

Diplomarbeit

Opioide: Chancen und Gefahren

am Beispiel der Vereinigten Staaten von Amerika

eingereicht von

Michael Neuper

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde (Dr. med. univ.)

an der

Medizischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. i.R. Mag. Pharm. Dr. Eckhard Beubler

Univ.-Ass. Mag.rer.nat. PhD. Julia Kargl

Graz, am 02.10.2019

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 02.10.2019

Michael Neuper eh

Danksagungen

Zuerst möchte ich mich herzlich bei Univ.-Prof. i.R. Mag. Pharm. Dr. Eckhard Beubler für die Betreuung samt Begutachtung der Diplomarbeit bedanken.

Des Weiteren möchte ich allen Personen danken, die mich während des Studiums und außerhalb unterstützt und motiviert haben, allen voran meinen Eltern, die mir immer mit Rat und Tat zur Seite standen, besonders in schwierigen Zeiten helfende Worte fanden und mein Studium erst ermöglichten.

Meinen Geschwistern, die mich mit ihrem Wissen und ihrer Erfahrung begleiteten und immer unterstützt und aufgefangen haben, wenn es einmal nicht so laufen wollte.

Meinen Freundinnen und Freunden, mit denen ich sowohl an der Universität als auch außerhalb die Freude am Studium und am Leben genießen und zelebrieren konnte.

Ohne euch wäre vieles nicht möglich gewesen.

Vielen herzlichen Dank!

Zusammenfassung

Titel

Opioid: Chancen und Gefahren am Beispiel der Vereinigten Staaten von Amerika

Hintergrund

Die Vereinigten Staaten erleben seit nunmehr fast drei Dekaden eine regelrechte Epidemie in Bezug auf den Gebrauch und Missbrauch von verschreibungspflichtigen und auch illegal produzierten Opioiden. Die Rate an Überdosis-Toten, die zu zwei Dritteln einer Opioidbeteiligung verschuldet sind, stieg bis 2017 stetig an und übertraf sogar die Zahl der Verkehrstoten in den USA.

Grund genug, eine ausführliche Analyse der auslösenden Faktoren und über den Kampf eines Staates gegen den Falschgebrauch einer Medikamentengruppe zu berichten. Außerdem soll beleuchtet werden, wie es um die Situation im europäischen Raum bestellt ist und ob auch hier eine derartige Epidemie vor dem Ausbruch steht.

Methode

Die Methodik dieser Arbeit ist eine systematisch durchgeführte Literaturrecherche, bei der insbesondere auf Fachzeitschriften, Lehrbücher und diverse Publikationen in Journals, Guidelines und Datenbanken, gesucht über Internetdatenbanken wie PubMed oder auf Homepages diverser Institutionen und Behörden zurückgegriffen wurde.

Schlussfolgerung

Die Opioidkrise in den Vereinigten Staaten von Amerika scheint eine Kombination aus guten Absichten und Veränderungen in der Schmerzmedizin und Profitinteressen der Pharmaindustrie mit Falschinformationen bezüglich Abhängigkeitspotentialen darzustellen. Die US-amerikanische Regierung bemüht sich seit einigen Jahren entschlossen um eine Lösung der Krise, insbesondere über Forschung im Bereich der Prävention, verbesserte oder alternative Behandlungsmöglichkeiten bei PatientInnen mit (chronisch nicht-malignen) Schmerzen und Versorgung von Abhängigen und PatientInnen mit OUD. Die Situation in Europa ist mit der in Amerika noch nicht zu vergleichen, dennoch gilt es Vorsicht walten zu lassen.

Abstract

Title

Opioids: Chances and Dangers, using the United States of America as an example

Background

The United States of America have been experiencing an epidemic of use, misuse and abuse of prescription and illicit-manufactured Opioids for almost three decades. The number of overdose deaths has been increasing until 2017 and even exceeded the number of road fatalities in the United States of America. The striking fact that Opioids caused two-thirds of all overdose deaths highlights the necessity of analyzing triggering factors thoroughly and investigating approaches of the US government to fight Opioid misuse.

In addition, this thesis aims at identifying similarities between the European and US-American situation concerning Opioid-misuse, in order to assess the risk of developing an opioid epidemic within Europe.

Methods

The methodology of this study is a systemic literature review, in which Journals, textbooks, various publications and guidelines, searched via databases like PubMed or via websites of various institutions and authorities have been used.

Conclusion

The opioid crisis in the United States of America appears to be based on a combination of good intentions and changes of practice in pain medicine, combined with the fact that pharmaceutical industries even provided misinformation in order to increase profitability. The US government has been seeking for a solution to the crisis for several years pursuing different health strategies. In particular, by supporting research on prevention, on improved or alternative treatment options for chronic pain patients and by providing care for patients with addiction or Opioid use disorder.

The Situation in Europe is not yet comparable to the situation in the United States of America, nevertheless, caution should be exercised.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung.....	I
Danksagungen.....	II
Zusammenfassung.....	III
Abstract.....	IV
Inhaltsverzeichnis.....	V
1. Abkürzungen.....	VIII
2. Diagrammverzeichnis.....	X
3. Einführung.....	1
4. Material und Methoden.....	2
5. Entwicklung der Opioidkrise.....	3
5.1. Entstehung der Opioidkrise(n) in den USA.....	3
5.2. Beteiligung der Pharmaindustrie.....	5
5.2.1. Klagen, Zahlungen und Verurteilungen.....	6
6. Definitionen und wichtige Begriffe.....	7
6.1. Definition von Opioiden.....	7
6.1.1. Klassifizierung bezüglich des Abhängigkeitspotentials diverser Medikamente in den USA.....	7
6.2. Medikamente und illegale Drogen.....	8
6.2.1. Verschreibungspflichtige Opioide.....	8
6.2.2. Heroin.....	8
6.2.3. Methadon und Buprenorphin.....	8
6.2.4. Fentanyl.....	9
6.2.5. Opioidantagonisten.....	9
6.3. Relevante Begriffe.....	9
6.3.1. Substance use disorder.....	9
6.3.2. Tolerance.....	10
6.3.3. Physical Dependence.....	10
6.3.4. Addiction.....	10
6.3.5. Aberrant drug-related behaviour.....	10
6.3.6. Misuse.....	11
6.3.7. Abuse.....	11

6.3.8. Diversion.....	11
6.3.9. Withdrawal.....	11
7. Statistik.....	12
7.1. Tod durch Überdosis.....	12
7.1.1. Die “drei Wellen” der Opioidepidemie.....	13
7.1.2. Geschlechterunterschied.....	14
7.1.3. Bevölkerungsgruppen.....	15
7.1.4. Altersgruppen.....	16
7.2. Beschaffungsquellen für Opioide.....	16
8. Gründe für den Missbrauch.....	18
9. Risikofaktoren.....	18
9.1. Dosierung und Tagesrationen.....	19
9.2. Alter, Geschlecht.....	19
9.3. Apothekenbesuche.....	19
9.4. Inanspruchnahme diverser medizinischer Leistungen.....	19
9.5. Vor- und Begleiterkrankungen.....	20
9.6. Medikamente.....	21
10. Maßnahmen zur Eindämmung der Epidemie.....	21
10.1. Regulative Elemente durch die Hand des Staates.....	22
10.1.1. CARA - Comprehensive Addiction and Recovery Act.....	22
10.1.2. HHS - U.S. Department of Health and Human Services.....	23
10.1.3. CDC - Centers for Disease Control and Prevention.....	24
10.1.3.1. CDC Guidelines.....	25
10.1.4. SAMHSA – Substance Abuse and Mental Health Services.....	27
10.1.5. FDA - Food and Drug Administration.....	28
10.1.5.1. Naloxon/Naltrexon als Lebensretter bei Überdosis.....	28
10.1.5.2. Abuse Deterrent Formulations.....	29
10.1.6. NIH und NIDA.....	32
10.1.7. DEA – Drug Enforcement Administration.....	33
10.2. Prescription Drug Monitoring Program (PDMP).....	33
11. Risikoevaluierung über diverse “Risk Assessment Tools”.....	34
11.1. Vor Beginn einer Opioidtherapie.....	35
11.1.1. Opioid Risk Tool (ORT).....	35

11.1.2. Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain (SOAPP, SOAPP-R, SOAPP-8).....	35
11.1.3. Brief Risk Interview (BRI) und Brief Risk Questionnaire (BRQ).....	36
11.1.3.1. BRI.....	36
11.1.3.2. BRQ.....	37
11.2. Bei laufender Therapie.....	37
11.2.1. Current Opioid Misuse Measure (COMM).....	37
11.2.2. Pain Medication Questionnaire (PMQ).....	38
12. Die europäische Situation im Vergleich zur US-amerikanischen.....	38
13. Diskussion.....	40
14. Literaturverzeichnis.....	41

1. Abkürzungen

ADF.....	Abuse Deterrent Formulations
APS.....	American Pain Society
BRI.....	Brief Risk Interview
BRQ.....	Brief Risk Questionnaire
CADCA.....	Community Anti-Drug Coalitions of America
CARA.....	Comprehensive Addiction and Recovery Act
CDC.....	Centers for Disease Control and Prevention
-ESOOS.....	Funding for Enhanced State Opioid Overdose Surveillance
-ESSENCE.....	Electronic Surveillance System for the Early Notification of Community-based Epidemics
-WONDER.....	Wide-ranging ONLINE Data for Epidemiologic Research
COMM.....	Current Opioid Misuse Measure
DEA.....	Drug Enforcement Administration
EMCDDA.....	European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction
FDA.....	Food and Drug Administration
FSMB.....	Federation of State Medical Boards
HHS.....	United States Department of Health and Human Services
IASP.....	International Association for the Study of Pain
MME.....	Morphine Milligram Equivalents
NIDA.....	National Institute on Drug Abuse
NIH.....	National Institutes of Health
-HEAL.....	Helping to End Addiction Long-term
NSAR.....	nichtsteroidales Antirheumatikum
NSDUH.....	National Survey on Drug Use and Health
NSSP.....	National Syndromic Surveillance Program
ORT.....	Opioid Risk Tool
ODU.....	Opioid Use Disorder
PDD.....	Prescription Drug Use Disorder
PDMP.....	Prescription Drug Monitoring Program
SAMSHA.....	Substance Abuse and Mental Health Services Administration
SOAPP.....	Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain

SSRI..... Selektive Serotonin Reuptake Inhibitor
SUD..... Substance Use Disorder
USD..... United States Dollar
WHO..... World Health Organisation

2. Diagrammverzeichnis

Diagramm 1: sämtliche Überdosistode, mit allen Opioiden und verschreibungspflichtigen Opioiden der USA von 1999 - 2017.....	13
Diagramm 2: Tode durch Opioidüberdosis, nach Opioidbeteiligung, USA, 1999 bis 2017.....	14
Diagramm 3: Geschlechterunterschied bezüglich Überdosistode durch Opioide, USA 1999 bis 2017.....	15
Diagramm 4: Überdosistode nach Bevölkerungsgruppen, USA, 1999 bis 2017.....	16
Diagramm 5: Tode durch Opioidüberdosis nach Altersgruppen, USA, 1999 bis 2017...	17
Diagramm 6: Quellen, von denen Abhängige 2016 ihre verschreibungspflichtigen Opioide bezogen, USA.....	17

Anm.: Sämtliche Diagramme vom Verfasser erstellt.

3. Einführung

Die Bevölkerung der Vereinigten Staaten von Amerika, die in etwa 5% der gesamten Weltbevölkerung ausmacht, hat in der ersten Dekade dieses Jahrhunderts ungefähr 80% des globalen Vorrates an verschreibungspflichtigen Opioiden verbraucht.¹

Diese Zahlen zeigen, dass hier der Umgang mit diesen Medikamenten ein durchwegs problematischer sein dürfte. Mittlerweile sind Exitus durch Drogenüberdosis noch vor Verkehrstoten der häufigste Grund für *accidental deaths* in den USA.²

Wenn man dann noch miteinbezieht, dass in den Vereinigten Staaten von Amerika allein im Jahr 2017 über 70.000 Menschen ihr Leben durch eine Überdosis verloren haben, darunter zwei Drittel durch verschreibungspflichtige Opioide, Heroin und ähnliche Substanzen verursacht, sieht man, dass dieser überdurchschnittlich hohe Verbrauch nicht ohne Folgen blieb und sofortige Maßnahmen auf verschiedene Ebenen erforderte bzw. erfordert.^{29,30}

2017 erklärte der amtierende Präsident Donald Trump die Opioidkrise als schlimmste Drogenkrise sogar zum nationalen Notstand im öffentlichen Gesundheitswesen.⁹²

Aufgrund dessen spricht man in den USA von einer Epidemie. Diese wächst bis dato immer noch. Sie fordert von Jahr zu Jahr mehr Todesopfer und betrifft alle Gesellschaftsschichten. Ins öffentliche, auch internationale Bewusstsein kommt dieser Missbrauch besonders dann, wenn prominente Opfer wie die Musiker *Prince* und *Tom Petty* unter den hunderttausenden Todesopfern sind.

Doch wie konnte es so weit kommen? Was versteht man unter dieser Epidemie? Was unternehmen diverse öffentliche und staatliche Einrichtungen und Institutionen gegen diese Krise? Was unterscheidet die USA von Europa und sollten sich auch die Europäer davor fürchten, eine ähnliche Epidemie zu entwickeln?

4. Material und Methoden

Bei dieser Diplomarbeit handelt es sich um eine Übersichtsarbeit in Form einer systematischen Literaturrecherche. Als Grundlage dienen ältere und vor allem aktuelle fachspezifische Publikationen in Bezug auf die Erforschung der Opioidkrise in den Vereinigten Staaten von Amerika, die geschichtliche Entwicklung, diverse Bemühungen, Strategien und Überlegungen die Opioidepidemie in den Griff zu bekommen, staatliche Behörden und Institutionen die an diesen Bemühungen federführend beteiligt sind und statistische Aspekte, die für das Verständnis der Krise wichtig sind.

Des Weiteren wurden Publikationen und Datenbanken, die die europäische Situation betreffen und diese der US-amerikanischen Situation gegenüberstellen, verwendet.

Die Quellen dieser Diplomarbeit stammen vorwiegend aus Journals, Internetdatenbanken wie z.B. PubMed und Fachliteratur in Buchform, sowie (Dokumenten auf) Webpages u.A. von staatlichen Behörden und Fachgesellschaften.

5. Entwicklung der Opioidkrise

Im folgenden Abschnitt sollen einige wichtige Eckdaten und Ereignisse bezüglich des Opioidverhaltens in den USA geschildert und somit ein kleiner Einblick in die Entstehung der aktuellen Opiodepidemie gegeben werden. Die Opiodepidemie in den Vereinigten Staaten von Amerika hat sich über viele Jahre, Schritt für Schritt zu dem entwickelt was sie heute ist.

