

Diplomarbeit

**Die Opioid-Epidemie und ihre Auswirkungen
auf Schwangerschaft und Geburt**

eingereicht von

Fitim Durmishi

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von

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

Ao.Univ.-Prof. Dr.phil. Dr.h.c. Irmgard Lippe

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, am 06.02.2023

Fitim Durmishi eh.

Danksagungen

I want to thank Fatime, Sami, Fitore, Qendresa, Blerina and my friends for the love and support.

Last but not least, I want to thank me.
I want to thank me for believing in me.
I want to thank me for doing all this hard work.
I want to thank me for having no days off.
I want to thank me for, for never quitting.
I want to thank me for always being a giver
and trying to give more than I receive.
I want to thank me for trying do more right than wrong.
I want to thank me for just being me at all times.

For a life of dignity for all!

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	1
Danksagungen	2
Abkürzungen	5
Abbildungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	7
Zusammenfassung	8
Abstract	9
1 Einleitung	10
2 Material und Methoden	12
3 Opioide	13
3.1 Wirkmechanismus	13
3.2 Zentralnervöse und periphere Wirkungen von Opioiden	14
3.3 Nebenwirkungen von Opioiden	15
3.4 Epidemie relevante Opioide	16
3.5 Opioidantagonisten	17
4 Sucht und Abhängigkeit?	18
4.1 OUD – Opioid Use Disorder	20
4.2 Medikamentenabhängigkeit	20
4.3 Ätiologie und Pathogenese	20
4.4 Neurobiologie der Opioidabhängigkeit	23
5 Opioid-Epidemie	24
5.1 Epidemiologie	24
5.2 Entwicklung der Opioid-Epidemie	26
5.3 Die Vier Phasen der Opioid-Epidemie	28
5.4 Einblick in die europäische Situation	29
6 Schwangerschaft und Geburt in der Opioid-Epidemie	30
6.1 Epidemiologie	30
6.2 OUD-Therapie während der Schwangerschaft	31
6.3 Methadon oder Buprenorphin?	32
6.4 Vorbehandlung und maternale Bewertung	33
6.5 Das Schwangerschaftsmanagement bei OUD	33
7 Neonatales Abstinenzsyndrom.....	35
7.1 Klinische Präsentation des NOWS	36
7.2 Diagnose	38
7.3 Neugeborenentestung	38
7.4 Differenzialdiagnosen und Komorbiditäten	38
7.5 Das allgemeine Management für NOWS	39
7.5.1 Behandlungsansatz	39
7.5.2 Nicht-pharmakologische Versorgung	39
7.5.2.1 Umgebung	40
7.5.2.2 Hautpflege	40
7.5.2.3 Stillen	40
7.5.2.4 Beurteilungs- und Behandlungsprotokolle	41
7.5.3 Pharmakologische Therapie	41
7.5.4 Entlassung	42
7.5.5 Nachsorge	43
8 Langzeitfolgen der intrauterinen Drogenexposition	43
9 Diskussion	44

10 Anregungen für weiterführende Arbeiten	46
11 Literaturverzeichnis	49

Abkürzungen

NAS	Neonatalen Abstinenzsyndromen
WHO	World Health Organization
ICD-11	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 11
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5
OUD	Opioid Use Disorder
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
HHN	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden - Stressachse
USD	US-Dollar
ESA	Epidemiological Survey of Substance Abuse
MOUD	Medication for OUD
ACE	Adverse childhood events
NOWS	Neonatal Opioid Withdrawal Syndrome
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
ESC	Eat, Sleep, Console
SIDS	Sudden Infant Death Syndrome
NOWS-COS	Neonatal Opioid Withdrawal Syndrome Core Outcome Set

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Papaver somniferum	13
Abbildung 2: Strukturformel Fentanyl	16
Abbildung 3: Strukturformel Heroin	16
Abbildung 4 Strukturformel Oxycodon	17
Abbildung 5: Strukturformel Buprenorphin und Strukturformel Methadon	17
Abbildung 6: Strukturformel Naloxon und Strukturformel Naltrexon	18
Abbildung 7: Ursächliche Faktoren für eine Medikamentenabhängigkeit (mit Genehmigung)	22
Abbildung 8: Entwicklung/Verlauf einer Abhängigkeitserkrankung (mit Genehmigung)..	22
Abbildung 9: Gesamtzahl der Todesfälle durch Überdosierung in den USA im Zusammenhang mit illegalen oder verschreibungspflichtigen Opioiden von 1999 bis 2020	25
Abbildung 10: Todesfälle durch Drogenüberdosis in den USA im Jahr 2020 mit und ohne Opioidbeteiligung	26
Abbildung 11: Anteil der verschiedenen Opioide	30

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zentralnervöse und periphere Wirkungen von Opioiden	15
Tabelle 2: Hospitalisierung von Neugeborenen mit NAS	36
Tabelle 3: NOWS Symptome	37

Zusammenfassung

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine Literaturrecherche, die eine Übersicht zur Opioid-Epidemie in den Vereinigten Staaten, ihre Auswirkungen auf Schwangerschaft und Geburt sowie einen kurzen Einblick in die europäische Lage geben soll.

In den letzten 25 Jahren ist es weltweit zu einer erheblichen Zunahme des Opioidanalgetikakonsums mit verheerenden Konsequenzen für die Betroffenen gekommen. Als die Hauptursachen für die Opioid-/Überdosis-Epidemie werden heute, angetrieben durch die neoliberale Politik der letzten Jahrzehnte, unethisches Wirtschaften von Pharmakonzernen, soziale Ungleichheit und die Zunahme von chronischen Schmerzen angesehen. Die aktuellen Daten zeigen, dass Europa nicht mit einer Opioidkrise im Umfang der USA konfrontiert ist.

Angesichts der Opioidkrise in den USA ist die Zahl der Schwangeren mit einer Opioidkonsumstörung und der Neugeborenen mit einem Neonatalen Abstinenzsyndrom massiv angestiegen. Dabei begünstigen unterschiedliche multifaktorielle Umstände eine Abhängigkeitsentstehung. Da Opiode die Plazenta passieren ist eine Opioidkonsumstörung während der Schwangerschaft mit gravierenden kurz- und langfristigen Konsequenzen für das Neugeborene und die Schwangere verbunden. Das bevorzugte Behandlungskonzept für die Schwangeren ist eine medikamentöse Therapie mit Buprenorphin und eine interdisziplinäre psychosoziale Begleitung. Die optimale Therapie, sowohl für Opioidkonsumstörung als auch für das Neonatale Abstinenzsyndrom, wird durch ein geschultes multidisziplinäres Team sichergestellt. Das Neonatale Abstinenzsyndrom bedarf einer individualisierten nicht-pharmakologischen Versorgung, die Verwendung von Bewertungs- und Managementprotokollen und eine kurzfristige pharmakologische Therapie mit Methadon oder Morphin bei signifikanter Symptomatik.

Während der Literaturrecherche war die Inhomogenität der Behandlungsleitlinien sowie Forschungslücken bezüglich der Langzeitfolgen der intrauterinen Opioidexposition signifikant.

Abschließend könnten eindämmende Maßnahmen im Umgang mit der Opioidkrise getroffen werden, die sowohl auf Prävention, auf die Standardisierung der Behandlungsleitlinien, frühzeitige Screenings, Zugängen zu spezifischen Therapien, die Reduktion von Opioidverschreibungen sowie auf die psychosoziale Begleitung der Betroffenen und Angehörigen abzielen.

Abstract

This paper is a literature review intended to provide an overview of the opioid epidemic in the United States, its impact on pregnancy and childbirth, and a brief look at the European situation.

Over the past 25 years, there has been a significant increase in opioid analgesic use worldwide with devastating consequences for those affected. The main causes of the opioid/overdose epidemic today, driven by the neoliberal policies of the last decades, are considered to be unethical business practices of pharmaceutical companies, social inequality and the increase in chronic pain. Current data show that Europe is not facing an opioid crisis on the scale of the United States.

Given the opioid crisis in the U.S., there has been a massive increase in the number of pregnant women with opioid use disorder and newborns with neonatal abstinence syndrome. In this context, different multifactorial circumstances favor the development of dependence. Since opioids cross the placenta, opioid use disorder during pregnancy is associated with serious short- and long-term consequences for the newborn and the pregnant woman.

The preferred treatment approach for pregnant women is drug therapy with buprenorphine and interdisciplinary psychosocial support. Optimal therapy, for both opioid use disorder and neonatal abstinence syndrome, is provided by a trained multidisciplinary team.

Neonatal abstinence syndrome requires individualized nonpharmacologic care, the use of assessment and management protocols, and short-term pharmacologic therapy with methadone or morphine when symptoms are significant.

During the literature review, the inhomogeneity of treatment guidelines and research gaps regarding the long-term consequences of intrauterine opioid exposure were significant.

In conclusion, containment measures in the management of the opioid crisis could include prevention, standardization of treatment guidelines, early screening, access to specific therapies, reduction of opioid prescriptions, and psychosocial support for affected individuals and family members.

1 Einleitung

Schlafmohn (*Papaver somniferum*) ist in subtropischen und gemäßigten Klimazonen beheimatet. Aus dem Milchsaft der Kapseln wird das Opium gewonnen (Soyka 2016, 109). Der Apotheker Friedrich Sertürner extrahierte als erster das Alkaloid Morphin aus Opium und wurde 1898 nach Acetylierung als Heroin von der Firma Bayer auf den Markt gebracht und führte im Verlauf international zu mehr Opiatabhängigkeit (Soyka 2016, 109–110). In den letzten Jahrzehnten hat sich vor allem am Beispiel der Vereinigten Staaten gezeigt, dass verschreibungspflichtige Opioide immer mehr auch als primäre Einstiegsdroge relevant sind (ebd.).

Weltweit ist die Prävalenz der Opioidkonsumstörungen in den letzten 25 Jahren um 47 % gestiegen (Anbalagan und Mendez 2022). Das ist der höchste Anstieg unter allen Substanzgebrauchsstörungen (ebd.). Die Vereinigten Staaten befinden sich im Epizentrum einer Epidemie, die von Opioiden entscheidend angetrieben wird und verheerende Auswirkungen auf das Leben der Amerikaner:innen hat (Pickard und Lee 2021). Während der COVID-19-Pandemie sind die Opioidüberdosierungen in einigen US-Bundesstaaten im Jahr 2020 um bis zu 30% im Vergleich zu 2019 gestiegen (Santo et al. 2021). Die Todesfälle durch Überdosis trugen zu einem signifikanten Rückgang der Lebenserwartung der Amerikaner:innen bei (Gardner et al. 2022).

Der Anstieg der Prävalenz von Substanzmissbrauch in der Schwangerschaft, insbesondere von Opioiden, korreliert mit einem Anstieg der Häufigkeit von Neonatalen Abstinenzsyndromen (NAS) (Anbalagan und Mendez 2022). In nur einem Jahrzehnt (2004-2014) hat sich die Inzidenz von NAS verfünffacht, das heißt, dass alle 25 Minuten ein Neugeborenes mit NAS auf die Welt kommt (ebd.).

Die In-utero-Opioidexposition hat gravierende kurz- und langfristige Auswirkungen für das Neugeborene (Gortner 2017, 9). Diese Zahlen zeigen, dass es sich hierbei um ein gesamtgesellschaftliches Problem mit verheerenden Folgen für die Betroffenen handelt. Die Reaktion auf US-Bundesebene erfolgte nur langsam, die Opioidkrise wurde offiziell erst 2017 vom US-Gesundheitsministerium zum nationalen Notstand erklärt (Häuser et al. 2020).

Diese Arbeit soll einen Überblick über die Opioid-Epidemie in den vereinigten Staaten, ihre Ursachen, die Entwicklung sowie einen kurzen Einblick in die europäische Situation geben.

Zudem wurden Ergebnisse internationaler Studien herangezogen, um möglichst fundierte aktualisierte Therapieformen für Schwangere mit einer Opioidkonsumstörung und Neugeborene mit NAS zu präsentieren. Dabei werden die Inhomogenität der Behandlungsleitlinien und Forschungslücken aufgezeigt sowie mögliche Lösungsansätze vorgestellt.

2 Material und Methoden

In dieser Arbeit wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt, bei der überwiegend auf Publikationen in Journals, Guidelines und Internetdatenbanken sowie auf Fachzeitschriften, Lehrbücher oder auf Veröffentlichungen diverser staatlicher Organisationen zurückgegriffen wurde. Hierzu wurden verschiedene Kombinationen von Suchbegriffen verwendet. Wichtige Begriffe waren „Opioide“, „Schwangerschaft“, „Neonatales Abstinenzsyndrom“, „Opioid-Epidemie“ und „Langzeitfolgen“. Dabei dienten Literaturverzeichnisse von Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen als weitere verwertbare Quellen. Die Suche erfolgte größtenteils auf Englisch.

3 Opiode

Opiode sind Substanzen, die ihre grundlegende Wirkung an endogenen Opioidrezeptoren haben (Hering und Ihmsen 2018, 102). Sie lassen sich in halbsynthetische, synthetische und in natürlich vorkommende Substanzen einteilen (ebd.).

Als Opiate werden die Opiumalkaloide bezeichnet, wie beispielsweise Morphin oder Codein, die aus dem getrockneten Milchsaft der Mohnblume, *Papaver somniferum*, extrahiert werden (ebd.). Zu den Halbsynthetischen Opioiden gehören z.B. Buprenorphin oder Hydromorphon (ebd.).

Fentanyl, Alfentanil und

Remifentanyl werden zu den vollsynthetischen Opioiden gezählt (ebd.).

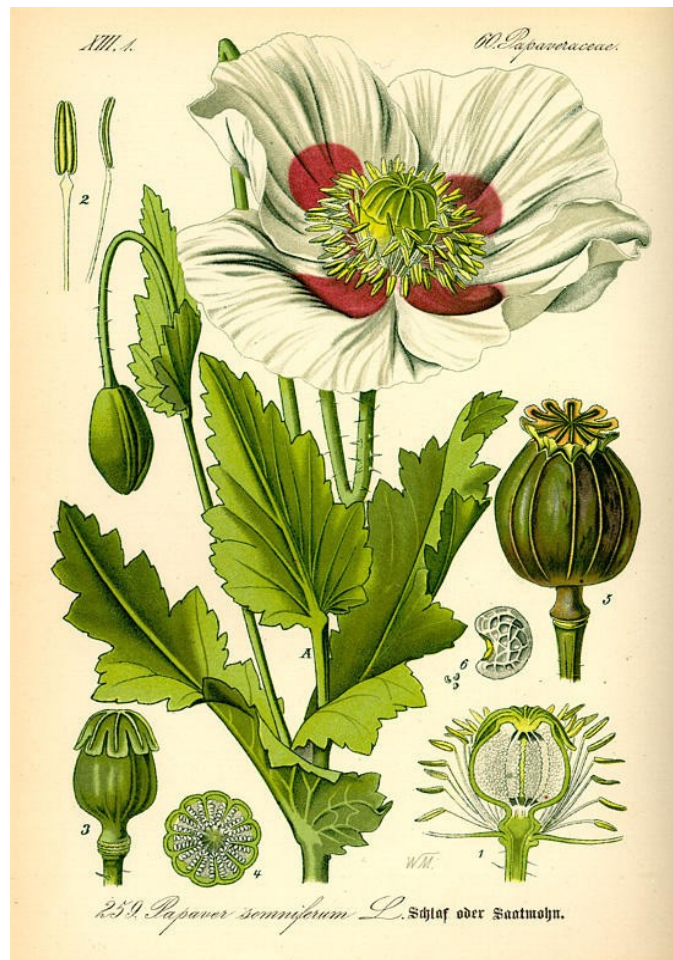


Abbildung 1: *Papaver somniferum*; 1: Blütenschnitt; 2: Staubblatt, -faden; 3: unreife Samenkapsel, 4: Samenkapselquerschnitt; 5: reife Samenkapsel (Thomé und Migula 1886)

3.1 Wirkmechanismus

Erst in den 1970er Jahren konnten durch Autoradiographie die Opioidrezeptoren im Zentralnervensystem nachgewiesen und somit die Grundlagen zu den spezifischen Wirkungen geschaffen werden (ebd.). Dabei wurden die Opioidrezeptoren mit Hilfe biochemischer Untersuchungen als μ (μ)-Rezeptoren mit der Klassifizierung in $\mu 1$ - und $\mu 2$ -, κ (kappa)- und δ (delta)-Rezeptoren definiert (ebd.). Diese befinden sich primär im Thalamus, Hypothalamus, Kortex, im limbischen System und der Medulla oblongata des Zentralnervensystems sowie im Hinterhorn der Medulla spinalis und lassen sich auch auf

peripheren Nervenendigungen finden (ebd.). Sie zählen zu den G-Protein-gekoppelten Rezeptoren, bei denen es elektrophysiologisch nach Ligandenbindung an den Neuronen präsynaptisch zu einem Verschluss spannungsabhängiger Kalziumkanäle und postsynaptisch zu einer Öffnung von Kaliumkanälen kommt (ebd.). Dadurch wird die synaptische Übermittlung unterdrückt und die Exzitation von Neurotransmittern gehemmt (ebd.). Somit wird die Verarbeitung nozizeptiver Signale gehemmt (Geisslinger et al. 2020). Infolge der agonistischen Bindung an einen oder mehreren Opioidrezeptoren wirken Opioidanalgetika gleichartig, jedoch nicht kongruent und haben Unterschiede in ihrer Pharmakokinetik (ebd.). Die Bandbreite im Wirkungsprofil liegt an den verschiedenen Opioidrezeptoren in Organen und Geweben (ebd.).

