidenz wurde nach dem Cochrane Risk of Bias Table [13] und nach GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; [3]) bestimmt. Die Operationalisierung der einzelnen GRADE-Kriterien orientierte sich an aktuellen Cochrane-Reviews ([5, 18], s. ■ **Infobox 2**).

GRADE unterscheidet folgende Qualitäten der Evidenz [3]:

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

wahre Behandlungseffekt kann sich erheblich von unserer Schätzung unterscheiden.

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

Erstellung von Metaanalysen und Evidenztabelle

Von dem Sprecher der Steuergruppe wurden zusammen mit einigen Mitgliedern der Steuergruppe sowie der Steuergruppe nicht angehörenden Ärzten und Psychologen Metaanalysen für alle CNTS, für die mindestens eine RCT mit einer Studiendauer ≥ 4 Wochen gefunden wurde, durchgeführt [15, 22, 24, 27, 28]. Weiterhin wurde eine Metaanalyse von „open-label extension studies“ ≥ 26 Wochen von RCTs ≥ 4 Wochen durchgeführt [12]. Folgende Ergebnismaße für Wirksamkeit und Risiken wurden gewählt [19]:

Wirksamkeit („patient-reported outcomes“).

1. Schmerzintensität
2. Anzahl der Patienten mit einer 50%igen Schmerzreduktion
3. Globales Befinden: Anzahl der Patienten mit einer starken bzw. sehr starken Verbesserung des allgemeinen Befindens
4. Körperliche Funktionsfähigkeit
5. Anzahl der Patienten, welche die Studie wegen mangelnder Wirksamkeit abbrachen

Verträglichkeit.

1. Anzahl der Patienten, welche die Studie wegen Nebenwirkungen abbrachen

Sicherheit.

1. Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden Nebenwirkungen
2. Anzahl der verstorbenen Patienten

Statistische Maße. Die quantitative Datensynthese erfolgte mit der Software RevMan [28]. Als Effektmaße wurden absolute Risikodifferenzen für dichotome Variablen und standardisierte Mittelwertdifferenzen (SMD) für kontinuierliche Variablen gewählt, welche mittels eines Random-effects-Modells (Methode inverse Varianz) berechnet wurden. 95%-Konfidenzintervalle für die Effektmaße wurden berechnet. Der Grenzwert für einen relevanten Nutzen bzw. Schaden wurde durch eine relative Risikoreduktion (RRR) bzw. durch einen relativen Risikoanstieg (RRI) $\geq 10\%$ für dichotome Variablen gesetzt [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 [6]. g-Werte $< 0,2$ betrachteten wir als unwesentliche Effektgröße. War der Hedges-g-Wert $\geq 0,2$, gingen wir von einem Unterschied mit minimaler Bedeutung aus [7].

Die Heterogenität der gepoolten Effektstärken wurde anhand der I^2 -Statistik bestimmt; $I^2 > 50$ wurde als substantielle Heterogenität bewertet [13]. Die Evidenztabelle [Charakteristika der Studien (Art und Dosis der Therapie, Dauer der Therapie und Nachuntersuchung, Anzahl der Patienten in experimenteller und Kontrollgruppe; Ein- und Ausschlusskriterien; methodische Qualität)] sind in Zusatzdokumenten der für die Leitlinie durchgeführten systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen [12, 15, 22, 24, 26, 28] dargestellt.

Die systematischen Übersichtsarbeiten durchliefen ein anonymes Begutachtungsverfahren der Zeitschrift *Der Schmerz*. Kein Gutachter gehörte der Steuer- oder Konsensusgruppe an (persönliche Mitteilung der Redaktion).

Tab. 7 Empfehlungsgrade für eine Therapie

Empfehlungsgrad	Formulierung	Bedeutung	Symbol
Starke positive Empfehlung	„Soll“	Die meisten Patienten sollen die Therapie erhalten.	↑ ↑
Positive Empfehlung	„Sollte“	Die Mehrheit der Patienten soll die Behandlung erhalten. Aufgrund medizinischer Gründe und/oder Patientenpräferenzen erhalten viele Patienten die Therapie nicht.	↑
Offen	„Kann angewendet werden“	Datenlage unsicher. Einige Patienten können die Therapie erhalten.	↔
KKP (klinischer Konsenspunkt)	„Standard in der Behandlung“	Empfohlen als gute klinische Praxis im Konsens und aufgrund der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe als ein Standard der Behandlung, bei dem keine experimentelle wissenschaftliche Erforschung möglich oder angestrebt ist	KKP
Negative Empfehlung	„Sollte nicht“	Die Mehrheit der Patienten sollte die Intervention nicht erhalten.	↓
Starke negative Empfehlung	„Soll nicht“	Die meisten Patienten sollen die Intervention nicht erhalten.	↓ ↓