5.1. Entstehung der Opioidkrise(n) in den USA

Die Sumerer in Mesopotamien gehörten zu den ersten, die Schlafmohn bereits seit ca. 3400 v. Chr. kultivierten. Sie nannten die Pflanze "Hul Gil", zu Deutsch in etwa "Pflanze der Freude".⁵ Um 1804 konnte der Apothekengehilfe Friedrich Sertürner als erster Morphin aus Opium isolieren.⁶

Im 19. Jahrhundert hatte Amerika bereits eine Art Opioidkrise. Um 1890 waren in etwa 4,59 pro 1000 Personen opioidabhängig. Morphin war zu dieser Zeit ein willkommenes Mittel zur Behandlung diverser Symptome wie Schmerz oder Durchfall.⁹ Im amerikanischen Bürgerkrieg (1861 bis 1865) kam es vor allem unter Soldaten zu einem rasanten Anstieg an Morphinsüchtigen. Bezeichnet wurde diese Erkrankung in diesem Kontext als "*Soldier's Disease*", also Soldatenkrankheit.¹⁷

1874 synthetisierte Charles R.A. Wright Diacetylmorphin, besser bekannt als das 1898 von Bayer als Hustenmittel und auch als „Substitutionsmittel“ für Morphinsucht vermarktete Heroin.^{7,8} 1925 gab es geschätzte 200.000 Heroinsüchtige in Amerika. 1971 sollen 15% der in Vietnam stationierten Soldaten eine Heroinabhängigkeit entwickelt haben.¹⁷

Im 20. Jahrhundert konnte die Epidemie beispielsweise durch den *Pure Food And Drugs Act* 1906 (Kennzeichnung von toxischen Inhalten wie Kokain, Opium oder Marihuana), den *Smoking Opium Exclusion Act* 1909 (Kriminalisierung des Imports, Besitzes und Rauchens von Opium), den *Harrison Narcotics Tax Act* 1915 (Registrierung von Allen, die ein Produkt von Schlafmohn oder Kokablättern produzieren, importieren, herstellen, abgeben oder verschenken), den *Heroin Act* 1924 (Produktion und Besitz von Heroin wird

illegal) und den *Controlled Substances Act* 1970 (Reguliert die Herstellung und den Vertrieb von Narkotika) eingedämmt werden.^{10,11,17}

Im 20. Jahrhundert verschrieben ÄrztInnen aus Angst vor Abhängigkeit, Überdosis und Wirkungslosigkeit Opioide großteils nur äußerst selten gegen chronische Schmerzen, bis es um 1980 zu einem erneuten Umdenken in Bezug auf diese Art von Medikamenten kommen sollte.¹²

Die *World Health Organisation* (WHO) griff die nicht ausreichende Behandlung von Tumor- und postoperativen Schmerzen 1986 auch als Thema auf, worauf vielerorts eine rapide Verbesserung der Behandlungssituation in diesen Bereichen erfolgte, jedoch nicht für chronische Schmerzen. Dies sollte sich jedoch bald ändern, wie eine Publikation aus 1990 von Dr. Robert Melzack, Mitgründer und bis 1987 Präsident der *International Association for the Study of Pain* (IASP) mit dem Titel „*The tragedy of needless pain*“ veranschaulicht.^{13,14,15}

1980 wurde ein Brief mit der Länge von *einer* Seite an den Editor vom *New England Journal of Medicine* gesandt, mit dem Inhalt, dass von 11.882 stationären mit Narkotika behandelten PatientInnen nur weniger als 1% abhängig wurden.^{16,18} 1986 folgte eine Publikation von Russel K. Portenoy und Kathleen M. Foley unter dem Namen „*Chronic use of opioid analgesics in non-malignant pain: report of 38 cases*“³, welche die sichere Langzeitanwendung von Opioiden bei chronischen nicht tumorbedingten Schmerzen beschrieb. Trotz mangelnder Qualität der Evidenz der Publikationen wurden sie vielfach zitiert. Die *American Pain Society* (APS), der auch Portenoy und Foley angehörten, warb dafür, dass die Opioidtherapie bei chronischen nicht tumorbedingten Schmerzen sicher und auch human seien. Ein großer Unterstützer der ASP war der Pharmakonzern Purdue Pharma.¹⁷

Es folgte eine Kampagne zur breiteren Anwendung von Opioiden im Bereich von chronischen Schmerzen. Problematisch war, dass Tumor-SpezialistInnen die Behandlung von malignen und nicht malignen Schmerzen trotz fehlendem oder zumindest nicht ausreichendem Fachwissen in Bezug auf chronische, nicht maligne Schmerzen in der Behandlung mit Opioiden gleichsetzten und auch in diesem Bereich eine sichere Anwendung sahen.¹⁵

1995 stellte die APS das Konzept „Schmerz als fünftes Vitalzeichen“ neben Puls, Blutdruck, Atmung und Körpertemperatur unter Dr. James Campbell – mit der Sorge, dass Schmerzen zu wenig Beachtung im klinischen Alltag finden würden – vor. Eine Unterbehandlung sei demnach inhuman und das Erfassen von Schmerzen und deren Behandlung in Klinik und Praxis wurde immer mehr in den Mittelpunkt gerückt.^{4,17,19}

Die *Federation of State Medical Boards* (FSMB) und die *Drug Enforcement Administration* (DEA) gaben Erklärungen ab, die eine Verringerung der behördlichen Kontrollen für Opioid-verschreibende ÄrztInnen versprachen, wodurch die Zurückhaltung bei der Verschreibung von Opioiden vermindert werden sollte.^{17,20}

So kam es Schritt für Schritt dazu, dass Opioiden einen großzügigen Einzug in die Behandlung von chronischen nicht malignen Schmerzen fanden.

5.2. Beteiligung der Pharmaindustrie

Wenn man sich mit der Entstehung dieser Epidemie beschäftigt, stößt man so gut wie immer auf einen Namen: Purdue Pharma. Grund dafür ist das Medikament OxyContin[®], das nach der Zulassung im Jahr 1995 durch die *Food and Drug Administration* (FDA) zu einem der meist missbrauchten verschreibungspflichtigen Schmerzmedikamenten avancierte.

Purdue Pharma und andere Pharmafirmen versuchte zu dieser Zeit, Opioiden generell unter ein besseres Licht zu stellen. Purdue vermarktete und bewarb Oxycontin[®] außergewöhnlich intensiv und aggressiv, im Speziellen auch bei chronischen Schmerzen nicht maligner Genese. Außerdem wurde versprochen, dass OxyContin[®] weniger Abhängigkeitspotential zeige als andere Opioiden. Von der FDA konnte hingegen nur nachgewiesen werden, dass der einzige Vorteil des Medikaments darin liege, eine längere Wirkdauer zu haben und somit eine Medikamenteneinnahme alle zwölf und nicht wie bei anderen Medikamenten etwa alle vier Stunden erforderte.^{15,17}

Der Marketingplan von Purdue Pharma sah auch vor, von Marketingdaten Gebrauch zu machen, um das Verschreibungsverhalten von ÄrztInnen zu analysieren und zu beeinflussen. Dies geschah durch die Erstellung eines Datensystems, das Auskunft über ÄrztInnen und ihre Verschreibungsgewohnheiten geben sollte und im weiteren Verlauf

auch festhielt, welche ÄrztInnen viele chronische SchmerzpatientInnen behandelten. Purdue peilte gezielt ÄrztInnen an, die am meisten ihrer Medikamente verschrieben.²¹ Die Anzahl der Pharmavertreter von Purdue stieg zwischen 1996 und 2000 um mehr als die Hälfte und allein im Jahr 2001 fielen Bonuszahlungen in einer Höhe von 40 Million USD an.²¹ Primär sollten die Vertreter AllgemeinmedizinerInnen und andere Praxen frequentieren und einen liberaleren Gebrauch von Opioiden propagieren. Dieses Konzept war erfolgreich: 2003 ging die Hälfte aller OxyContin®-Verschreibungen von HausärztInnen aus.²¹

Von 1996 bis 2001 wurden von Purdue Pharma insgesamt 40 nationale Konferenzen zu Schmerz-Management und zu ReferentInnentraining veranstaltet. Mehr als 5000 ÄrztInnen und Ärzte, PharmakologInnen und Pflegekräfte wurden dort „weitergebildet“.^{17,21} Von 1996 bis 2000 wuchsen die Gewinne von 48 Millionen Dollar auf beinahe 1,1 Milliarde Dollar.¹⁷ Von 1997 bis 2002 stiegen OxyContin® Verschreibungen von 670.000 auf 6,2 Millionen.^{15,21}

Ein Coupon Programm für PatientInnen zum Start mit einer Behandlung mittels Oxycontin® mit einem gratis Vorrat für sieben bis 30 Tage wurde 2001 beendet. Zu diesem Zeitpunkt waren 34.000 Coupons vergeben worden.²¹

5.2.1. Klagen, Zahlungen und Verurteilungen

In den letzten Jahren kam es immer öfter zu Klagen gegen diverse Pharmakonzerne, die auch bereit waren, Kompensationsleistungen zu zahlen, um Prozesse abzuwenden. Purdue Pharma und Teva mussten in Oklahoma 270 Millionen bzw. 85 Millionen USD Strafe zahlen um einen Prozess abzuwenden.²²

Insgesamt soll Purdue Pharma in mehr als 2000 Fällen angeklagt sein, bei denen es um mehrere Milliarden USD gehen soll.²³

Im August 2019 wurde der Pharmakonzern Johnson & Johnson, dem vorgeworfen wurde aufgrund von irreführender Werbung die Gesundheit und auch das Leben tausender US-AmerikanerInnen gefährdet zu haben, ebenfalls im Bundesstaat Oklahoma zu einer Entschädigungszahlung in der Höhe von 572 Millionen USD verurteilt.²²

6. Definitionen und wichtige Begriffe

Im folgenden Abschnitt sollen einige wichtige Begrifflichkeiten, Substanzen und Medikamente Erwähnung finden, die für das Verständnis in Bezug auf die Opioidepidemie der USA relevant sind.

6.1. Definition von Opioiden

Morphin ist genauso wie Codein ein Opium-Alkaloid. Diese natürlich vorkommenden Analgetika bezeichnet man als Opiate. Sowohl natürliche als auch (halb-)synthetisch hergestellte morphinartige Substanzen werden als Opioiden bezeichnet.^{24,25}

Diese Substanzklasse erzielt ihre Wirkung aufgrund einer Bindung an endogene Opioidrezeptoren. Sowohl mittelstarke als auch starke Opioiden sind μ -Rezeptoragonisten. Applikationsformen können zum medizinischen oder im illegalen Gebrauch neben der oralen auch noch transdermal, intravenös, intramuskulär, subkutan oder auch nasal sein. Hauptsächlich werden Opioiden als Analgetika bei mittelstarken bis starken Schmerzen verwendet.^{24,25,27}

Zu den Wirkungen zählen neben der Analgesie die Sedierung und die antitussive Wirkung. Weitere (Neben-) Wirkungen sind Atemdepression, Miosis, Suchtgefahr, Emesis, Nausea und Euphorie zu nennen.²⁷

6.1.1. Klassifizierung bezüglich des Abhängigkeitspotentials diverser Medikamente in den USA

In den Vereinigten Staaten wurden im Jahr 1970 Substanzen vom US-Kongress in fünf Kategorien eingeteilt, die das Missbrauchspotential erläutern sollten. Zur höchsten Kategorie I gehört zum Beispiel Heroin. Medikamente der Kategorien II bis V werden häufig verschrieben, wobei Kategorie II das höchste physische bzw. psychische Abhängigkeitspotential darstellt. In Kategorie II sind die meisten verschreibungspflichtigen Opioiden anzutreffen.^{42,79}

Sowohl DEA als auch FDA entscheiden über die Ein- und Ausgliederung diverser Substanzen in dieses Klassifizierungssystem.

6.2. Medikamente und illegale Drogen

Wenn wir von Opioidmissbrauch und der Opioidepidemie in den USA sprechen, sind mitunter folgende Substanzen, Medikamente und Drogen zu erwähnen:

6.2.1. Verschreibungspflichtige Opioide

Wie aus dem Teil der geschichtlichen Entwicklung der Opioidkrise ersichtlich wird, sind verschreibungspflichtige Opioide wie OxyContin® (Wirkstoff: Oxycodon, 2-fache Potenz von Morphin) natürlich erwähnenswert. In Bezug auf Verschreibungen von verschreibungspflichtigen Opioiden werden am häufigsten Medikamente der Substanzen Oxycodon, Hydrocodon, Morphin, Codein, Methadon und Fentanyl verschrieben.²⁶

Eine genaue Beschreibung der einzelnen Opioide würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen und dient auch nicht der Beantwortung der anfangs gestellten Grundfragen.

6.2.2. Heroin

Heroin (Diacetylmorphin) ist Opioid mit einer 2,5-fachen Potenz von Morphin. Es wurde 1874 synthetisiert und anfangs als Hustenmittel auf den Markt gebracht. Aufgrund des extremen Abhängigkeitspotentials ist Heroin seit langer Zeit verboten. Bevor es 2013 zu einem eklatanten Anstieg an Überdosistoden durch gesetzeswidrig produziertes Fentanyl kam, war Heroin das Opioid mit der höchsten Mortalitätsrate während dieser Opioidkrise.

24,25,27,29

6.2.3. Methadon und Buprenorphin

Methadon und Buprenorphin werden beide in der Behandlung von Opioidabhängigen, also bei Substitutionstherapien eingesetzt.

Methadon ist ein vollsynthetisch hergestelltes, lang wirkendes Opioid, das Entzugssymptome verhindern und Craving bei opioidabhängigen Individuen reduzieren kann. Der *Flash* oder *Kick* – also das euphorisierende Gefühl, das andere Opioide verursachen können – fehlt bei diesem Medikament.^{25,91}

Buprenorphin ist ein halbsynthetisch hergestelltes Opioid, das als partieller Agonist an

Opioidrezeptoren wirkt. Es weist den euphorisierenden Effekt im Vergleich zu anderen Opioiden nicht auf und kann ebenso Entzugssymptome reduzieren. Außerdem ist es mit einem geringen Überdosisrisiko assoziiert. Es gibt auch ein Kombinationspräparat mit Naloxon.⁹¹

6.2.4. Fentanyl

Fentanyl ist ein synthetisches Opioidderivat mit der 100-fachen Potenz des Morphins und somit ein sehr starkes Schmerzmedikament, das schon jahrzehntelang im klinischen Bereich erfolgreich eingesetzt wird. Seit 2013 wird es vermehrt im illegalen Bereich produziert und verkauft bzw. gedealt.^{24,25,27}

6.2.5. Opioidantagonisten

Naloxon (und auch Naltrexon) sind Antagonisten an Opioidrezeptoren, die sämtliche Wirkungen an diesen Rezeptoren aufheben können. Obwohl Naloxon dem Morphin morphologisch sehr ähnlich ist, hat es keine morphinartigen Wirkungen oder Nebenwirkungen.²⁷

In Bezug auf die Opioidkrise ist Naloxon mitunter im Kampf gegen die hohe Mortalitätsrate durch Überdosisstode von Relevanz, da es die gefährlichste Nebenwirkung – die Atemdepression – auch antagonisiert.^{24,25,27}

6.3. *Relevante Begriffe*

Im Folgenden sollen nun ein paar der wichtigsten Begriffe im Zusammenhang mit der Opioidepidemie erklärt werden, um ein besseres Verständnis bezüglich mancher Definitionen zu bekommen. Kaye et al.³¹ versuchten manche diskutablen und nicht einheitlichen Definitionen zusammenzuführen und eine vernünftige Beschreibung bzw. Definition zu gestalten:

6.3.1. Substance use disorder (SUD) (Substanzgebrauchsstörung):

Hierbei handelt es sich um eine Zusammensetzung aus kognitiven, physiologischen und verhaltensbezogenen Symptomen. Die Symptome weisen darauf hin, dass eine Person trotz der aus dem Konsum der Substanz entstandenen (erheblichen) Probleme diese Substanz

weiterhin appliziert. Die Diagnose basiert auf pathologischen Verhaltensmustern im Zusammenhang mit dem Konsum dieser Substanz.³¹

Im spezielleren existiert hier auch die Opioid use disorder (OUD), also Opioidgebrauchsstörung.³¹

6.3.2. **Tolerance** (Toleranz):

Tolerance ist ein Zustand der Adaption, in dem eine deutliche erhöhte Dosis einer Substanz zugeführt werden muss, um die gewünschte Wirkung zu erzielen, oder die Aussetzung führt im Laufe der Zeit zur Verringerung von einer oder mehreren Wirkungen (des Opioids).³¹

6.3.3. **Physical Dependence** (Körperliche Abhängigkeit):

Physical Dependence bezeichnet einen Adaptionszustand, der sich durch ein für eine Medikamentenklasse spezifisches Entzugssyndrom manifestiert, das durch plötzliches Absetzen, eine rapide Dosisreduktion, generell durch die Abnahme des Blutspiegels des Medikaments oder auch durch die Applikation eines Antagonisten hervorgerufen werden kann.³¹

6.3.4. **Addiction** (Abhängigkeit):

Addiction ist eine primäre, chronische, neurobiologische Erkrankung, bei der genetische, psychosoziale und Umweltfaktoren die Entwicklung und Manifestation beeinflussen. Gekennzeichnet wird sie durch eine oder mehrere der folgenden Verhaltensweisen: Beeinträchtigung der Kontrolle des Drogenkonsums, Zwangskonsum, Weiterführung des Konsums trotz Cravings und schädlichen Konsequenzen.³¹

6.3.5. **Aberrant drug-related behaviour** (Aberrantes medikamentenbezogenes Verhalten):

Darunter wird ein Verhalten verstanden, das nicht gemäß dem vorab vereinbarten Behandlungsplans – der so früh als möglich zwischen ÄrztIn und PatientIn festgelegt werden sollte – stattfindet.³¹

6.3.6. **Misuse** (“Fehlgebrauch):

Unter *Misuse* versteht man den Gebrauch eines Medikaments für eine nichtmedizinische Anwendung oder für andere Gründe als die verschriebenen. Misuse kann die vorsätzliche oder auch unbeabsichtigte Anwendung einer Substanz sein, die nicht den medizinischen oder gesetzlichen Richtlinien entspricht, wie beispielsweise die Dosis zu erhöhen oder ein Medikament zu teilen, was schädliche bzw. potentiell schädliche Folgen hat. Es bezieht sich nicht auf die Anwendung um eine Sinnesveränderung (z.B. “high” werden) zu bewirken.³¹

