

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2017-B-129 Naldemedine

Stand: August 2017

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Naldemedin [Opioid-induzierte Obstipation]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

siehe unter *II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet*

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Natriumphosphat (Freka-Clyss[®], Klistier Fresenius[®]),
Macrogol/NaCl/KCl/NaHCO₃ (versch. Hersteller)

entsprechend der Anlage V der Arzneimittel-Richtlinie (verordnungsfähige Medizinprodukte)

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschluss zur AM-RL / Anlage I; Nr. 1.:

Abführmittel nur zur Behandlung von Erkrankungen im Zusammenhang mit [...] Opiat- sowie Opioidtherapie [...]

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Naldemedin	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Erwachsene Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation
Gleitmittel	
Paraffin, dickfl. A06AA01 Obstinol M®	Zur kurzfristigen Anwendung bei Obstipation.
Kontaklaxanzien	
Bisacodyl A06AB02 Dulcolax®	Zur Anwendung bei Obstipation, bei Erkrankungen, die eine erleichterte Defäkation erfordern, sowie zur Darmentleerung bei diagnostischen und therapeutischen Eingriffen am Darm (vergl. Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Wie andere Abführmittel sollte Dulcolax ohne differentialdiagnostische Abklärung der Verstopfungsursache nicht täglich oder über einen längeren Zeitraum angewendet werden.
raffiniertes Rizinusöl A06AB05 Laxopol®	Zur kurzfristigen Anwendung bei Verstopfung.
Senoside A06AB06 z.B. Aristochol®, Bekunis®	Zur kurzfristigen Anwendung bei Verstopfung (Obstipation). Bei einer Verstopfung, die länger als eine Woche andauert, ist ein Arzt aufzusuchen.
Cascararinde A06AB07 Legapas®	Zur kurzfristigen Anwendung bei Verstopfung (Obstipation). Bei einer Verstopfung, die länger als eine Woche andauert, ist ein Arzt aufzusuchen.
Natriumpicosulfat	Zur Anwendung bei Obstipation sowie bei Erkrankungen, die eine erleichterte Defäkation erfordern.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

A06AB08 Laxoberal®	Wie andere Abführmittel sollte Laxoberal ohne differentialdiagnostische Abklärung der Verstopfungsursache nicht täglich oder über einen längeren Zeitraum eingenommen werden.
Koloquinthenfrüchte A06AB10 Koloquinthen-Essenz Bombastus®	Zur kurzfristigen Anwendung bei Verstopfung (Obstipation).
Aloe A06AB13 Kräuterlax Kräuter- Dragees®	Zur kurzfristigen Anwendung bei Verstopfung (Obstipation). In der Gebrauchsinformation wird der Patient auf Folgendes hingewiesen: Bei einer Verstopfung, die länger als 1 Woche andauert, ist ein Arzt aufzusuchen. Kräuterlax® Kräuter-Dragees zum Abführen werden angewendet bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren.
Indische Flohsamen, - schalen, Tinnevelly- Sennesfrüchte A06AB56 Agiolax®	Zur kurzfristigen Anwendung bei Verstopfung (Obstipation).
Kreuzdornbeeren A06AB	Zur kurzfristigen Anwendung bei Verstopfung (Obstipation).
Rhabarberwurzel A06AB	Zur kurzfristigen Anwendung bei Verstopfung (Obstipation).
Quellmittel	
indische Flohsamenschalen Mucofalk® A06AC01	<ul style="list-style-type: none"> - chronische Obstipation - Erkrankungen, bei denen eine erleichterte Darmentleerung mit weichem Stuhl angestrebt wird, z. B. bei schmerzhafter Stuhlentleerung nach operativen Eingriffen im Enddarmbereich, bei Analfissuren, Hämorrhoiden - [...]
Leinsamen Darmaktiv Leinsamen® A06AC05	Zur Normalisierung der Darmfunktion bei Verstopfung und bei funktioneller Darmträgheit, die beispielsweise durch Bewegungsmangel, Diätfehler, ballaststoffarme Ernährung und Fremdkost im Urlaub verursacht wird. [...]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Osmotisch wirkende Laxanzien

Magnesiumsulfat A06AD04 F.X. Passage SL®	Akute und chronische Verstopfung.
Lactulose A06AD11 Bifiteral®	<ul style="list-style-type: none">- Obstipation, die durch ballaststoffreiche Kost und andere allgemeine Maßnahmen nicht ausreichend beeinflusst werden kann.- Erkrankungen, die eine erleichterte Defäkation erfordern.- [...]
Lactiol A06AD12 Importal®	Zur symptomatischen Behandlung der Obstipation, die durch schlackenreiche Kost und andere Maßnahmen nicht beeinflusst werden kann. [...]
Natriumsulfat A06AD13	Zur kurzfristigen Anwendung bei Verstopfung (Obstipation) [...]
Macrogol 4000 A06AD15 Laxofalk®	Chronische Obstipation bei Erwachsenen. In der Gebrauchsinformation wird der/die Patient/in auf Folgendes hingewiesen: Die Behandlung mit Laxofalk® ergänzt Ihre Bemühungen einer Verstopfung durch eine Änderung Ihrer Ernährungsgewohnheiten und Ihres Lebensstils entgegenzuwirken: Achten Sie z. B. auf einen hohen Faseranteil (Ballaststoffe) in Ihrer Nahrung und nehmen Sie viel Flüssigkeit zu sich (z. B. Mineralwasser, Fruchtsäfte). Sport und Bewegung unterstützen Ihre Verdauung ebenfalls.
Macrogol, NaCl, NaHCO ₃ , KCl A06AD65 Movicol®	Zur Anwendung bei chronischer Obstipation.