Formulierung der Empfehlungen

Vergabe von Empfehlungsgraden. Die Graduierung der Empfehlungen (Empfehlungsstärke) erfolgt nach dem Regelwerk der AWMF [1]. Die Empfehlungen basieren auf der identifizierten Evidenz, der klinischen Expertise und den Patientenpräferenzen und schließen damit auch explizit subjektiv wertende Elemente ein. Bei S3-Leitlinien werden im Rahmen der formalen Konsensfindung zur Verabschiedung der Empfehlungen die methodisch aufbereitete Evidenz unter klinischen Gesichtspunkten gewertet und die Empfehlungen auf dieser Grundlage diskutiert. Abschließend wird die Stärke der Empfehlungen festgestellt und ein Empfehlungsgrad angegeben. Bei der Diskussion und Vergabe der Empfehlungsgrade sollten neben der zugrunde liegenden Evidenz konkret die folgenden Kriterien berücksichtigt werden:

- Konsistenz der Studienergebnisse
- Klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken
- Nutzen-Risiko-Verhältnis
- Ethische, rechtliche, ökonomische Erwägungen
- Patientenpräferenzen
- Anwendbarkeit auf die Patientenzielgruppe und das deutsche Gesundheitssystem

- Umsetzbarkeit im Alltag/in verschiedenen Versorgungsbereichen (■ Abb. 1)

Die Empfehlungsstärken wurden gemäß dem Regelwerk der AWMF [1] formuliert (■ Tab. 7).

Kriterien für Abstufung und Höherstufung von Empfehlungsgraden. Die Evidenzebenen (nach Oxford) sind maßgeblich für die Ableitung von Empfehlungsgraden: Je höher die Evidenzebene, desto stärker auch die Empfehlung. In der Regel wird ein Empfehlungsgrad A (starke Empfehlung) bei einem Evidenzgrad I, ein Empfehlungsgrad B (Empfehlung) bei einem Evidenzgrad II und eine offene Empfehlung bei einem Evidenzgrad III, IV und V ausgesprochen (■ Abb. 1).

Andererseits berücksichtigt die Vergabe der Empfehlungsgrade neben der Evidenz auch ethische Verpflichtungen, die klinische Relevanz der Effektivitätsmaße der Studien, die Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Patientenzielgruppe, Präferenzen der Patienten und die Umsetzbarkeit in der Versorgung. Entsprechend diesen Konsensusaspekten kann eine Auf- oder eine Abwertung des Empfehlungsgrades gegenüber dem Evidenzgrad erfolgen (■ Abb. 1). Die Vergabe der Empfehlungsstärke enthält explizit und implizit wertende Elemente

und erfolgt im Rahmen des mehrstufigen Konsensusverfahrens (nominaler Gruppenprozess durch Delphi-Verfahren der Steuerungsgruppe, Onlineabstimmung der Steuerungs- und Konsensusgruppe und Konsensuskonferenz der Konsensusgruppe). Um vorgenommene Auf- und Abwertungen von Empfehlungen transparent zu machen, wurden von der Steuerungsgruppe a priori mögliche Kriterien einer Auf- und Abwertung in einem Delphi-Verfahren festgelegt:

Höherstufung des Empfehlungsgrades einer Maßnahme

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

Abstufung des Empfehlungsgrades einer Maßnahme

- Um einen Grad: keine randomisierten, kontrollierten Studien (Placebo und/oder Nichtopioidanalgetikum) ≥12 Wochen *oder* Anzahl Patienten in Metaanalyse <400 und/oder bzw. nur eine RCT [19] *oder* ungünstigeres Nutzen-Risiko-Verhältnis im Vergleich zu anderen medikamentösen oder nicht-medikamentösen Therapiealternativen
- Um zwei Grade: zwei der drei Kriterien
- Um drei Grade: alle drei Kriterien

Als weitere Empfehlungskategorie wurde von den nationalen Versorgungsleitlinien der klinische Konsenspunkt (KKP) übernommen, d. h. eine Empfehlung als gute klinische Praxis im Konsens und aufgrund der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe als ein Standard der Behandlung, bei dem keine experimentelle wissenschaftliche Erforschung möglich oder angestrebt ist [10].

Gesundheitsökonomische Aspekte wurden bei den Empfehlungen nicht explizit berücksichtigt.

Nach Konsentierung der Empfehlungen wurde durch die Steuerungsgruppe der Volltextentwurf überarbeitet, Schlüsselpfehlungen identifiziert, Qualitätsziele formuliert und eine Kurzversion erstellt.

Die endgültige Abstimmung erfolgte im Delphi-Verfahren der Steuerungsgruppe.