6.3.7. **Abuse** (Missbrauch):

Abuse ist ein *Misuse* mit Konsequenzen. Der Gebrauch des Medikamentes dient dazu, die Stimmung zu verändern oder zu kontrollieren oder einen Bewusstseinszustand auf eine Art und Weise zu erlangen, die illegal oder für sich oder andere gefährlich ist. Dazu können mitunter Unfälle, Verletzungen, Blackouts, gesetzliche Schwierigkeiten und sexuelles Verhalten, welches das Risiko zur Verbreitung einer HIV-Infektion erhöht, zählen.³¹

6.3.8. **Diversion** (Umverteilung):

Unter *Diversion* versteht man entweder die gewollte Weitergabe einer kontrollierten Substanz, die auf legalem Wege erstanden wurde und auf illegale Weise weitergegeben wird, oder sich eine kontrollierte Substanz auf illegale Art und Weise zu besorgen.³¹

6.3.9. **Withdrawal** (Entzug):

Dieses Syndrom tritt auf, wenn die Blut- oder Gewebekonzentration einer Substanz, bei der ein starker Gebrauch über einen längeren Zeitraum aufrechterhalten wurde, abnimmt. Daraus entsteht eine Entzugssymptomatik, die sich von diversen Klassen oder Substanzen zum Teil stark unterscheiden kann.³¹

7. Statistik

Im Jahr 2017 missbrauchten in den USA 11,1 Millionen Menschen, die mindestens 12 Jahre oder älter waren, verschreibungspflichtige Schmerzmedikamente.³⁰ Die *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) stellen unter dem Namen CDC Wonder (CDC Wide-ranging Online Data for Epidemiologic Research) eine Datenbank zur Verfügung, die einen guten Einblick in die Statistik der Opioidkrise gibt.²⁹

Die Suche in der Datenbank erfolgt mittels ICD-10 Code. Für diese Statistik wurden alle Drogenüberdosistote und vor allem solche mit Opioidbeteiligung der Jahre 1999 bis 2017 in allen Bundesstaaten der USA gesucht. Die verwendeten ICD-10 Codes sind: X40–X44 (unabsichtliche Vergiftung), X60–X64 (absichtliche Selbstvergiftung), X85 (Vergiftung mit Tötungsabsicht), Y10–Y14 (Vergiftung unter unbestimmten Umständen). T40.0 (Opium), T40.1 (Heroin), T40.2 (sonstige Opioide); T40.3 (Methadon); T40.4 (sonstige synthetische Betäubungsmittel); T40.6 (sonstige und nicht näher bezeichnete Betäubungsmittel).

7.1. *Tod durch Überdosis*

Zwischen 1999 und 2018 sind mehr als 700.000 US-AmerikanerInnen an den Folgen einer Überdosis gestorben. 2017 verstarben 70.200 Personen an einer Überdosis, mehr als zwei Drittel davon an einer Opioidüberdosis.²⁹ Die Summe sämtlicher Überdosen bedingter Tode im Jahr 1999 betrug in den USA 16.849, davon 8.048 durch Opioide. Über die Jahre stieg die Zahl immer weiter an. 2017 zählten die Behörden 70.237 Tode durch eine Überdosis, davon 47.600 opioidbedingt.²⁹ Siehe Diagramm 1.

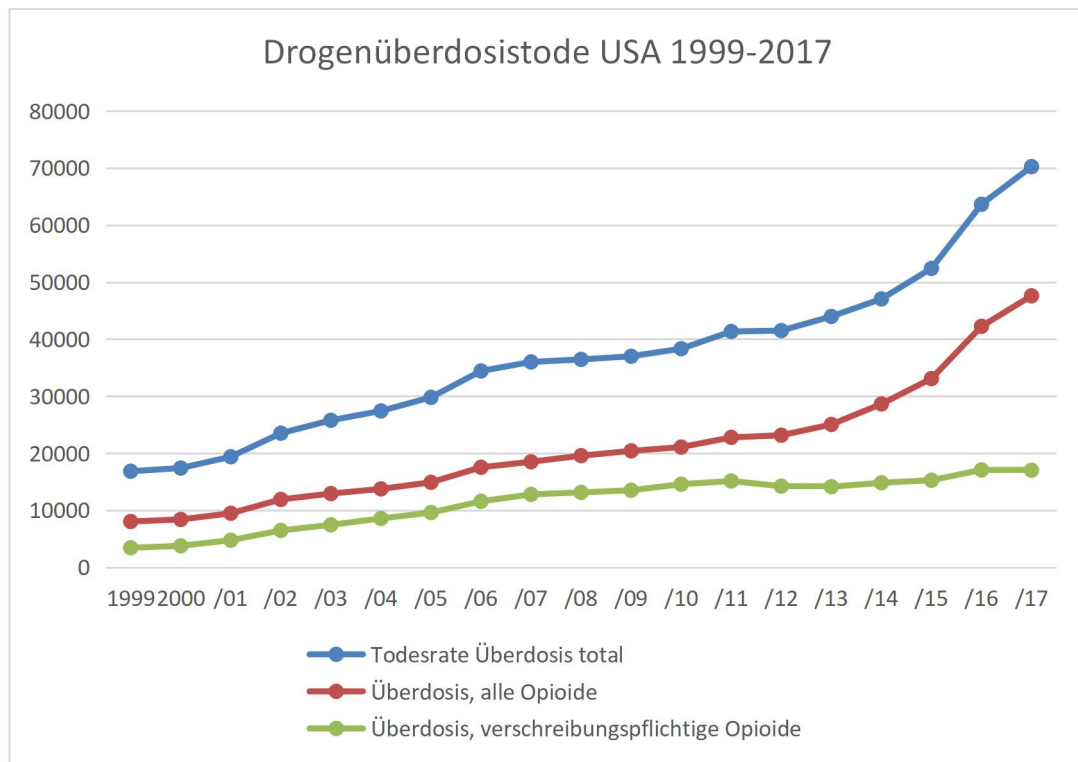


Diagramm 1: sämtliche Überdosistode, mit allen Opioiden und verschreibungspflichtigen Opioiden der USA von 1999 - 2017

7.1.1. Die “drei Wellen” der Opioidepidemie

Diagramm 2 zeigt deutlich die – auch von den CDC beschriebenen – drei Wellen der Opioidkrise:^{29,86}

- 1990 Beginn der ersten Welle, losgetreten durch die vermehrte Verschreibung von Opioiden.
- 2010 folgt die zweite Welle, geschuldet der steigenden Zahl an Heroinkonsumenten
- 2013 letzte und verheerendste Welle, die dem leichteren Zugang zu und der steigenden Verwendung von synthetisch, meist illegal hergestellten Opioiden wie Fentanyl zuzuschreiben ist.

Wer zuvor von einem verschreibungspflichtigen Opioid wie OxyContin® oder etwas Ähnlichem auf ein billigeres Präparat umsteigen wollte, erwarb meistens Heroin. In Umfragen gaben vier von fünf befragten Konsumenten von Heroin an, sie hätten auf diese Droge gewechselt, weil sie am Schwarzmarkt wesentlich einfacher und auch billiger erhältlich sei als beispielsweise OxyContin® oder ähnliche Präparate.^{28,52}

Fentanyl scheint für Dealer eine günstige Variante darzustellen, die steigende Nachfrage an Opioiden zu stillen. Es ist billiger in der Herstellung und sieht ähnlich aus wie Heroin, was die Gefahr einer Falschdosierung bei KonsumentInnen – falls die Substanzen ohne ihr Mitwissen vermischt oder falsch verkauft wurden – wegen der unterschiedlichen Potenz erheblich vergrößert.²⁸

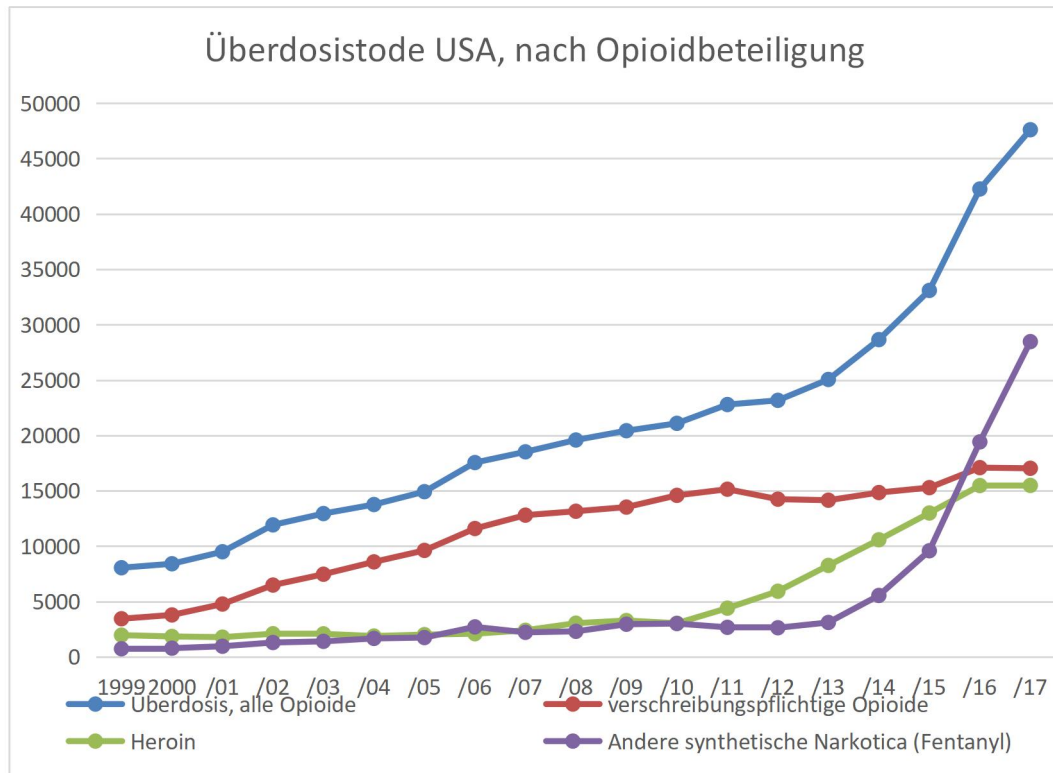


Diagramm 2: Tode durch Opioidüberdosis, nach Opioidbeteiligung, USA, 1999 bis 2017.

7.1.2. Geschlechterunterschied

Wenn man auf den Geschlechterunterschied eingeht, so ist den Daten zu entnehmen, dass mehr Männer als Frauen an einer Überdosis versterben und der Anstieg besonders in den letzten Jahren wiederum bei Männern eklatanter war als bei Frauen. 2017 verstarben mehr als doppelt so viele Männer an einer Opioidüberdosis als Frauen. (siehe Diagramm 3)²⁹

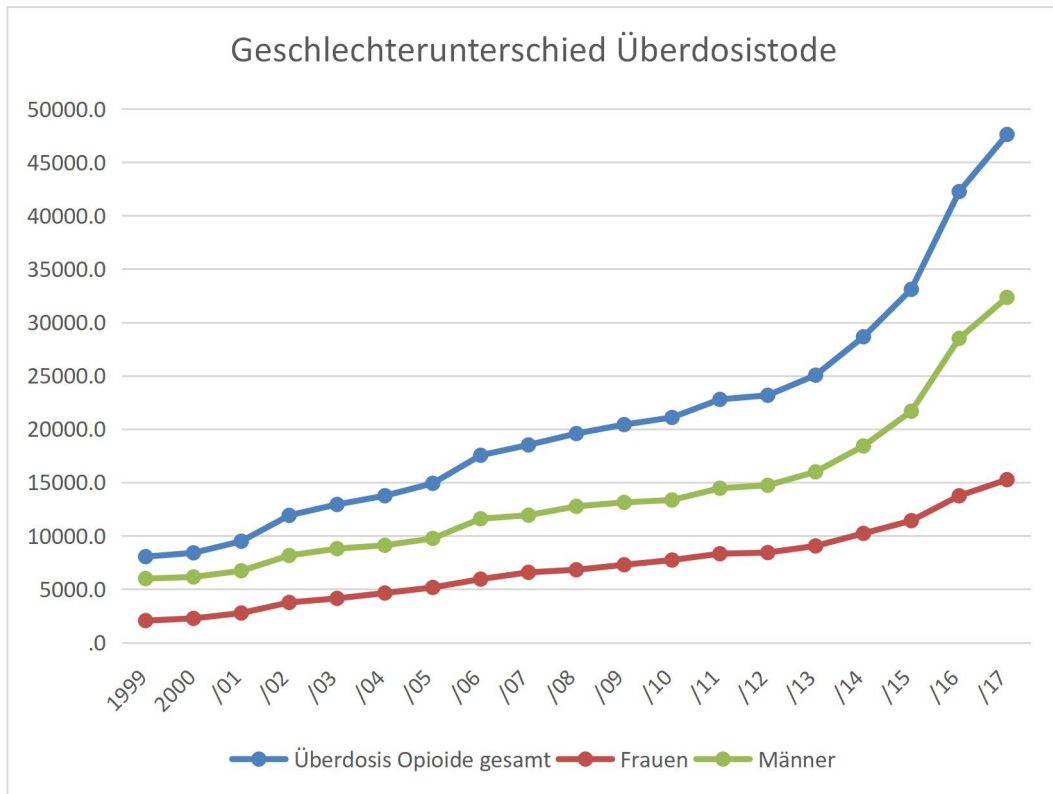


Diagramm 3: Geschlechterunterschied bezüglich Überdosistode durch Opiode, USA 1999 bis 2017

7.1.3. Bevölkerungsgruppen

Aus Diagramm 4 ist abzulesen, dass zum größten Teil die weiße Bevölkerung an einer Opioidüberdosis verstorbt, und somit auch der Missbrauch vorrangig in dieser Bevölkerungsgruppe zu tragen kommt.²⁹

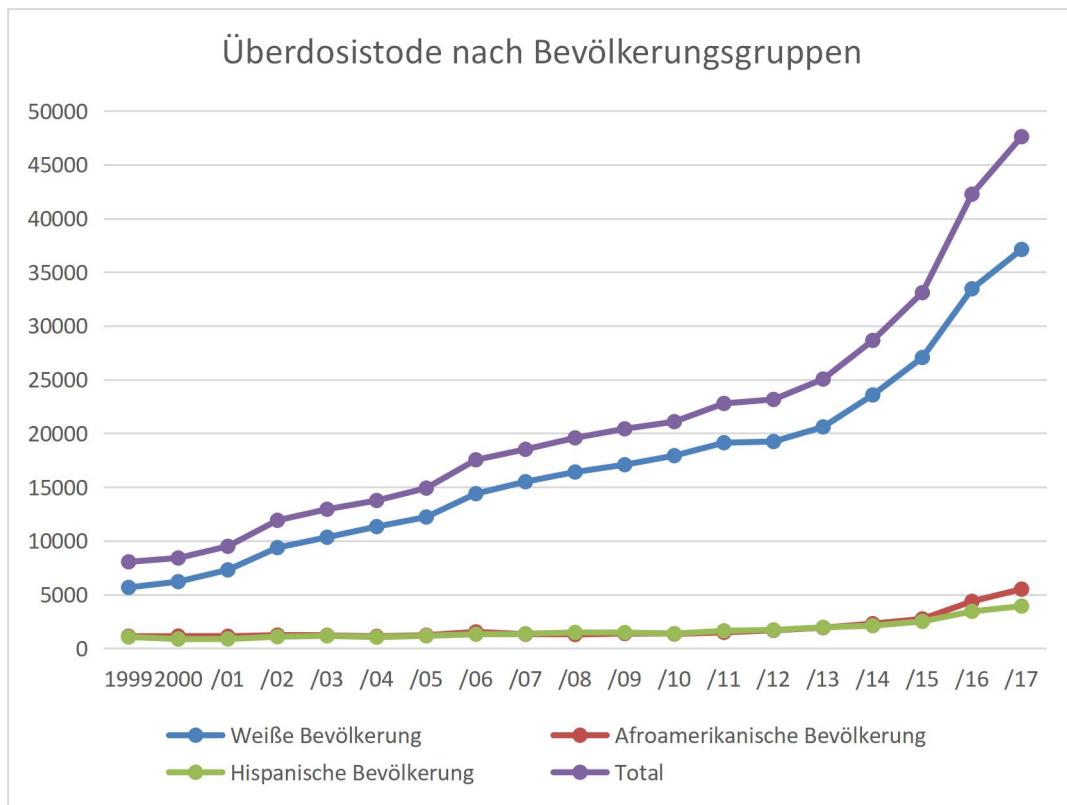


Diagramm 4: Überdosistode nach Bevölkerungsgruppen, USA, 1999 bis 2017

7.1.4. Altersgruppen

Diagramm 5 zeigt deutlich, dass seit 2015 die meisten Opioidüberdosistoten in der Altersgruppe von 25 bis 34 Jahren, gefolgt von den 35 bis 44-Jährigen sind.