Periphere Opioidrezeptorantagonisten

Methylnaltrexon A06AH01 Relistor®	Relistor ist angezeigt zur Behandlung von Opioid-induzierter Obstipation bei erwachsenen Patienten ab dem Alter von 18 Jahren, die auf eine Behandlung mit Standardlaxanzien nicht ausreichend angesprochen haben.
Naloxegol A06AH03 Moventig®	Moventig ist indiziert zur Behandlung von Opioid-induzierter Obstipation (OIC) bei erwachsenen Patienten, die unzureichend auf ein oder mehrere Laxantien angesprochen haben.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Andere Laxanzien

Sorbitol, Docusat A06AG10 Norgalax®	Norgalax ist ein Laxans/Gleitmittel. Es wird angewendet – zur symptomatischen Behandlung von Obstipationen und – zur Vorbereitung von Kolon und Rektum für endoskopische Untersuchungen.
Na-Citrat, Sorbitol, Na-Dodecyl- sulfoacetat A06AG20 Microlax®	Zur kurzfristigen Anwendung bei Obstipation sowie bei Erkrankungen, die eine erleichterte Defäkation erfordern. [...]
Glycerol A06AX01 Glycilax®	Diese Arzneimittel sind Laxantien. Die Zäpfchen werden angewendet zum Abführen bei Verstopfung und schmerzhafter Stuhlentleerung.
NaHCO ₃ , NaH ₂ PO ₄ A06AX02 Lecicarbon®	Zur kurzfristigen Anwendung bei verschiedenen Ursachen der Obstipation, z.B. bei schlackenarmer Kost oder mangelnder Bewegung sowie bei Erkrankungen, die eine erleichterte Defäkation erfordern. [...]
Prucaloprid A06AX05 Resolor®	Resolor ist für die symptomatische Behandlung chronischer Verstopfung bei Erwachsenen bestimmt, bei denen Laxativa keine ausreichende Wirkung erzielen.
Escherichia coli A07EF01 Mutaflor®	[...] chronische Obstipation.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen. Stand: Juli 2017

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zVT:

Inhalt

Systematische Recherche:	7
Indikation für die Recherche von Naldemedine:	8
IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse	9
Systematische Reviews	11
Leitlinien	16
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:	24
Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 12.07.2017	24
SR, HTAs in Medline (PubMed) am 12.07.2017	24
Leitlinien in Medline (PubMed) am 12.07.2017	25
Literatur:	26

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation opioid induzierte Obstipation durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 13.07.2017 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 406 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 11 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Indikation für die Recherche von Naldemedine:

Naldemedine wird eingesetzt zur Behandlung von Opioid-induzierter Obstipation.

Abkürzungen

ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BM	Bowel Movement
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MNTX	Methylnaltrexon
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OIC	Opioid induced constipation
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
RCT	Randomized Controlled Trial
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

Es liegen keine relevanten IQWiG Berichte / G-BA Beschlüsse vor.

Cochrane Reviews

Candy B et al., 2015 [2]. Laxatives for the management of constipation in people receiving palliative care.	1. Fragestellung To determine the effectiveness and differential efficacy of laxatives used to manage constipation in people receiving palliative care.
	2. Methodik Population: Adult participants receiving palliative care who were given a laxative, either as a prophylactic or because they were constipated Intervention: all laxatives Komparator: placebo, usual care, another active intervention Endpunkte: relief of constipation (e.g. laxation response, relief of symptoms related to constipation, quality of life, need for additional laxatives, acceptability/ tolerability) and adverse effects Studientyp: RCT Suchzeitraum: bis September 2014 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 5 Studien/ n=370 Patienten
	3. Ergebnisdarstellung All trials under-reported key design features. Much of the information from the studies was of an unclear risk of bias. <u>Co-danthramer plus poloxamer versus senna plus lactulose (N=51/K=1):</u> 17 participants receiving 80 mg or more of a strong opioid analgesia (either diamorphine or morphine) "had a significantly higher stool frequency when taking lactulose plus senna than while receiving co-danthramer, P < 0.01". For participants' assessments of bowel function, they reported no

statistical difference between laxatives.