Opioide werden in der Medizin vorwiegend als Analgetika oder Antitussiva verwendet (Beubler 2020b, 59). Des Weiteren werden Opioide als Anxiolytika beim Myokardinfarkt oder bei schwerwiegender Diarrhoe als Antidiarrhoika genutzt (ebd.).

Die Weiteren zentralen sowie peripheren Effekte werden als unerwünschte Nebenwirkungen toleriert (ebd.).

3.2 Zentralnervöse und periphere Wirkungen von Opioiden

Zentral hemmende Opioidwirkungen	Zentral erregende Opioidwirkungen	Periphere Wirkungen der Opioide
Beruhigende, schlafvermittelnde und angstlösende Wirkung	Schmerzlinderung	Pruritus durch Histaminfreisetzung
Körpertemperatursenkung	Temporäre Verengung der Pupille	Störungen der Blasenentleerung
Antitussive und antiemetische Wirkung	Emetogene Wirkung	Hypogonadismus

Schmerzlinderung	Tonuserhöhung der Thoraxmuskulatur bis hin zur Versteifung	Hemmung der Gastrointestinaltraktmotilität
Hypotonie	Euphorische Gemütsstimmung	Steigerung der Gallengangskontraktion
Hemmung des Atemzentrums, d.h. Abflachung bzw. Herabsetzung des physiologischen Atemreflexes	Verlangsamung des Herzschlags	Herabsetzung der Flüssigkeitssekretion im Verdauungstrakt und Gastroparese
Ausschüttungshemmung am Hypothalamus von Corticotropin-releasing- und Gonadotropin-Hormon		

Tabelle 1: Zentralnervöse und periphere Wirkungen von Opioiden (Beubler 2020b, 58–59)

3.3 Nebenwirkungen von Opioiden

Die Hemmung des Atemzentrums kann bei intravenöser Applikation zu einem Atemstillstand führen und liegt weniger an der Dosis als an der schnellen Anflutgeschwindigkeit im zentralen Nervensystem (Beubler 2020b, 59). Das Risiko bei peroraler Gabe, vor allem bei Retardformen, ist durch die verlangsamte Resorption sehr gering (Beubler 2020b, 65). Als weitere Nebenwirkungen sind Kreislaufdepression, Emesis und Nausea, Sedierung, Obstipation, Juckreiz, Sehstörung, Hyperalgesie, Toleranzentwicklung und Abhängigkeitsstörungen zu nennen (Beubler 2020b, 66–68). Werden Opioide über längere Zeit eingenommen, kann es so zu Hypogonadismus, Osteoporose, Frakturen und Immunsuppression kommen (ebd.).

3.4 Epidemie relevante Opiode

Um die Opioid-Epidemie besser zu verstehen, werden im Folgenden kurz die wesentlichen Opiode näher erläutert.

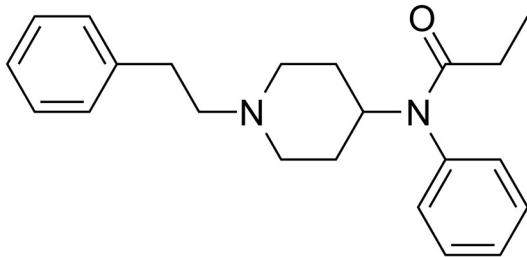


Abbildung 2: Strukturformel Fentanyl (Wikipedia 2022b)

Fentanyl ist ein reiner μ -Rezeptoragonist und zählt zu den vollsynthetischen Opioiden. Die analgetische Wirkung ist ungefähr 100 mal stärker als die von Morphin (Beubler 2020b, 82). Im Rahmen der Opioidkrise stellt illegal hergestelltes Fentanyl und potente Fentanyl-derivate derzeit die Hauptquelle von opioidbedingten Todesfällen (Ayoo et al. 2020, 145).

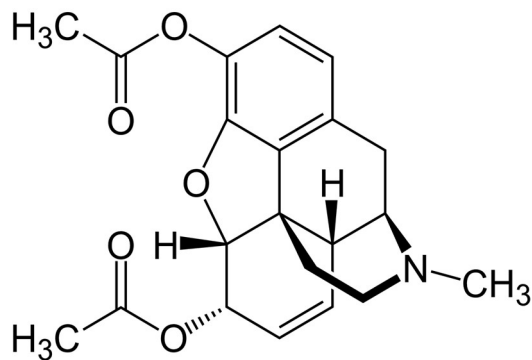


Abbildung 3: Strukturformel Heroin (Wikipedia 2022c)

Heroin ist ein Derivat von Morphin, das durch seine Lipophilie besonders leicht die Blut-Liquor-Schranke des Gehirns penetriert. Durch intravenöse Applikation kommt es zum euphorisierenden Rausch, die Analgesie jedoch ist verhältnismäßig gering. Daher hat Heroin ein hohes Abhängigkeitspotential und keinen Nutzen als Medikament (Hein und Fischer 2020, 214; Seyler et al. 2021). Die Heroinabhängigkeit ist ein bedeutsames gesellschaftliches Problem mit hohen Todeszahlen (ebd.).

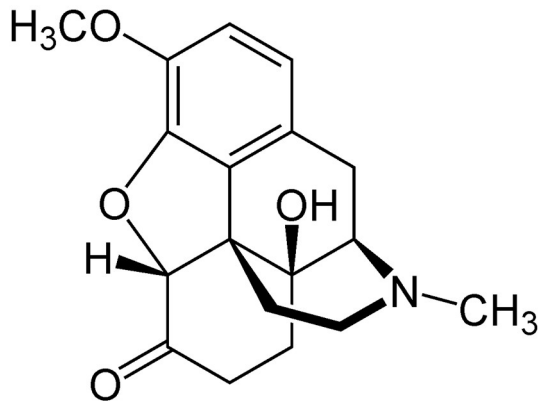


Abbildung 4: Strukturformel Oxycodone
(Wikipedia 2022g)

Oxycodone ist ein stark wirksames halbsynthetisches Morphin-Derivat. Die schnelle Anflutgeschwindigkeit birgt ein hohes Abhängigkeitsrisiko (Artner et al. 2020, 320–323). In den USA wurde es als Oxycontin von dem Pharmaunternehmen Purdue aggressiv vermarktet und spielte bei der Opioid-Epidemie eine zentrale Rolle (ebd.).

Methadon und Buprenorphin sind synthetische Opiode, die bei der Substitutionstherapie bei Opioidabhängigkeit verwendet werden (Beubler 2020b, 81–88).

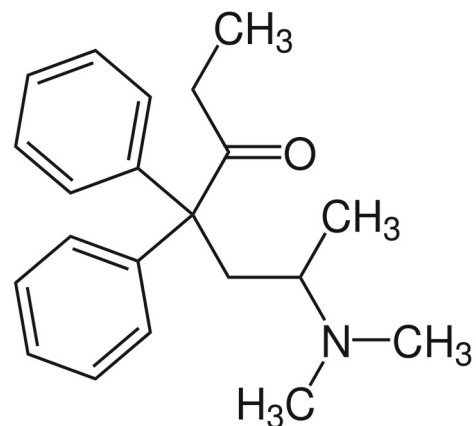
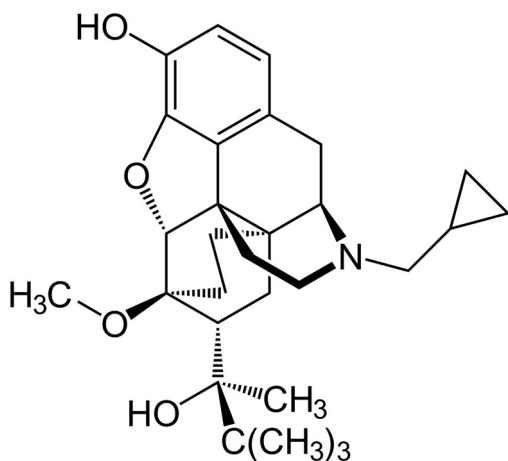


Abbildung 5: Strukturformel Buprenorphin (links) und Strukturformel Methadon (rechts) (Wikipedia 2022a; Wikipedia 2022d)

3.5 Opioidantagonisten

Naloxon und Naltrexon sind Antagonisten mit starker Rezeptoraffinität an Opioidrezeptoren, die keine opioidtypischen Wirkungen hervorrufen (Beubler 2020b, 90; Hering und Ihmsen 2018, 111). Naloxon wird bei Opioidüberdosierung als lebensrettendes Antidot verwendet (ebd.).

Naltrexon hat eine längere Halbwertszeit und kann unterstützend bei einer Entzugstherapie eingesetzt werden (ebd.).

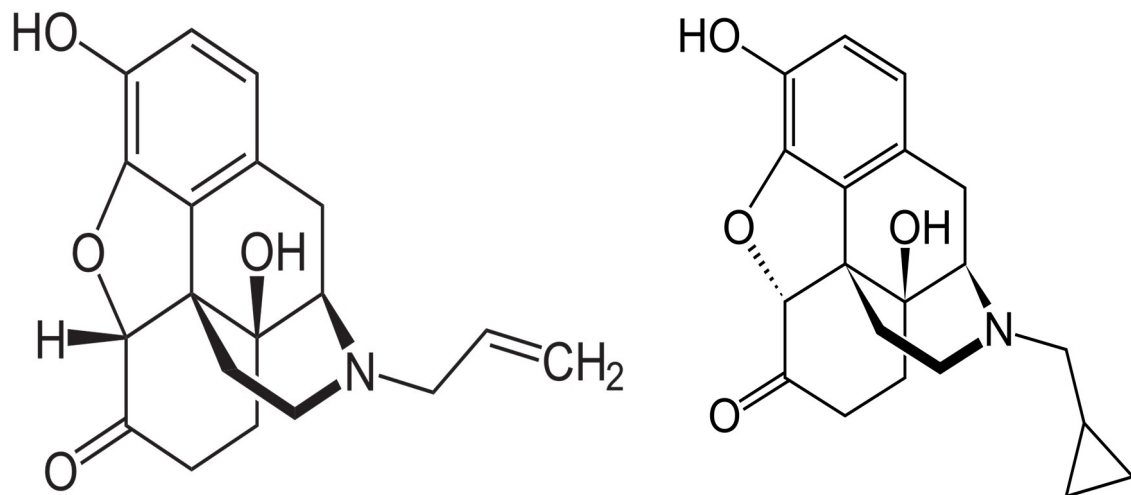


Abbildung 6: Strukturformel Naloxon (links) und Strukturformel Naltrexon (rechts)
(Wikipedia 2022e; Wikipedia 2022f)

4 Sucht und Abhängigkeit?

Die Ausdrücke Abhängigkeit und Sucht werden überwiegend bedeutungsgleich verwendet, wobei seit 1964 die World Health Organization (WHO) den überholten Begriff „Sucht“ durch „Abhängigkeit“ ersetzt hat (vgl. Yesil 2021, 11). Zu Beginn der Substanzeinnahme überwiegen für Konsument:innen die positiven beziehungsweise ansprechenden psychoaktiven Effekte (World Health Organization 2022). Bei wiederkehrender Einnahme kommen Belohnungseffekte hinzu und es kann eine Abhängigkeit entstehen, die im Verlauf zu destruktiven Folgen für die Gesundheit führen kann (ebd.).

Die aktuelle von der WHO herausgegebene International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 11 (ICD-11) Definition beschreibt eine verhaltensbezogene, kognitive und körperliche Abhängigkeit durch einmaligen oder wiederholten Substanzgebrauch, einschließlich konkreter Medikamente, als Störung (ebd.).

Sind die folgenden sechs Kriterien innerhalb der letzten zwölf Monate oder innerhalb eines Monats von andauerndem Konsum erfüllt, so besteht diagnostisch eine Abhängigkeit (ebd.):

- Unausweichlicher innerer Drang, Substanzen zu konsumieren
- Kontrollverlust über Menge und Ausmaß
- Priorisierung des Konsums mit fortschreitender Vernachlässigung von Interessen
- Anhaltender Konsum trotz negativer Folgen (z. B. sozialen/psychischen oder gesundheitlichen Problemen)
- Nachweisliche Toleranzentwicklung mit Dosissteigerung
- Entzugssymptomatik bei Beendigung oder Reduktion des Konsums

Im Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5 (DSM-5) der American Psychiatric Association wurde die kategoriale Trennung von Abhängigkeit und schädlichem Missbrauch in eine stadiale Gliederung nach Schweregrad überführt (Soyka 2016, 124). Die DSM-5 Diagnose Substanzgebrauchsstörung beruht auf elf Kriterien (ebd.). Von einer milden Ausprägung geht man bei zwei bis drei Kriterien aus, vier bis fünf Kriterien deuten auf eine mittelschwere Diagnose und als schwer gilt die Suchtstörung bei sechs oder mehr Kriterien (ebd.).

Die elf Kriterien, um eine Substanzgebrauchsstörung, sowie den Grad dieser festzustellen, sind gemäß DSM-5 (Soyka 2016, 125):

- Ungeachtet psychischer und physischer Probleme wird das Konsumverhalten wiederholt
- Konsumzwang wird immer stärker
- Anschaffung der Substanz kostet immer mehr Zeit und Aufwand
- Berufliche, soziale Verpflichtungen werden vernachlässigt oder aufgegeben
- Auftreten von Entzugerscheinungen bei Dosisreduktion
- Bewusst wiederholter Konsum trotz zerstörerischer, gefährlicher Auswirkungen
- Entwicklung von sozialen und zwischenmenschlichen Komplikationen aufgrund des kontinuierlichen Konsums
- Kontrollverlust über Menge und Maß
- Fortschreitende Vernachlässigung von Interessen
- Dosiserhöhung, um der Toleranzentwicklung entgegenzuwirken
- Unausweichliches Verlangen die Substanz zu konsumieren (Craving)

4.1 OUD – Opioid Use Disorder

Die Opioidkonsumstörung wird im DSM-5 unter den Substanzgebrauchsstörung als eigenständige diagnostische Kategorie zusammengefasst (Soyka 2016, 124).