7.2. Beschaffungsquellen für Opioid

Aus Diagramm 6 können wir ablesen, wo sich PatientInnen mit *opioid use disorder* (OUD) im Jahr 2016 verschreibungspflichtige Opioid besorgten:³⁰ 53% der MissbrauchspatientInnen besorgten die Medikamente im Familien- oder Bekanntenkreis: 40,4% erhielten sie gratis, 8,9% bezahlten für die Medikamente und 3,7% entwendeten die Medikation einfach ohne zu fragen.³⁰

37,5% bekamen die Medikamente über Verschreibungen oder stahlen die Medikamente von *Health Care Providern*: 35,4% hatten eine Verschreibung von einer Ärztin oder einem Arzt, 1,4% von mehreren ÄrztInnen und 0,7% stahlen Medikamente aus der Klinik, dem Krankenhaus, der Arztpraxis oder einer Apotheke.³⁰

6% kauften bei Drogendealern oder einer fremden Person, 3,4% gaben andere Quellen an.³⁰

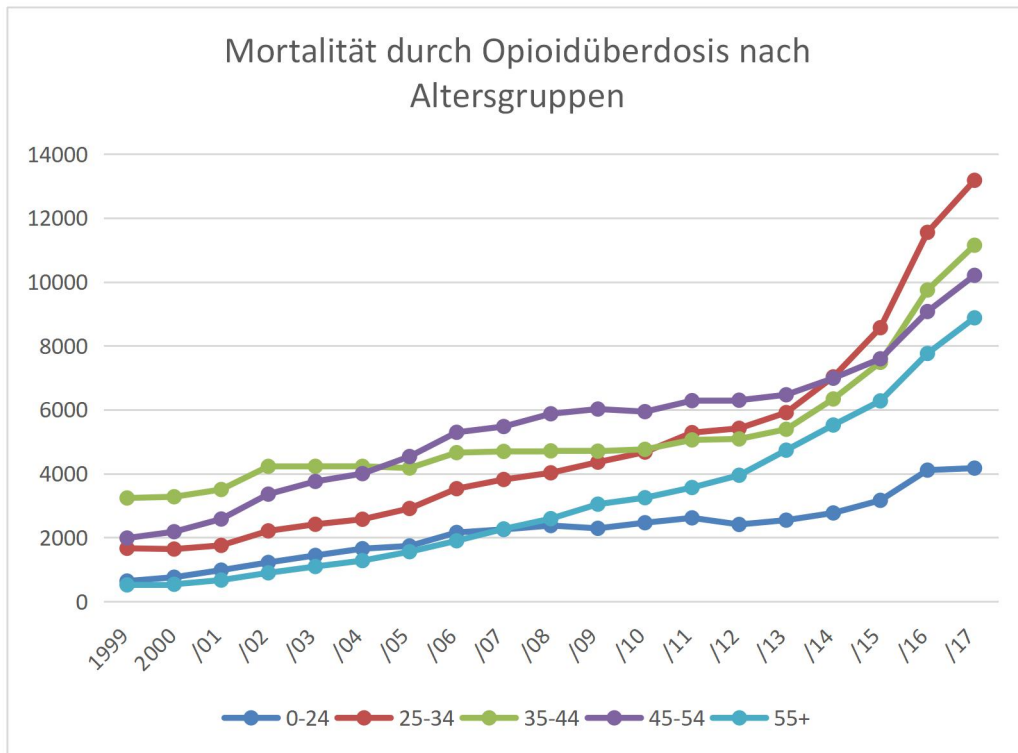


Diagramm 5: Tode durch Opioidüberdosis nach Altersgruppen, USA, 1999 bis 2017

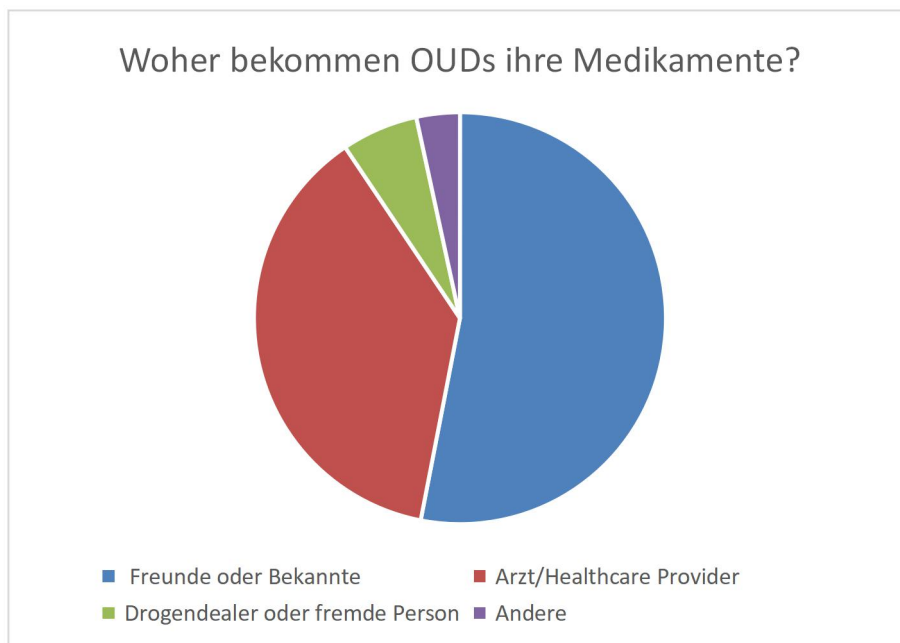


Diagramm 6: Quellen, von denen Abhängige 2016 ihre verschreibungspflichtigen Opioiden bezogen, USA

8. Gründe für den Missbrauch

Warum beginnen Menschen damit, Medikamente in einer nicht mit der Ärzteschaft besprochenen Dosierung oder Applikationsform einzunehmen?

Die *National Survey on Drug Use and Health* (NSDUH) gibt Aufschluss darüber, weswegen Menschen, die zwölf Jahre oder älter sind, ein verschreibungspflichtiges Medikament missbrauchen: Der Hauptgrund für die Abänderung stellt für PatientInnen die Hoffnung auf Schmerzverbesserung (*to relieve pain*) dar. Dies betrifft 62,6% der Fälle.³⁰

Die Motivation, durch die Einnahme ein gutes Gefühl zu erzeugen oder *“high”* zu werden, ist für 13,2% der Betroffenen der Hauptgrund, für 8,4% um zu relaxen oder Spannung abzubauen.³⁰ Weniger häufig wurden Opioide missbräuchlich zur Förderung des Schlafes (5,4%), um bei Gefühlen und Emotionen zu helfen (3,6%), um zu experimentieren oder zu sehen, wie die Droge denn so wirke (2,8%), weil sie süchtig (*“hooked”*) waren oder die Droge/das Medikament brauchten (2,2%) oder weil der Effekt von anderen Drogen/Medikamenten verstärkt bzw. vermindert werden sollte (0,7%). 1% der Betroffenen gab andere Gründe für den fehlerhaften Gebrauch an.³⁰

Als *“Misuse”*, also Fehlgebrauch, wird laut NSDUH sowohl der Gebrauch ohne eigenes Rezept als auch die Einnahme in einer erhöhten Dosierung und/oder häufiger als vorgegeben gewertet, selbst wenn dieser *nur* zur Schmerzreduktion vollzogen wurde.¹

Besonders PatientInnen mit chronischen Schmerzen, gewissen psychischen Störungen und bereits vorbekannten *substance use disorder* (SUD) tragen ein höheres Risiko, Opioide missbräuchlich zu verwenden.³⁰ Ein Problem, das schwierig zu überwachen ist und potentielle Dunkelziffern von SUD's in die Höhe treiben könnte, ist die sogenannte *“Drug Diversion”*, also Umverteilung oder Weitergabe eines verschreibungspflichtigen Medikaments. Darunter fällt (insbesondere) auch die Weitergabe im Familien- und Bekanntenkreis. Diese Tatsache wird im statistischen Teil ersichtlich. Es sei nur noch einmal darauf hingewiesen, dass 53% der OpioidmissbrauchspatientInnen im Jahr 2016 eine Quelle für Opioide bei Freunden oder Verwandten fand (s. Tab 6.).³⁰

9. Risikofaktoren

Es gibt in der Fachliteratur etliche Überlegungen zu Faktoren, die mit einem höheren Risiko, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln in Zusammenhang gebracht werden

können. Einige dieser Faktoren sollen in diesem Kapitel angesprochen und erläutert werden.

9.1. Dosierung und Tagesrationen

Sowohl die Dauer der Therapie als auch die täglich verabreichte Dosis spielen eine Rolle, wenn es um die Entstehung einer Opioidgebrauchsstörung geht.^{32,33,35} Dazu gehört unter anderem der Umstand, dass PatientInnen, die eine OUD entwickelt haben, im Durchschnitt eine wesentlich höhere Tagesdosis an Opioiden verschrieben bekamen als jene, die keine Störung entwickelten.^{32,33} Der Tagesvorrat an verschriebenen Opioiden schwankte bei PatientInnen ohne OUD und denen mit OUD ganz wesentlich. Laut Cochran et al. lag der Opioidvorrat bei non-OUD-PatientInnen im Schnitt bei 33,2 und bei OUD PatientInnen bei 272,5 Tagesrationen.^{32,33}

9.2. Alter, Geschlecht

Auch scheinen in den meisten repräsentativen Studien Männer eher dazu zu neigen, eine OUD zu entwickeln.^{32,33} Das Alter dürfte mitunter Einfluss auf die Entstehung einer OUD haben. Jüngere PatientInnen, die eine chronischen Opioidtherapie erhalten, haben ein erhöhtes Risiko ein missbräuchliches Verhalten zu entwickeln. Besonders gefährdet sind dabei junge Menschen in der Altersgruppe der 18 bis 30-Jährigen.^{32,33} Das größte Risiko tragen junge, weiße Männer.

9.3. Apothekenbesuche

Auch auffällig ist es, dass die Anzahl an Apothekenbesuchen um ein Opioidrezept einzulösen oder Refills zu erhalten bei ProblempatientInnen bei 3,3 verschiedenen Apotheken pro Jahr lag und bei PatientInnen mit einem normalen Umgang mit Opioiden bei 1,3.³³

9.4. Inanspruchnahme diverser medizinischer Leistungen

Auch diverse medizinische Leistungen wurden von PatientInnen mit

Opioidgebrauchsstörung öfter in Anspruch genommen. Dazu zählen etwa Konsultationen des Hausarztes, ambulante psychiatrische Behandlungen, stationäre Aufnahmen auf psychiatrischen Abteilungen, und Hospitalisierungstage auf diesen als auch stationäre Aufnahmen und Hospitalisierungstage auf Normalstationen. Auch Behandlungen auf Notfallambulanzen kommen bei diesem Patientenklientel öfter vor.³³

9.5. Vor- und Begleiterkrankungen

Besonders psychiatrische Erkrankungen scheinen den problematischen Umgang mit Opioiden zu begünstigen. Dabei werden vor allem Persönlichkeitsstörungen, somatoforme Störungen und psychotische Störungen für eine negative Entwicklung als besonders gefährdend beschrieben.³³ Die Art der Erkrankung, derentwegen ein Opioid verschrieben wird, dürfte auch einen Einfluss auf die Entwicklung eines Opioidmissbrauchs oder einer -abhängigkeit haben. Deshalb ist es umso wichtiger, die Behandlung bestimmter Erkrankungen mithilfe von Opioiden zu überdenken. Es gibt zum Beispiel Anzeichen, dass PatientInnen mit Kopf- und Rückenschmerzen eher gefährdet sind als solche mit Gelenkschmerzen / Arthritis.³³ Falls schon einmal eine Substanzgebrauchsstörung aufgetreten ist, ist dies ebenso mit einem erhöhten Risiko verbunden, bei einer Opioidtherapie auch eine OUD zu entwickeln, mitunter auch beim Gebrauch von Sedativa und Hypnotika.^{32,33}

Substanzgebrauchsstörungen sind also als Risikofaktor für eine Opioidgebrauchsstörung zu werten. So waren bei Cochran et al. in der Gruppe der OpioidmissbrauchspatientInnen 57,7% von einer weiteren diagnostizierten Substanzmissbrauchsstörung betroffen. Davon zeigten 20,7% eine Alkoholabhängigkeit, 16,3% einen anderen, gemischten oder unspezifischen Drogenabusus, 13,6% eine unspezifische Drogenabhängigkeit, 12,5% verschiedene (Drogen-) Suchterkrankungen in Kombination (Opioide exkludiert), 12,1% eine Tabakabhängigkeit, 9,4% einen Alkoholmissbrauch, 7,1% eine Kokainabhängigkeit, 4,1% eine Cannabisabhängigkeit, 3,9% einen Kokainmissbrauch und 3% einen Cannabissmissbrauch.³²

9.6. Medikamente

Wenn man nun berücksichtigt, dass unterschiedliche psychische Erkrankungen eine Prävalenz bei PatientInnen mit Opioidgebrauchsstörung zeigen, verwundert es nicht, dass auch bestimmte Medikamentengruppen eine vermehrte Anwendung bei (hoch) RisikopatientInnen finden. Cochran et al. fanden heraus, dass SSRI's, Benzodiazepine und trizyklische Antidepressiva bei PatientInnen, die eine Gebrauchsstörung entwickelten, wesentlich häufiger Verwendung fanden als bei komplikationslosen OpioidpatientInnen. Auch Muskelrelaxantien einschließlich Cyclobenzaprin oder Carisoprodol und NSARs fanden bei ProblempatientInnen eine häufigere Anwendung.³²

10. Maßnahmen zur Eindämmung der Epidemie

Um die Opioidepidemie zu bekämpfen, gibt es einige Ansätze, die auf ihre Umsetzung warten oder bereits Anwendung finden. Ein ganzheitliches Konzept umfasst drei Angriffspunkte, in denen Interventionen stattzufinden haben:

Erstens sollen PatientInnen bereits vor einer (längerfristigen) Behandlung mit Opiaten ausgiebig gescreent werden: Ist die geplante medikamentöse Behandlung adäquat? Gibt es andere Behandlungsoptionen? Ist die/der PatientIn in der Lage, die Medikation ohne größere Gefahr zu erhalten, werden die Risiken verstanden und stimmt die Compliance? Wie lange und in welcher Dosierung soll das Medikament eingenommen werden?

Der erste Ansatz fällt also in den Bereich der Prävention, mitunter wahrscheinlich der wichtigste im Kampf gegen die Epidemie.

Zweitens müssen PatientInnen bei laufender Therapie gut beobachtet und begleitet, zudem eine potentiell missbräuchliche Verwendung ehestmöglich erkannt und behandelt werden.

Drittens gilt es Individuen, die eine Abhängigkeit oder Sucht entwickelt haben eine adäquate Behandlung zu ermöglichen, wie etwa eine Entzugs- oder Substitutionsbehandlung.

10.1. Regulative Elemente durch die Hand des Staates

Ich möchte an dieser Stelle einige staatliche Einrichtungen der USA erwähnen, die für die Reduktion von Opioidmissbrauch, Opioidgebrauchsstörung und Überdosis-toten von essentieller Bedeutung sind.

10.1.1. CARA - Comprehensive Addiction and Recovery Act

Am 22. Juli 2016 unterzeichnete der damals amtierende Präsident Barack Obama den *Comprehensive Addiction and Recovery Act* (kurz CARA). Dieser stellt das erste große Suchtgesetz seit 40 Jahren dar. Gleichzeitig soll er die bis dato umfassendste Maßnahme zur Bekämpfung der Opioid-epidemie sein. Er deckt sechs Aufgabenbereiche ab, die in Kombination einen umfangreichen Lösungsansatz zur Verbesserung der Opioid-Situation darstellen sollen. Zu diesen zählen Prävention, Behandlung, Genesung, Strafverfolgung, Strafrechtsreform und das Behandeln von Überdosen. Insgesamt wurden jährlich 181 Millionen USD für verschiedenste Projekte, Einrichtungen und Organisationen zur Verfügung gestellt.