Magnesium hydroxide plus liquid paraffin versus senna plus lactulose (N=118 / K=1):

No difference was reported in laxation response between the crossover groups

Significantly greater proportion of participants needed rescue laxatives while taking senna plus lactulose compared with magnesium hydroxide plus liquid paraffin

Misrakasneham versus senna (N=36 / K=1):

No statistical difference between the misrakasneham and the senna groups in satisfactory bowel movements

Senna versus lactulose (N=75 / K=1):

No statistical difference between the senna and the lactulose groups in laxation response, in defecation-free periods and in the mean number of defecation days

No statistical difference in the general state of health of the participants between the trial arms.

Docusate plus senna versus placebo plus senna (N=74 / K=1):

No statistical difference in laxation [and constipation associated symptoms] between docusate plus senna and placebo plus senna

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

The review cannot provide any information on what may be the optimal laxative management for constipation in people receiving palliative care.

Systematische Reviews

<p>Siemens W et al., 2015 [11].</p> <p>Advances in pharmacotherapy for opioid-induced constipation -- a systematic review</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Efficacy and safety of drugs with adult opioid-induced constipation</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Adults with opioid-induced constipation Intervention: Pharmacological interventions Komparator: Placebo, other drug, same drug with other dosage Endpunkte: Objektive Endpunkte: Bowel movement (BM) frequency, BM within 4 hours, time to first BM Studientyp: RCT</p> <p>Suchzeitraum: bis August 2014 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 21 Studien (14 für Metaanalyse) / Keine Angaben zur Fallzahl</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Methylnaltrexon (MNTX) (N=1760 / K=7): Für alle Endpunkte mit MNTX signifikant größerer Effekt als mit Placebo</p> <p>Alvimopan (N=1525 / K=3): Bowel movement frequency mit Alvimopan signifikant größerer Effekt als mit Placebo</p> <p>Naloxegol (N=1545 / K=3): Bowel movement frequency, time to first bowel movement mit Naloxegol signifikant größerer Effekt als mit Placebo</p> <p>Lubiproston (N=877 / K=2): Für alle Endpunkte mit Lubiproston signifikant größerer Effekt als mit Placebo</p> <p>CB-5954 (N=131 / K=1): Bowel movement frequency mit CB-5954 signifikant größerer Effekt als mit Placebo</p> <p>Prucaloprid (N=196 / K=1): Bowel movement frequency mit Prucaloprid zeigt nur zu einzelnen Messzeitpunkten einen signifikant größeren Effekt als Placebo</p>

	<p>4. Anmerkungen/ Fazit der Autoren With respect to the selected OOMs, every drug was effective to some extent.</p> <p>BM frequency measures varied between the RCTs and hindered comparisons.</p> <p>Anmerkungen FBMed:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Primärstudien • Einschluss von Dosisfindungs-Studien • Einschluss von Studien, die nur als Abstract publiziert wurden • Teilweise keine Angabe von P-Werten • Kein Patienten-berichteten Endpunkte • Nur grobe Darstellung der Methoden und Ergebnisse der Metaanalyse (keine Begründung für Ausschluss von Studien, keine Angaben zur Heterogenität, keine Forest Plots)
--	---

<p>Bader S et al., 2012 [1]. Is the pharmacological treatment of constipation in palliative care evidence based? a systematic literature review</p>	<p>1. Fragestellung Zur Untersuchung der Evidenz klinisch etablierter Therapien zur medikamentösen Behandlung der Obstipation bei palliativmedizinischen Patienten.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Patienten mit Obstipation in palliativer Situation Intervention: Opioid-Antagonisten und Laxanzien Komparator: Placebo Endpunkte: Stuhlhäufigkeit</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis Januar 2012 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 10 kontrollierte Studien / (n=k.A.)</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p>

Patienten in einer Palliativsituation

Methylnaltrexon (MNTX) versus placebo:

- in *Studien* statistisch ausreichend belegt, dass die s.c.-Applikation bei etwa 50% aller Patienten in palliativmedizinischer Betreuung mit opioidinduzierter Obstipation, die unter konventioneller Therapie über 2 Tage keinen Stuhlgang hatten, innerhalb weniger Stunden eine Darmentleerung auslöst.
- *Keine* Studie verglich jedoch die Anwendung von MNTX mit einer Optimierung der „konservativen“ Laxanzientherapie.
- im Hinblick auf die häufig komplexe Pathophysiologie der *Obstipation* bei multimorbiden Patienten in palliativer Situation, z. B. bei Patienten mit abdominalem Tumorbefall, ist es wichtig anzumerken, dass für Patienten mit dem Risiko einer Darmperforation eine strenge Kontraindikation für die Verwendung von MNTX besteht (Evidenz: ↑↑)

Naloxon versus placebo:

- *Studienlage* für Naloxon zur Therapie der opioidbedingten Obstipation im palliativen Bereich ist deutlich schlechter.
- Wirksamkeit der Substanz ist statistisch durch eine kleine *randomisierte*, placebokontrollierte Studie an Patienten in einer Palliativeinrichtung und eine methodisch gut durchgeführte randomisierte, placebokontrollierte Studie an ambulanten Tumorkranken belegt.
- Eine in der ersten Studie festgestellte Dosis-Wirkungs-Assoziation bezüglich Wirksamkeit und Nebenwirkungen unterstreicht die Aussage dieser Studie.
- Diese Ergebnisse sind jedoch auf schwerer kranke Patienten in palliativem Setting mit multiplen zusätzlichen Ursachen der Obstipation nur eingeschränkt übertragbar.
- Hinzu kommt, dass diese Kombination nur p.o. gegeben werden kann, was ihre Verwendung gerade in der Palliativmedizin limitiert (Evidenz: ↑).
- Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Substanzen (Naloxon, Senna, Lactulose, Codanthramer, ein Ayurvedapräparat (Misrakasneham), Magnesiumhydroxid, flüssiges Paraffin, Natriumpicosulfat und Docusat) in Wirkung und Nebenwirkungen (Aussage beruht auf 6 kontrollierten Studien, deren Aussagekraft aufgrund einer geringen Patientenzahl oder Einschränkungen in Studiendesign und -durchführung stark limitiert ist)

Opioid-induzierte Obstipation bei Tumor-bedingten bzw. nicht Tumor-bedingten Schmerzen

geringen Vorteil bezüglich der Wirksamkeit von PEG und Natriumpicosulfat gegenüber Lactulose sowie eine etwas bessere

	<p>Verträglichkeit von PEG gegenüber Natriumpicosulfat.</p>
<p>Ford AC et al., 2013: [6]. Efficacy of Pharmacological Therapies for the Treatment of Opioid-Induced Constipation: Systematic Review and Meta-Analysis.</p>	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Lediglich für MNTX und Naloxon bei opiatinduzierter Obstipation für Patienten ohne Risiko für eine Darmperforation bestätigen Studien ausreichender Qualität die Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten in palliativer Situation. Die Studienlage für herkömmliche Laxanzien bestätigt die relativ gute Verträglichkeit von Lactulose, PEG, Senna, Natriumpicosulfat und Natriumdocusat in diesem Patientenkollektiv. Zur Wirksamkeit bezüglich der einzelnen Substanzen ist aber auf der Basis dieser Studien keine Aussage zu treffen, was eine Wirksamkeit theoretisch nicht ausschließt, aber eben auch nicht belegt.</p> <p>5. Fragestellung There has been no definitive synthesis of the evidence for any benefit of available pharmacological therapies in opioid-induced constipation (OIC). We conducted a systematic review and meta-analysis to address this deficit.</p> <p>6. Methodik Population: Adults (> 90 % of participants aged > 16 years) receiving opioid or opiate drugs. Intervention: Methylnaltrexone, naloxone, alvimopan, prucalopride (or other 5-HT receptor agonists / antagonists), lubiprostone, or linaclotide,) with each other, or placebo Komparator: Placebo oder eines der eine der o.g. Medikamente Endpunkte: Primary: Efficacy of pharmacological therapies, compared with each other or with placebo; secondary: adverse events Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 1950 bis 12/2012 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 14 kontrollierte Studien / (n=4,101)</p> <p>7. Ergebnisdarstellung <i>Methylnaltrexone vs. placebo (six RCTs, 1,610 patients):</i> - RR = 0.66; 95 % CI 0.54 – 0.84 <i>Naloxone vs. placebo (four trials, 798 patients):</i> - RR = 0.64; 95 % CI 0.56 – 0.72 <i>Alvimopan vs. placebo (four RCTs, 1,693 patients):</i> - RR = 0.71; 95 % CI 0.65 – 0.78 ➔ These were superior to placebo for the treatment of OIC (RR of failure to respond to therapy = 0.69; 95 % CI 0.63 – 0.75).</p>

	<ul style="list-style-type: none"> - Total numbers of adverse events, diarrhea, and abdominal pain were significantly commoner when data from all RCTs were pooled. - Only one trial of prucalopride was identified, with a nonsignificant trend toward higher responder rates with active therapy - Two RCTs of lubiprostone were found, with significantly higher responder rates with lubiprostone in both, but reporting of data precluded meta-analysis.
	<p>8. Anmerkungen/Fazit der Autoren μ-Opioid receptor antagonists are safe and effective for the treatment of OIC. More data are required before the role of prucalopride or lubiprostone in the treatment of OIC are clear.</p>