Im DSM-5 werden die veralteten Begriffe „Opioidmissbrauch“ und „Opioidsucht“ ersetzt durch die neue Bezeichnung „Opioid Use Disorder „(OUD), „Opioidkonsumstörung“ (Rausgaard et al. 2020). Der Begriff stigmatisiert Personen nicht und wird im klinischen Alltag bevorzugt und empfohlen (ebd.).

Eine OUD umfasst den Missbrauch von verschreibungspflichtigen Opioiden, Heroin oder anderen Morphinderivaten, wie zum Beispiel Fentanyl (Seligman et al. 2022).

4.2 Medikamentenabhängigkeit

Bei der Medikamentenabhängigkeit handelt es sich um eine Substanz gebundene Störung, die über das ICD-11 und DSM-5 System diagnostiziert werden sollte (Majić et al. 2016, 2). Diese führt oft zu bedeutenden Problemen bei der Erfüllung von alltäglichen Bedürfnissen, sowie zu Vernachlässigung von sozialen Pflichten, denn die Abhängigkeit von Medikamenten bedeutet meist gravierende, qualitative Veränderungen der Lebensrealität (ebd.). Ausweitende Antriebslosigkeit und Motivationsverlust erschweren die Alltagsbewältigung und stören die emotionale Ausgewogenheit, sodass dies zu einer zunehmenden Benachteiligung in der Sozialstruktur führen kann (ebd.).

4.3 Ätiologie und Pathogenese

Die Entwicklung einer Medikamentenabhängigkeit bedarf unterschiedlicher multifaktorieller Umstände (Soyka 2016, 107).

Eine bedeutende Rolle spielen dabei soziale, kulturelle Faktoren, das Vorhandensein von griffbereiten Arzneimitteln sowie körperliche und psychische Krankheiten, die eine Abhängigkeitsentstehung begünstigen (ebd.). Hierbei kohärieren ungünstige Lebensbedingungen (z.B. Stressfaktoren) des Menschen mit seiner Persönlichkeit (z.B. genetische Prädisposition) und den Medikamentenwirkungen (z.B. Nebenwirkungen wie Suchtpotential) miteinander (Soyka 2016, 108).

Medikamentenabhängigkeiten entstehen meist erst im Rahmen medizinischer Therapien und bleiben oft unerkannt (Falkai 2022, 309). Darin besteht ein wichtiger Unterschied zur Drogenabhängigkeit, da Medikamentenabhängige häufig unauffällig durch ihre Scheinadaptation bleiben (ebd.).

Das Abhängigkeitspotenzial wird mit Zeitraum und Menge der Opioidanalgetikatherapie größer (Wolter 2020, 72). Gerade psychische Erkrankungen, wie Angststörungen, Depressionen und psychischer, wie auch sozialer Stress, erhöhen das Risiko einer Substanzgebrauchsstörung wie Abbildung 7 zeigt (ebd.). Des Weiteren zeigen sich eindeutige Zusammenhänge zwischen Suchtstörungen und belastenden Kindheitserlebnissen in der Vergangenheit, sodass man von Sucht und Trauma als Komorbidität spricht (Fischer und Möller 2020).

Daten aus dem Jahr 2015 und 2021 des Epidemiological Survey of Substance (ESA) deuten darauf hin, dass zwei spezifische Gruppen eine höhere Prävalenz für eine Opioidkonsumstörung haben (Rauschert et al. 2022b). Diese sind Personen in der Gruppe mit schlechter psychischer Gesundheit und Personen in der Gruppe mit multipler Substanzgebrauchsstörung, die im Vergleich zu der als relativ gesund definierten Gruppe signifikant öfter an einer OUD leiden (ebd.). Während Einzelpersonen in der Gruppe mit schlechter psychischer Gesundheit eher weiblich und arbeitslos waren, sind Einzelpersonen in der Polysubstanzgruppe eher jüngeren Alters, die unterhalb der Armutsgrenze leben und ein niedrigeres Bildungsniveau haben (ebd.).

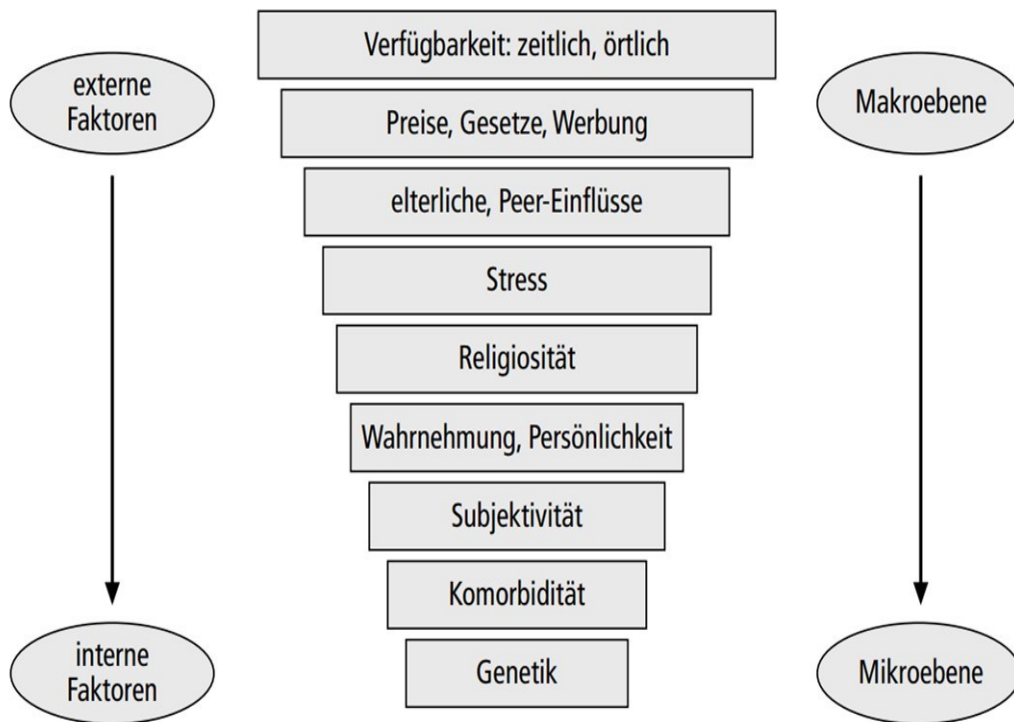


Abbildung 7: Ursächliche Faktoren für eine Medikamentenabhängigkeit (Soyka 2016, 107, mit Genehmigung)

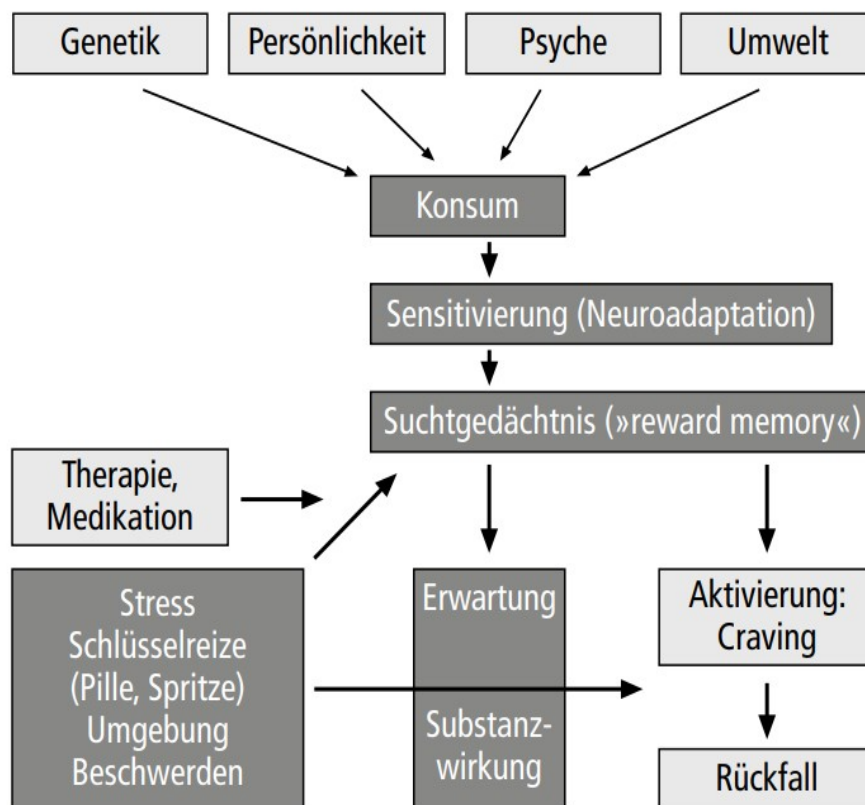


Abbildung 8: Entwicklung/Verlauf einer Abhängigkeitserkrankung (Soyka 2016, 108, mit Genehmigung)

4.4 Neurobiologie der Opioidabhängigkeit

Allgemeine Grundlagenforschung, molekular-, zellbiologische, neuroendokrinologische Untersuchungen und Bildgebungen des zentralen Nervensystems, sowie Tierexperimente haben wesentlichen Fortschritt im Verständnis von Abhängigkeitskrankheiten gebracht (Soyka 2016, 114).

Versuche mit Ratten haben gezeigt, dass Dopaminausschüttungen am mesokortikolimbischen Belohnungssystem maßgeblich die Entwicklung einer Suchterkrankung beeinflussen (ebd.). Das neuronale Belohnungssystem wird durch positive Reize, wie etwa Fortpflanzung, Essen und Trinken, aber auch durch positiv wahrgenommene Handlungen oder Substanzen aktiviert und dient der Verbesserung des Wohlfühls (Soyka 2016, 215). Die erhöhte Dopaminkonzentration im synaptischen Spalt sorgt für eine angenehme, euphorische und glückliche Stimmungslage (ebd.).

Ausgehend vom ventralen Tegmentum Areal verlaufen die dopaminergen Bahnen zum Nucleus accumbens, zum präfrontalen Kortex und zu weiteren Zielregionen (Soyka 2016, 114).

Die Abhängigkeitsentwicklung durch Dopaminfreisetzung am Nucleus accumbens ist von der schmerzlindernden Wirkung von Opioiden an spezifischen Rezeptoren zu differenzieren (Soyka 2016, 118). Das höchste Abhängigkeitsrisiko haben Substanzen, die an μ -Opioidrezeptoren binden und somit auch am meisten Dopamin freisetzen (Soyka 2016, 118). Durch Aktivierung von μ – Opioidrezeptoren kommt es zu Aufhebung hemmender Gamma-Aminobuttersäure (GABA)-Interneurone und infolgedessen indirekt zu erhöhter Dopaminausschüttung (Majić et al. 2016, 17). Die Aktivierung dopaminergere Belohnungsprozesse bei zum Beispiel der Rauschdroge Amphetamin verläuft über ähnliche Bahnen wie bei Opioiden (Majić et al. 2016, 17)).

Bei chronischem Opioidabusus lässt sich die Toleranzentwicklung durch die erhöhte Aktivierungsschwelle von Opioidrezeptoren erklären, welche sich durch langwierigen Konsum von ihrer inaktiven zu ihrer aktivierten Anordnungsform ändern (Soyka 2016, 119). Für die hohen Rückfallquoten nach Abstinenz bei Opioidabhängigkeit sind neuronale Anpassungen des Belohnungssystems, beziehungsweise allgemeine Sensitivierungen auf Neurotransmitterwirkungen und verstärkte Bindungspräferenz am Dopaminrezeptor ursächlich (ebd.).

Die Neuroplastizität des dopaminergen Belohnungssystems, weitere Neurotransmitternetzwerke (neben GABA, Dopamin und Serotonin auch die Plastizität glutamaterger Nervenzellen), die neuroendokrinen Systeme, besonders im Hinblick auf Störungen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Stressachse (HHN-Stressachse), Verhaltensreaktionen auf bestimmte Reize und Konditionierungsprozesse der basolateralen Amygdala, Sensitivierungs- und Konditionierungsvorgänge des präfrontalen Kortex, sind für die Komplexität bei der Entwicklung von Gewöhnung, Abusus und Abhängigkeit entscheidend und gehen über den tatsächlichen Konsum hinaus (Soyka 2016, 120–122).

5 Opioid-Epidemie

5.1 Epidemiologie

Laut der Datenerhebung des International Narcotic Control Board hat es in den vergangenen 25 Jahren weltweit einen massiven Anstieg im Konsum von Opioidanalgetika gegeben (Wolter 2020, 70).

Opioidabhängigkeit betrifft heute mehr als 16 Millionen Menschen weltweit, über 2,1 Millionen in den USA, und jährlich werden weltweit über 120.000 Todesfälle Opioiden zugeordnet (Dydyk et al. 2022).

Im Oktober 2017 rief das US-Gesundheitsministerium aufgrund der Opioidkrise den nationalen Gesundheitsnotstand aus (Hagemeyer 2018, 203). Die Zahlen opioidbedingter Todesfälle in den USA belaufen sich auf 70.237 für das Jahr 2017 und werden entscheidend durch synthetisch hergestellte Opioide wie Tramadol oder Fentanyl hervorgerufen (Hedegaard et al. 2020).

Im Jahr 2020 starben in den USA fast 92.000 Menschen und bis 2021 sind die Todesfälle durch Überdosierung auf 107.000 gestiegen (Friedman et al. 2022; Hedegaard et al. 2021)

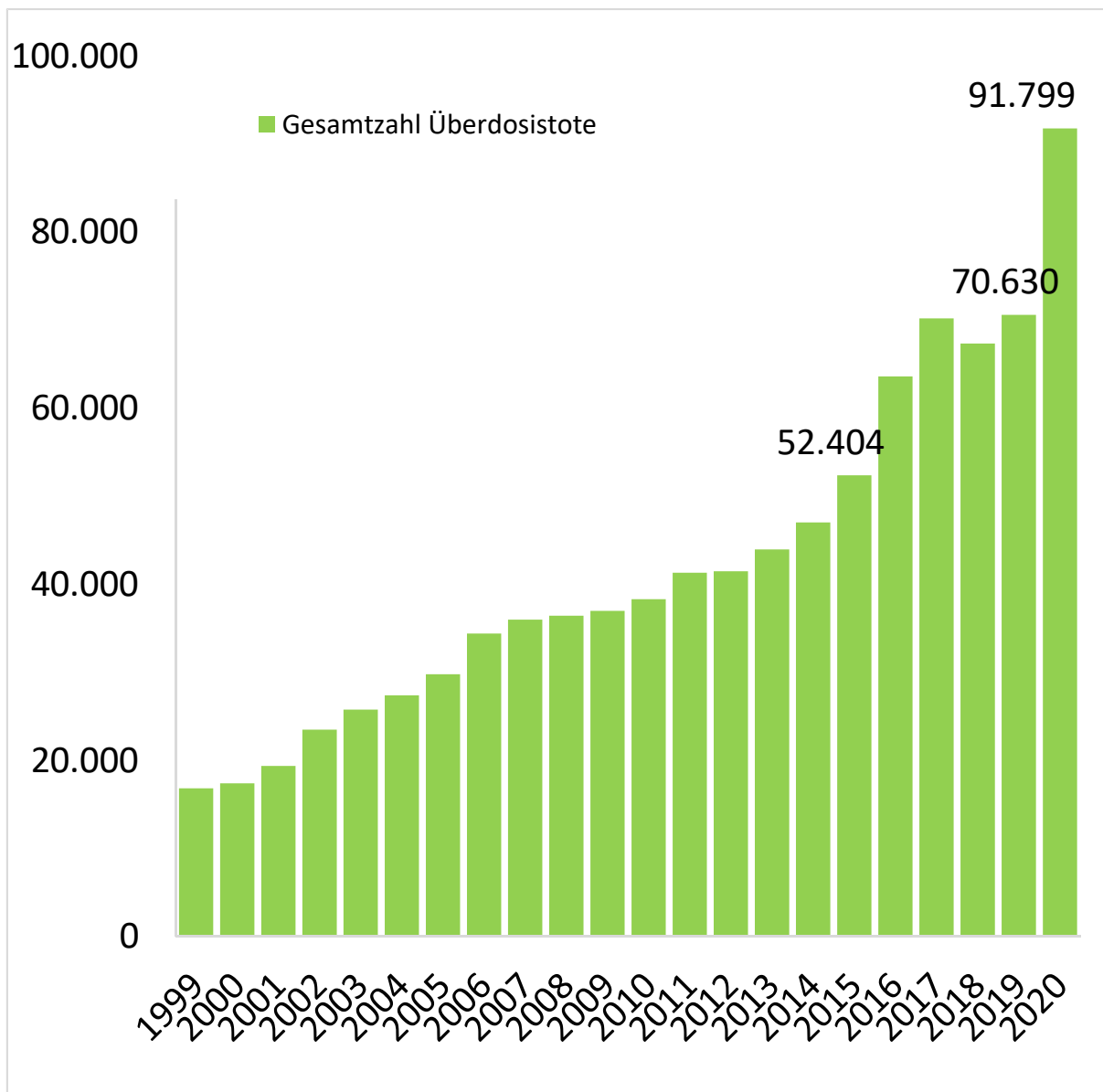


Abbildung 9: Gesamtzahl der Todesfälle durch Überdosierung in den USA im Zusammenhang mit illegalen oder verschreibungspflichtigen Opioiden von 1999 bis 2020 (Hedegaard et al. 2021)

Die gesamtwirtschaftliche Belastung für die USA belief sich im Jahr 2017 auf etwa 1.020,7 Milliarden US-Dollar (USD) (Florence et al. 2021). Etwas weniger als die Hälfte dieser Kosten waren auf OUD zurückzuführen (471,0 Mrd. USD) (ebd.).