Eine kurze Zusammenfassung des Maßnahmenpaketes seitens der *Community Anti-Drug Coalitions of America* (CADCA):^{81,82}

- Erweiterung der Präventions- und Aufklärungsarbeit, die sich vorrangig an Jugendliche, Eltern und andere Betreuer als auch die ältere Bevölkerung richtet, um sowohl den Missbrauch vorab zu verhindern als auch die Behandlung und Genesung zu fördern.
- Die Verfügbarkeit von Naloxon für Exekutivorgane und andere Ersthelfer verbessern, um eine rasche Einleitung von Gegenmaßnahmen bei Überdosen zu ermöglichen und somit Leben zu retten.
- Ressourcen erweitern, die dabei helfen, inhaftierte Personen, die an einer Suchterkrankung leiden, rasch zu erkennen und zu behandeln und zwar über Zusammenarbeit mit Interessensvertretern der Strafjustiz und durch die Bereitstellung einer evidenzbasierten Behandlung.
- Verbesserung der Entsorgungsmöglichkeiten und -stellen für unerwünschte beziehungsweise nicht mehr benötigte verschreibungspflichtige Medikamente, um diese vor Kindern und Jugendlichen fernzuhalten.

- Die Einführung eines evidenzbasierten Opioid/Heroin-Behandlungs- und Interventionsprogramms, um bewährte Verfahren landesweit verbreiten und einsetzen zu können.
- Start eines Demonstrationsprogramms für medikamentös unterstützte Behandlungen und Interventionen.
- Verstärkung der *prescription drug monitoring programs* (PDMP) (s. 10.2), um den jeweiligen Bundesstaaten zu helfen, beispielsweise die Umverteilung (*diversion*) verschreibungspflichtiger Medikamente zu überwachen und zu verfolgen und gefährdeten PatientInnen den Zugang zu Service- und Beratungsstellen zu erleichtern.

2018 wurde eine überarbeitete Version *CARA 2.0 Act of 2018* beschlossen. Einige wichtige Verbesserungen waren zum Beispiel eine Anpassung des Budgets, eine 3-Tages Limitierung für initiale Opioidbehandlung von akuten Schmerzen, Anpassungen bezüglich Entzugsbehandlungen beim Hausarzt, die Aufforderung an ÄrztInnen und ApothekerInnen PDMPs zu verwenden.⁸⁴

10.1.2. HHS - U.S. Department of Health and Human Services

Das HHS, das *Ministerium für Gesundheitspflege und soziale Dienste* der Vereinigten Staaten, stellt das Amerikanische Gesundheitsministerium dar und ist Teil der U.S. amerikanischen Bundesregierung. Es ist unter anderem mit der Umsetzung des *CARA* (s. 7.1.1.) vertraut.⁸² Weiters stellte das HHS im April 2017 ein Konzept als "*Opioid Strategy*" vor, das in fünf Punkten helfen soll, die Opioidkrise in den Griff zu bekommen.^{38,41}

- Stärkung der Berichterstattung und Sammlung von Daten des Gesundheitswesens zur Verbesserung der Aktualität und Spezifität von Daten, um eine Echtzeit-Reaktion auf das Gesundheitswesen zu prägen.
- Verbesserung in der Praxis der Schmerztherapie, um den Zugang zu hochwertiger, evidenzbasierter Schmerzbehandlung, welche die Belastung durch Schmerz reduziert und gleichzeitig den unangemessenen Einsatz von Opioiden und damit verbundene Schäden verringert, zu ermöglichen
- Verbesserung des Zugangs zu Suchtprävention und -behandlung sowie Rehabilitationseinrichtungen.
- Die Verfügbarkeit und Verteilung von Opioidantagonisten (*overdose reversing*

drugs) zu steigern, um eine breite Verfügbarkeit dieser Medikamente für Personen, bei denen eine Überdosierung oder das rasche Reagieren auf eine solche wahrscheinlich ist, sicherzustellen.

- Unterstützung der Spitzenforschung, um das Verständnis von Schmerz und Abhängigkeit zu fördern, die zur Entwicklung neuer Präventionsinterventionen und -behandlungen führt und effektive Maßnahmen im Bereich der öffentlichen Gesundheit ermittelt, um so opioidbedingte Schäden zu reduzieren.

Die Umsetzung dieses Plans erfordert die Zusammenarbeit verschiedenster Abteilungen und Einrichtungen.

10.1.3. CDC - Centers for Disease Control and Prevention

Die CDC ist eine Bundesbehörde des amerikanischen Gesundheitsministeriums. Ihr Zweck ist der Schutz der öffentlichen Gesundheit, insbesondere vor Infektionskrankheiten, wobei auch die Prävention von Krankheiten, Aufklärungsarbeit im gesundheitlichen Bereich, Arbeitsschutz, Förderung von Gesundheit und Schutz vor umweltbedingten Erkrankungen in ihren Aufgabenbereich fallen.

Der zuvor erwähnte erste Punkt des HHS – die Erhebung, Auswertung und Überwachung von Daten in Bezug auf öffentliche Gesundheit – wird auch von den CDC mit einigen wichtigen Projekten unterstützt, um eine möglichst umfangreiche Basis an Datensätzen bereitzustellen.

Auch im statistischen Teil der Arbeit wurde mitunter die Datenbank CDC-WONDER²⁹ (*Wide-ranging Online Data for Epidemiologic Research*) verwendet. Neben dieser bereits dort erwähnten Datenbank werden auch andere Programme bereitgestellt, um die Auswirkungen und das Ausmaß dieser Krise in Zahlen darstellen zu können und dadurch anschaulicher und verständlicher zu machen.

Neben WONDER stellen die CDC mit ESOOS³⁹ (*Enhanced State Opioid Overdose Surveillance*) detaillierte Informationen über tödliche und nicht tödliche Überdosen aus etlichen Staaten der USA zur Verfügung, die in einem Abstand von sechs Monaten gesammelt werden. Weitere Daten können beispielsweise über CDCs ESSENCE (*Electronic Surveillance System for the Early Notification of Community-based Epidemics*) angezeigt werden, das einen Teil des *National Syndromic Surveillance Program* (NSSP)⁴⁰

darstellt.

Neben diesen wertvollen, online zugänglichen Datenbanken, die die Entwicklung dieser Epidemie, die wirklichen Auswirkungen und das Ausmaß sehr gut beleuchten lassen, haben die CDC 2016 Guidelines für die Verschreibung von Opioiden für chronische Schmerzen herausgebracht, in erster Linie angedacht für die Ärzteschaft wie zum Beispiel AllgemeinmedizinerInnen, InternistInnen und FamilienärztInnen, die PatientInnen, die älter als 18 Jahre sind und an chronischen Schmerzen leiden, behandeln. Dabei sind PatientInnen ausgenommen, die an Tumorschmerzen leiden, palliativ oder im end-of-life-setting behandelt werden. Die Guidelines umfassen zwölf Punkte und sind eine Empfehlung, nicht verpflichtend:^{36,37,38}

10.1.3.1.CDC Guidelines

Bestimmen, wann Opiode für chronische Schmerzen ein- oder fortgesetzt werden

1 Nichtpharmakologische und nichtopioid-pharmakologische Therapien sollen bei chronischen Schmerzen bevorzugt Anwendung finden. ÄrztInnen sollten eine Opioidtherapie nur in Betracht ziehen, wenn die Verbesserung von Schmerz und Funktion die Risiken überwiegt. Bei Verwendung sollte die Opioidtherapie soweit angemessen mit nichtpharmakologischer und nichtopioider-pharmakologischer Therapie kombiniert werden.

2 Vor dem Beginn mit einer Opioidtherapie zur Behandlung von chronischen Schmerzen sollten ÄrztInnen mit allen PatientInnen Behandlungsziele festlegen, mit realistischen Zielen für Schmerz und Funktionalität, und überlegen, wie eine Behandlung abgebrochen werden soll, wenn die Vorteile die Risiken nicht überwiegen. ÄrztInnen sollten die Therapie nur fortsetzen, wenn es deutliche klinische Verbesserungen bei Schmerz und Funktion vorzuweisen gibt, die das PatientInnensicherheitsrisiko überwiegt.

3 Vor Beginn und während der Opioidtherapie sollten ÄrztInnen mit den PatientInnen in regelmäßigen Abständen bekannte Risiken und realistische Vorteile der Opioidtherapie, sowie Kompetenzen und Aufgaben von ÄrztInnen und PatientInnen für das Bewerkstelligen der Therapie besprechen.

Opioidauswahl, Dosierung, Dauer, Verlaufskontrolle und Absetzen

4 Wenn eine Opioidtherapie für chronische Schmerzen begonnen wird, sollten ÄrztInnen Opioide mit sofortiger Wirkstofffreisetzung verschreiben anstatt solche mit verzögerter Wirkstofffreisetzung.

5 Bei Behandlungsbeginn sollten ÄrztInnen immer die niedrigste effektive Dosis verschreiben. Man sollte bei jeder Dosierung Vorsicht walten lassen, wenn die Dosierung auf 50 MME (*morphine milligram equivalents*) oder mehr pro Tag gesteigert wird, individuelle Nutzen und Risiken sorgfältig abwägen, und wenn möglich vermeiden, die Dosis auf über 90 MME pro Tag zu steigern und die Entscheidung, die Dosierung auf über 90 MME/d zu titrieren, sorgfältig zu rechtfertigen.

6 Die Langzeitanwendung von Opioiden beginnt häufig mit der Behandlung von akuten Schmerzen. Wenn Opioide für akute Schmerzen, die so stark sind, dass die Anwendung von Opioiden sinnvoll erscheint, verwendet werden, sollten ÄrztInnen die niedrigste effektive Dosis eines Opioids mit sofortiger Wirkstofffreisetzung und nicht mehr als für die erwartete Schmerzdauer erforderliche Menge verschreiben. Drei Tage oder weniger reichen oftmals aus, mehr als sieben werden selten benötigt.

7 ÄrztInnen sollten Nutzen und Schaden mit den PatientInnen innerhalb von einer bis vier Wochen nach Beginn der Opioidtherapie bei chronischen Schmerzen oder nach einer Dosissteigerung evaluieren. ÄrztInnen sollten bei Nutzen und Schaden bei fortlaufender Therapie alle drei Monate oder noch häufiger evaluieren. Wenn der Nutzen den Schaden bei fortlaufender Opioidtherapie nicht überwiegt, sollten ÄrztInnen die Therapie optimieren und mit den PatientInnen zusammenarbeiten, um Opioide auf eine niedrigere Dosis zu reduzieren oder Opioide auszuschleichen und die Opioidtherapie zu beenden.

Risikoabschätzung und Schadensabschätzung bei Verwendung von Opioiden

8 Vor dem Beginn und in regelmäßigen Abständen während einer laufenden Opioidtherapie sollten ÄrztInnen Risikofaktoren für opioidbedingte Schäden evaluieren. ÄrztInnen sollten Strategien zur Risikominderung in den Behandlungsplan miteinbeziehen, einschließlich der Überlegung Naloxon anzubieten, falls Faktoren auf eine erhöhte Gefahr

einer Überdosis hindeuten, wie etwa eine bereits stattgehabte Überdosis, SUD, höhere Opioiddosen (>50MME/d) oder wenn zeitgleich Benzodiazepine in Verwendung sind.

9 ÄrztInnen sollten anhand von staatlichen PDMP-Daten die PatientInnenhistorien prüfen, um festzustellen, ob die PatientInnen Opioiddosen oder gefährliche Kombinationen erhalten, die sie in eine erhöhte Risikosituation bringen, eine Überdosis zu erleiden. ÄrztInnen sollten diese Daten zu Beginn einer Opioidtherapie aufgrund chronischer Schmerzen und danach in regelmäßigen Abständen, etwa bei jeder Verschreibung bis hin zu dreimonatigen Kontrollen, überprüfen.

10 Wenn ÄrztInnen Opioide gegen chronische Schmerzen verschreiben, sollten sie zu Beginn der Therapie einen Urintest durchführen, und weiters eine zumindest jährliche Testung in Erwägung ziehen, um zu beurteilen, ob verschriebene Medikamente als auch andere kontrollierte verschreibungspflichtige Medikamente und illegale Drogen additiv eingenommen wurden.

11 ÄrztInnen sollten wenn möglich vermeiden, Opioide und Benzodiazepine zeitgleich zu verschreiben.

12 ÄrztInnen sollten evidenzbasierte Behandlungen (normalerweise medikamentös unterstützte Behandlungen mit Buprenorphin oder Methadon in Kombination mit Verhaltenstherapie für PatientInnen mit Opioidgebrauchsstörungen anbieten oder arrangieren.

Die Veröffentlichung dieser Guidelines wird mit einem weiteren Rückgang der Opioidverschreibungen assoziiert.³⁷

10.1.4. SAMHSA – Substance Abuse and Mental Health Services

Die SAMHSA ist auch eine Behörde der HHS. Sie leitet die Bemühungen des öffentlichen Gesundheitswesens, um die Verhaltensmedizinische Gesundheit und das Leben von psychisch Erkrankten und Individuen mit Substanzgebrauchsstörungen zu verbessern.

Die SAMHSA finanzieren ein Projekt namens *National Survey on Drug Use and Health* (NSDUH)³⁰, das vom *Center for Behavioral Health Statistics and Quality* (CBHSQ) unter

Supervision steht.⁷ Dabei handelt es sich um eine bundesweite Erhebung von Daten bezüglich Konsum von legalen und illegalen Drogen und psychischen Störungen.³⁰ Im Zuge des *CARA 2.0 Act of 2018* sind die SAMHSA damit beauftragt, ein optimales Verfahren für die Leitung von Rehabilitationsunterkünften zu etablieren.

Ein weiterer Schwerpunkt der SAMHSA ist es, möglichst viele Behandlungen mit medikamentöser Unterstützung für verschreibungspflichtige Medikamenten- und Opioidsucht bereitzustellen. (MAT-PDOA: *medication assisted treatment – prescription drug and opioid addiction*).⁸⁴

10.1.5. FDA - Food and Drug Administration

Die FDA, die Behörde für Lebens- und Arzneimittel, ist dem amerikanischen Gesundheitsministerium unterstellt und reguliert Nahrungsmittel, Arzneimittel, medizinische Gerätschaften, strahlenemittierende Produkte, Impfstoffe, Kosmetika, Tabakprodukte und ebenso veterinärmedizinische Aspekte.

Derzeit ist auch bei der FDA die Erstellung einer evidenzbasierten Verschreibungsguideline im Gange, um die richtige Dosierung und Abgabe von Opioiden zu fördern. Diese soll Ende 2019 finalisiert werden.

2016 beauftragte die FDA außerdem die *National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine* ein Komitee aufzustellen, das den neuesten wissenschaftlichen Stand im Bereich der Schmerzforschung, Schmerzversorgung und Ausbildung erforschen sollte, um diverse Schritte zur Verbesserung der derzeitigen Lage bezüglich der Opioidepidemie für die FDA und anderen Organisationen einleiten zu können.³⁵

Im Zuge des *CARA* (s. 9.1.1) gibt es auch für die FDA einen Aktionsplan, der erfordert, dass ein neuer Antrag für Opioid-Arzneimittel vor der Zulassung durch die FDA an ein Beratungsgremium der FDA, von dem es Empfehlungen erhalten soll, weitergeleitet wird (*FDA Opioid Action Plan*).⁸² Dies impliziert mehr Überwachung bei neuen Medikamenten.

10.1.5.1. Naloxon/Naltrexon als Lebensretter bei Überdosis

Die FDA hat als Zulassungsstelle für Medikamente natürlich auch einen großen Einfluss

auf den oft geforderten Aspekt der frei zugänglichen (“*over the counter*”) Verfügbarkeit von Medikamenten. In einem am 17. Januar 2019 abgegebenen Statement wird von der Notwendigkeit einer freieren Zugänglichkeit zu Naloxon gesprochen, die jedoch aufgrund von Benutzerfreundlichkeit noch nicht realisierbar war.⁷⁷

Seit April 2019 ist ein neuer generischer Naloxon Hydrochlorid Nasenspray – bereits seit 1971 unter *Nacran* bekannt – zugelassen. An einer praktikablen Naloxon-Injektionsmedikation für Laien wird noch gearbeitet.^{76,77}

Mittlerweile werden oftmals bei RisikopatientInnen oder bei höheren Dosen an Opioiden diverse Naloxon-Medikamente zusätzlich als eine Art Absicherung verschrieben, was additiv noch auf die Gefahr von Überdosen hinweist und besondere Aufmerksamkeit und Vorsicht vor dem Medikament implizieren soll. Die Hauptprobleme bei der seit 2013 anlaufenden Welle an opioid-assoziierten Überdosistoten sind synthetisch hergestellte Opioide – vor allem Fentanyl – die zum Teil wesentlich potenter sind und demnach auch höher dosierte Naloxon Medikamente zur Umkehrung einer Überdosis benötigt werden.⁸¹

10.1.5.2. Abuse Deterrent Formulations

Auch die Pharmaindustrie hat Möglichkeiten, in diese Epidemie einzugreifen. In den letzten Jahren wurden mehrere neue Produkte auf den Markt gebracht, die unter dem Namen *Abuse-Deterrent Formulations* (ADF), also etwa “gegen Missbrauch geschützte Arzneiformen”, laufen. Bei diesen Medikamenten gibt es Ansätze, Arzneimittel gegen unterschiedliche Formen des Missbrauchs resistenter zu machen.