Klassifikation der Konsensusstärke

Da aufgrund der Literaturkenntnisse der Mitglieder der Steuerungsgruppe abzu-sehen war, dass einige Themen der Leitlinie nicht auf der Grundlage von Studien beantwortet werden konnten bzw. kontroverse Ansichten bei einigen Themen möglich schienen, wurde beschlossen, zusätzlich zu den Evidenz- und Empfehlungsgraden die Konsensusstärke bei den einzelnen Empfehlungen anzugeben [14]. Die zusätzliche Angabe der Konsensusstärke für jede Empfehlung gibt den Leitlinienanwendern einen Eindruck vom Ausmaß der Zustimmung der Beteiligten (Hoffmann). Die Konsensusstärke wurde wie folgt klassifiziert [14]:

- Starker Konsens: Zustimmung von >95% der Teilnehmer
- Konsens: Zustimmung von 75–95% der Teilnehmer
- Mehrheitliche Zustimmung: Zustimmung von 50–75% der Teilnehmer
- Kein Konsens: Zustimmung von <50% der Teilnehmer
- Ein Minderheitenvotum mit Begründung war möglich.

Vorlagen für die Empfehlungen durch die Steuerungsgruppe wurden bei deren Delphi-Runden bei einfacher Mehrheit angenommen. Der Sprecher der Steuerungsgruppe (PD Dr. med. Winfried Häuser) war bei den Delphi-Runden nicht stimmberechtigt.

Bei der Onlineabstimmung hatte jede teilnehmende Fachgesellschaft und Patientenorganisation je eine Stimme. Alle Vertreter der Fachgesellschaften und Patientenorganisationen nahmen an der Onlineabstimmung teil. Bei der Berechnung der Stärke des Konsensus wurden Stimmenthaltungen als „nein“ gewertet. Bei der Konsensuskonferenz wurden nur die Empfehlungen neu abgestimmt, die eine Zustimmung von $\geq 95\%$ erreicht hatten.

Um eine nachvollziehbare Grundlage für die Stimmenverteilung bei der Konsensuskonferenz zu haben, beschloss das Präsidium der Deutschen Schmerzgesellschaft, dass es pro Gebiet der Mus-

terweiterbildungsordnung (WBO) für Ärzte eine Stimme gibt, d. h., Fachgesellschaften aus dem gleichen Gebiet der WBO mussten sich bei der Stimmabgabe absprechen. Die DGPSF erhielt eine Stimme. Die beiden Selbsthilfeorganisationen erhielten bei der Konsensuskonferenz gemeinsam eine Stimme. Im Falle eines fehlenden Konsensus von Gesellschaften, die sich eine Stimme teilen mussten, wurde diese Situation als Enthaltung gewertet. An der Konsensuskonferenz nahmen 20 Vertreter von Fachgesellschaften und Patientenorganisationen teil. Diese 20 Vertreter verfügten über 14 Stimmen (12 Stimmen für Gebiete der Muster-WBO, je eine Stimme für psychologische Fachgesellschaften und Patientenvertreter). Vier Vertreter von Fachgesellschaften (davon drei Vertreter von Gebieten der Muster-WBO) fehlten entschuldigt. Die drei nicht anwesenden Vertreter von Gebieten der Muster-WBO hatten ihre Voten mitgeteilt. Die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft enthielt sich bei allen Empfehlungen. Die Deutsche Gesellschaft für Urologie stimmte allen Empfehlungen der Onlineabstimmung zu. Die Voten der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie der Onlineabstimmung lagen vor. Bei Empfehlungen, deren Inhalte bei der Konsensuskonferenz nicht verändert wurden, wurden die vorliegenden Voten der drei fehlenden Fachgesellschaften in die Berechnung der Konsensusstärke einbezogen. Bei Empfehlungen, deren Inhalt bei der Konsensuskonferenz geändert wurde, wurden die drei fehlenden Fachgesellschaften mit Vertretung eines Gebietes der Muster-WBO bei der Berechnung der Konsensusstärke nicht mitgezählt. Enthaltungen der bei der Konsensuskonferenz anwesenden Fachgesellschaften wurden nicht in der Stärke des Konsensus berücksichtigt, d. h., es wurden nur Ja- und Nein-Stimmen in die Berechnung der Konsensusstärke miteinbezogen.

Die Deutsche Schmerzgesellschaft hatte bei der Onlineabstimmung, nicht jedoch bei der Konsensuskonferenz ein Stimmrecht.

Ergebnisse

Delphi-Runden und Konsensuskonferenzen

Aus zeitökonomischen Gründen wurden Vorschläge für Empfehlungen durch den Sprecher der Steuerungsgruppe erstellt und in insgesamt 20 Delphi-Runden (per E-Mail) der Steuerungsgruppe modifiziert und konsentiert (mit mehrheitlicher Zustimmung). Am 12.05.2014 fand ein abschließendes persönliches Treffen der Steuerungsgruppe unter Moderation der AWMF (Dr. med. Monika Nothacker) statt.

