

# MMW

## Fortschritte der Medizin

SUPPLEMENT 1/2010



Implementierung evidenzbasierter Entscheidungsfindungsprozesse in der Medizin

### Überlegungen zum Umgang mit Leitlinien in der Schmerztherapie und Palliativmedizin

VON PRIV.-DOZ. DR. MICHAEL A. ÜBERALL ET AL.

■ Für die Deutsche Gesellschaft für Schmerztherapie  
DGS e.V.

Priv.-Doz. Dr. med. Michael A. Überall  
Nürnberg

Dr. med. Thomas Cegla  
Wuppertal

SR Dr. med. Oliver Emrich  
Ludwigshafen

Dr. med. Johannes Horlemann  
Kevelaer

Dr. med. Uwe Junker  
Remscheid

Dr. med. Gerhard H.H. Müller-Schwefe  
Göppingen

■ Für die Deutsche Schmerzliga  
DSL e.V.

Dr. med. Marianne Koch  
Tutzing

Harry Kletzko  
Oberursel

Dominique Döttling  
Mainz

Brigitta Gibson  
Frankfurt am Main

Rolf Fahnenbruck  
Hamminkeln

Dr. med. Gerhard Müller-Schwefe  
Göppingen



Korrespondenz an:  
Priv.-Doz. Dr. med. Michael A. Überall  
Institut für Neurowissenschaften,  
Algesiologie & Pädiatrie (IFNAP)  
Theodorstraße 1, 90489 Nürnberg  
Tel.: 0911 5068202  
Fax: 0911 5068203  
E-Mail: michael.ueberall@ifnap.de

## Impressum

MMW-Fortschritte der Medizin  
Geschäftsführender Schriftleiter: Prof. Dr. med. H. S. Füeßl, Haar  
Chefredaktion: Dr. med. Dirk Einecke (verantwortlich)  
Herausgeber des Supplements:  
Deutsche Gesellschaft für Schmerztherapie – DGS e.V.  
Deutsche Schmerzliga – DSL e.V.  
Verfasser: Priv.-Doz. Dr. med. M. A. Überall et al.  
Das Supplement 1/2010 liegt der Ausgabe 42  
der MMW-Fortschritte der Medizin bei

Redaktion: Ingo Schroeder  
Layout/Herstellung: Maren Krapp  
Springer Medizin  
©Urban & Vogel GmbH, München, Oktober 2010  
Titelbild: © Monkeybusiness Images / panthermedia.net  
Auflage: 61000  
Druck: Stürtz GmbH, Würzburg  
ISSN 1615–8172

## Implementierung evidenzbasierter Entscheidungsfindungsprozesse in der Medizin

# Überlegungen zum Umgang mit Leitlinien in der Schmerztherapie und Palliativmedizin

Der Begriff evidenzbasierte Medizin (EbM, englisch „evidence-based medicine“, d. h. der auf Beweismaterial gestützten Heilkunde) umschreibt eine Richtung in der Medizin, die verlangt, dass bei jeder medizinischen Behandlung patientenorientierte Entscheidungen auf der Grundlage nachgewiesener Effekte getroffen werden sollen. Anlass hierfür waren (und sind) die generell unverändert sinnvollen Bestrebungen, die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Therapieform auf der Grundlage

- a) objektiver (d. h. vom Standpunkt des Durchführenden unabhängiger, neutraler),
- b) reliabler (d. h. zuverlässig reproduzierbarer und von zufälligen Ereignissen freier),
- c) valider (d. h. überkontextuell gültiger)
- d) signifikanter (d. h. biometrisch ausreichend wahrscheinlicher) und
- e) relevanter (d. h. für den Patienten bedeutsamer)

Werte zu beurteilen und sich von den traditionellen „eminenzbasierten“ Therapieempfehlungen zu lösen. Eine Entwicklung, die grundsätzlich zu befürworten ist und welche die medizinische Versorgung nachhaltig verändern wird.

Die gegenwärtig verfügbaren Erfahrungen mit „evidence-based medicine“ belegen jedoch auch, dass nicht alles Gold ist, was unter dem Label „EBM“ glänzt und dass auch diese Entwicklung nicht grundsätzlich frei von Irrtümern, Fehlern und Problemen ist, weshalb der Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Schmerztherapie (DGS e. V.) und der Deutschen Schmerzliga (DSL e. V.) zu aktuellen Entwicklungen und Auswirkungen der evidenzbasierten Medizin auf die Versorgung chronisch kranker Schmerz- und Palliativpatienten Stellung nimmt.

### Was bedeutet „evidence-based medicine“?

Ganz grundsätzlich liegen die Ursprünge zahlreicher Missverständnisse um „evidence-based medicine“ bereits in den uneinheitlichen Bedeutungen des ursprünglichen Begriffs „evidence“ und seiner im deutschen Sprachraum hierfür üblicherweise genutzten Übersetzung „Evidenz“. Während mit dem englischen „evidence“ der mit wissenschaftlichen Mitteln geführte Beweis (z. B. der analge-

tischen Wirksamkeit einer Intervention oder eines Wirkstoffes) gemeint ist und im aktuellen Kontext mit „evidence-based medicine“ die medizinische Versorgung von Patienten auf der Grundlage (durch klinische Studien und Veröffentlichungen) gesicherter Erkenntnisse gemeint ist, suggeriert das deutsche Pendant „Evidenz“, dass streng genommen eigentlich gar keine kritische Bewertung oder medizinisch wissenschaftliche Beweisführung notwendig ist, weil die Offensichtlichkeit der Wirksamkeit „ja bereits auf der Hand liegt“ und keines weiteren Beweises mehr bedarf.

In seinem 1996 im British Medical Journal erschienenen Editorial „Evidence-based medicine: what it is and what it isn't“ (Sackett DL, Rosenberg WMC, Muir JAM Gray, Haynes RB, Richardson WS. Evidence-based medicine: what it is and what it isn't. BMJ 1996;312:71–72) gibt David L. Sackett – einer der Begründer der modernen EBM – hierzu folgende Information, die unverändert gültig ist und als genereller Leitfaden für eine rationale Implementierung von Leitlinien jedweder Art im Praxisalltag genutzt werden kann:

*„Evidence-based medicine is the conscientious, explicit, and judicious use of current best evidence in making decisions about the care of individual patients.“*

*„The practice of evidence-based medicine means integrating individual clinical expertise with the best available external clinical evidence from systematic research. By individual clinical expertise we mean the proficiency and judgement that individual clinicians acquire through clinical experience and clinical practice. Increased expertise is reflected in many ways, but especially in more effective and efficient diagnosis and in the more thoughtful identification and compassionate use of individual patients' predicaments, rights, and preferences in making clinical decisions about their care. By best available external clinical evidence we mean clinically relevant research, often from the basic sciences of medicine, but especially from patient centered clinical research into the ... efficacy and safety of therapeutic ... regimens. External clinical evidence both invalidates previously accepted diagnostic tests and treatments and replaces them with new ones that are more powerful, more accurate, more efficacious, and safer.“*

*„Good doctors use both individual clinical expertise and the best available external evidence, and neither alone is enough!“*

Nach Sackett arbeitet ein Arzt also dann „gut“, wenn er nicht nur die beste verfügbare externe Evidenz (d. h. sinngemäß das Wissen Dritter oder anderer), sondern insbesondere auch eigenes Wissen und in der universitären Aus- und Fortbildung sowie die in der klinischen Praxis gesammelte persönliche klinische Erfahrung (d. h. seine interne Evidenz) nutzt, um die gesundheitlichen/medizinischen Probleme seiner Patienten – unter Berücksichtigung deren individueller Erwartungen und Wertvorstellungen – zu behandeln.

Vier Jahre und zahlreiche Publikationen, Vorträge und Diskussionen später präzisierte Sackett noch einmal explizit die – auch heute bisweilen im Zusammenhang mit „evidence-based medicine“ immer noch gerne fehlinterpretierte (um nicht zu sagen negierte) – Stellung des Patienten und definierte damit die drei grundlegenden Fundamente der „evidence-based medicine“ (Sackett DL, Strauss SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-Based Medicine: How to practice and teach EBM. New York, Edinburgh, London, Madrid, Melbourne, San Francisco, Tokyo: Churchill Livingstone, 2000).

*„Evidence-based clinical decision making involves integrating three primary sources of information: the best available external clinical evidence gathered from systematic clinical research, individual clinical expertise (consisting of practitioner proficiency and judgement, as acquired through clinical experience and clinical practice), and individual patient values and expectations.“*

Evidenzbasierte Entscheidungsfindung beschreibt also den gewissenhaften, ausdrücklichen und vernünftigen Gebrauch der gegenwärtig besten verfügbaren externen, wissenschaftlichen Evidenz für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung individueller Patienten. Grundlage ist die gleichberechtigte/-wertige Integration von interner und externer Evidenz, d. h. individueller klinischer Expertise und bestverfügbarer medizinisch-wissenschaftlicher Daten aus systematischer Forschung.

Damit negiert „evidence-based medicine“ weder die klinisch-praktischen Fähigkeiten des behandelnden Arztes, noch fordert sie die Aufgabe der individuellen Arzt-Patient-Beziehung. Ziel ist auch nicht die Beschneidung therapeutischer Freiheiten oder der Ersatz individueller ärztlicher Entscheidungen durch eine Art Kochbuchmedizin. Evidenzbasierende Entscheidungsfindungsprozesse in der Medizin beschreiben vielmehr eine Verfahrenstechnik, die – im Verbund mit lebenslangem persönlichem Lernen – helfen soll, Patienten unter Berücksich-

tigung ihrer individuellen Besonderheiten (auch hinsichtlich ihrer Wünsche, Werte und Erwartungen) bestmöglich und versiert (interne Evidenz!) nach dem gegenwärtig besten Wissensstand (externe Evidenz!) zu versorgen.