Der goldene Gral in dem Forschungsbereich der potenten Schmerzmedikamente wie Opioide wäre wohl, ein Medikament zu entwickeln, das keine euphorisierende Wirkung sondern nur eine Schmerzreduktion mit sich zieht. Dies konnte bis dato jedoch noch nicht verwirklicht werden.^{46,48}

Ein bereits gängiger Ansatz ist es, eine Absicherung der Tabletten gegenüber Manipulationen – was eine inadäquate Verwendung des Medikaments mit sich bringen könnte – zu erreichen.

Die FDA hat das Potential der ADFs erkannt, setzte deren Entwicklung als “*high health priority*” fest und ermutigte die Pharmaindustrie, derartige Medikamente auf den Markt zu bringen. 2015 veröffentlichte sie ein Dokument mit dem Titel: “*Abuse-Deterrent Opioids – Evaluation and Labeling: Guidance for Industry.*”⁴⁵

In diesem Dokument werden sieben Kategorien von möglichen Technologien der ADFs aufgelistet:

1 *Physikalische und chemische Barrieren*

Der physikalische Ansatz ist, die Arznei gegen physische Veränderungen resistenter zu machen. Zu diesen Manipulationsversuchen gehören mitunter das Kauen, Zerkleinern oder Zerreiben des Medikaments, mit dem Ziel einen Wirkstoff schneller freizusetzen oder eine nicht vorgesehene Applikation (z.B. nasal) zu ermöglichen.

Eine chemische Manipulationsresistenz soll dazu führen, dass keine Penetration oder Extraktion durch Lösungsmittel möglich ist. Das Medikament verändert seine Form und wird zum Beispiel zu einem dickflüssigen, viskösen Gel, das nicht nasal oder intravenös appliziert werden kann.

2 *Kombination von Agonist und Antagonist*

Die Tablette behält hier bei vorgesehener Applikation ihre analgetische Wirkung und der Antagonist wird nicht freigesetzt oder absorbiert. Durch die Beimengung eines Antagonisten wie Naloxon oder Naltrexon in die Tablette kommt es bei versuchter Manipulation und folgender inhalativer, nasaler oder intravenöser Applikation jedoch zur teilweise starken Reduktion oder sogar zur kompletten Aufhebung des euphorisierenden Effekts. Physisch oder psychisch Abhängige können mitunter auch Entzugserscheinungen verspüren.

3 *Aversion*

Aversive Substanzen (z.B. Niacin) können mit dem Opioid kombiniert werden, um bei nicht behandlungsgetreuer Nutzung unangenehme Effekte hervorzurufen, beispielsweise ein Brennen in der Nasenschleimhaut bei nasaler Applikation oder Nausea, Kopfschmerz, Pruritus oder Transpiration bei zu hoher oraler Dosierung.

4 *Prodrugs und andere molekulare Entitäten*

Prodrugs müssen erst in ihren aktiven Metaboliten umgewandelt werden. Dies geschieht durch Enzyme oder andere chemische Transformationen im Gastrointestinaltrakt des Menschen, wo erst die therapeutische Wirksamkeit des Medikaments entfaltet wird.

5 *Opioid Delivery System*

Unter diesen Punkt fallen diverse Optionen und Systeme, eine Substanz anders als in Tablettenform zu applizieren, um eine bessere Regulation zu ermöglichen und eine Manipulation zu erschweren bzw. zu verhindern. Eine Überlegung in diesem Bereich ist es, das gewünschte Opioid in Form eines injizierbaren Depots mit fortlaufender Abgabe oder eines subkutanen Implantats in gewünschter Dosierung und Dauer zu seiner Wirkstätte zu befördern.

6 *Kombinationen von zwei oder mehr der fünf zuvor genannten Technologien*

7 *Neue Ansätze oder Technologien, die nicht in den vorigen Punkten beschrieben wurden.*

Kritische Stimmen in der Forschung:

Die Effektivität von ADFs ist umstritten und stellt auf keinen Fall eine alleinige Lösung des Problems dar, könnte aber in manchen Situationen zu einer Verbesserung beitragen.

Die postmarketing Analysen vom ersten zugelassenen ADF OxyContin erbrachten ernüchternde Ergebnisse:⁵²

Vorerst konnte die Reduktion von Missbrauch, Todesfällen durch Überdosis und Ärztehopping, Drug Diversion (Weitergabe von Medikamenten an Familie und Freunde) und auch der Kosten im Gesundheitswesen vermeldet werden.⁵² Der Missbrauch von Oxycontin sank um 36%, stieg für andere single-entity Oxycodon Tabletten um 20 % und bei Heroin um 42%. Therapeutische Fehler, die PatientInnen betrafen, sanken um 20% bei OxyContin und stiegen um 19% bei anderen Oxycodon Tabletten.⁵² Die zufällige Exposition sank bei OxyContin um 39%, stieg bei Heroin um 21% und blieb bei anderen Oxycodon Tabletten gleich.⁵² Die Tatsache, dass in ADFs immer noch ein Opioid der Hauptwirkstoff ist, macht diese Medikamente nicht missbrauchsresistent, sondern bestenfalls manipulationsresistenter. Man sollte aufpassen, dass hier nicht ein falsches Gefühl von Sicherheit suggeriert wird.⁵⁴

Die meisten Menschen, die einen problematischen Umgang mit Opioiden zeigen, gelangen über orale Einnahme in einen Abhängigkeitszustand, ohne von Beginn an Tabletten zu manipulieren. Demnach ist die mit Abstand größte ADF-Gruppe, die der physischen/chemischen Barrieren, zum wichtigsten Zeitpunkt – dem Beginn des

Missbrauchs – nicht wirklich hilfreich.

Konsumenten, die intravenöse Applikation nutzen, werden wenig von ADFs profitieren.⁵³ Diese Gruppierung wird wohl andere Substanzen suchen, finden und nutzen. Zudem gibt es Bedenken, dass PatientInnen, wenn sie ihr Opioid nicht mehr in der gewohnten Form erhalten, eher zu Heroin wechseln könnten.⁵⁵

All dies zeigt, dass ADFs unter Umständen einen Teil zur Gesamtlösung der Problematik beitragen können, nicht aber das Hauptaugenmerk auf sich lenken sollten. Trotz des zum Teil positiven Outcomes in diversen Studien rund um ADFs werden diese Medikamente noch immer selten verschrieben. Ein Grund dafür könnte wohl sein, dass die Kosten dieser neuen Medikationen deutlich höher ausfallen als für ältere Medikamente mit vergleichbaren Wirkstoffen.

Die FDA gibt folgenden Medikamenten die Bezeichnung “*Abuse Deterrent Formulations*”:⁵¹ OxyContin, Targiniq ER, Embeda, Hysingla ER, MorphaBond ER, Xtampza ER, Arymo ER, RoxyBond

10.1.6. NIH und NIDA

Die *National Institutes of Health* (NIH) ist auch eine Behörde des HHS und die wichtigste Behörde in Bezug auf biomedizinische Forschung. Zu ihnen gehören 27 Institute, darunter auch das *National Institute on Drug Abuse* (NIDA). Außerdem arbeitet die NIH eng mit der Industrie zusammen, um potentere Opioid-Antagonisten zu entwickeln, die den Aufgaben der Antagonisierung von Überosen mit beispielsweise Fentanyl gerecht werden.⁸⁰

Im CARA 2016 findet die NIH auch Erwähnung und zwar hauptsächlich aufgrund der Opioidforschung (*NIH Opioid Research*): Der Leiter des NIH wird ermächtigt, die vom NIH durchgeführten (oder finanzierten) Forschungsarbeiten zu koordinieren, um den Fokus auf das wissenschaftliche Verständnis von Schmerzen, alternative Optionen für Opioide als Schmerzbehandlung und die Entwicklung von Therapien gegen chronische Schmerzen zu legen.⁸²

Im April 2018 startete die NIH eine Initiative namens HEAL (*Helping to End Addiction Long-term*SM), die auch das Ziel verfolgt, die Opioidkrise möglichst schnell in den Griff zu bekommen. Darunter fallen insbesondere die Grundlagenforschung von neurologischen

Bahnen, die bei Schmerz und Sucht involviert sind, Implementationsforschung zur Entwicklung und Testung von Behandlungsmodellen und Forschung zur Integration von Verhaltensinterventionen in die medikamentös unterstützte Behandlung von OUDs.⁸⁵

10.1.7. DEA – Drug Enforcement Administration

Die DEA untersteht dem *Department of Justice*, also dem Justizministerium der USA. Gegründet wurde sie 1973 unter Präsident Nixon, der 1972 auch den Begriff “*War on Drugs*” prägte.⁷⁸ Sie ist die federführende Agentur für die Durchsetzung des *Controlled Substance Acts*. Ihre Aufgabe ist der Kampf gegen Drogenhandel und den Vertrieb von illegalen Drogen. Sie ist außerdem alleinig Zuständig für Drogenermittlungen im In- und Ausland.⁷⁸

10.2. Prescription Drug Monitoring Program (PDMP)

Unter *PDMP* – Programm zur Überwachung verschreibungspflichtiger Medikamente – versteht man elektronische Datenbanken, die mit Missouri als letztem Bundesstaat seit Juli 2017 in allen Bundesstaaten der USA Anwendung finden und in denen verschreibungsbezogene Daten von PatientInnen gesammelt und analysiert werden. Sie sollen zur Unterstützung für die verschreibende Ärzteschaft, PharmazeutInnen und Behörden und als Verknüpfungspunkt zwischen diesen dienen.⁴²

Vor jeder Verschreibung von kontrollierten Substanzen wie Opioiden, Amphetaminen oder Benzodiazepinen wird eine Überprüfung eines PDMP für sinnvoll erachtet, wobei die Anwendungsintensität von Bundesstaat zu Bundesstaat variieren kann. Dabei können ÄrztInnen und PharmazeutInnen beispielsweise bei substanzmissbrauchsgefährdeten PatientInnen eine Warnmeldung erhalten. Die meisten Algorithmen quantifizieren die Verwendung auf Basis des MME.⁴²

Ziel der PDMPs ist es, vor allem verschreibenden ÄrztInnen über simultan eingenommene Verschreibungen zu informieren und Medikamentenmissbrauch aufzudecken.⁴²

Nach Einführung von PDMPs war der Rückgang des Missbrauchs von verschreibungspflichtigen Opioiden auffällig. Was parallel dazu nicht vergessen werden

darf ist, dass – während die Zahlen des Opioidmissbrauchs bezüglich verschreibungspflichtiger Medikamente sinken – der Gebrauch von illegalen Drogen wie Heroin steigen.⁴³

Es erscheint auch wichtig zu sein, PDMPs nicht nur manchmal, sondern auf einer regulären Basis zu verwenden. So konnte eine regelmäßige Anwendung mit einem effizienteren Erkennen von Ärztehopping und MissbrauchspatientInnen assoziiert werden.^{42,44}

11. Risikoevaluierung über diverse “Risk Assessment Tools”

Opioide sind aus der Schmerzmedizin nicht mehr wegzudenken und finden gerechtfertigterweise im operativen Setting, bei der Behandlung von tumorbedingten Schmerzen und in der Sterbebegleitung Anwendung. Auch in der Behandlung von chronischen nicht tumorbedingten Schmerzen werden und wurden die Substanzen eingesetzt, wobei vielmals auf andere Optionen verzichtet wird und der Nutzen oder eine Verbesserung durch eine Opioidtherapie bei einigen PatientInnen mit chronischen Schmerzen nicht bewiesen ist.^{56, 66-71}

Wenn eine Behandlung mit dem medizinischen Background vereinbar ist und vernünftigen Guidelines entsprechend gerechtfertigt werden kann, gibt es trotzdem immer noch ein PatientInnenklientel, das mit dem Einsatz dieser Medikamente ein höheres Abhängigkeitsrisiko eingeht als der Nutzen jemals sein könnte. Doch wie entscheidet man nun, wem eine Opioidtherapie zuzutrauen ist und bei wem ein daraus möglicherweise folgender Schaden, wie Abhängigkeit und Tod durch eine Überdosis die Vorteile überwiegen könnte?

Ein Ansatz ist es, bei PatientInnen, die vor einer Behandlung mit Opioiden stehen, das potentielle Missbrauchsrisiko zu analysieren. Damit könnten RisikopatintInnen, die wahrscheinlich leichter eine Opioidgebrauchsstörung entwickeln, andere Behandlungsoptionen angeboten oder diese besonders observiert werden.

11.1. Vor Beginn einer Opioidtherapie

11.1.1. Opioid Risk Tool (ORT)

Das *Opioid Risk Tool* inkludiert folgende aus der wissenschaftlichen Literatur bekannten Risikofaktoren bezüglich Substanzmissbrauch und -abhängigkeit:

- 1 Die persönliche und familiäre Vorgeschichte in Bezug auf Substanzmissbrauch (Alkohol, verschreibungspflichtige Medikamente, illegale Drogen)
- 2 Alter 16 – 45
- 3 Vorgeschichte bezüglich präpubertärem sexuellen Missbrauchs
- 4 Bestimmte psychische Erkrankungen (Aufmerksamkeitsdefizitstörung, Bipolare Störung, Zwangsstörung, Schizophrenie, Depression)

Bei diesem Tool wird auch zwischen weiblichen und männlichen Individuen unterschieden und bestimmte Punkte geschlechtsabhängig unterschiedlich gewichtet. Die Auswertung bietet die Möglichkeit, einer Risikoabwägung, aufgeteilt in niedriges, moderates und hohes Risiko (*low, moderate, high risk*).⁶⁰

11.1.2. Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain (SOAPP, SOAPP-R, SOAPP-8)

Der SOAPP ist ein Screener, bei dem in der Originalfassung 14 Fragen beantwortet werden müssen. Die Antworten auf diese Fragen können zwischen 0 und 4 liegen, wobei 0 niemals (*never*), 1 selten (*seldom*), 2 manchmal (*sometimes*), 3 oft (*often*) und 4 sehr oft (*very often*) bedeutet. Folgende Faktoren wurden berücksichtigt und sollen Auskunft über die potentielle Suchtgefährdung eines Individuums geben: ⁶¹⁻⁶³

- 1 Vorgeschichte bezüglich Substanzmissbrauch
- 2 Probleme mit dem Gesetz
- 3 Craving
- 4 Schweres Rauchen
- 5 Stimmungsschwankungen

Die Originalfassung bestand aus 14 Fragen, die überarbeitete Version SOAPP-R umfasste 24 Fragen und die neueste, verkürzte Version SOAPP-8 soll mit 8 Fragen genauso effizient RisikopatientInnen ausfindig machen.⁶¹⁻⁶³

Der SOAPP-8 bietet eine verkürzte Version, die den Vorteil einer rascheren Abwicklung mit sich bringt, bei einer Sensitivität von 0.74 und einer Spezifität von 0.66 im Vergleich zum SOAPP-R mit einer Sensitivität von 0.81 und Spezifität von 0.68, bei einer Verkürzung um 67%.⁶³

11.1.3. Brief Risk Interview (BRI) und Brief Risk Questionnaire (BRQ)

11.1.3.1. BRI

Das Brief Risk Interview unterscheidet sich von den vorher genannten Assessment-Tools, indem die Risikoabschätzung in einem Gespräch, das ungefähr zehn bis 15 Minuten dauert, mit der/dem PatientIn evaluiert wird.⁶⁴

Dabei werden zwölf Themenbereiche angesprochen, die jeweils bis zu sechs Risikoeinstufungen (*Low, Low Medium, Medium, Medium High, High oder Very High Risk*) erlauben. Der höchste Wert bezeichnet das Gesamtrisiko der befragten Person, egal wie oft und in welchem Bereich er erreicht wurde.⁶⁴

- 1 Ausschluss aus einer Schmerzbehandlung in der Vergangenheit (Past Discharge from Pain Treatment)
- 2 Medikamente zu oft/zu viel eingenommen (*Overtaking of Medication*)
- 3 Besorgen von Medikamenten auf der Straße, von Freunden oder Familie (*Street Use*)
- 4 Beziehung zu Medikamenten (*Relationship with Medication*) [z.B. Vorliebe für ein Medikament, weiß genau darüber Bescheid...]
- 5 Depression und Angst (*Depression and Anxiety*)
- 6 Bipolare Störung oder Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) (*Bipolar Disorder or Attention Deficit Hyperactivity Disorder [ADHD]*)
- 7 Soziales Umfeld und Medikamentensicherheit (*Social Environment and Medication Security*)
- 8 Substanzmissbrauchsstörung (*Substance Abuse Disorder*)

- 9 (biologische) Familiengeschichte in Bezug auf Sucherkrankungen (*Biological Family History of Addiction*)
- 10 Vorstrafen, Gefängnisaufenthalte etc. (*Legal Issues*)
- 11 Intellektuelle / kognitive / Lese- und Schreibfähigkeiten (*Intellectual / Cognitive / Literacy Abilities*)
- 12 Unredlichkeit (*Dishonesty*)

Diese Art der Abschätzung ist für die Ärzteschaft zeitaufwendiger als schriftliche Befragungen, bietet aber unter Umständen ein geeigneteres Setting um Falschaussagen und Lügen besser erkennen zu können. ⁶⁴

11.1.3.2. BRQ

Beim BRQ wurde nach Vorbild des BRI versucht, durch die Befragung in ähnlichen Themenbereichen eine Risikoabschätzung zu gewährleisten, hier aber in schriftlicher Form. Zwölf Fragen (Items) sollen dabei helfen dies zu ermöglichen. ⁶⁵ Die Beantwortung der Fragen wird mit Punkten gewertet, wobei eine Gesamtpunktzahl zwischen 0 und 24 erzielt werden kann. Je höher die Punktezahl, desto höher das Risiko.