Leitlinien

<p>Manchikanti L et al., 2017 [8].</p> <p>Responsible, Safe, and Effective Prescription of Opioids for Chronic Non-Cancer Pain: American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) Guidelines</p>	<p>Leitlinie der American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP)</p>
	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: Systematische Literaturrecherche, formale Bewertung von Evidenz / Empfehlungsgraden,</p> <p>Suchzeitraum: bis unklar (aber Update der Leitlinie aus 2012)</p> <p>Level of Evidence (LoE):</p> <p>Level I Strong Evidence obtained from multiple relevant high quality randomized controlled trials for effectiveness or Evidence obtained from multiple relevant high quality observational studies or large case series for assessment of preventive measures, adverse consequences, effectiveness of other measures</p> <p>Level II Moderate Evidence obtained from at least one relevant high quality randomized controlled trial or multiple relevant moderate or low quality randomized controlled trials or Evidence obtained from at least 2 high quality relevant observational studies or large case series for assessment of preventive measures, adverse consequences, and effectiveness of other measures.</p> <p>Level III Fair Evidence obtained from at least one relevant high quality nonrandomized trial or observational study with multiple moderate or low quality observational studies or At least one high quality high quality relevant observational studies or large case series for assessment of preventive measures, adverse consequences, effectiveness of other measures.</p> <p>Level IV Limited Evidence obtained from multiple moderate or low quality relevant observational studies or Evidence obtained from moderate quality observational studies or large case series for assessment of preventive measures, adverse consequences, and effectiveness of other measures.</p> <p>Level V Consensus based Opinion or consensus of large group of clinicians and/or scientists for effectiveness as well as to assess preventive measures, adverse consequences, effectiveness of other measures.</p>

	<p>Grades of Recommendation (GoR):</p> <p>Strong There is high confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on: a) strong evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); b) consistent results, with no or minor exceptions; c) minor or no concerns about study quality; and/or d) the extent the panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a strong recommendation.</p> <p>Moderate There is moderate confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on: a) good evidence for a true net effect (e.g. benefits exceed harms); b) consistent results, with minor and/or few exceptions; c) minor and/or few concerns about study quality; and/or d) the extent of panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a moderate recommendation.</p> <p>Weak There is some confidence that the recommendation offers the best current guidance for practice. This is based on: a) limited evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); b) consistent results, but with important exceptions; c) concerns about study quality; and/or d) the extent of panelists' agreement. Other considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a weak recommendation.</p>
	<p>Empfehlungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Multiple publications have evaluated opioid antagonists in the prevention or treatment of opioid-induced bowel dysfunction, but the evidence is insufficient to recommend such antagonists to prevent bowel dysfunction (Kein Evidenzgrad/ Empfehlungsgrad angegeben)
<p>Müller-Lissner S et al., 2016 [9]. Opioid-Induced Constipation and Bowel Dysfunction: A Clinical</p>	<p>Leitlinie (keine Anbindung an Fachgesellschaft)</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: Systematische Literaturrecherche, formale Bewertung von Evidenz / Empfehlungsgraden (aber keine detaillierte Beschreibung);</p>

<p>Guideline</p>	<p>gesponsert von Mundipharma International</p> <p>Suchzeitraum: bis September 2014</p> <p>Level of Evidence (LoE): nach dem <i>Strength of recommendation taxonomy (SORT) system</i> (high/ moderate / low)</p> <p>Grades of Recommendation (GoR): Strong or Weak</p>
	<p>Empfehlungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The Choice of a Laxative to Treat Opioid-Induced Constipation and Bowel Dysfunction Depends on the Perceived Efficacy and the Preference of the Patient; Indirect Evidence Favors Bisacodyl, Sodium Picosulfate, Macrogol (Polyethelene Glycol), and Sennosides as First Choice (LoE: kein Konsens / GoR: kein Konsens) • Peripherally Acting μ-Opioid Receptor Antagonists Effectively Reduce OIC (LoE: strong / GoR: strong) • In Patients with Chronic Cancer or Noncancer Pain, Prolonged-Release Naloxone/Oxycodone Combination Effectively Reduces OIC While Maintaining Equal Analgesia to Prolonged-Release Oxycodone Alone (LoE: strong / GoR: strong) • Oral Naloxegol Is Effective and Safe in Reducing OIC in Patients with Chronic Pain (LoE: strong / GoR: kein Konsens) • Methylnaltrexone Injections Can Effectively Relieve OIC in Patients with Postoperative Cancer and Noncancer Chronic Pain. However, concerns regarding reversal of analgesia and intestinal perforation in relation to its post-operative use have been raised (LoE: strong / GoR: strong) • Both Laxatives and Opioid Antagonists for OIC Have Benefits on QoL (LoE: kein Konsens / GoR: strong)

<p>Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2015 [7].</p> <p>Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung</p>	<p>Leitlinie unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: S3 Leitlinie, systematische Literaturrecherche, formale Bewertung von Evidenz / Empfehlungsgraden nach SIGN und AWMF</p> <p>Suchzeitraum: bis Oktober/ November 2011</p> <p>Level of Evidence (LoE):</p> <p>1++ Qualitativ hochwertige Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)</p> <p>1+ Gut durchgeführte Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)</p> <p>1- Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias)</p> <p>2++ Qualitativ hochwertige systematische Übersichten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien oder Qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist</p> <p>2+ Gut durchgeführte Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist</p> <p>2- Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist</p> <p>3 Nicht-analytische Studien, z. B. Fallberichte, Fallserien</p> <p>4 Expertenmeinung</p> <p>Grade of Recommendation (GoR):</p> <p>A Starke Empfehlung: „soll“ B Empfehlung: „sollte“ 0 Empfehlung offen: „kann“</p>
---	---