### **Missbräuchliche Nutzung**

Eine beliebte – nicht nur in Deutschland, hier aber besonders extensiv und gründlich betriebene – missbräuchliche Nutzung der „evidence-based medicine“ und ihrer Instrumente (wie z. B. Metaanalysen oder Leitlinien) zielt auf deren Verwendung als wissenschaftliche Begründung für gesundheitsökonomisch notwendig werdende Kostensenkungsmaßnahmen im Sinne einer Rationalisierung medizinischer Maßnahmen (z. B. zur Eindämmung steigender Arzneimittelausgaben etc.), um politisch eigentlich längst überfällige, jedoch praktisch der breiten Bevölkerung (d. h. dem Wähler) nur schwer vermittelbare Rationierungsmaßnahmen zu vermeiden. Auch hierzu bezieht Sackett frühzeitig und eindeutig – wenngleich aus Sicht der heute er-/gelebten Praxis vergeblich – Stellung (Sackett DL, Rosenberg WMC, Muir JAM Gray, Haynes RB, Richardson WS. Evidence-based medicine: what it is and what it isn't. BMJ 1996;312:71–72).

*„Some fear that evidence-based medicine will be hijacked by purchasers and managers to cut the costs of health care. This would not only be a misuse of evidence-based medicine but suggests a fundamental misunderstanding of its financial consequences. Doctors practicing evidence-based medicine will identify and apply the most efficacious interventions to maximize the quality and quantity of life for individual patients; this may raise rather than lower the cost of their care.“*

Natürlich ist es das Gebot der Stunde, angesichts zunehmend schwindender finanzieller Ressourcen im Gesundheitssystem nur effektive therapeutische Maßnahmen einzusetzen und sich von weniger oder gar nicht wirksamen Verfahrensweisen zu trennen. Der Garant für eine umfassende Implementierung aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse in der alltäglichen Praxis – und damit Hauptargument evidenzbasierender Entscheidungsfindungsprozesse – ist jedoch das immerwährende Hinterfragen der gewählten therapeutischen Ansätze (d. h. der internen Evidenz) durch die verfügbare externe Evidenz und die Formulierung einer rational stets nachvollziehbaren Grundlage für das jeweils gewählte therapeutische Konzept (auch wenn dieses aus bestimmten Gründen eben nicht den Empfehlungen wissenschaftlich konsentierter Leitlinien entspricht).

Bei der Analyse von Arzneimittelregressen und Gesprächen vor Arzneimittelkommissionen fallen diesbezüglich immer wieder zwei Probleme auf, die den jeweils

zur Rechtfertigung aufgeforderten Kollegen Probleme bereiten

- a) die extern nicht nachvollziehbare Rationalität (Sinnhaftigkeit) der im jeweiligen Einzelfall getroffenen (und typischerweise aktuellen Empfehlungen und/oder Leitlinien widersprechenden bzw. nicht dem durchschnittlichen Verordnungsverhalten der jeweiligen Vergleichsgruppe entsprechenden) Entscheidung für eine bestimmte Therapieform und
- b) die – zum Teil auch für (a) verantwortliche – unzureichende Dokumentation des Einzelfalles und der ihn betreffenden Umstände.

Leitlinien – wie z. B. die aktuell diskutierte S3-Leitlinie LONTS – definieren als Spitzenprodukte externer Evidenz zusammen mit dem gelebten Mittelmaß (d. h. dem Verordnungsdurchschnitt) einen virtuellen Behandlungsrahmen, vor dem die in der Versorgungspraxis getroffenen individuellen Entscheidungen durch Ausschüsse analysiert und im Bedarfsfall vom Verordner auch gerechtfertigt werden müssen. Dass dabei die Abweichung vom gelebten Verordnungsdurchschnitt als justiziables Argument bei guter Vorbereitung und entsprechend nachvollziehbarer Argumentation nur in den seltensten Fällen wirklich für eine faktische Regressumsetzung verantwortlich zeichnet, beruhigt und ist auch Laien relativ einfach verständlich zu machen: denn das, was alle machen, entspricht zwar der gelebten Normalität, belegt jedoch noch lange nicht die Richtigkeit dieser Maßnahme.

Problematischer ist da schon das systematische Abweichen von aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisnormen – die gegenwärtig in Form von Leitlinien Tsunami-artig den Versorgungsalltag überfluten. Obwohl damit – entsprechend der vorgenannten Intentionen der „evidence-based medicine“ – eigentlich nur der Zugang der versorgenden Ärzte zur externen Evidenz (d. h. der Umgang mit einem der drei evidenzbasierenden Entscheidungsfaktoren) erleichtert werden soll, belegt die erlebte Realität, dass diese Leitlinien im Praxisalltag zu justiziablen, die beiden ursprünglich gleichberechtigten Faktoren der internen Evidenz und der Patientenpräferenz dominierenden Richtlinien permutieren, deren vollumfängliche Umsetzung den zu realisierenden Therapiestandard definiert.

### **Balancierte Gewichtung interner und externer Evidenz**

Diese im praktischen Alltag (z. B. im Umgang von Arzneimittelkommissionen mit den Verordnungsdaten von praktisch tätigen Ärzten) nicht immer gegebene balancierte Gewichtung von interner und externer Evidenz

sowie die sich daraus (z. B. vor Arzneimittelausschüssen) ergebenden Konflikte sind Ausdruck des in dieser Form durch „evidence-based medicine“ weder intendierten noch unterstützten Missbrauchs eines eigentlich sinnvollen Integrationskonzeptes. Ohne entsprechende klinische Expertise und die Adaptation wissenschaftlicher Empfehlungen an die individuelle Situation Betroffener pervertiert die externe Evidenz zu einem auf Dauer wenig hilfreichen Hilfsmittel für die medizinische Versorgung (Sackett DL, Rosenberg WMC, Muir JAM Gray, Haynes RB, Richardson WS. Evidence-based medicine: what it is and what it isn't. BMJ 1996;312:71–72).

*„Without clinical expertise, practice risks becoming tyrannized by evidence, for even excellent external evidence may be inapplicable to or inappropriate for an individual patient. Without current best evidence, practice risks becoming rapidly out of date, to the detriment of patients.“*

*„Evidence-based medicine is not ‚cookbook‘ medicine. Because it requires a bottom up approach that integrates the best external evidence with individual clinical expertise and patients' choice, it cannot result in slavish, cookbook approaches to individual patient care.“*

*„External clinical evidence can inform, but can never replace, individual clinical expertise, and it is this expertise that decides whether the external evidence applies to the individual patient at all and, if so, how it should be integrated into a clinical decision. Similarly, any external guideline must be integrated with individual clinical expertise in deciding whether and how it matches the patient's clinical state, predicament, and preferences, and thus whether it should be applied. Clinicians who fear top down cookbooks will find the advocates of evidence-based medicine joining them at the barricades.“*

Analog zu den vorgenannten Überlegungen darf der Umstand, dass derartige Entwicklungen aufgrund knapper werdender finanzieller Ressourcen zunehmend um sich greifen und somit zur Normalität werden, nicht damit verwechselt werden, dass diese Entwicklung auch wirklich richtig ist. Andererseits müssen vor diesem Hintergrund auch Leitlinien zunehmend kritisch(er) betrachtet werden, weil die Erfahrungen zeigen, dass die durch sie gesetzten/definierten Handlungsempfehlungen unmittelbare Auswirkungen auf die Versorgungsrealität haben können/werden. Aus diesem Grund soll im Folgenden zunächst der Umgang mit Leitlinien und die Implementierung der in ihnen formulierten Handlungsempfehlungen ganz allgemein und nachfolgend anhand der S3-Leitlinie LONTS und verschiedenen Patientenbildern beispielhaft konkretisiert vorgestellt werden.

# Sieben Schritte zur Implementierung der „evidence-based medicine“ im klinischen Alltag

Im praktischen Alltag definieren in aller Regel die in Tabelle 1 aufgeführten Aspekte den Weg vom individuellen Befund hin zur individuellen Therapie. Zunächst (1. Schritt) wird auf der Grundlage der Befunde des Patienten das klinische Problem (z. B. eine Behandlungsindikation) formuliert. Für diese wird dann – entsprechend eigener Erfahrungen (also der internen Evidenz) – ein erstes Behandlungskonzept formuliert (2. Schritt), welches anschließend (z. B. durch Beratung mit Kollegen, Literatur- oder Leitlinienrecherche etc.) mit der verfügbaren externen Evidenz abgeglichen wird (3. Schritt). Nachfolgend sollten interne und externe Evidenz kritisch geprüft (4. Schritt) und unter Einbeziehung der Werte und Präferenzen des Betroffenen (5. Schritt) zu einem Behandlungskonzept integriert werden (6. Schritt), dessen Effektivität dann letztlich nach einer gewissen Zeit gemeinschaftlich (d. h. aus Sicht von Patient und Arzt) überprüft und ggf. adaptiert wird (7. Schritt).