Die Einstufung erfolgt im Gegensatz zum BRQ in drei Stufen, und zwar in ein niedriges (0-2 Punkte), mittleres (3-8 Punkte) und hohes (9+ Punkte) Risiko. ⁶⁵

11.2. Bei laufender Therapie

Bei PatientInnen unter laufenden Opioidtherapien gilt es, frühestmöglich jene ausfindig zu machen, die einen problematischen bzw. gesundheitsgefährdenden Umgang mit Opioiden entwickeln.

11.2.1. Current Opioid Misuse Measure (COMM)

Zu diesem Zwecke wurde unter anderem das Screening Tool “*Current Opioid Misuse Measure*” (COMM) entwickelt. COMM kann dazu beitragen, potentiell PDD (*Prescription*

Drug Use Disorder) gefährdete PatientInnen ausfindig zu machen, um bei diesen Compliance und adäquates Behandlungsverhalten zu überprüfen beziehungsweise zu fördern, beispielsweise durch reguläres Tabletten-Zählen oder additive, regelmäßige Urintests.^{57,58} Die Originalversion umfasst 17 Fragen, eine neuere Version umfasst nun bei annähernd gleichbleibender Risikoabschätzung neun Fragen und kann elektronisch durchgeführt werden.⁵⁹

11.2.2. Pain Medication Questionnaire (PMQ)

Auch der PMQ soll bei laufender Therapie missbräuchliches Verhalten erkennen und aufdecken. Er bestand anfangs aus 26 Fragen, die 2009 neu veröffentlichte Version umfasst 23 Fragen, die mitunter Themen wie Zufriedenheit mit der derzeitigen Therapie, der Dosierung, dem Arzt und der Schmerzminderung, die Beziehung zum derzeitigen Medikament, Diversion und mit der Therapie nicht vereinbarem Gebrauch der Medikation, Anzahl an *early Refills* und andere beinhalten.⁷²⁻⁷⁵

12. Die europäische Situation im Vergleich zur US-amerikanischen

Die Frage, ob auch in Europa eine derartige Krise auftreten könnte, ist nicht wirklich ausgiebig erforscht. Es wird aber doch klar ersichtlich, dass Europa weit von einer Epidemie im amerikanischen Sinn entfernt ist. Ob sich das ändern könnte, wird im Anschluss diskutiert.

In der EU verstarben 2017 mehr als 8200 Personen an einer Überdosis aufgrund von illegalen Drogen, 9400 wenn man die Türkei und Norwegen miteinbezieht.⁸⁷ Das bedeutet einen Anstieg von 0,7% im Vergleich zu 2016.⁸⁷ Vier von fünf Überdosisopfern sind Männer, die meisten Verstorbenen waren zwischen 30 und 50 Jahren alt.⁸⁷ In 85% der Fälle ist ein Opioid beteiligt.⁸⁸ Das am häufigsten, nicht medizinisch konsumierte Opioid in Europa bleibt Heroin, trotz eines generellen Rückgangs des Konsums. Laut des *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction* (EMCDDA) deuten einige Quellen auf einen Anstieg des Missbrauchs von legalen Opioiden hin.⁸⁸

Was in Europa im Vergleich zu den USA auffällt ist, dass auch hier vermehrt synthetisch

hergestellte Opioide wie Fentanyl auf den Markt kommen. Das EMCDDA berichtet im *European Drug Report 2019* von ungefähr 50 neuen, dem EU-Frühwarnsystem für neue psychoaktive Substanzen gemeldete synthetische Opioide.⁸⁸ Viele dieser Substanzen wurden mit schwerwiegenden Vergiftungen und Todesfällen assoziiert.⁸⁸ Eine von fünf Personen, die sich aufgrund von Opioidproblemen in Behandlung begibt, meldet ein synthetisches Opioid und nicht Heroin als primäre Droge.⁸⁸

Von KlientInnen, die sich aufgrund von Opioiden in Behandlung begaben, meldeten 78% Heroin als Primärdroge. 0,5% Fentanyl, 5% Buprenorphin, 9% Methadon und 7% andere Opioide.⁸⁸

Einige Ansätze, die erklären könnten warum es in Europa (noch) nicht zu einer Opioidepidemie gekommen ist, sind unter anderem folgende: die Regulation von verschreibungspflichtigen Medikamenten, die Verfügbarkeit von illegalen Drogen, die Verfügbarkeit von verschiedenen verschreibungspflichtigen Opioiden und alternativen psychotropen Medikamenten, Pharma-Werbung, die Haltung gegenüber dem medizinischen und nicht-medizinischen Gebrauch, Unterschiede in der Organisation der Gesundheitssysteme, Grad der Strafverfolgung, Drogenpolitik (legal - illegal) der Regierung, rechtliche Rahmenbedingungen für Arzneimittel, Verschreibungspraktiken, Dosierungen, Behandlungserwartungen seitens der PatientInnen und die medizinische Kultur an sich.^{89,90}

13. Diskussion

Die Opioidkrise in den Vereinigten Staaten zeigt, was passieren kann, wenn gute Absichten und Konzerninteressen aufeinandertreffen. Wie nach der vorangegangenen “Opioidphobie” eine Lockerung der Gesetzgebung und Anpassung der Verschreibungspraktiken forciert wurde, um einerseits die Behandlung von Schmerzen anzupassen und zu verbessern und andererseits Gewinne für gewisse Firmen der Pharmaindustrie zu erzielen. Die Erhebungen der nächsten Jahre werden zeigen, ob der derzeitige Kurs der Regierung, der HHS und anderer Behörden und Einrichtungen wirken, oder ob die Epidemie weiterhin einen Aufwärtstrend erleben wird und sich die bereits höchst problematischen Zustände weiter verschlimmern werden.

Diese Situation erfordert die Zusammenarbeit auf diversen Ebenen, vor allem die Forschung bezüglich Schmerzmechanismen und vernünftigen Behandlungsoptionen – auch mittels neuer Medikamente, die Erstellung von evidenzbasierten Guidelines mit einheitlichen Vorgaben in Bezug auf Schmerztherapie als auch Substitutions- und Rehabilitationsbehandlungen, die Destigmatisierung der an OUD- oder abhängigkeiterkrankten PatientInnen und einen erleichterten Zugang zu einer Behandlung soll weiterhin im Vordergrund stehen.

Aufklärungskampagnen und andere Maßnahmen, die zur Prävention beitragen und ein Bewusstsein um die Gefahren dieser Medikamente schaffen können, sollten in einem großen Ausmaß unterstützt werden.

Und schließlich sollten die Pharmaunternehmen, die wissentlich Falschinformationen bezüglich ihrer Medikamente in Umlauf gebracht und propagiert haben, die volle –auch finanzielle – Verantwortung am von ihnen etablierten Schaden tragen, um dem Staat zusätzliche finanzielle Möglichkeiten zur Bekämpfung dieser Krise zu bieten.

Es muss noch vieles an Forschung und Arbeit geleistet werden, um diese Krise überwinden zu können. Eine Weiterbildung von allen im Gesundheitswesen Tätigen, die in Kontakt mit Opioiden kommen, sollte auch die Mitteilung der neuesten Forschungsergebnisse und Guidelines beinhalten. Dies gilt besonders für ÄrztInnen, Pflegepersonal und PharmazeutInnen.

Europa kann von dieser Krise viel lernen und hat meiner Meinung nach die Möglichkeit, durch genaues Beobachten von auslösenden Faktoren und Strategien zur Bekämpfung der Epidemie in den USA einer derartigen Entwicklung in der EU entgegenzuwirken.

14. Literaturverzeichnis

1. Manchikanti L, Singh A. Therapeutic opioids: A ten-year perspective on the complexities and complications of the escalating use, abuse, and nonmedical use of opioids. *Pain Physician* 2008; 11(2 Suppl):S63-88.2)
2. National Safety Council: Injury Facts, Preventable Deaths, Odds of Dying. 2017. Online verfügbar unter <https://injuryfacts.nsc.org/all-injuries/preventable-death-overview/odds-of-dying/> zuletzt geprüft am 03.09.2019.
3. Portenoy RK, Foley KM. Chronic use of opioid analgesics in non-malignant pain: Report of 38 cases. *Pain* 1986; 25(2):171–86. doi: 10.1016/0304-3959(86)90091-6.
4. Campbell JN. APS 1995 Presidential address. *Pain Forum* 1996; 5(1):85–8. doi: 10.1016/S1082-3174(96)80076-6.
5. Rosenblum A, Marsch LA, Joseph H, Portenoy RK. Opioids and the treatment of chronic pain: Controversies, current status, and future directions. *Exp Clin Psychopharmacol* 2008; 16(5):405–16. doi: 10.1037/a0013628.
6. Hayes AN, Gilbert SG. Historical milestones and discoveries that shaped the toxicology sciences. in : Luch A, Hrsg. *Molecular, Clinical and Environmental Toxicology: Volume 1: Molecular Toxicology*. Basel: Birkhäuser Basel; 2009. S.1-35, (Experientia Supplementum; Bd. 99). Verfügbar unter: <http://site.ebrary.com/lib/alltitles/docDetail.action?docID=10288807>.
7. Sneader W. The discovery of heroin. *The Lancet* 1998; 352(9141):1697–9. doi: 10.1016/S0140-6736(98)07115-3.
8. Kramer JC. Heroin in the Treatment of Morphine Addiction. *Journal of Psychedelic Drugs* 2012; 9(3):193–7. doi: 10.1080/02791072.1977.10472049.
9. Kolodny A, Courtwright DT, Hwang CS, Kreiner P, Eadie JL, Clark TW et al. The prescription opioid and heroin crisis: A public health approach to an epidemic of addiction. *Annu Rev Public Health* 2015; 36:559–74. doi: 10.1146/annurev-publhealth-031914-122957.
10. Street JP. THE PATENT MEDICINE SITUATION. *Am J Public Health (N Y)* 1917; 7(12):1037–42. doi: 10.2105/ajph.7.12.1037.
11. Terry CE. THE HARRISON ANTI-NARCOTIC ACT. *Am J Public Health (N Y)* 1915; 5(6):518. doi: 10.2105/ajph.5.6.518.

12. Wilkerson RG, Kim HK, Windsor TA, Mareiniss DP. The Opioid Epidemic in the United States. *Emerg Med Clin North Am* 2016; 34(2):e1-e23. doi: 10.1016/j.emc.2015.11.002.
13. Morgan JP. American opiophobia: Customary underutilization of opioid analgesics. *Adv Alcohol Subst Abuse* 1985; 5(1-2):163–73. doi: 10.1300/J251v05n01_11.
14. Melzack R. The tragedy of needless pain. *Sci Am* 1990; 262(2):27–33. doi: 10.1038/scientificamerican0290-27.
15. Jones MR, Viswanath O, Peck J, Kaye AD, Gill JS, Simopoulos TT. A Brief History of the Opioid Epidemic and Strategies for Pain Medicine. *Pain Ther* 2018; 7(1):13–21. doi: 10.1007/s40122-018-0097-6.
16. Porter J, Jick H. Addiction rare in patients treated with narcotics. *N Engl J Med* 1980; 302(2):123. doi: 10.1056/nejm198001103020221.
17. deShazo RD, Johnson M, Eriator I, Rodenmeyer K. Backstories on the US Opioid Epidemic. Good Intentions Gone Bad, an Industry Gone Rogue, and Watch Dogs Gone to Sleep. *Am J Med* 2018; 131(6):595–601. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.12.045.
18. Gale AH. Drug Company Compensated Physicians Role in Causing America's Deadly Opioid Epidemic: When Will We Learn? *Mo Med* 2016; 113(4):244–6.
19. Morone NE, Weiner DK. Pain as the fifth vital sign: Exposing the vital need for pain education. *Clin Ther* 2013; 35(11):1728–32. doi: 10.1016/j.clinthera.2013.10.001.
20. Joranson DE, Gilson AM, Dahl JL, Haddox JD. Pain management, controlled substances, and state medical board policy: A decade of change. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23(2):138–47.
21. van Zee A. The promotion and marketing of oxycontin: Commercial triumph, public health tragedy. *Am J Public Health* 2009; 99(2):221–7. doi: 10.2105/AJPH.2007.131714.
22. Johnson & Johnson: US-Pharmakonzern wegen Opioid-Krise verurteilt. *Zeit Online* 27.08.2019 [Stand: 10.09.2019]. Verfügbar unter: <https://www.zeit.de/politik/ausland/2019-08/verurteilung-johnson-johnson-opiate-krise-usa>.
23. Lenny Bernstein SH. Purdue Pharma in talks over multibillion-dollar deal to settle more than 2,000 opioid lawsuits. *The Washington Post* 27.08.2019 [Stand: 10.09]. Verfügbar unter: https://www.washingtonpost.com/health/purdue-pharma-in-talks-over-multibillion-dollar-deal-to-settle-more-than-2000-opioid-lawsuits/2019/08/27/7cf50ed4-c914-11e9-be05-f76ac4ec618c_story.html?noredirect=on.
24. Estler C-J, Schmidt H, Hrsg. *Pharmakologie und Toxikologie: Lehrbuch für*

- Studierende der Medizin, Pharmazie und Naturwissenschaften ; mit 305 Tabellen. 6., überarb. und erw. Aufl. Stuttgart u.a.: Schattauer; 2006., S.381-393
25. Beubler E. Kompendium der Pharmakologie: Gebräuchliche Arzneimittel in der Praxis. 3., überarbeitete und erweiterte Auflage. Vienna: Springer-Verlag Vienna; 2011. S.143-149
26. Cardia L, Calapai G, Quattrone D, Mondello C, Arcoraci V, Calapai F et al. Preclinical and Clinical Pharmacology of Hydrocodone for Chronic Pain: A Mini Review. *Front Pharmacol* 2018; 9:1122. doi: 10.3389/fphar.2018.01122.
27. Striebel HW. Anästhesie - Intensivmedizin - Notfallmedizin: Für Studium und Ausbildung. 9.Aufl. s.l.: Schattauer Verlag; 2017. S. 56-60
28. Muhuri PK, Gfroerer JC, Davies MC. Associations of Nonmedical Pain Reliever Use and Initiation of Heroin Use in the United States: Substance Abuse and Mental Health Services Administration; 2013 [Stand: 11.09.2019]. Verfügbar unter: <https://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/DR006/DR006/nonmedical-pain-reliever-use-2013.htm>.
29. Centers for Disease Control and Prevention. 1.National Center for Health Statistics. Underlying Cause of Death 1999-2017 on CDC WONDER Online Database, released December, 2018. Data are from the Multiple Cause of Death Files, 1999-2017, as compiled from data provided by the 57 vital statistics jurisdictions through the Vital Statistics Cooperative Program. Accessed at <http://wonder.cdc.gov/ucd-icd10.html> zuletzt eingesehen am 02.09.2019
30. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. (2018). Key substance use and mental health indicators in the United States: Results from the 2017 National Survey on Drug Use and Health (HHS Publication No. SMA 18-5068, NSDUH Series H-53). Rockville, MD: Center for Behavioral Health Statistics and Quality, Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Retrieved from <https://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/NSDUH-FFR1-2016/NSDUH-FFR1-2016.pdf>, zuletzt eingesehen am 07.05.2019
31. Kaye AD, Jones MR, Kaye AM, Ripoll JG, Galan V, Beakley BD et al. Prescription Opioid Abuse in Chronic Pain: An Updated Review of Opioid Abuse Predictors and Strategies to Curb Opioid Abuse: Part 1. *Pain Physician* 2017; 20(2S):S93-S109.
32. Cochran BN, Flentje A, Heck NC, van den Bos J, Perlman D, Torres J et al. Factors predicting development of opioid use disorders among individuals who receive an initial