35 Mrd. USD der Kosten waren mit der Gesundheitsversorgung und der Behandlung von OUD verbunden (ebd.). Etwa 23 Mrd. Dollar entfallen auf die Ausgaben der Strafjustiz und den Produktivitätsverlust von inhaftierten Personen (7,8 Mrd. Dollar) (ebd.).

Der Produktivitätsverlust bei Personen mit OUD (23,5 Mrd. USD) und tödlichen Opioidüberdosierungen (68,7 Mrd. USD) macht zusammen über 92 Mrd. USD aus (ebd.).

Um die Opioidkrise zu bekämpfen, kann die Politik diese Daten als Entscheidungshilfe für Forschung, Präventions- und Reaktionsmaßnahmen sowie für die Verteilung von Ressourcen nutzen (Luo et al. 2021).

5.2 Entwicklung der Opioid-Epidemie

Im Folgenden soll ein kurzer Einblick in die Entstehung der aktuellen Opioid-Epidemie in den USA gegeben werden.

Im Jahr 2020 gab es in den Vereinigten Staaten 91.799 Todesfälle durch Drogenüberdosierung (ebd.). Bei 74,8 % (68.630) aller Todesfälle waren Opioid beteiligt (ebd.).

Todesfälle durch Drogenüberdosierungen in den USA
im Jahr 2020

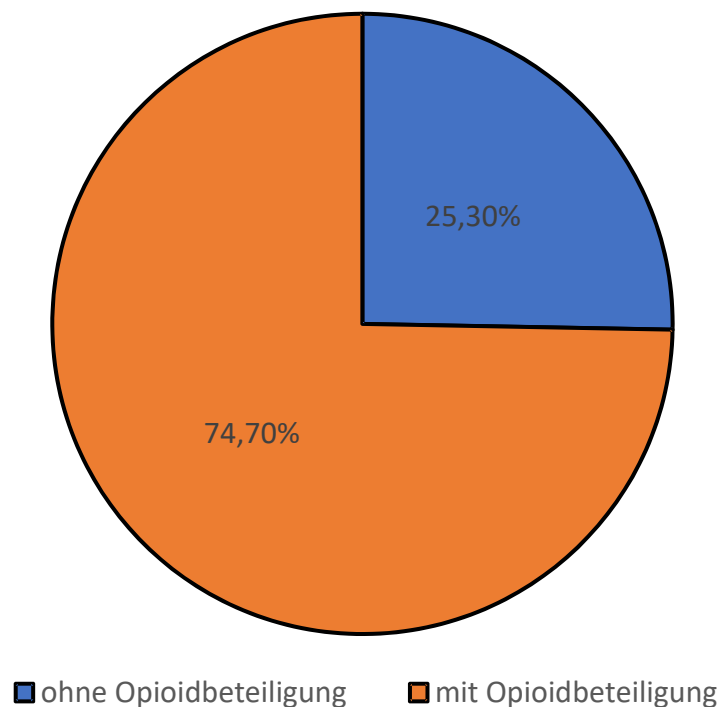


Abbildung 10: Todesfälle durch Drogenüberdosierung in den USA im Jahr 2020 mit und ohne Opioidbeteiligung (Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control 2022)

Aus Angst vor Abhängigkeit und Überdosis wurden Opioide sehr wenig gegen chronische maligne oder chronische nicht maligne Schmerzen verordnet, bis es durch Veröffentlichungen der 1980er Jahre zu einem Paradigmenwechsel kam (Preuss et al. 2020, 87).

Basierend auf zwei Publikationen kam es durch Empfehlung von prominenten Schmerzspezialist:innen aus dieser Zeit zu einer liberalen Verschreibung von Opioiden (Ayoo et al. 2020, 140).

Diese Empfehlungen, die bestehenden Normen rund um die Schmerzbehandlung zu ändern, wurde von Opioidhersteller:innen massiv unterstützt, die mit einer aggressiven 20-jährigen Kampagne die Abhängigkeitsrisiken von Opioiden als gering vermarkteten (ebd.). Die Federation of State Medical Boards befürworteten in ihren 1998 veröffentlichten Richtlinien die Verwendung von Opioidmedikamenten bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen als neuen Behandlungsstandard (ebd.).

1995 hat die U.S. Food and Drug Administration Oxycontin eingeführt (ebd.). Es wurde angenommen, dass eine verzögerte Freisetzung von dem Wirkstoff Oxycodon einen nicht bestimmungsgemäßen Gebrauch hemmen würde (ebd.).

Daher durften Hersteller:innen damit werben, dass das Missbrauchspotential bei Oxycontin gering sei (ebd.). Seine hohe Affinität zum μ -Opioidrezeptor machte es zu einem sehr wirksamen Schmerzmedikament mit stark euphorischer Wirkung (ebd.). Im Verlauf allerdings entdeckten die Verbraucher:innen schnell, dass durch Zerkleinern oder Auflösen der Tabletten die verzögerte Resorption aufgehoben werden konnte und Oxycodon intranasal oder als intravenöse Injektion missbraucht werden konnte (ebd.).

Von 1997 bis 2002 führte die Marketingstrategie von dem Pharmakonzern Purdue für Oxycontin zur Behandlung von nicht krebsbedingten Schmerzen zu einer fast zehnfachen Zunahme der Verschreibungen von 670.000 auf etwa 6,2 Millionen (van Zee 2009).

Die zunehmende Verfügbarkeit von Oxycontin wurde in Verbindung gebracht mit höheren Missbrauchsraten und war 2004 das am weitesten verbreitete Opioid (ebd.).

Die irreführende Vermarktung des Pharmakonzerns Purdue, bezüglich des Abhängigkeitspotentials von Oxycontin wurde später Gegenstand einer 300 Millionen-Dollar-Strafe (Ayoo et al. 2020, 140).

5.3 Die Vier Phasen der Opioid-Epidemie

Die erste Phase der Opioid-Epidemie begann in den späten 1990er Jahren mit einem rasanten Anstieg der Verwendung von verschreibungspflichtigen Opioiden zur Behandlung chronischer nicht maligner Schmerzen mit nachfolgender Zunahme des Missbrauchs und Überdosierungen (Friedman et al. 2020).

Ende der 2000er Jahre begann die zweite Phase, als es durch Regulationen der U.S. Politik zum Rückgang von verschreibungspflichtigen Opioiden kam (ebd.). Die Todeszahlen wegen Opioidüberdosierungen stiegen jedoch weiter und es wurde vermutet, dass preisgünstigeres Heroin auf dem illegalen Markt diese Konsummusterschiebung mitverursachte (ebd.). Preuss et al. führen an, dass circa 40-80% der Heroinabhängigen über verschreibungspflichtige Opioidanalgetika in die Heroinsucht geraten (Preuss et al. 2020, 87). Dieser Anstieg wurde durch die Weltfinanzkrise 2008 und ihre sozioökonomischen Auswirkungen noch verschärft (Friedman et al. 2020).

Die dritte und verheerendste Phase begann 2013 mit erleichtertem Zugang von illegal hergestellten synthetischen Opioiden auf dem Drogenmarkt, wie Fentanyl, die erheblich wirksamer als Heroin sind (ebd.). Durch Polykonsum mit anderen Drogen, wie Kokain oder Methamphetaminen nahmen die Todesraten wegen Opioidüberdosierungen weiter zu (ebd.).

Die aktuelle vierte Phase wird als Fortsetzung der Trends nach der Wirtschaftskrise 2008 gesehen, die gekennzeichnet waren durch Mischintoxikationen von Heroin und Fentanylderivaten sowie weiteren Drogen (ebd.).

Als die Hauptursachen für die Opioid-/Überdosis-Epidemie werden heute die folgenden drei Gründe benannt (ebd.):

- Unethische Marketingpraktiken von Pharmaunternehmen, die rücksichtslos nach Gewinnsteigerung streben
- Verzweiflung in vielen amerikanischen Gemeinschaften, die in strukturschwachen, prekären Lebensverhältnissen leben müssen
- Zunahme von chronischen Schmerzen, überwiegend aufgrund von Verletzungen und Gefahrenexpositionen bei der Arbeit durch hohen Leistungsdruck und Konkurrenz

Friedman et al. sehen die Opioid-Epidemie nicht nur als Versagen individuellen Verhaltens oder der oben bereits aufgeführten drei Hauptursachen, sondern als Teil des sogenannten „one sided class war“, „einseitiger Klassenkampf“, der in den 1970er Jahren populär und seit den 1980er Jahren als Neoliberalismus institutionalisiert wurde (Friedman et al. 2020; Friedman et al. 2022).

Der Neoliberalismus löse folgende Prozesse aus: er fördere individualistische Ideologien, ungleiche Lohn-, Vermögens- und Wohnverhältnisse, die allgemein zu Verzweiflung und Drogenkonsum führen (ebd.). Diese neoliberalen Prozesse schwächen soziale Strukturen, sowie gewerkschaftliche Organisation und führen somit zur Verschlechterung der Sicherheits- und Gesundheitssituation am Arbeitsplatz und folglich zu erhöhten arbeitsbedingten physiologischen und psychologischen Schmerzen (ebd.).

5.4 Einblick in die europäische Situation

Seit den letzten zwei Jahrzehnten nimmt auch in Europa die nichtmedizinische Verwendung von verschreibungspflichtigen und illegalen Opioiden zu (Ayoo et al. 2020, 139).

Die führenden europäischen Staaten sind Deutschland, Österreich und Dänemark (Wolter 2020, 70). Die analysierten Verordnungsdaten im ESA 2021, eine repräsentative Querschnittsstudie der deutschen Bevölkerung, belegen im letzten Jahrzehnt eine stetige Zunahme der Gesamtverordnungen von Opioidschmerzmitteln (Rauschert et al. 2022a). 2021 wird die Missbrauchsprävalenz von verschreibungspflichtigen Opioidanalgetika in Deutschland auf 1,1 Millionen Personen geschätzt (ebd.).

Im Jahr 2017 gab es in Europa ungefähr 8.200 Todesfälle durch Opioidüberdosierungen, demnach ungefähr zehnmal weniger als in den Vereinigten Staaten (Ayoo et al. 2020, 140).

Die drogenbedingte Sterblichkeit ist viel niedriger und synthetische Opioide (vor allem Fentanyl und Fentanyl-derivate) spielen eine geringere Rolle in Europa (Seyler et al. 2021).

Nach Heroin sind Methadon oder Buprenorphin die in Europa am häufigsten mit schädlichem Konsum und Todesfällen in Verbindung gebrachten Opioide (ebd.).

Illegal hergestelltes Fentanyl und Fentanyl-derivate stellen derzeit nur in einigen wenigen baltischen Ländern ein erhebliches Problem dar (ebd.).

Europäische Patient:innen, die sich mit unterschiedlichen Opioiden als Hauptdroge in Behandlung begeben

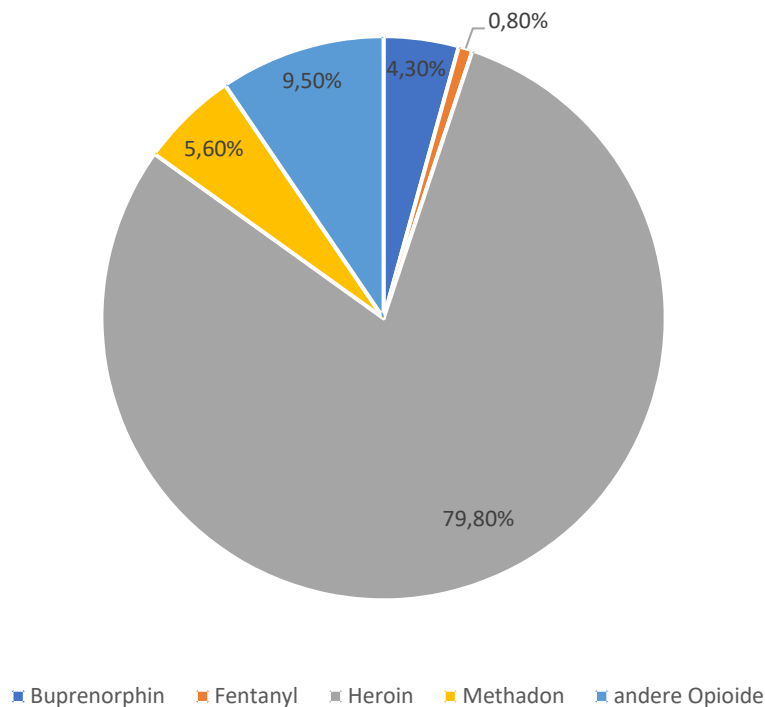


Abbildung 11: Anteil der verschiedenen Opiode (The European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction 21)

Zusammenfassend zeigen die verfügbaren Daten, dass Europa als Ganzes nicht mit einer Opioidkrise im Ausmaß der USA konfrontiert ist (Seyler et al. 2021).