## Transparenz der Entscheidungsfindung

Unbewusst vollziehen wahrscheinlich die meisten Ärzte diese Schritte in mehr oder weniger ähnlicher Weise im Rahmen ihrer praktischen Alltagsarbeit. Der entscheidende Unterschied dieser implizit etablierten Tagesroutine zur explizit als solches formulierten evidenzbasierten Entscheidungsfindung ist die Transparenz und die Nachvollziehbarkeit der Entscheidungsfindung bzw. der ihr vorausgehenden Prozesse.

Während die Offenlegung und Nachvollziehbarkeit der Schritte 1–3 in aller Regel kaum Probleme bereitet,

beginnt die im Praxisalltag kritische Phase mit Schritt 4, der kritischen Bewertung (sog. „critical appraisal“) – nicht nur der eigenen internen, sondern insbesondere auch der „erworbenen“ externen Evidenz! Dabei gilt es drei Ebenen der potenziell nützlichen externen Evidenz zu prüfen (unabhängig davon welche Quellen diesen Informationen zugrunde liegen, d. h. unabhängig davon ob es der Rat eines befreundeten Kollegen, das Ergebnis einer randomisierten kontrollierten Studie, die Aussage einer komplexen Metaanalyse mehrerer unabhängig voneinander durchgeführter Studien oder gar die Empfehlung einer S3-Leitlinie ist).

Ebene 1: Validität

Ebene 2: Klinische Relevanz

Ebene 3: Umsetzbarkeit/Anwendbarkeit

Die Prüfung der Validität umschreibt formal die Klärung der Frage, ob bestimmte Schlussfolgerungen bzw. Empfehlungen überhaupt zulässig und auf die jeweils zugrunde liegende aktuelle Situation anwendbar sind (ist die Empfehlung objektiv, d. h. vom Standpunkt des Ratgebenden unabhängig und neutral; ist sie reliabel, d. h. zuverlässig, reproduzierbar und frei von zufälligen Ereignissen; führt sie zu signifikanten, d. h. erheblichen, wesentlichen Ergebnissen etc.).

Bei Studien bezieht sich die Validitätsprüfung nicht nur auf die Durchführung, sondern auch auf die Auswertung der Ergebnisse und zielt auf die Darstellung eines möglichst realistischen Bildes des zu erwartenden „wahren“ Behandlungseffektes.

Erscheinen die Empfehlungen des Kollegen oder der Metaanalyse vali-

de, gilt es zu klären, ob die beschriebenen Effekte auch klinisch relevant (bedeutend, wichtig, entscheidend) und nicht „nur“ im statistischen Sinne signifikant sind. Dabei ist zu beachten, dass es bzgl. der hierfür notwendigen Grenzziehung keine allgemeinverbindlichen Regeln gibt. Ab wann ein Effekt klinisch relevant ist oder nicht, ist Ermessenssache und wird nicht selten durch den klinischen Kontext und den gesunden Menschenverstand entschieden. Dabei ist zusätzlich zu berücksichtigen, dass gerade in der Therapie chronischer Schmerzpatienten und den hierbei zu berücksichtigenden autonomen Arzt-Patienten-Beziehungen partizipative Entscheidungsfindungsprozesse zunehmend an Bedeutung gewinnen, d. h. die Definition der klinischen Relevanz noch stärker von den individuellen Präferenzen, Werten und Erwartungen Betroffener abhängt als z. B. bei Fragen nach den Behandlungszielen akut Erkrankter.

## Individualisierte Therapieentscheidungen

Darüber hinaus ist kritisch zu klären, ob die Empfehlungen auch wirklich auf den aktuellen Einzelfall anzuwenden sind. Unter Umständen zeigt sich, dass der konkrete Einzelfall so gar nicht von den in den klinischen Studien analysierten Patientenkollektiven beschrieben wird oder aber das individuelle Patientenprofil – z. B. hinsichtlich Alter, Geschlecht, Schweregrad der Erkrankung, Komorbidität, Vor- und Begleittherapien etc. – gar nicht mit dem Fall verglichen werden kann, auf den sich der Rat eines Kollegen bezieht.

Dabei gilt es grundsätzlich zu beachten, dass die Frage, ob eine bestimmte Therapieempfehlung auf einen konkreten Einzelfall übertragbar ist und ggf. auch weiterreichende Konsequenzen (z. B. im Sinne einer generellen Änderung einer therapeutischen Vorgehensweise) zur Folge hat, auch bei systematischen Übersichtsarbeiten, Metaanalysen und Leitlinien kritisch und vorurteilsfrei zu prüfen ist.

**Zusammenführen externer und interner Evidenz**

Wurden die Schritte 1–4 vollzogen und die individuellen Präferenzen des Patienten erhoben, gilt es zu klären, ob und wenn ja in welcher Form die externe Evidenz in die interne integriert werden soll (Schritt 6 von 7). Für diesen Vorgang ist letztlich jeder Arzt selbst verantwortlich. Eine allgemeingültige Vorgehensweise ab wann, wie und in welchem Umfang die bereits existierende interne Evidenz durch die nun neu hinzukommende externe Evidenz „ersetzt“ werden soll, gibt es nicht.

Grundsätzlich sind diesbezüglich die folgenden drei Szenarien denkbar:

- a) Die externe Evidenz wird als valide, bedeutsam und anwendbar bewertet, unterscheidet sich jedoch nicht wesentlich von der bereits etablierten internen Evidenz (welche damit im Wesentlichen bestätigt wird).
- b) Die externe Evidenz wird als valide, bedeutsam und anwendbar bewertet, unterscheidet sich jedoch wesentlich von der bereits etablierten internen Evidenz. In diesem Fall sind zwei alternative Lösungswege möglich.
  - 1. Entweder überzeugt die externe Evidenz und führt somit zu einer Änderung der bisherigen Handlungsweise (mit der Konsequenz,

Tabelle 1		
1. Schritt	Formulierung des klinischen Problems	Vierteilige Fragestellung: a) Was ist das Problem des Patienten? b) Welches Ziel soll durch die Behandlung erreicht werden? c) Welche Interventionen kommen grundsätzlich infrage? d) Welche Alternativen kommen infrage?
2. Schritt	Entwicklung eines Behandlungskonzeptes auf der Grundlage eigener Erfahrungen	Lösung des klinischen Problems mit dem eigenen Wissen aus: a) dem Studium bzw. ärztlichen Fort-/Weiterbildungsmaßnahmen b) der klinischen Praxis bzw. eigener Erfahrungen c) Informationen aus der jeweiligen Arzt-Patienten-Beziehung
3. Schritt	Suchen externer Evidenz	a) bei Personen b) in Lehrbüchern c) Fachzeitschriften d) Datenbanken e) Leitlinien
4. Schritt	Kritische Bewertung der gefundenen bzw. erhaltenen externen Evidenz	„Critical appraisal“; ist die externe Evidenz: a) valide? b) klinisch relevant? c) auf den bzw. im jeweiligen Einzelfall anwendbar?
5. Schritt	Spezifizierung der Werte und Vorstellungen des Patienten	Partizipative Entscheidungsfindung
6. Schritt	Integration aller Komponenten zu einem Behandlungskonzept	Die interne Evidenz wird durch die externe Evidenz a) bestätigt b) geändert c) nicht beeinflusst
7. Schritt	Bewertung des erzielten Ergebnisses	Aus Sicht a) des Patienten b) des Arztes c) der Solidargemeinschaft

Tab.1 Sequenz der für eine Implementierung der externen Evidenz notwendigen Schritte in der täglichen Praxis.

dass sich damit auch der Stand der bisher gültigen internen Evidenz ändert).

2. Oder aber es bleiben zu viele Aspekte der externen Evidenz unklar oder ungeklärt, so dass im konkreten Fall die interne Evidenz überwiegt (und quasi gegen die externe Evidenz durchgesetzt wird).

- c) Die externe Evidenz wird als wenig valide, wenig bedeutsam und/oder wenig anwendbar bewertet,

so dass – unabhängig davon wie stark sie von der individuellen Erfahrung des Arztes abweicht – letztlich die etablierte interne Evidenz beibehalten wird.

**Kritisches Abwägen**

Abschließend fordert „evidence-based medicine“ auch dazu auf, nicht nur die interne Evidenz (d. h. die eigenen Erfahrungen) und die Empfehlungen Dritter, sondern auch sich selbst infrage zu stellen und kritisch dahingehend zu befragen, ob und in-

wieweit durch eine entweder auf der externen Evidenz beruhende Änderung oder aber durch ein auf der Beibehaltung der etablierten internen Evidenz bestimmtes therapeutisches Vorgehen ein definierter Nutzen erzielt wurde – oder auch nicht.

Folglich sollte in einem abschließenden Schritt (Schritt 7) das letztlich erzielte Ergebnis aus den nachfolgend genannten drei Perspektiven heraus analysiert und kritisch bewertet werden.

- a) **Aus der Sicht des Patienten** (hat z. B. das erzielte Ergebnis den persönlichen Präferenzen und Wertevorstellungen des Betroffenen entsprochen? etc.)
- b) **Aus der Sicht des Arztes** (in der Regel also aus der eigenen Sicht) (wäre es z. B. dem Patienten besser ergangen, wenn wir uns anders entschieden, d. h. z. B. eine andere Therapiemaßnahme gewählt hätten? etc.)
- c) **Aus der Sicht der Solidargemeinschaft** (in der Regel also aus der gesundheitsökonomischen Sicht) (welcher Nutzen hätte z. B. erzielt werden können, wenn wir uns anders entschieden hätten und die eingesetzten Mittel anderweitig genutzt worden wären? etc.)