Vom 23.05. bis 06.06.2014 erfolgte eine Onlineabstimmung der Mitglieder der Steuerungsgruppe und der Delegierten der Fachgesellschaften. Die Ergebnisse der Onlineabstimmung mit den abgegebenen Kommentaren sowie die auf deren Basis von der Steuerungsgruppe erstellten Vorschläge für Empfehlungen wurden den Teilnehmern der Konsensuskonferenz per E-Mail übermittelt. Die abschließende Konsensuskonferenz unter Moderation der AWMF (Dr. med. Monika Nothacker) am 04.07.2014 in Berlin hatte folgenden Ablauf:

Teil 1: Kurzvortrag

- Einführung in die Technik des formalen Konsensusverfahrens durch die Moderatorin
- Gelegenheit zu Rückfragen zum methodischen Vorgehen
- Diskussion der Interessenkonflikte

Teil 2: Strukturierte Konsensfindung

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

Die Diskussion und Abstimmung wurde von Dr. med. Monika Nothacker geleitet. Die Abstimmung erfolgte mittels Handzeichen. Die Auszählung erfolgte durch Herrn Isenberg, Geschäftsführer der Deutschen Schmerzgesellschaft. Die Dokumentation der Abläufe und der Ergebnisse der Abstimmung erfolgte parallel durch Dr. med. Monika Nothacker und PD Dr. med. Winfried Häuser.

Externe Begutachtung und Verabschiedung

Das finale Manuskript wurde den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften mit der Bitte um Stellungnahme und Autorisierung gesandt. Alle Präsidien der beteiligten Fachgesellschaften stimmten der Leitlinie zu mit Ausnahme der Deutschen Gesellschaft für Osteologie, die sich erst nach Klärung der Absicherung der Haftungsrisiken inhaltlich zu LONTS äußern will. Eine externe Begutachtung erfolgte durch die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, der Schweizer Gesellschaft zum Studium des Schmerzes und der Österreichischen Schmerzgesellschaft. Die Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin wurde um eine Begutachtung gebeten. Die Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin hat das Angebot nicht angenommen (Brief vom 16.06.2014). Formale Änderungswünsche der Gutachter und der Fachgesellschaften für den Leitlinientext wurden berücksichtigt.

Die öffentliche Kommentierungsphase der Leitlinie wurde von der Geschäftsstelle der Deutschen Schmerzgesellschaft über die Medien angekündigt und fand vom 14.07.–30.08.2014 statt. Die Relevanz der öffentlichen Kommentare wurde von der Steuergruppe in einem Delphi-Verfahren bewertet. Eine Empfehlung wurde aufgrund der öffentlichen Kommentare in einem Delphi-Verfahren der Steuer- und Konsensusgruppe ergänzt sowie vier Kommentare in einem Delphi-Verfahren der Steuergruppe erweitert.

Formale Änderungswünsche der Gutachter für den Leitlinientext wurden berücksichtigt. Die Kommentare der Fachgesellschaften und Gutachter sowie der öffentlichen Kommentierungsphase sind im Anhang des Methodenreports der Leitli-

nie auf der AWMF-Homepage veröffentlicht (www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/145-003m_S3_LONTS_2014-09.pdf).

Eine Kitteltaschenversion wird zusammen mit der DEGAM im Herbst 2014 entwickelt werden.

Die Patientenleitlinie wurde in Zusammenarbeit mit den beiden Delegierten der an der Leitlinie beteiligten Patientenselbsthilfeorganisationen und dem Ärztlichen Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ; Frau Corinna Schäfer, M. A.) entwickelt. Eine Pilotversion der Patientenleitlinie wurde bei einem Treffen einer Selbsthilfegruppe von SchmerzLOS verteilt. Die 8 Teilnehmer des Treffens (7 Frauen, 1 Mann) meldeten zurück, dass der Text laienverständlich geschrieben sei und die wichtigsten Patientenfragen beantwortete.

Annahme durch AWMF

Die Leitlinienaktualisierung wurde am 15.09.2014 bei der AWMF eingereicht und am 30.09.2014 von der AWMF angenommen (AWMF-Registernummer 145/003).

Diskussion

Anwendbarkeit und Nachvollziehbarkeit

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

Die behandelten Fragestellungen wurden thematisch gegliedert in den Kapiteln der Leitlinie abgehandelt. Nach den Empfehlungen erfolgen die Kommentare, in denen Erläuterungen sowie die Literaturstellen, die als Evidenzbasis herangezogen wurden, enthalten sind. Die Evidenztabellen (Inhalte, methodische Qualität und externe Validität der Studien) sowie die quantitativen Datensynthesen (Metaanalysen) mit ihren Forest Plots sind frei auf der Homepage der AWMF sowie über PubMed als Electronic Supplementary Material der durchgeführten Metaanalysen zugänglich [12, 15, 22, 24, 26, 28].