6 Schwangerschaft und Geburt in der Opioid-Epidemie

6.1 Epidemiologie

In den USA lagen die Opioidverschreibungen 2017 bei 58,7 pro 100 Patient:innen (Martins et al. 2019). Der Konsum von Opioiden während der Schwangerschaft ist in den letzten zwei Jahrzehnten zu einem ausufernden Problem geworden (ebd.). Schwangere sind eine kritische Bevölkerungsgruppe in Bezug auf die Verwendung von Opioiden (ebd.). Die Auswirkungen davon, sowohl für die Mutter als auch für das Kind, stellen ein ernsthaftes Problem der öffentlichen Gesundheit weltweit dar (ebd.). Während der Schwangerschaft bekamen in den USA etwa 7% der Frauen Opiode verschrieben (Dijkzeul et al. 2022). Im Vergleich waren es in den skandinavischen Ländern etwa 1% (ebd.). Zwischen 2009 und 2014 vervierfachte sich die Zahl der Schwangeren in den USA, bei denen eine OUD

diagnostiziert wurde, von 1,5 auf 6,5 Fälle pro 100 000 Krankenhauseinweisungen (Nelson et al. 2020). Die Auswirkungen der Opioid-Epidemie betreffen somit auch die Neonatologie und Pädiatrie (ebd.). Schwangere können eine OUD mit schwerwiegenden Auswirkungen für das Neugeborene entwickeln, da Opioide die Plazenta passieren können und so den fetalen Kreislauf erreichen (Fishman et al. 2019; Martins et al. 2019). Wen et al. konnten zeigen, dass Schwangere mit einem chronischen Opioidkonsum ein erhöhtes Risiko für Mehrlingsschwangerschaften, geburtshilfliche Komplikationen, postpartale Depressionen und kardiale Ereignisse haben (Wen et al. 2021). Durch steigende Raten von OUD bei schwangeren Frauen steigen auch die Raten des Neonatalen Opioidentzugssyndrome bei Säuglingen (Patrick et al. 2020). Die Opioideinnahme in der Schwangerschaft kann beim Neugeborenen kurz nach der Geburt zu einem lebensgefährlichen Neonatalen Abstinenzsyndrom führen (ebd.). Das NAS hat gravierende Folgen für den Werdegang der Neugeborenen in Form von Entwicklungsproblemen und geringerer kognitiver Leistungsfähigkeit (Martins et al. 2019).

6.2 OUD-Therapie während der Schwangerschaft

Im Folgenden soll ein Überblick über das Management von OUD bei Schwangeren und postpartalen Patient:innen verschafft werden.

Das Ziel der Behandlung ist mütterliche, geburtshilfliche und neonatale Komplikationen im Zusammenhang mit OUD zu verhindern, einen Einstieg in die Genesung zu ermöglichen, die Schwangerschaftsvorsorge zu erleichtern und Patient:innen dabei zu helfen, die unzähligen Risiken eines instabilen Lebensstils im Zusammenhang mit dem Opioidkonsum zu vermeiden, wie z. B. drogenbedingte Kriminalität, Gefahr von Obdachlosigkeit, Gewalt oder Infektionskrankheiten (Seligman et al. 2022).

Alle schwangeren Patient:innen mit diagnostiziertem OUD, wie im DSM-5 definiert, sind für die medikamentöse Therapie mit Buprenorphin oder Methadon geeignet (ebd.).

Dabei hängt eine erfolgreiche Behandlung von einem umfassenden, multidisziplinären, koordinierten Behandlungsansatz ab (ebd.).

Die „Medication for OUD“ (MOUD), „medikamentöse Therapie mit Methadon oder Buprenorphin“, und zusätzliche psychosoziale Begleitung sind das bevorzugte

Behandlungskonzept bei OUD während der Schwangerschaft (ebd.). Die Medikation wird während der Schwangerschaft und in der Zeit nach der Geburt verabreicht, um Entzugerscheinungen vorzubeugen und das „Craving“ zu reduzieren und kann über Jahre hinaus nach der Geburt fortgesetzt werden (ebd.).

Begleitend werden psychosoziale Interventionen wie Suchtberatung, Peer-Support-Gruppen und/oder strukturierte, multimodale Betreuung angeboten, um die Patient:innen bei der Genesung zu unterstützen und das Rückfallrisiko zu minimieren (ebd.).

Die Fortsetzung von Opioidennahmen bei bereits diagnostiziertem OUD werden nicht befürwortet (Rausgaard et al. 2020).

Ein medizinisch unterstützter Opioidentzug mit psychosozialer Betreuung ist eine weitere Alternative, die aber nicht empfohlen wird, da die Rückfallrate sehr hoch ist (Seligman et al. 2022). Hierbei wird Methadon oder Buprenorphin verabreicht, um Entzugerscheinungen vorzubeugen und das „Craving“ zu reduzieren (ebd.).

Die Dosis wird dann schrittweise gesenkt, bis das Medikament abgesetzt werden kann (ebd.). Nach dem Entzug sollten psychosoziale Interventionen bereitgestellt werden, um die Patient:innen zu unterstützen und das Rückfallrisiko zu verringern (ebd.).

6.3 Methadon oder Buprenorphin?

Bei der Pharmakotherapie von OUD sollte Buprenorphin der Opioidagonist der Wahl sein (Rausgaard et al. 2020). Bei Neugeborenen wurde die In-utero-Exposition von Buprenorphin anstelle von Methadon mit einem geringeren Risiko einer Frühgeburt, einem höheren Geburtsgewicht, einem größeren Kopfumfang und möglicherweise weniger schweren NAS in Verbindung gebracht (Seligman et al. 2022). Eine mögliche Erklärung ist, dass Buprenorphin die Plazenta nicht so effizient wie Methadon passiert, was zu einer geringeren Exposition des Fötus und folglich zu weniger schweren und kürzeren NAS-Fällen führt (Martins et al. 2019; Mücke et al. 2017). Darüber hinaus hat Buprenorphin praktische Vorteile (Rausgaard et al. 2020). Methadon erfordert typischerweise tägliche Klinikbesuche, während Buprenorphin wöchentlich verabreicht wird (ebd.).

6.4 Vorbehandlung und maternale Bewertung

Schwangere mit OUD sollten vor der Behandlung eine detaillierte psychosoziale Anamnese, körperliche Untersuchung mit Drogenscreening, ein Screening auf sexuell übertragbare und andere Infektionen, sowie eine sonographische Untersuchung bekommen (Seligman et al. 2022).

„Adverse Childhood Events“ (ACE), „belastende Kindheitserfahrungen“, wie körperlicher, emotionaler und sexueller Missbrauch oder Vernachlässigung, werden mit Substanzgebrauchsstörungen in Verbindung gebracht (Dube et al. 2003). Eine große retrospektive Kohortenstudie ergab, dass Menschen mit einer Vorgeschichte von fünf oder mehr ACEs in der Kindheit sieben- bis zehnmal häufiger von illegalem Drogenkonsum und Sucht betroffen sind (ebd.).

Der Umgang sollte einfühlsam und nicht wertend sein, mit dem Ziel eine gute Beziehung zu den Patient:innen aufzubauen (Seligman et al. 2022).

Dies kann negative Wechselwirkungen reduzieren und die Patient:innenzufriedenheit und somit auch das Outcome verbessern (ebd.).

6.5 Das Schwangerschaftsmanagement bei OUD

• Fetale Überwachung

Nach anfänglicher Stabilisierung und Beginn der MOUD werden keine vorgeburtlichen fetalen Tests (Non-Stress-Test, biophysikalisches Profil) bei Patient:innen durchgeführt, die durch negative Urindrogentests eine gute Compliance zeigen und ansonsten keine Standardindikationen für eine fetale Überwachung haben (ebd.).

Bei Patient:innen mit nachweislich andauerndem Substanzkonsum oder Patient:innen mit anderen Indikationen für eine fetale Überwachung, ist eine ein- oder zweimal wöchentliche Untersuchung während des dritten Trimesters indiziert (ebd.).

•Überwachung des fetalen Wachstums

Zwischen der 28. Und 32. Schwangerschaftswoche wird ein Ultraschall empfohlen, um das fetale Wachstum zu beurteilen, welches allerdings eher bei Patient:innen mit anhaltendem Konsum illegaler Drogen beeinträchtigt ist (ebd.).

Bei klinischem Verdacht auf eine Wachstumseinschränkung des Fötus ist eine Ultraschalluntersuchung indiziert und das Management ist das gleiche wie bei jeder Schwangerschaft mit beeinträchtigtem fetalem Wachstum (ebd.).

•Schmerzbehandlung

Die Spinalanästhesie ist ein gängige geburtshilfliche Schmerzbehandlung während der Wehen und Entbindung und auch eine gute Option für Patient:innen unter MOUD (ebd.).

Die allgemeine Schmerztherapie bei Patient:innen mit OUD umfasst sowohl pharmakologische als auch nichtpharmakologische Ansätze (ebd.).

Dabei sollten gemischt agonistische und antagonistische Opioidanalgetika, wie zum Beispiel Nalbuphin und Butorphanol, nicht verabreicht werden, da sie Methadon vom μ -Opioidrezeptor verdrängen und einen akuten Entzug auslösen können. Akute Schmerzen sollten nicht zusätzlich mit Methadon oder Buprenorphin behandelt werden (ebd.).

•Pflege nach der Geburt

Aufgrund multipler Stressoren haben OUD Patient:innen ein besonders hohes Risiko für einen Rückfall in den postpartalen Opioidkonsum, daher ist eine engmaschige Überwachung, idealerweise im ersten Jahr nach der Geburt, indiziert (ebd.). Wie allgemein bei postpartalen Patient:innen ist das Screening auf Depressionen und das Angebot postpartaler Empfängnisverhütung wichtig (ebd.).

Die unmittelbare Zeit nach der Geburt ist eine Zeit mit hohem Risiko für Mütter mit OUD, besonders wenn sie den Zugriff auf MOUD verlieren (Schiff et al. 2018). Diese Zeit kann durch mangelnde postpartale Unterstützung, Versicherungsausfälle, die Scham und Stigmatisierung oder die Gefahr des Sorgerechtsverlustes besonders herausfordernd sein (Nielsen et al. 2020). Studien zeigen, dass dies postpartal zu vermehrt tödlichen Überdosierungen führt (Schiff et al. 2018).

Lösungsorientierte Ziele für die Zukunft sollten weniger Opioidverschreibungen, mehr Screenings, flächendeckender Zugang zu MOUD und bessere psychosoziale Unterstützung der Familien sein (Martins et al. 2019; Nielsen et al. 2020).

7 Neonatales Abstinenzsyndrom

Das US-Ministerium für Health and Human Services beteiligte Forscher:innen, Kliniker:innen und Politikexpert:innen, die im Konsens folgende Definition von NAS vorschlugen (Yen und Davis 2022):

- In-utero-Exposition von Opioiden (mit oder ohne andere Substanzen)
- Das Vorhandensein von zwei von fünf der häufigsten klinischen Anzeichen von NAS, das heißt schrilles/übermäßiges Weinen, schlechter Schlaf, Hypertonie, Zittern und Magen-Darm-Probleme

Durch Opioidaufnahme in der Schwangerschaft kommt es zu einem kontinuierlichen diaplazentaren Übertritt von der Mutter zum ungeborenen Kind mit einer Abhängigkeitsentwicklung (Johnson et al. 2003). Die akute postnatale Abstinenz führt zum Entzugssyndrom beim Neugeborenen (Patrick et al. 2020, 1; Jansson 2022). Das Syndrom wurde früher als Neonatales Abstinenzsyndrom bezeichnet und heute von dem spezifischen Fachausdruck „Neonatal Opioid Withdrawal Syndrome“ (NOWS), „Neugeborenen-Opioid-Entzugssyndrom“ ersetzt (Patrick et al. 2020).

Bei Verwendung von Polysubstanzen während der Schwangerschaft verwenden die meisten Kliniker:innen weiterhin den Begriff NAS anstatt NOWS (Yen und Davis 2022). Die aktuelle Studienlage deutet darauf hin, dass die Zunahme von NAS-Fällen hauptsächlich auf isolierter In-utero-Opioidexposition sowie der Kombination von Opioiden mit anderen Substanzen beruht (Patrick et al. 2020, 2).

In den letzten Jahren hat sich NAS zu einem globalen Problem entwickelt mit steigenden Prävalenzraten zwischen 2,7-5,8 pro 1000 Geburten (Shan et al. 2020).

In den Vereinigten Staaten stieg die gemeldete Prävalenz von NAS von 4,0 pro 1000 Krankenhauseinweisungen bei Geburten im Jahr 2010 auf 7,3 pro 1000 Krankenhauseinweisungen bei Geburten im Jahr 2017 (Hirai et al. 2021).

In den USA benötigen 42-94% der Neugeborenen mit pränataler Opioidexposition eine Pharmakotherapie (Jansson 2022). Auch der legale Gebrauch von verschreibungspflichtigen Opioiden während der Schwangerschaft ist mit vielen neonatalen Komplikationen verbunden (ebd.). Neugeborene mit pränataler Opioidexposition haben ein höheres Risiko für Frühgeburt, ein geringeres Geburtsgewicht und einen kleineren Kopfumfang (Yen und Davis 2022).

<u>USA: Hospitalisierung von Neugeborenen mit NAS</u>	
Jahr	NAS pro 1.000 Hospitalisierungen von Neugeborenen
2010	4.0
2011	4.1
2012	4.8
2013	5.8
2014	6.5
2015	6.6
2016	7.0
2017	7.3
2018	6.8

Tabelle 2: Hospitalisierung von Neugeborenen mit NAS (Healthcare Cost and Utilization Project 2021)

7.1 Klinische Präsentation des NOWS

NOWS tritt nach chronischer Exposition von Opioiden auf, daher verursachen geburtshilfliche, epidurale oder intravenöse Opioidgaben keine NOWS (Patrick et al. 2020, 3). Darüber hinaus können die Verwendung von anderen Substanzen wie Zigaretten, Benzodiazepinen und Gabapentin, den Beginn, Schweregrad oder Dauer des NOWS beeinflussen (ebd.).

Bei In-utero-Exposition von beispielsweise Heroin, beginnt der Entzug beim Neugeborenen oft innerhalb von 24 Stunden nach der Geburt, während der Entzug von Methadon normalerweise zwischen 24 und 72 Stunden einsetzt (ebd.).

Die Entzugssymptomatik kann sich auch verzögert erst nach fünf bis sieben Tagen zeigen (ebd.). Subakute Anzeichen eines Opioidentzugs können bis zu sechs Monate andauern (ebd.).

Die gesamte Pathophysiologie hinter dem Nows ist nicht geklärt (Martins et al. 2019). Es wird angenommen, dass es zu einer erhöhten Freisetzung von Neurotransmittern (Dopamin, Acetylcholin, Noradrenalin, Serotonin und Corticotropin) kommt (ebd.). Die charakteristischen Anzeichen von Nows spiegeln eine Dysfunktion in einem der folgenden vier Funktionsbereiche wider (Velez und Jansson 2008):

- Zustandssteuerung und Aufmerksamkeit
- Motorik- und Tonuskontrolle
- Aufnahme und Verarbeitung von Sinnesreizen
- Dysfunktion des Autonomen Nervensystems

Das Vorhandensein und der Schweregrad dieser Befunde bilden die Grundlage für Bewertungssysteme, die bei Behandlungsentscheidungen bei Säuglingen mit Nows in Verwendung sind (ebd.).

<u>NOWS Symptome</u>
Hohes, anhaltendes schrilles Weinen
Schlaf- und Wachzyklusstörungen
Erhöhter Muskeltonus
Hyperaktiver Moro-Reflex
Krampfanfälle
Magen-Darm-Funktionsstörung (weicher oder wässriger Stuhlgang, Erbrechen, Blähungen)
Trinkschwäche die zu schlechter Gewichtszunahme führen kann
Geburtsgewicht < 10. Perzentil für das Gestationsalter aufgrund intrauteriner Wachstumsrestriktion
Dysfunktion des Autonomen Nervensystems (Schwitzen, Fieber, häufiges Gähnen, Niesen)
Hyperexzitabilität und Tremor
Leichte Reizüberflutung, Empfindlichkeit oder Übererregung
Tachypnoe

Tabelle 3:NOWS Symptome (Patrick et al. 2020, 4; Jansson 2022).

Diese Symptome können zu einer belastenden Störung der Mutter-Kind-Beziehung führen mit weitreichenden Folgen für beide (Zankl et al. 2021, 2).

7.2 Diagnose

Die NOWS-Diagnose basiert zum einen auf dem klinischen Neugeborenenbefund, einem positiven elterlichen oder Säuglings-Toxikologie-Screening und zum anderen auf einer positiven Drogenanamnese in der mütterlichen Vorgeschichte, beziehungsweise einer bereits diagnostizierten OUD (Jansson 2022).