Gerade letzterem Aspekt kommt in den gegenwärtig propagierten „Leitlinien-basierten medizinischen Entscheidungsfindungsprozessen“ eine besondere Bedeutung zu, weil sich z. B. im Spannungsfeld der drei EBM-Fundamente, d. h. zwischen der Festlegung bestimmter Behandlungskorridore durch die externe Evidenz (Fundament A), den erfahrungsmethodisch definierten/tradierten Behandlungsstandards der internen Evidenz (Fundament B) und den individuellen Bedürfnissen, Werten und Erwartungen Betroffener (Fun-

dament C) Konzepte entwickelt und geprüft werden können, die dann aufgrund ihrer Summeneffekte eine entsprechend hohe ökonomische Bedeutung erhalten.

Was „evidence-based medicine“ letztlich gesundheitsökonomisch und volkswirtschaftlich an Gewinn bringt und welchen Preis der Einzelne (d. h. nicht nur der individuell betroffene Patient, sondern auch der bislang primär erfahrungsorientiert arbeitende Arzt) hierfür zu bezahlen hat, kann derzeit nicht beantwortet werden.

Fakt ist, dass die „evidence-based medicine“ durch die gleichberechtigte Wichtung der individuellen klinischen Erfahrung, der Werte und Wünsche des Patienten und des aktuellen Standes der klinischen Forschung nicht nur integrative Perspektiven für eine rationale und transparent nachvollziehbare Form der klinisch praktischen Medizin auf höchstem Niveau bietet, sondern auch solche für eine rationale Ökonomisierung.

Fakt ist aber auch, dass „evidence-based medicine“ weder totalitär zu befolgende Behandlungskonzepte definiert noch Ärzte dazu zwingt, allein auf externer Evidenz beruhende Entscheidungen zu treffen und zu leben.

Dass sich gerade letztgenannter Aspekt vor dem Hintergrund der immer knapper werdenden finanziellen Ressourcen im Gesundheitswesen der westlichen Industrienationen zum wissenschaftlich begründeten Primat der Kostenträger entwickelt hat, mag rational verständlich sein, richtig ist es dennoch trotzdem nicht. Primäres Ziel der „evidence-based medicine“ ist es nicht, Kosten (z. B. der Arzneimittelverordnungen) zu senken, sondern die Patientenversorgung nachhaltig zu verbessern.

Die für eine dahingehende Fehlinterpretation Verantwortlichen mögen sich diesbezüglich noch einmal die nachfolgende Stellungnahme

von David Sackett et al. in Erinnerung rufen (Sackett DL, Rosenberg WMC, Muir JAM Gray, Haynes RB, Richardson WS. Evidence-based medicine: what it is and what it isn't. BMJ 1996;312:71–72) und reflektieren, dass gesundheitsökonomisch sinnvolles und damit volkswirtschaftlich rationales Handeln mitunter auch erfordert, dass auch innerhalb der Kostenträger und der für sie agierenden Strukturen begonnen werden sollte, über den sektoral definierten Tellerrand einzelner Kostenstellen-/faktoren hinauszublicken und ganzheitliche Kosten-Nutzen-Analysen in den Vordergrund ihrer Überlegungen zu stellen.

*„Doctors practicing evidence-based medicine will identify and apply the most efficacious interventions to maximize the quality and quantity of life for individual patients; this may raise rather than lower the cost of their care.“*

### Zusammenfassung

„Evidence-based medicine“ ist der gewissenhafte, ausdrückliche und vernünftige Gebrauch der gegenwärtig besten wissenschaftlichen Evidenz für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung individueller Patienten. In der Praxis bedeutet „evidence-based medicine“ die Integration von individuellem Wissen und entsprechender klinischer Erfahrungen mit der bestverfügbaren externen Evidenz aus systematischer Forschung und den Werten und Erwartungen der Betroffenen.

Meilensteine der externen Evidenz sind die sog. S3-Leitlinien, die auf der Grundlage umfassender Recherchen und Analysen praktischer tätiger Ärzte einen aktuellen Überblick über den gegenwärtigen Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Forschung auf verschiedenen Gebieten geben und damit in gewisser Weise auch Standards in der medizinischen Versorgung setzen können.

# Kommentar zur S3-Leitlinie zur Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen (LONTS) in der täglichen Praxis

## Hintergrund und Ausgangssituation

Während die schmerztherapeutische Versorgung von Tumor- und Palliativpatienten mit Opioiden auf der Grundlage eines weitestgehend fachlich wie auch gesellschaftlich akzeptierten Konsens erfolgt und Opioide auch bei akuten (z. B. traumatisch oder operativ bedingten) Schmerzen einen festen Stellenwert im Behandlungsregime haben, wird ihr Einsatz bei Patienten mit chronischen nicht tumorbedingten Schmerzen kontrovers diskutiert.

Daran hat auch die im Herbst 2009 nach mehrjährigen Recherchen vorgelegte S3-Leitlinie LONTS zur Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen (LONTS Leitlinie Version 01. Juni 2009: <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/041-003m.htm> [Download-Datum: 01. August 2010]) nichts geändert, da ihr – ganz im Gegensatz zu ihrem Vollumfänglichkeit verheißenden Titel – aufgrund der insgesamt schlechten/unzureichenden Datenlage gerade für die Langzeittherapie (d. h. die Anwendung über den dritten Behandlungsmonat hinaus) die für die praktische schmerztherapeutische Versorgung notwendige Aussagekraft fehlt.

Von den Autoren wird die Leitlinie in einer begleitenden Publikation als „systematisch entwickelte Entscheidungshilfe(n) über die angemessene ärztliche Vorgehensweise“ beschrieben, die „Empfehlungen für die fallbezogene Aufnahme und kontrollierte Durchführung einer Opioidanwendung innerhalb eines weitge-

hend erfahrungswissenschaftlich begrenzten Handlungskorridors“ bereitstellen soll (Reinecke H, Sorgatz H. S3-Leitlinie LONTS – Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen. Schmerz 2009;23:440–447). Auch in der Leitlinie selbst wird diesem Ziel Tribut gezollt und dem Wunsch Ausdruck gegeben, dass diese Leitlinie dazu beitragen soll, „individuelle Patienten auf der Basis der besten zur Verfügung stehenden Daten zu versorgen (ÄZQ 2008)“ (REF 3).

In einem gewissen Kontrast hierzu stehen Fehlbewertungen der Aussagen der S3-Leitlinie LONTS durch Arzneimittelkommissionen, Beschwerdeausschüsse und zahlreiche andere Gremien, die zu zahlreichen Problemen in der schmerztherapeutischen Versorgung chronisch schmerzkranker Menschen führen (siehe hierzu z. B. Schmidt H, Löwenstein O, Hesselbarth S, Klinge V, Michels H. Leserbrief zur S3-Leitlinie LONTS. Schmerz 2010;24(1):71–72).

Zugegeben, die in der S3-Leitlinie LONTS zur Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen präsentierten Daten – insbesondere zur Effektivität der stark wirksamen Opioidanalgetika – sind alles andere als Anlass für freudige Luftsprünge. Die verfügbare Evidenz fällt vielmehr auf den ersten Blick ein eher deprimierendes (um nicht zu sagen vernichtendes) Urteil darüber, wie dünn das Eis ist, auf dessen Grundlage tagtäglich landauf und landab schmerztherapeutische Entscheidungen großer Tragweite getroffen werden. So ist es nicht weiter

verwunderlich, dass als (Gegen-)Reaktion auf diese Leitlinie von verschiedenen Stellen die Praxis der Verordnung stark wirksamer Opioide bei Patienten mit nicht tumorbedingten Schmerzen kritisch hinterfragt wird.

Damit belegt die S3-Leitlinie LONTS die unzureichende Datenlage bzgl. der Wirksamkeit stark wirksamer Opioidanalgetika bei chronischen, nicht tumorbedingten Schmerzen und somit nach Sacket „nur“ eine diesbezüglich schlechte externe Evidenz – mehr nicht! Dort, wo diese Leitlinie benutzt wird, um nachgewiesenermaßen sinnvolle – weil effiziente – multimodale Therapieregime mit einer Langzeitopioidtherapie unkritisch infrage zu stellen, wird dem praktisch schmerztherapeutisch tätigen Arzt und somit auch dem chronisch schmerzkranken Patienten Schaden zugefügt. Zahlreiche Rückmeldungen von Patienten an die Deutsche Schmerzliga sowie praktisch schmerztherapeutisch tätiger Ärztinnen und Ärzte an die Deutsche Gesellschaft für Schmerztherapie zeigen diese erschreckende Entwicklung.

Gespräche mit zahlreichen Betroffenen (d. h. Patienten und Ärzten) geben Anlass zu der Vermutung, dass in den genannten Fällen nicht nur der Fakt der Opioidverordnung an sich kritisch hinterfragt wird, sondern er auch noch vor dem Hintergrund falscher oder unzulässiger Interpretationen/Auslegungen der S3-Leitlinie LONTS erfolgt und bisweilen auch die S3-Leitlinie selbst Auslöser von Missverständnissen ist.

Dies ist Anlass für die Autoren, nicht nur zu einigen – aus ihrer Sicht interpretationsbedürftigen – Aussagen der S3-Leitlinie LONTS Stellung zu nehmen, sondern auch noch einmal der grundsätzlichen Frage nach dem nicht immer rationalen Umgang mit derartigen Leitlinien und der evidenz-basierten Medizin im praktischen Alltag nachzugehen.