Disseminierung und Implementierung

Die Leitlinie (Kurzversion, Vollversion), der Methodenreport und der Evidenzbericht sind auf den Internetseiten der AWMF (<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/145-003.html>) einsehbar.

Die vollständige wissenschaftliche Version der Leitlinie erfolgt in diesem Themenheft. Eine Kurzversion der Leitlinie wurde vom *Deutschen Ärzteblatt* im Oktober 2014 publiziert (www.aerzteblatt.de/archiv/162926/Langzeitanwendung-von-Opioiden-bei-nichttumorbedingten-Schmerzen).

Die Patientenversion der Leitlinie (Kurz- und Langversion) wird auf den Homepages der Selbsthilfeorganisationen (<http://www.schmerzlos-ev.de>; <http://www.rheuma-liga.de>) aufrufbar sein. Die Inhalte der neuen Leitlinie werden in den Mitgliederzeitschriften der beiden Selbsthilfeorganisationen dargestellt. Das ÄZQ entwickelte im Oktober 2014 – basierend auf der wissenschaftlichen und Patientenleitlinie der Aktualisierung von LONTS – die Patienteninformation „Opioide bei chronischen Schmerzen“ (<http://www.patienten-information.de/mdb/downloads/kip/aezq-version-kip-opioide-bei-chronischen-schmerzen.pdf>).

Die Präsentation der Empfehlungen der Leitlinie erfolgte in einem Hauptsymposium des Deutschen Schmerzkongresses im Oktober 2014 in Hamburg. Die Mitglieder der Leitliniengruppe werden die Leitlinienempfehlungen auf regionalen Fortbildungsveranstaltungen und Qualitätszirkeln vorstellen.

Für die internationale Verbreitung der Leitlinie sind folgende Maßnahmen geplant: Sämtliche Beiträge des Themenhefts von *Der Schmerz* zur Leitlinie sind „open access“ auf Englisch via PubMed verfügbar. Die englischsprachige Kurzversion der Leitlinie wird über das *Dtsch Ärztebl Int* verfügbar sein. Die Leitlinie wird über die Homepage des Internationalen Leitliniennetzwerks <http://www.g-i-n.net> verfügbar sein.

Evaluation der Leitlinie

Die Implementierung der Leitlinie soll die Behandlungsqualität verbessern. Da eine

Leitlinie formal als These aufzufassen ist, soll sie in einem angemessenen Zeitraum dahingehend evaluiert werden, ob diese Ziele erreicht werden. Folgende Evaluationsmaßnahmen sind geplant:

- a) Analyse der Daten der Barmer Ersatzkasse, ob sich die Häufigkeit nichtleitlinienkonformer Verschreibungen von opioidhaltigen Analgetika bei funktionellen/somatoformen Störungen [11, 16, 25] reduziert hat.
- b) Im Rahmen von Audits von Teilnehmern der Leitliniengruppe mit lokalen Qualitätszirkeln (Schmerztherapie) sowie stationären Einrichtungen (Schmerztherapie) sollen von der Leitlinie nicht bearbeitete Bereiche sowie wahrgenommene Barrieren diskutiert und gemeinsame Strategien für eine bessere Leitlinienimplementierung entwickelt werden.

Methodische Unterschiede zur 1. Version der Leitlinie

Der Steuergruppe gehörten auch Vertreter der Allgemeinmedizin, Geriatrie sowie Psychosomatischen Medizin an. Die Vorformulierung der Empfehlungen erfolgte interaktiv durch zahlreiche Delphirunden der Steuergruppe. In der Konsensusgruppe waren alle Gebiete der Musterweiterbildungsordnung mit Bezug zu erwachsenen Patienten beteiligt. Die Konsensustreffen wurden durch eine Vertreterin der AWMF moderiert. Die Stärke des Konsensus wurde erfasst. Die externe Begutachtung erfolgte durch Fachgesellschaften.

Eine Definition von „Langzeitanwendung“ von Opioiden erfolgte. Die Ein- und Ausschlusskriterien der RCTs wurden analysiert. Neben Schmerz wurden weitere Maße der Wirksamkeit als auch Maße für Risiken in die quantitative Datensynthese einbezogen. Die Beurteilung der Wirksamkeit von opioidhaltigen Analgetika im Vergleich zu anderen Analgetika erfolgte durch eine Metaanalyse von Direktvergleichen und nicht mehr durch getrennte Metaanalysen von RCTs mit opioidhaltigen Analgetika und von RCTs mit nichtopioidhaltigen Analgetika bei CNTS-Syndromen. Für die Beurteilung von Langzeitwirksamkeit und -risiken wurde eine Metaanalyse von „open-

label extension studies“ ≥ 26 Wochen von RCTs durchgeführt. Für die Beurteilung von Langzeitriskiken wurden auch Kohortenstudien berücksichtigt.