7.3 Neugeborenentestung

Spezifische Säuglingstests zum Nachweis einer Substanzexposition können mit einer Vielzahl von biologischen Proben durchgeführt werden, zum Beispiel Urin, Haare, Nabelschnurblut und Mekonium (Jansson 2022). Jeder dieser Tests hat klinische Einschränkungen, wie zum Beispiel falsch-negative Ergebnisse oder mangelnde Verfügbarkeit in Geburtskliniken (ebd.). Obwohl es von Vorteil ist, wenn Mütter freiwillig über vorgeburtliche Exposition informieren, können neonatale Tests für Kliniker:innen nützlich sein, die mit einem Säugling konfrontiert sind, der Anzeichen von NOWS zeigt, dessen Mutter jeglichen Substanzkonsum aber abstreitet (ebd.).

7.4 Differenzialdiagnosen und Komorbiditäten

Komorbiditäten, die häufig mit NOWS auftreten, sind sexuell übertragbare Infektionen, wie Syphilis, Chlamydien, Gonorrhö, Hepatitis C und Humanes Immundefizienz-Virus (HIV) (ebd.).

Da andere neonatale Komplikationen ähnliche Symptome wie NOWS aufweisen können, ist es wichtig, Differentialdiagnosen auszuschließen (Patrick et al. 2020, 3).

Dabei sollte vor allem an Sepsis, Hyperthyreose, Hypoglykämie, Hypokalzämie, Polycythämie, hypoxisch-ischämische Enzephalopathie und neurologische Verletzungen gedacht werden (Patrick et al. 2020, 3; Jansson 2022).

Das Initiallabor sollte ein großes Blutbild sowie die Messungen von Serumglukose und Kalzium beinhalten (Jansson 2022).

7.5 Das allgemeine Management für NOWS

7.5.1 Behandlungsansatz

Die optimale Versorgung wird durch ein multidisziplinäres Team gewährleistet, das für die Behandlung von OUD und NOWS geschult wurde (Wiles et al. 2014).

Das Team sollte im Idealfall aus Sozialdienst, Berater:innen für die Behandlung von Suchterkrankungen, Geburtshelfer:innen, Kinderärzt:innen und Psychiater:innen bestehen (Jansson 2022). Gesundheits- und Sozialdienste sollten bei der Betreuung dieser Säuglinge und ihrer Eltern während des Krankenhausaufenthalts zusammenarbeiten und vor allem eine angemessene Nachsorge organisieren (ebd.).

Jede Kinderklinik sollte ein standardisiertes Protokoll zur Beurteilung und Behandlung von Neugeborenen mit NOWS haben, da dies nachweislich das Outcome verbessert (Wachman et al. 2018a).

7.5.2 Nicht-pharmakologische Versorgung

Das physische und psychische Wohlbefinden der Mutter kann in der perinatalen Phase beeinträchtigt sein und somit auch ihre Fähigkeit, die Signale des Neugeborenen zu erkennen und darauf adäquat zu reagieren (Velez und Jansson 2008).

Das NOWS besteht aus physiologischen Symptomen und Verhaltensweisen, die auf eine dysfunktionale Regulation des zentralen und autonomen Nervensystems hindeuten (ebd.).

Diese sind in ihrer Ausprägung sehr variabel (ebd.).

Die wichtigste Intervention der NOWS-Therapie ist die nicht-pharmakologische Versorgung, die idealerweise vor der Geburt mit mütterlicher Begleitung begonnen, sowie bei der Geburt und während des gesamten Krankenhausaufenthalts des Kindes fortgesetzt wird (ebd.).

Es beinhaltet eine kontinuierliche individuelle Beurteilung des Neugeborenen und der Eltern durch ein multidisziplinäres Team (ebd.). Zum Beispiel profitieren Säuglinge, die auf visuelle Eindrücke mit Überreizung reagieren, von einer schwach beleuchteten

Umgebung, während Säuglinge mit motorischer Hyperaktivität davon profitieren, gewickelt zu werden (Patrick et al. 2020, 7).

7.5.2.1 Umgebung

Die physische Umgebung ist ein wichtiger Bestandteil des NOWS-Managements und sollte dunkel und leise sein (MacMillan et al. 2018; Howard et al. 2017).

Rooming-in, d. h. die gemeinsame Betreuung von Eltern und Kind nach der Entbindung und darüber hinaus, reduziert nachweislich den Schweregrad von NOWS und ist das bevorzugte stationäre Versorgungsmodell (ebd.).

Die Versorgung auf der Neugeborenen-Intensivstation ist nicht empfehlenswert, da die Intensivstation für viele empfindliche Säuglinge überreizend sein kann (Jansson 2022).

Für einige NOWS-Fälle ist es jedoch, aufgrund von Komorbiditäten oder einem kritischen Allgemeinzustand, unvermeidbar (ebd.).

7.5.2.2 Hautpflege

Der beste Ansatz zur Vermeidung von Hautabschürfungen aufgrund übermäßigen Reibens bei motorisch unruhigen Säuglingen besteht darin, sie zu wickeln, wodurch ein Trauma der Haut verringert wird (ebd.). Topische Schutzcremes zur Behandlung von Windeldermatitis sollten frühzeitig aufgetragen werden, um die Haut zu schützen (ebd.).

7.5.2.3 Stillen

Im Allgemeinen fördert Stillen die Mutter-Kind-Beziehung und hat positive Auswirkungen auf die Psyche und Gesundheit (Patrick et al. 2020, 7).

Stillen hat langfristige Vorteile für das Neugeborene, wie zum Beispiel ein geringeres Risiko für Typ-II-Diabetes, Otitis Media, plötzlichen Kindstod und Asthma (Meek und Noble 2022).

Methadon und Buprenorphin werden nur in geringer Konzentration über die Muttermilch ausgeschieden (Patrick et al. 2020, 7). Daher kann Stillen bei Müttern mit MOUD während

der Schwangerschaft sogar die NOWS-Symptome nachweislich bessern und die Dauer des Krankenhausaufenthalts verkürzen (ebd.).

Müttern mit aktivem Substanzkonsum oder Rückfällen innerhalb der letzten 30 Tage sollte vom Stillen abgeraten werden (Patrick et al. 2020, 13).

7.5.2.4 Beurteilungs- und Behandlungsprotokolle

Die NOWS-Protokolle sollten direkt ab der Geburt begonnen werden (Wiles et al. 2014).

Eine fortlaufende Bewertung sollte alle drei bis vier Stunden während des gesamten Krankenhausaufenthalts des Säuglings durchgeführt werden (ebd.). Diese dienen dazu, basierend auf dem Schweregrad der neonatalen Entzugssymptomatik, die pharmakologische Therapie einzuleiten, anzupassen und zu entwöhnen (Jansson 2022).

In jedem Krankenhaus, das Säuglinge mit NOWS betreut, sollte ein Abstinenz-Scoring-System eingeführt werden, da es eine halbobjektive und standardisierte Bewertung der Schwere der Entzugserscheinungen des Säuglings ermöglicht (ebd.).

Es hat sich gezeigt, dass die Verwendung von Bewertungs- und Managementprotokollen durch geschultes Personal, die Dauer der pharmakologischen Therapie und des Krankenhausaufenthalts verringern (Hall et al. 2015). Mehrere Scoring-Systeme, wie beispielsweise Eat, Sleep, Console (ESC), Finnegan Neonatal Abstinence Scoring System, wurden auf der Grundlage von klinischen Manifestationen von NOWS entwickelt und für den klinischen Einsatz verifiziert (Patrick et al. 2020, 5).

Die Studienlage, welcher Score-Tool geeigneter ist, ist mangelhaft und bedarf noch weiterer Forschung und Standardisierung (Jilani et al. 2021).

7.5.3 Pharmakologische Therapie

Im Folgenden wird die pharmakologische Therapie des NOWS dargelegt, ohne dabei auf die genauen Dosierungen einzugehen. Die detaillierte Darlegung würde den Rahmen dieser Arbeit überschreiten.

Für Säuglinge mit signifikanten NOWS-Symptomen, trotz adäquater und individualisierter nichtpharmakologischer Versorgung, wird eine pharmakologische Therapie mit Morphin

oder Methadon empfohlen (ebd.). Dabei zielt die pharmakologische Intervention auf die kurzfristige Verbesserung der klinischen Symptomatik ab (ebd.).

Eine zusätzliche Medikation kann erforderlich sein, wenn die Monotherapie nicht ausreicht (ebd.). In solchen Fällen wird Clonidin anstatt Phenobarbital empfohlen, da das Risiko von Nebenwirkungen bei Clonidin geringer ist (ebd.). Die pharmakologische Therapie sollte bei Besserung der Symptomatik langsam abgesetzt werden (ebd.). Nach mindestens 24 Stunden vollständiger Morphinentwöhnung darf das Neugeborene entlassen werden (ebd.). Naloxon sollte niemals einem Säugling mit NOWS verabreicht werden, weil es den zugrunde liegenden Entzug verschlimmern kann (Gibbs et al. 1989; Patrick et al. 2020, 8)

7.5.4 Entlassung

Die Vorbereitung für die Entlassung aus dem Krankenhaus sollte die Verantwortung des gesamten multidisziplinären Teams sein, um die Familien in dieser kritischen Situation zu unterstützen sowie eine Überleitung zu organisieren (Patrick et al. 2020, 9). Diese Familien haben überproportional sozioökonomische Schwierigkeiten (Jansson 2022). Daher sollte die Entlassungsplanung eine Beurteilung der elterlichen Funktionsfähigkeit und der psychischen Gesundheit beinhalten (ebd.).

Vor allem auf die Kontinuität der MOUD sowie die Allgemeinsituation des Umfelds, mit besonderem Augenmerk auf Probleme von häuslicher Gewalt und Instabilität, sollte geachtet werden (ebd.).

Alle Säuglinge mit chronisch pränataler Opioidexposition sollten für mindestens 72 Stunden überwacht werden (Patrick et al. 2020). Der stationäre Aufenthalt sollte lang genug sein, um Anzeichen von NOWS zu erkennen, wobei zu berücksichtigen ist, dass bei einigen Säuglingen signifikante NOWS-Symptome verzögert auftreten können (Jansson 2022). Nach einer pharmakologischen Therapie kann das Neugeborene entlassen werden, sobald es mindestens 24 Stunden nach Absetzen der Medikation klinisch stabil ist (ebd.). Neugeborene mit NOWS haben ein erhöhtes Risiko für das „Sudden Infant Death Syndrome“ (SIDS), „Plötzlichen Kindstod“ (Garstang und Sidebotham 2019). Daher sollten die Eltern über sicheren Schlaf und sichere Schlafumgebungen aufgeklärt werden (ebd.)

7.5.5 Nachsorge

Eine frühe pädiatrische Nachsorge innerhalb der nächsten zwei Tage sollte vor der Entlassung aus dem Krankenhaus arrangiert werden, wenn der Säugling eine erneute Untersuchung auf NOWS-Symptome benötigt, sowie bei unzureichender Gewichtszunahme beziehungsweise Ernährungsproblemen (Jansson 2022). Danach sollten regelmäßige Kontrolluntersuchungen bei Kinderärzt:innen folgen (Patrick et al. 2020, 9). Zudem sollte eine augenärztliche Untersuchung zur Identifizierung von Nystagmus, Strabismus oder anderen Augenleiden folgen, die in Verbindung mit NOWS gebracht werden (Kocherlakota 2014). Des Weiteren sollten Untersuchungen zur Beurteilung der neurologischen Entwicklung gemacht werden (ebd.).

Wichtig ist auch hier, die Familien über Betreuungs- und Beratungsangebote zu unterstützen (Patrick et al. 2020, 9).

Wenn die Mütter keine OUD-Behandlung erhalten beziehungsweise diese nicht eingehalten haben, es Bedenken zu Polysubstanzkonsum gibt oder allgemein das Kindeswohl gefährdet ist, sollten Schutzmaßnahmen über Meldeverfahren angefordert werden (Patrick et al. 2020, 11). Dazu ist ein Überblick über die nationalen rechtlichen Rahmenbedingungen bezüglich Kinderschutz notwendig (Gortner 2017, 83).

8 Langzeitfolgen der intrauterinen Drogenexposition

Die kindliche Entwicklung kann, unabhängig von einer mütterlichen OUD während der Schwangerschaft, durch soziale, wirtschaftliche, genetische und/oder epigenetische Faktoren beeinträchtigt werden, beispielsweise die physische/psychische Gesundheit der Eltern oder strukturellen Rassismus sowie weitere Umweltfaktoren (Beck et al. 2020; Patrick et al. 2019). Dementsprechend sind die kurz- und langfristigen Auswirkungen von NOWS schwer von anderen Einflüssen zu trennen (ebd.).

Studien konnten zeigen, dass Opioidmedikamente nicht mit einer Erhöhung des Risikos für Fehlbildungen einhergehen (Fishman et al. 2019). Neue Daten zeigen die nachteiligen Auswirkungen von Opioiden während der Schwangerschaft auf das Gehirn des Neugeborenen (makrostrukturell, mikrostrukturell, neurophysiologisch sowie auf funktioneller Ebene), obwohl diese auch bei gleichzeitiger Exposition gegenüber

Tabakkonsum oder andere psychoaktiven Substanzen vermittelt werden können (Yen und Davis 2022).

Opioidexponierte Neugeborene haben im späteren Leben nachweislich ein erhöhtes Risiko für Entwicklungs-, Verhaltens-, Bildungs-, psychologische und psychische Probleme (ebd.). Zudem wird NAS signifikant mit zukünftiger Kindesmisshandlung in Verbindung gebracht (Rees et al. 2020).

Es liegen keine Langzeit-Follow-up-Studien vor, daher besteht dringender Forschungsbedarf bezüglich der Langzeitfolgen der intrauterinen Opioidexposition (Yen und Davis 2022; Seligman et al. 2022).

Die vermutlich effektivsten Auswirkungen auf die kognitive Entwicklung von Kindern nach intrauteriner Opioidexposition werden durch allgemeine Verminderung sozialer Disparitäten, psychische Gesundheitsvorsorge, Zugänge zu Frühinterventionsmaßnahmen und Reduktion von Tabakkonsum in der Schwangerschaft hervorgerufen (Nelson et al. 2020).

9 Diskussion

In der heutigen Medizin sind Opiode unentbehrliche Medikamente und es kommt zur Abhängigkeitsentwicklung, wenn länger als empfohlen, also über den Schmerz hinaus, weiter Opiode eingenommen bzw. verschrieben werden (Beubler 2020a, 48). In den letzten Jahrzehnten wurden Opiode vor allem zur Behandlung chronischer Schmerzen verschrieben (Dowell et al. 2016). Eine randomisierte klinische Studie hat gezeigt, dass die Wirksamkeit einer Kurzzeit-Opioidtherapie (12 Wochen) bei der Behandlung chronischer Schmerzen nicht besser als eine Nicht-Opioid-Therapie ist (ebd.).

Opioidabhängigkeit betrifft heute mehr als 16 Millionen Menschen weltweit und jährlich werden über 120.000 Sterbefälle Opioiden zugeordnet (Dydyk et al. 2022).

Und obwohl in den letzten zwei Jahrzehnten auch in Europa eine Zunahme nichtmedizinischer Verwendung von verschreibungspflichtigen und illegalen Opioiden zu beobachten ist, gibt es keine Anzeichen einer europäischen Opioid-Epidemie (Ayoo et al. 2020, 139; Rosner et al. 2019; Seyler et al. 2021).