### Hilfen zum Umgang mit der S3-Leitlinie LONTS im klinischen Alltag

Entsprechend den vorgenannten allgemeinen Überlegungen zum Umgang mit „evidence-based medicine“ und Leitlinien im praktischen Alltag, werfen auch die S3-Leitlinie LONTS und die in ihr diskutierten Schlüsselfragen zum Einsatz von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen zahlreiche – mitunter auch klinisch bedeutsame – Fragen auf, die Anlass zu Missverständnissen und Fehlinterpretationen sein können.

Die diesbezüglich seitens der LONTS-Verantwortlichen im Internet bereitgestellten Informationen und Erläuterungen zu den aus ihrer Sicht drängendsten Fragen (LONTS FAQs, Stand 23. März 2010. <http://www.lonts.de/html/faqs.html>; aufgerufen am 1. August 2010) sind hilfreich, bedürfen jedoch bzgl. einiger spezifischer Probleme in der alltäglichen Praxis noch wichtiger Ergänzungen. Diese wurden von den Autoren der vorliegenden Kommentierungshilfe im Rahmen von zwei Treffen am 9. und 23. Juni 2010 erarbeitet und das darauf beruhende Manuskript im Rahmen elektronischer Umlaufverfahren am 30.9.2010 konsentiert.

1. Grundsätzlich ist es zu begrüßen, dass die – insbesondere durch doppelblind randomisierte und kontrollierte Studien (RCT) – wissenschaftlich belegten Aussagen nach jahrelanger Arbeit zu evi-

denzbasiert begründbaren Therapieempfehlungen geführt haben. Den verantwortlichen Autoren ist hierfür zu danken.

2. Die Qualität der Datenauswertung der S3-Leitlinie LONTS einschließlich der Analyse der ihr zugrunde liegenden wissenschaftlichen Studien folgte formal den Grundsätzen der Erstellung sog. S3-Leitlinien, erhebt jedoch – allein aufgrund ihrer methodischen Rahmenbedingungen und der strengen RCT-Fokussierung – naturgemäß keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Unabhängig davon muss sie sich – wie alle entsprechend konzipierten Metaanalysen und Leitlinien auch – einer wissenschaftlichen Kontroverse bzgl. systemimmanenter Probleme derartiger Verfahren (z. B. Apfel-Birnen-[Uniformitäts]-Problem, „Garbage-in-Garbage-out“-Problem, Selektions-[file drawer]-Problem, Problem abhängiger Daten, Problem nicht signifikanter Studiendaten, Problem der fehlenden Objektivität, Problem unzureichend deklarierter Interessenkonflikte etc.) stellen (siehe hierzu auch: Überall MA. Metaanalysen klinischer Studien – Stein der Weisen oder des Anstoßes? Schmerztherapie 2010; 26(2):14–17).

3. Die S3-Leitlinie LONTS zur Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen kann – im Gegensatz zu ihrem Titel – nur Aussagen über die tatsächlich evaluierten Wirkstoffe (d. h. bzgl. der WHO-Stufe III für Morphin, Oxycodon und Fentanyl sowie bzgl. der WHO-Stufe II für Tramadol und Codein) treffen. Bzgl. des gerade in Deutschland weitverbreiteten WHO-Stufe II Opioids Tilidin (± Naloxon) sowie der ebenfalls im deutschspra-

chigen Großraum häufig verordneten WHO-III-Opioiden Hydro-morphon, Buprenorphin und des Kombinationspräparates Oxycodon/Naloxon wurden keine Studien evaluiert und können demzufolge auch keine Aussagen getroffen werden.

4. Die S3-Leitlinie LONTS zur Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen kann – im Gegensatz zu ihrem Titel – nur Aussagen zu folgenden tatsächlich im Rahmen von RCTs evaluierten Krankheitsbildern und deren Ansprechen auf eine Therapie mit Opioiden der Stufen WHO-II und/oder -III machen:

- a) Osteoarthritis
- b) Postherpetische Neuralgie
- c) Diabetische Polyneuropathie
- d) Kreuzschmerzen
- e) Fibromyalgie.

Dabei ist zu berücksichtigen, dass a) nur die Aussagen bzgl. Osteoarthritis und Neuropathien durch Studien mit einer ausreichenden Zahl an Patienten belegt werden können,

b) in diesen Studien das durchschnittliche Alter der aufgenommenen Patienten zwischen 60 und 65 Jahren lag und

c) die dort evaluierten Opioiddosierungen im mittleren bis unteren Bereich (Oxycodon 40 bis 60 mg/Tag, Morphin bis zu 120 mg/Tag) lagen,

weshalb sich streng genommen die Aussagen der S3-Leitlinie LONTS eigentlich nur auf

- a) die Anwendung niedriger bis mittlerer Dosierungen von Morphin und Oxycodon
- b) bei älteren Patienten
- c) mit neuropathischen Schmerzen oder Osteoarthritis beziehen!

5. In der S3-Leitlinie LONTS können nur Aussagen zu den Parametern

getroffen werden, die in den zugrunde liegenden kontrollierten Studien auch de facto evaluiert wurden, was im Umkehrschluss jedoch nicht zwangsläufig bedeutet, dass das, was in diesen Studien nicht bewiesen wurde oder (z. B. aufgrund fehlender Untersuchungen/Fragestellungen) nicht bewiesen werden konnte, auch nicht existiert – absence of evidence is not evidence of absence.

6. Die in der S3-Leitlinie LONTS hinsichtlich der de facto bestehenden Studienlage formulierten Aussagen belegen, dass
  - a) die vorgenannten Opioidanalgetika auch bei Patienten mit chronischen nicht tumorbedingten Schmerzen für den evaluierten bzw. evaluierbaren Anwendungszeitraum – d. h. zwischen drei Wochen und bis zu drei Monaten – zu einer signifikanten und klinisch relevanten Schmerzlinderung führen und damit die Effektivität von Opioiden in diesen Indikationen grundsätzlich nachgewiesen ist.
  - b) der Einsatz von Opioiden bei chronischen nicht tumorbedingten Schmerzen (zusätzlich zur schmerzlindernden Wirkung) auch noch mit einer Verbesserung von Schlaf und schmerzbedingten körperlichen Beeinträchtigungen/Funktionen einhergeht, sich in den vorliegenden Studien jedoch keine messbaren Verbesserungen der Lebensqualität nachweisen ließen.
  - c) Opioidanalgetika (wie Nicht-opioidanalgetika auch) nicht bei allen Formen chronischer nicht tumorbedingter Schmerzen gleichermaßen wirken – ihr Einsatz also diagnosespezifisch (u. U. auch in Kombination mit geeigneten Nichtopioiden) erfolgen muss.
  - d) Aussagen zu differenzialthera-

peutisch nutzbaren Wirksamkeitsunterschieden zwischen den evaluierten Opioiden und in ähnlicher Weise evaluierten Nichtopioiden (aufgrund des Fehlens direkt vergleichender Studien) nicht möglich und indirekte Vergleiche (u. a. aufgrund methodischer Unterschiede der derzeit verfügbaren Untersuchungen bzgl. Ein- und Ausschlusskriterien sowie Studiendesign) nicht statthaft sind.

e) die Wahl des letztlich zum Einsatz kommenden Wirkstoffes ebenso wie die Frage nach dem Einsatz von Opioiden der WHO Stufen II oder III unter Berücksichtigung der individuellen Gegebenheiten des jeweiligen Patienten, der zugrunde liegenden Diagnose, der zu erwartenden Vor- und Nachteile möglicher Behandlungsalternativen (d. h. im Kontext der zu erwartenden erwünschten und unerwünschten Arzneimittelwirkungen) und unter Berücksichtigung der individuellen Erfahrungen des behandelnden Arztes erfolgen soll – der Aspekt der rationalen Differenzialtherapie also im Vordergrund steht.

f) der Einsatz von Opioiden bei chronischen nicht tumorbedingten Schmerzen im Rahmen multimodaler Behandlungskonzepte erfolgen sollte und nicht in Form monomodaler Wirkstoffverordnungen.

g) der Umfang verwertbarer Studien und damit auch die entsprechenden Aussagen zur Langzeitwirksamkeit von Opioiden bei chronischen nicht tumorbedingten Schmerzen beschränkt ist und gegenwärtig aufgrund methodischer Zielsetzungen und behördlicher Vorgaben (z. B. Forderungen der Zulassungsbehörden in der EU und den USA nach einer mindestens dreimonatigen Be-

handlungsdauer für zulassungsrelevante Studien mit Opioiden bei nicht tumorbedingten chronischen Schmerzen) kaum RCT-basierende Informationen zur Effizienz von Therapien über einen Behandlungszeitraum von mehr als drei Monaten vorliegen – was nicht zwangsläufig bedeutet, dass bis dahin effektive Therapien mit Opioiden nach dem dritten Behandlungsmonat auf einmal nicht mehr wirken.

### Interpretationsspielräume und Fehldeutungen

Darüber hinaus eröffnet die S3-Leitlinie LONTS jedoch auch erhebliche Interpretationsspielräume sowie zahlreiche Möglichkeiten für mehr oder weniger gezielte Fehldeutungen, welche derzeit zunehmend um sich greifen und die eigentliche Zielsetzung der S3-Leitlinie LONTS – die Verbesserung der medizinischen Versorgung chronisch kranker Menschen mit nicht tumorbedingten Schmerzen – konterkarieren.