Die Qualität der Evidenz wurde mit GRADE statt mit SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) bewertet. Für die Leitlinienempfehlungen wurde keine RCT mehr aufgrund niedriger methodischer Qualität ausgeschlossen. Die Graduierung der Empfehlungsstärken und Formulierung der Empfehlungen erfolgte nach dem AWMF-Regelwerk und nicht mehr nach SIGN. Die A-priori-Definition von Kriterien der Abstufung des Evidenzgrades und Ab- und Höherstufung des Empfehlungsgrades wurde gewählt, um Entscheidungen des Konsensusprozesses transparent zu machen und den Einfluss von Einzelmeinungen bei den Konsensuskonferenzen zu minimieren.

Inhaltliche Unterschiede zur 1. Version der Leitlinie

Folgende Empfehlungen wurden nicht mehr erneuert:

- a) Eine langfristige Therapie mit opioidhaltigen Analgetika soll nur durchgeführt werden, wenn andere medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapiemaßnahmen versagt haben. (Empfehlung)
- b) Ein Anwendungsversuch mit opioidhaltigen Analgetika von dreiwöchiger bis zu dreimonatiger Dauer ist bei Patienten mit CNTS wegen der geringen Einzelwirkung nur bei Inanspruchnahme zusätzlicher schmerz Linderner (z. B. kognitiv-behavioraler, konflikt- und problemlösender, physikalischer, soziotherapeutischer) Maßnahmen zu erwägen. (Starke Empfehlung)
- c) Kognitiv-behaviorale Verfahren sind bei der Langzeitbehandlung chronischer Schmerzen analgetisch wirksam und sollten zur Unterstützung der Opioidanwendung in Erwägung gezogen werden. (Starke Empfehlung)

Es wurden mögliche Indikationen sowie Kontraindikationen (Krankheitsbilder mit ICD-10) einer Therapie mit opioidhaltigen Analgetika benannt.

Empfehlungen für spezielle Patientengruppen (z. B. Kinder, Schwangere) wurden gegeben.

Grenzen evidenzbasierter Medizin

Die Datenextraktion bei den Studien war aus folgenden Gründen eingeschränkt: In vielen Studien wurde die Art der Randomisierung, der Behandlungszuordnung und der Verblindung der Auswerter nicht beschrieben. Wir fragten bei den Studienautoren nicht nach den nicht berichteten Studiendetails nach. Es ist daher möglich, dass die tatsächliche methodische Studienqualität höher als die berichtete Studienqualität war.

Die Ein- und Ausschlusskriterien waren in vielen Studien nicht präzise definiert. Die umfangreichen Ein- und Ausschlusskriterien der meisten Studien schränken die Repräsentativität der RCTs für die Patienten der klinischen Routineversorgung deutlich ein, da viele Studien hochbetagte (>75 Jahre), Patienten mit relevanten körperlichen Erkrankungen (Herz, Leber, Niere) und schweren seelischen Störungen ausschlossen.

Um die Frage der Langzeitwirksamkeit (>12 Wochen) von opioidhaltigen Analgetika zu klären, ist ein Teil der Steuergruppe der Ansicht, dass randomisierte, kontrollierte (Placebo, anderes aktives Verfahren) Studien mit einer Dauer von 26–52 Wochen durchgeführt werden sollen. Ein Teil der Steuergruppe ist der Ansicht, dass solche Studien aus ethischen und organisatorischen Gründen nicht durchführbar sind.

Barrieren bei der Umsetzung der Leitlinie und mögliche Lösungsmöglichkeiten

Mögliche Barrieren der Anwendung der Leitlinienempfehlungen können bei den Betroffenen, Angehörigen, Personen des Gesundheitswesens und Medien identifiziert werden:

Betroffene: Unwissen (z. B. von potenziellen Nebenwirkungen der Therapie); unrealistisch hohe Therapieerwartungen an bzw. irrationale Ängste vor einer längerfristigen Therapie mit opioidhaltigen Analgetika

Angehörige: Unwissen (z. B. von potenziellen Nebenwirkungen der Therapie); unrealistisch hohe Therapieerwartungen an bzw. irrationale Ängste vor einer längerfristigen Therapie mit opioidhaltigen Analgetika

Personen des Gesundheitswesens (Ärzte, Psychologen, Physiotherapeuten): Unwissen (z. B. von potenziellen Nebenwirkungen der Therapie); emotionale Vorbehalte gegen opioidhaltige Analgetika; erhöhter Zeitaufwand bei Ausstellung von Betäubungsmittelrezepten; unrealistisch hohe Therapieerwartungen an bzw. pauschale Ablehnung einer längerfristigen Therapie mit opioidhaltigen Analgetika; Wahrnehmung von Leitlinienempfehlungen als Einmischung in die ärztliche Therapiefreiheit und als „Kochbuchmedizin“