Als ursächlich für die Opioid-/Überdosis-Epidemie werden aktuell verantwortungslose Marketingpraktiken von Pharmaunternehmen, Verzweiflung durch strukturschwache und prekäre Lebensverhältnisse sowie die Zunahme von chronischen Schmerzen angesehen, bedingt vor allem durch die neoliberale Politik der letzten Jahrzehnte (Friedman et al. 2020; Friedman et al. 2022).

Die Ursachen der OUD sind multifaktoriell und beruhen auf komplexen Wechselwirkungen zwischen sozialen, psychologischen, biologischen und genetischen Faktoren (Lee et al. 2021).

Die Leitlinien empfehlen einen multidisziplinären Ansatz in der OUD-Therapie (Ayoo et al. 2020, 146–147; Dowell et al. 2016). Neben medikamentengestützter Behandlung (Buprenorphin oder Methadon), präventiver Primärversorgung, psychosozialer Unterstützung und fachärztlicher Betreuung, sollten die Betroffenen eine Überwachung des Substanzkonsums mit regelmäßiger Evaluierung der Indikation, einschließlich Urinuntersuchungen, bekommen (ebd.).

In den Vereinigten Staaten nahmen während der Schwangerschaft etwa 7% Opiode ein (Dijkzeul et al. 2022). Eine OUD während der Schwangerschaft ist mit erheblichen mütterlichen, fetalen und neonatalen Risiken verbunden (Seligman et al. 2022). Die medikamentöse Therapie mit Buprenorphin und zusätzlicher psychosozialer Begleitung ist dabei das bevorzugte Behandlungskonzept (Seligman et al. 2022; Rausgaard et al. 2020).

Durch die steigenden OUD-Raten bei Schwangeren ist es auch zu einer Zunahme von NOWS gekommen (Patrick et al. 2020). Die optimale Versorgung, sowohl für OUD als auch für NOWS, wird durch ein geschultes multidisziplinäres Team gewährleistet (Wiles et al. 2014). Im Mittelpunkt der NOWS-Therapie sollte die individualisierte nicht-pharmakologische Versorgung stehen (Jansson 2022). Bei signifikanter NOWS-Symptomatik wird eine kurzfristige pharmakologische Therapie mit Morphin oder Methadon empfohlen (ebd.). Bei nicht ausreichender Monotherapie hat sich zur Besserung der Symptomatik die zusätzliche Gabe von Clonidin bewährt (ebd.).

Zur Beurteilung und Behandlung von Neugeborenen mit NOWS dienen standardisierte Protokolle, die nachweislich das Outcome positiv beeinflussen (Wachman et al. 2018a).

Bei der Behandlung von NOWS müssen auch mütterliche Probleme, wie psychische Erkrankungen, Gewalt in der Partnerschaft und eingeschränkter Zugang zur Gesundheitsversorgung, berücksichtigt werden, um die Mutter-Kind-Beziehung zu gewährleisten, die für eine gesunde Entwicklung des Kindes notwendig ist (Jansson 2022; Patrick et al. 2020, 9; Shan et al. 2020; Anbalagan und Mendez 2022).

Die Eltern und Betreuer:innen befinden sich oft in einer Situation unzureichender Unterstützung, daher sollten nach dem Krankenhausaufenthalt eine adäquate Nachsorge sowie Betreuungs- und Beratungsmöglichkeiten folgen (Jansson 2022; Patrick et al. 2020, 9; Shan et al. 2020; Anbalagan und Mendez 2022).

Zusammenfassend sollten Prävention, weniger Opioidverschreibungen, mehr Screenings in der frühen Schwangerschaftsvorsorge, Standardisierung der Behandlungsleitlinien, flächendeckender Zugang zu MOUD und bessere psychosoziale Unterstützung der Familien lösungsorientierte Ziele für die Zukunft sein (Martins et al. 2019; Nielsen et al. 2020; Mücke et al. 2017; Rausgaard et al. 2020).

10 Anregungen für weiterführende Arbeiten

In der aktuellen Literatur existiert große Heterogenität bezüglich der Therapie von NOWS (Kelly et al. 2020). Hierbei mangelt es an validierten Behandlungsleitlinien sowie standardisierten Beurteilungs- und Behandlungsprotokollen (ebd.). Zukünftige Forschung müsse sich auf die Entwicklung von Leitlinien und die weltweite Standardisierung fokussieren (Martins et al. 2019; Wachman et al. 2018b).

Dazu wurde ein internationales multidisziplinäres Gremium eingerichtet, um ein konsens- und evidenzbasiertes „Neonatal Opioid Withdrawal Syndrome Core Outcome Set“ (NOWS-COS) zur Verwendung in Studien und in der klinischen Praxis zu entwickeln (Kelly et al. 2020). Das NOWS-COS muss noch klinisch validiert werden mit der Hoffnung, dass seine Implementierung die Heterogenität verringert und den Vergleich zukünftiger Studien erleichtert, um somit insgesamt die Qualität der Versorgung zu verbessern (ebd.).

Die pränatale Opioidexposition hat potenziell lebenslange Auswirkungen und dennoch

liegen derzeit keine Langzeit-Follow-up-Studien vor (Yen und Davis 2022; Seligman et al. 2022). Es besteht also erheblicher Forschungsbedarf über die Langzeitfolgen der intrauterinen Opioidexposition (ebd.).

Frühere politische Ansätze, wie der sogenannte „Krieg gegen die Drogen“, war auch ein „Krieg gegen die Betroffenen“ (Pickard und Lee 2021). Denjenigen, die in einem schwer zu durchbrechenden Suchtkreislauf gefangen waren, wurde eher mit Verachtung als mit Mitgefühl und Verständnis begegnet (ebd.).

Friedman et al. weisen darauf hin, dass die Entkriminalisierung des Drogenkonsums sowohl die Stigmatisierung der Konsument:innen als auch die Sterblichkeit reduzieren könnte (Friedman et al. 2022).

Sowohl auf therapeutischer als auch auf präventiver Ebene könnte eine Lösung darin bestehen, Aufklärung und Schulung des medizinischen Personals, aber auch der Patient:innen zu verbessern (Damiescu et al. 2021, 104). Bewusstseinsbildung ist möglicherweise eine der wirksamsten Methoden zur Bekämpfung der Opioid-Epidemie (Damiescu et al. 2021).

Die meisten Studien haben sich in der Vergangenheit auf die Behandlung konzentriert (ebd.). Es ist jedoch auch wichtig, die sozialen, kulturellen und ökonomischen Faktoren zu untersuchen, die zur Opioidkonsumstörung beitragen (ebd.).

Verschiedene Risikofaktoren werden mit erhöhtem Opioidkonsum, Missbrauch, Überdosierung sowie Todesfällen in Verbindung gebracht (Damiescu et al. 2021; Friedman et al. 2020). Dazu haben mehrere Untersuchungen Zusammenhänge zwischen den sozialen und wirtschaftlichen Faktoren beschrieben (ebd.). Einerseits können Armut, Hoffnungslosigkeit, schlechte Arbeitsbedingungen und Traumata mit einem erhöhten Opioidkonsum in Verbindung gebracht werden, andererseits kann der Arbeitsplatz eine weitere Ursache sein (ebd.). Auf wirtschaftlicher Ebene könnte die Opioidkrise ein Resultat einer neoliberalen Politik sein, in der der Leistungsdruck am Arbeitsplatz stetig zunimmt (ebd.). Auf kultureller Ebene könnten die Menschen neoliberale Ideologien internalisiert haben, zum Beispiel, dass der Körper Kapital ist, dessen Leistungsfähigkeit um jeden Preis erhalten oder sogar gesteigert werden muss, auch mit chronischen Schmerzen (ebd.).

Eine weitere Anregung zur Vertiefung der wissenschaftlichen Auseinandersetzung mit der Opioid-Epidemie besteht in der aktuellen Entwicklung des gesteigerten Tilidin-Konsums am Beispiel Deutschlands.

Bei Tilidin handelt es sich um ein verschreibungspflichtiges Opioidanalgetikum mit einer fünfmal schwächeren Wirkung als Morphin, das durch Mischkonsum mit Alkohol zu einem euphorischen Rausch führen kann (Glaeske 2021, 154).

Die Verschreibungen von Tilidin sind seit 2018 bei den 15- bis 20-Jährigen, im Vergleich zu den vergangenen Jahren, um das 40-fache bei männlichen Jugendlichen und um das 20-fache bei weiblichen Jugendlichen angestiegen (Glaeske 2021, 155).

Für den Anstieg der Verordnungshäufigkeit in dieser Altersgruppe gibt es keine medizinische Evidenz, daher muss als mögliche Ursache für diese Entwicklung der Missbrauch von Tilidin in Betracht gezogen werden (Glaeske 2021, 156).

Da gerade jugendliche Fans ihre musikalischen Vorbilder und ihr Verhalten imitieren, kann die Verherrlichung des Tilidinabusus in der aktuellen Rapszene mit ein Grund für diese Entwicklung sein (ebd.). In den Texten werden die Wirkungen positiv inszeniert, sodass diese sich wie illegale Werbung für den Missbrauch verschreibungspflichtiger Arzneimittel lesen (ebd.).

Da dies zu Abhängigkeiten führen kann, wäre im Sinne des Jugendschutzes zu empfehlen, diese gesellschaftliche Entwicklung zu beobachten und gegebenenfalls notwendige Maßnahmen zur Prävention zu ergreifen.

Nationalstaatliche und wirtschaftliche Strukturen, primär die des Gesundheitswesens, müssten mit dem Ziel zusammenarbeiten, sowohl kurz- als auch längerfristig präventive und kurative Lösungen zu finden, um die Opioid-Epidemie als gesamtgesellschaftliches Phänomen zu bekämpfen (Yen und Davis 2022).

Abschließend kann festgehalten werden, dass es noch enormen Handlungsbedarf in der Forschung, in dem interdisziplinären Umgang mit der Opioid-Epidemie und der Ausweitung von vorbeugenden und therapeutischen Bewältigungsansätzen gibt.

11 Literaturverzeichnis

- Anbalagan, Saminathan/Mendez, Magda D. (2022). StatPearls. Neonatal Abstinence Syndrome. Treasure Island (FL).
- Artner, Juraj/Hofbauer, Hannes/Steffen, Peter R. P. (2020). *Medikamente in der Schmerztherapie*. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg.
- Ayoo, Kennedy/Mikhaeil, John/Huang, Alexander/Wąsowicz, Marcin (2020). The opioid crisis in North America: facts and future lessons for Europe. *Anaesthesiology intensive therapy* 52 (2), 139–147. <https://doi.org/10.5114/ait.2020.94756>.
- Beck, Andrew F./Edwards, Erika M./Horbar, Jeffrey D./Howell, Elizabeth A./McCormick, Marie C./Pursley, DeWayne M. (2020). The color of health: how racism, segregation, and inequality affect the health and well-being of preterm infants and their families. *Pediatric research* 87 (2), 227–234. <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0513-6>.
- Beubler, Eckhard (2020a). *Schmerztherapie mit Opioiden*. In: Eckhard Beubler (Hg.). *Kompendium der medikamentösen Schmerztherapie*. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg, 45–92.
- Beubler, Eckhard (Hg.) (2020b). *Kompendium der medikamentösen Schmerztherapie*. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg.
- Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control (2022). *Death Rate Maps & Graphs | Drug Overdose | CDC Injury Center*. Online verfügbar unter <https://www.cdc.gov/drugoverdose/deaths/index.html> (abgerufen am 04.12.2022).
- Damiescu, Roxana/Banerjee, Mita/Lee, David Y. W./Paul, Norbert W./Efferth, Thomas (2021). Health(care) in the Crisis: Reflections in Science and Society on Opioid Addiction. *International journal of environmental research and public health* 18 (1). <https://doi.org/10.3390/ijerph18010341>.
- Dijkzeul, Annet J. C. M./Tiemeier, Henning/Volovici, Victor (2022). Opioid Exposure During Pregnancy and Child Cognitive Outcomes-The Importance of Defining the Study Base. *JAMA network open* 5 (7), e2222431. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.22431>.
- Dowell, Deborah/Haegerich, Tamara M./Chou, Roger (2016). *CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain - United States, 2016*. MMWR.

Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report.

Recommendations and reports 65 (1), 1–49.

<https://doi.org/10.15585/mmwr.rr6501e1>.

- Dube, Shanta R./Felitti, Vincent J./Dong, Maxia/Chapman, Daniel P./Giles, Wayne H./Anda, Robert F. (2003). Childhood abuse, neglect, and household dysfunction and the risk of illicit drug use: the adverse childhood experiences study. *Pediatrics* 111 (3), 564–572. <https://doi.org/10.1542/peds.111.3.564>.
- Dydyk, Alexander M./Jain, Nitesh K./Gupta, Mohit (2022). *Opioid Use Disorder*. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing.
- Falkai, Peter (Hg.) (2022). *Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie*. 7. Aufl. Stuttgart, Thieme.
- Fischer, Frank M./Möller, Christoph (2020). *Sucht, Trauma und Bindung bei Kindern und Jugendlichen*. 2. Aufl. Stuttgart, Verlag W. Kohlhammer.
- Fishman, Boris/Daniel, Sharon/Koren, Gideon/Lunenfeld, Eitan/Levy, Amalia (2019). Pregnancy outcome following opioid exposure: A cohort study. *PloS one* 14 (7), e0219061. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219061>.
- Florence, Curtis/Luo, Feijun/Rice, Ketra (2021). The economic burden of opioid use disorder and fatal opioid overdose in the United States, 2017. *Drug and alcohol dependence* 218, 108350. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.108350>.
- Friedman, Samuel R./Krawczyk, Noa/Perlman, David C./Mateu-Gelabert, Pedro/Ompad, Danielle C./Hamilton, Leah/Nikolopoulos, Georgios/Guarino, Honoria/Cerdá, Magdalena (2020). The Opioid/Overdose Crisis as a Dialectics of Pain, Despair, and One-Sided Struggle. *Frontiers in public health* 8, 540423. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.540423>.
- Friedman, Samuel R./Perlman, David C./DiClemente, Ralph J. (2022). Editorial: The outbreak and sequelae of the increase in opioid use in the United States, Canada, and beyond. *Frontiers in sociology* 7, 1023531. <https://doi.org/10.3389/fsoc.2022.1023531>.
- Gardner, E. A./McGrath, S. A./Dowling, D./Bai, D. (2022). The Opioid Crisis: Prevalence and Markets of Opioids. *Forensic science review* 34 (1), 43–70.

- Garstang, Joanna J./Sidebotham, Peter (2019). Qualitative analysis of serious case reviews into unexpected infant deaths. *Archives of disease in childhood* 104 (1), 30–36. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-315156>.
- Geisslinger, Gerd/Menzel, Sabine/Gudermann, Thomas/Hinz, Burkhard/Ruth, Peter (2020). *Mutschler Arzneimittelwirkungen. Pharmakologie – Klinische Pharmakologie – Toxikologie*. 11. Aufl. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart.
- Gibbs, J./Newson, T./Williams, J./Davidson, D. C. (1989). Naloxone hazard in infant of opioid abuser. *Lancet (London, England)* 2 (8655), 159–160. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(89\)90214-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(89)90214-6).
- Glaeske, Gerd (2021). *Auf Kosten der Patienten? Kritische Kommentare zur Pharmaindustrie*. Frankfurt am Main, Mabuse-Verlag.
- Gortner, Ludwig (2017). *Betreuung drogenabhängiger Schwangerer und ihrer Neugeborenen*. Springer Medizin Verlag.
- Hagemeier, Nicholas E. (2018). Introduction to the opioid epidemic: the economic burden on the healthcare system and impact on quality of life. *The American journal of managed care* 24 (10 Suppl), S200-S206.
- Hall, Eric S./Wexelblatt, Scott L./Crowley, Moira/Grow, Jennifer L./Jasin, Lisa R./Klebanoff, Mark A./McClead, Richard E./Meinzen-Derr, Jareen/Mohan, Vedagiri K./Stein, Howard/Walsh, Michele C. (2015). Implementation of a Neonatal Abstinence Syndrome Weaning Protocol: A Multicenter Cohort Study. *Pediatrics* 136 (4), e803-10. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-1141>.
- Häuser, Winfried/Petzke, Frank/Radbruch, Lukas (2020). Die US-amerikanische Opioidepidemie bedroht Deutschland. *Schmerz (Berlin, Germany)* 34 (1), 1–3. <https://doi.org/10.1007/s00482-019-00441-0>.
- Healthcare Cost and Utilization Project (2021). *NAS Among Newborn Hospitalizations - HCUP Fast Stats*. Online verfügbar unter <https://www.hcup-us.ahrq.gov/faststats/NASServlet?setting1=IP> (abgerufen am 04.12.2022).
- Hedegaard, Holly/Miniño, Arialdi M./Warner, Margaret (2020). Drug Overdose Deaths in the United States, 1999-2018. *NCHS data brief* (356), 1–8.