Eckpunkte derartiger – bevorzugt von Prüfungsausschüssen im Rahmen der Prüfung wirtschaftlicher Ordnungsweisen – genutzten Argumentationsketten sind das Fehlen einer ausreichend großen Zahl kontrollierter Studien zum Nachweis

- a) der generellen Wirksamkeit von Opioidanalgetika,
- b) der besseren/stärkeren Wirksamkeit von Opioiden im Vergleich zu Nichtopioiden,
- c) einer anhaltenden Wirkung von Opioiden über Behandlungszeiträume von mehr als drei Monaten hinaus etc.

Grundsätzlich stellt sich die Frage, ob in der Behandlung chronischer Schmerzen das Fehlen doppelblind-

randomisierter kontrollierter Studien zu der Aussage führen darf, dass die studententechnisch solchermaßen nicht belegte (was nicht gleichzusetzen ist mit „widerlegte“) Wirkung einer Therapie zwangsläufig ihre Überprüfung bzw. Beendigung auslösen kann. Unter derartigen mehr oder weniger konkreten Fehlinterpretationen durch Prüfungsgremien leiden derzeit bundesweit zahlreiche schmerztherapeutisch tätige Kollegen und deren Patienten.

### Therapieende nach drei Monaten?

Zu beklagen ist, dass sowohl die Autoren als auch der wissenschaftliche Beirat der S3-Leitlinie LONTS – im Gegensatz zu ihrem Anspruch auf wissenschaftliche Neutralität – mit ihren Aussagen zur Wirksamkeit einer Langzeittherapie mit Opioiden bei nicht tumorbedingten chronischen Schmerzen einem – durch die zugrunde liegende Studienlage nicht belegbaren – Interpretationsspielraum Tür und Tor öffneten, der mit teils grotesken Konsequenzen nachhaltig Einfluss auf die gegenwärtige Versorgungsrealität nimmt – z. B. hinsichtlich der Frage, wie mit einer Opioidverordnung jenseits des dritten Behandlungsmonats umgegangen werden soll?

Fakt ist, dass aktuell – auf der Grundlage der S3-Leitlinie LONTS – seitens zahlreicher Prüfungsgremien argumentiert wird, dass spätestens nach dem dritten Behandlungsmonat eine Überprüfung der fortbestehenden Wirksamkeit derartiger Therapien sowie im Zweifels-(Regel-?)fall eine Beendigung erfolgen soll.

Natürlich ließe sich argumentieren, dass die derart agierenden Funktionäre die Leitlinie besser lesen sollten – weil „derartige Aussagen in der Form dort so nie getroffen wurden“. Weder von Kostenträgern und Funktionären noch von praktisch tätigen Ärzten kann jedoch erwartet wer-

den, dass sie über dezidierte interpretative Kenntnisse hinsichtlich der rhetorischen Nuancen einer solchen Leitlinie verfügen, und so sitzen sich nun landauf und landab wissenschaftsfremde Praktiker und praxisferne Theoretiker gegenüber und setzen auf dem Rücken Betroffener medizinischen Sachverstand und wissenschaftliche Integrität aufs Spiel.

### Leitlinien hinterfragen

Ob hierdurch – wie in der Konzeption der AWMF zu ihren Leitlinien postuliert – die medizinische Versorgung Betroffener wirklich verbessert wird, muss ebenso ernsthaft hinterfragt werden wie die Rechtmäßigkeit entsprechend begründeter Regresse – schließlich notiert die AWMF auf ihrer Homepage selbst, dass „die Leitlinien der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften ... systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen“ darstellen, die „für Ärzte rechtlich nicht bindend“ sind und von „daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung“ haben (AWMF Startseite. <http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/ll/>; aufgerufen am 1. August 2010).

Die Autoren dieses Kommentars sind sich darin einig, dass es bei einer Langzeittherapie mit Opioiden wichtig ist, die Patienten sorgfältig auszuwählen, engmaschig zu betreuen und die behandlungsbedingenden Indikationen regelmäßig zu überprüfen. Dass eine Langzeittherapie bei mangelhafter Methodik und fehlenden Langzeitstudien jedoch – wie oben beschrieben – grundsätzlich infrage gestellt wird, erscheint aus ihrer Sicht unhaltbar. Es ist zu befürchten, dass die Glaubwürdigkeit von S3-Leitlinien generell abnimmt, wenn inhaltliche und methodische Mängel bei ihrer Erstellung zu realitätsfernen Empfehlungen jenseits

der aktuellen Versorgungswirklichkeit führen.

Positiv muss abschließend erwähnt werden, dass seit Ende März 2010 die Möglichkeit besteht, Kommentare und Anmerkungen zur S3-Leitlinie LONTS auf einem moderierten Forum zu platzieren (<http://www.dgss.org/forum/forum.php?id=2>). Allerdings scheint – trotz der im Rahmen dieses Artikels ausführlich diskutierten Probleme – das generelle Interesse an einer öffentlichen Diskussion der Problematik im Rahmen dieses Forums gering, da außer der Initialisierungsmeldung zum Start des Forums am 23. März 2010 bislang keine Meldungen ersichtlich sind.

Alternativ könnte natürlich auch die Administration des Forums diesbezüglich eine gewisse Mitverantwortung tragen, weil sie sich „als Forumsverantwortliche“ vorbehält, „alle Beiträge zu kürzen“, wenn diese nicht den ausführlich beschriebenen Vorstellungen und Erwartungen der Forumsbetreiber entsprechen (sog. moderiertes Forum): „Das LONTS-Forum dient nicht dem Austausch von Bewertungen oder der Beantwortung von Fragen zu persönlichen Behandlungsvorstellungen, -ergebnissen oder -wünschen, sondern allein dem Ausräumen von Verständnisproblemen und der Diskussion über Verbesserungsmöglichkeiten der S3-Leitlinie LONTS und damit letztlich auch der Schmerztherapie ... Als Forumsverantwortliche möchten wir Sie daher bitten, die Beiträge möglichst zukunftsorientiert zu formulieren und bestehende Unstimmigkeiten nur so weit zu beschreiben, wie es für das Verständnis von Verbesserungsvorschlägen nötig ist“ (Sorgatz H, Reinecke H, Zum Start des LONTS-Forums am 23. März 2010. <http://www.dgss.org/forum/topic.php?id=2>; aufgerufen am 1. August 2010).

Ob dieses Verhalten einer sachlichen Auseinandersetzung mit den

zahlreichen Fragen und Problemen Betroffener im Umgang mit der S3-Leitlinie LONTS wirklich förderlich ist und dem aktuellen Verständnis eines Internetforums – d. h. eines „virtuellen Platzes zu Austausch und Archivierung von Gedanken, Meinungen und Erfahrungen“ (Auszug aus dem Wikipedia-Beitrag zum Thema Internetforum. <http://de.wikipedia.org/wiki/Internetforum>; aufgerufen am 1. August 2010) – entspricht, muss zumindest kritisch hinterfragt werden.

Allein der Umstand, dass die für die Erstellung der S3-Leitlinie LONTS verantwortlichen Moderatoren sich vorbehalten, in die Diskussion einzugreifen, Beiträge zu löschen, zu editieren sowie ggf. auch Benutzer zu sperren und damit eine wirklich öffentliche Diskussion zu verhindern, zeigt wie hochemotional unverändert das Thema „evidence“, „evidence-based medicine“ und „evidence-based clinical decision making“ in der medizinischen Öffentlichkeit belastet ist.

Würden die für „evidence-based medicine“ Verantwortlichen endlich beginnen, sich der öffentlichen Diskussion vorbehaltlos zu stellen, dann würde „evidence-based medicine“ schon sehr bald nicht mehr von der Versorgerseite aus als ein „von außen übergestülptes und bevormundendes“ Zwangsverfahren verstanden werden, sondern als rationaler Ansatz für eine echte Verbesserung der praktischen Versorgung Betroffener. Was wäre dies für ein Gewinn für unsere Patienten!

### **Darstellbarkeit der Schmerzwahrnehmung in Studien**

Abschließend sei die Frage erlaubt, ob – unabhängig von den bereits genannten methodischen Problemen rein RCT-basierender Leitlinienempfehlungen – das vieldimensionale Spektrum der erkrankungs-, verlaufs- und therapiebedingten Verände-

rungen der körperlichen und seelischen Befindlichkeit – gerade bei Patienten mit chronischen nicht tumorbedingten Schmerzen – überhaupt in doppelblind randomisierten kontrollierten Studien darstellbar ist?

So kommen Crombez et al. in ihrem Review von 116 RCTs zu dem ernüchternden Ergebnis, dass der gesamte Erlebensbereich von Schmerzpatienten bislang in doppelblind randomisierten kontrollierten Studien gar nicht abgebildet wurde. Die Autoren stellen auch zu Recht die Frage, ob er überhaupt abgebildet werden kann (Crombez G, Beirens K, VanDamme S, Ecclestone C, Fontaine J. The unbearable lightness of somatisation: A systematic review of the concept of somatisation in empirical studies of pain. *Pain* 2009; 145:31–35).