	<p>Empfehlungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Laxantien zur Behandlung oder Vorbeugung von opioidbedingter Obstipation <i>sollen</i> routinemäßig verordnet werden. (Empfehlungsgrad A, LoE 1+) • Es gibt keine Evidenz, nach der ein Laxans gegenüber anderen zu bevorzugen ist. (Evidenzbasiertes Statement, LoE1+) • Bei opioidbedingter therapieresistenter Obstipation <i>kann</i> eine Kombination aus Laxantien mit unterschiedlichem Wirkmechanismus eingesetzt werden. (Empfehlungsgrad 0, LoE 1+) • Bei einer opioidbedingten Obstipation <i>soll</i> eine subkutane Methylnaltrexon-Injektion in Betracht gezogen werden, wenn herkömmliche Laxantien nicht ausreichend wirken. (Empfehlungsgrad A, LoE 1+) 														
<p>Deutsche Schmerzgesellschaft, 2014 [4,5].</p> <p>Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen (LONTS). Langfassung. Stand Januar 2015. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 145/003. (Inkl. Leitlinienreport)</p>	<p>Leitlinie unter Federführung der Deutschen Schmerzgesellschaft</p> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: S3 Leitlinie, systematische Literaturrecherche, formale Bewertung von Evidenz / Empfehlungsgraden nach Oxford Center of Evidence-Based-Medicine und AWMF</p> <p>Suchzeitraum: bis Oktober 2013</p> <p>Level of Evidence (LoE):</p> <table border="1" data-bbox="531 1592 1358 1998"> <thead> <tr> <th>Level</th> <th>Therapie/Prävention, Ätiologie/Nebenwirkungen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1a</td> <td>Systematischer Review (SR) (mit Homogenität von randomisierten, kontrollierten Studien (RCTs))</td> </tr> <tr> <td>1b</td> <td>Einzelne RCT (mit engem Konfidenzintervall)</td> </tr> <tr> <td>1c</td> <td>Alle oder keiner</td> </tr> <tr> <td>2a</td> <td>SR (mit Homogenität^a) der Kohortenstudien</td> </tr> <tr> <td>2b</td> <td>Einzelne Kohortenstudie (eingeschlossen RCT mit schlechter Qualität; z. B. <80% Nachbeobachtungsraten)</td> </tr> <tr> <td>2c</td> <td>Ergebnisforschung; ökologische Studien</td> </tr> </tbody> </table>	Level	Therapie/Prävention, Ätiologie/Nebenwirkungen	1a	Systematischer Review (SR) (mit Homogenität von randomisierten, kontrollierten Studien (RCTs))	1b	Einzelne RCT (mit engem Konfidenzintervall)	1c	Alle oder keiner	2a	SR (mit Homogenität ^a) der Kohortenstudien	2b	Einzelne Kohortenstudie (eingeschlossen RCT mit schlechter Qualität; z. B. <80% Nachbeobachtungsraten)	2c	Ergebnisforschung; ökologische Studien
Level	Therapie/Prävention, Ätiologie/Nebenwirkungen														
1a	Systematischer Review (SR) (mit Homogenität von randomisierten, kontrollierten Studien (RCTs))														
1b	Einzelne RCT (mit engem Konfidenzintervall)														
1c	Alle oder keiner														
2a	SR (mit Homogenität ^a) der Kohortenstudien														
2b	Einzelne Kohortenstudie (eingeschlossen RCT mit schlechter Qualität; z. B. <80% Nachbeobachtungsraten)														
2c	Ergebnisforschung; ökologische Studien														

3a	SR (mit Homogenität ^a) von Fall-Kontroll-Studien
3b	Einzelne Fall-Kontroll-Studie
4	Fallserie (und qualitativ schlechte Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien) ^e
5	Expertenmeinung ohnekritische Analyse oder basiert auf physiologischer oder experimenteller Forschung oder Grundprinzipien

Grade of Recommendation (GoR):

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.	↓↓

Empfehlungen:

- Differenzialindikation von opioidhaltigen Analgetika:
Bei der Auswahl eines opioidhaltigen Analgetikums und seiner Applikation sollen Begleiterkrankungen des Patienten, Kontraindikationen für transdermale Systeme oder eine orale Einnahme, das Nebenwirkungsprofil des opioidhaltigen Analgetikums sowie Patientenpräferenzen berücksichtigt werden.
(Klinischer Konsenspunkt, starker Konsens)
- Behandlung von Obstipation:
Die Behandlung von Obstipation mit Laxanzien sollte bei den meisten Patienten prophylaktisch begonnen werden. Bei vielen Patienten kann während der gesamten Therapiedauer mit opioidhaltigen Analgetika die Gabe von Laxanzien erforderlich sein.
(Klinischer Konsenspunkt, starker Konsens)