- Hedegaard, Holly/Miniño, Arialdi/Spencer, Merianne Rose/Warner, Margaret (2021). Drug Overdose Deaths in the United States, 1999–2020. <https://doi.org/10.15620/cdc:112340>.
- Hein, Lutz/Fischer, Jens W. (2020). Taschenatlas Pharmakologie. Stuttgart, Georg Thieme Verlag.
- Hering, Werner/Ihmsen, Harald (2018). Opioide. In: Wolfram Wilhelm (Hg.). Praxis der Anästhesiologie. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg, 101–112.
- Hirai, Ashley H./Ko, Jean Y./Owens, Pamela L./Stocks, Carol/Patrick, Stephen W. (2021). Neonatal Abstinence Syndrome and Maternal Opioid-Related Diagnoses in the US, 2010-2017. *JAMA* 325 (2), 146–155. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.24991>.
- Howard, Mary Beth/Schiff, Davida M./Penwill, Nicole/Si, Wendy/Rai, Anjali/Wolfgang, Tahlia/Moses, James M./Wachman, Elisha M. (2017). Impact of Parental Presence at Infants' Bedside on Neonatal Abstinence Syndrome. *Hospital pediatrics* 7 (2), 63–69. <https://doi.org/10.1542/hpeds.2016-0147>.
- Jansson, Lauren M. (2022). Neonatal abstinence syndrome - UpToDate. Online verfügbar unter https://www-1uptodate-1com-1g85pdqjp0002.han.medunigraz.at/contents/neonatal-abstinence-syndrome?search=nas&source=search_result&selectedTitle=1~65&usage_type=default&display_rank=1#H630611183 (abgerufen am 19.11.2022).
- Jilani, Shahla M./Jordan, Chloe J./Jansson, Lauren M./Davis, Jonathan M. (2021). Definitions of neonatal abstinence syndrome in clinical studies of mothers and infants: an expert literature review. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association* 41 (6), 1364–1371. <https://doi.org/10.1038/s41372-020-00893-8>.
- Johnson, K./Gerada, C./Greenough, A. (2003). Treatment of neonatal abstinence syndrome. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* 88 (1), F2-5. <https://doi.org/10.1136/fn.88.1.f2>.
- Kelly, Lauren E./Shan, Flora/MacVicar, Sonya/Czaplinksi, Emily/Moulsdale, Wendy/Simpson, Sarah/Allegaert, Karel/Jansson, Lauren M./Offringa, Martin (2020). A Core Outcome Set for Neonatal Opioid Withdrawal Syndrome. *Pediatrics* 146 (1). <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0018>.

- Kocherlakota, Prabhakar (2014). Neonatal abstinence syndrome. *Pediatrics* 134 (2), e547-61. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-3524>.
- Lee, Byungkyu/Zhao, Wanying/Yang, Kai-Cheng/Ahn, Yong-Yeol/Perry, Brea L. (2021). Systematic Evaluation of State Policy Interventions Targeting the US Opioid Epidemic, 2007-2018. *JAMA network open* 4 (2), e2036687. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.36687>.
- Luo, Feijun/Li, Mengyao/Florence, Curtis (2021). State-Level Economic Costs of Opioid Use Disorder and Fatal Opioid Overdose - United States, 2017. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* 70 (15), 541–546. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7015a1>.
- MacMillan, Kathryn Dee L./Rendon, Cassandra P./Verma, Kanak/Riblet, Natalie/Washer, David B./Volpe Holmes, Alison (2018). Association of Rooming-in With Outcomes for Neonatal Abstinence Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA pediatrics* 172 (4), 345–351. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.5195>.
- Majić, Tomislav/Kienast, Thorsten/Heinz, Andreas/Soyka, Michael (2016). Drogen- und Medikamentenabhängigkeit. In: Hans-Jürgen Möller/Gerd Laux/Hans-Peter Kapfhammer (Hg.). *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie*. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg, 1–51.
- Martins, Fábio/Oppolzer, David/Santos, Catarina/Barroso, Mário/Gallardo, Eugenia (2019). Opioid Use in Pregnant Women and Neonatal Abstinence Syndrome-A Review of the Literature. *Toxics* 7 (1). <https://doi.org/10.3390/toxics7010009>.
- Meek, Joan Younger/Noble, Lawrence (2022). Policy Statement: Breastfeeding and the Use of Human Milk. *Pediatrics* 150 (1). <https://doi.org/10.1542/peds.2022-057988>.
- Mücke, S./Nagel, M./Siedentopf, J./Bührer, C./Hüseman, D. (2017). Das neonatale Abstinenzsyndrom: Erfahrungen eines regionalen Zentrums über einen Zeitraum von zwölf Jahren. *Klinische Padiatrie* 229 (1), 32–39. <https://doi.org/10.1055/s-0042-115300>.
- Nelson, Leah F./Yocum, Victoria K./Patel, Keisha D./Qeadan, Fares/Hsi, Andrew/Weitzen, Sherry (2020). Cognitive Outcomes of Young Children After Prenatal Exposure to Medications for Opioid Use Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA network open* 3 (3), e201195. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.1195>.

- Nielsen, Timothy/Bernson, Dana/Terplan, Mishka/Wakeman, Sarah E./Yule, Amy M./Mehta, Pooja K./Bharel, Monica/Diop, Hafsatou/Taveras, Elsie M./Wilens, Timothy E./Schiff, Davida M. (2020). Maternal and infant characteristics associated with maternal opioid overdose in the year following delivery. *Addiction* (Abingdon, England) 115 (2), 291–301. <https://doi.org/10.1111/add.14825>.
- Patrick, Stephen W./Barfield, Wanda D./Poindexter, Brenda B. (2020). Neonatal Opioid Withdrawal Syndrome. *Pediatrics* 146 (5). <https://doi.org/10.1542/peds.2020-029074>.
- Patrick, Stephen W./Faherty, Laura J./Dick, Andrew W./Scott, Theresa A./Dudley, Judith/Stein, Bradley D. (2019). Association Among County-Level Economic Factors, Clinician Supply, Metropolitan or Rural Location, and Neonatal Abstinence Syndrome. *JAMA* 321 (4), 385–393. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.20851>.
- Pickard, A. Simon/Lee, Todd A. (2021). Combating the opioid epidemic in the United States. *Drugs in context* 10. <https://doi.org/10.7573/dic.2021-10-7>.
- Preuss, Ulrich W./Wurst, Friedrich M./Wong, Jessica Wei Mooi (2020). Die Opioidkrise in den USA: Ausmaß, Ursachen, Gegenmaßnahmen und die europäische Situation im Vergleich. *Suchttherapie* 21 (02), 85–97. <https://doi.org/10.1055/a-1153-3988>.
- Rauschert, Christian/Möckl, Justin/Seitz, Nicki-Nils/Wilms, Nicolas/Olderbak, Sally/Kraus, Ludwig (2022a). The Use of Psychoactive Substances in Germany—Findings From the Epidemiological Survey of Substance Abuse 2021. *Deutsches Arzteblatt international* (Forthcoming). <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2022.0244>.
- Rauschert, Christian/Seitz, Nicki-Nils/Olderbak, Sally/Pogarell, Oliver/Dreischulte, Tobias/Kraus, Ludwig (2022b). Subtypes in Patients Taking Prescribed Opioid Analgesics and Their Characteristics: A Latent Class Analysis. *Frontiers in psychiatry* 13, 918371. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.918371>.
- Rausgaard, Nete Lundager Klokke/Ibsen, Inge Olga/Jørgensen, Jan Stener/Lamont, Ronald Francis/Ravn, Pernille (2020). Management and monitoring of opioid use in pregnancy. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 99 (1), 7–15. <https://doi.org/10.1111/aogs.13677>.
- Rees, Philippa/Stilwell, Philippa Anna/Bolton, Chrissy/Akillioglu, Merve/Carter, Ben/Gale, Chris/Sutcliffe, Alastair (2020). Childhood Health and Educational Outcomes After Neonatal Abstinence Syndrome: A Systematic Review and Meta-

analysis. *The Journal of pediatrics* 226, 149-156.e16.

<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.07.013>.

Rosner, Bastian/Neicun, Jessica/Yang, Justin Christopher/Roman-Urrestarazu, Andres (2019). Opioid prescription patterns in Germany and the global opioid epidemic: Systematic review of available evidence. *PloS one* 14 (8), e0221153.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221153>.

Santo, Thomas/Clark, Brodie/Hickman, Matt/Grebely, Jason/Campbell, Gabrielle/Sordo, Luis/Chen, Aileen/Tran, Lucy Thi/Bharat, Chrianna/Padmanathan, Prianka/Cousins, Grainne/Dupouy, Julie/Kelty, Erin/Muga, Roberto/Nosyk, Bohdan/Min, Jeong/Pavarin, Raimondo/Farrell, Michael/Degenhardt, Louisa (2021). Association of Opioid Agonist Treatment With All-Cause Mortality and Specific Causes of Death Among People With Opioid Dependence: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA psychiatry* 78 (9), 979–993.

<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.0976>.

Schiff, Davida M./Nielsen, Timothy/Terplan, Mishka/Hood, Malena/Bernson, Dana/Diop, Hafsatou/Bhareel, Monica/Wilens, Timothy E./LaRochelle, Marc/Walley, Alexander Y./Land, Thomas (2018). Fatal and Nonfatal Overdose Among Pregnant and Postpartum Women in Massachusetts. *Obstetrics and gynecology* 132 (2), 466–474.

<https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002734>.

Seligman, Neil S./Rosenthal, Emily/Berghella, Vincenzo (2022). Overview of management of opioid use disorder during pregnancy - UpToDate. Online verfügbar unter https://www-1uptodate-1.com-1g85pdqig003b.han.medunigraz.at/contents/overview-of-management-of-opioid-use-disorder-during-pregnancy?search=schwangerschaft%20opioid&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H2 (abgerufen am 19.11.2022).

Seyler, Thomas/Giraudon, Isabelle/Noor, André/Mounteney, Jane/Griffiths, Paul (2021). Is Europe facing an opioid epidemic: What does European monitoring data tell us? *European journal of pain* (London, England) 25 (5), 1072–1080.

<https://doi.org/10.1002/ejp.1728>.

Shan, Flora/MacVicar, Sonya/Allegaert, Karel/Offringa, Martin/Jansson, Lauren M./Simpson, Sarah/Mouldsdale, Wendy/Kelly, Lauren E. (2020). Outcome reporting in neonates experiencing withdrawal following opioid exposure in pregnancy: a systematic review. *Trials* 21 (1), 262. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-4183-9>.

- Soyka, Michael (2016). *Medikamentenabhängigkeit. Entstehungsbedingungen - Klinik - Therapie ; mit 42 Tabellen*. Stuttgart, Schattauer.
- van Zee, Art (2009). The promotion and marketing of oxycontin: commercial triumph, public health tragedy. *American journal of public health* 99 (2), 221–227.
<https://doi.org/10.2105/AJPH.2007.131714>.
- Velez, Martha/Jansson, Lauren M. (2008). The Opioid dependent mother and newborn dyad: non-pharmacologic care. *Journal of addiction medicine* 2 (3), 113–120.
<https://doi.org/10.1097/ADM.0b013e31817e6105>.
- Wachman, Elisha M./Grossman, Matthew/Schiff, Davida M./Philipp, Barbara L./Minear, Susan/Hutton, Elizabeth/Saia, Kelley/Nikita, Fnu/Khattab, Ahmad/Nolin, Angela/Alvarez, Crystal/Barry, Karan/Combs, Ginny/Stickney, Donna/Driscoll, Jennifer/Humphreys, Robin/Burke, Judith/Farrell, Camilla/Shrestha, Hira/Whalen, Bonny L. (2018a). Quality improvement initiative to improve inpatient outcomes for Neonatal Abstinence Syndrome. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association* 38 (8), 1114–1122. <https://doi.org/10.1038/s41372-018-0109-8>.
- Wachman, Elisha M./Schiff, Davida M./Silverstein, Michael (2018b). Neonatal Abstinence Syndrome: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA* 319 (13), 1362–1374.
<https://doi.org/10.1001/jama.2018.2640>.
- Wen, Xuerong/Wang, Shuang/Lewkowitz, Adam K./Ward, Kristina E./Brousseau, Erin Christine/Meador, Kimford J. (2021). Maternal Complications and Prescription Opioid Exposure During Pregnancy: Using Marginal Structural Models. *Drug safety* 44 (12), 1297–1309. <https://doi.org/10.1007/s40264-021-01115-6>.
- Wikipedia (Hrsg.) (2022a). Buprenorphin. Online verfügbar unter <https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Buprenorphin&oldid=220015762> (abgerufen am 07.12.2022).
- Wikipedia (Hrsg.) (2022b). Fentanyl. Online verfügbar unter <https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Fentanyl&oldid=227860669> (abgerufen am 07.12.2022).
- Wikipedia (Hrsg.) (2022c). Heroin. Online verfügbar unter <https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Heroin&oldid=227980284> (abgerufen am 07.12.2022).

- Wikipedia (Hrsg.) (2022d). Methadon. Online verfügbar unter <https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Methadon&oldid=226040921> (abgerufen am 07.12.2022).
- Wikipedia (Hrsg.) (2022e). Naloxon. Online verfügbar unter <https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Naloxon&oldid=220175136> (abgerufen am 07.12.2022).
- Wikipedia (Hrsg.) (2022f). Naltrexon. Online verfügbar unter <https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Naltrexon&oldid=226414586> (abgerufen am 07.12.2022).
- Wikipedia (Hrsg.) (2022g). Oxycodon. Online verfügbar unter <https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Oxycodon&oldid=226771544> (abgerufen am 07.12.2022).
- Wiles, Jason R./Isemann, Barbara/Ward, Laura P./Vinks, Alexander A./Akinbi, Henry (2014). Current management of neonatal abstinence syndrome secondary to intrauterine opioid exposure. *The Journal of pediatrics* 165 (3), 440–446. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.05.010>.
- Wolter, Dirk (2020). Verordnungshäufigkeit, Missbrauch und Abhängigkeit von Benzodiazepinen, Z-Substanzen und Opioidanalgetika. *Suchttherapie* 21 (02), 66–75. <https://doi.org/10.1055/a-1125-3033>.
- World Health Organization (2022). ICD(International Classification of Diseases). Online verfügbar unter <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>.
- Yen, Elizabeth/Davis, Jonathan M. (2022). The immediate and long-term effects of prenatal opioid exposure. *Frontiers in Pediatrics* 10. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.1039055>.
- Yesil, Nevriye A. (Hg.) (2021). *Drogen haben kurze Beine*. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg.
- Zankl, Angelika/Martin, Jill/Davey, Jane G./Osborn, David A. (2021). Opioid treatment for opioid withdrawal in newborn infants. *The Cochrane database of systematic reviews* 7, CD002059. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002059.pub4>.