Wenn sich jedoch die biopsychosoziale Erlebensrealität von Schmerzpatienten nicht durch RCT-konforme Studien belegen lässt – was Schätzungen der Autoren zufolge bei mehr als 80% der Patienten der Fall ist – dann stellt sich die Frage, ob RCTs überhaupt ein geeignetes Medium sind, um die Realität abzubilden und auf ihren Ergebnissen beruhende Empfehlungen für eine Langzeittherapie oder Daueranwendung von analgetischen Wirkstoffen abzugeben, da die Erlebensrealität chronischer Schmerzen in der Regel die Wirkung der peripheren Läsion in der Schmerzwahrnehmung überwiegt

### **Zusammenfassung**

Opiode gehören zu den schmerztherapeutischen Standardkomponenten in der Behandlung akuter und tumorbedingter Schmerzen. Die S3-Leitlinie LONTS zur Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen belegt nun auch die Wirksamkeit des rationalen Einsatzes von Opioiden bei der Behandlung von Patienten mit chronischen nicht tumorbedingten

Schmerzen – wobei aus formalen Gründen die in der Leitlinie getroffenen Aussagen sowohl auf die evaluierten Wirkstoffe (d. h. Tramadol, Codein, Morphin, Oxycodon und Fentanyl) als auch die zugrunde liegenden Schmerzerkrankungen (d. h. Osteoarthritis, posttherpetische Neuralgie, diabetische Neuropathie, Fibromyalgie und Kreuzschmerzen) sowie einen Behandlungszeitraum von bis zu drei Monaten beschränkt und darüber hinaus auch berücksichtigt werden muss, dass eigentlich nur für Osteoarthesen und neuropathische Schmerzen (im Rahmen einer posttherpetischen Neuralgie bzw. einer diabetischen Polyneuropathie) Studien mit ausreichend großen Fallzahlen evaluiert wurden, die eine Verallgemeinerung der getroffenen Aussagen – wenn überhaupt – erlauben.

Die umfangreiche Leitlinie formuliert einerseits wesentliche und wichtige Aussagen zum Umgang mit Opioiden und fordert u. a. aufgrund der komplexen biopsychosozialen Aspekte chronischer Schmerzerkrankungen deren obligate Einbindung in ein multimodales Therapiekonzept. Dabei sollte die Wahl der letztlich zum Einsatz zu bringenden Wirkstoffe in Abhängigkeit von der Diagnose erfolgen sowie – entsprechend den Empfehlungen der „guten“ evidence-based medicine – in Abhängigkeit von den individuellen Gegebenheiten des Patienten und den eigenen Erfahrungen im Umgang mit Opioiden der WHO-Stufe II oder III.

Darüber hinaus belegt die S3-Leitlinie LONTS ein erstaunliches Defizit hinsichtlich Qualität und Quantität der derzeit verfügbaren Daten aus kontrollierten klinischen Studien, so dass gezielt neue – u. U. auch/gerade firmenunabhängig realisierte – Studien zu fordern sind, um diese Evidenzlücken mit ausreichender Sicherheit zu schließen.

# Kurzübersicht wesentlicher Überlegungen der Autoren zur S3-Leitlinie LONTS

## Frage 1: Was beschreibt LONTS?

Die S3-Leitlinie LONTS fasst die derzeit verfügbaren Daten aus doppelblind randomisierten placebokontrollierten Studien zum Einsatz von Tramadol, Fentanyl, Morphin und Oxycodon über einen Zeitraum von bis zu drei Monaten bei bestimmten Formen chronischer, nicht tumorbedingter Schmerzen (CNTS) zusammen.

## Frage 2: Sind die vorliegenden Daten wirklich aussagekräftig?

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Daten erlaubt LONTS keine wirklich verallgemeinerbaren Aussagen zur Langzeitanwendung von Opioiden. Ursache hierfür sind

- die zu kurze Beobachtungszeit (die randomisierten Studien umfassten nur eine Therapiedauer  $\leq$  drei Monate),
- die nur für die Indikationen Osteoarthritis und neuropathische Schmerzen ausreichenden Fallzahlen,
- der Umstand, dass die in diesen (d.h. den unter b) genannten) Studien evaluierten Patienten im Mittel zwischen 60–65 Jahre alt waren und
- der Umstand, dass die in diesen (d.h. den unter b) genannten) Studien evaluierten Opioiddosierungen niedrig waren.

## Frage 3: Was ist LONTS wirklich?

Unter Berücksichtigung der bereits zu Frage 2 gegebenen Informationen ist die S3-Leitlinie LONTS in erster Linie eine Übersicht über

- die Wirksamkeit einer bis zu dreimonatigen Therapie
- niedriger bis mittlerer Dosen
- der Einzelwirkstoffe Morphin und Oxycodon
- bei vorwiegend älteren Patienten
- mit Osteoarthritis oder neuropathischen Schmerzen im Rahmen einer postherpetischen Neuralgie oder einer schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie.

## Frage 4: Wurden in LONTS alle Opioiden berücksichtigt?

In der DGSS-S3-Leitlinie LONTS wurden nur die Opioiden berücksichtigt, für die Daten aus doppelblind randomisierten und placebokontrollierten Studien bis zum Jahr 2006 vorlagen. Aufgrund dieser Vorgaben beschränken sich die Aussagen von LONTS nur auf das WHO-II-Opioid Tramadol sowie die WHO-III-Opioiden Morphin, Fentanyl und Oxycodon. In LONTS finden sich weder Informationen zu dem WHO-II-Opioid Tilidin (mit/ohne Naloxon) noch zu den WHO-III-Opioiden Buprenorphin, Hydromor-

phon und dem Kombinationspräparat Oxycodon/Naloxon. Die Aussagen zu dem stark wirksamen WHO-III-Opioid Fentanyl sind aufgrund unzureichender Fallzahlen zu relativieren.

## Frage 5: Muss ich aufgrund LONTS jetzt bei allen meinen Patienten, die länger als drei Monate eines der genannten Opioiden erhalten haben, die Therapie beenden?

Nein. Der Umstand, dass bis zum Zeitpunkt der Evaluation der Daten (2006) derzeit auf der Grundlage prospektiv randomisierter und placebokontrollierter Studien keine Daten über die Wirksamkeit von Opioiden über den dritten Behandlungsmonat hinaus vorliegen, impliziert nicht zwangsläufig, dass sie nicht auch länger wirken („absence of evidence is not evidence of absence“). Entscheidend ist, ob

- der Patient nachweislich von der Opioidtherapie profitiert,
- Wirkung und Verträglichkeit der Opioidtherapie in einem vernünftigen Verhältnis zueinander stehen,
- Therapie und Therapieerfolg kontinuierlich evaluiert und hinterfragt werden und ob
- die Opioidtherapie in ein multimodales Gesamtkonzept eingebunden ist.

## Frage 6: In LONTS steht, dass „opioidehaltige Analgetika in der Langzeitanwendung bei Patienten mit CNTS analgetisch nicht wirksamer sind als nicht opioidehaltige Analgetika“ und dass „die Umstellung von nicht opioidehaltigen auf opioidehaltige Analgetika nicht mit der Erwartung einer stärkeren Schmerzlinderung zu begründen ist“. Bedeutet das, dass ich bei einer unzureichenden Wirksamkeit von z. B. Paracetamol oder einem NSAR (wie Ibuprofen oder Diclofenac) gar nicht mehr ein Opioidanalgetikum ausprobieren darf?

Nein. Die in LONTS bezüglich der vergleichbaren analgetischen Wirksamkeit von Nichtopioiden und Opioiden (sowie schwach und stark wirksamen Opioiden) getroffenen Aussagen sind auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus kontrollierten Studien nicht haltbar. Bislang liegen weder aussagekräftige und valide direkte Vergleichsuntersuchungen vor noch lassen sich die in LONTS aufgrund indirekter Studienvergleiche vollzogenen Aussagen halten, da die Ein- und Ausschlusskriterien der hierfür verwendeten Studien derartige Vergleiche verbieten.

**Frage 7: Wenn ich aufgrund der Empfehlungen in LONTS bei meinem Patienten die Opioidtherapie nach drei Monaten absetzen möchte, muss ich das unter stationären Bedingungen vollziehen?**

Nein, nicht unbedingt. Eine gut verträgliche Opioidtherapie sollte in der Regel nicht abrupt, sondern nur langsam ausschleichend beendet werden. Ist der Patient schmerzfrei oder hinsichtlich seiner Beschwerden durch die Opioidtherapie zufriedenstellend behandelt und erscheint eine Beendigung dieser Therapie sinnvoll, so sollte zunächst die Dosis schrittweise reduziert werden.

**Frage 8: Sind die LONTS-Empfehlungen auch bei Tumorpatienten mit einer längeren Lebenserwartung gültig?**

LONTS bezieht sich auf die Datenlage bei Patienten mit chronischen nicht tumorbedingten Schmerzen. Die Leitlinie trifft weder Aussagen für Tumorpatienten noch lassen sich die in ihr formulierten Aussagen auf Tumorpatienten übertragen.

**Frage 9: Hat LONTS auch Auswirkungen auf die intrathekale Opioidtherapie? Müssten nicht auch hier Opioidpausen empfohlen werden?**

LONTS beruht auf den gegenwärtig verfügbaren Daten kontrollierter Studien bzgl. der oralen bzw. transdermalen Anwendung bestimmter Opiode. Die resultierenden Empfehlungen orientieren sich nicht am klinischen Alltag, sondern allein an der Studienlage. Weder bei einer erfolgreichen und gut verträglichen oralen oder transdermalen noch bei einer entsprechenden intrathekalen Therapie mit Opioiden sind Therapiepausen sinnvoll.