- opioid prescription: Mathematical modeling using a database of commercially-insured individuals. *Drug Alcohol Depend* 2014; 138:202–8. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2014.02.701.
33. Edlund MJ, Martin BC, Fan M-Y, Devries A, Braden JB, Sullivan MD. Risks for opioid abuse and dependence among recipients of chronic opioid therapy: Results from the TROUP study. *Drug Alcohol Depend* 2010; 112(1-2):90–8. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2010.05.017.
34. Klimas J, Gorfinkel L, Fairbairn N, Amato L, Ahamad K, Nolan S et al. Strategies to Identify Patient Risks of Prescription Opioid Addiction When Initiating Opioids for Pain: A Systematic Review. *JAMA Netw Open* 2019; 2(5):e193365. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.3365.
35. National Academies of Sciences EaM, Division HaM, Policy BoHS, Abuse CoPMaRStAPO, Phillips JK, Ford MA et al. *Pain Management and the Opioid Epidemic: Balancing Societal and Individual Benefits and Risks of Prescription Opioid Use*. Washington, D.C: National Academies Press; 1969. Verfügbar unter: <https://ebookcentral.proquest.com/lib/gbv/detail.action?docID=5090872>.
36. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain--United States, 2016. *JAMA* 2016; 315(15):1624–45. doi: 10.1001/jama.2016.1464.
37. Bohnert ASB, Guy GP, Losby JL. Opioid Prescribing in the United States Before and After the Centers for Disease Control and Prevention's 2016 Opioid Guideline. *Ann Intern Med* 2018; 169(6):367–75. doi: 10.7326/M18-1243.
38. Johnson K, Jones C, Compton W, Baldwin G, Fan J, Mermin J et al. Federal Response to the Opioid Crisis. *Curr HIV/AIDS Rep* 2018; 15(4):293–301. doi: 10.1007/s11904-018-0398-8.
39. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control. *Enhanced State Opioid Overdose Surveillance*; 2019 [Stand: 02.09.2019]. Verfügbar unter: <https://www.cdc.gov/drugoverdose/foa/state-opioid-mm.html>.
40. Centers for Disease Control and Prevention, Division of Health Informatics and Surveillance. *National Syndromic Surveillance Program (NSSP)*; 2019 [Stand: 02.09.2019]. Verfügbar unter: <https://www.cdc.gov/nssp/index.html>.
41. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. *Strategy to Combat Opioid Abuse, Misuse, and Overdose: A Framework Based on the Five Point Strategy*

[Stand: 14.08.2019]. Verfügbar unter:

<https://www.hhs.gov/opioids/sites/default/files/2018-09/opioid-fivepoint-strategy-20180917-508compliant.pdf>.

42. Ponnappalli A, Grando A, Murcko A, Wertheim P. Systematic Literature Review of Prescription Drug Monitoring Programs. *AMIA Annu Symp Proc* 2018; 2018:1478–87.

43. Branham DK. Time-Series Analysis of the Impact of Prescription Drug Monitoring Programs on Heroin Treatment Admissions. *Subst Use Misuse* 2018; 53(4):694–701. doi: 10.1080/10826084.2017.1363232.

44. Green TC, Mann MR, Bowman SE, Zaller N, Soto X, Gadea J et al. How does use of a prescription monitoring program change pharmacy practice? *J Am Pharm Assoc* (2003) 2013; 53(3):273–81. doi: 10.1331/JAPhA.2013.12094.

45. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES; Food and Drug Administration; Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Abuse-Deterrent Opioids — Evaluation and Labeling: Guidance for Industry; 2015 [Stand: 29.04.2019]. Verfügbar unter: <https://wayback.archive-it.org/7993/20180125124525/https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM334743.pdf>

46. Pergolizzi JV, Raffa RB, Taylor R, Vacalis S. Abuse-deterrent opioids: An update on current approaches and considerations. *Curr Med Res Opin* 2018; 34(4):711–23. doi: 10.1080/03007995.2017.1419171.

47. Pergolizzi JV, Taylor R, LeQuang JA, Raffa RB. What's holding back abuse-deterrent opioid formulations? Considering 12 U.S. stakeholders. *Expert Opin Drug Deliv* 2018; 15(6):567–76. doi: 10.1080/17425247.2018.1473374.

48. Cornett EM, Budish R, Latimer D, Hart B, Urman RD, Kaye AD. Management of Challenging Pharmacologic Issues in Chronic Pain and Substance Abuse Disorders. *Anesthesiol Clin* 2018; 36(4):615–26. doi: 10.1016/j.anclin.2018.07.009.

49. Cohen JP, Mendoza M, Roland C. Challenges Involved in the Development and Delivery of Abuse-deterrent Formulations of Opioid Analgesics. *Clin Ther* 2018; 40(2):334–44. doi: 10.1016/j.clinthera.2018.01.003.

50. Salwan AJ, Hagemeyer NE, Harirforoosh S. Abuse-Deterrent Opioid Formulations: A Key Ingredient in the Recipe to Prevent Opioid Disasters? *Clin Drug Investig* 2018; 38(7):573–7. doi: 10.1007/s40261-018-0651-3.

51. Food and Drug Administration. Postmarket Drug Safety Information for Patients and

Providers: Abuse-Deterrent Opioid Analgesics; 2019 [Stand: 30.04.2019]. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/abuse-deterrent-opioid-analgesics>.

52. Coplan PM, Kale H, Sandstrom L, Landau C, Chilcoat HD. Changes in oxycodone and heroin exposures in the National Poison Data System after introduction of extended-release oxycodone with abuse-deterrent characteristics. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013; 22(12):1274–82. doi: 10.1002/pds.3522.

53. Budman SH, Grimes Serrano JM, Butler SF. Can abuse deterrent formulations make a difference? Expectation and speculation. *Harm Reduct J* 2009; 6:8. doi: 10.1186/1477-7517-6-8.

54. Gasior M, Bond M, Malamut R. Routes of abuse of prescription opioid analgesics: A review and assessment of the potential impact of abuse-deterrent formulations. *Postgrad Med* 2016; 128(1):85–96. doi: 10.1080/00325481.2016.1120642.

55. Cicero TJ, Ellis MS. Abuse-Deterrent Formulations and the Prescription Opioid Abuse Epidemic in the United States: Lessons Learned From OxyContin. *JAMA Psychiatry* 2015; 72(5):424–30. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.3043.

56. Noble M, Tregear SJ, Treadwell JR, Schoelles K. Long-term opioid therapy for chronic noncancer pain: A systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *J Pain Symptom Manage* 2008; 35(2):214–28. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2007.03.015.

57. Butler SF, Budman SH, Fernandez KC, Houle B, Benoit C, Katz N et al. Development and validation of the Current Opioid Misuse Measure. *Pain* 2007; 130(1-2):144–56. doi: 10.1016/j.pain.2007.01.014.

58. Meltzer EC, Rybin D, Saitz R, Samet JH, Schwartz SL, Butler SF et al. Identifying prescription opioid use disorder in primary care: Diagnostic characteristics of the Current Opioid Misuse Measure (COMM). *Pain* 2011; 152(2):397–402. doi: 10.1016/j.pain.2010.11.006.

59. McCaffrey SA, Black RA, Villapiano AJ, Jamison RN, Butler SF. Development of a Brief Version of the Current Opioid Misuse Measure (COMM): The COMM-9. *Pain Med* 2019; 20(1):113–8. doi: 10.1093/pm/pnx311.

60. Webster LR, Webster RM. Predicting aberrant behaviors in opioid-treated patients: Preliminary validation of the Opioid Risk Tool. *Pain Med* 2005; 6(6):432–42. doi: 10.1111/j.1526-4637.2005.00072.x.

61. Akbik H, Butler SF, Budman SH, Fernandez K, Katz NP, Jamison RN. Validation and

- clinical application of the Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain (SOAPP). *J Pain Symptom Manage* 2006; 32(3):287–93. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2006.03.010.
62. Butler SF, Fernandez K, Benoit C, Budman SH, Jamison RN. Validation of the revised Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain (SOAPP-R). *J Pain* 2008; 9(4):360–72. doi: 10.1016/j.jpain.2007.11.014.
63. Black RA, McCaffrey SA, Villapiano AJ, Jamison RN, Butler SF. Development and Validation of an Eight-Item Brief Form of the SOAPP-R (SOAPP-8). *Pain Med* 2018; 19(10):1982–7. doi: 10.1093/pm/pnx194.
64. Jones T, Moore T. Preliminary data on a new opioid risk assessment measure: The Brief Risk Interview. *J Opioid Manag* 2013; 9(1):19–27. doi: 10.5055/jom.2013.0143.
65. Jones T, Lookatch S, Moore T. Validation of a new risk assessment tool: The Brief Risk Questionnaire. *J Opioid Manag* 2015; 11(2):171–83. doi: 10.5055/jom.2015.0266.
66. Kalso E, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ. Opioids in chronic non-cancer pain: Systematic review of efficacy and safety. *Pain* 2004; 112(3):372–80. doi: 10.1016/j.pain.2004.09.019.
67. Chou R, Turner JA, Devine EB, Hansen RN, Sullivan SD, Blazina I et al. The effectiveness and risks of long-term opioid therapy for chronic pain: A systematic review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. *Ann Intern Med* 2015; 162(4):276–86. doi: 10.7326/M14-2559.
68. Jadad AR, Browman GP. The WHO analgesic ladder for cancer pain management. Stepping up the quality of its evaluation. *JAMA* 1995; 274(23):1870–3.
69. Nuckols TK, Anderson L, Popescu I, Diamant AL, Doyle B, Di Capua P et al. Opioid prescribing: A systematic review and critical appraisal of guidelines for chronic pain. *Ann Intern Med* 2014; 160(1):38–47. doi: 10.7326/0003-4819-160-1-201401070-00732.
70. Korff M von, Kolodny A, Deyo RA, Chou R. Long-term opioid therapy reconsidered. *Ann Intern Med* 2011; 155(5):325–8. doi: 10.7326/0003-4819-155-5-201109060-00011.
71. Veiga DR, Monteiro-Soares M, Mendonça L, Sampaio R, Castro-Lopes JM, Azevedo LF. Effectiveness of Opioids for Chronic Noncancer Pain: A Two-Year Multicenter, Prospective Cohort Study With Propensity Score Matching. *J Pain* 2019; 20(6):706–15. doi: 10.1016/j.jpain.2018.12.007.
72. Adams LL, Gatchel RJ, Robinson RC, Polatin P, Gajraj N, Deschner M et al. Development of a self-report screening instrument for assessing potential opioid medication misuse in chronic pain patients. *J Pain Symptom Manage* 2004; 27(5):440–59.

doi: 10.1016/j.jpainsymman.2003.10.009.

73. Holmes CP, Gatchel RJ, Adams LL, Stowell AW, Hatten A, Noe C et al. An opioid screening instrument: Long-term evaluation of the utility of the Pain Medication Questionnaire. *Pain Pract* 2006; 6(2):74–88. doi: 10.1111/j.1533-2500.2006.00067.x.

74. Dowling LS, Gatchel RJ, Adams LL, Stowell AW, Bernstein D. An evaluation of the predictive validity of the Pain Medication Questionnaire with a heterogeneous group of patients with chronic pain. *J Opioid Manag* 2007; 3(5):257–66.

75. Buelow AK, Haggard R, Gatchel RJ. Additional validation of the pain medication questionnaire in a heterogeneous sample of chronic pain patients. *Pain Pract* 2009; 9(6):428–34. doi: 10.1111/j.1533-2500.2009.00316.x

76. Food and Drug Administration. FDA approves first generic naloxone nasal spray to treat opioid overdose; 2019 [Stand: 13.09.2019]. Verfügbar unter:

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-generic-naloxone-nasal-spray-treat-opioid-overdose>. Zuletzt Eingesehen am 13.09.2019

77. Food and Drug Administration. Statement from FDA Commissioner Scott Gottlieb, M.D., on unprecedented new efforts to support development of over-the-counter naloxone to help reduce opioid overdose deaths; 2019 [Stand: 13.09.2019]. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/statement-fda-commissioner-scott-gottlieb-md-unprecedented-new-efforts-support-development-over>. Zuletzt Eingesehen am 13.09.2019

78. Drug Enforcement Administration. History: DEA History [Stand: 13.09.2019]. Verfügbar unter: <https://www.dea.gov/history>.

79. Drug Enforcement Administration. Drug Scheduling [Stand: 13.09.2019]. Verfügbar unter: <https://www.dea.gov/drug-scheduling>.

80. Volkow ND, Collins FS. The Role of Science in Addressing the Opioid Crisis. *N Engl J Med* 2017; 377(4):391–4. doi: 10.1056/NEJMSr1706626.

81. Community Anti-Drug Coalitions of America (CADCA). The Comprehensive Addiction and Recovery Act (CARA): Public Law 114-198 [Stand: 16.09.2019]. Verfügbar unter: <https://www.cadca.org/comprehensive-addiction-and-recovery-act-cara>.

82. Comprehensive Addiction and Recovery Act of 2016; 2016 [Stand: 16.09.2019]. Verfügbar unter: <https://www.congress.gov/114/plaws/publ198/PLAW-114publ198.pdf>.

83. Homepage des Senators Rob Portman. The CARA 2.0 Act of 2018 - Summary; 2018 [Stand: 16.09.2019]. Verfügbar unter: <https://www.portman.senate.gov/newsroom/press->

releases/cara-20-act-2018-summary.

84. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMSHA). State Grant Programs [Stand: 16.09.2019]. Verfügbar unter: <https://www.samhsa.gov/medication-assisted-treatment/training-materials-resources/state-grant-programs>.

85. National Institutes of Health (offizielle Homepage). NIH Heal Initiative [Stand: 16.09.2019]. Verfügbar unter: <https://www.nih.gov/research-training/medical-research-initiatives/heal-initiative>.

86. Jones CM, Einstein EB, Compton WM. Changes in Synthetic Opioid Involvement in Drug Overdose Deaths in the United States, 2010-2016. *JAMA* 2018; 319(17):1819–21. doi: 10.1001/jama.2018.2844.

87. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Drug-related deaths and mortality in Europe [Stand: 17.09.2019]. Verfügbar unter: http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/11485/20193286_TD0319444ENN_PDF.pdf.

88. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. European Drug Report: Trends and Developments; 2019 [Stand: 17.09.2019]. Verfügbar unter: http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/11364/20191724_TDAT19001ENN_PDF.pdf.

89. van Amsterdam J, van den Brink W. The Misuse of Prescription Opioids: A Threat for Europe? *CDAR* 2015; 8(1):3–14. doi: 10.2174/187447370801150611184218.

90. Fischer B, Keates A, Bühringer G, Reimer J, Rehm J. Non-medical use of prescription opioids and prescription opioid-related harms: Why so markedly higher in North America compared to the rest of the world? *Addiction* 2014; 109(2):177–81. doi: 10.1111/add.12224.

91. National Institutes of Health (offizielle Homepage). Principles of Drug Addiction Treatment: A Research-Based Guide (Third Edition): Opioid Addiction [Stand: 17.09.2019]. Verfügbar unter: <https://www.drugabuse.gov/publications/principles-drug-addiction-treatment-research-based-guide-third-edition/evidence-based-approaches-to-drug-addiction-treatment/pharmacotherapies>.

92. offizielle Homepage des White House. Ending America's Opioid Crisis [Stand: 17.09.2019]. Verfügbar unter: <https://www.whitehouse.gov/opioids/>.