<p>National Collaborating Centre for Cancer (NCCC), 2012 [10].</p> <p>Opioids in palliative care: safe and effective prescribing of strong opioids for pain in palliative care of adults. Full Guideline. Stand Mai 2012; Update August 2016</p>	<p>Leitlinie der NCCC</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: This guideline was developed following the NICE short clinical guideline process. This document includes all the recommendations, details of how they were developed and summaries of the evidence they were based on.</p> <p>Suchzeitraum: 1950-2011</p> <p>LoE: k.A.</p> <p>GoR: k.A.</p> <hr/> <p>Empfehlungen:</p> <p><i>Patienten in einer Palliativsituation</i></p> <p><i>a) Adults (18 years and older) with advanced and progressive disease, who require strong opioids for pain control.</i></p> <p><i>b) No patient subgroups have been identified as needing specific consideration.</i></p> <p>Evidence statements:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>No evidence was identified on the effectiveness of laxative treatment with or without opioid switching in patients experiencing constipation as a side effect of strong opioid treatment.</i> <p><i>Recommendations:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Inform patients that constipation affects nearly all patients receiving strong opioid treatment. - Prescribe laxative treatment (to be taken regularly at an effective dose) for all patients initiating strong opioids. - Inform patients that treatment for constipation takes time to work and adherence is important. - Optimise laxative treatment for the management of constipation before considering switching strong opioids.
<p>Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenerologie und Mortalität (DGNM),</p>	<p>Leitlinie unter der Federführung der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM) und Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)</p> <p>S2k-Leitlinie</p>

Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS), 2012 [3].

Chronische Obstipation: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. (sk2)

Stand: Februar 2013.
AWMF-
Registriernummer:
021/019

Methodik

Grundlage der Leitlinie: Die DGNM hat 2011 gemeinsam mit der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) die S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom herausgegeben. Die im Rahmen der dort durchgeführten systematischen Literatursuche diente als Basis für diese Leitlinie.

Suchzeitraum: k.A.

Empfehlungsstärken:

Empfehlungsstärke	Formulierung	Bedeutung für Ärzte	Bedeutung für Patienten	Symbol
stark positiv	„soll“	Die meisten Patienten sollten die empfohlene Intervention erhalten „Definitely Do it“	Nahezu alle Patienten würden sich für die empfohlene Intervention entscheiden und nur eine kleine Minderheit nicht	↑↑↑
abgeschwächt positiv	„sollte“ oder „kann“	Unterschiedliche Entscheidungen sind bei verschiedenen Patienten angemessen, die von der Situation des Patienten abhängen, aber auch von persönlichen Vorstellungen und Präferenzen „Probably Do it“	Eine Mehrzahl der Patienten (>50%) würde sich für die Intervention entscheiden, aber viele auch nicht	↑
abgeschwächt negativ	„sollte eher nicht“	„Probably don't do it“	Eine Mehrzahl der Patienten (>50%) würde sich gegen die Intervention entscheiden, aber viele auch nicht.	↓
stark negativ	„soll nicht“	„Definitely don't do it“	Nahezu alle Patienten würden sich gegen die Intervention entscheiden und nur eine kleine Minderheit nicht	↓↓↓
unklar	"keine Empfehlung" sollte eine begründete Ausnahme bleiben. In der klinischen Praxis muss oft trotz fehlender Daten dennoch eine Entscheidung getroffen werden.			↔

Konsensusstärken:

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 weniger als 50% der Teilnehmer

Empfehlungen:

- Periphere Opiatantagonisten können bei Opiat-induzierter Obstipation eingesetzt werden.

(Starker Konsens)

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 12.07.2017

#	Suchfrage
#1	opioid*:ti,ab,kw and induced:ti,ab,kw and bowel:ti,ab,kw and dysfunction:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#2	opioid*:ti,ab,kw and induced*:ti,ab,kw and constipation*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#3	MeSH descriptor: [Constipation] explode all trees
#4	constipation*:ti or obstipation*:ti or dyschezia*:ti or "colonic inertia":ti (Word variations have been searched)
#5	#1 or #2 or #3 or #4
#6	constipation*:ti,ab,kw or obstipation*:ti,ab,kw or dyschezia*:ti,ab,kw or "colonic inertia":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#7	MeSH descriptor: [Opioid-Related Disorders] explode all trees
#8	MeSH descriptor: [Analgesics, Opioid] explode all trees
#9	opioid*:ti,ab,kw
#10	opiat*:ti,ab,kw
#11	#7 or #8 or #9 or #10
#12	#11 and #6
#13	#12 or #5
#14	#13 Publication Year from 2012 to 2017