Medien: Fördern von unangemessen hohen Erwartungen an bzw. Angst vor einer längerfristigen Therapie mit opioidhaltigen Analgetika

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

Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Leitlinie hat eine Gültigkeit bis 10/2019, zu diesem Zeitpunkt ist eine Aktualisierung vorgesehen. Zwischenzeitliche Erkenntnisse, die eine Aktualisierung einzelner Abschnitte oder Empfehlungen erforderlich machen können, werden von der Steuerungsgruppe beobachtet. Relevante Abstracts aller neuen Publikationen zur Therapie mit opioidhaltigen Analgetika beim CNTS in MEDLINE werden vom Leitliniensekretariat auf Relevanz für die Leitlinie gesichtet. Hinweise sind auch von den Adressaten der Leitlinie ausdrücklich erwünscht und können an den Koordinator (whaeuser@klinikum-saarbruecken.de) gerichtet werden bzw. über die Kommentierungsfunktion der Homepage der AWMF eingereicht werden. Bei neuen, relevanten und anerkannten Erkenntnissen, die im Gegensatz zur Aussage der Leitlinie stehen, sind Benachrichtigungen innerhalb von 3 Monaten in den Fachzeitschriften der beteiligten Gesellschaften sowie ein Addendum der Leit-

linie auf der Homepage der AWMF vorgesehen.

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

Korrespondenzadresse

PD Dr. W. Häuser

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

Danksagung. P. Klose wurde von der Rut- und Klaus-Bahlsen-Stiftung gefördert.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. W. Häuser erhielt Vortragshonore für nicht-produktbezogene Vorträge von Abbott, Janssen-Cilag, MSD Sharp & Dohme und Pfizer und ein Beratungshonorar für Studiendesign von Daiichi Sankyo. F. Petzke wurde für Beratertätigkeiten honoriert von den Firmen Grünenthal, Epionics Spine und Janssen-Cilag. Er bekam Studienunterstützung (Drittmittel) und Reisekostenerstattungen von der Firma Janssen-Cilag. P. Klose, P. Welsch, M. Nothacker und I. Kopp geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2011) AWMF-Regelwerk Leitlinien. <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>. Zugegriffen: 11. November 2013
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) (2006) Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinienbewertung (DELBI). *Z Arztl Fortbild Qual Gesundheitswes* 99:468–492
3. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ et al (2011) GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 64(4):401–406
4. Busse JW, Schandelmaier S, Kamaleldin M et al (2013) Opioids for chronic non-cancer pain: a protocol for a systematic review of randomized controlled trials. *Syst Rev* 2:66
5. 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*:CD004959
6. Cohen J (1988) *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale

7. 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
8. Furlan AD, Reardon R, Weppler C, National Opioid Use Guideline Group (2010) Opioids for chronic noncancer pain: a new Canadian practice guideline. *CMAJ* 182(9):923–930
9. Furlan AD, Chaparro LE, Irvin E, Mailis-Gagnon A (2011) A comparison between enriched and non-enriched enrollment randomized withdrawal trials of opioids for chronic noncancer pain. *Pain Res Manag* 16(5):337–351
10. Härter M, Klesse C, Bermejo I et al (2008) Development of national guidelines for depression. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitschutz* 51(4):451–457 (Deutsch)
11. Häuser W, Marschall U, L'hoest H et al (2013) Administrative prevalence, treatment and costs of somatoform pain disorder. Analysis of data of the BARMER GEK for the years 2008–2010. *Schmerz* 27(4):380–386
12. Häuser W, Bernardy K, Maier C (2015) Langzeit-opioidtherapie bei chronischem nicht-tumorbedingtem Schmerz. Systematische Übersicht und Metaanalyse der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit in offenen Anschlussstudien über mindestens 26 Wochen. *Schmerz* 29: 96–108
13. Higgins JPT, Green S (o J) *Cochrane handbook for systematic reviews of intervention*. Version 5.1.0. <http://handbook.cochrane.org/>. Zugegriffen: 11. Oktober 2013
14. Hoffmann J (2004) Methodische Basis für die Entwicklung der Konsensempfehlungen. *Z Gastroenterol* 42:984–987
15. Lauche M, Klose P, Radbruch L et al (2015) Opioid bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen – gibt es Unterschiede? Systematische Übersicht und Metaanalyse der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit in randomisierten Direktvergleichen von Opioiden über mindestens 4 Wochen. *Schmerz* 29:73–84
16. Marschall U, Arnold B, Häuser W (2011) Treatment and healthcare costs of fibromyalgia syndrome in Germany: analysis of the data of the Barmer health insurance (BEK) from 2008–2009. *Schmerz* 25(4):402–404, 406–410
17. McQuay HJ, Derry S, Moore RA et al (2008) Enriched enrolment with randomised withdrawal (EERW): time for a new look at clinical trial design in chronic pain. *Pain* 135(3):217–220
18. McNicol ED, Midbari A, Eisenberg E (2013) Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev*:CD006146
19. Moore RA, 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
20. Nuckols TK, Anderson L, Popescu I et al (2014) Opioid prescribing: a systematic review and critical appraisal of guidelines for chronic pain. *Ann Intern Med* 160(1):38–47
21. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine – Levels of Evidence (March 2009) <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>. Zugegriffen: 18. März 2010
22. Petzke F, Welsch P, Klose P et al (2015) Opioid bei chronischem Kreuzschmerz. Systematische Übersicht und Metaanalyse der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit in randomisierten, placebo-kontrollierten Studien über mindestens 4 Wochen. *Schmerz* 29:60–72