**Frage 10: Ist es strafrechtlich relevant, wenn es nach einem Absetzen von Opioiden aufgrund der LONTS-Empfehlung zu Schmerzen kommt?**

Patienten haben ein Recht auf eine dem medizinischen Standard entsprechende Schmerztherapie. Schmerzen ohne Einwilligung hervorzurufen entspricht dem Straftatbestand einer Körperverletzung. Eine möglichst schriftliche Einwilligung in eine Therapie, die Schmerzen verursacht, ist deshalb sinnvoll. Daher empfiehlt es sich, nach einer entsprechenden Aufklärung das Einverständnis des Patienten zu dieser Maßnahme schriftlich einzuholen, wenn die Opioidtherapie bislang wirksam und verträglich sowie in ein multimodales Gesamtkonzept eingebunden war und keine Sicherheitsprobleme aufgetreten sind und der einzige Grund für ihre Beendigung die S3-Leitlinie LONTS ist.

**Frage 11: Was ist eigentlich das grundlegende Ziel einer Behandlung chronischer nicht tumorbedingter Schmerzen?**

Die Wiederherstellung einer individuell definierten Lebensqualität. Allein dieses Ziel zeigt auf, welche Probleme diesbezüglich mit einer rein evidenzbasierten Medizin zwangsläufig einhergehen, denn es gilt gerade bei chronisch (schmerz)kranken Menschen, den Wert einer medizinischen Behandlung für den einzelnen Betroffenen zu beurteilen (sog. value based medicine), da dieser Wert nur im Kontext zum/mit dem betroffenen Individuum (biopsychosoziales Modell) betrachtet und damit letztendlich auch nur so gewichtet werden kann. Evidenzbasierende Therapieempfehlungen und Leitlinien – selbst wenn sie (anders als in LONTS realisiert) auf einer ausreichenden Menge qualitativ hochwertiger Studien beruhen und neutral formuliert wurden – können diesbezüglich bestenfalls ein erster Schritt auf dem Weg zu dieser sog. „human based medicine“ sein.

**Frage 12: Wann sollte man an den Einsatz von Opioiden denken? Muss z.B. eine bestimmte Schmerzstärke oder eine bestimmte Grundkrankheit vorliegen?**

Wenn Schmerzen, gleich ob bei inkurabler Grundkrankheit oder bei kurativ suffizient behandelbaren Patienten, gleich ob entzündliche oder/und nicht entzündliche Ursachen, (weiter) bestehen und die Lebensqualität nachweislich beeinträchtigen oder bedrohen, sollte man an den Einsatz von starken Opioiden denken. Selbstverständlich sollte bezüglich dieser Therapieoption der tatsächliche Gewinn des Patienten bezüglich Schmerzstärke, Angst/Depressivität, Schlafqualität und globaler Lebensqualität gegen mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen gewogen werden. Dies setzt eine diesbezügliche Beobachtung bzw. Begleitung des Patienten im Therapieverlauf voraus. Zu kalkulieren ist, dass die Wirkung von Opioiden durch andere Analgetika/Koanalgetika wie auch nicht medikamentöse Therapien möglicherweise noch verbessert werden kann bzw. umgekehrt auch Opiode die Wirkung dieser Therapiestrategien verbessern und verstärken können.

**Frage 13: Nach welchen Kriterien wird die Opioidtherapie bei Patienten mit chronischen nicht tumorbedingten Schmerzen durchgeführt?**

Der vorrangige Parameter ist die Langzeitverträglichkeit. Daneben sind zahlreiche weitere, individuell zu vereinbarenden Behandlungsziele wie Lebensqualität, das Ausmaß schmerzbedingter Beeinträchtigungen im Alltag, Schlafqualität, Stimmung/Affekt und Mobilität zu berücksichtigen.

**Frage 14: Welche Stellung hat diesbezüglich die Pharmakotherapie in einem multimodalen Konzept zur Langzeitbehandlung nicht tumorbedingter Schmerzen?**

Auch nach LONTS ist diese Stellung nicht eindeutig. Entsprechend den bereits geltenden Empfehlungen sollte jegliche Langzeittherapie mit Analgetika (unabhängig davon ob es sich um Opioide oder Nichtopioide handelt) und schmerztherapeutisch relevanten Koanalgetika im Rahmen eines multimodalen Gesamtkonzeptes (d. h. unter Berücksichtigung geeigneter physio-, psycho- und ggf. auch ergo- und sozialtherapeutischer Verfahren etc.) erfolgen. Monotherapeutische Ansätze sind diesbezüglich obsolet.

**Frage 15: Wie lange sollte bei Patienten mit chronischen nicht tumorbedingten Schmerzen eine Pharmakotherapie durchgeführt werden?**

Solange wie nötig und möglich! Da unverändert für eine Behandlungsbegrenzung (z. B. auf drei Monate) keine ausreichende Datengrundlage/Evidenz existiert, sind alle entsprechenden zeitlichen Begrenzungsversuche absurd.

**Frage 16: Ist die Therapiedauer mit Opioiden begrenzt, bzw. kann/muss man solche Präparate nach einiger Zeit wieder absetzen?**

Prinzipiell ja. Der Einsatz von Opioiden orientiert sich am Erfolg der Therapie bezüglich empfundener Schmerzstärke und individueller Lebensqualität des Patienten. Eine feste Zeit für eine Therapiedauer zu projektieren ist prinzipiell unmöglich, weil sich die von diesen Wirkstoffen beeinflussten Parameter sowohl hinsichtlich ihres zeitlichen Verlaufs als auch ihrer Ausprägung individuell höchst unterschiedlich manifestieren. So kann es dazu kommen, dass in einem Fall eine Opioidtherapie über sehr lange Zeit (mitunter auch lebenslang) erfolgen muss, während sie in einem anderen Fall ggf. auch trotz nachvollziehbarer Wirkung bzw. Versagen der Therapie wieder frühzeitig abgesetzt werden kann bzw. muss.

**Frage 17: Ist Morphin wirklich der „Goldstandard“ in der Schmerztherapie mit Opioiden?**

Die Stellung von Morphin als Referenzsubstanz ist vorwiegend historisch tradiert und heute u. a. auch durch pharmakoökonomische Faktoren (wie z. B. den niedrigen Preis) und geopolitische Aspekte (wie z. B. die breite Verfügbarkeit auch in Ländern der Dritten Welt) begründet. Aktuell ist jedoch eine ganze Reihe alternativer Opioide verfügbar, die bezüglich Verträglichkeit, Wirkdauer, Wirkstärke und Wirkprofil zahlreiche Vorteile bieten und die somit eine individuelle Anpassung der Opioidtherapie hinsichtlich Wirkstoff, Wirkungs-/Verträglichkeitsprofil, Darreichungsform und Wirkdauer erlauben. Die vor dem Hintergrund reiner Kosten-Nutzen-Analysen vollzogenen

Empfehlungen für Morphin (als Goldstandard) berücksichtigen diesbezüglich ausschließlich die (Finanzierungs-)Probleme unseres Gesundheitssystems und vernachlässigen in unzulässiger Weise die für den Einzelfall viel entscheidenderen Aspekte der individuellen Therapieoptimierung.

**Frage 18: Nach welchen Kriterien wird über den Einsatz eines Opioids der WHO Stufe III bei chronischen Schmerzpatienten entschieden?**

Bei der Beantwortung dieser Frage stehen Überlegungen bzgl. einer dauerhaften Verträglichkeit eindeutig über entsprechenden Überlegungen zur Wirksamkeit einer Therapieoption. Der in LONTS indirekt favorisierte „Dauereinsatz“ von Nichtopioidanalgetika – z. B. der NSAR – erscheint (nicht nur) aus diesem Blickwinkel überaus bedenklich, wenn berücksichtigt wird, dass ein Großteil der betroffenen Patienten neben ihren chronischen Schmerzen auch noch in nennenswertem Umfang unter diesbezüglich kritischen Vorerkrankungen (wie z. B. Niereninsuffizienz, Bluthochdruck, Herzerkrankungen, Durchblutungsstörungen und Stoffwechselerkrankungen) leidet.

**Frage 19: Über Jahre haben alle Schmerzgesellschaften die Anwendung des Stufenschemas für nicht tumorbedingte Schmerzen propagiert mit der Begründung, die zugrunde liegenden Mechanismen würden sich nicht von tumorbedingten Schmerzen unterscheiden. Die S3-Leitlinie LONTS kommt zu dem Schluss, dass Opioidanalgetika keinen stärkeren Wirkeffekt als Nichtopioidanalgetika haben und dass eine stärkere Wirksamkeit als bei Nichtopioiden nicht erwartet werden kann. Bedeutet dies, dass das Stufenschema für nicht tumorbedingte Schmerzen obsolet ist und man lieber nur mit Stufe-1-Analgetika behandeln sollte?**

Zur Vergleichbarkeit der analgetischen Wirksamkeit von Nichtopioiden und Opioiden siehe die Antwort zu Frage 5. Wie dargelegt sind die Aussagen über die Wirkstärken von Opioiden und Nichtopioiden auf der vorliegenden Datengrundlage nicht haltbar. Darüber hinaus wird heute aber von allen Schmerzexperten empfohlen, die analgetische Medikation im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes an den zugrunde liegenden und unterhaltenen Mechanismen zu orientieren und nicht mehr an einem stufenweisen Vorgehen. Nur von einem durchgehenden und länger dauernden Gebrauch der entzündungshemmenden Stufe-1-Analgetika wird allerdings von der europäischen und amerikanischen Arzneimittelbehörde abgeraten.