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 12.07.2017

#	Suchfrage
#1	Search (((opioid*[Title/Abstract]) AND induced[Title/Abstract]) AND bowel[Title/Abstract]) AND dysfunction[Title/Abstract])
#2	Search (((opioid*[Title/Abstract]) AND induced[Title/Abstract]) AND constipation*[Title/Abstract]))
#3	Search "constipation"[MeSH Terms]
#4	Search (((constipation*[Title]) OR obstipation*[Title]) OR dyschezia[Title]) OR "colonic inertia"[Title])
#5	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4)
#6	Search (((constipation*[Title/Abstract]) OR obstipation*[Title/Abstract]) OR dyschezia*[Title/Abstract]) OR "colonic inertia"[Title/Abstract])
#7	Search "opioid related disorders"[MeSH Terms]
#8	Search "analgesics, opioid"[MeSH Terms]
#9	Search (opioid*[Title/Abstract]) OR opiat*[Title/Abstract]
#10	Search (#7 OR #8 OR #9)
#11	Search (#10 AND #6)
#12	Search (#11 OR #5)
#13	Search ((#12) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR

	Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract]) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract] AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract]))))))))))) Filters: Publication date from 2012/07/01 to 2017/07/11
#14	Search (#13 NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal])
#15	Search (#14 NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])))
#16	Search (#15 NOT retracted publication[ptyp])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 12.07.2017

#	Suchfrage
#1	Search (((opioid*[Title/Abstract] AND bowel[Title/Abstract] AND dysfunction[Title/Abstract])
#2	Search (((opioid*[Title/Abstract] AND constipation*[Title/Abstract]))
#3	Search "constipation"[MeSH Terms]
#4	Search (((constipation*[Title/Abstract] OR obstipation*[Title/Abstract] OR dyschezia*[Title/Abstract] OR "colonic inertia"[Title/Abstract])
#5	Search "analgesics, opioid/adverse effects"[MeSH Terms]
#6	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5)
#7	Search ((Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[Title]))
#8	Search (#6 AND #7)
#9	Search (#6 AND #7) Filters: Publication date from 2012/07/01 to 2017/07/12

Literatur:

- 1. **Bader S, Weber M, Becker G.** Ist die pharmakologische Therapie der Obstipation in der Palliativmedizin evidenzbasiert? Eine systematische Literaturübersicht. Schmerz 2012;26(5):568-586.
- 2. **Candy B, Jones L, Larkin PJ, Vickerstaff V, Tookman A, Stone P.** Laxatives for the management of constipation in people receiving palliative care. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2015(5):Cd003448. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003448.pub4/epdf>.
- 3. **Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM), Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS).** Chronische Obstipation: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie [online]. Registernummer 021 - 019. 28.02.2013. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF); 2013. [Zugriff: 12.07.2017]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-019I_S2k_Chronische_Obstipation_2013-06_01.pdf.
- 4. **Deutsche Schmerzgesellschaft.** Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen - "LONTS" [online]. Registernummer 145 - 003. 01/2015 (Überarbeitung). Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF); 2014. [Zugriff: 26.07.2017]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/145-003I_S3_LONTS_2015-01.pdf.
- 5. **Deutsche Schmerzgesellschaft.** Methodenreport der S3 Leitlinie „Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen - "LONTS"“ [online]. Registernummer 145 - 003. 09/2014. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF); 2014. [Zugriff: 26.07.2017]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/145-003m_S3_LONTS_2014-09.pdf.
- 6. **Ford AC, Brenner DM, Schoenfeld PS.** Efficacy of pharmacological therapies for the treatment of opioid-induced constipation: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2013;108(10):1566-1574.
- 7. **Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH).** Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung. Langversion 1.1, 2015 [online]. Registernummer 128 - 001OL. Berlin (GER): AWMF; 2015. [Zugriff: 12.07.2017]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/128-001OLI_S3_Palliativmedizin_2015-07.pdf.
- 8. **Manchikanti L, Kaye AM, Knezevic NN, McAnally H, Slavin K, Trescot AM, et al.** Responsible, Safe, and Effective Prescription of Opioids for Chronic Non-Cancer Pain: American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) Guidelines. Pain Physician 2017;20(2S):S3-S92.
- 9. **Müller-Lissner S, Bassotti G, Coffin B, Drewes AM, Breivik H, Eisenberg E, et al.** Opioid-Induced Constipation and Bowel Dysfunction: A Clinical Guideline. Pain Med 2016 [Epub ahead of print].

- 10. **National Collaborating Centre for Cancer (NCCC)**. Opioids in palliative care: safe and effective prescribing of strong opioids for pain in palliative care of adults [online]. August 2016 London (GBR): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2012. [Zugriff: 12.07.2017]. (Clinical guideline; Band 140). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg140/evidence/full-guideline-pdf-186485297>.
- 11. **Siemens W, Gaertner J, Becker G**. Advances in pharmacotherapy for opioid-induced constipation - a systematic review. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16(4):515-532.