23. 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
24. Schaefert R, Welsch P, Klose P et al (2015) Opiode bei chronischem Arthroseschmerz. Systematische Übersicht und Metaanalyse der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit in randomisierten, placebokontrollierten Studien über mindestens 4 Wochen. *Schmerz* 29:47–59
25. Sommer C, Häuser W, Berliner M et al (2008) Medikamentöse Therapie des Fibromyalgiesyndroms. *Schmerz* 22:313–323
26. Sommer C, Welsch P, Klose P et al (2015) Opiode bei chronischem neuropathischem Schmerz. Systematische Übersicht und Metaanalyse der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit in randomisierten, placebokontrollierten Studien über mindestens 4 Wochen. *Schmerz* 29:35–46
27. The Nordic Cochrane Centre (2013) Review Manager (RevMan) [Computerprogramm]. Version 5.2 für Windows. The Cochrane Collaboration, Kopenhagen
28. 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

**J. v. Koppenberg, H. Moecke (Hrsg.)
Psyhyrembel Anästhesiologie
AINS: Anästhesiologie, Intensiv-
medizin, Notfallmedizin und
Schmerztherapie**

Berlin: de Gruyter 2014, 736 S., 600 Abb., 350 Tab., (ISBN 978-3-11-028562-8), geb., 49,00 EUR

„Psyhyrembel Anästhesiologie“ lautete der Titel des vorliegenden Nachschlagewerks, das von Joachim Koppenberg und Heinzpeter Moecke in der ersten Auflage erschienen ist. Das Buch im bekannten und bewährten Psyhyrembel-Format umfasst über 3.500 Stichworte, 600 meist farbige Abbildungen sowie 350 Tabellen.

Auf den ersten Blick mag dieses Buch als anästhesiologischer Zusammenschritt des bekannten „Psyhyrembel Klinisches Wörterbuch“ erscheinen: doch weit gefehlt. Denn keinesfalls können diese Inhalte durch das Standardwerk ersetzt werden. Neben den Fächern Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie legen die Autoren besonderes Augenmerk auf die Katastrophenmedizin und den Rettungsdienst.

So beinhaltet dieses Nachschlagewerk neben physiologischen Grundlagen auch pharmakologische Aspekte sowie aktuelle Medikamente. Die Darstellung ist meist kurz und prägnant, inhaltlich jedoch meist ausreichend. So erklären die Autoren reichlich bebildert pathologische Befunde der Rotationsthemelastographie und Grundsätze der TAVI-Implantation. Von besonderem Interesse scheint den Herausgebern die Echokardiographie zu sein. Viele aussagekräftige sonographische Bilder verschiedenster Befunde untermauern die zunehmende Relevanz dieser Diagnostik in der Anästhesie und Intensivmedizin.

Die Stichworte und deren Inhalte gehen weit über das Facharztwissen und das Kerngeschäft der Anästhesiologie hinaus. Sie schärfen den Blick für die perioperative Medizin durch zahlreiche Begriffe aus der Kardiologie, Chirurgie und Neurologie.

Zusammenfassend ist der „Psyhyrembel Anästhesiologie“ ein umfassendes Nachschlagewerk für ganz konkrete Fragestellungen im klinischen Alltag, nicht nur für Anesthesisten, das fast alle Fragen beantwortet. Nicht so sehr als Abendlektüre, vielmehr zum Gebrauch bei gezielten Fragestellungen, verdeutlicht es

dem Leser schnell, wie umfassend das Fach der Anästhesie sein kann.

Bei allem Lob sei jedoch angemerkt, dass dieser Psyhyrembel es in Zeiten der neuen Medien mit ständiger Präsenz von Smartphones und Google schwer haben wird, als ständiger Begleiter und Nachschlagewerk zu bestehen. Wer allerdings auf das altbewährte Hardcover im Schrank oder auf dem Schreibtisch setzt oder auch mal ohne Internetzugang auskommen muss, dem sei dieses Werk ausdrücklich empfohlen!

T. Hüppe (Homburg/Saar)